

Synthèse et étude structurale d'alcoxy-8 et hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines

H. Sliwa*, D. Blondeau et O. Rousseaux

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois,
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France
Reçu le 16 Juin 1988

Les alcoxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines ont été obtenues par condensation d'une alcoxy-5 hydrazino-4 pyrimidine avec l'orthoformate d'éthyle. L'utilisation d'orthoacétate d'éthyle conduit aux dérivés correspondants méthylés au niveau du cycle triazole. Les nouveaux phénols hétérocycliques hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines ont été préparés par hydrogénolyse des éthers benzyliques correspondants.

J. Heterocyclic Chem., 26, 687 (1989).

Introduction.

Dans le cadre de l'étude de la synthèse et de la réactivité de nouveaux phénols hétérocycliques développé précédemment au laboratoire, il a été montré que l'hydroxy-8 indolizine ne pouvait être isolée à l'état de phénol libre [1]. Par contre l'hydroxy-8 imidazo[1,2-a]pyridine a été préparée avec succès et présente des propriétés intéressantes tant sur le plan physicochimique (existence sous forme de zwitterion [2], propriétés complexantes [3]) que dans le domaine de la réactivité notamment en ce qui concerne la régiosélectivité des substitutions électrophiles [4].

D'autres polyazaïndènes porteurs d'une fonction phénol ont suscité l'intérêt des chercheurs. Citons, en particulier l'hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine décrite récemment dans la littérature [5].

Il nous a paru intéressant d'envisager la synthèse de l'hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (**1**) et de l'isomère correspondant, l'hydroxy-8[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (**2**) (Schéma 1).

Schéma 1



Il existe diverses méthodes de synthèse d'hétérocycles condensés de type triazoloazines, les unes à partir du cycle azoté à cinq chaînons [6], les autres au départ du cycle à six chaînons comportant un ou deux atomes d'azote [7a-d]. C'est parmi ces dernières que nous avons retenu la méthode utilisant des orthoesters [7a]. Ceux-ci réagissent avec les hydrazino-4 pyrimidines pour conduire aux [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidines et, suivant les conditions, aux produits réarrangés de la série [1,5-c] correspondant à la transposition de Dimroth [8].

Il s'agit là d'une réaction aisément réalisable au départ de structures rapidement accessibles.

Réultats et discussion.

Synthèse d'alcoxy-8 [1,2,4]triazolopyrimidines.

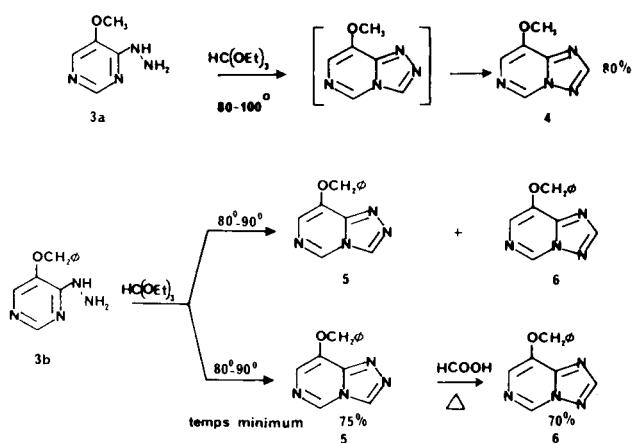
Les hydrazino-4 pyrimidines **3a** et **3b** ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature [9].

L'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine portée à 80-100° avec un excès d'orthoformate d'éthyle conduit après quelques minutes à la méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (**4**) isolée avec un rendement de 80% (Schéma 2).

Dans le cas de l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine, dans les mêmes conditions, on obtient la benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[4,5-c]pyrimidine (**5**) (Rdt = 75%).

En prolongeant le temps de chauffage, on obtient alors un mélange du composé précédent et de son isomère la benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (**6**) séparable par cristallisation fractionnée. A titre indicatif les proportions respectives de ces deux isomères sont de 60% et de 40% après une durée de réaction de 60 mn (Schéma 2).

