

NOUVELLE MÉTHODE DE SYNTHÈSE DES HYDRAZONATES ACTION DES AMINES PRIMAIRES SUR LES HYDRAZONATES N-1-ÉTHOXYCARBONYLES : SYNTHÈSE DES 1,2,4-TRIAZOL-5-ONES

F. CHABCHOUB, M. TRABELSI, M. SALEM

*Laboratoire de Synthèse et Physicochimie Organique
Faculté des Sciences de Sfax - 3038 Sfax - Tunisie.*

(Soumis en février 1998, accepté en mai 1998)

ABSTRACT : Iminoesters **1** and orthoesters **2** react with phenylhydrazine in solide/liquid environment to give hydrazonates **3** with good yield. Treatment of hydrazone N-1-éthoxycarbonylated **4** with primary amines yields to 1,2,4-triazol-5-ones **5**.

Key-words : Imidates - hydrazonates.

RESUME : Les iminoesters **1** et les orthoesters **2** réagissent avec la phénylhydrazine en milieu biphasique solide/liquide pour conduire aux hydrazonates **3**. Le traitement des hydrazonates N-1-éthoxycarbonylés **4** par les amines primaires conduit aux 1,2,4-triazol-5-ones **5**.

Mots-clés : Imidates - hydrazonates

INTRODUCTION

Les hydrazonates dérivant d'hydrazines $R-C(OEt)=N-NHAr$ **3** présentent des potentialités importantes en synthèse hétérocyclique [1,3]. Cependant leurs préparations à partir des méthodes décrites dans la littérature [4,5,6,7] restent toujours peu intéressantes, soit parce qu'elles font appel à des produits difficiles à préparer [4], soit parce qu'elles ne s'appliquent qu'à des cas particuliers [6,7], soit parce qu'elles donnent des rendements faibles [5,7].

Dans ce travail, consacré à l'étude de la réactivité des hydrazonates N-1-éthoxycarbonylés **4** vis à vis des amines primaires, nous présentons tout d'abord une nouvelle voie générale de synthèse des hydrazonates basée sur l'utilisation des résines échangeuses de cations, puis nous montrons que contrairement à ce qui a été affirmé par M.L. Benkhoud et B. Baccar [8] que les amines primaires réagissent bien avec les hydrazonates **4** pour conduire à des 1,2,4-triazol-5-ones **5**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Nouvelle méthode de synthèse des hydrazonates

L'analyse des données bibliographiques relatives à la préparation des hydrazonates **3** montre qu'ils existent plusieurs voies dont les plus importantes sont celles mises au point par Chihaoui [8].

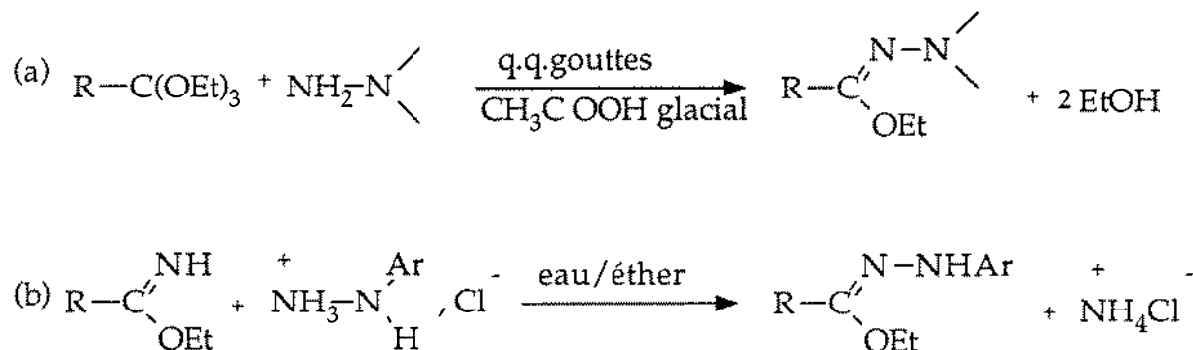


Schéma 1

La première méthode (a), bien qu'elle donne de bons rendements, reste toujours limitée à cause du nombre très réduit des orthoesters.

