

Systèmes aromatiques à 10 électrons π dérivés de l'aza-3a pentalène. VIII.
Recherches dans la série du pyrazolo[3,2-*c*]-s-triazole (1)

Rosa-Maria Claramunt (a), José-Maria Fabregà (a) et José Elguero (b)

(a) Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias,
Avenida del Generalísimo Franco, Barcelona-14, Spain

et

(b) Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier-Cedex, France

Reçu le 8 février 1974

On montre que l'action des β -cétoesters sur les diamino-1,2 triazoles-1,3,4 permet d'obtenir des pyrazolo[3,2-*c*]-s-triazoles: en fonction de ce résultat on propose une structure dihydro-7,8 9*H*-s-triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazepinone-8 pour le produit intermédiaire de cette synthèse.

Poursuivant nos recherches sur les systèmes hétérocycliques à 10 électrons π dérivant de l'aza-3a pentalène (1,2), nous avons repris une synthèse d'imidazo[2,1-*c*] ou [1,2-*b*]-s-triazoles décrite par Gehlen et Drohla en 1970 (3), que l'on peut schématiser ainsi.

La réaction des diamino-1,2 triazoles-1,3,4 **1** avec l'acétylacétate d'éthyle peut conduire selon ces auteurs à deux produits, **2** et **3**: ils préfèrent la structure **2**, *s*-triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazepinones-6, en se basant sur la réactivité des monoamino *s*-triazoles avec l'acétylacétate d'éthyle. Le traitement par l'anhydride acétique à chaud,

transforme **2** en un dérivé acétylé, dont les auteurs n'ont pu déterminer s'il s'agit de **4** ou de **5**. L'hydrolyse alcaline conduit à un produit **6**, imidazo[2,1-*c*]-s-triazole, ou **7**, imidazo[1,2-*b*]-s-triazole.

Nous allons montrer que le produit final a la structure pyrazolo[3,2-*c*]-s-triazole (**9**) et que la séquence de réactions doit s'écrire de la façon suivante.

En effet les résultats de l'étude RMN (Table I) ont montré la présence d'un proton pyrazolique-4 (c'est-à-dire fixé sur un carbone ne possédant pas d'azote en α) vers 5.5 ppm.

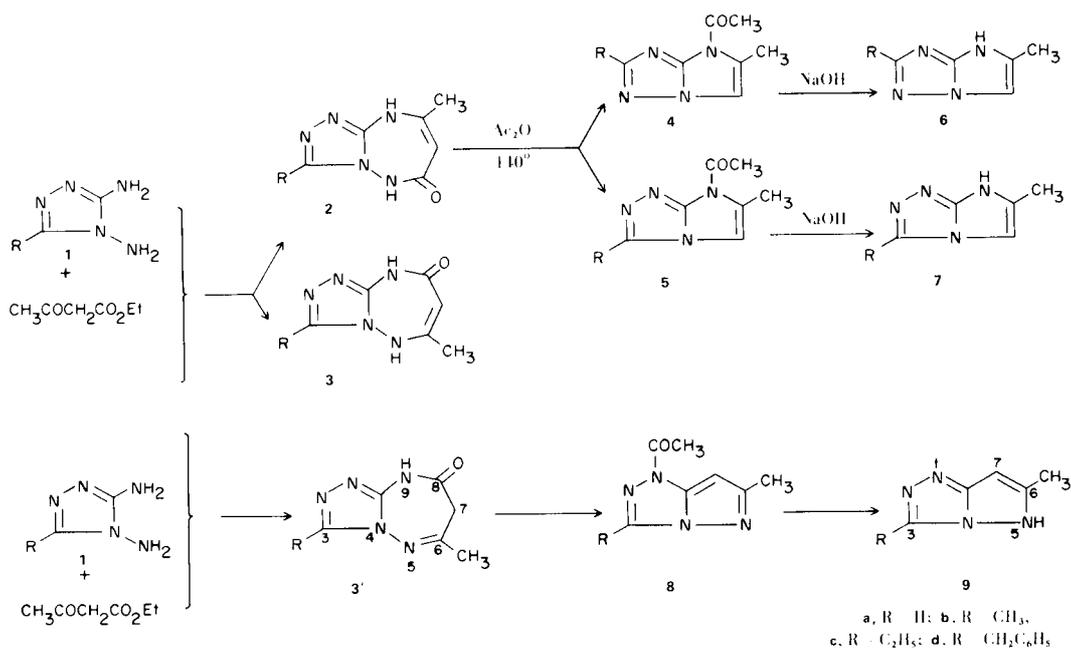


TABLEAU I

Spectres RMN et UV des R-3 méthyl-6 pyrazolo[3,2-c]-triazoles (9)