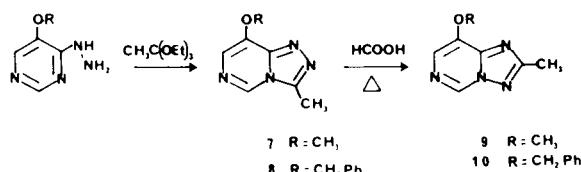
Schéma 2



On rend compte de la formation de l'isomère de la série [4,3-c], qui est le produit primaire de la réaction, en postulant une attaque nucléophile de l'azote terminal de la fonction hydrazine sur le carbone électrophile de l'orthoester, la substitution étant suivie d'une élimination d'éthanol. La réaction de l'azote endocyclique-3 du cycle

pyrimidinique de l'intermédiaire iminoéther sur le carbone méthylénique permet la fermeture du cycle à cinq chaînons. En utilisant l'orthoacétate d'éthyle en excès et dans les conditions décrites précédemment, la réaction conduit dans chaque cas à un produit unique: la méthyl-3 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (**7**) et la méthyl-3 benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (**8**) (Schéma 3).

Schéma 3



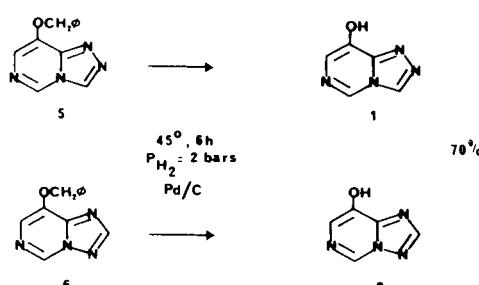
On isole donc ici les produits de la série [4,3-c] attendus, alors que la cyclisation avec l'orthoformiate d'éthyle conduisait directement à l'isomère [1,5-c] dans le cas de l'éther méthylique. Pour obtenir la méthyl-2 méthoxy-8 et benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidines **9** et **10**, avons opéré la transposition de Dimroth par chauffage dans l'acide formique des isomères précédents. Les produits réarrangés sont alors obtenus avec des rendements de 60% (Schéma 3).

Nous constatons la tendance commune des composés de la série [4,3-c] à se réarranger en leur isomère correspondant de la série [1,5-c] soit directement sous l'action de la chaleur, soit par catalyse acide et chauffage [8].

Synthèse d'hydroxy-8 [1,2,4]triazolopyrimidines.

Les hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines **1** et **2** sont obtenues avec de bons rendements (70%) par hydrogénolyse des éthers benzyliques correspondants en présence de palladium sur charbon. Les conditions opératoires douces utilisées (température 45°, pression H₂ 2 bars) nous permettent de réaliser la débenzylation sans observer la transposition du composé de la famille [4,3-c] (Schéma 4).

Schéma 4



Etude structurale des hydroxy-8 et alcoxy-8 triazolopyrimidines.

Ultraviolet.

Une étude menée sur différents dérivés alkylés de tri-

azolopyrimidines [10] montre que les composés de la classe [4,3-c] sont caractérisés par deux maximums d'absorption situés à 250-270 nm et une inflexion marquée ou un palier (290 nm). Les produits de la famille [1,5-c] ne présentent qu'un maximum vers 250-260 nm avec parfois une légère inflexion vers 270 nm. Ces absorptions sont attribuées aux bandes B (transition $\pi-\pi^*$) et aux bandes R ($n-\pi^*$) qui se recouvrent partiellement dans le cas de la série [4,3-c] et totalement dans la série [1,5-c]. Des résultats semblables sont observés pour les alcoxy-8 et hydroxy-8 triazolopyrimidines (Tableau 1) et la spectroscopie ultraviolette s'avère donc un outil précieux dans l'établissement des structures des composés étudiés.

Tableau No. 1

Maximum d'absorption et coefficients d'extinction molaire
(solvant éthanol, $c = 10^{-4} M$)

	Série [4,3-c]		Série [1,5-c]
Composé	λ_{max} (nm) (ϵ)	Composé	λ_{max} (nm) (ϵ)
11	252 (5370) 262 (4786)	12	254 (5128)
7	256 (8000) 264 (7530) palier 275-281,5 (4833)	9	262 (8500)
5	256 (8235) 263 (8350) infexion 285	6	262 (10120)
8	257,5 (8030) 264,5 (7620) palier 275-285 (5430)	10	264 (8504)
1	268 (6235)	2	278 (9900)

Le tableau 1 permet de comparer les données uv relatives aux produits obtenus à celles relevées dans la littérature [10] pour les hétérocycles fondamentaux correspondants; on observe un effet bathochrome dû aux substituants alcoxylés qui s'accentue davantage lorsqu'on passe aux phénols **1** et **2**.

