

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE QUELQUES DIAMINOPYRAZOLES

Soufiène Manai, Mohamed Boukraa, Mohamed Lotfi Efrit, Azaiez Ben Akacha *

*Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie
Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis El Manar, Campus Universitaire, 2092 El Manar, Tunis, Tunisie*

(Reçu le 29 Avril 2010, accepté le 30 Novembre 2010)

RESUME: La synthèse d'une série de dérivés de 3,5-diaminopyrazoles est décrite. Les arylacétonitriles réagissent, en présence de tBuOK, sur les isothiocyanates pour fournir les cyanothioacétamides. L'action de l'hydrazine ou de la méthylhydrazine sur les cyanothioacétamides conduit à la formation des 3,5-diaminopyrazoles. L'identification des structures de tous les produits préparés a été faite par IR et RMN (^1H , ^{13}C).

Mots clés: Arylacétonitrile, isothiocyanate, hydrazine, méthylhydrazine, 3,5-diaminopyrazole.

ABSTRACT: The synthesis of series of 3,5-diaminopyrazole derivatives is presented. Isothiocyanates with benzylcyanid derivatives in the presence of base give the mixture of cyanothioacetamides and enthiols. The cyanothioacetamides reacted with hydrazine or methylhydrazine to produce the 3,5-diaminopyrazoles with a good yield. The mechanism was discussed and the structure of all compounds was determined by IR and NMR Spectroscopy (^{13}C , ^1H).

Keywords: Arylacetonitrile, isothiocyanate, hydrazine, methylhydrazine, 3,5-diaminopyrazole.

INTRODUCTION

Depuis la découverte du premier pyrazole et ses dérivés par Knorr et Coll. en 1883 [1,2], de nombreux pyrazoles diversement substitués ont été synthétisés [3-25]. En effet, ces hétérocycles sont très recherchés à cause de leurs applications activités: inhibitrices de l'ADH [26,27], antibactériennes [28], antifongiques [29], inhibitrices de la corrosion [30]. Ils constituent également des ligands organiques pour la complexation de certains métaux [31]. Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse d'hétérocycles à cinq et six chaînons [32-35], nous nous sommes intéressés à la réactivité des arylacétonitriles vis-à-vis des isothiocyanates.

RESULTATS ET DISCUSSION

En présence de base forte, telle que le ter-butylate de potassium, les arylacétonitriles réagissent sur les isothiocyanates et conduisent aux cyanothioacétamides **2a_i**. L'addition de l'hydrazine ou la méthylhydrazine sur les composés **2a_i** dans l'éthanol fournit les 3,5-diaminopyrazoles **3a_i** [36] (Schéma 1).

* correspondant, e-mail : azaiezbenakacha@yahoo.fr, tél : +21671872600, fax : +21671883424

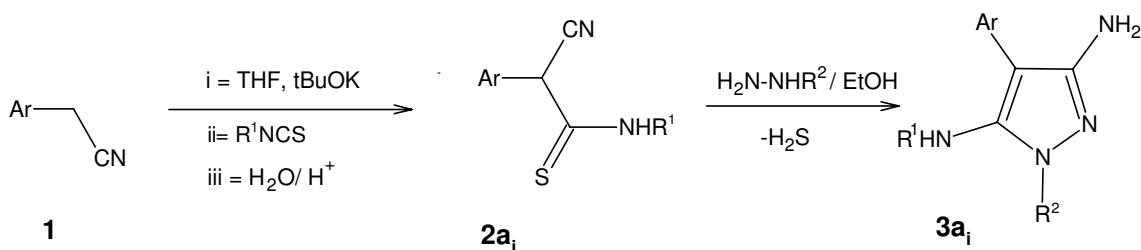


Schéma 1

Les données spectroscopiques IR et de RMN montrent que les cyanothioacétamides **2a_i** coexistent avec leurs tautomères **2b_i** (Schéma 2).

