

Voie d'accès aux amino-3(5) pyrazoles substitués en 4 par un groupement SET

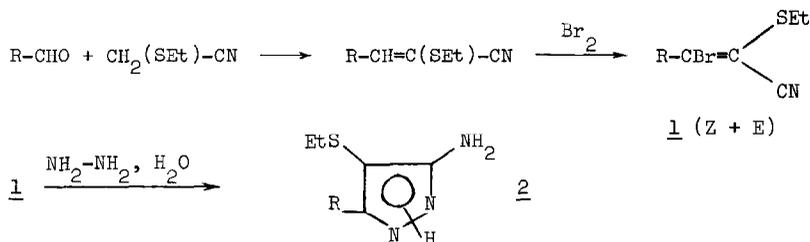
Francis POCHAT

(Laboratoire de Synthèse Organique) Université de Rennes I, Avenue du Général Leclerc,  
35042 RENNES, FRANCE

Reaction of hydrazine with bromoderivatives 1, obtained from aldehydes, gives almost quantitatively 3(5)-aminopyrazoles 2. An approach of the structure of 2 is attempted by  $^{13}\text{C}$  NMR.

Nous voulons décrire une méthode d'accès intéressante, à partir des aldéhydes, aux amino-3(5) pyrazoles 2 (R = alkyle ou aryle).

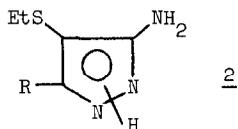
Les aldéhydes peuvent être facilement transformés avec de bons rendements, comme nous l'avons récemment montré<sup>(1)</sup>, en nitriles thioéthers 1 (mélange Z + E) qui conduisent de façon pratiquement quantitative aux pyrazoles 2 par simple action de l'hydrazine.



Lorsque l'on utilise une hydrazine substituée telle que Me-NH-NH<sub>2</sub>, on obtient un mélange d'isomères où prédomine (95/5, dosage par RMN) le dérivé aminé en 3 (amino-3 diméthyl-1,5 thioéthyl-4 pyrazole 3). Notons que jusqu'ici, seuls les dérivés substitués sur l'azote et aminés en 5 ont été préparés (par transformation d'amino-5 pyrazoles, l'introduction du groupe sulfényle en 4 nécessitant trois étapes<sup>(2)</sup>).

Du point de vue pratique, il suffit en général d'agiter la solution du dérivé bromé 1 dans le DMSO (2 cm<sup>3</sup>/g) additionnée d'un excès d'hydrate d'hydrazine (3 à 4 moles/mole) pendant 30 mn à 1 heure à 60-65°. Le pyrazole est isolé, après dilution à l'eau, par relargage (NaCl) et extraction à l'éther. Le tableau I donne les rendements en produits recristallisés.

TABLEAU I

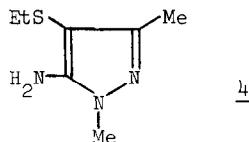
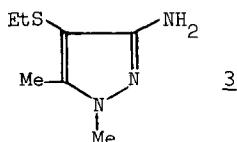


R	Rdt %	F°C	Solvant de recristallisation
<u>2a</u> Me	80	70-71	Benzène
<u>2b</u> Et	79	89,5-90	AcOEt + éther de pétrole
<u>2c</u> <i>iso</i> -Pr	76	37-41*	Pentane
<u>2d</u> <i>n</i> -Bu	87	60-61	Pentane
<u>2e</u> Ph	80	85,5-87	AcOEt + éther de pétrole
<u>2f</u> <i>p</i> -MeO-Ph	86	75,5-77	AcOEt + éther de pétrole
<u>2g</u> <i>o</i> -Cl-Ph**	81	78-80	Benzène + Et <sub>2</sub> O + éther de pétrole

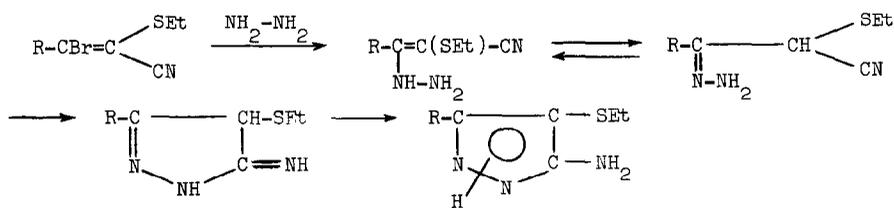
\* très hygroscopique

\*\* dans ce cas il est nécessaire, pour obtenir un bon rendement, de chauffer 3 heures à 65° avec 7 moles d'hydrazine/mole.

Dans le cas de l'action de la méthylhydrazine sur 1, la réaction peut être effectuée au sein de l'alcool à température ordinaire (réaction instantanée et quantitative) L'isomère majoritaire 3 est isolé à l'état pur par recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole, F = 71-72°.

