

Emmanuel Gonzalez*

Groupe de recherches en biologie et chimie, Université de Perpignan, Avenue de Villeneuve, 66025 Perpignan Cédex, France

José Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Espagne

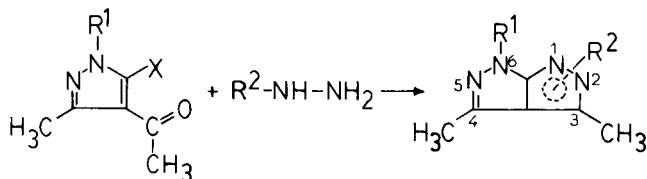
Reçu le 23 Mai 1985

On discute les caractéristiques que doivent posséder les hydrazones d'acétyl-4 chloro-5 (ou 3) pyrazoles pour se cycliser en pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles à la lumière des échecs obtenus avec les *N*-méthylpyrazoles et les phénylhydrazones. Au lieu des dérivés de l'aza-1 pentalène on a isolé une nouvelle pyrazolo[3,4-*b*]quinoléine, des hydrazones et des cétazines.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 999 (1986).

La réaction des hydrazines sur les acétyl-4 chloro-5 (X = Cl) méthyl-3 pyrazoles 1-substitués conduit aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles (schéma 1) quand R¹ = phényle et R² = H ou méthyle [1].

Schéma 1

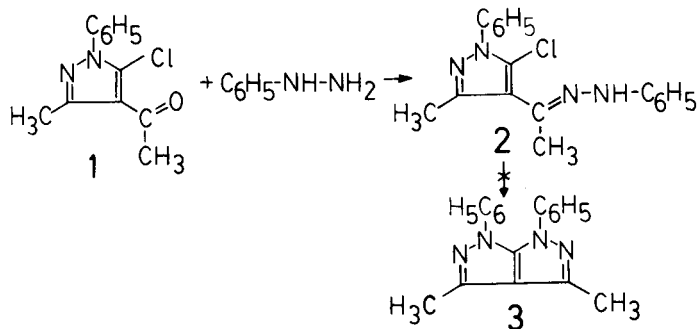


Dans le présent travail, nous allons examiner deux autres possibilités: le cas où R¹ = R² = phényle et le cas où R¹ = méthyle (en position 1 ou 2 du pyrazole).

Quand R¹ = R² = phényle, le produit attendu est le diméthyl-3,4 diphényl-1,6 pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (**3**). Ce produit a été décrit par Ghosh et Das-Gupta [2] qui déclarent l'obtenir en deux étapes à partir de l'acétyl-4 hydroxy-5 (X = OH) méthyl-3 phényl-1 pyrazole. En fait, nous avons montré [3] que la phénylhydrazone intermédiaire ne se cyclise pas mais subit une transposition de Boulton-Katritzky.

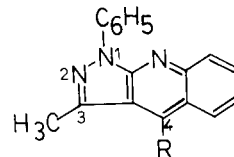
Dans un essai pour obtenir le produit **3**, toujours incon-

Schéma 2



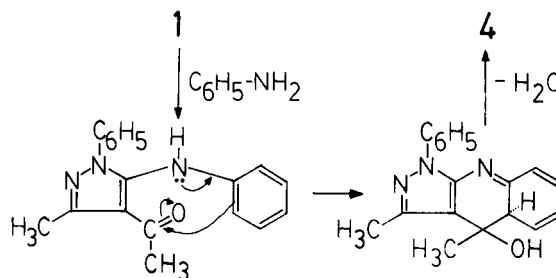
nu, nous avons traité l'acétyl-4 chloro-5 méthyl-3 phényl-1 pyrazole (**1**) avec la phénylhydrazine. Dans des conditions douces on isole la phénylhydrazone **2**, qu'il n'est pas possible de cycliser par la suite en produit **3** (schéma 2).

Le chauffage direct du pyrazole **1** et de la phénylhydrazine sans solvant conduit à un produit de formule C₁₈H₁₅N₃, que nous avons identifié comme étant la diméthyl-3,4 phényl-1 pyrazolo[3,4-*b*]quinoléine (**4**).

**4**, R = CH₃**5**, R = H

Si le produit **4** est nouveau, Brack [4] et Abramovich [5] ont décrit le produit **5** par action de l'aniline sur le chloro-5 formyl-4 méthyl-3 phényl-1 pyrazole. Nous avons montré, d'une part que l'on obtient le même produit **4** quand on remplace la phénylhydrazine par l'aniline (Rdt: 65%) et, d'autre part, que par chauffage en l'absence de solvant la phénylhydrazone se décompose en aniline.