Résonance magnétique nucléaire du proton.

L'ensemble des résultats obtenus en rmn du proton pour les alcoxy-8 et hydroxy-8 triazolopyrimidines est résumé dans les Tableaux 2 et 3.

Les protons aromatiques hétérocycliques apparaissent au delà de 7,3 ppm sous forme de singulets. La comparaison des déplacements chimiques de ces protons avec les valeurs proposées dans la littérature pour les hétérocycles fondamentaux **11** et **12** ainsi que pour leur dérivé méthylé

Tableau No. 2

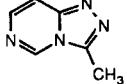
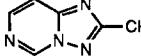
Solvant DMSO-d ₆	Déplacement chimique en ppm expérimental et (calculé)						
	H-3	H-5	H-7	CH ₃	OCH ₃	CH ₂	δ
Composé 11	9,40	9,47	7,97	-	-	-	-
	-	9,27	7,88	2,73	-	-	-
13							
5	9,43	9,14	7,69	-	-	5,43	7-7,5
7	-	8,96 (8,97)	7,54 (7,57)	2,75	4,04	-	-
8	-	8,98 (8,97)	7,64 (7,57)	2,75	-	5,41	7-7,5
1	9,37	8,99	7,37	-			

Tableau No. 3

Solvant DMSO-d ₆	Déplacement chimique en ppm expérimental et (calculé)						
	H-2	H-5	H-7	CH ₃	OCH ₃	CH ₂	δ
Composé 12	8,67	9,80	8,30	-	-	-	-
	-	9,60	8,20	2,50	-	-	-
14							
6	8,65	9,50	8,07	-	-	5,43	7-7,5
4	8,65	9,50	7,98	-	4,09	-	-
10	-	9,37 (9,30)	8,02 (7,97)	2,52	-	5,42	7-7,5
9	-	9,36	7,92	2,50	4,05	-	-
2	8,60	9,35	7,75	-	-	-	-

13 et 14 [10] nous permet d'établir la structure des produits en déterminant la valeur des incrément relatifs aux divers substituants et en admettant une additivité de leurs effets. La présence de l'hydroxyle en position 8 entraîne un blindage des protons en ortho et en para (H-5 et H-7) d'environ 0,5 ppm, en accord avec ce qui est observé en série benzénique [11].

Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.

Malgré l'absence totale de référence relative à la rmn du carbone 13 des composés étudiés, il nous a été facile, grâce aux techniques DEPT et rmn à deux dimensions (technique de corrélation) appliquées à quelques uns de nos composés d'attribuer le déplacement chimique des carbones C-5 et C-7; par contre les signaux toujours très proches des carbones C-8 et C-8a (non liés à un hydrogène) n'ont pu être différenciés. On peut noter que l'introduction d'un groupe méthyle sur le cycle triazole se traduit, dans les 2 séries, par un déblindage de 8 à 10 ppm du carbone substitué, ce qui correspond au déblindage observé en série benzénique en pareil cas [12].

Conclusion.

Au cours du présent travail, ont été réalisées la synthèse et l'étude structurale de nouveaux phénols hétérocycliques. Plus particulièrement, nous avons préparé les hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines dans lesquelles la présence de l'hydroxyle phénolique en péri d'un atome d'azote laisse entrevoir d'éventuelles propriétés complexes analogues à celles de l'hydroxy-8 quinoline ou de l'hydroxy-8 imidazo[1,2-a]pyridine [3]. Dans ce but, nous avons condensé des hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidines avec l'orthoformiate ou l'orthoacétate d'éthyle pour obtenir des alcoxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines, substituées ou non par un groupe méthyle sur le cycle triazole. En fonction du réactif utilisé et des conditions opératoires, nous avons isolé les produits de la famille [4,3-c] et/ou [1,5-c]. Tous les dérivés de la série [4,3-c] isolés ont conduit, après transposition sous l'action de la chaleur en milieu acide et selon le réarrangement de Dimroth à leur isomère de la famille [1,5-c]. Les résultats observés permettent d'établir que le réarrangement est d'autant plus facile que le substituant alcoxyle est moins encombrant et que le cycle triazole n'est pas substitué.

