

Synthèse de nouvelles 7 (5)-[benzimidazol-2-yl]méthyl-5 (7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines

Bouchaïb Elotmani, Mohammed El Mahi, El Mokhtar Essassi*

Laboratoire de chimie organique hétérocyclique, faculté des sciences de Rabat, université Mohamed-V, av. Ibn-Batouta, Rabat, Maroc

Reçu le 16 juillet 2001 ; accepté le 10 juin 2002

Abstract – Synthesis of new 7 (5)-[benzimidazol-2-yl]methyl-5 (7)-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines. Condensation of 4-hydroxy-6-methyl pyran-2-one **2** with 3-amino-1,2,4-triazole **1** in refluxing alcohol afforded 5-alkoxycarbonylmethyl-7-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines and their isomers 5-alkoxycarbonylmethyl-7-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidines **4**. Reaction of hydrazine hydrate with compounds **4** and **5** yielded the corresponding hydrazid acids **6** and **7**. Condensation of *o*-phenylenediamines **8** with esters **3(4)** in refluxing xylol or with hydrazid acid **6(7)** by melting reagents afforded 7(5)-[benzimidazol-2-yl]methyl-5(7)methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines **9(10)**. The structures of the annealed compounds have been elucidated by their ¹H, ¹³C NMR and Mass Spectroscopy data. *To cite this article: B. Elotmani et al., C. R. Chimie 5 (2002) 517–523* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one / 3-amino-1,2,4-triazole / hétérocyclisation / triazolopyrimidines / benzimidazoles

Résumé – Les 7(5)-[benzimidazol-2-yl]méthyl-5(7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines **9(10)** sont synthétisées par condensation des *o*-phénylènediamines **8** avec les 7(5)-alkoxycarbonylméthyl-5(7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines **4(5)** à reflux du xylène ou avec les 7(5)-hydrazinocarbonylméthyl-5(7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a])pyrimidines **6(7)** à fusion des réactifs. Ces dernières sont obtenues par action de l'hydrate hydrazine sur les esters **3(4)** qui sont préparés par condensation du 3-amino-1,2,4-triazole **1** avec la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **2** au reflux des alcools. *Pour citer cet article : B. Elotmani et al., C. R. Chimie 5 (2002) 517–523* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

triacetic acid lactone / amitrole / heterocyclisation / triazolopyrimidines / *o*-phenylenediamines / benzimidazoles

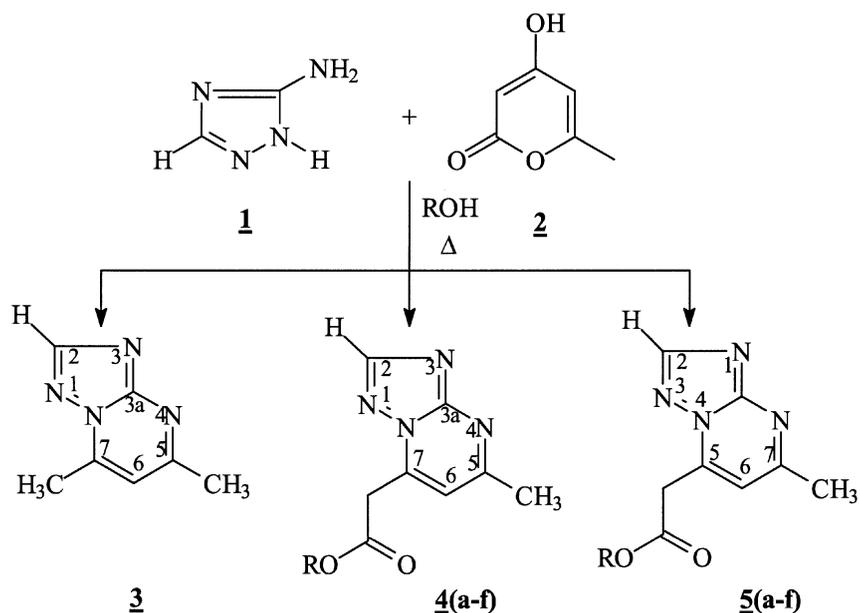
1. Introduction

Dans le cadre de nos recherches sur la mise au point de nouvelles voies de synthèse de composés polyhétérocycliques [1–3], nous rapportons dans ce mémoire la préparation de nouveaux produits associant le benzimidazole aux triazolopyrimidines. Le choix de ces deux noyaux repose principalement sur

leurs propriétés pharmacologiques [4–6] et agrochimiques [7–9], ainsi que sur leur implication environnementale par la complexation des métaux lourds [10–12]. Pour la préparation des triazolopyrimidines et dans le but de poursuivre nos recherches sur l'utilisation des 4-hydroxy-2-pyrones en synthèse hétérocyclique [13–16], nous avons examiné l'action du 3-amino-1,2,4-triazole sur la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one.

* Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : emessassi@yahoo.fr (E.M. Essassi).



a : R=CH₃; b : R=C₂H₅; c : R=C₃H₇; d : R=C₄H₉; e : R=C₇H₁₅; f : R=C₈H₁₇

Fig. 1. Réaction du 3-amino-1,2,4-triazole **1** avec la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **2**.

2. Résultats et discussion

2.1. Réaction du 3-amino-1,2,4-triazole **1** avec la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **2**

La réaction du 3-amino-1,2,4-triazole **1** avec la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **2** a été conduite à reflux dans différents alcools pendant des durées variées (Fig. 1).

Dans chaque cas, il nous a été possible d'isoler trois produits : la 5,7-diméthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine **3**, les 7-alkoxycarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines **4** et leurs isomères les 5-alkoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidines **5**, résultant de deux voies de cyclisation compétitives. Les proportions relatives en produits **3**, **4** et **5** sont rapportées dans le Tableau 1.

Les structures des composés **4** et **5** ont été établies sur la base des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C, masse et rayons X.

Tableau 1. Proportions relatives en produits **3**, **4** et **5**.

Réaction	Solvant	Produits		
		3 (%)	4 (%)	5 (%)
1 + 2	MeOH	8	4a (68)	5a (24)
	EtOH	11	4b (66)	5b (23)
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH	14	4c (64)	5c (22)
	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	28	4d (52)	5d (20)
	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ OH	33	4e (50)	5e (17)
	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ OH	41	4f (43)	5f (16)

2.2. Identifications des composés **5** (a-f)

Les spectres de masse montrent que les composés obtenus appartiennent à deux séries de 1,2,4-triazolopyrimidines isomères.

Pour différencier les deux isomères **4b** et **5b**, nous avons adopté une méthode chimique. Ainsi, la réaction de décarboxylation du composé **4b** en milieu alcalin conduit à la 5,7-diméthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine **3**, dont les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles d'un échantillon de référence [17, 18]. Ce résultat est corroboré par une étude cristallographique réalisée sur le composé **4b** [19] (Fig. 2).

Les spectres de RMN des composés **4b** et **5b** montrent que le signal du proton triazolique de **4b**, de structure triazolo [1,5-a] pyrimidine, est plus blindé que celui du proton triazolique de **5b**, de structure triazolo[4,3-a] pyrimidine. Ces résultats permettent de déduire, sans ambiguïté, les structures des autres isomères **4a,c-f** et **5a,c-f**, en se basant sur les valeurs des déplacements chimiques des protons triazoliques, qui sont plus importantes dans le cas des isomères **5a,c-f**.

Il est à noter que les 1,2,4-triazolopyrimidines obtenues proviennent de réactions compétitives. En effet, ces produits, chauffés dans les différents alcools utilisés, restent inaltérés. Les 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines ne sont pas donc obtenues à partir de leurs isomères de jonctions[4,3-a] selon une réaction de Dimroth [20, 21].

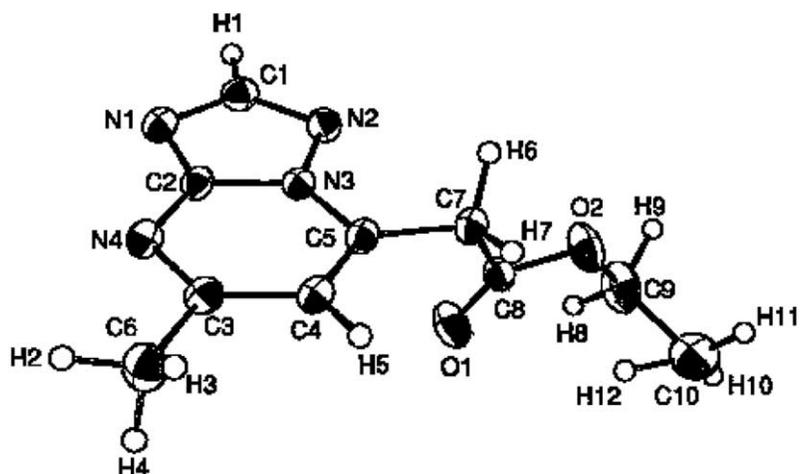


Fig. 2. Dessin Ortep de 4b.