Produit	Solvant	CH ₃ en 6 (a)	R en 3	H ₇	NH (b)	Solvant	λ max (nm)	log ε
9a R = H	deuteriochloroforme	2.40	8.14	5.55	—	Isooctane	203, 254	(c)
	methanol-d ₄	2.33	8.42	5.60	—	Chloroforme	256	3.74
	DMSO-d ₆	2.26	8.71	5.55	12.0	Ethanol 95	205, 253	4.01, 3.79
	acide trifluoroacétique	2.65	8.97	6.42	—	Eau	198, 253	4.05, 3.74
	acide sulfurique	2.18	9.16	6.08	—			
9b R = CH ₃	deuteriochloroforme	2.40	2.60	5.50	10.1	Isooctane	203, 253	(c)
	methanol-d ₄	2.33	2.51	5.53	—	Chloroforme	255	3.79
	DMSO-d ₆	2.26	2.46	5.51	12.2	Ethanol 95	204, 254	3.85, 3.80
	acide trifluoroacétique	2.61	2.81	6.27	—	Eau	195, 254	4.09, 3.84
	acide sulfurique	2.26	2.66	6.10	—			
9c (4) R = C ₂ H ₅	deuteriochloroforme	2.40	1.43, 3.01	5.46	11.2	Isooctane	208, 253	4.04, 3.74
	DMSO-d ₆	2.25	1.33, 2.87	5.52	12.3	Eau	198, 253	3.92, 3.7

(a) Ce méthyle est couplé ($J \sim 0.5$ Hz) avec le proton H₇. (b) Signal très large. (c) Solution saturée.

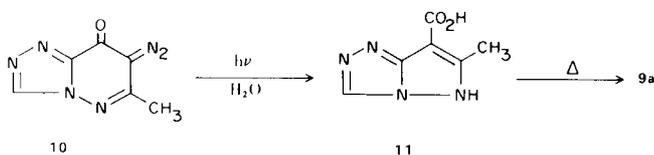
TABLEAU II

Spectres RMN et IR des acétyl-1 R-3 méthyl-6 pyrazolo[3,2-c]-s-triazoles (8)

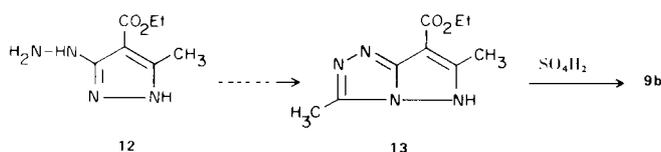
Produit	Solvant	CH ₃ en 6	N-COCH ₃	R en 3	H ₇	Conditions	ν C=O
8a R = H	deuteriochloroforme	2.38	2.60	8.15	6.10	KBr	1713
	DMSO-d ₆	2.32	2.57	9.09	6.08	Chloroforme	1723
8b R = CH ₃	deuteriochloroforme	2.38	2.55	2.57	6.06	KBr	1711
	DMSO-d ₆	2.33	2.55	2.57 (a)	6.06	Chloroforme	1716

(a) Doublet, $J = 0.5$ Hz.

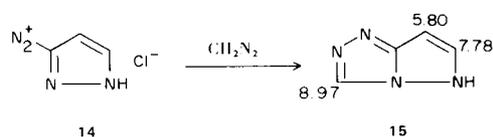
Ceci nous conduit à penser que les produits avaient une structure pyrazolique, **9**, plutôt qu'imidazolique, **6** ou **7**. Un examen de la bibliographie montra que les produits **9a** et **9b** avaient été préparés par d'autres voies. Ainsi Becker et Böttcher (5) par photolyse de la diazocétone **10** ont obtenu l'acide **11** dont la décarboxylation conduit à **9a**:



Le produit fond à 216-218°, comme le nôtre et son spectre RMN dans le méthanol-d₄ coïncide (6). Quant au produit **9b**, il avait été décrit dans un Brevet Kodak (7):



Les produits **9b** préparés à partir de **8** et de **13** sont identiques (8). Signalons enfin que le pyrazolo[3,2-c]-s-triazole non substitué **15** a été préparé par Reimlinger et Merenyi (9) par réaction entre le diazométhane et le sel de diazonium du pyrazole **14** (avec un rendement de $\sim 1\%$). Les valeurs des déplacements chimiques (dans le DMSO-d₆) qu'ils donnent (9) sont cohérents avec celles qui figurent dans la Table I:



Ayant ainsi établi sans ambiguïté la structure des produits **9**, reste à déterminer celle de leurs précurseurs **3** et **8**. La position du groupe acétyle est contrôlée thermodynamiquement dans le cas des azolides (10): nous pensons qu'il est situé sur N₁, vu que l'effet produit par l'introduction du groupe acétyle est plus important sur H₇ que sur H₃ (comparer les déplacements chimiques dans

TABLEAU III

Spectres RMN et IR des R-3 méthyl-6 dihydro-7,8 9H-s-triazolo[4,3-b][1,2,4]triazepinone-8 (**3'**)

Produit	Solvant	CH ₃ en 6	CH ₂ en 7	R en 3	NH ₉	ν C=O (KBr)
3'a (a) R = H	DMSO-d ₆	2.31	3.57	8.72	—	1700
	Pyridine-d ₅	2.20	3.61	8.73	—	
	acide trifluoroacétique	2.61	3.96	9.38	—	
3'b R = CH ₃	deuteriochloroforme	2.36	2.42	3.44	—	1690
	DMSO-d ₆	2.31	2.35	3.53	11.4 (b)	
	Pyridine-d ₅	2.25	2.46	3.65	8.7 (b)	
	acide trifluoroacétique	2.60	2.90	3.93	—	

(a) Ce produit est insoluble dans le deuteriochloroforme. (b) Signal très large.

le deutériochloroforme des produits **8a** et **9a**, Tables I et II).

Enfin, pour pouvoir obtenir le noyau pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazole il est nécessaire d'avoir l'enchaînement N₄-N₅ = C₆-CH₃, c'est pourquoi nous avons attribué à la triazepinone la structure **3'** (11) avec le carbonyle à côté du C-amino (triazepinone-8): dans tous les solvants utilisés le seul tautomère présent est le dihydro-7,8 (**3'**) (Table III) (on n'observe aucun signal attribuable au tautomère **3**). La transformation **3'** → **9** correspond formellement à la perte d'une molécule d'acide cyanique: le mécanisme de cette réaction fera l'objet d'un travail postérieur (13).

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthyl-6 dihydro-7,8 9H-s-triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazepinone-8 (**3'a**).

On chauffe à reflux pendant 3h. 1/2, 3.55 g de **1a**.HBr (14) (19.7 millimoles), 1.88 g d'acétate de sodium anhydre (22.9 millimoles) et 10 ml d'acétylacétate d'éthyle. Le solide séparé par refroidissement est filtré et lavé à l'alcool. On traite le produit avec 10 ml d'eau et par filtration l'on obtient 2.48 g de **3'a**, F = 253-255° (dec), Rdt. 76%. Recristallisé dans un mélange ethanol/eau (9/1) le point de fusion est 260-263° (dec).

Anal. Calc. pour C₆H₇ON₅: C, 43.63; H, 4.27; N, 42.41. Tr.: C, 43.86; H, 4.10; N, 42.09.

Acétyl-1 méthyl-6 pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazole (**8a**).

On chauffe 1 h. à reflux 1.40 g de **3'a** (8.48 millimoles) dans 7.5 ml d'anhydride acétique. On évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (support Kieselgel Merck 7734, 0.05-0.2 mm; éluant: chloroforme). On obtient 0.80 g de **8a**, F = 143-145°, Rdt. 57%.

Anal. Calc. pour C₇H₈ON₄: C, 51.21; H, 4.91; N, 34.13. Tr.: C, 51.40; H, 5.08; N, 34.18.

Méthyl-6 5H-pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazole (**9a**).

On chauffe pendant 10 minutes 0.32 g de **8a** (1.9 millimoles) avec 3.1 ml de NaOH 3%. En refroidissant précipitent 0.14 g de **9a**, F = 217-219° (dec) (eau), Rdt. 63%.

Anal. Calc. pour C₅H₆N₄: C, 49.17; H, 4.95; N, 45.88. Tr.: C, 48.72; H, 5.07; N, 45.60.

Diméthyl-3,6 dihydro-7,8 9H-s-triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazepinone-8 (**3'b**).