La seconde (b), bien que générale, présente l'inconvénient de donner des hydrazonates avec un rendement dépassant rarement les 40 %. Il semble que la présence d'eau est responsable de la limitation du rendement. En effet, M. Chihaoui [7] a montré que l'imidate et l'hydrazonate sont très sensibles à l'hydrolyse et ce sont en fait les réactions (c) et (d) qui limitent le rendement en hydrazonoesters.

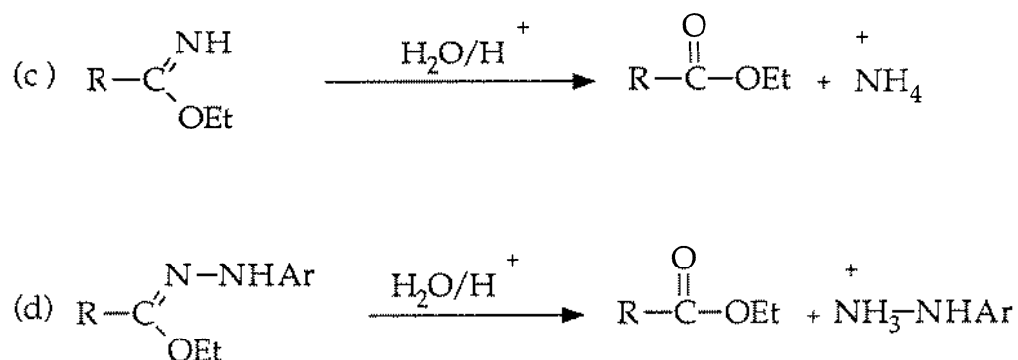
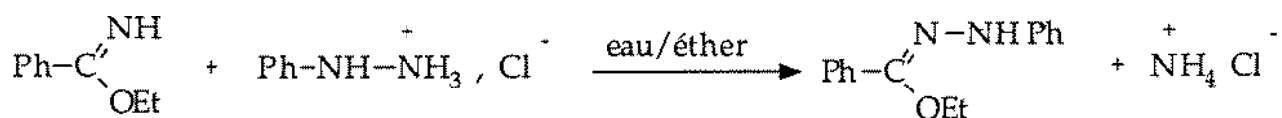


Schéma 2

Le temps de contact des réactifs avec l'eau, qui est aussi le temps de réaction, est un facteur déterminant pour le bilan réactionnel. Le rendement en hydrazonate augmente lentement en fonction du temps d'agitation, passe par un maximum, puis diminue rapidement.



