

ACYLATION D'AMINOPYRAZOLES: FORMATION DE PYRAZOLO[3,4-*b*]PYRIDINES, PYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINES ET DIPYRAZOLO[3,4-*b*:4',3'-*e*]PYRIDINES

E. GONZALEZ* et R. SARLIN

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique, Centre Universitaire de Perpignan, Avenue de Villeneuve, 66025 Perpignan
Cédex, France

et

J. ELGUERO

Laboratoire de Chimie Moléculaire, Université d'Aix-Marseille III, Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille Cédex 4,
France

(Received in France 4 July 1977; Received in the UK for publication 24 October 1977)

Résumé—L'action de l'anhydride acétique et du chlorure de benzoyle sur le diméthyl-1,3-amino-5-pyrazole constitue une nouvelle voie de synthèse de systèmes hétérocycliques condensés du type pyrazoloazine. La structure des nouveaux produits est établie sans ambiguïté une explication de leur origine est proposée.

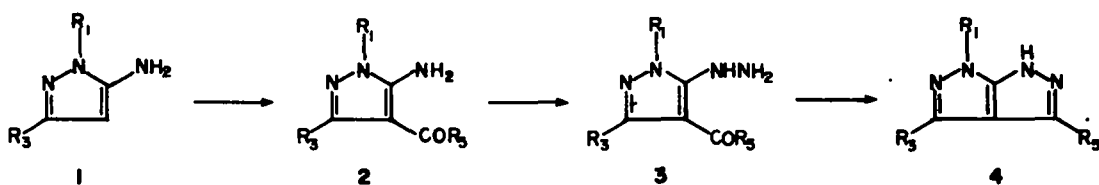
Abstract—A new method to obtain pyrazoloazines has been developed from the reaction between acetic anhydride or benzoyl chloride and 1,3-dimethyl-5-aminopyrazole. The structure of the new products has been established and an explanation for their origine has been proposed.

INTRODUCTION

En rapport avec nos recherches sur les dérivés de l'aza-1-pentalène¹ et en particulier sur les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles^{2,3} nous avons tenté de préparer certains dérivés du noyau 4 par une nouvelle voie (Schéma 1).

Il s'agit de produits formés par la réaction de Friedländer² que l'on peut représenter (Schéma 2) comme la condensation de deux molécules de diméthyl-1,3-acétyl-4-amino-5-pyrazole 2a.

Benzoylation. Pour que la réaction de Friedländer



La première étape de la synthèse projetée consistait à acyler la position 4 de l'aminopyrazole 1. En réalité nous avons effectué cette réaction mais au lieu d'obtenir le dérivé 2, nous avons isolé des dérivés hétérocycliques condensés différents selon la nature, méthyle ou phényle, de R₅.

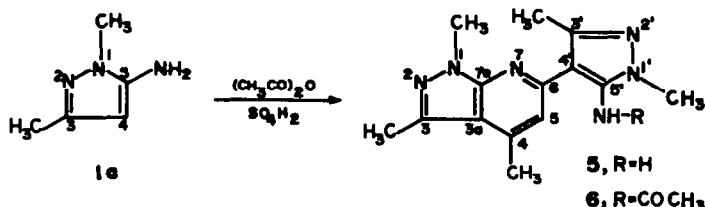
Nous décrivons ici les résultats obtenus avec l'anhydride acétique et le chlorure de benzoyle.

Acétylation. A partir du diméthyl-1,3-amino-5-pyrazole 1a traité par l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique nous avons obtenu selon les conditions expérimentales, deux produits: le triméthyl-1,3,4-[[diméthyl-1',3'-amino-5']-4]pyrazolyl-6-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine 5 et son dérivé *N*-acétylé 6. Si le noyau de la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine est connu,⁴ les deux produits 5 et 6 sont nouveaux.

représentée par le Schéma 2 ait lieu, il faut que le radical COR ait la structure COCH₂R, avec deux hydrogènes en α du carbonyle.

