

A. Bernardini, Ph. Viallefond et R. Zniber

Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon,
34060 Montpellier-Cédex, France
Reçu le 6 octobre 1977

L'action d'un β -cetoéster tel l'acétylacétate d'éthyle sur les diamino-1,5 imidazoles conduit à deux types de réactions concurrentes et permet de synthétiser des imidazo[1,5-*b*]triazépinones et des imidazo[4,5-*b*]pyridinones. Les produits obtenus ont une structure lactamique qui correspond à l'action de la fonction ester sur le groupe amino non hydrazinique du diamino-imidazole. Un nouveau type de transposition des imidazotriazépinones en imidazopyridinones a été mis en évidence, il résulte de la réactivité particulière de la double liaison C=N du cycle à sept éléments.

J. Heterocyclic Chem., 15, 937 (1978)

Dans le but d'élargir les résultats obtenus dans le laboratoire en série azabenzodiazépine ou triazépine (1-8), il nous a paru intéressant d'examiner la synthèse et les propriétés de nouveaux composés de ce type: les imidazo[1,5-*b*]triazépines-1,2,4.

D'une manière générale, tous ces composés résultent de l'action d'un dérivé β -dicarbonylé tel l'acétylacétate d'éthyle sur une *o*-diamine hétérocyclique: les résultats obtenus dans ce type de condensation dépendent essentiellement de la nature de l'*o*-diamine de départ et des conditions réactionnelles, ce qui empêche toute prévision concernant le sens de cyclisation et la nature des produits obtenus.

Ainsi l'acétylacétate d'éthyle et les diaminotriazines (1) conduisent dans le xylène, par cyclisation compétitive, aux *as*-triazinotriazépines-1,2,4 et aux *s*-triazolo[3,2-*c*]triazines-1,2,4 alors qu'une seule *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépinone-1,2,4 thermiquement stable, résultant de l'action du groupement hydrazino sur le carbonyle cétonique du cétoester, est obtenue à partir du diaminotriazole (2).

Lorsque l'hétérocycle de départ est un noyau pyrazole (3) un intermédiaire de type crotonique, cyclisable seulement en présence d'éthylate de sodium, est isolé dans l'acetonitrile ou l'éthanol à côté d'une seule pyrazolo[3,4-*b*]diazépin-1,4-one-7.

Dans les séries pyridines et pyrimidines (9-15) un ou plusieurs isomères de type crotonique ou amidique ont été

identifiés à côté des produits de cyclisation qui conduisent par transposition sigmatropique-1,3 aux azabenzimidazolones.

L'action de l'acétylacétate d'éthyle (3), sur le phénol-2 diamino-1,5 imidazole (1) (16) conduit selon les conditions expérimentales à un ou à deux produits (schéma I): (a) en milieu alcoolique, un seul produit, 5, est isolé après trois heures de reflux; le rendement de la réaction augmente avec le temps de chauffage; (b) après trois heures d'ébullition dans un solvant aromatique, tel le toluène ou le xylène, deux produits 5 et 6 sont obtenus: le composé 5 est toujours majoritaire, le rendement de 6 augmente avec la température mais n'excède jamais 10%; (c) par contre en milieu acide acétique, seul 6 est isolé avec un bon rendement.

Le comportement particulier, observé en milieu acide, doit probablement provenir d'une protonation de la molécule qui diminue la réactivité de la position 4 du cycle imidazole.

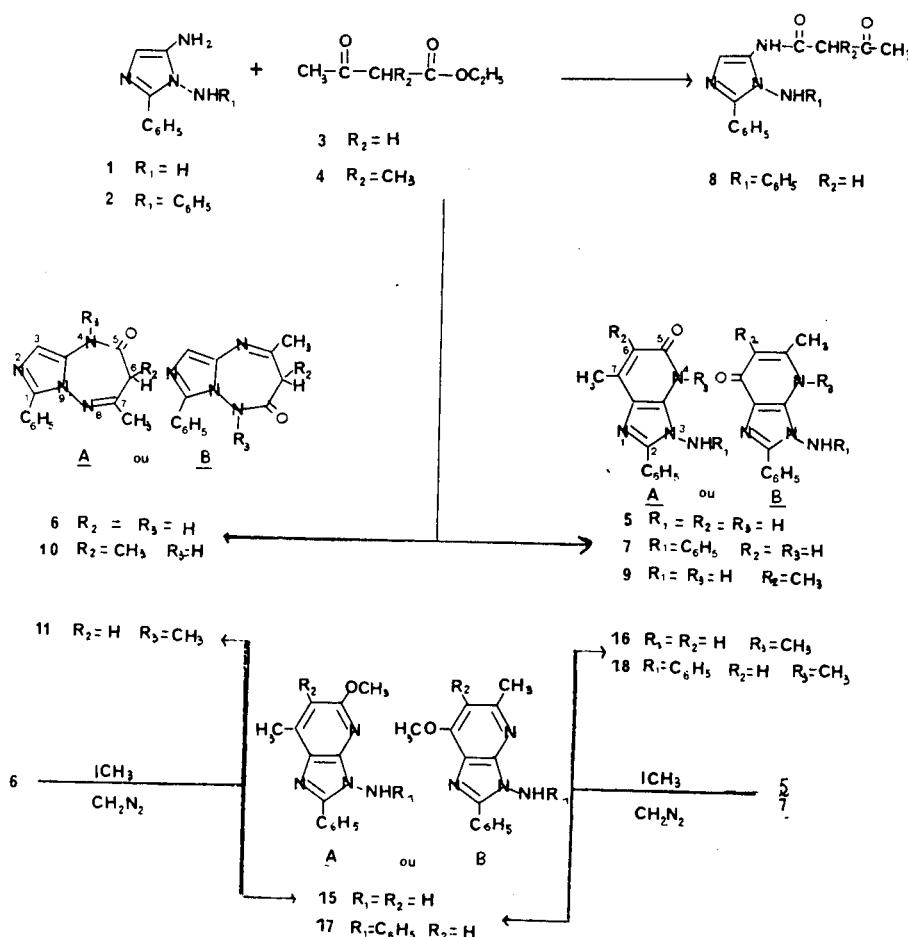
Les produits 5 et 6, respectivement de type pyridinique et triazépinique, ont été identifiés par leurs spectres de masse et de rmn ainsi que par leur analyse pondérale mais ces données ne permettent pas de trancher entre les deux structures *A* et *B* possibles pour ces composés.