L'hydrogénolyse des éthers benzyliques obtenus dans les deux séries conduit aux hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c] et [1,5-c]pyrimidines dont la structure tout comme celle des éthers précédents a été principalement établie par spectroscopie uv et par résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Buchi SMP-20 et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur les appareils Perkin-Elmer 337 ou Perkin-Elmer 1420, soit en pastille en dispersion dans le bromure de potassium, soit en film liquide. Les spectres ultra violet ont été obtenus à l'aide d'un appareil Beckmann 5270. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP60 (rmn ¹H, 60 MHz) ou sur les spectromètres Bruker WP80 (rmn ¹H 80 MHz et ¹³C 20 MHz) et AM 400WB (rmn ¹H, 400 MHz, ¹³C 100 MHz. DEPT, COSY, 2D ¹H-¹³C). Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Riber 10-10. La déter-

Tableau No. 4

rmn ^{13}C des alcoxy-8 et hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidines

Composé	Solvant	C-2	C-5	C-7	C-8	C-8a		-CH ₂ -	-OCH ₃	-CH ₃
4	Acétone	155,3	135,2	124,2	146,8 ou 147,6		o m p i		57,6	-
6	Acétone	155,3	135,6	126,9	145,8 confondus	128,8	129,4	129,2	137,1	72,9
9	Acétone	165,4	134	124,2	146 confondus					57,5
10	Acétone	165,5	135	126,2	144,9 ou 148,3	128,8	129,4	129,15	137	72,4
2	DMSO	154,2	133,3	125,8	143,6 ou 146,6					14,4

Tableau No. 5

rmn ^{13}C des alcoxy-8 et hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidines

Composé	Solvant	C-5	C-7	C-3	C-8	C-8a		-CH ₂ -	-OCH ₃	-CH ₃
5	Acétone	132,8	122,3	136	144,5 confondus	128,8	129,4	129,15	137,15	72,75
7	DMSO	131,59	117,98		143,50 ou 143,67 ou 143,80					56,63
8	DMSO	131,8	119,5		142,4 ou 143,7 ou 144	128	128,43	128,25	135,7	70,8
1	DMSO	130,67	121,08	135,71	141,95 ou 144,27					9,87

mination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le service de Microanalyse du CNRS.

Les composés suivants ont été préparés selon la méthode proposée par Chesterfield [9a].

Benzyl oxyacétate de benzyle.

Les réactifs utilisés sont l'alcool benzylique et le bromoacétate d'éthyle. La transestérification est favorisée par distillation de l'alcool éthylique formé au cours de la réaction: rendement 50%; $\text{Eb}_{0,2} = 145\text{-}155^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3060, 3030 (CH aromatique), 1755 (C=O ester); rmn (acétone-d₆): $\delta \text{ ppm}$ 4,21 (singulet, 2H, OCH₂-COO), 4,62 (singulet, 2H, $\phi\text{-CH}_2\text{-O}$), 5,21 (singulet, 2H, $\phi\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 7,36 (multiplet, 10H, phényle).

Mercapto-2 hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 40%; F déc = 240° littérature [9a] F = 280-281°; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3280 (OH), 2840 (CH₃), 1680 (C=O, α -pyridone), 1255 (C-O éther), 1230 (C-O phénol); rmn (DMSO-d₆): $\delta \text{ ppm}$ 3,85 (singulet, 3H, CH₃), 7,2 (singulet, 1H, cycle), 12,5 (singulet élargi, 2H, SH et OH échangeable avec eau lourde); spectre de masse: m/e (abondance relative) 158 (100, M⁺), 159 (5,7, M⁺+1), 160 (5, M⁺⁺+2), 129 (8,4).

Hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 50%; F = 123°, littérature [9a] F = 210-211°; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3200-2800 (OH phénol), 1700 (C=O α -pyridone), 1270 (C-O éther asymétrique); rmn (DMSO-d₆): $\delta \text{ ppm}$ 3,75 (singulet, 3H, CH₃), 7,55 (singulet, 1H, cycle), 7,85 (singulet, 1H, cycle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 126 (72, M⁺), 97 (100), 83 (5,9). Chloro-4 méthoxy-5 pyrimidine.

Du fait de son instabilité, le produit brut est utilisé directement pour la synthèse suivante.

Hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine (3a).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 47%; F = 184-185°, littérature [9a] F = 184-185°; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300, 3200 (NH, hydrazine); rmn (DMSO-d₆): $\delta \text{ ppm}$ 3,82 (singulet, 3H, CH₃), 4,05 (singulet large, 2,5H, NH-NH₂, échange avec eau lourde), 7,75 (singulet, 1H, cycle), 8,15 (singulet large, 1,5H, cycle + imine); spectre de masse: m/e (abondance relative) 140 (72, M⁺), 141 (6), 125 (30), 97 (9,5).

Mercapto-2 hydroxy-4 benzyl oxy-5 pyrimidine.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 60%; F déc =

228°, littérature [9a] F = 230-232°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3220 (O-H phénol), 1670 (C=O, α -pyridone), 1270 (C-O, asymétrique éther), 1240 (C-O, phénol); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 5,5 (singulet, 2H, CH₂), 7,65 (singulet, 1H, cycle), 7,92 (singulet, 5H, phényle), 12,9 (singulet large, 2H, SH et OH échangeable avec eau lourde); spectre de masse: m/e (abondance relative) 234 (11, M⁺), 235 (1,3), 236 (0,5), 91 (100).

Hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 30%; F = 92,94°, littérature [9a] F = 87-90°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3410 (OH phénol), 1660 (C=O, α -pyridone); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 5,07 (singulet, 2H, CH₂), 7,42 (singulet, 5H, phényle), 7,63 (singulet, 1H, cycle), 7,86 (singulet, 1H, cycle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 202 (20, M⁺), 112 (6,2), 91 (100).

Chloro-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

Le produit instable est utilisé directement pour la synthèse suivante.

Hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (3b).

Ce composé a été préparé à partir du composé précédent suivant la méthode proposée par Mc Omie [9b], rendement 50%; F = 122-123°, littérature [9b] F = 122-123°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3350, 3290 (NH hydrazine), 3020 (CH aromatique), 2890 (CH aliphatique); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,82 (singulet large, 2,5H, NH-NH₂, échangeable avec eau lourde), 5,2 (singulet, 2H, CH₂), 7,20-7,68 (multiplet, 5H, phényle), 7,8 (singulet, 1H, cycle), 8,15 (singulet large, 1,5H, cycle et imine); spectre de masse: m/e (abondance relative) 216 (6,2, M⁺), 125 (8,2), 91 (100).

Méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (4).

On agite une heure à 100° 0,5 g (0,0036 mole) d'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine [3] dans 1,5 ml (0,009 mole) d'orthoformiate d'éthyle. Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide obtenu est filtré et recristallisé (80%); F (éthanol absolu) = 142-143°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3080 (CH aromatique), 2980 (CH aliphatique), 1620, 1555, 1500, 1400 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 150 (36, M⁺), 151 (3,3), 149 (89), 120 (39), 93 (100); rmn, uv voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₆H₈N₄O: C, 47,99; H, 4,03; N, 37,32. Trouvé: C, 47,92; H, 3,92; N, 37,13.

Méthyl-3 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo [4,3-c]pyrimidine (7).

On introduit dans un ballon de 50 ml 1 g (0,0071 mole) d'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine (3a) et 4 ml (0,022 mole) d'orthoacétate d'éthyle. Le mélange est agité 1 heure à 100°. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et le solide blanc obtenu est recristallisé. On obtient un rendement de 70%; F (éthanol) = 240°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3040 (CH aromatique), 1980, 1940, 2840 (CH aliphatique), 1620, 1550, 1500 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 164 (41, M⁺), 165 (3,2), 163 (86), 134 (11), 107 (100); rmn uv voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₆H₈N₄O: C, 51,21; H, 4,91; N, 34,13. Trouvé: C, 50,81; H, 5,14; N, 33,96.

Méthyl-2 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (9).

On dissout dans 5 ml d'acide formique 0,74 g (0,0045 mole) de

méthyl-3 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (7). La solution est maintenue à léger reflux 18 heures. On évapore ensuite l'excès d'acide formique sous pression réduite et traite le résidu obtenu par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. Après neutralisation la solution aqueuse obtenue est concentrée et filtrée. On récupère un solide blanc que l'on recristallise (60%); F (éthanol) = 136-137°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3050, 3070 (CH aromatique), 3000, 2940 (CH aliphatique), 1620, 1560, 1500 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 164 (45, M⁺), 165 (4,4), 163 (100), 134 (19); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₆H₈N₄O: C, 51,21; H, 4,91; N, 34,13. Trouvé: C, 51,36; H, 5,13; N, 33,89.