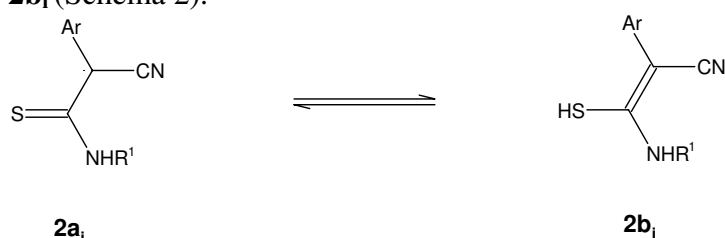


Schéma 2

Tableau I: Synthèse des cyanothioacétamides **2a_i** et des ènethiols **2b_i**

	Ar	R ¹	Rdt (%)
2a₁, 2b₁	Ph	Ph	70
2a₂, 2b₂	Ph	PhCH ₂	68
2a₃, 2b₃	Ph	p-ClPh	60
2a₄, 2b₄	Ph	p-FPh	55
2a₅, 2b₅	Ph	c-C ₆ H ₁₁	60
2a₆, 2b₆	m-MePh	Ph	53

La condensation de l'hydrazine ou de la méthylhydrazine sur les cyanothioacétamides **2a_i** est instantanée. Elle se fait dans l'éthanol à température ambiante et conduit à la formation des 3,5-diaminopyrazoles correspondants **3a_i** diversement substitués (Schéma 3, Tableau II).

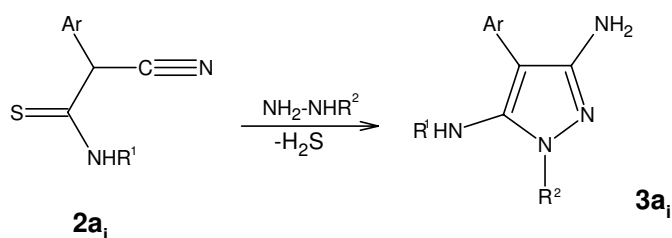
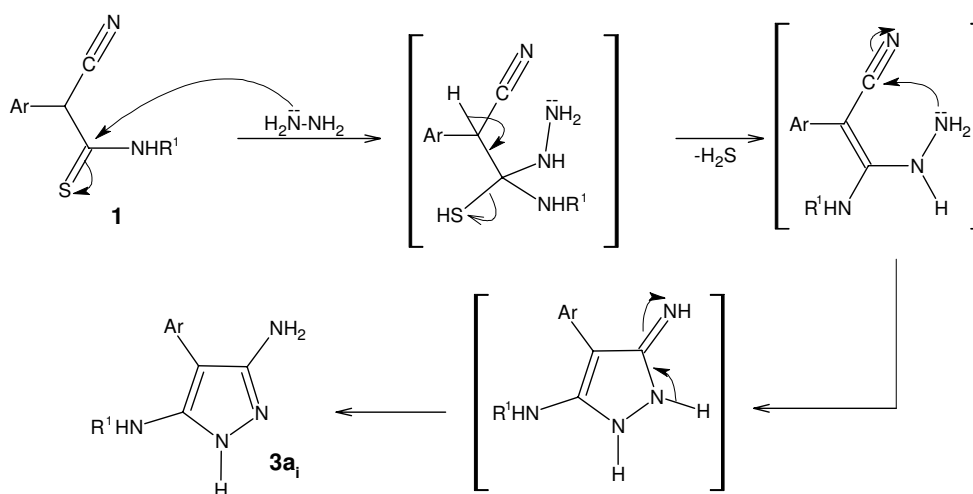


Schéma 3

Le mécanisme réactionnel fait intervenir deux étapes : (i) attaque nucléophile de l'azote hydrazinique sur le carbone de C=S conduisant à une amidrazone intermédiaire non isolable suivie (ii) d'une cyclisation intramoléculaire pour former l'hétérocycle pyrazolique (Schéma 4). Dans le cas de la méthylhydrazine, on obtient un seul isomère qui résulte de l'attaque du motif C=S par l'azote méthylé plus nucléophile.

