

René Milcent et Catherine Redeuilh

Laboratoire de Pharmacochimie moléculaire, Université de Paris VII,
2 place Jussieu, 75221 Paris Cédex 05, France

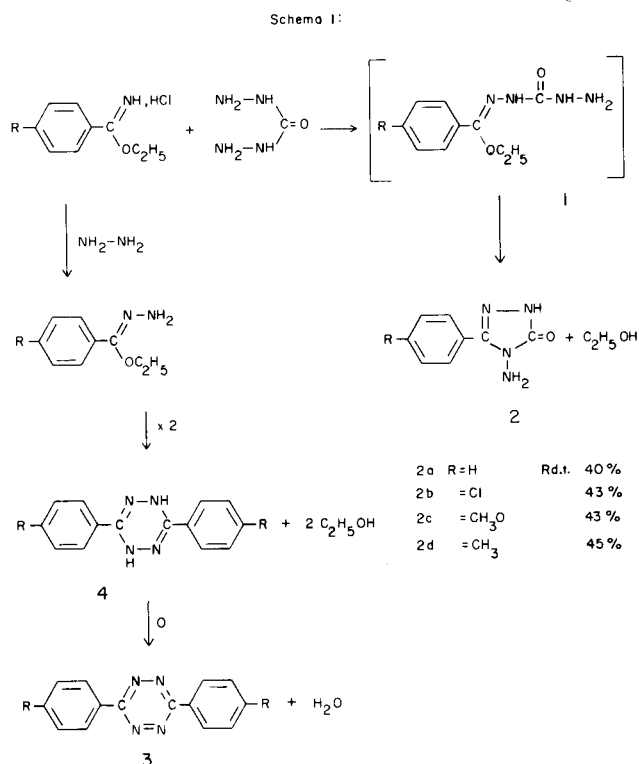
La synthèse des amino-4 aryl-3 triazol-1,2,4 ones-5 a été réalisée par quatre méthodes: à partir du carbohydrazide par réactions avec les chlorhydrates d'aryliminoéthers, l'orthobenzoate d'éthyle ou le trichlorophénylméthane, et aussi à partir du *N*-carbéthoxyhydrazone du benzoate d'éthyle et de ses dérivés par réaction avec l'hydrazine. Les mécanismes de ces réactions sont proposés; ils ont en commun la formation d'un intermédiaire, la monocarbohydrazone du benzoate d'éthyle. Les spectres ir, uv, rmn de ces hétérocycles sont discutés.

J. Heterocyclic Chem., 16, 403 (1979).

En 1976, Esmail et Kurzer (1) ont préparé pour la première fois l'amino-4 phényl-3 triazol-1,2,4 one-5 (**2a**) par cyclisation de thiobenzoyl-1 carbohydrazide. Cet hétérocycle, intéressant pour la pharmacologie, avait pu être synthétisé, seulement substitué en position 1, par des radicaux aliphatiques ou aromatiques selon différentes voies (2), (3), (4). Suite à nos précédents travaux (5) sur les hydrazones, la cyclisation des monocarbohydrazones du benzoate d'éthyle (1) et de ses dérivés a été envisagée comme un moyen d'accès aux amino-4 aryl-3 triazol-1,2,4 ones-5 (**2**). En fait, dans les conditions de la préparation des hydrazones **1**, la cyclisation est immédiate et les aminotriazolones **2** sont obtenus directement.

Actions des aryliminoéthers sur la carbohydrazide.

La réaction la plus classique pour obtenir des hydrazones aromatiques consiste à faire réagir le chlorhydrate

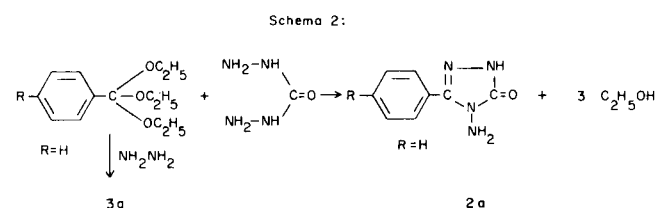


d'un aryliminoéther sur un hydrazide dans l'éthanol absolu, à 0°, (5), (6) selon une variante de la réaction de Pinner (7). Ces conditions appliquées au carbohydrazide ne donne aucun résultat. Par chauffage, les aminotriazolones (**2**) sont formées avec des rendements moyens, à côté de benzoate d'éthyle ou ses dérivés, et d'hydrazine, résultats de la décomposition des réactifs (8), (9).