Le chlorure de benzoyle devrait donc empêcher la réaction de Friedländer et théoriquement il pouvait permettre l'obtention de 2. Par ailleurs, il est connu^{6,7} que des composés aromatiques analogues de 2, les *o*-aminobenzophénones, se dimérisent en dibenzodiazépines 7, qui possèdent d'intéressantes propriétés contraceptives. A partir du dérivé benzoylé 2b on aurait pu atteindre le produit 8.

En fait, par action du chlorure de benzoyle sur l'aminopyrazole 1a, nous avons isolé trois produits: la diméthyl-1,3-diphényl-4,6-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 9, la tétraméthyl-1,3,5,7-phényl-4-dipyrazolo[3,4-*b*:4',3'-*e*]pyridine 10 et la triméthyl-1,3,5-phényl-4-dipyrazolo[3,4-



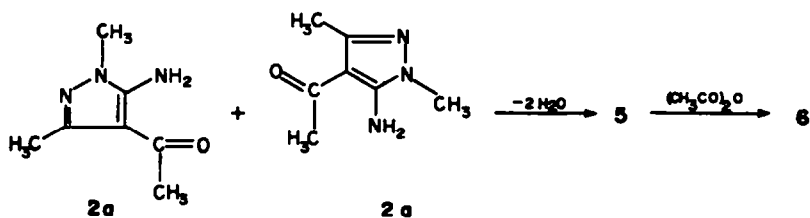
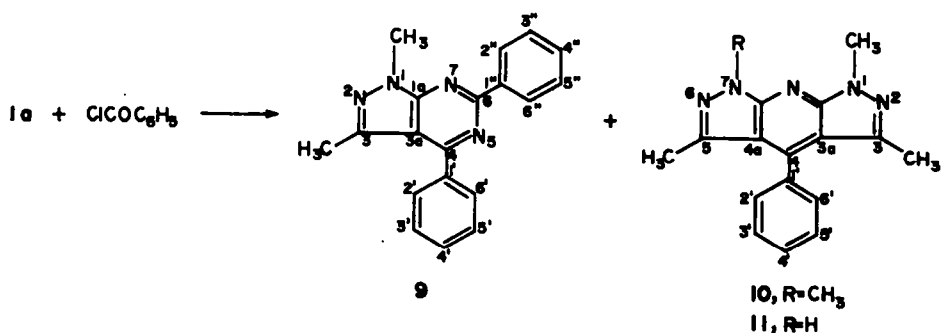
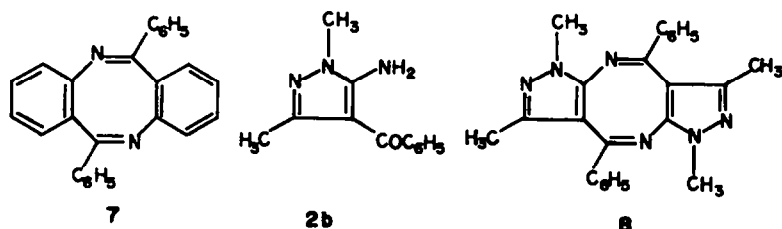


Schéma 2.



b:4',3'-*e*]pyridine 11 mais pas de produit possédant la structure 2b ou 8.

Nous ne possédons pas des preuves expérimentales pour étayer le mécanisme de formation de ces noyaux condensés. Les résultats de la littérature ne sont d'aucune aide dans le cas du dérivé de la pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 9, car ces hétérocycles sont obtenus à partir de pyrimidines convenablement substituées. Quant aux dipyrazolopyrimidines, elles ont été préparées par Brack⁸ qui les obtient par action des aldéhydes sur les aminopyrazoles; cette méthode, proche de la notre, implique nécessairement une étape d'oxydation.

Une explication raisonnable de l'origine de ces produits est donnée dans le Schéma 3. Le dérivé 11 peut provenir de la *de-N*-méthylation de 10. En série pyrazolique ce type de réaction est rarement observé;⁹ on signale dans la littérature qu'elle a lieu par chauffage vers 200° avec du chlorhydrate de pyridine anhydre.¹⁰ Dans notre cas nous ne pouvons pas préciser la nature de l'éventuel nucléophile responsable de la *de-N*-méthylation.[†]

La présence d'un phényle en position 4, aussi bien de 9 que de 10, implique nécessairement la formation préalable d'un dérivé *C*-benzoylé de l'aminopyrazole, 2b, que

nous avons essayé d'isoler. Dans des conditions énergiques la réaction conduit aux produits condensés, 9, 10, et 11, et dans des conditions douces (voir partie expérimentale) seul le dérivé *N*-benzoylé 12 est obtenu.