Le spectre de rmn (Tableau I) de 5 dont la masse correspond à un produit cyclisé présente quatre signaux correspondant respectivement à un méthyle, à un proton

Table I

Spectres de rmn des imidazo[4,5-*b*]pyridinones
(les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane)

Produits	C ₆ H ₅	NH ₂ (3) (a)	CH ₃ (4)	OCH ₃ (5)	CH (6)	CH ₃ (6)	CH ₃ (7)
5 (b)	7,35-8,31	5,90			6,36		2,50
7 (b)	6,60-8,26 (2 C ₆ H ₅)				6,55		2,60
9 (b)	7,30-8,40	5,90				2,16	2,50
15 (c)	7,43-8,23	6,40		3,96	6,16		2,36
16 (c)	7,33-8,40	4,96	4,01		6,56		2,63
17 (c)	6,65-8,33 (2 C ₆ H ₅)			3,80	6,55		2,66
18 (c)	6,45-7,83 (2 C ₆ H ₅)		3,63		6,18		2,43



Schema 1

vinylique, à un phényle et à un groupement amino; la présence de ce dernier a été également confirmée par la préparation du composé benzylidénique et par la désamination réductive de 5.

Le composé **6** est isomère de **5**, son spectre de rmn (Tableau II) présente un signal dû à un groupement méthylène à côté des signaux dûs au proton imidazolique, au phényle et au groupement méthyle.

Les fragmentations en spectrométrie de masse de 5 et

de 6 sont celles attendues pour de tels composés (17).

Leur stabilité dans les conditions expérimentales confirme que **5** ne provient pas d'une transposition de **6** et inversement.

Lorsque le produit de départ est l'anilino-1 phényl-2 amino-5 imidazole (2) (16) et le réactif l'acétylacétate d'éthyle (3), nous avons obtenu après 3 heures d'ébullition dans le xylène, un mélange de deux produits 7 et 8 (schéma 1). Si la réaction se fait en milieu acide acétique

Tableau II

Spectre de rmn des imidazof[1,5-*b*]triazépinones

Produits	C ₆ H ₅	CH (3) (a)	CH ₃ (4)	CH (6)	CH ₂ (6)	CH ₃ (6)	CH ₃ (7)
6 (b)	7,28-7,96	6,85			3,65		2,38
(c)	7,30-8,00	6,68			3,51		2,31
10 (c)	7,23-8,06	6,76		3,59 (q) J = 7 Hz		1,35 (d) J = 7 Hz	2,20
11 (c)	7,20-8,06	6,90	3,41		3,48		2,43

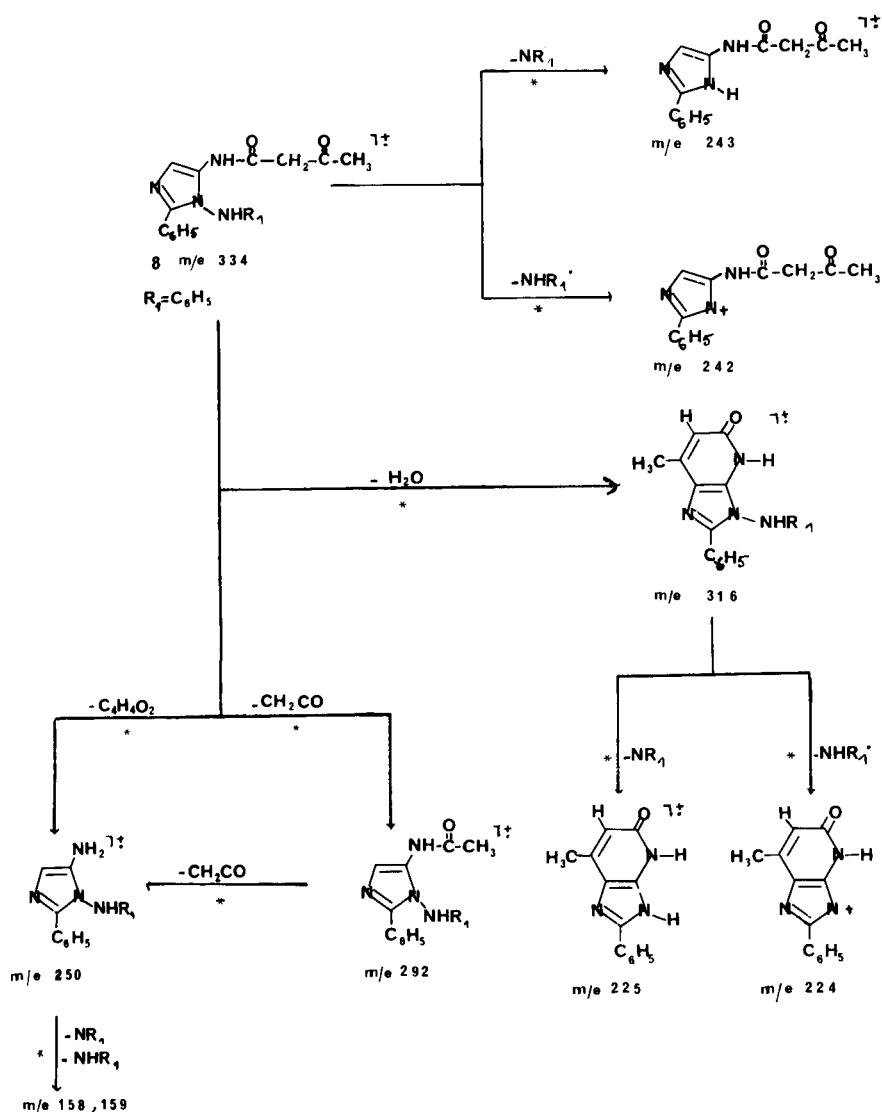
(a) Position du groupe dans le système bicyclique. (b) Solvant: DMSO-d₆. (c) Solvant: Deutériochloroforme.

