

ETUDE DE LA SYNTHÈSE ET DE LA STRUCTURE DE NOUVELLES PYRAZOLONES-5

Gilles AUZOU*, Richard RIPS et Joseph LIKFORMAN⁽¹⁾

Unité de Pharmacologie Chimique de l'I.N.S.E.R.M.
17, rue du Fer à Moulin 75005 Paris.

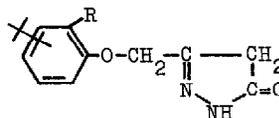
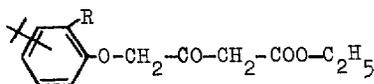
(Received in France 8 March 1976; received in UK for publication 18 May 1976)

Synthèse et utilisation d'aryloxyacétoacétates d'éthyle pour obtenir de nouvelles [(tert-butyl-n phénoxy)-1 méthyl] -3' pyrazolones-5'. L'identification de la forme hydroxy-5 pyrazole dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et dans le méthanol est obtenue par résonance magnétique ¹³C.

L'hétérocycle pyrazolone a été décrit sous sept formes tautomères souvent rassemblées sous une forme zwitterion (2). GAGNON et coll (3) proposèrent, à la suite d'une étude spectroscopique UV et IR la structure hydroxy-5 pyrazole pour les pyrazolones monosubstituées en position 3 et phénylées en 4. JONES (4) montra par RMN que seule la forme cétonique était possible pour la triméthyl-3,4,4 pyrazoline-2 one-5. KATRITZKY et MAINE (5), puis ELGUERO et coll (6) rejetèrent la formule d'un zwitterion et insistèrent sur l'importance de la forme sous laquelle sont étudiés ces composés : à l'état solide ou en solution concentrée ou diluée. Ils montrèrent que les pyrazolones ne portant aucune substitution sur les azotes peuvent exister sous différentes formes tautomères selon la nature du solvant utilisé pour effectuer l'étude spectroscopique, conclusions confirmées par d'autres auteurs (7)(8)(9). Nous avons tenu compte de ces observations pour étudier la structure de nouvelles pyrazolones-5 substituées en position 3.

La synthèse de ces composés a été effectuée par action de l'hydrate d'hydrazine (10) sur des éthers-esters cétoniques qui s'obtiennent aisément, contrairement à ce qui avait été décrit (11), lorsqu'on fait réagir le δ chloroacétoacétate d'éthyle avec le tert-butylphénate de sodium dans un solvant aprotique de constante diélectrique élevée tel que le diméthylformamide (DMF)(12).

TABLEAU I



tert Bu	R =	Eb C°/mmHg	Rdt %	F °C	Rdt %
2	H	168/0,5	66	230	50,5
3	H	176/0,15	52,8	208	52,8
4	H	180/0,5	60	220	45
3	Allyle	181/0,08	53,2	175	52,2

L'étude IR⁽¹³⁾ effectuée à l'état solide et en solution dans le DMSO et la pyridine (seuls solvants solubilisant nos composés) confirme l'absence de vibration $\nu_{C=O}$, dans la région de 1700 cm^{-1} , déjà observée pour des pyrazolones-5 monosubstituées en position 3 (6)(7)(14)(15).

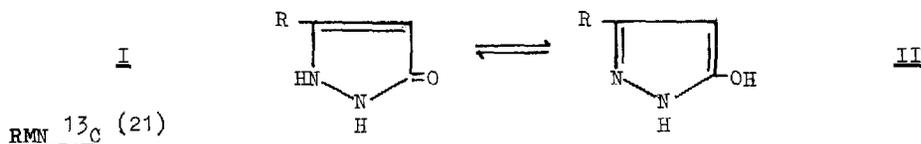
L'étude UV⁽¹⁶⁾ effectuée en solution méthanolique montre surtout la présence d'un maxima à 222 nm ($\epsilon = 9800$) qui permet d'envisager la présence d'hydroxy-5 pyrazole (3)(6)(17).

L'étude RMN ^1H ⁽¹⁸⁾ de spectres effectués dans le DMSO d_6 (référence TMS) fait apparaître :

- à 4,9 ppm un singulet qui correspond aux protons méthyléniques ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), et un singulet à 5,5 ppm qui correspond au proton éthylénique situé en position 4 de l'hétérocycle ;
- un signal large à 10,6 ppm qui correspond par intégration à deux protons, et qui peut être attribué aux protons de $-\text{OH}$ et de NH ; l'échange par D_2O s'effectuant très rapidement empêche une attribution plus précise.

Dans la pyridine d_5 , les mêmes signaux sont légèrement déplacés vers les champs faibles. Enfin dans le méthanol d_4 , on observe l'absence de signal éthylénique à 5,5 ppm. Ce phénomène dû à un échange rapide provoqué par le solvant ne permet pas l'identification des formes tautomères présentes.