Ce résultat est à rapprocher de celui décrit par W. Lässig (10) lors de l'action du chlorhydrate d'heptadécyliminoéther sur le thiocarbohydrazide et qui constitue un accès à l'amino-4 heptadécyl-3 triazole-1,2,4 thione-5.

Action de l'orthobenzoate d'éthyle sur la carbohydrazide.

Ainsworth (11) a montré que l'action de l'orthoformiate d'éthyle, sur les hydrazides, permet d'obtenir des *N*-acyl ou aroyl hydrazones du formiate d'éthyle (hydrazones). Il était intéressant de remplacer l'orthoformiate d'éthyle par l'orthobenzoate d'éthyle et d'étudier son action sur le carbohydrazide. La faible réactivité de l'orthobenzoate d'éthyle et la nécessité de n'utiliser que la quantité stoechiométrique dans un solvant adéquat sous-ont obligé à augmenter la concentration en carbohydrazide et à prendre un alcool à point d'ébullition élevé (butanol ou propanol).

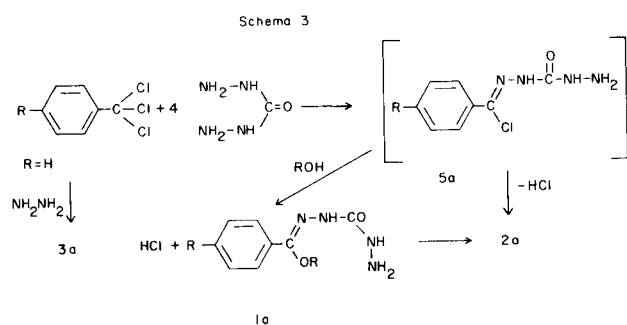


Dans ces conditions, l'aminotriazolone (**2a**) est formée avec un rendement de 50%. A côté de ce composé, on obtient de la diphenyl-3,6 tétrazine-1,2,4,5 (**3**) qui résulte de l'oxydation du composé **4** formé à la suite de la dégradation partielle du carbohydrazide. Les composés **2** et **3** sont facilement séparables.

Action du trichlorophénylméthane sur la carbohydrazide.

Une méthode récente de synthèse des hydrazones

consiste à faire réagir le trichlorophénylméthane sur les hydrazides aliphatiques en présence de carbonate alcalin dans l'acool adéquat (12). Dans ce cas, le carbonate alcalin favorisant la décomposition du carbohydrazide, a été remplacé par un gros excès du carbohydrazide. Le butanol est le meilleur solvant pour cette réaction, dont la durée est de 48 heures. Le rendement est supérieur à 70%. Aucun produit secondaire n'apparaît malgré la possibilité de formation de tétrazine entre le trichlorophénylméthane et l'hydrazine due à la dégradation du carbohydrazide. Lorsqu'on remplace l'excès de carbohydrazide par une base organique, on observe dans ce cas une diminution très sensible du rendement en **2a** et la formation d'une grande quantité de diphényl-3,6 tétrazine-1,2,4,5 (**3**), conséquence de la dégradation du carbohydrazide.