7 est obtenu en l'absence de **8**; par contre en milieu éthanolique et après 48 heures de reflux, aucun produit réactionnel n'est isolé.

L'identification de la structure imidazopyridinone de **7** résulte comme précédemment de son spectre de rmn (Tableau I) et de son spectre de masse qui se caractérise par les deux seules fragmentations spécifiques de l'ion moléculaire de tous les composés de ce type (17): pertes de NC_6H_5 et NHC_6H_5^+ .

Le faible rendement de **8** nous a permis seulement de

le caractériser par rmn et par spectrométrie de masse: la présence dans son spectre de rmn d'un signal dû au proton imidazolique, d'un signal dû à un proton NH, l'absence de signaux correspondant au groupement ester, sa masse et ses fragmentations sous l'impact électronique (schéma 2) confirmant la présence d'un groupement anilino en position 1 du cycle imidazole, démontrent qu'il s'agit d'un intermédiaire résultant de l'action du groupe amino en position 5 sur la fonction ester de l'acétylacétate d'éthyle.



SCHEMA 2

Dans le but d'obtenir d'autres intermédiaires, nous avons traité le diamino-1,5 imidazole (**1**) par l'acétyl-1 méthyl-1 acétate d'éthyle (**4**): l'introduction d'un groupement méthyle dans **4** devrait en effet diminuer sa réactivité: deux produits, **9** et **10**, dont les proportions dépendent du milieu réactionnel, se forment; en milieu acide, **10** est majoritaire. Par contre, en milieu alcoolique, le rendement de **9** est supérieur à celui de **10**: (a) le dérivé **9** présente les caractéristiques spectrales de l'imidazopyridinone, méthylée en position 6 (Tableau I); (b) le spectre de rmn de **10** est compatible avec la structure de l'imidazotriazépine (méthyle et proton géménés: $J = 7$ Hz). (Tableau II).

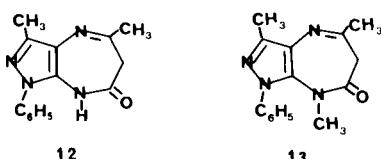
Dans ce cas, quelle que soit la température, aucun intermédiaire n'a pu être isolé. Ce résultat est comparable à celui obtenu lors de la condensation du diaminotriazole avec **4** (2) mais différent de celui observé avec le diamino-pyrazole (3) où un intermédiaire cyclisable est isolé.

La détermination du sens de cyclisation a été résolue dans deux cas particuliers.

La structure du cycle pyridinone de **7** a été déterminée à partir du spectre de masse du dérivé **8** (schéma 2): à côté des pertes de NC_6H_5 et de NHC_6H_5 , une autre dégradation de l'ion moléculaire résulte de la perte d'une molécule d'eau et conduit à la formation in situ de l'ion moléculaire de l'imidazopyridinone **7**: nous retrouvons, avec les mêmes pourcentages, toutes ses dégradations ultérieures (17); ce résultat démontre que **8** peut être un intermédiaire dans la cyclisation et permet d'affirmer la structure lactamique *A* de **7**.

La structure du cycle triazépine est confirmée par l'étude des spectres de rmn à basse température de **6** et de **11** (produit résultant de la *N*-méthylation de **6**) et par l'analyse du spectre de masse du dérivé **14** issu de l'hydrolyse de **11**.

Des travaux récents réalisés au laboratoire (18) démontrent l'influence des substituants en position péri sur la dépendance du signal du groupement méthylène en position 6 des pyrazolodiazépines **12** et **13**, (schéma 3) en fonction de la température: persistance du singulet jusqu'à -30° pour **12** et apparition du système AB dès 0° pour **13**.

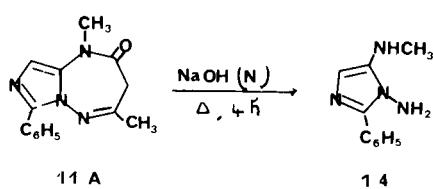


SCHEMA 3

Nous avons examiné les spectres de rmn à basse température des imidazotriazépinones **6** et **11**: aucun dédoublement du signal méthylène n'apparaît bien qu'un élargissement de ce signal intervienne, dans le cas de **6**,

vers -50°. Dans la mesure où les résultats du cycle diazépine peuvent être extrapolés au cycle triazépine, cette étude démontre que la structure de **11** est bien de type *A*, car une structure de type *B* dans laquelle les groupements phényle et méthyle sont en position péri se traduirait par l'apparition du système AB dès la température ambiante.