A ce stade, et en accord avec les résultats publiés à ce jour (6 à 9)(19)(20), deux formes tautomères restent possibles. L'équilibre $\text{I} \rightleftharpoons \text{II}$ est d'autant plus déplacé vers la droite que la molécule se trouve à l'état solide ou en solution dans des solvants basiques (DMSO, pyridine).



Afin de déterminer avec plus de précision si la structure de ces composés correspond bien, dans certaines conditions, à la forme hydroxy-5 pyrazole (II), nous avons poursuivi cette étude par l'examen du spectre RMN ^{13}C de ces pyrazolones. L'interprétation de ce dernier devrait nous permettre d'une part, de confirmer la position des doubles liaisons 2'-3' et 4'-5' sur l'hétérocycle, d'autre part, de décider de l'absence en quantité décelable de la forme $\text{C}=\text{O}$.

La structure hydroxy-5 pyrazole est confirmée par le déplacement chimique du carbone 4' de l'hétérocycle (doublet situé à 88,8 ppm) ; dans le cas d'une forme cétonique la position de ce carbone serait voisine de 97 ppm (22)*. Un déplacement chimique aussi faible du carbone 4' dans le DMSO nous apparaît incompatible avec la présence d'une forme cétonique en quantité décelable. Cette résonance à champ élevé s'explique aisément par l'action du groupe hydroxyle sur le carbone β d'un enchaînement énolique (23).

* Nous avons converti ces valeurs pour obtenir des déplacements par rapport au TMS.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Joseph LIKFORMAN, U.E.R. de Chimie Thérapeutique, Université PARIS XI, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay Malabry.
- (2) G. DE STEVENS, A. HALAMANDARIS, P. WENKE et L. DORMAN, J.Amer.Chem.Soc., **81**, 6292 (1959).
- (3) P.C. GAGNON, J.L. BOIVIN et R.J. PAQUIN, Can.J.Chem., **31**, 1025 (1953).
- (4) R.J. JONES, A.J. RYAN, S. STERHUELL et S.E. WRIGHT, Tetrahedron, **19**, 1497 (1963).
- (5) A.R. KATRITZKY et F.W. MAINE, Tetrahedron, **20**, 299 (1964).
- (6) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull.Soc.Chim., 3772 (1967).
- (7) C. SABATE-ALDUY et J. LEMATRE, Bull.Soc.Chim., 4159 (1969).
- (8) G.A. NEWMAN et P.J.S. PAUWELS, Tetrahedron, **26**, 1571 (1970).
- (9) A. MAQUESTIAU, Y. Van HAVERBEKE et R. JACQUEYRE, Bull.Soc.Chim.Belg., **80**, 17 (1971).
- (10) L. KNORR, Ber., **16**, 2597 (1883).
- (11) M. SOMMELET, Bull.Soc.Chim., **29**, 553 (1921).
- (12) 0,57 mole de NaH et 0,45 mole de tert-butylphénol sont agitées à froid dans 225 ml de DMF. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé on ajoute à froid lentement 0,15 mole de δ -chloroacétate d'éthyle fraîchement distillé et on maintient l'agitation pendant deux heures. La température interne du mélange réactionnel ne doit pas dépasser 60°. Après neutralisation par H_3PO_4 à 50 % l'ester organique est extrait par CH_2Cl_2 et distillé sous 0,5 mm Hg.
- (13) Spectres effectués sur un appareil Perkin-Elmer IR 457. Concentrations : 10^{-4} mole.l⁻¹.
- (14) S. REFN, Spectrochim. Acta, **17**, 40 (1961).
- (15) V.G. VINOKUROV, V.S. TROITSKAYA, I.I. GRANDBERG et A. PENTIN, J.Gen.Chem.(URSS), **35**, 253 (1963).
- (16) Spectres effectués sur un appareil Varian 635 M. Concentrations : 10^{-4} mole.l⁻¹.
- (17) H. DORN, J.Prakt.Chem., **315**, 382 (1973).
- (18) Spectres effectués sur un appareil Jeol C 60 HL. Température 19 °C.
- (19) A. MAQUESTIAU, Y. Van HAVERBEKE et R. JACQUEYRE, Bull.Soc.Chim.Belg., **82**, 233 (1973).
- (20) L.N. KULKOVSKAYA, N.N. SHAPIT'KO, I.Ya. KVITKO, Yu.N. KOSHELEV et E.M. SOF'INA, J.Org.Chem.(URSS), **9**, 821 (1973).
- (21) Spectres effectués sur un appareil Varian CFT 20 en utilisant après accumulation (6150 impulsions) la technique de transformation de Fourier.
- (22) J. FEENEY, G.A. NEWMAN et P.J.S. PAUWELS, J.Chem.Soc.(D), 1842 (1970).
- (23) J.B. STOTHERS, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, 183 (1972).