Rendement en hydrazone en %

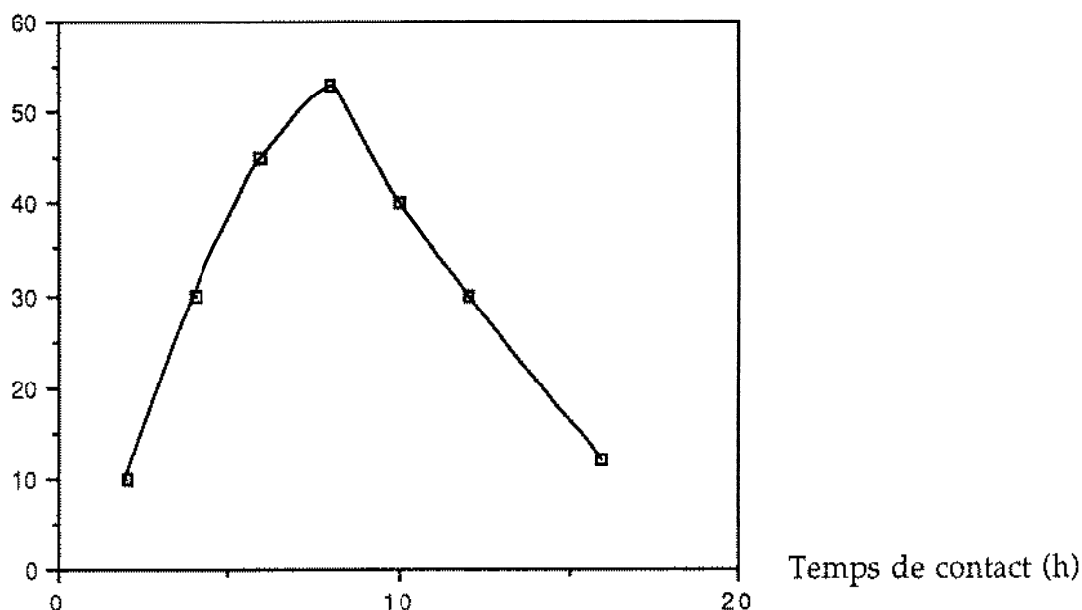


Schéma 3 : Influence du temps de réaction sur le rendement en hydrazone

A partir de ce constat, nous nous sommes proposés d'entreprendre une étude détaillée de la synthèse des hydrazonates en milieu biphasique solide/liquide faiblement hydraté. Il est bien connu que les résines échangeuses de cation ont une activité catalytique nettement supérieure à celle des acides minéraux ou organiques solubles [9, 10]. Une étude détaillée a été élaborée pour déterminer les conditions optimales pour aboutir aux hydrazonates avec des rendements dépassant généralement les 70 %.

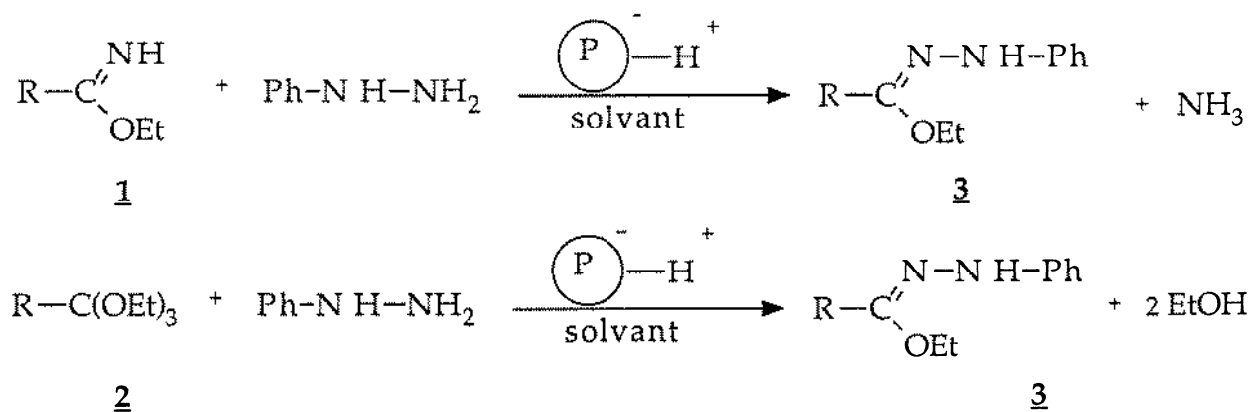


Schéma 4

R	H*	CH ₃ *	C ₂ H ₅ *	iPr**	PhCH ₂ **	pMePh**	Cyclohexyl**	Ph**	pClPh**
Rdt %	75	90	85	80	75	80	80	75	80

en **3**

* à partir des orthoesters ; ** à partir des iminoesters

Cette méthode présente les avantages suivants :

- elle est générale et d'exécution rapide ;
- elle donne de bons rendements ($\geq 75\%$) ;
- elle évite le milieu aqueux responsable des réactions d'hydrolyse.

Les hydrazonates **3** se présentent sous forme de liquide sirupeux légèrement colorés en jaune. Ils sont facilement purifiables par distillation à pression réduite. Ce sont des composés déjà connus et leur identification par spectroscopie IR et de RMN est très aisée [7].

ACTION DES AMINES SUR LES HYDRAZONATES N-1-ETHOXYCARBOYLES **4** : OBTENTION DES 1,2,4-TRIAZOLE-5-ONES

Le chloroformiate d'éthyle réagit en présence d'amine tertiaire sur les hydrazonates **2** pour conduire à des dérivés N-1-éthoxycarboxylés **4** [3].