L'hydrolyse en milieu basique de **11** conduit à un produit **14** (schéma 4). Son spectre de masse (schéma 5) permet d'affirmer sa structure; nous retrouvons les ruptures spécifiques de tous les composés porteurs du groupement amino en position 1 du cycle imidazole (17): formation des deux ions à m/e 119 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CN}_2\text{H}_2$)⁺ et à m/e 146. Ce résultat démontre sans ambiguïté la structure *A* de **11**.



SCHEMA 4

La similitude des fragmentations de **7** avec toutes les imidazopyridinones préparées et celles de **11** avec les imidazotriazépinones (17) a permis de généraliser ces résultats: tous ces composés possèdent la structure *A*, structure lactamique qui correspond à la réactivité observée lors de la synthèse des *as*-triazino et *s*-triazolotriazépinones.

Les imidazotriazépinones sont stables thermiquement: par chauffage prolongé dans des solvants ou par fusion sous pression réduite, nous n'avons jamais pu déceler l'apparition d'une autre forme tautomère ou obtenu de régression du cycle triazépine. Elles se rapprochent ainsi des *s*-triazolotriazépinones (2) et des pyrazolodiazépinones (3).

Comme il est de règle pour des composés de ce type (1-3), les imidazotriazépines sont également stables en milieu anhydre (alcoolate, acide acétique), mais sont hydrolysées en présence d'eau.

Par ébullition prolongée dans l'eau, **6** se transpose partiellement pour donner l'imidazopyridinone **5**: le rendement de la réaction n'excède pas 25%. Il augmente fortement lorsque le milieu est acide ou basique. Cette transposition peut provenir soit de l'hydrolyse de la liaison C₇-N₈ pour donner un intermédiaire qui se recyclise, soit comme cela est observé pour les triazolotriazépines de la rupture des deux liaisons imine (C₇-N₈) et amide (N₄-C₅) suivie d'une nouvelle condensation du diaminoimidazole et du dérivé β -dicarbonylé formés. En effet le diaminoimidazole, traité dans les mêmes conditions, conduit uniquement à **5** avec un bon rendement.

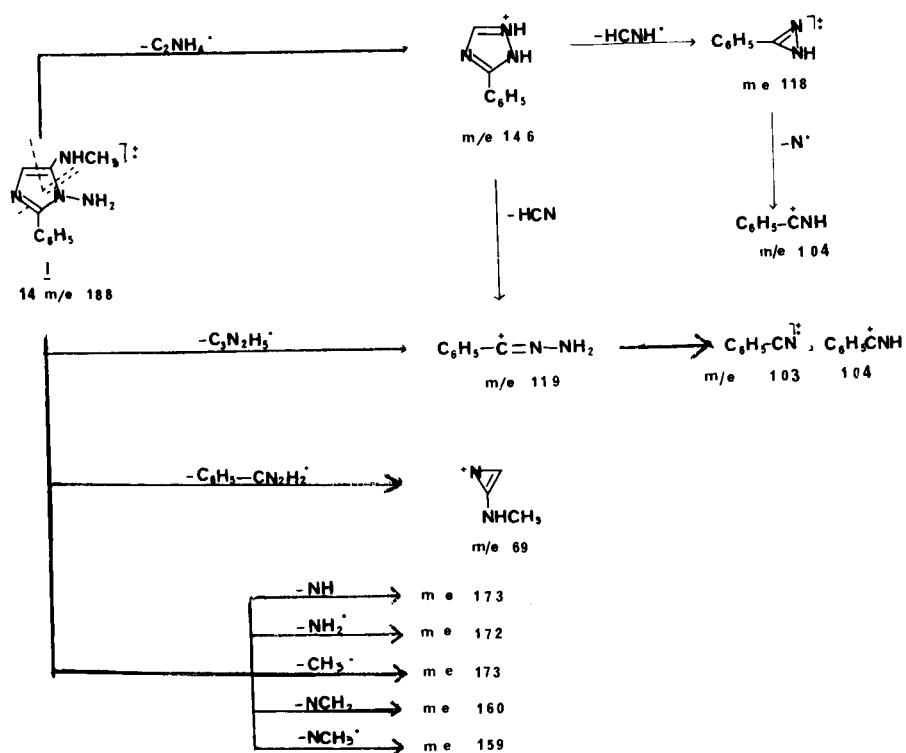


Schéma 5

L'hydrolyse de l'imidazotriazépine **11** ne se fait qu'en milieu basique et conduit à l'amino-1 méthylamino-5 imidazole (**14**): une vitesse de recyclisation plus faible pourrait expliquer ce comportement différent.

Le traitement de l'imidazotriazépine **6**, par un agent de méthylation, diazométhane en milieu méthanol ou iodure de méthyle en milieu éthylate de sodium conduit à deux produits (schéma 1): le premier présente les caractéristiques spectrales et physiques de l'imidazotriazépine **11**, méthylée sur l'atome d'azote amidique (masse, rmn, spectre ir; ν CO = 1690 cm⁻¹), par contre le second est identique au dérivé méthylé sur l'atome d'oxygène, **15**, (mêmes données spectrales, mêmes propriétés physiques) obtenu lors de la méthylation de l'imidazopyridinone **5** (schéma 1) à côté du composé **16**.

