

ACTION DES IMIDATES N-ACYLES ET N-ÉTHOXYCARBONYLES SUR LES AMINO-2 BENZIMIDAZOLES, LES AMINO-3 METHYL-4 PHENYL-5 PYRAZOLES ET LES AMINO-3 TRIAZOLES-1,2,4 : NOUVELLES VOIES D'ACCÈS AUX BENZIMIDAZOLOTRIAZINES, PYRAZOLOTRIAZINES ET TRIAZOLOTRIAZINES

M.T. KADDACHI, B. HAJJEM et B. BACCAR

Faculté des sciences, Département de chimie, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ : Par condensation d'iminoesters N-acylés et N-éthoxycarbonylés sur les amino-2 benzimidazoles, les amino-3 méthyl-4 phényl-5 pyrazoles et les amino-3 triazoles-1, 2, 4, nous avons synthétisé des benzimidazolo-triazines, des pyrazolotriazines et des triazolotriazines.

1. Introduction.

Les benzimidazolotriazines ont donné lieu à des applications dans des domaines tel que les herbicides [1], les agents de stimulation de croissance et persticides des arbres forestiers [2].

Les pyrazolo-triazines et les triazolo-triazines présentent un grand intérêt en activité anti-tumeur et anti-cancer [3, 4, 5]. Diverses méthodes ont été utilisées pour la préparation de ces hétérocycles [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Dans cet article, nous décrivons des nouvelles voies d'accès aux benzimidazolo, pyrazolo et triazolotriazines en faisant réagir des imidates N-acylés et N-éthoxycarbonylés avec trois types d'amines hétérocycliques : l'amino-2 benzimidazole I, l'amino-3 méthyl-4 phényl-5 pyrazole II et l'amino-3 alkyl-5 triazole-1, 2, 4 III (schéma 1).

Par ailleurs ces iminoesters, d'accès assez facile [14], ont déjà été utilisés pour préparer des purines et des oxopurines [15] et des triazines-1, 3, 5 [16].

2. Résultats et discussion :

2.1. Action des imidates N-acylés et N-éthoxycarbonylés sur l'amino-2 benzimidazole :

Lorsque l'on met en contact, à froid et en solution dans le méthanol deux quantités équimoléculaires d'amino-2 benzimidazole et d'iminoester N-acylé ou N-éthoxycarbonylé ; on isole les produits de départ.

En chauffant dans un solvant approprié, un mélange d'amino-2 benzimidazole et d'imidates N-

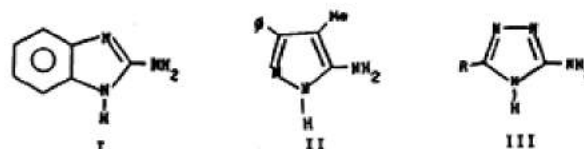
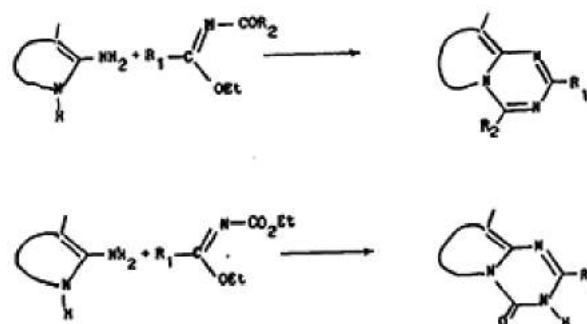


Schéma 1 :



acylés ou N-éthoxycarbonylés on obtient les bihétérocycles Ia et Ib. (schéma 2).

2.2. Action des imidates N-acylés et N-éthoxycarbonylés sur l'amino-3 méthyl-4 phényl-5 pyrazole :

Le mélange des deux réactifs conduit à froid à la pyrazolotriazine du type II.a et II.b (schéma 3). Dans

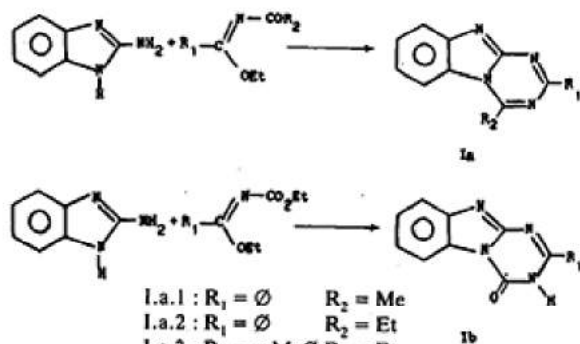


Schéma 2 :