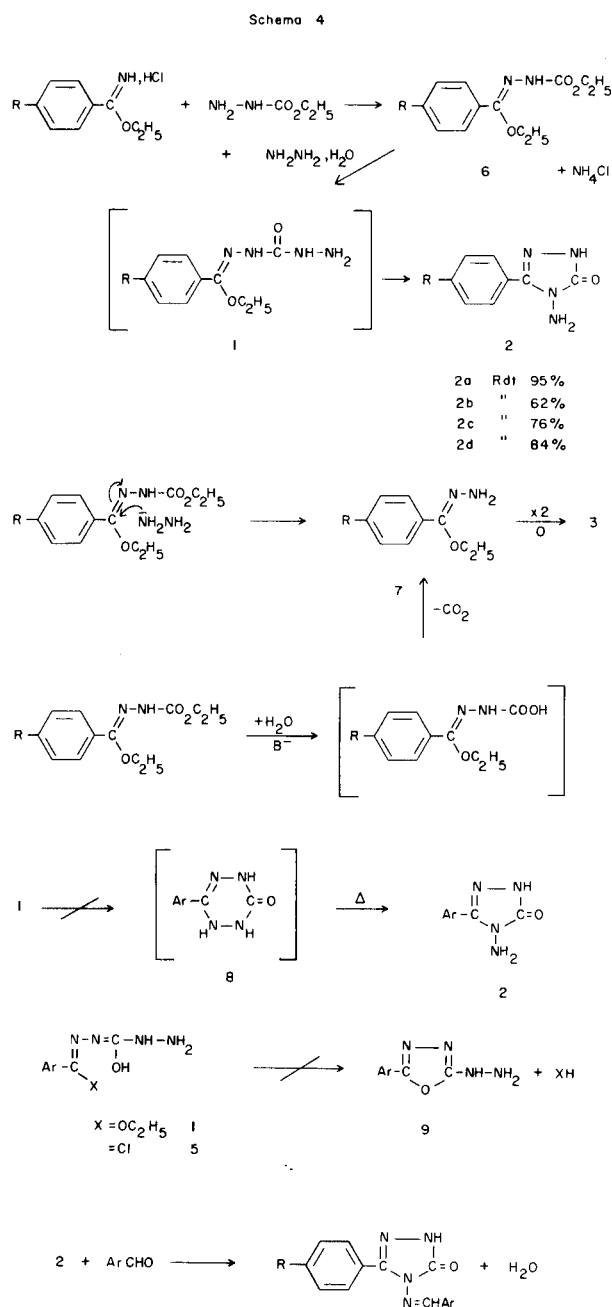
1a

La formation de **2a** par cette réaction peut être expliquée par deux mécanismes. La première étape qui leur est commune, est la formation d'un chlorure d'imidoyle **5** à la suite de l'attaque nucléophile du carbohydrazide. La seconde étape peut être, soit une cyclisation de **5** en **2** par déchlorhydratation intramoléculaire, soit l'attaque d'une molécule d'alcool par **5** avec production intermédiaire de **1** puis cyclisation en **2**. La formation de **2** n'a pas lieu lorsque la réaction est faite dans un solvant non alcoolique, en conséquence, le second mécanisme semble le plus vraisemblable. Les trichlorophénylméthane et orthobenzoates d'éthyle substitués n'étant pas toujours d'un accès aisé, ces deux dernières méthodes ne sont pas facilement généralisables. Une quatrième méthode a donc été étudiée.

Action de l'hydrazine sur les carbéthoxyhydrazonates.

L'hydrazonate **1** peut se former par attaque nucléophile de l'hydrazine sur les carbéthoxyhydrazones du benzoate d'éthyle et de ses dérivés **6**. Ces dernières sont obtenues facilement par action de carbéthoxyhydrazine sur le chlorhydrate de benziminoéther (6).

A côté de **2**, on note la présence de diphényl-1,3 tétrazine-1,2,4,5 (**3**), en faible quantité, qui est produite par: 1) hydrazinolyse des hydrazonates **6**, 2) formation intermédiaire de l'hydrazone du benzoate d'éthyle **7**,

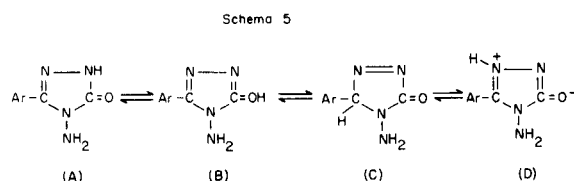


3) cyclisation à partir de deux molécules de **7** en dérivés tétraziniques. L'hydrazone **7** pourrait aussi être produite par hydrolyse basique puis décarboxylation de **6** mais nous avons montré que dans les conditions de la réaction cela n'était pas vraisemblable (13).