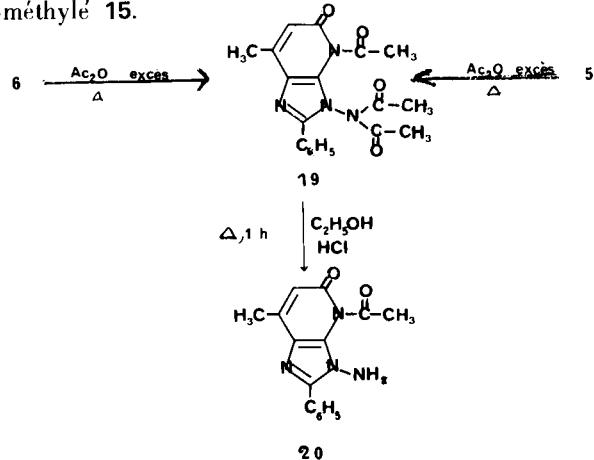
La méthylation de **7** conduit dans les mêmes conditions au mélange des deux dérivés **17** et **18**.

Lors de la méthylation de **6**, **15** ne peut provenir que d'une transposition du cycle triazépine après méthylation et non avant puisqu'aucune trace de **16** n'est observée.

L'action de l'anhydride acétique en excès sur **6** conduit à un seul composé triacétylé, **19**, identique à celui obtenu lors du traitement de **5** dans les mêmes conditions (schéma 6). Aucun produit de type imidazopyrazole analogue à celui obtenu lors de l'acétylation de la triazolotriazépine (**19**) n'est identifié.

L'hydrolyse de **19** conduit au dérivé monoacétylé **20** possédant un groupe amino en position 3 dont la présence est démontrée par spectrométrie de masse et par l'obtention du composé benzylidénique correspondant.

Il est difficile de préciser si l'acylation du cycle pyridine s'est effectuée sur l'atome d'azote en position 4 ou sur l'atome d'oxygène, l'examen des spectres uv semble cependant plaider en faveur d'une *N*-acylation: en effet la structure des composés **19** et **20** serait plus compatible avec celle du dérivé *N*-méthylé **16** qu'avec celle du produit *O*-méthylé **15**.



Les réactifs nucléophiles tels l'hydrazine, la méthylhydrazine et la phénylhydrazine, utilisés en quantité stoechiométrique ou en excès, réagissent dès la température ambiante avec l'imidazotriazépinone **6** pour donner le produit transposé **5** (schéma 7). Nous n'avons jamais obtenu de composés semblables à ceux identifiés lors de l'hydrazinolyse d'autres azabenzodiazépines (**8**) ni isolé d'intermédiaires réactionnels. L'obtention de **5** et le maintien de la fonction amide montre que la molécule d'hydrazine a réagi avec la double liaison C₇-N₈ pour donner un intermédiaire de type hydrazone qui se recycle en mettant en jeu la position 4 du noyau imidazolique.

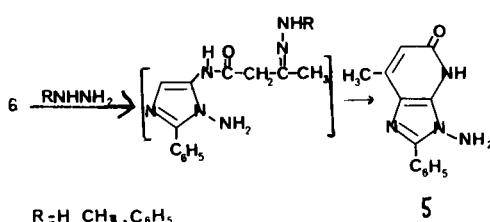


Schéma 7

Cette transposition permettant de passer du système imidazotriazépine au système imidazopyridine semble donc avoir une certaine généralité puisqu'elle est obtenue dans un grand nombre de conditions expérimentales. Elle n'a pas d'équivalent dans les autres composés de la série des azabenzodiazépinones ou triazépinones et semble résulter du comportement à la fois énamine et énhydrazine des molécules dérivées du diamino-1,5 imidazole.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaires. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur des appareils Varian T 60 et A 60 du laboratoire de Mesures Physiques de l'U.S.T.L. et δ est donné en ppm, le TMS étant pris comme référence et le deutériochloroforme ou le DMSO-d₆ comme solvants. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de masse Jeol JMS D 100. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres uv ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre Perkin Elmer 137 UV.

La préparation des diamino-1,5 et anilino-1 amino-5 phényl-2 imidazoles (**1**) et (**2**) a été réalisée selon la méthode de Leese et Timmis (16).

Diamino-2,5 phényl-2 imidazole (**1**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%; F = 94-95° (méthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 174; spectre de rmn (DMSO-d₆) δ: NH₂ (en position 1) 5,50 ppm; NH₂ (en position 5) 4,56 ppm; CH (en position 4) 6,10 ppm; C₆H₅ 7,16-8,16 ppm.

Anal. Calculé pour C₉H₁₀N₄: C, 62,12; H, 5,79; N, 32,20. Trouvé: C, 62,02; H, 5,58; N, 32,02.

Anilino-1 phényl-2 amino-5 imidazole (**2**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%; F =

228-230° (méthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 250; spectre de rmn (DMSO-d₆): NH₂ (en 5) 4,45 ppm; NH (en 1) 9,11; CH (en 4) 6,35 ppm; 2 C₆H₅ 6,43 - 8,0 ppm

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄N₄: C, 71,06; H, 5,64; N, 22,41. Trouvé: C, 71,15; H, 5,54; N, 22,20.

Action de l'acétylacétate d'éthyle (**3**) sur le diamino-1,5 phényl-2 imidazole (**1**).

A. On dissout 1 g de diamino-1,5 phényl-2 imidazole (**1**) dans 40 cm³ d'éthanol anhydre. On ajoute 0,75 g d'acétylacétate d'éthyle (**3**) et le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, on obtient:

Phényl-2 amino-3 méthyl-7 dihydro-4,5 imidazo[4,5-*b*]pyridinone-5 (**5**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%; F = 268-270° (éthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 240; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₄O: C, 65,05; H, 5,04; N, 23,35. Trouvé: C, 64,93; H, 5,05; N, 23,17.