Benzyl-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (5).

Un mélange de 1,2 g (0,055 mole) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (3b) et 4 ml d'orthoformate d'éthyle sont portés 15 minutes à 80-90°. Le chauffage est maintenu jusqu'à amorçage de la précipitation, le mélange est alors refroidi brutalement. Le solide est filtré, rincé à l'hexane puis recristallisé rapidement dans l'éthanol absolu (75%); F (éthanol) = 172-174°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3110, 3070 (CH aromatique), 2940, 2880 (CH aliphatique), 1620, 1540, 1510, 1400 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 226 (56, M⁺), 227 (10), 199 (51), 198 (57,5), 133 (100), 91 (96); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₁₁O: C, 63,70; H, 4,45; N, 24,76. Trouvé: C, 63,60; H, 4,33; N, 24,69.

Benzyl-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (6).

Première méthode.

On utilise la méthode précédemment décrite pour la préparation de la méthyl-2 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (9). On obtient, à partir de la benzyl-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (5), le produit réarrangé attendu 6 avec un rendement de 80%.

Deuxième méthode.

On dissout 0,6 g (0,0021 mole) de benzyl-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (5) dans l'alcool éthylique bouillant. A cette solution, on ajoute 0,5 ml d'acide formique et chauffe 3 heures à reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel, un solide blanc cristallise. Après filtration, rinçage par de l'éthanol, séchage et recristallisation, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70%; F (éthanol) = 98-100°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3110, 3030 (CH aromatique), 2940, 2880 (CH aliphatique), 1620, 1540, 1500, 1400 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 226 (10,5, M⁺), 227 (2), 91 (100); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₄O: C, 63,70; H, 4,45; N, 24,76. Trouvé: C, 63,76; H, 4,28; N, 24,63.

Méthyl-3 benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (8).

Un mélange de 0,5 g (0,0023 mole) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (3b) et 4 ml d'orthoacétate d'éthyle est introduit dans un ballon de 50 ml et porté à 100-110°. Après quelques minutes de chauffage, le mélange devient homogène puis un solide précipite dans le milieu. Au bout d'une heure, le réacteur est refroidi et le solide filtré. Après recristallisation dans l'éthanol on obtient avec un rendement de 72% le composé attendu 8; F (éthanol) = 183-184°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3110,

3050 (CH aromatique), 2995, 2940, 2880 (CH aliphatique), 1620, 1550, 1400 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative 240 (4,4, M⁺), 241 (0,8), 91 (100); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₄O: C, 64,98; H, 5,03; N, 23,32. Trouvé: C, 64,82; H, 4,86; N, 23,46.

Méthyl-2 benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (10).

On procède à la transposition de la méthyl-3 benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (5) (0,68 g, 0,00283 mole) dans l'acide formique (8 ml) selon la méthode utilisée lors de la préparation de la méthyl-2 méthoxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (9). Le rendement est de 31% après recristallisation dans l'éthanol; F (éthanol) = 97-98%; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3105, 3045 (CH aromatique), 2935, 2875 (CH aliphatique), 1620, 1550, 1405 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 240 (12,5, M⁺), 241 (3,4), 91 (100); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₄O: C, 64,98; H, 5,03; N, 23,32. Trouvé: C, 64,93; H, 5,11; N, 23,17.

Hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (1).

On dissout dans 250 ml d'éthanol absolu 1,45 g (0,0064 mole) de benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine (5). Après addition de 0,6 g de catalyseur (Pd/C 10%), l'hydrogénolyse est réalisée en autoclave à 45°, sous une pression d'hydrogène de 2 bars durant 6 heures. La solution alcoolique tiède est ensuite filtrée sur céelite et évaporée. On récupère un solide jaunâtre que l'on rince à l'hexane. Le rendement est 68% en produit brut. Celui-ci est dissous dans l'éthanol chaud. On sépare l'insoluble par filtration, et le phénol pur est recristallisé après addition d'une petite quantité d'hexane. On obtient alors un solide blanc; F (éthanol/hexane) = 170°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3300-2200 (OH phénol), 1620, 1550, 1510, 1460, 1430 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 136 (98,5, M⁺), 137 (52), 108 (100); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₅H₄N₄O: C, 44,12; H, 2,96; N, 41,16. Trouvé: C, 44,01; H, 3,20; N, 40,75.

Hydroxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (2).

On utilise la méthode d'hydrogénolyse décrite pour l'isomère de la série [4,3-c] 5. Au départ de 1,9 g (0,0084 mole) de benzyloxy-8 [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine (6), on obtient 0,92 g de phénol brut (80%); F éthanol, déc = 245°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3200-2200 (OH phénol), 1620, 1570, 1490 (C=C et C=N aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 136 (100, M⁺), 137 (60,7), 108 (94); uv et rmn voir partie théorique.

Anal. Calculé pour C₅H₄N₄O: C, 44,12; H, 2,96; N, 41,16. Trouvé: C, 44,08; H, 3,08; N, 40,53 [13].

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1a] H. Sliwa et D. Blondeau, *Tetrahedron Letters*, 933 (1976); [b] H. Sliwa et D. Blondeau, *J. Chem. Res.*, S, 366 (1981); M, 4253 (1981).
- [2] R. Rydzkowski, D. Blondeau, H. Sliwa et C. Cazé, *J. Chem. Res.*, S, 50; M, 670 (1981).
- [3] P. Decock, B. Dubois, D. Blondeau, H. Sliwa et H. Kozlowski, *J. Coord. Chem.*, sous presse.
- [4] R. Rydzkowski, D. Blondeau et H. Sliwa, *J. Chem. Res.*, S, 404 (1986); M, 3368 (1986).
- [5] B. Stanovnik, S. Podergajs, M. Tisler et B. Vercek, *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, 39 (1983).
- [6] J. S. Bajwa et P. J. Sykes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3085 (1979).
- [7a] B. Stanovnik, A. Stimac, M. Tisler et B. Vercek, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 577 (1982); [b] B. Jenko, B. Stanovnik et M. Tisler, *Synthesis*, 833 (1976); [c] T. Huynh Dinh, J. Igolen, J. P. Marquet, E. Bisagni et J. M. Lhoste, *J. Org. Chem.*, **41**, 3124 (1976); [d] T. Huynh Dinh, R. Simon Sarfati, C. Gouyette, J. Igolen, E. Bisagni, J. M. Lhoste et A. Civier, *J. Org. Chem.*, **44**, 1028 (1979).
- [8] "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, 1ère édition, 1984; [a] S. W. Sneller, **5**, p 891; [b] A. J. Boulton et A. Mc Killip, **2**, p 12.
- [9a] J. H. Chesterfield, J. F. W. Mac Omie et M. S. Tute, *J. Chem. Soc.*, 4590 (1960); [b] J. F. W. Mac Omie et A. B. Turner, *J. Chem. Soc.*, 5590 (1963).
- [10] D. J. Brown et T. Nagamatsu, *Aust. J. Chem.*, **31**, 2505 (1978).
- [11] L. M. Jackman, S. Sternhell, "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, 2nd édition, 1969, p 202.
- [12a] R. M. Silverstein, G. C. Bassler et T. C. Morill, "Spectrometric identification of organic compounds", John Wiley et Sons 4th édition, 1981, p 265; [b] D. E. Ewing, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 499 (1979).
- [13] Des analyses répétées ne nous ont pas permis d'améliorer le résultat correspondant à l'azote.

English Summary.

8-Alkyloxy[1,2,4]triazolo[4,3-c] and [1,5-c]pyrimidines were obtained by condensation of 5-alkoxy-4-hydrazinopyrimidines with ethyl orthoformate. When ethyl orthoacetate was used the corresponding derivatives bearing a methyl group on the triazole ring were obtained. In all cases the [1,5-c] isomers resulting from a Dimroth rearrangement showed a greater stability than the members of the [4,3-c] family. Two novel heterocyclic phenols, 8-hydroxy[1,2,4]triazolo[4,3-c] and [1,5-c]pyrimidines have been prepared by hydrogenolysis of the corresponding benzyl ethers. Unambiguous structural assignments were made by uv and ¹H and ¹³C nmr studies.