

**ACTIONS SIMULTANÉES DES HYDRAZINES ET DES
ORTHOESTERS SUR LES IMIDATES**
Nouvelle voie d'accès aux [1,2,4]triazolo [1,5,c]quinazolines
et aux [1,2,4]triazolo [1,5,c]pyrimidines

M.L. BENKHOUD, H. MRAIHI, B. BACCAR
*Laboratoire de synthèse organique, Département de chimie,
Faculté des sciences, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en janvier 1992, accepté en juin 1992)

RESUME:

L'action des hydrazines sur les imidates issus du 2-aminobenzonitrile **1a** et du 2-aminoacrylonitrile **1b** conduit respectivement aux 3-amino-4-iminoquinazolines **3a** et aux 3-amino-4-iminopyrimidines **3b**. Le traitement de ces composés par les orthoesters fournit des (1,2,4)triazolo(1,5,c)quinazolines **6a** et des (1,2,4)triazolo(1,5,c)pyrimidines **6b**.

ABSTRACT:

N-(2-cyanophenyl) imidates **1a** and 2-cyanocrotonoimides **1b** react with hydrazines to produce respectively 3-amino-4-iminoquinazolines **3a** and 3-amino-4-iminopyrimidines **3b**. Treatment of these products with orthoesters yields (1,2,4)triazolo(1,5,c)quinazolines **6a** and (1,2,4)triazolo(1,5,c) pyrimidines **6b**. The types of product obtained gave information relevant to the elucidation of the mechanism of cyclisation.

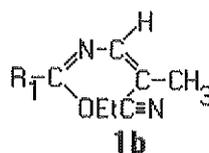
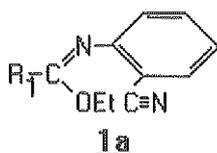
INTRODUCTION:

Les triazoloquinazolines et les triazolopyrimidines ont donné lieu à un grand nombre d'applications dans le domaine pharmacologique en tant que tranquillisants (1), agents broncho-dilatatoires (2), antimicrobiens (3), anti-inflammatoires (4), anticonvulsifs (5)... Ce qui a relancé l'intérêt des chimistes pour ces composés.

Leur synthèse, en particulier, a fait l'objet durant ces dernières années, de nombreuses publications (6-10).

Dans une publication précédente (11), nous avons montré que ces hétérocycles peuvent être obtenus par action des hydrazides sur les imidates issus du 2-aminobenzonitrile **1a** et du 2-aminoacrylonitrile **1b**. Nous décrivons dans ce travail, une nouvelle voie d'accès à ces composés utilisant les mêmes substrats.

Le passage des imidates **1a** et **1b** respectivement aux triazoloquinazolines et aux triazolopyrimidines est réalisé en deux étapes: action des hydrazines sur **1a** ou **1b** suivie de celle des orthoesters.



RESULTATS ET DISCUSSION:

Les imidates **1a** et **1b** présentent deux centres électrophiles en positions 1 et 5 et sont donc susceptibles de réagir avec les hydrazines primaires pour conduire respectivement à des 3-amino-4-iminoquinazolines et à des 3-amino-4-iminopyrimidines. C'est effectivement ce que l'on constate lorsque l'on chauffe dans le méthanol un mélange d'imidate et d'un excès d'hydrazine. Les divers processus réactionnels peuvent être représentés par le schéma-1-.