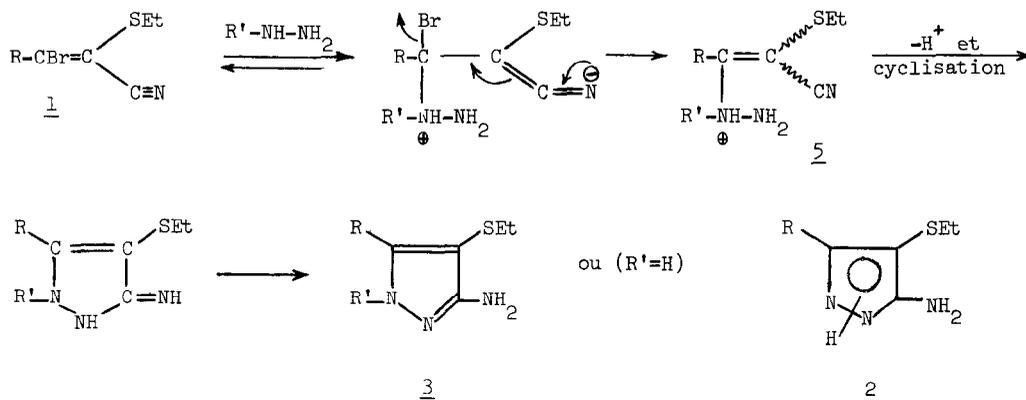


Mécanisme de la réaction. On peut a priori envisager un mécanisme analogue à celui décrit récemment<sup>(3)</sup> pour l'action de l'hydrazine sur EtO-CH=C(CN)<sub>2</sub>.



Il est nécessaire d'envisager une substitution non stéréospécifique du brome, ce qui serait le cas par exemple pour un mécanisme par addition conjuguée-élimination.

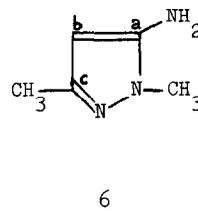
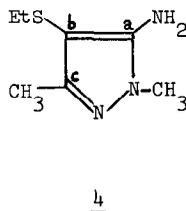
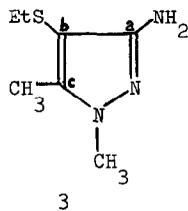
En effet dans le cas de l'action de Me-NH-NH<sub>2</sub> sur 1 (mélange Z + E) qui mène de façon quasi quantitative à 3, il n'est pas possible de faire appel à une prototropie ènehydrazine-hydrazone<sup>(7)</sup>. Le schéma ci-après montre que l'on peut envisager la formation de l'intermédiaire 5 de configuration favorable E (qui est d'ailleurs a priori la plus stable) quelle que soit la configuration Z ou E du composé 1, et que le passage par la forme hydrazone n'est pas indispensable.



*Structure des produits obtenus.* Elle a été vérifiée par spectrographie de masse, infrarouge ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$  large, de 2500 à 3500  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$  vers 1600  $\text{cm}^{-1}$ , absence de bande nitrile), RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (absence de structure imine).

L'étude par RMN <sup>13</sup>C a permis en particulier de vérifier, en accord avec des observations récentes<sup>(4)(5)</sup>, que, si l'on compare des pyrazoles isomères tels que 3 et 4, un carbone en  $\alpha$  de l'azote, tel que c (ou a) sera le plus déblindé dans l'isomère où il se trouve doublement lié à cet hétéroatome, et qu'il en est de même pour le groupement méthyle fixé sur ce carbone. Dans le tableau II nous avons rassemblé pour comparaison les caractéristiques de 2a (pour lequel on peut envisager deux formules tautomères) et des dérivés N-méthylés 3 et 4 auxquels nous avons joint les données de la littérature relatives à l'amino-5 diméthyl-1,3 pyrazole 6<sup>(6)</sup>. Cette comparaison conduit à envisager a priori pour 2a une structure analogue à celle de 3 (c'est-à-dire celle d'un amino-3 diméthyl-1,5 thioéthyl-4 pyrazole), mais il sera nécessaire de confirmer cette hypothèse par une étude plus approfondie.

TABLEAU II

RMN  $^{13}\text{C}$  (\*)

$\text{C}_a$	$\text{C}_b$	$\text{C}_c$ ——— $\text{CH}_3$	$\text{N}-\text{CH}_3$	$\text{S}-\text{CH}_2$ ——— $\text{CH}_3$	
<u>2a</u> 155,94	92,97	146,08	10,68	30,05	15,10
<u>3</u> 156,18	93,31	143,12	10,10	30,10	15,00
<u>4</u> ** 148,85	90,15	150,80	12,23	30,34	15,43
<u>6</u> 147,9	88,9	146,2	13,9		

\* Spectres dans  $\text{CDCl}_3$ , sauf pour 6 (DMSO),  $\delta$  en ppm par rapport au TMS.

\*\* Déterminé à partir d'un mélange de 3 + 4 enrichi en 4 par cristallisation fractionnée (environ 60 % de 4).

## R E F E R E N C E S

- (1) F. POCHAT, *Tetrahedron Letters*, 1979, 19
- (2) P. GIORI, M. GUARNERI, C. BRANCA, *Farmaco, Ed. Sci.*, 1971, 26, 269 et 276
- (3) A. LESPAGNOL, *La Chimie des médicaments*, vol. 2, p. 435, ENTREPRISE MODERNE D'EDITION. Paris, 1975
- (4) J. ELGUERO, C. MARZIN et J.D. ROBERTS, *J. Org. chem.*, 1974, 39, 357
- (5) S. GELIN, R. GELIN et D. HARTMANN, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2665
- (6) E. GONZALEZ, R. SARLIN et J. ELGUERO, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1175
- (7) Nous remercions le rapporteur pour cette remarque.

(Received in France 24 March 1979)