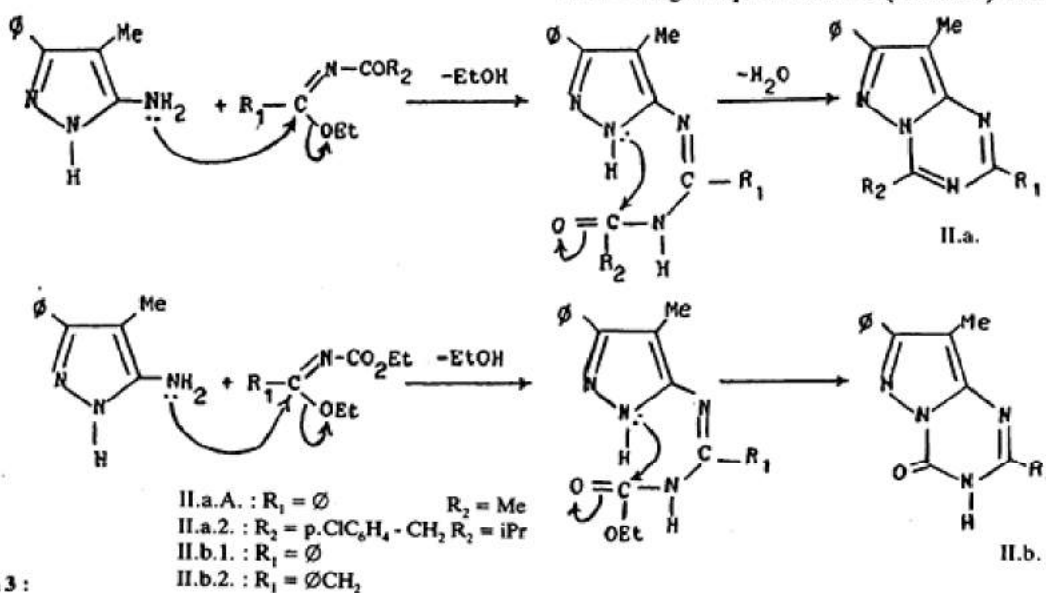


Schéma 3 :

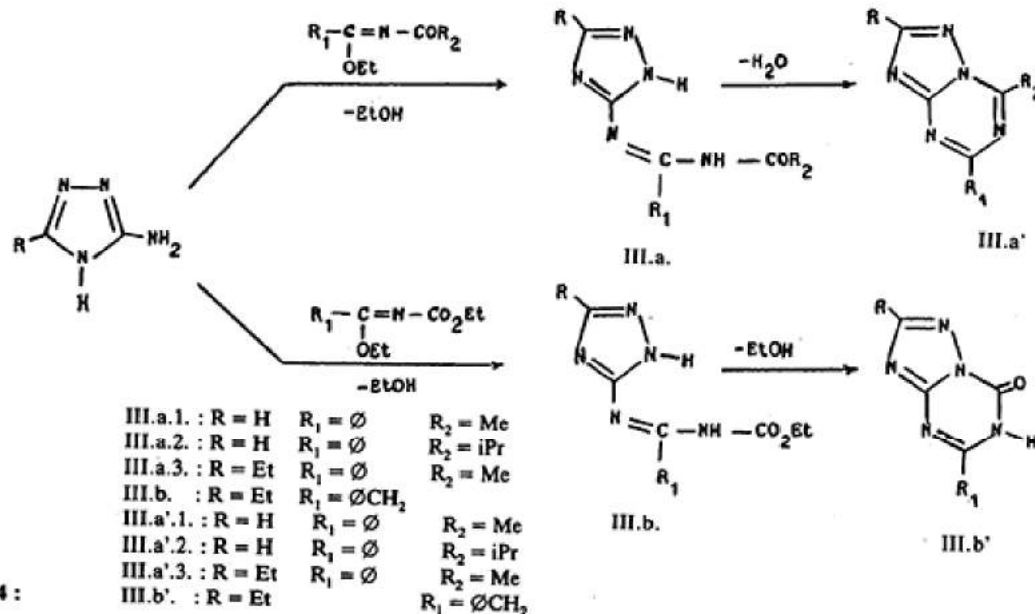


Schéma 4 :

ce cas nous n'avons pas pu isoler le produit intermédiaire.

2.3. Action des imidates N-acylés et N-éthoxycarbonylés sur les amino-3 alkyl-5 triazole-1,2,4 :

Dans cette partie, les amidines intermédiaires III.a et III.b sont relativement stables. La cyclisation nécessite le chauffage du composé intermédiaire dans un solvant à haute température d'ébullition (schéma 4).