B. Une suspension de 1 g de **1** dans 40 cm³ de xylène est porté à reflux pendant 4 heures en présence de 0,75 g de **3**, dans un ballon muni d'un séparateur azéotropique. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant chloroforme puis chloroforme éthanol 90:10) on obtient: le produit **5** avec un rendement de 60%.

Phényl-1 méthyl-7 dihydro-4,5 (6*H*)imidazo[1,5-*b*]triazépine-1,2,4 one-5 (**6**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 10%; F = 124-125° (méthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 240; spectre de rmn (tableau II).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃N₄O: C, 65,05; H, 5,04; N, 23,35. Trouvé: C, 65,09; H, 5,05; N, 23,12.

C. Selon le mode opératoire B, mais dans un excès de toluène on obtient après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne de silice: le composé **5** avec un rendement de 50%; le composé **6** avec un rendement inférieur à 5%.

D. Selon le mode opératoire B, après 5 heures d'ébullition dans un excès de benzène, seul le composé **5** est obtenu avec un rendement de 50%.

E. On chauffe à reflux pendant 1 heure 1 g de **1** dans 10 cm³ de **3**. Après évaporation du solvant et chromatographie on obtient: le composé **5** avec un rendement de 40%; le composé **6** avec un rendement de 8%.

F. On porte à reflux pendant 6 heures 1 g de **1** et 0,75 g de **3** dans un excès d'alcool éthylique, en présence d'acétate de sodium. On obtient le composé **5** avec un rendement de 45%, aucune trace de **6** n'est mise en évidence.

G. Selon la méthode A, en présence de chlorure de zinc, aucun produit d'addition n'est isolé.

H. Une suspension de 1 g de **1** dans 20 cm³ d'acide acétique est porté à reflux pendant 2 heures en présence de 0,75 g de **3**. Après concentration sous pression réduite du solvant, on obtient le composé **6** avec un rendement de 80%.

Action de l'acétylacétate d'éthyle (**3**) sur l'anilino-1 phényl-2 amino-5 imidazole (**2**).

A. On chauffe à reflux pendant 4 heures 1 g d'anilino-1 phényl-2 amino-5 imidazole (**2**) et 0,75 g d'acétylacétate d'éthyle (**3**) dans 10 cm³ d'acide acétique. Après abandon à température ambiante, on obtient un précipité blanc:

Phényl-2 anilino-3 méthyl-7 dihydro-4,5 imidazo[4,5-*b*]pyridinone-5 (**7**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%; F =

256-258° (2-propanol); spectre de masse (M^+) m/e: 316; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{16}N_4O$: C, 72,21; H, 5,10; N, 17,73. Trouvé: C, 71,95; H, 5,13; N, 17,74.

B. On chauffe à reflux pendant 3 heures 1 g de **2** et 0,7 g de **3** dans un excès de xylène avec distillation azéotropique de l'eau. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant benzène-éther 20:80) on obtient: le composé **7** avec un rendement de 80%.

Acétoacétamido-5 anilino-1 phényl-2 imidazole (**8**).

Ce composé a été obtenu dans les dernières fractions de la chromatographie avec un rendement de 5%; F = 96-98°; spectre de masse (M^+) m/e: 334; spectre de rmn (deutériochloroforme) δ: CH_3 2,06 ppm; CH_2 3,33 ppm; CH 6,46 ppm; C_6H_5 6,5-8,0 ppm.

Action de l'acétyl-1 méthyl-1 acétate d'éthyle (**4**) sur le diamino-1,5 phényl-2 imidazole (**1**).

A. On dissout 1 g de diamino-1,5 phényl-2 imidazole (**1**) dans 20 cm³ d'acide acétique. On ajoute 0,80 g d'acétyl-1 méthyl-1 acétate d'éthyle (**4**). Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Après évaporation sous vide du solvant et chromatographie sur silice de l'huile restante (éluant éther), on obtient:

Phényl-2 amino-3 diméthyl-6,7 dihydro-4,5 imidazo[4,5-b]pyridinone-5 (**9**).

Ce composé, élué en premier, est obtenu avec un rendement de 20%; F = 277-279° (2-propanol); spectre de masse (M^+) m/e: 254; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,20; H, 5,56; N, 21,06. Trouvé: C, 66,04; H, 5,42; N, 20,88.

Phényl-1 diméthyl-6,7 dihydro-4,5(6H)imidazo[1,5-b]triazépine-1,2,4 one-5 (**10**).

Ce composé est obtenu ensuite avec un rendement de 40%; F = 78-80°; spectre de masse (M^+) m/e: 254; spectre de rmn (tableau II).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,20; H, 5,56; N, 21,06. Trouvé: C, 66,12; H, 5,42; N, 20,91.

B. On dissout 1 g de **1** dans 40 cm³ d'éthanol anhydre. On ajoute 0,82 g de **4**. On chauffe à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement on obtient un précipité blanc, **9** avec un rendement de 40%. Le composé **10** est obtenu avec un rendement de 20% par évaporation du filtrat.

Méthylation de la phényl-2 amino-3 méthyl-7 dihydro-4,5 imidazo[4,5-b]pyridinone-5 (**5**).

A. Action du diazométhane: à une solution, refroidie à 5° de 1,7 g de **5** dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte un excès de diazométhane en solution dans l'éther et abandonne en maintenant la température de 5° pendant 24 heures. Après retour à la température ambiante, le solvant est évaporé par un courant d'air; le mélange obtenu est chromatographié sur silice (éluant chloroforme puis chloroforme éthanol 95:5); on obtient:

Phényl-2 amino-3 diméthyl-4,7 dihydro-4,5(3H)imidazo[4,5-b]pyridinone-5 (**16**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%; F = 172-174° (éthanol); spectre de masse (M^+) m/e: 254; spectre de rmn (tableau I), spectre uv λ max: 314 nm.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,20; H, 5,56; N, 21,06. Trouvé: C, 66,05; H, 5,50; N, 20,98.

