

SYNTHESE ET CYCLISATION D'HYDRAZINOALCOOLS ACÉTYLÉNIQUES

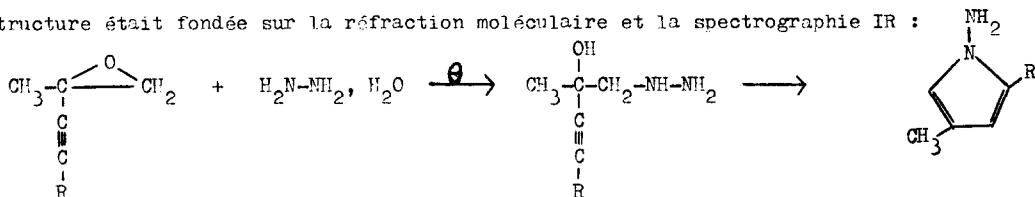
par Marcel Miocque(*), Joëlle Mayrargue et Jean-Louis Avril

(Faculté de Pharmacie, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France)

(Received in France 22 February 1978; received in UK for publication 13 April 1978)

Les hydrazines β -acétyléniques se cyclisent facilement et il est souvent difficile de les isoler, leur synthèse conduisant directement à des hétérocycles (1,2,3,4). Tous les auteurs ne sont d'ailleurs pas d'accord sur la nature de ces hétérocycles : formation de pyrazolines selon (2 et 3) ou de N-aminopyrroles selon (4).

Etant donné l'importance biologique de nombreux dérivés de l'hydrazine, ces divergences nous ont incités à reprendre l'étude d'une série d'hydrazinoalcools du type décrit par Perveev et Ershova (4) et conduisant, selon ces auteurs, à des N-aminopyrroles dont la structure était fondée sur la réfraction moléculaire et la spectrographie IR :



(R = CH₃, C₄H₉, C₆H₅)

Nous avons élargi le domaine exploré par ces auteurs :

1°/ en étudiant également le terme acétylénique vrai (nous avons retenu R = H, C₆H₅, C₄H₉);
 2°/ en considérant la synthèse des hydrazinoalcools non seulement à partir des époxydes comme dans (4), mais également des chlorhydrines acétyléniques.

Nos résultats se résument en trois rubriques, selon la nature du substituant R :

1er cas (R = H) : les acétyléniques vrais 1 et 2 (0,1 mole) sont maintenus au reflux pendant 6 heures avec l'hydrate d'hydrazine (0,2 mole)(5). On isole dans les deux cas un composé unique, le pyrazole 3 (Rdts : 60 % à partir de 1; 54 % à partir de 2)

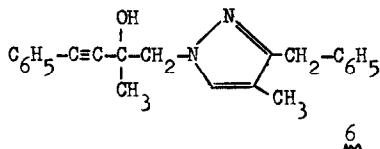
¹H RMN : δ (CDCl₃) : 2 (s, CH₃) ; 2,23 (s, CH₃) ; 7,30 (s, =C-H) ; 12 (massif NH)

IR : voir (6).

L'hydrazinoalcool intermédiaire n'a pas été isolé.

2ème cas ($R = -C_6H_5$) : les dérivés 4 et 5 donnent lieu dans ces conditions (5) à une double attaque de l'hydrazine, conduisant au pyrazole 6 (Rdts : 39 % à partir de 4 ; 34 % à partir de 5)

1H RMN : δ ($CDCl_3$) : 1,55 (s, CH_3) ; 1,88 (s, CH_3) ; 3,93 (s, $-CH_2-C_6H_5$) ; 4,20 (s, $N-CH_2-$) ; 5,15 (massif, OH) ; 7,15 et 7,25 (2s, 11p. aromatiques).



Si, toutefois, on opère comme il est indiqué dans (4), en présence de quinoléine, la réaction conduit, après attaque d'un seul azote hydrazinique, au pyrazole 7 (Rdts : 69 % à partir de 4 ; 56 % à partir de 5)

1H RMN : δ ($CDCl_3$) : 1,92 (s, CH_3) ; 3,95 (s, $CH_2-C_6H_5$) ; 7,2 (massif, 6 p. aromatiques) ; 10,2 (massif, NH).