Etablissement de la structure des produits 5, 6, 9, 10 et 11. Les formules brutes de ces composés ont été déter-

Tableau 1. Résultats de la RMN du proton (déplacements chimiques en ppm à partir du TMS)

Composé	Solvant	Déplacements chimiques
1a	CDCl ₃	CH ₂ -1: 3.53; CH ₂ -3: 2.10; H-4: 5.27; NH ₂ -5: 3.88.
1a	DMSO- <i>d</i> ₆	CH ₂ -1: 3.43; CH ₂ -3: 1.95; H-4: 5.10; NH ₂ -5: 4.80.
5	CD ₃ OD	CH ₂ -1: 3.91; CH ₂ -3: 2.57; CH ₂ -4: 2.59; ^a H-5: 6.94; ^a CH ₂ -1': 3.60; CH ₂ -3': 2.41; NH ₂ -5': 4.78.
6	CDCl ₃	CH ₂ -1: 4.02; CH ₂ -2: 2.55; CH ₂ -4: 2.57; ^a H-5: 6.98; ^a CH ₂ -1': 3.79; CH ₂ -3': 2.49; NH ₂ -5: 2.10; CH ₂ CO: 2.20.
9	CDCl ₃	CH ₂ -1: 4.15; CH ₂ -3: 2.43; C ₆ H ₅ -4: 7.9 (H _a) 8.75 (H _{m,p}); C ₆ H ₅ -6: 7.6 (H _a) 8.75 (H _{m,p}).
10	CDCl ₃	CH ₂ -1: 7.40; CH ₂ -3: 5.00; C ₆ H ₅ -4: 7.45. ^b
11	CDCl ₃	CH ₂ -1: 4.16; CH ₂ -3 et CH ₂ -5: 2.04 et 2.06; C ₆ H ₅ -4: 7.55. ^b

^aCes signaux montrent une multiplicité correspondant à un couplage ³J = 1 Hz.

^bCes phényles apparaissent sous la forme d'un massif très étroit, presque un singulet.

†A la demande de l'un des rapporteurs nous avons effectué une série d'essais pour tenter de découvrir le possible agent de *de-N*-méthylation (l'aminopyrazole 1a; un mélange de la et d'acide chlorhydrique; la soude à 40%), mais dans tous les cas la chromatographie en couche mince démontre l'absence de produit 11.

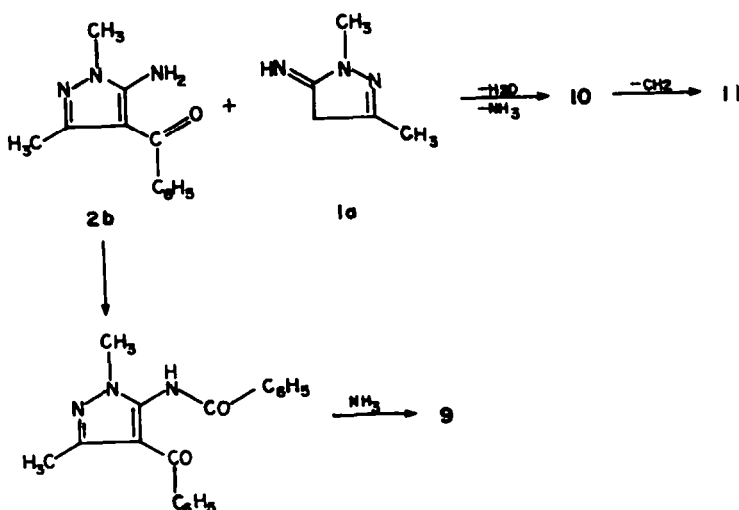


Schéma 3.