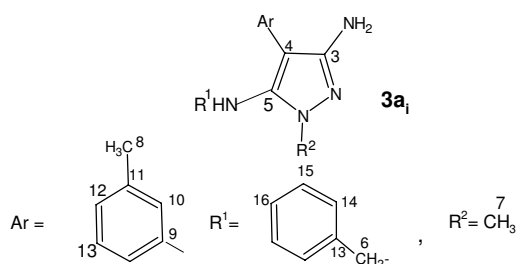
Tableau II : Synthèse des 3,5-diaminopyrazoles 3a_i

	Ar	R ¹	R ²	Rdt (%)
3a₁	Ph	Ph	H	60
3a₂	m-MePh	Ph	H	56
3a₃	Ph	PhCH ₂	H	48
3a₄	Ph	Ph	CH ₃	52
3a₅	m-MePh	Ph	CH ₃	55


Schéma 4

CARACTERISATION SPECTROSCOPIQUE

La formation des pyrazoles **3a_i** se traduit en IR par la disparition de la bande d'absorption de valence $\nu_{C\equiv N}$ et par l'apparition de bandes caractéristiques du groupe $-NH_2$ à 3450 cm^{-1} et $\nu_{C=N}$, $\nu_{C=C}$ vers 1520 cm^{-1} caractéristiques du cycle pyrazolique [32-35].

Tableau III : Données de RMN ¹³C des 3,5-diaminopyrazoles 3a_i


	3a₁	3a₂	3a₃	3a₄	3a₅
C ₃	147,02	145,3	147,4	147,5	145,4
C ₄	103,87	96,1	101,9	103,3	102,3
C ₅	151,2	147,1	150,5	152,6	150,7
C ₆	-	-	48,9	-	-
C ₇	-	-	-	35,0	34,6
C ₈	-	21,5	-	-	21,5
C ₉	132,1	132,2	131,1	130,7	132,1
C ₁₃	137,8	138,8	138,4	138,6	138,6

 δ (C₁₀-C₁₆) = 114 - 130 ppm

Les données spectroscopiques en RMN ^{13}C des 3,5-diaminopyrazoles **3a_i** sont consignées dans le tableau III. Les déplacements chimiques en RMN ^{13}C sont en accord avec les structures proposées et sont conformes aux données de la littérature [3,30,32-35,37]. Les carbones C₃ et C₅ (hybridés sp²) résonnent dans la région comprise entre 145 et 152 ppm. Le carbone C₄ résonne vers 100 ppm.

PARTIE EXPERIMENTALE

1-Appareillage

IR : Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans le chloroforme à l'aide d'un appareil Shimadzu FTIR 8400S.

RMN : Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutéré sur un spectromètre Brüker AC300. Le TMS est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

2-Modes opératoires

2-1- Synthèse des cyanothioacétamides **2a_i** et des ènethiols **2b_i**

Dans un ballon bicol et sous atmosphère d'azote, on introduit 0,024 mol de tBuOK et 30 mL de THF. On ajoute goutte à goutte 0,022 mol d'arylacétonitrile dans 10 mL de THF. L'addition terminée, on laisse le mélange sous agitation pendant 1h. On ajoute 0,022 mol d'isothiocyanate dans 10 mL de THF et on laisse sous agitation pendant 3h à température ambiante. On hydrolyse ensuite le mélange réactionnel en ajoutant 20 mL d'une solution composée de 18 mL d'eau et 2 mL de HCl concentré. On extrait 2 fois avec 30 mL de chloroforme; la phase chloroformique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis évaporée. Le résidu obtenu est traité par l'éther ou l'éther de pétrole. Le solide formé est filtré sur verre fritté puis recristallisé dans l'hexane.