3. Partie expérimentale :

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectromètre du type Perkin-Elmer 681, ceux de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) ont été mesu-

rés à 60 MHz sur un appareil Jeol 60. La référence interne est toujours le tétraméthylsilane.

Les microanalyses ont été effectuées par le service de microanalyse du C.N.R.S. de Vernaison en France.

Les amino-3 triazoles III et l'amino-3 méthyl-4 phényl-5 pyrazole ont été préparés selon le mode opératoire décrit dans la littérature [17, 18]. L'amino-2 benzimidazole est vendu dans le commerce.

3.1. Benzimidazolotriazines-1, 3, 5 :

Dans un ballon de 100 ml on chauffe à reflux pendant 16 à 24 heures un mélange de 0,01 mole d'amino-2 benzimidazole et 0,01 mole d'imidate N-acylé dans 25 ml de méthanol. On diminue la quantité de solvant par évaporation. Il précipite un solide qu'on recrystallise dans l'éthanol. Le rendement de la réaction est de 80 %.

I.a.1 : F = 232 °C

I.R. (CHCl₃)¹ $\nu_{C-N} = 1660 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C-C} = 1630-1590-1540 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (pyridine D₅).

$\delta_{CH_3} = 3,00 \text{ ppm (s)}$. $\delta_{C_6H_5, C_6H_4} = 7,60 \text{ ppm (m)}$
Analyse : C₁₆H₁₂N₄.

	%C	%H	%N
% Calculé :	73,84	4,61	21,54
% Trouvé :	73,75	4,64	21,5

I.a.2. F : 215 °C

I.R. (CHCl₃)¹ $\nu_{C-N} = 1660 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C-C} = 1626-1590-1535 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (pyridine-D₅)

$\delta_{CH_3-CH_2} = 1,51 \text{ ppm (t)}$, $\delta_{CH_3-CH_2} = 3,28 \text{ ppm (t)}$

$\delta_{C_6H_5, C_6H_4} = 7,76 \text{ ppm (m)}$

Analyse : C₁₇H₁₄N₄.

	%C	%H	%N
Calculé	74,45	5,10	20,43
Trouvé	74,20	5,06	20,26

I.a.3. F : 238 °C

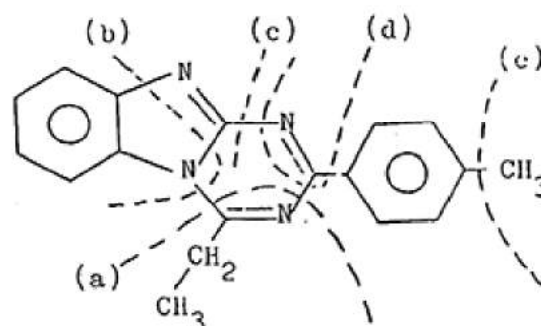
I.R. (CHCl₃)¹ $\nu_{C-N} = 1655 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C-C} = 1650-1600-1550 \text{ cm}^{-1}$

Analyse : C₁₈H₁₆N₄

	%C	%H	%N
Calculé	75,00	5,55	19,44
Trouvé	74,90	5,50	19,30

Spectre de masse (70eV) : m/e = 288 (M⁺)

On relève les pics correspondants à des fragments tels que : 233 (pic de base), 143, 117, 91, 76... issus respectivement des coupures (a), (b), (c), (d)...



I.b. : F : 190 °C

I.R. (suspension dans un hydrocarbure perfluoré).
 $\nu_{N-H} = 3260 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C-N} = 1660 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C-C} = 1615 - 1600 - 1545 - 1495 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (D.M.S.O. - D₆)

$\delta_{(CH_3)_2 CH} = 1,30 \text{ ppm (d)}$ $\delta_{CH(CH_3)_2} = 2,54 \text{ ppm (m)}$

$\delta_{C_6H_4} = 7,16 \text{ ppm (m)}$

Analyse : C₁₂H₁₂N₄O

Calculé %	C : 63,16	H : 5,26	N : 24,56
Trouvé %	C : 62,23	H : 6,09	N : 24,43

3.2. Pyrazolotriazines-1,3,5 :

On mélange 10⁻² mole d'amino-pyrazole et 10⁻² mole d'imidates N-acylé ou N-éthoxycarbonylé dans 15 ml de méthanol. On abandonne le mélange à température ambiante jusqu'à l'apparition d'un solide qu'on recrystallise dans l'éthanol. Le rendement de la réaction est de 85 %.