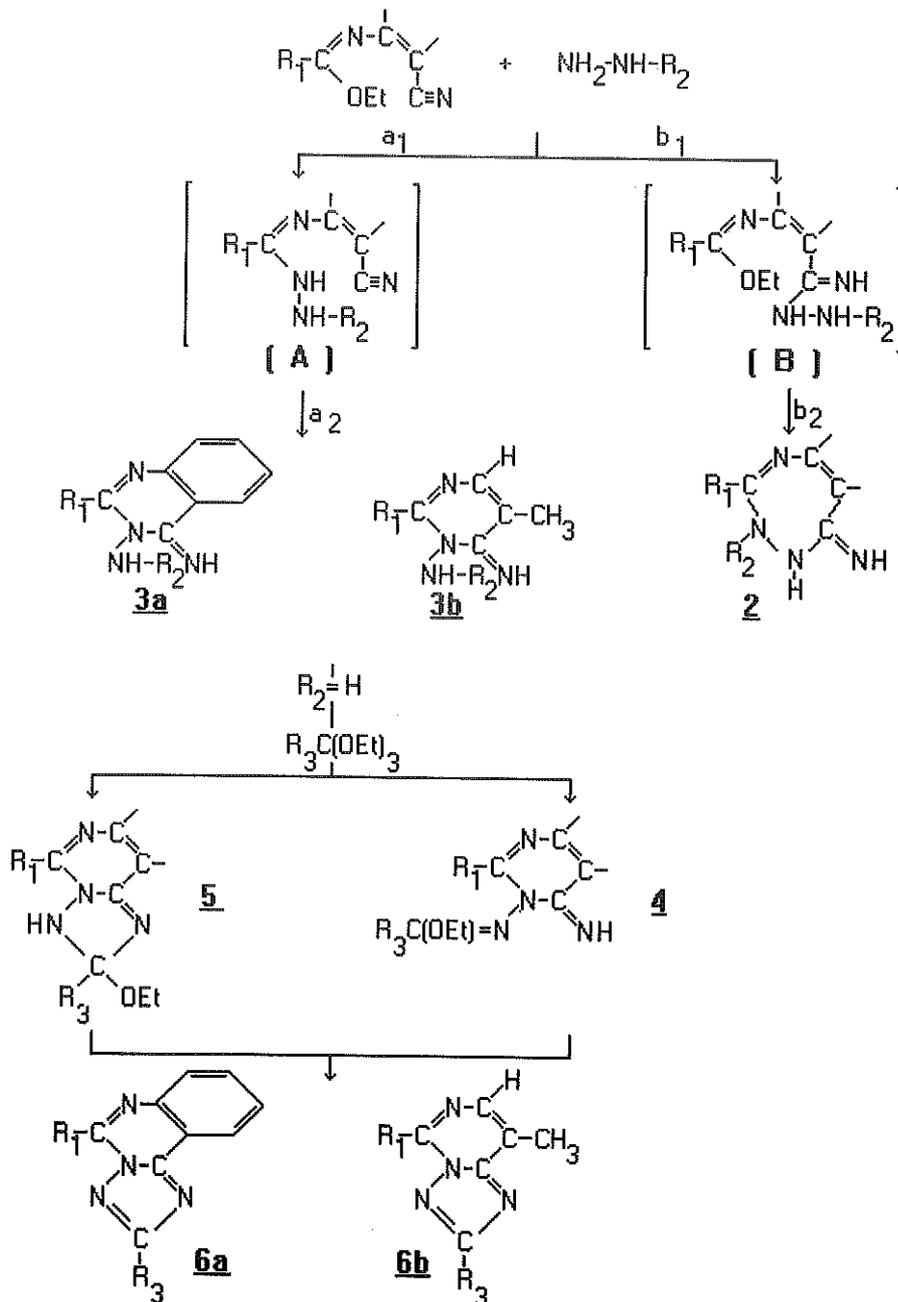
La réaction ayant lieu à chaud, l'intermédiaire **A** (ou **B**) n'a pu être isolé, il se cyclise au fur et à mesure de sa formation en **3**, de sorte qu'il n'est pas possible de connaître la voie empruntée par la réaction. Cependant, compte tenu des données de la littérature (11),(12),(13), la voie a_1, a_2 semble être la plus probable.