Tableau 2. Résultats de la RMN du carbone-13 (déplacements chimiques en ppm à partir du TMS)

Composé	Solvant	Déplacements chimiques
1a	DMSO-d ₆	CH ₃ - 1: 33,9; CH ₃ - 3: 13,9; C ₅ : 146,2; C ₄ : 88,9; C ₃ : 147,9.
5	DMSO-d ₆	CH ₃ - 1: 33,1; CH ₃ - 3: 15,9; CH ₃ - 4: 18,9; C ₅ : 142,5; C _{3a} : 113,2; C ₄ : 130,4; C ₅ : 113,2; C ₆ : 154,1; CH ₃ - 1': 33,8; CH ₃ - 3': 14,6; C ₇ : 143,9; C ₈ : 113,2; C ₉ : 147,9.
9	CDCl ₃	CH ₃ - 1: 33,4; CH ₃ - 3: 15,7; C ₅ : 138,1; C _{3a} : 109,8; C ₄ : 155,6; C ₆ : 162,8; C ₁ : 138,0; C ₇ : 141,5; C _{7a} et C _{7b} : 128,3 et 128,4; C _{7c} et C _{7d} : 128,8 et 129,8; C ₈ et C ₉ : 130,2 et 130,5.
10	CDCl ₃	CH ₃ - 1,7: 33,4; CH ₃ - 3,5: 14,7; C ₅ : 142,2; C ₄ : 142,2; C _{3a,6a} : 111,4; C _{1a,7a} : 152,0; C ₁ : 135,0; C _{7a} : 128,0; C _{7c} : 128,9; C ₈ : 128,8.
11	DMSO-d ₆	CH ₃ - 1: 33,2; CH ₃ - 3: 14,6; CH ₃ - 5: 14,3; C ₅ : 140,9; C ₄ : 142,0; C ₆ : 140,3; C _{3a} : 110,9; C _{4a} : 110,5; C _{1a} : 153,1; C _{7a} : 151,3; C ₁ : 134,5; C _{7a} : 127,9; C _{7c} : 128,9; C ₈ : 128,9.

Tableau 3. Caractéristiques des produits nouveaux

Composé	Rendement (%)	F (°C)	Solvant de cristallisation	M ⁺	Formule brute
5	90	225-226	Ethanol-benzène	270	C ₁₆ H ₁₆ N ₆
6	90	177-178	Benzène	312	C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O
9	15	137-138	Ethanol	300	C ₁₉ H ₁₆ N ₄
10	40	158-159	Ethanol-eau	291	C ₁₇ H ₁₇ N ₅
11	20	259-269	Benzène	277	C ₁₆ H ₁₅ N ₅
12	90	129-130	Benzène	215	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O

minées par combustion (microanalyse) et spectrométrie de masse.

Les spectres IR ont mis en évidence la présence d'un NH₂ dans le pro-duit 5 (3490 et 3395 cm⁻¹ cm⁻¹, Nujol), d'une amide secondaire dans 6 (3180 et 1680 cm⁻¹), Nujol) et d'un NH fortement associé dans le dérivé 11 (3150 cm⁻¹, Nujol). Les résultats RMN figurent dans le Tableau 1 (proton) et 2 (carbone 13). Malgré quelques petites incertitudes quant à l'attribution de certains carbones, les spectres RMN constituent la meilleure preuve des structures proposées. Finalement, le produit 10 a été obtenu par la méthode de Brack;⁸ action du benzaldéhyde sur l'aminopyrazole 1a.

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons montré l'utilité synthétique des aminopyrazoles et la diversité de structures hétérocycliques obtenues face à une seule classe de réactifs, ceux d'acylation. Les réactions étudiées sont susceptibles d'être étendues à d'autres anhydrides

d'acides aliphatiques et à d'autres chlorures d'acide aromatiques. Enfin, l'étude des agents d'acylation ayant la structure XCOCHRR' est prévue, avec l'espoir d'observer un nouveau type de réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les mesures spectroscopiques ont été réalisées avec les appareils suivants: Perkin-Elmer 137 (IR), Jeol JMS D-100 (SM), Perkin-Elmer R-12 (1H-RMN), Varian CFT 20 et Bruker WP 800S (13C RMN). Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Tous les composés nouveaux (Tableau 2) donnent des résultats microanalytiques à ± 0,3% de la théorie pour les éléments C, H, N.