Les rendements en aminotriazolones **2** sont intéressants. Curtius (14) a montré que les amino-4 triazoles-1,2,4 pouvaient se former par régression cyclique des tétrazines-1,2,4,5 (sous l'action de la chaleur). Dans le cours des réactions présentées, aucune trace isolable de phényl-6 trihydro-2,4,5 tétrazin-1,2,4,5 one-3 (**8**) ou ses dérivés,

précurseurs possibles des aminotriazolones **2**, n'a été remarquée, ce qui permet d'affirmer que le passage de **1** à **2** est direct. De même, la formation d'aryl-5 hydrazino-2 oxadiazole-1,3,4 (**9**) à partir des intermédiaires **1** et **5** qui pourrait être attendu, n'a pas lieu (sans doute à cause de la basicité du milieu). La trop faible basicité des aminotriazolones **2** ne permet pas la préparation de chlorhydrates. Ils ont été caractérisés par leurs dérivés benzylidéniques (**10**).

Par analogie avec les (4*H*) triazol-1,2,4 ones-5 disubstitués en positions 3 et 4 par des radicaux alkyles ou aryles qui ont déjà été étudiés (15), les formes tautomères des aminotriazolones **2** sont les suivantes.



L'étude des spectres ir et uv de ces composés montre que la forme oxo (A) est favorisée:

a) Spectres infrarouges.

A l'état solide dans le bromure de potassium, une très forte absorption à $1710 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ est attribuée aux vibrations de valence de $\text{C}=\text{O}$. Dans les mêmes conditions, la région $3000\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$ présente une bande de faible intensité (I) autour de 3080 cm^{-1} , une bande large (II) parfois dédoublée de forte intensité vers 3200 cm^{-1} et une bande de moyenne intensité (III) vers 3300 cm^{-1} . Ces deux dernières absorptions (II et III) existent encore dans les dérivés N_1 -alkylés (16), mais leurs intensités et leurs largeurs diminuent; on peut donc conclure, que la bande II est due, à la fois, à l'absorption de NH du cycle et de NH_2 exocyclique. L'absorption due aux vibrations de valence de NH dans les spectres ir des dérivés benzylidéniques **10** se situe autour de 3150 cm^{-1} , et est d'intensité moyenne.

Ces résultats sont la conséquence probable d'associations intra ou intermoléculaires (17) déjà rencontrées dans la série des triazol-1,2,4 ones-5 et d'hétérocycles apparentés (15).

b) Spectres uv.

La prédominance de la forme "oxo" (A) est ici confirmée par la valeur commune de l'absorption maxima enregistrée pour les composés **2** et leurs dérivés alkylés en position 1 (16), soit 265 nm. Seul, **2c** (Ar = *p*-Cl C_6H_4) a un maxima à 272 nm, du à un effet bathochrome. Ces résultats sont très proches de ceux obtenus pour les triazoles-1,2,4 substitués en position 3 et 4 (par des groupes phényle et méthyle) (λ max, 270 nm) (19), les amino-4 diaryl-3,5 (4*H*) triazoles-1,2,4 (λ max, 262-265

nm) (5) (20) et aryl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 ones-5 (λ max, 265 à 275 nm) (21).

c) Spectres rmn.

Les déplacements chimiques en rmn du proton porté par l'azote cyclique (singulet), le diméthylsulfoxyde deutérié étant le solvant, varient selon les substituants de 11,6 à 12 ppm (association $\text{-NH}\cdots\text{O}=\text{C}$) et ceux des protons du groupe -NH_2 (singulet) varient de 5,4 à 5,5 ppm. La spectrométrie de masse d'une part, et l'étude des propriétés chimiques d'autre part, des aminotriazolones **2** feront l'objet de communications ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode du capillaire. Les spectres infrarouge ont été enregistrés avec un appareil Perkin Elmer 337, les échantillons étant sous forme de pastilles dans le bromure de potassium. Les spectres uv ont été enregistrés avec un appareil Beckman Acta III, le solvant est l'éthanol à 95° . Les spectres rmn ont été obtenus avec un appareil Varian T 60, le diméthylsulfoxyde d_6 étant le solvant, sauf indication contraire, et sont donnés en valeur de δ , le tétraméthylsilane étant pris comme référence. Les rf chromatographiques correspondent aux résultats obtenus sur microplaques analytiques recouvertes de gel de silice Merck 254, de 0,5 mm d'épaisseur et sont donnés à titre indicatif.