II.a.1. : F = 143 °C

I.R. (CHCl₃)¹ $\nu_{C-N} = 1512 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{C-C} = 1605-1600-1550 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (CDCl₃) $\delta_{CH_3} = 2,46 \text{ ppm (s)}$
 $\delta_{CH_3-C-N} = 2,92 \text{ ppm (s)}$

$\delta_{C_6H_5} = 7,90 \text{ ppm (m)}$

Analyse : C₁₉H₁₆N₄

Calculé %	C : 76,00	H : 5,33	N : 18,66
Trouvé %	C : 76,14	H : 5,24	N : 18,86

II.a.2. F : 112 °C

I.R. (CHCl₃) $\nu_{C=N}$ = 1490-1520 cm⁻¹

$\nu_{C=C}$ = 1612-1580-1550 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) $\delta_{(CH_3)_2CH}$ = 1,40 ppm (d)

$\delta_{CH(CH_3)_2}$ = 4,06 ppm (m)

δ_{CH_3} = 2,46 ppm (s) δ_{CH_2} = 4,20 (s)

$\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,78 ppm (m)

Analyse : C₂₂H₂₁N₄Cl

Calculé % C : 70,12 H : 5,58 N : 14,87 Cl : 9,43

Trouvé % C : 70,00 H : 5,68 N : 14,85 Cl : 9,64

II.b.1 : F : 306 °C

I.R. (CHCl₃) $\nu_{C=O}$ = 1745 cm⁻¹, ν_{N-H} = 3360 cm⁻¹

$\nu_{C=N}$ = 1580 cm⁻¹

R.M.N. (D.M.S.O-D₆) δ_{CH_3} = 2,30 ppm (s)

δ_{NH} = 2,30 ppm (s)

$\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,93 ppm (m)

II.b.2. : F : 237 °C

I.R. (CHCl₃) $\delta_{C=O}$ = 1745 cm⁻¹, δ_{N-H} = 3360 cm⁻¹

$\nu_{C=N}$ = 1580 cm⁻¹

R.M.N. (pyridine-D₅) δ_{CH_3} = 2,33 ppm (s)

δ_{CH_2} = 4,13 ppm (s)

δ_{NH} = 1,33 ppm (s)

$\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,70 ppm (s)

Analyse : C₁₉H₁₆N₄O

Calculé % C : 72,15 H : 5,06 N : 17,72 O : 5,06

Trouvé % C : 72,14 H : 5,05 N : 17,58 O : 5,23

S.M. (70 eV) : m/e = 316 (M⁺), 272, 212, 91...

3.3. Les amidines N-acylées et N-éthoxycarbonylées :

Le mode opératoire est le même pour toutes les amidines. À titre d'exemple nous décrivons la méthode de préparation du composé : III.a.1. :

On dissout 0,01 mole d'amino-3 triazole (III) et 0,01 mole d'imidate $\text{OEt}-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{O}$ dans l'éthanol. Le

mélange est ensuite abandonné à la température ambiante jusqu'à l'apparition d'un solide qu'on sépare par filtration et qu'on lave plusieurs fois à l'hé-ter.

III.a.1. : F : 158 °C

I.R. (CHCl₃) ν_{NH} = 3280-3260 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ = 1685 cm⁻¹

III.a.2. : F : 233 °C

I.R. (en suspension dans un H.C.P.F.) :

ν_{NH} = 3280-3260 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ = 1680 cm⁻¹

III.a.3. : F : 136 °C

I.R. (CHCl₃) : ν_{NH} = 3290-3260 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ = 1685 cm⁻¹

III.b. : F : 184 °C

I.R. (en suspension dans un H.C.P.F.)

ν_{NH} = 3385-3240 cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ = 1780 cm⁻¹

3.4. Les triazolotriazines-1,3,5 :

On chauffe 0,01 moles d'amino-3 triazole (III) et 0,01 mole d'imidate N-acylée dans 15 ml d'éthanol pendant 4 jours. On concentre la solution. On obtient un solide qu'on recristallise dans l'éthanol. Le rendement de la réaction est de l'ordre de 75 %.

III.a'.1 : F : 172 °C

I.R. (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1618 cm⁻¹

$\nu_{C=C}$ = 1600-1530-1490 cm⁻¹

R.M.N. (C₆D₆N)

δ_{CH_3} = 2,96 ppm (s) δ_{C-H} et $\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,58 ppm (m).

Analyse : C₁₁H₉N₄

	% C	% H	% N
Calculé	62,56	4,26	33,17
Trouvé	62,45	4,30	33,06

S.M. (70 eV) : m/e = 211 (M⁺), 170, 142, 115...