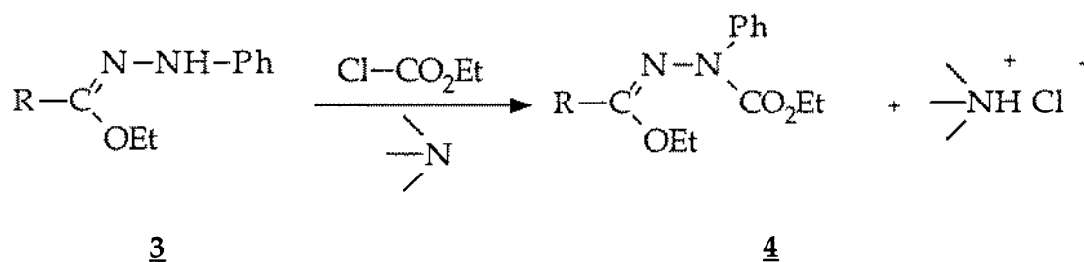


Schéma 5

Ces composés **4** contiennent deux centres électrophiles, le carbone hydrazonique et celui carboxylique. L'action des amines primaires devrait conduire selon l'un des deux processus du schéma 6 à des 1,2,4-triazol-5-ones **5**.

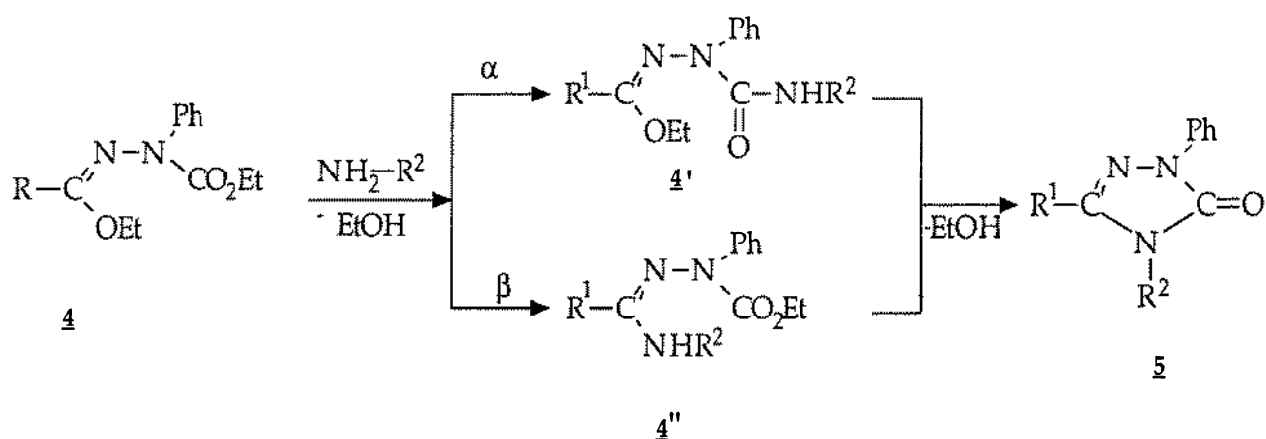
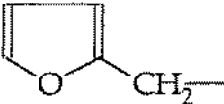
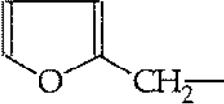
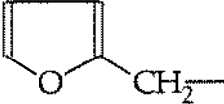
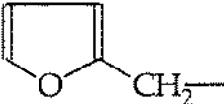


Schéma 6

Opposés à un léger excès d'amine primaire, les hydrazones N-1-éthoxycarbonylés **4** sont convertis exclusivement en 1,2,4-triazol-5-ones **5**. La réaction se déroulant sous reflux de chlorobenzène, nous n'avons pas pu isoler les intermédiaires possibles **4'** et **4''**. Toutefois, lors d'une étude récente, M.L. Benkhoud et B. Baccar ont montré sur des composés similaires [11] que lorsque l'amine attaque le carbonyle de la fonction ester, la réaction s'arrête au produit ouvert, alors que lorsque l'attaque débute sur le carbone imidique, on aboutit à une cyclisation. Il semble, dans le cas présent, que la voie β est la plus probable.