Synthèses des amino-4 aryl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 ones-5 (2).

Méthode A.

Chlorhydrate d'aryliminoéther (0,01 mole) et 0,01 mole de carbohydrazide sec sont mis dans 50 cm^3 d'éthanol anhydre. Après reflux de 48 heures, et refroidissement de la solution, l'aminotriazolone **2** cristallise. Elle est filtrée. Par évaporation du filtrat, une nouvelle quantité de produit est récupérée. Après lavage avec 10 cm^3 de benzène, **2** est recristallisée.

Méthode B.

D'orthobenzoate d'éthyle (0,01 mole) et 0,02 mole de carbohydrazide sont ajoutés à 30 cm^3 de propanol. Après un reflux de 48 heures et refroidissement de la solution, le produit **2a** cristallise. Il est filtré et lavé avec 15 cm^3 d'éthanol, puis recristallisé.

Méthode C.

Trichlorophénylméthane (0,01 mole) et 0,04 mole de carbohydrazide sont ajoutés à 50 cm^3 de butanol. Après un reflux de 48 heures, le mélange est refroidi puis versé dans l'eau glacée. Le produit (**2a**) qui précipite est filtré puis lavé avec 10 cm^3 d'éthanol et enfin recristallisé.

Méthode D.

1) Synthèse des *N*-carbéthoxyhydrazones du benzoate d'éthyle et dérivés (6).

N_1 -Carbéthoxyhydrazone du benzoate d'éthyle (6a).

Composé **6a** a été préparé selon la méthode décrite par Pesson et coll. (6), $F = 81^\circ$ (cyclohexane), litt. (6) = 81° ; λ max nm: 265 ($\epsilon = 19357$): rmn δ ppm: 1,3 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$), 4,15 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$), 4,25 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$), 7,5 (massif), 8,55 (singulet); ir $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3170 (-NH-), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 765 et 700 (cycle benzénique monosubstitué); chromatographie: rf (ether de pétrole-ether 1v/2v) = 0,5.

*N*₁-Carbéthoxyhydrazone du chlorobenzoate d'éthyle (**6b**).

A une solution de 9,5 g (0,05 mole) de chlorhydrate de benziminoéther dans 50 cm³ d'alcool, refroidie à 0°, est ajouté 5,2 g (0,05 mole) de carbéthoxyhydrazine. Après 4 heures d'agitation, le mélange est versé dans 200 cm³ d'eau glacée. Le composé **6b** précipite. Après filtration et séchage, il est recristallisé. Rendement: 61%, F = 100° (cyclohexane); λ max nm: 275 (ε = 19800); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,35 (triplet J = 5,5 Hz), 4,32 (quadruplet J = 6 Hz), 4,1 (quadruplet J = 7 Hz), 7,6 (massif), 8,6 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3220 (-NH-), 1690 (C=O), 1615 (C=N), 840 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie: rf (éther de pétrole-éther 1v/2v) = 0,6.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅ClN₂O₃: C, 53,2; H, 5,5; N, 10,3; Cl, 13,1. Trouvé: C, 53,3; H, 5,4; N, 10,4; Cl, 13,0.

*N*₁-Carbéthoxyhydrazone du *p*-méthoxybenzoate d'éthyle (**6c**).

Composé **6c** a été préparé selon la même méthode que pour **6b** sauf le volume d'alcool: 100 cm³, Rendement: 85% F = 102° (cyclohexane); λ max nm: 275 (ε = 21717); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 1,15 (triplet J = 7 Hz), 4,17 (quadruplet J = 6,5 Hz), 3,89 (quadruplet J = 6 Hz), 3,70 (singulet), 6,9 et 7,6 (doublets J = 9 Hz), 8,6 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3240 (NH), 1705 (C=O), 1605 (C=N), 845 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie: rf (éther de pétrole-éther 1v/2v) = 0,5.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₈N₂O₄: C, 58,6; H, 6,7; N, 10,5. Trouvé: C, 58,7; H, 6,7; N, 10,5.