Les composés **3** ($R_2 = H$) présentent un enchaînement amidrazone ($>C(NH_2)-N-NH$) et pourraient conduire, en présence d'orthoesters (14),(15), à des hétérocycles condensés du type (1,2,4)triazolo(1,5,c)quinazolines et des (1,2,4)triazolo(1,5,c)pyrimidines. Expérimentalement, le chauffage, dans un solvant approprié, d'un mélange de **3** et d'un excès d'orthoester fournit les bihétérocycles attendus (schéma-1-).

Deux processus réactionnels peuvent être envisagés, passant l'un par un intermédiaire du type imidate **4** et l'autre par un intermédiaire cyclique du type **5**. Les deux processus sont généralement admis (14),(15). Dans notre cas des intermédiaires à structure imidate **4** ont pu être obtenus et identifiés, par chauffage durant quelques heures du mélange des deux réactants dans des solvants tels que la pyridine ou le chlorobenzène.

La cyclisation de ces intermédiaires n'a pu être réalisée que par chauffage prolongé (24 à 48 heures) dans ces mêmes solvants. Ce qui laisse supposer que le motif =NH (imine) est peu réactif.

Schéma-1-



<u>3a₁</u> : R ₁ = H	R ₂ = H	<u>3a₂</u> : R ₁ = Me	R ₂ = Et
<u>3a₃</u> : R ₁ = Et	R ₂ = H	<u>3a₄</u> : R ₁ = Me	R ₂ = Me
<u>3a₅</u> : R ₁ = Me	R ₂ = Ph		
<u>3b₁</u> : R ₁ = Me	R ₂ = H	<u>3b₂</u> : R ₁ = Et	R ₃ = H
<u>4a₁</u> : R ₁ = Me	R ₃ = Me	<u>4a₂</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Ph
<u>4a₃</u> : R ₁ = Et	R ₃ = H	<u>4a₄</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Et
<u>4b₁</u> : R ₁ = Me	R ₃ = H	<u>4b₂</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Ph
<u>6a₁</u> : R ₁ = H	R ₃ = Et	<u>6a₂</u> : R ₁ = Me	R ₃ = H
<u>6a₃</u> : R ₁ = Et	R ₃ = H	<u>6a₄</u> : R ₁ = Me	R ₃ = Ph
<u>6a₅</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Ph	<u>6a₆</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Me
<u>6b₁</u> : R ₁ = Me	R ₃ = H	<u>6b₂</u> : R ₁ = Me	R ₃ = Me
<u>6b₃</u> : R ₁ = Me	R ₃ = Ph	<u>6b₄</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Me
<u>6b₅</u> : R ₁ = Et	R ₃ = Ph		

Les (1,2,4)triazolo(1,5,c)quinazolines et les (1,2,4)triazolo(1,5,c)pyrimidines sont des solides bien cristallisés. Leur identification a été faite par spectroscopie I.R. et R.M.N. du proton et par analyse de l'un d'entre eux.

PARTIE EXPERIMENTALE:

Les spectres I.R. ont été enregistrés en solution dans le chloroforme ou en suspension dans un hydrocarbure perfluoré à des concentrations de l'ordre de 10⁻³ mole/l. L'appareil utilisé, un Perkin-Elmer 681, donne la position des bandes d'absorption avec une précision de 2 cm⁻¹. L'enregistrement des spectres de R.M.N. du proton s'est fait en solution dans le CDCl₃ ou le D.M.S.O. d₆ sur un Geol 60 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. et sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au T.M.S. pris comme référence interne. Les microanalyses ont été effectuées par le service de microanalyse à l'Université Paul-Sabatier à Toulouse (France).

1- Préparation des 3-amino-4-iminoquinazolines 3a et des 3-amino-4-iminopyrimidines 3b:

A 0,1 mole d'imidate (1a ou 1b) dans 50 ml de méthanol absolu, on ajoute 0,12 mole d'hydrazine ou de l'un de ses dérivés. On abandonne le mélange à la température du laboratoire pendant 24 heures, puis on le chauffe sous reflux pendant 6 heures. On chasse une partie du solvant et on abandonne le mélange à la température du laboratoire jusqu'à précipitation d'un produit solide qu'on filtre. On recristallise dans le méthanol.