On chauffe à reflux pendant 3 h. 1/2 un mélange de 4.20 g de **1b**.HBr (14) (21.6 millimoles), 1.88 g d'acétate de sodium anhydre (22.9 millimoles) et 9 ml d'acétylacétate d'éthyle. Le solide qui se sépare en refroidissant est filtré et lavé à l'éthanol. Le produit ainsi obtenu est traité avec 5 ml d'eau froide. On filtre et l'on obtient 2.50 g de **3'b**, F = 273-274° (dec), Litt.: F = 272-274° (3), Rdt. 65%.

Anal. Calc. pour C₇H₉ON₅: C, 46.92; H, 5.06; N, 39.09. Tr.: C, 47.11; H, 4.85; N, 39.33.

Acétyl-1 diméthyl-3,6 pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazole (**8b**).

On chauffe 1 h. à reflux 1.60 g de **3'b** (8.93 millimoles) avec 7 ml d'anhydride acétique. On évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (support Kieselgel Merck 7734, 0.05-0.2 mm; éluant: chloroforme). On obtient 0.96 g de **8b**, F = 110-112°, Litt.: F = 114° (3), Rdt. 60%.

Anal. Calc. pour C₈H₁₀ON₄: C, 53.92; H, 5.66. Tr.: C, 54.34; H, 5.41.

Diméthyl-3,6 5H-pyrazolo[3,2-*c*]-*s*-triazole (**9b**).

On chauffe pendant 10 min 0.68 g de **8b** (3.82 millimoles) dans 5.3 ml d'une solution aqueuse de NaOH 3%. On obtient un produit qu'on recristallise dans l'eau (0.305 g), F = 214-216° (dec), Litt.: F = 217-218° (3), Rdt. 63%.

Anal. Calc. pour C₆H₈N₄: C, 52.92; H, 5.92; N, 41.15. Tr.: C, 52.70; H, 6.08; N, 41.12.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Publication précédente de cette série: R. Faure, E. J. Vincent et J. Elguero, *Tetrahedron Letters*, 2703 (1973).
- (2) J. Elguero, R. Jacquier et S. Mignonac-Mondon, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 411 (1973).
- (3) H. Gehlen et R. Drohla, *Arch. Pharm.*, **303**, 709 (1970).
- (4) Nous remercions M. le Professeur Gehlen de nous avoir envoyé un échantillon du produit **9c**, F = 161-162° (3).
- (5) H. G. O. Becker et H. Böttcher, *J. Prakt. Chem.*, **314**, 55 (1972).
- (6) Les valeurs données dans l'article cité (5) pour le produit **9a** sont décalées d'environ 0.45 ppm vers les champs faibles;

MM. Becker et Böttcher ont eu l'obligeance de nous communiquer que nos valeurs (Table I) sont correctes.

(7) J. B. Bailey, E. B. Knott et P. A. Marr, Brevet allemand 1810462 (2 Sept. 1971), *Chem. Abstr.*, **76**, 47395s (1972); et Brevet anglais 1252418 (3 Nov. 1971), *Chem. Abstr.*, **76**, 87186f (1972).

(8) Le point de fusion indiqué dans les Brevets (7) ($F = 190^\circ$) est erroné; le produit fond, comme l'indiquent Gehlen et Drohla (3) à $217-218^\circ$. Nous remercions le Dr. J. B. Bailey pour l'envoi d'un échantillon du produit **9b**.

(9) H. Reimlinger et R. Merényi, *Chem. Ber.*, **103**, 3284 (1970).

(10) R. A. Olofson et R. V. Kendall, *J. Org. Chem.*, **35**, 2246 (1970).

(11) Dans un travail récent Kochhar (12) propose les structures

2d et **3d** (**d**, $R = CH_2C_6H_5$) pour les produits respectivement majoritaire et minoritaire, obtenus en faisant réagir le diamino-1,2-benzyl-5-triazole-1,3,4, **1d**, avec l'acétylacétate d'éthyle. Compte tenu de nos résultats avec $R = CH_3$, on peut penser que ces attributions sont erronées et que le produit majoritaire a la structure **3d**: des travaux sont en cours pour vérifier cette hypothèse (13).

(12) M. M. Kochhar, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 153 (1972).

(13) R. M. Claramunt, J. M. Fabrega et J. Elguero, résultats non publiés.

(14) A. Gaiter, *Gazz. Chim. Ital.*, **45** [1], 450 (1915).

English Summary.

It has been shown that the reaction of β -ketoesters with 1,2-diamino-1,3,4-triazoles affords pyrazolo[3,2-*c*]-s-triazoles. These results induces us to propose a 7,8-dihydro-9*H*-s-triazolo[4,3-*b*]-[1,2,4]triazepin-8-one structure for the intermediate in this synthesis.