*N*₁-Carbéthoxyhydrazone du *p*-méthylbenzoate d'éthyle (**6d**).

Composé **6d** a été préparé selon la même méthode de préparation que pour **6b**, Rendement: 62%, F = 86° (cyclohexane); λ max nm: 270 (ε = 15970); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 2,5 (singulet), 1,3 (triplets J = 6 et 7 Hz), 7,3 et 7,65 (doublets J = 8 Hz), 4,25 (quadruplet J = 6,5 Hz), 3,95 (quadruplet J = 9 Hz), 8,65 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3240 (NH), 1700 (C=O), 1605 (C=N), 820 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie: rf (éther de pétrole-éther 1v/2v) = 0,6.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₈N₂O₃: C, 62,4; H, 7,2; N, 11,2. Trouvé: C, 62,4; H, 7,1; N, 11,2.

2) Synthèse des aminotriazolones **2** à partir des composés **6**.

A une solution de 0,01 mole de *N*₁-carbéthoxyhydrazone **6** dans 25 cm³ de butanol, est ajouté 0,015 mole d'hydrate d'hydrazine. Le mélange est porté à reflux et laissé ainsi, sous agitation, 30 heures. Par refroidissement, la plus grande partie de l'aminotriazolone **2** cristallise. Elle est filtrée et le solvant du filtrat réduit à la moitié de son volume par évaporation. Une nouvelle fois l'aminotriazolone cristallise et est ajoutée au produit obtenu antérieurement. L'ensemble est ensuite recristallisé.

Les dérivés benzyldéniques **10** sont préparés par ébullition durant 3 heures d'un mélange de 0,004 mole **2**, 0,005 mole d'aldéhyde benzoïque et 20 cm³ d'acide acétique, puis évaporation du solvant.

Amino-4 phényl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 one-5 (**2a**).

Rendements suivants selon les méthodes: A: 40%, B: 50%, C: 71%, D: 95%; F = 242° (éthanol) litt. (1), F = 238-240°, λ max nm: 265 (ε = 8839); rmn δ ppm: 5,5 (singulet), 7,6 à 8,2 (massif), 11,6 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3320 (NH), 3180 (NH₂), 3060 (NH cyclique), 1715-1690 (O=C), 765 et 700 (cycle benzénique monosubstitué); chromatographie: rf (acétonitrile) = 0,3.

Dérivé benzyldénique **10a**

Ce composé avait F = 227° (alcool); ir ν cm⁻¹: 3150 (NH),

1685 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₂N₄O: C, 68,2; H, 4,5; N, 21,1. Trouvé: C, 68,3; H, 4,6; N, 21,3.

Amino-4 *p*-chlorophényl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 one-5 (**2b**).

Rendements suivants selon les méthodes: A: 43%, D: 62%, λ max nm: 272 (ε = 6129); rmn δ ppm: 5,65 (singulet), 7,7 et 7,8 (doublets J = 9 Hz), 12,2 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3320 (NH₂), 3200 (NH₂ et NH), 3080 (NH), 1710-1700 (C=O), 835 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie (acétonitrile): 0,35.

Anal. Calculé pour C₈H₇ClN₄O: C, 45,6; H, 3,3; N, 26,6; Cl, 16,8. Trouvé: C, 45,7; H, 3,2; N, 26,6; Cl, 16,7.

Dérivé benzyldénique **10b**

Ce composé avait F = 248° (butanol); ir ν cm⁻¹: 3140 (NH), 1700 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₁ClN₄O: C, 60,3; H, 3,7; N, 18,7; Cl, 11,9. Trouvé: C, 60,1; H, 3,8; N, 18,7; Cl, 11,8.

Amino-4 *p*-méthoxyphényl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 one-5 (**2c**).