Acétylation. On ajoute 5,55 g de diméthyl-1,3 amino-5 pyrazole 1a¹¹ à un mélange de 20,4 g d'anhydride acétique et de 1 ml d'acide sulfurique. La solution est chauffée à reflux pendant 22 h. Après évaporation de l'excès d'anhydride acétique le résidu est chauffé à reflux pendant 10 min du charbon actif dans 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après évaporation à sec, le résidu est repris par de l'eau, puis additionné d'acétate de sodium jusqu'à pH basique: le produit 5 précipite (Tableau 2).

Si après évaporation de l'excès d'anhydride acétique, le résidu est chauffé à reflux pendant 30 min avec 25 ml de soude à 20%, puis extrait au chloroforme et évaporé à sec, on sile le dérivé acétylé 6 (Tableau 2).

Benzoylation. On chauffe à reflux pendant 15 h, 5,55 g d'aminopyrazole 1a¹¹ et 28 g de chlorure de benzoyle. Le tout est ensuite chauffé avec 200 ml de NaOH à 40% pendant 30 min. Après extraction au chloroforme et évaporation à sec, le résidu solide obtenu est chromatographié sur une colonne d'alumine neutre. Le produit 9 est élué avec un mélange benzène-éther de pétrole 1:1. Le produit 10 est élué avec du benzène. Le produit 11 est élué avec un mélange chloroforme-acétate d'éthyle 1:1. Ces trois produits sont décrits dans le Tableau 2.

Synthèse de la dipyrazolopyridine 10 selon la méthode de Brack.⁹ On porte à reflux pendant 3 h, 1,11 g d'aminopyrazole 19¹¹ et 0,5 g de benzaldéhyde. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne d'alumine neutre (éluant: benzène). Le produit obtenu avec un rendement de 35% fond à 158-159°C.

Diméthyl-1,3 benzoylamino-5 pyrazole, 12. On dissout à froid dans 10 ml de chlorure de méthylène, 1,11 g d'aminopyrazole 1a.¹¹ On ajoute 1 g de triéthylamine, puis 1,4 g de chlorure de benzoyle. On porte à reflux pendant 1 h, on évapore à sec et on obtient 12 sous forme d'un résidu cristallin (Tableau 2).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. Gonzalez, R. Sarlin et J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.* **12**, 279 (1975).
- ²M. C. Vertut, J. P. Fayet, E. Gonzalez, R. Sarlin et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1871 (1975).
- ³E. Gonzalez, R. Sarlin et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Belges* **85**, 829 (1976).
- ⁴H. Höhn, T. Denzel et W. Janseen, *J. Heterocyclic Chem.* **9**, 235 (1972).
- ⁵A. R. Surhey, *Name Reactions in Organic Chemistry*, p. 104. Academic Press, New York (1961).
- ⁶K. Isagawa, T. Ishiwaka, M. Kawai et Y. Fushizaki, *Bull. Chem. Soc. Japan* **42**, 2066 (1969).
- ⁷H. Moriyama, H. Yamamoto et H. Nagata, *Brévets Japonais* 7.006.270 (10 Aug. 1966) et 7.006.0271 (11 Aug. 1966), *Chem. Abstr.* **72**, 132819 (1970) et **73**, 3948 (1970).
- ⁸A. Brack, *Ann. Chem.* **551**, 105 (1965).
- ⁹A. N. Kost et I. I. Grandberg, *Progress in pyrazole chemistry. Dans Advances in Heterocyclic Chemistry* (Edited by A. R. Katritzky et A. J. Boulton), p. 418. Academic Press, New York (1966).
- ¹⁰D. E. Butler et H. A. DeWald, *J. Org. Chem.* **40**, 2114 (1975).
- ¹¹E. C. Taylor et K. S. Hartke, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2456 (1959).