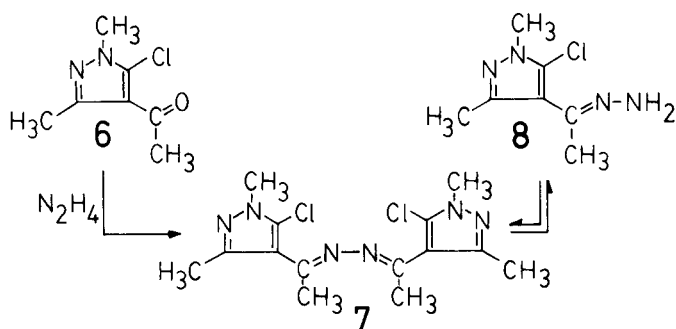
Le mécanisme de la transformation **1** → **4** est inconnu. Celui proposé par Brack [4], qui passe par une azétine, est peu vraisemblable. Il est plus normal d'admettre que la réaction commence par la substitution nucléophile du



chlore par l'aniline (elle-même ou provenant de la décomposition de la phénylhydrazine, notre cas).

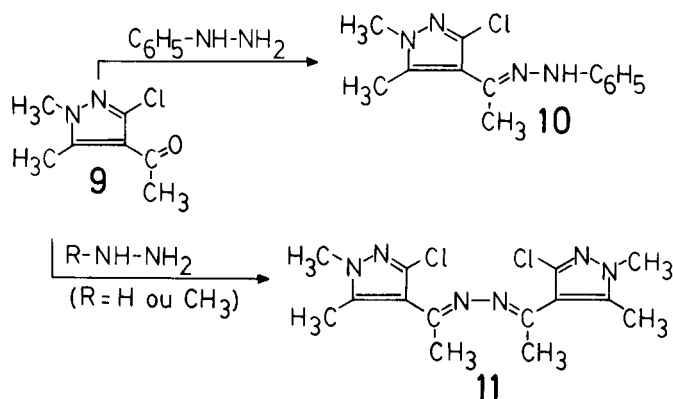
Quand $R^1 =$ méthyle: schéma 1 produit **6**, l'action de l'hydrazine conduit à la cétazine **7**, que l'on peut transformer en hydrazone **8** par traitement avec un excès d'hydrazine, mais la cyclisation en triméthyl-1,3,4 pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole n'est pas réalisable. Avec la méthylhydrazine dans des conditions douces on n'isole pas de produit de structure définie et si l'on force les conditions, la méthylhydrazine se décompose et l'on isole la cétazine **7** (schéma 3).

Schéma 3



Dans le cas de l'acétyl-4-chloro-3-diméthyl-1,5-pyrazole (**9**), isomère de **6**, nous n'avons isolé que la phénylhydrazine (**10**). Cette fois-ci encore la cyclisation pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole n'a lieu dans aucune des conditions essayées (schéma 4).

Schéma 4



Par action de l'hydrazine ou de la méthylhydrazine sur le composé **9** on obtient la même cétazine **11**, isomère de **7**.

En conclusion, la cyclisation en pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole implique la substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore par l'atome d'azote terminal d'une hydrazone. Celle-ci n'a lieu que si les deux conditions suivantes sont réunies:

1) le pyrazole doit porter sur l'atome d'azote en position 1 un groupe électron-attracteur par résonance, comme le

phényle, qui rend le chlore mobile; 2) l'hydrazone doit avoir un atome d'azote terminal suffisamment nucléophile, NH_2 ou $NHCH_3$. Dans toutes les autres combinaisons, *N*-méthylpyrazoles ou phénylhydrazones, la cyclisation n'a pas lieu.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés **1**, **6**, **9** ont été préparés selon les indications de la littérature.

Phénylhydrazone **2**.

L'acétyl-4-chloro-5-méthyl-3-phényl-1-pyrazole (**1**) (0,900 g) et la phénylhydrazine (0,900 g) sont portés à reflux dans 20 cm^3 d'éthanol anhydre pendant 24 heures. Après évaporation sous pression réduite la phénylhydrazone cristallise avec un rendement de 85%, $F = 124-125^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 3390 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm C_4-CH_3 , 2,32, C_3-CH_3 , 2,62, N-H, 7,27 (é), $N_1-C_6H_5$, 7,57 (singulet); partie phénylhydrazone rmn (dmsd₆): δ ppm H'_1 6,80 (m), H'_2 , H'_4 , 7,20 (s), H'_3 , 7,28 (s).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{17}ClN_4$: C, 66,36; H, 5,22; N, 17,20. Trouvé: C, 66,19; H, 5,30; N, 17,32.

Phényl-1-diméthyl-3,4-pyrazolo[3,4-*b*]quinoléine (**4**).