3ème cas ($R = -C_4H_9$) : nos résultats diffèrent selon la nature du composé de départ :

- l'époxyde 8 conduit, dans les conditions fixées (5), exclusivement à l'hydroxypyrazoline 11 (Rdt = 81 %)

1H RMN : δ ($CDCl_3$) : 0,90 (t, CH_3-CH_2) ; 1,26 (s, CH_3) ; 1,2 à 1,7 (massif, $-(CH_2)_2-$) ; 2,2 (massif, deux CH_2) ; 2,8 (massif, $-CH_2-N$) ; 4,6 (massif, OH et NH).

- l'alcool chloré 9 donne, dans les mêmes conditions, le seul N-aminopyrrole que nous ayons obtenu 12 (Rdt = 32 %)

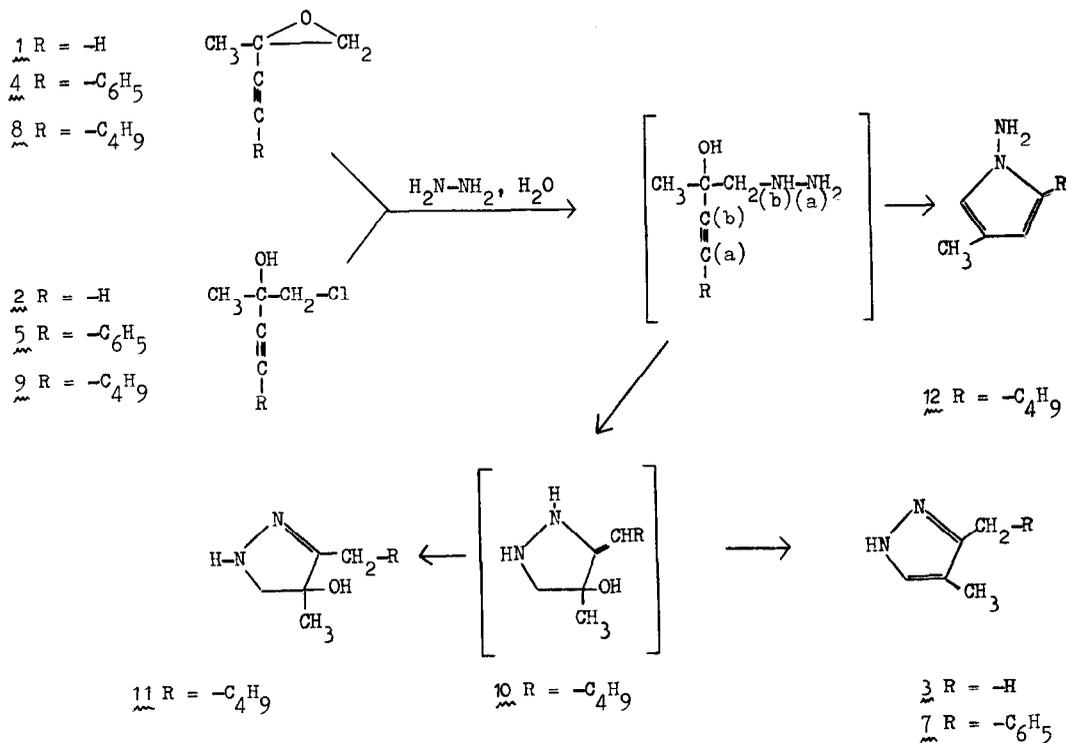
1H RMN : δ ($CDCl_3$) : 0,95 (t, CH_3-CH_2) ; 1,2 à 1,7 (massif, $-(CH_2)_2-$) ; 2,06 (s, CH_3) ; 2,6 (t, $-CH_2-C=$) ; 4,3 (massif, $-NH_2$) ; 5,6 (m, $H-C=C$) ; 6,4 (m, $H-C=C$).