III.a'.2 : F = 124 °C

I.R. (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1615 cm⁻¹

$\nu_{C=C}$ = 1600-1520-1490 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃) :

δ_{CH_3} = 1,53 ppm (d) $\delta \left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right) = 3,83 \text{ ppm (m)}$

δ_{C-H} et $\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,75 ppm (m).

Analyse : C₁₃H₁₃N₄.

	% C	% H	% N
Calculé	65,27	5,44	29,29
Trouvé	64,99	5,42	29,36

III.a'.3 : F = 120 °C

I.R. (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1615 cm⁻¹

$\nu_{C=C}$ = 1600-1530-1480 cm⁻¹

R.M.N. (CDCl₃)

δ_{CH_3} = 2,96 ppm (s), $\delta_{CH_3-CH_2}$ = 1,43 ppm (t)

$\delta_{CH_3-CH_2}$ = 2,95 ppm (q) $\delta_{C_{6H_5}}$ = 7,95 ppm (m)

Analyse : C₁₃H₁₃N₄

	% C	% H	% N
Calculé	65,27	5,44	29,29
Trouvé	65,19	5,45	29,26

III.b'.: On chauffe pendant 10 heures à reflux de xylène 0,01 mole d' amino-3 triazole (III) et 0,01 mole d'imidate N-éthoxycarbonylé. On concentre la solution. On obtient un solide qu'on recristallise dans l'acétonitrile. (Rdt = 84 %). F = 225 °C.

I.R. (en suspension dans un H.C.P.F.):

$$\nu_{\text{NH}} = 3260 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{\text{C=O}} = 1685 \text{ cm}^{-1}$$

R.M.N. (D.M.S.O.(D₆))

$$\delta_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = 1,23 \text{ ppm (t)}, \quad \delta_{\text{CH}_3\text{-CH}_2} = 2,60 \text{ ppm (q)}$$

$$\delta_{\text{OCH}_2} = 3,70 \text{ ppm (s)}, \quad \delta_{\text{N-H et C}_6\text{H}_5} = 7,36 \text{ ppm (m)}$$

Analyse : C₁₃H₁₃N₄O

	% C	% H	% N
Calculé	61,18	5,10	27,45
Trouvé	62,40	5,20	28,09

soumis en mars 1988

accepté en mai 1988

RÉFÉRENCES

1. Ward, Carl E., Berthold, Robert V. - *J. Agric. Food Chem.*, 1986, **34** (6), 1005-10.
2. Tesche, Manfred et coll. - Ger (East) DD 236, 249 (Cl. AO1N43/90).
3. Robert Sliskovic D. et coll. - *Synthesis*, 1986, **1**, 71.
4. Ramasamy, Kandasamy et coll. - *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, (11), 2231-5.
5. Edward C., Taylor et Hendess Raymond W. - *J. Org. Chem.*, 1965, **87**, 1980.
6. Holtwick, Joseph et coll. - *J. Org. Chem.*, 1981, **46** (18), 3681-5.
7. Kempter, Gerhard et coll. - *Z. Chem.*, 1977, **17** (7), 262-263.
8. Bacaloglu R. et coll. - *Bul. Stunt. Tech. Inst. Politech. "Traian Vuia" Timisoara, Ser. Chim.*, 1981, **26** (2).
9. Rashmi Rastogi, Satyavan Sharma - *Synthesis*, 1983, **11**, 861-882.
10. Nutiu, Maria et coll. - *Bul. Stunt. Tch. Inst. Politech. "Traian Vuia" Timisoara, Ser. Chim.*, 1982, **27** (1), 131-6.
11. Kristen, Helmut et coll. - Ger (East) DD 203, 546 (Cl. CO7D487/04).
12. El Nagdi, Mohamed Hilmy et coll. - *Z. Naturforsch., B. Anorg. Chem. Org. Chem.*, 1977, **32B** (4), 430-3.
13. Lalezari I., Nabahi S. - *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, **17** (5), 1121-3.
14. Wheeler H.L., Walden P.T. - *Am. Chem. J.*, 1897, **19**, 136, 1898, **20**, 64 et 568.
15. Hajjem B., Kaddachi M.T., Baccar B. - *J. Soc. Chim., Tunisie*, 1985, **2** (2).
16. Baccar B. - *C.R. Acad. Sci.*, 1967, Paris, **264**, 352.
17. Robert Huffman K., Schaefer Fred C. - *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 1821.
18. Anderson E.L. et coll. - *J. Med. Chem.*, 1964, **7**, 259.