3a₁: F: 240°C Rdt:60%

I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: ν_{N-H}: 3455, 3320 et 3200; ν_{C=N}: 1635;

ν_{NH2}: 1620

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 8.8(s,1H), 7.6(mu,4H), 5.3(ma,3H).

3a₂: F: 260°C Rdt:70%

I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3460, 3360 et 3200; $\nu_{\text{C=N}}$: 1630;

δ_{NH_2} : 1620

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5(mu,4H), 5.2(ma,3H), 2.6(s,3H).

3a₃: F: 250°C Rdt:70%

I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3460, 3350 et 3200; $\nu_{\text{C=N}}$: 1630;

δ_{NH_2} : 1620

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5 (mu,4H), 5.15 (ma,3H),

2.7 (q,3H), 1.35 (t,3H)

3a₄: F: 272°C Rdt: 75%

I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3440, 3340 et 3200; $\nu_{\text{C=N}}$: 1635;

3b₁: F: 204°C Rdt: 50%

I.R.(susp.) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3390, 3320 et 3200; $\nu_{\text{C=N}}$: 1650;

δ_{NH_2} : 1625

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 6.7(s,1H), 5.7(ma,3H), 2.55(s,6H)

3b₂: F: 206°C Rdt: 55%

I.R.(susp.) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3255, 3200 et 3160; $\nu_{\text{C=N}}$: 1650

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 6.9(s,1H), 5.05(ma,3H),

3.10(q,2H), 2.5 (s,1H), 1.45 (t,3H).

2- Action des orthoesters sur les 3-amino-4-iminoquinazolin-2-ones **3a** et et sur les 3-amino-4-iminopyrimidines **3b**:

2-1. Préparation des produits intermédiaires **4**:

Un mélange de 3-amino-4-iminoquinazolines **3a** (ou de 3-amino-4-iminopyrimidines **3b**), d'un excès d'orthoester et de quelques gouttes d'acide acétique glacial dans 30 ml de chlorobenzène est chauffé à reflux pendant 24 heures. On chasse le solvant et l'excès d'orthoester. Le produit qui précipite est lavé plusieurs fois à l'éther puis recristallisé dans le méthanol absolu.

Données spectroscopiques de quelques produits intermédiaires:

4a₁: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3370 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1630 et 1610

4a₂: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3350 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1635 et 1610

4a₃: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3350 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1630 et 1615

4a₄: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3250 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1640 et 1620

¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5 (mu,5H), 3.4 (q,2H), 2.65 (q,2H), 2.5 (q,2H), 1.45 (t,3H), 1.4 (t,3H), 1.15 (t,3H).

4b₁: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3350 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1650 et 1620

4b₂: I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{\text{N-H}}$: 3360 ; $\nu_{\text{C=N}}$: 1630 et 1610

2-1. Préparation des (1,2,4)triazolo(1,5,c)quinazolines **6a** et des (1,2,4) triazolo(1,5,c)pyrimidines **6a**:

Le mélange précédent est chauffé à reflux pendant 72 heures. On chasse le solvant et l'excès d'orthoester. Le produit qui précipite est lavé plusieurs fois à l'éther puis recristallisé dans le méthanol absolu.