(2a₁, 2b₁): F = 106°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 2,1(s,HS-C=); 5,3(s,-HC-CN); 7,1-7,6(m,H aroma); 8,8(s,-NH-); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 54,44(-HC-); 117,88(-C=); 123,63(-CN); 124,03(-CN); 124,03-132,06(C aroma); 138,05(=C-NH-); 191,72(S=C-); IR(CHCl₃,vcm⁻¹): NH= 3458, SH=2540, -CN=2210.

(2a₂, 2b₂): F= 142°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 2,1(s,HS-C=); 5,8(s,H₂C-NH); 6,2(s,-HC-CN); 8,3-8,9(m,H aroma); 9,1(s,-NH-R); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 49,59(-H₂C-); 49,39(-H₂C-); 51,59(-HC-); 123,18(-C=); 126,95(-CN); 127,16-149,88(Caroma); 150,23(=C-NH-); 184,47 (S=C-); IR(CHCl₃, v cm⁻¹): NH=3438, -SH=2542, -CN=2234.

(2a₃, 2b₃): F= 108°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 2,1(s,HS-C=); 4,7(s,-HC-CN); 8,6-9,4(m,p-Cl-C₆H₅); 10,1(s,-NH-); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 57,20(-CH-); 122,3(=C-); 126,53(-CN); 127,24-142,45(p-Cl-Caroma); 153,81(=C-NH-); 197,96(S=C-).

(2a₄, 2b₄): F= 134°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 2,1(s,HS-C=); 5,3(s,-HC-CN); 6,9-7,6(m,p-F-C₆H₅); 8,9 (s,-NH-); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 52,75(-CH-); 114,14(=C-); 115,47(-CN); 124,17-157,85(p-F-Caroma); 161,14(=C-NH-); 190,28(S=C-); IR(CHCl₃, v cm⁻¹): NH=3430, SH=2540, CN=2234.

(2a₅, 2b₅): F= 180°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 1-1,9(m,-C₆H₁₀); 2,2(s,HS-C=); 3,9(-NH-); 5,8ppm(s,-CH-CN); 7,3-7,6(m,Haroma); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 23,63-52,88(-C₆H₁₁); 55,01(-HC-CN); 117,37(-C=); 127,7(-CN); 127,93-132,31(Caroma); 179,10(=C-NH-); 191,36 (S=C-); IR(CHCl₃, v cm⁻¹): NH=3438, -SH=2542, -CN=2234.

(2a₆, 2b₆): F= 104°C; RMN ^1H (CDCl₃, δppm): 2,1(s,HS-C=); 2,3(s,H₃C-C₆H₄-); 5,2(s,-HC-CN); 7,1-7,6 (m, H aroma); 8,7 (s,-NH-); RMN ^{13}C (CDCl₃, δppm): 21,5 (H₃C-); 54,51 (-HC-); 117,94 (-C=); 123,12 (-CN); 123,58-139,09(Caroma); 139,80(=C-NH-); 191,75(S=C-); IR(CHCl₃, v cm⁻¹): NH=3454, -SH=2542, -CN=2240.

2-2- Synthèse des 3,5-diaminopyrazoles **3a_i**

Dans un ballon bicol, on introduit 0,0023 mol de thioamide **2** dans 30 mL d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 0,0023 mol de l'hydrazine ou la méthylhydrazine. L'addition terminée, on laisse le mélange sous agitation pendant 12h. L'évolution de la formation du 3,5-diaminopyrazole est suivie par chromatographie sur couche mince. Le résidu obtenu, après évaporation du solvant, est traité par l'éther ou l'éther de pétrole. Le solide formé est filtré sur verre fritté puis recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éther (50/50).

3-Amino-4-phényl-5-phénylamino-1,2-diazole(3a₁): F=124°C; RMN¹H(CDCl₃, δppm): 4,9(s,HN-C=); 4,9(H₂N-C=); 6,7-7,4(m,Harom); IR(CHCl₃, vcm⁻¹): NH=3458, -C=C(C₆H₅-)=1588, -C=C, C=N(cyclepyrazolique)=1521.