N-

Nos résultats appellent les remarques suivantes :

1°) Nous n'avons, en aucun cas, pu isoler l'hydrazinoalcool intermédiaire. Perveev et Ershova (4), opérant à partir des époxydes 4 et 8 font la même constatation, mais ils font état de l'isolement d'un hydrazinoalcool voisin ($R = CH_3$).

2°) Perveev et Ershova (4) donnent un schéma de réaction dans lequel la déshydratation précède la cyclisation : le fait que nous ayons isolé l'hydroxypyrazoline 11 va à l'encontre de cette hypothèse (7).



3°) Nous isolons des produits de cyclisation différents de ceux décrits dans (4) puisque nous observons presque toujours des cyclisations pyrazoliques : la seule exception étant la formation du N-aminopyrrole $\underline{12}$ à partir de la chlorhydrine $\underline{9}$.

La cyclisation pyrazolique s'explique facilement lorsque R = -H ou -C₆H₅ : la polarisation de la triple liaison comportant une tendance négative du carbone (C_a), l'attaque de l'azote porte sur l'autre carbone acétylénique (C_b). D'autre part, l'azote le plus substitué (N_b) est en principe plus basique que l'azote terminal (N_a), mais l'attaque de N_a sur C_b est favorisée par la disposition stérique, d'autant plus qu'il peut exister (en milieu neutre) au niveau de l'hydrazinoalcool intermédiaire une liaison hydrogène OH-N_a qui maintient l'azote N_a en conformation cis-oidé par rapport à la triple liaison.

Lorsque R = -C₄H₉, la polarisation de la triple liaison est modifiée par l'effet +I du substituant butyle : on observe alors, selon les conditions, les deux types de cyclisations : pyrazolique (N_aC_b) ou pyrrolique (N_bC_a).

L'obtention de l'hydroxypyrazoline $\underline{11}$ à partir de l'époxyde $\underline{8}$ est sans doute favorisée par la proximité stérique et le blocage de conformation dû à la liaison hydrogène. Lors de l'action de la chlorhydrine $\underline{9}$ sur l'hydrazine, l'acidité libérée empêchant la liaison hydrogène, la réaction serait conditionnée par la polarisation de la triple liaison qui favorise l'attaque N_bC_a. On peut également invoquer la réversibilité, en présence d'acide,

de la réaction conduisant au précurseur cyclique (cinétique) 10 qui, après ouverture, évoluerait irréversiblement vers la formation d'un N-aminopyrrole (composé thermodynamique).

Références et Notes.

- (1) B.V. Ioffe et D.D. Tsitovich - Zh. Obshch. Khim., 33, 3449, (1963) - Chem. Abstr., 60, 4 128a, (1964).
- (2) S.G. Matsoyan, E.G. Darbinyan, Kh. Geterotsikl. Soedin., (2), 378, (1967) - Chem. Abstr., 67, 108589, (1967).
- (3) E.G. Darbinyan, A.A. Saakyan, M.A. Eliazyan et S.G. Matsoyan, Arm. Khim. Zh., 23, 180, (1970) - Chem. Abstr., 73, 25355q, (1970).
- (4) F. Ya. Perveev et V. Ershova, Zhur. Obshch. Khim., 30, 3355, (1960) - Trad. anglaise : J. Gen. Chem. USSR., 30, 3521, (1960) - Chem. Abstr., 55, 19896c, (1961).
- (5) Mode opératoire retenu, sauf mention contraire, pour toutes les expériences citées.
- (6) Les pyrazoles 3, 6 et 7 présentent des spectres conformes aux données de G. Zerbi et C. Alberti, Spectrochim. Acta, 18, 407, (1962).
- (7) Tous nos essais d'aromatisation par déshydratation de l'hydroxypyrazoline 11 (chauffage prolongé en milieu acide) sont restés sans résultats.