Phényl-2 amino-3 méthyl-7 méthoxy-5(3H)imidazo[4,5-b]pyridine (**15**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%; F = 265-266° (2-propanol); spectre de masse (M^+) m/e: 254; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,20; H, 5,56; N, 21,06. Trouvé: C, 66,09; H, 5,48; N, 20,96.

B. Action de l'iode de méthyle: on dissout 0,5 g de **5** dans une solution éthanolique d'éthylate de sodium (0,1 g de sodium dans 20 cm³ d'éthanol anhydre) puis on ajoute goutte à goutte 0,65 g d'iode de méthyle et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'eau, la solution aqueuse neutralisée par l'acide chlorhydrique 50% puis extraite au chloroforme. La distillation des phases chloroformiques laisse un mélange qui est chromatographié comme précédemment. On obtient: le composé **16** avec un rendement de 45%; le composé **15** avec un rendement de 35%.

Méthylation de la phényl-2 anilino-3 méthyl-7 oxo-5(3H)dihydro-4,5 imidazo[4,5-b]pyridine (**7**).

Action du diazométhane: par le mode opératoire décrit lors de la méthylation de **5**, on obtient, après chromatographie sur silice (éluant éther puis éther-éthanol 95:5):

Phényl-2 anilino-3 diméthyl-4,7 oxo-5(3H)dihydro-4,5 imidazo[4,5-b]pyridine (**18**).

Ce composé a été obtenu en fin de chromatographie avec un rendement de 25%; F = 138-140° (2-propanol); spectre de masse (M^+) m/e: 330; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{18}N_4O$: C, 72,79; H, 5,50; N, 16,98. Trouvé: C, 72,61; H, 5,42; N, 16,89.

Phényl-2 anilino-3 méthyl-7 méthoxy-5(3H)imidazo[4,5-b]pyridine (**17**).

Ce composé a été obtenu en début de chromatographie avec un rendement de 40%; F = 168-170° (2-propanol); spectre de masse (M^+) m/e 330; spectre de rmn: (tableau I).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{18}N_4O$: C, 72,79; H, 5,50; N, 16,98. Trouvé: C, 72,59; H, 5,38; N, 16,87.

Méthylation de la phényl-1 méthyl-7 dihydro-4,5(6H)imidazo[1,5-b]triazépin-1,2,4 one-5 (**6**).

A. Action du diazométhane: par le mode opératoire décrit lors de la méthylation de **5**, on obtient:

Phényl-1 diméthyl-4,7 dihydro-4,5(6H)imidazo[1,5-b]triazépin-1,2,4 one-5 (**11**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 33%; F = 132-134° (éthanol); spectre de masse (M^+) m/e: 254; spectre de rmn (tableau II).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O$: C, 66,20; H, 5,56; N, 21,06. Trouvé: C, 66,07; H, 5,47; N, 20,95.

Le composé **15** a été obtenu avec un rendement de 37%.

B. Action de l'iode de méthyle: par le mode opératoire décrit lors de la méthylation de **5**, on obtient: le composé **11** avec un rendement de 40%; le composé **15** avec un rendement de 30%.

Action des acides et des bases sur la phényl-1 méthyl-7 dihydro-4,5(6H)imidazo[1,5-b]triazépin-1,2,4 one-5 (**6**).

a) Action de l'acide chlorhydrique: on chauffe à reflux pendant une heure une solution de 0,5 g de **6** dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux (0,6*N*). Après neutralisation par le bicarbonate de sodium **5** précipite. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%.

b) Action de la soude: on chauffe à reflux pendant 4 heures, une solution de 0,5 g de **6** dans 15 cm³ d'une solution normale de soude. Après neutralisation par l'acide chlorhydrique 50%, on isole **5**. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%.

c) Action de l'eau: on chauffe à reflux (4 heures à 72 heures) une solution de 0,5 g de **6** dans 15 cm³ d'eau distillée. Par refroidissement on isole **5**. Ce composé a été obtenu avec un rendement inférieur à 25%.

Action de la soude sur **11**.

On dissout 0,5 g de **11** dans 60 cm³ d'une solution de soude normale. On chauffe à reflux pendant 4 heures, puis on neutralise par l'acide chlorhydrique 50%; après évaporation du filtrat on obtient:

Amino-1 phényl-2 méthylamino-5 imidazole (**14**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%; F = 144-146° (2-propanol); spectre de masse (M⁺) m/e 188; spectre de rmn (deutériochloroforme) δ: CH₃ 2,83 ppm; CH 6,62 ppm; C₆H₅ 7,16-8,00 ppm.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₄: C, 63,88; H, 6,43; N, 29,80. Trouvé: C, 63,69; H, 6,36; N, 29,69.

Action de l'anhydride acétique sur **5** et **6**.

A. On dissout 1 g de **5** dans 20 cm³ d'anhydride acétique. On chauffe à reflux durant 1 heure. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant: éther-benzène 50:50), on obtient:

Phényl-2 diacétylamino-3,3' acétyl-4 méthyl-7 dihydro-4,5(3H)-imidazo[4,5-*b*]pyridinone-5 (**19**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 95%; F = 180-182° (éthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 366; spectre de rmn (deutériochloroforme) δ: 3CH₃ 2,36 ppm; CH₃ 2,76 ppm; CH 6,93 ppm; C₆H₅ 7,26-7,93; (DMSO-d₆) δ: CH₃ 2,36 ppm; 2CH₃ 2,40 ppm; CH₃ 2,71 ppm; CH 7,20 ppm; C₆H₅ 7,43-8,06 ppm.