Composés	R ₁	R ₂	Rendement % en triazol-5-one
5a	Me	Ph	65
5b	Me	Ph-CH ₂	75
5c	Me		70
5d	Et	Ph	60
5e	Et	Ph-CH ₂	70
5f	Et		65
5g	iPr	Ph	40
5h	iPr	Ph-CH ₂	70
5i	iPr		55
5j	Ph-CH ₂	Ph-CH ₂	40
5k	Ph-CH ₂		30
5l	H	Ph	50
5m	Ph	Ph	60

Les 1,2,4-triazol-5-ones **5** se présentent sous forme de solides purifiables par recristallisation. Ils ont été identifiés par étude de leurs spectres IR et de RMN du ¹H.

Les triazolones ont été préparées par diverses méthodes [1, 12, 13, 14, 1]. Celle que nous proposons est générale et d'exécution facile.

PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage

- Infrarouge

L'enregistrement des spectres IR s'est fait à l'aide d'un appareil modèle F.T.S. 6000 Bio-RA dont la précision est de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ dans le domaine $500\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ et un spectrophotomètre Shimadzu IR-470 dans le domaine $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$. Les composés ont été spectrographiés dans le KBr.

- RMN du proton

Les spectres de RMN du proton ont été effectués dans le CDCl_3 ou CD_3SOCD_3 à 300 MHz sur un appareil Bruker et 60 MHz sur un appareil JEOL 60 avec pour référence interne le T.M.S. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au signal du T.M.S.

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les observations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, mu : multiplet et ma : massif.

- Point de fusion

Les points de fusion sont déterminés sur un banc Koffler.

- C.P.G. : appareil ATI-UNICAM série 610 à ionisation de flamme équipé d'une colonne remplie non polaire SE 30.

Synthèse des hydrazonates 3

Dans un tricol de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant et d'un système de chauffage thermostaté, on introduit $5 \cdot 10^{-2}$ mole de phénylhydrazine ; l'équivalent de $5 \cdot 10^{-2}$ mole d'iminoester ou $6 \cdot 10^{-2}$ mole d'orthoester et l'équivalent de $2 \cdot 10^{-2}$ mole d'ions H^+ en résine échangeuse de cation Amberlyst 15 contenant 70 mg d'eau/g de résine sèche dans 25 ml de toluène. L'ensemble est agité à 80°C pendant 2 heures.

L'évolution de la réaction et le rendement sont contrôlés et déterminés par C.P.G. en utilisant la méthode de l'étalon interne (nitrobenzène ou chlorobenzène).

Enfin de réaction, le mélange réactionnel est filtré à chaud. Après évaporation du solvant, on distille le résidu huileux sous vide.

Action des amines sur les hydrazonates N-1-éthoxycarbonyles 4 : obtention des 1,2,4-triazol-5-ones 5

On mélange dans 20 ml de chlorobenzène $3 \cdot 10^{-2}$ mole d'hydrazonate N-1-éthoxycarbonylé et $3,6 \cdot 10^{-2}$ mole d'amine primaire. On chauffe pendant 72 heures, l'évolution de la réaction est suivie par C.P.G. On évapore le solvant et on

dissout le résidu dans 10 ml d'éther. On abandonne la solution jusqu'à l'apparition d'un précipité que l'on recristallise dans un mélange éther/hexane (90/10).

5a: Rdt : 75 %; F = 96°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1598 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1698 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, (CDCl_3/TMS) : 2,15 (s, 3 H) ; 7,8 (ma, 10H)

5b: Rdt : 72 %; F = 82°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1596 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1701 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, (CDCl_3/TMS) : 2,1 (s, 3 H) ; 4,79 (s, 2 H) ; 7,8 (ma, 10 H)

5c: Rdt : 70 %; F = 94°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1598 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1703 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, (CDCl_3/TMS) : 2,29 (s, 3 H) ; 4,79 (s, 2 H) ; 6,3 (m, 2 H) ; 7,8 (ma, 6 H)