- 6a₁**: F: 120°C Rdt: 80%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1625; et 1605.
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 8.9 (s,1H), 7.6 (mu,4H),
2.95 (q,2H), 1.45 (t,3H).
- 6a₂**: F: 150°C Rdt: 70%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 8.8 (s,1H), 7.8 (mu,4H),
2.5(s,3H).
- 6a₃**: F: 145°C Rdt: 70%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 8.3 (s,1H), 7.5 (mu,4H),
3.45(q,2H),1.6 (t,3H).
- 6a₄**: F: 196°C Rdt: 65%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5-8.3 (mu,9H), 3.15 (s,3H).
Analyse(%) : Cal. C: 73.63 , N: 21.64, H: 4.64;
Tr. C: 73.54, N: 21.68, H: 4.61
- 6a₅**: F: 158°C Rdt: 65%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.6-8.3 (mu,9H), 3.55 (q,2H)
1.65 (t,3H).
- 6a₆**: F: 148°C Rdt: 55%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5-8.5 (mu,4H), 3.35 (q,2H),
2.65 (s,3H), 1.55 (t,3H).
- 6b₁**: F: 230°C Rdt: 70%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1615.
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 8.2 (s,1H), 7.15 (s,1H),
3.05(s,3H), 2.55 (s,3H).
- 6b₂**: F: 260°C Rdt: 60%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.2 (s,1H), 3(s,3H),2.6(s,3H),
2.55 (s,3H).
- 6b₃**: F: 150°C Rdt: 65%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1625.
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5-8.5 (mu, 5H), 7.3 (s,1H),
3.05 (s,3H), 2.6 (s, 3H).
- 6b₄**: F: 150°C Rdt: 65%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1620
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.2 (s,1H), 3.2 (q,2H),
2.45(s, 3H), 1.4 (t,3H).
- 6b₅**: F: 115°C Rdt: 60%
I.R.(CHCl₃) en cm⁻¹: $\nu_{C=N}$: 1630 et 1615
¹H-R.M.N.(CDCl₃) en p.p.m.: 7.5-8.2 (mu, 5H), 7.25 (s,1H),
3.25 (q,2H), 2.6 (s, 3H), 1.5 (t,3H).

REFERENCES:

- 1 R.A., HARDY Jr; J.S. BABER et N. QUINONES; U.S. 4,269, 980 C.A. 95, 62258 (1981).
- 2 R.L. MEQUINN et J.J. WADE; U.S. US4, 639, 445 C.A. 106, 138467 (1987)
- 3 V.K. PANDEY . A.K. AGUARWAL et H.C. LOHANI; Biol. Mem., 8(1,2) 74-7 (1983).
- 4 G.E. HARDTMANN et F.G. KATHAWALA; U.S. 4, 053, 600 C.A. 88 22970 (1978).
- 5 B. WALLACE; G.W. MILLER et F.L. ROSE; Brit. 951, 652; J. Chem. Soc., 3369 (1965).
- 6 P.B. TOLUKDAR; S.K. SENGUPTA et A.K. DATTA; Indian J. Chem., Sec. B; 15B (12), 1110 (1977).
- 7 B. JENKO; B. STANOVINIK et M. TISLER; Synthesis, 12, 833 (1976).
- 8 C. TEMPLE Jr.; B.H. SMITH et J.A. MONTGOMRY; J. Org. Chem. 33 (2), 530 (1968).
- 9 G. ZINNER. H. KLEIN et H. KALNERT; Chem. Ztg. 111 (11), 341 (1987).
- 10 O. ROUSSEAU ; D. BLONDEAU et H. SLIWA; Tetrahedron Letters, 27 (27), 3127 (1986).
- 11 M.L. BENKHOUD; H. MRAIHI et B. BACCAR; J. SOC. CHIM. Tunisie , Vol. II, 9, 3 (1989).
- 12 K. HUFOMAN et F. SCHAEFFER; J. Org. Chem. 28, 1816 (1963).
13. D.J. BROWN et K. IENAGA; J. Chem. Soc.; Perkin I, 3, 372 (1974).
- 14 I. HIRAO; Y. KATO; T. YAYAKAWA et H. TATEISHI; Bull. Chim. Soc. Japan, 44, 780 (1971).
- 15 H. REINELINGER et Coll.; Chem. Ber., 103, 1960 (1970).