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈N₄O₄: C, 63,25; H, 4,96; N, 15,31. Trouvé: C, 63,19; H, 4,82; N, 15,22; spectre uv λ max: 299 nm.

B. On chauffe pendant 1 heure 1 g de **6** dans 20 cm³ d'anhydride acétique. Après évaporation du solvant, on obtient le composé **19** avec un rendement de 60%.

Action des hydrazines sur la phényl-2 méthyl-7 dihydro-4,5(6H)-imidazo[1,5-*b*]triazépine-1,2,4 one-5 (**6**).

Action de l'hydrazine.

A. On laisse sous agitation à température ambiante durant 9 heures un mélange équimolaire de **6** et d'hydrate d'hydrazine 98% dans l'éthanol. Après évaporation de l'alcool, on reprend par le chloroforme et on obtient le dérivé **5** sous forme de précipité avec un rendement de 40%. Le produit **6** est récupéré dans le filtrat.

B. On dissout 0,5 g de **6** et 0,4 g d'hydrate d'hydrazine 98% dans 25 cm³ d'éthanol absolu, on chauffe durant 3 heures. Après évaporation de l'alcool, le mélange réactionnel est traité comme précédemment.

Action de la méthylhydrazine: Par le même mode opératoire B on obtient: le composé **5** avec un rendement de l'ordre de 35%.

Action de la phénylhydrazine.

A une solution de 0,5 g de **6** dans 20 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 1,3 g de phénylhydrazine, on porte à reflux pendant 3 heures. L'huile obtenue après évaporation du solvant est chromatographiée sur silice (éluant: chloroforme-éthanol 95:5), on obtient: le composé **5** dans les premières fractions de la chromatographie avec un rendement de 25%; le composé **6** en fin de chromatographie.

Hydrolyse de **19**.

On dissout 0,2 g de **19** dans 15 cm³ d'éthanol, on ajoute 4 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux durant 1 heure. Après neutralisation le filtrat est évaporé, on

obtient:

Phényl-2 amino-3 acétyl-4 méthyl-7 dihydro-4,5(3H)imidazo[4,5-*b*]pyridinone-5 (**20**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%; F = 297-298° (éthanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 282; spectre de rmn (DMSO-d₆) δ: CH₃ 2,06 ppm; CH₃ 2,55 ppm; CH 6,56 ppm; NH 11,95 ppm; C₆H₅ 7,46-8,16 ppm.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄N₄O₂: C, 63,88; H, 5,00; N, 19,87. Trouvé: C, 63,72; H, 4,87; N, 19,73; spectre uv λ max: 295 nm.

Désamination nitreuse de **5**.

On chauffe à doux reflux 0,4 g de **5** dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique (2N). On ajoute dans la solution refroidie en agitant une solution de nitrite de sodium 5%. On obtient:

Phényl-2 méthyl-7dihydro-4,5 imidazo[4,5-*b*]pyridinone-5.

Ce composé précipite avec un rendement de 55%; F = 282-284° (2-propanol); spectre de masse (M⁺) m/e: 225; spectre de rmn (DMSO-d₆): CH₃ 2,56 ppm; CH 6,53 ppm; C₆H₅ 7,50-8,33 ppm.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₁N₃O: C, 69,39; H, 4,93; N, 18,69. Trouvé: C, 69,38; H, 4,92; N, 18,67.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES*

- (1) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 1095 (1975).
- (2) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, **12**, 661 (1975).
- (3) J. P. Affane Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, **14**, 391 (1977).
- (4) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *Org. Mass. Spectrom.*, **11**, 680 (1976).
- (5) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 885 (1976).
- (6) J. P. Affane Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Org. Mass. Spectrom.*, **12**, 136 (1977).
- (7) J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. France*, 1877 (1976).
- (8) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Tetrahedron*, **33**, 2807 (1977).
- (9) M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 659 (1967).
- (10) M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *Tetrahedron Letters*, 4811 (1968).
- (11) M. Israel, S. K. Tinter, D. H. Trites et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1029 (1970).
- (12) M. Israel et L. C. Jones, *ibid.*, **8**, 797 (1971).
- (13) A. Najowsky, *Roczn. Chem.*, **42**, 1641 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 47419d (1968).
- (14) A. Najowsky, *ibid.*, **43**, 573 (1969); *Chem. Abstr.*, **70**, 115142k (1969).
- (15) A. Najowsky, *ibid.*, **43**, 979 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 61358k (1969).
- (16) C. L. Leese et G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, 3816 (1961).
- (17) A. Bernardini, Ph. Viallefont et R. Zniber, *Org. Mass Spectrom.*, sous presse (1977).
- (18) J. P. Affane Nguema, Thèse de Doctorat de 3^e cycle, U.S.T.L., Montpellier (1975).
- (19) E. M. Essassi, Thèse de Doctorat de 3^e cycle, U.S.T.L. Montpellier (1975).

English Summary.

The condensation of 1,5-diaminoimidazoles with ethyl acetate gives two types of compounds: imidazo[1,5-*b*]-1,2,4-triazepinones and imidazo[4,5-*b*]pyridinones. The structure of these compounds is demonstrated by rmn and mass spectroscopy. The formation of imidazo[4,5-*b*]pyridinones from imidazo[1,5-*b*]-triazepinones through a new transposition is also shown.