5d: Rdt : 60 %; F = 94°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1595 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1692 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, (CDCl_3/TMS) : 1,29 (t, 3 H) ; 2,69 (q, 2 H) ; 7,8 (ma, 10 H)

5e: Rdt : 70 %; F = 70°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1594 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1707 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, (CDCl_3/TMS) : 1,29 (t, 3 H) ; 2,6 (q, 2 H) ; 4,8 (s, 2 H) ; 7,8 (ma, 10 H)

5f: Rdt : 65 %; F = 60°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1594 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1712 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, (CDCl_3/TMS) : 1,29 (t, 3 H) ; 2,6 (q, 2 H) ; 4,8 (s, 2 H) ; 6,3 (mu, 2 H) ;
7,8 (ma, 10 H)

5g: Rdt : 40 %; F = 238°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1600 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1695 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3/\text{TMS}$) : 1,20 (d, 6 H) ; 2,74 (mu, 1 H) ; 7,8 (ma, 10 H)

5h: Rdt : 70 %; F = 116°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1605 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1700 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, (CDCl_3/TMS) : 1,20 (d, 6 H) ; 2,70 (mu, 1 H) ; 4,88 (s, 2 H) ;
7,8 (ma, 10 H)

5i: Rdt : 55 %; F = 98°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1595 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1705 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3/\text{TMS}$) : 1,25 (d, 3 H) ; 3,1 (mu, 1 H) ; 4,9 (s, 1 H) ;
6,3 (mu, 2 H) ; 7,8 (ma, 6 H)

5j: Rdt : 40 %; F = 154°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1596 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1695 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3/\text{TMS}$) : 3,9 (s, 2 H) ; 4,8 (s, 2 H) ; 7,8 (ma, 15 H)

5k: Rdt : 30 %; F = 174°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1600 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1698 cm^{-1} ;
RMN : 60 MHz, ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3/\text{TMS}$) : 3,9 (s, 2 H) ; 4,18 (s, 2 H) ; 6,35 (mu, 2H) ;
7,8 (ma, 11 H)

5l: Rdt = 50 % ; F = 220°C ; IR : $\nu_{C=N}$: 1595 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1700 cm^{-1} ;
RMN : 300 MHz, ($\text{CD}_3\text{SOCD}_3/\text{TMS}$) : 3,45 (s, 1 H) ; 7,8 (ma, 10 H)

5m: Rdt = 70 % , F = 224°C (littérature 224°C); IR : $\nu_{C=N}$: 1595 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ = 1715 cm^{-1}
RMN : 60 MHz, (CDCl_3/TMS) : 7,4 (mu, 15 H)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Chihaoui (Salem), B. Baccar, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1978, 287, 121.
- [2] M. Chihaoui (Salem), A. Belhadj Amor et B. Baccar, *J. Soc., Chim, Tunisie*, 1986, 15.
- [3] M. Chihaoui (Salem) et B. Baccar, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1981, 293, 573.
- [4] R. Anschutz, *Liebigs Ann.*, 1889, 264, 18.
- [5] E. Schmidt, *Chem. Ber.*, 1914, 47, 3852.
- [6] A. Pinner et K. Klein, *Chem. Ber.*, 1877, 10, 1889.
- [7] M. Chihaoui (Salem) et B. Baccar, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1978, 287, 69.
- [8] M.L. Benkhoud et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tunisie*. 1991, 3, 3.
- [9] R. Blazer, *Helv. Chem. Acta*, 1969, 52, 569.
- [10] D.J. Pietzyk, *C.R.C. Crist. Rev. Aral. Chem.*, 1976, 6, 131.
- [11] M.L. Benkhoud et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 1994, 3, 497.
- [12] C.D. Buckley et N.H. Ray, *J. Chim. Soc.*, 1949, 1156.
- [13] B. Baccar et J. Barrans, *C.R. Acad.Sc. Paris*, 1964, 259, 1340.
- [14] F.S.G. Soliman et al., *Pharmacie*, 1979, 198.
- [15] W. Lorenz et al., *Ger. Offen.* 2527676, 1977; *Chem. Abst r.*, 1977, 86, 189 954 d.