3-Amino-4-m-tolyl-5-phénylamino-1,2-diazole(3a₂): F= 118°C; RMN¹H(CDCl₃, δppm): 2,3(s,H₃C-C₆H₅); 5,8(s,HN-C=); 5,8(H₂N-C=); 6,6-7,3(m,Harom); IR(CHCl₃,vcm⁻¹): NH=3458, -C=C(C₆H₅-)=1588, C=C, C=N(cyclepyrazolique)=1523.

3-Amino-5-benzylamino 4-phényl-1,2-diazole(3a₃): F= 170°C; RMN¹H(CDCl₃, δppm): 3,5 (s,=N-CH₃); 4,9(m,H₂N-C=); 6,7-7,5(m,C₆H₅-); 8,4(s,HN-); IR(CHCl₃, vcm⁻¹): NH=3458 ; C=C(C₆H₅-)=1588,-C=C, C=N(cyclepyrazolique)=1519.

3-Amino-1-méthyl-4-phényl-5-phénylamino-1,2-diazole(3a₄): F=164°C; RMN¹H(CDCl₃, δppm): 2,28(s,H₃C-C₆H₅); 3,5(s,-N-CH₃); 5,3(m,HN-C₆H₅); 5,3(m,H₂N-C=); 6,6-7,28 (Harom); IR(CHCl₃,vcm⁻¹): NH=3411,-C=C(C₆H₅-)=1588,-C=C,C=(cyclepyrazolique)=1521.