Rendements suivants selon les méthodes: A: 43%, D: 76%, F = 265° (butanol); λ max nm: 265 (ε = 17107); rmn δ ppm: 3,85 (singulet), 5,4 (singulet), 7,2-8,1 (2 doublets J = 9 Hz), 11,8 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3300 (NH₂), 3120 (NH₂ et NH), 3050 (NH), 1700-1690 (C=O), 825 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie (acétonitrile): rf = 0,25.

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₄O₂: C, 52,4; H, 4,8; N, 27,1. Trouvé: C, 52,4; H, 4,9; N, 27,0.

Dérivé benzyldénique **10c**

Ce composé avait F = 222° (butanol); ir ν cm⁻¹: 3140 (NH), 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄N₄O₂: C, 65,3; H, 4,8; N, 19,0. Trouvé: C, 65,1; H, 4,9; N, 19,0.

Amino-4 *p*-méthylphényl-3 (4*H*) triazol-1,2,4 one-5 (**2d**).

Rendements suivants selon les méthodes: A: 45%, D: 84%, F = 269° (butanol); λ max nm: 265 (ε = 11780); rmn δ ppm: 2 (singulet), 5,35 (singulet), 7,25 et 7,9 (2 doublets J = 8 Hz), 11,5 (singulet); ir ν cm⁻¹: 3320 (NH₂), 3180 (NH₂ et NH), 3060 (NH), 1715-1700 (C=O), 830 (cycle benzénique disubstitué); chromatographie (acétonitrile): rf = 0,25.

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₄O: C, 56,8; H, 5,1; N, 29,4. Trouvé: C, 56,7; H, 5,3; N, 29,5.

Dérivé benzyldénique (**10d**).

Ce composé avait F = 203° (éthanol); ir ν cm⁻¹: 3120 (NH), 1660 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄N₄O: C, 69,0; H, 5,0; N, 20,1. Trouvé: C, 68,8; H, 5,1; N, 20,2.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) R. Esmail et F. Kurzer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1781 (1975).
- (2) H. Gehlem et P. Demin, *Z. Chem.*, **8**, 221 (1968).
- (3) L. Pentinalli et S. Bozzini, *Ann. Chim. Rome*, **55**, 441 (1965).
- (4) C. F. Kroeger, L. Hummel, M. Mutscher et H. Beyer, *Chem. Ber.*, **98**, 3025, 2033 (1962).
- (5) R. Milcent et C. Redeuilh, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 53 (1977).
- (6) M. Pesson, M. S. Dupin et M. Antoine, *Bull. Soc. Chim.*

France, 1364 (1962).

(7) A. Pinner, *Ber.*, **16**, 1643 (1883).

(8) D. G. Neilson, "The Chemistry of Amidines et Imidates", S. Patai, Ed., 1975, p. 427.

(9) T. Curtius et H. Heindenreich, *Ber.*, **27**, 55 (1894).

(10) W. Lassig et E. Gunther, German Patent 1058 844 (1959);

(11) C. Ainsworth et R. E. Hackler, *J. Org. Chem.*, **31**, 3442 (1966).

(12) M. Golfier et R. Milcent, résultats non publiés.

(13) En mettant l'hydrazone **9** dans les différents milieux hydroalcooliques basiques, une très faible coloration due à **3** apparaît.

(14) T. Curtius, *Ber.*, **41**, 3168 (1908).

(15) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, "The

Tautomerism of Heterocycles", Supplement 1 of "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, 1977, pp. 379-380.

(16) Composés obtenus par alkylation de **2** et faisant l'objet d'une prochaine publication.

(17) S. Darmon et G. B. Sutherland, *Nature*, **164**, 440 (1949).

(18) La phénylhydrazine réagit sur l'hydrazonate **6a** pour donner ce composé.

(19) M. R. Atkinson, E. A. Parkes et J. B. Polya, *J. Chem. Soc.*, 4257 (1954).

(20) P. Grammaticakis, *C. R. Acad. Sci., Sec. C*, **271**, 75 (1959).

(21) R. Milcent et C. Redeuilh, résultats non publiés.

English Summary.

The synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)ones has been accomplished by four methods.