L'acétyl-4-chloro-5-méthyl-3-phényl-1-pyrazole (**1**) (0,900 g) est porté à reflux pendant 5 jours dans 2 cm^3 de phénylhydrazine. Par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant, benzène-éther de pétrole 1:1) la pyrazolo[3,4-*b*]quinoléine (**4**) est isolée avec un rendement de 40%, $F = 149-150^\circ$ (éthanol); ir (nujol): absence de bandes NH; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm C_4-CH_3 , 2,79, C_3-CH_3 , 2,93, H_6 , H_7 , H'_1 , H'_3 , H'_4 , 7,50 (m), H_3 , H_8 , 8,05 (m), H'_1 , H'_2 , 8,50 (m); spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 282$.

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{15}N_3$: C, 79,10; H, 5,53; N, 15,37. Trouvé: C, 79,03; H, 5,56; N, 15,41.

Si on remplace la phénylhydrazine par la quantité équivalente d'aniline, on obtient le même produit **4** avec un rendement de 65%.

Cétazine **7** et hydrazone **8**.

Une solution d'acétyl-4-chloro-5-diméthyl-1,3-pyrazole (**6**) (0,340 g) et d'hydrate d'hydrazine à 90% (0,100 g) est portée à reflux pendant 24 heures dans 5 cm^3 d'éthanol. Le résidu huileux obtenu après évaporation sous pression réduite, traité par l'éther de pétrole puis par l'éthanol conduit à la cétazine **7** et l'hydrazone **8**. Le premier composé a été obtenu avec un rendement de 60%, $F = 141-142^\circ$ (éthanol); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm CH_3-CN , 2,35, CH_3-C , 2,44, CH_3-N , 3,77; spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 340$.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{18}Cl_2N_6$: C, 49,02; H, 5,20; N, 24,60. Trouvé: C, 49,04; H, 5,37; N, 24,36.

Le deuxième composé a été obtenu avec un rendement de 40%, $F = 85-86^\circ$ (éthanol); ir (nujol): ν cm^{-1} 3190, 3320 (NH); spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 186$.

Anal. Calculé pour $C_7H_{11}ClN_4$: C, 45,04; H, 5,89; N, 30,03. Trouvé: C, 44,90; H, 5,92; N, 30,10.

Phénylhydrazone **10**.

L'acétyl-4-chloro-3-diméthyl-1,5-pyrazole (**9**) (0,800 g) et la phénylhydrazine (0,800 g) sont portés à reflux dans 20 cm^3 d'éthanol anhydre pendant 48 heures. Après évaporation sous pression réduite la phénylhydrazone cristallise avec un rendement de 70%, $F = 134-135^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 3320 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm C_4-C-CH_3 , 2,17, C_3-CH_3 , 2,24, N- CH_3 , 3,71, N-H, 6,70, C_6H_5 , 7,40 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{15}ClN_4$: C, 59,42; H, 5,71; N, 21,33. Trouvé: C, 59,31; H, 5,70; N, 21,46.

Cétazine **11**.

Le pyrazole **9** (0,600 g) et l'hydrazine ou la méthylhydrazine (3 ml) sont portés à reflux pendant 24 heures. Le résidu huileux obtenu par évaporation sous pression réduite donne la cétazine **11**, par addition de méthanol

avec un rendement de 70%, $F = 215-216^\circ$ rmn (deutériorchloroforme): δ ppm $\text{CH}_3\text{-CN}$, 2.35, $\text{CH}_3\text{-C}$, 2.48, $\text{CH}_3\text{-N}$, 3.71; spectre de masse: pic moléculaire à $m/e = 340$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6$: C, 49.02; H, 5.20; N, 24.60. Trouvé: C, 48.93; H, 5.47; N, 24.48.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] E. Gonzalez, R. Sarlin et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **85**, 829 (1976).
[2] T. N. Ghosh et D. Das-Gupta, *J. Indian Chem. Soc.*, **16**, 63 (1939).

[3] J. Elguero, E. Gonzalez et R. Sarlin, *Anal. Quim.*, **74**, 527 (1978).

[4] A. Brack, *Ann. Chem.*, **551**, 105 (1965).

[5] D. Tomasik, P. Tomasik et R. A. Abramovich, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 1539 (1983).

English Summary.

The cyclisation of 4-acetyl-5(or 3)-chloropyrazole hydrazones into pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles does not proceed when the pyrazole is a *N*-methylated derivative or when the hydrazone is a phenylhydrazone. Instead of 1-azapentalene derivatives, a new pyrazolo[3,4-*b*]quinoline and several hydrazones and ketazines have been isolated.