3-Amino-1-méthyl-5-phénylamino-4-m-tolyl-1,2-diazole(3a₅): F= 148°C; RMN¹H (CDCl₃, δppm): 3,5 (s,-N-CH₃); 6,57 (s,-H₂C-NH); 10,4 (s,HN-C=); 6,7(m,H₂N-C=); 8,6-9,1 (m,Harom) ; IR(CHCl₃, vcm⁻¹) : NH=3454,-C=C(C₆H₅-)=1588,-C=C, C=N(cyclepyrazolique)=1521.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] G. L. Jenkins, W. H. Harting, The chemistry of organic medicinal products, 3rd ed. John Wiley, Sons. Inc, New York, 1949.
- [2] I. L. Finar, Organic chemistry 5th ed. Longman-USA, 1975.
- [3] a- A. N. Kost, I. I. Grandberg, Progress in pyrazole chemistry, Advances in heterocyclic chemistry, Academic Press, New York, 1966, p.418.
b- M. Begtup, G. Boyer, P. Cabildo, C. Cativiela, R. M. Claramut, J. Elguero, J. I. Garçia, C. Toiron, P. Vedso, In review: ¹³C of Pyrazoles, *Magn. Reson. Chem.*, 1993, 31,107.
- [4] D. E. Warrall, *J. Amer. Chem. Soc.* 1922, 44(7), 1551.
- [5] A. Weissberger, H. D. Porter, *J. Amer. Chem. Soc.* 1944, 66(11), 1849.
- [6] D. B. Chapp, C. S. Hamilton, *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68(4), 588.
- [7] F. L. Scott, M. T. Kennedy, J. Reilly, *J. Amer. Chem. Soc.* 1953, 75(6), 1294.
- [8] R. G. Jones, M. J. Mann, K. C. Mc Laughlin, *J. Org. Chem.* 1954, 19(9), 1428.
- [9] W. J. Middleton, V. A. Engelhardt, *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 80(11), 2829.
- [10] W. E. Parham, J. F. Dooley, *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, 89(4), 885.
- [11] D. Witiak, M. C. Lu, *J. Org. Chem.* 1968, 33(12), 4451.
- [12] W. E. Parham, J. F. Dooley, M. K. Meilahn, J. W. Geidanns, *J. Org. Chem.* 1969, 34(5), 1474.
- [13] D. T. Witiak, B. K. Sinha, *J. Org. Chem.* 1970, 35(2), 501.
- [14] A. Padwa, S. Nahm, E. Sato, *J. Org. Chem.*, 1978, 43(9), 1664.
- [15] C. Augusto, R. Callegari, F. C. Morello, B. Chiara Vicentini, *Tetrahedron*, 1997, 53(42), 1449.
- [16] A. R. Katrizky, R. Maimait, Y. Xu, Y. S. Gyoun, *J. Org. Chem.*, 2002, 67(23), 8233.
- [17] E. Biseniks, J. Uldrikis, G. Dubers, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, 40, 7.
- [18] J. Barluenga, J. Santamaria, M. Tomas, *Chem.Rev.*, 2004, 104, 2259.
- [19] H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.*, 2005, 70(23), 9644.
- [20] G. Min, E. Cline, L. Yang, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 5797.
- [21] Y. Ju, R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2006, 71(1), 135.
- [22] K. M. Bormasheva, O. N. Nechaeva, I. K. Moiseev, *J. Org. Chem. Russ.*, 2008, 44(12),1760.
- [23] T. T. Dang, Tu. T. Dang, C. Fisher, H. Gôrls, P. Langer, *Tetrahedron*, 2008, 64(9), 2207.
- [24] R. Fustero, R. Romanov, J. F. Sang-Cervera, A. S. Fuentes, J. Bueno, S. Villanova, *J. Org. Chem.*, 2008, 73(21), 8545.
- [25] L. Wu, M. Shi, *J. Org. Chem.*, 2010, 75(7), 2296.
- [26] J.M.Blaney, C.Hansh, Aspects of Chemistry of functionalized 1-phenylpyrazole, Comprehensive Medicinal Chemistry ed. Pergamon press Oxford-UK, 1990, p.167.
- [27] L. A. Lebrun, B. V. Plapp, *Biochemistry*, 2004, 38(38), 12387.
- [28] A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, M. Fujimoto, N. Iwai, Y. Hiyama, K. Suzuki, H. Ito, H. Terauchi, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *J. Med. Chem.*, 2004, 47(14), 3693.
- [29] A. D. F. Toy, N. Walsh, Phosphorus Chemistry in every day living, American Chemical Society, Washington DC-USA, 1987.
- [30] a- A. Ben Akacha, In review: Heterocyclic Chemistry, Pyrazolic Phosphorylated Derivatives (Methods of Synthesis, Reactivity, Spectroscopy and applied Aspects 169 références), Faculté des Sciences de Tunis-Tunisie, 1989.
b- G. Tomlin, the pesticide manuel, 10th ed. British coprotection pub, Surrey-UK, 1991.



- [31] a- S. Trofimenko, *Chem. Rev.*, **1972**, 72(5), 497.
b- R. Mukherjee, *Coord. Chem. Reviews*, **2000**, 203(1), 151.
c- J. Klingele, S. Dechert, F. Meyer, *Coord. Chem. Reviews*, **2009**, 253(21-22), 2698.
- [32] A. Ben Akacha, N. Ayed, B. Baccar, C. Charrier, *Phosphorus Sulfur*, **1988**, 40, 63.
- [33] A. Ben Akacha, N. Ayed, B. Baccar, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **1991**, 55, 205.
- [34] A. Ben Akacha, M. Boukraa, S. Barkallah, M. T. Boisdon, H. Zantour, B. Baccar, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **1995**, 102, 1.
- [35] Z. Hassen, A. Ben Akacha, B. Hajjem, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, **2003**, 178, 2349.
- [36] a- S. Manai, M. Boukraa, A. Ben Akacha, M. L. Efrif, TRAMECH-6, Hammamet-Tunisie, Abst p. PC9, (5-7 Novembre), **2009**.
b- S. Manai, Mastère de chimie organique, Faculté des Sciences de Tunis-Tunisie, **2010**.
- [37] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon: Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compound, 13C NMR, IR, MS UV/VIS. Springer-Verlag, Berlin (Germany), **1976**.