Par ailleurs, les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant utilisé ainsi que de la nucléophilie des atomes d'azote N₂ et N₄ du noyau triazolique. Les triazolo[1,5-a]pyrimidines constituent, dans tous les cas, les produits majoritaires de la réaction, dont la formation est due à l'intervention, dans la réaction de cyclisation, de l'atome d'azote le plus nucléophile : l'azote hydrazinique N₂. On note égale-

ment que, plus la température d'ébullition du solvant de la réaction est élevée, plus le rendement de la réaction de décarboxylation augmente.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude nous ont permis de proposer un mécanisme de formation des composés 3–5 (Fig. 3). Il est à noter que la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one 2, chauffée à reflux

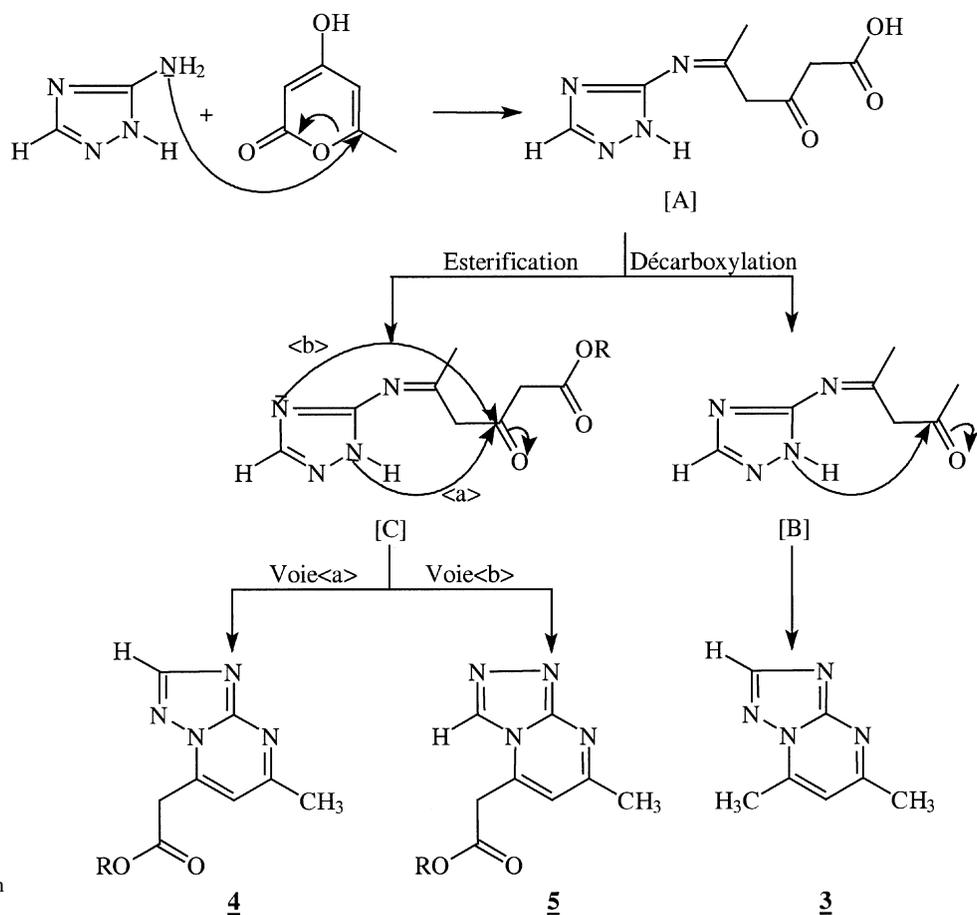


Fig. 3. Mécanisme de formation des composés 3–5 proposé.

dans différents alcools pendant 24 h, reste inaltérée. Par conséquent, la formation des 1,2,4-triazolopyrimidines **3–5** peut être expliquée par une attaque initiale de l'atome d'azote du groupe amino de l'amitrole **2** sur le carbone C₆ de la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one1. L'intermédiaire [A] ainsi formé par ouverture du cycle pyranique évolue respectivement, selon deux réactions compétitives de décarboxylation et d'estérification, vers les intermédiaires [B] et [C]. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire [B] mettant en jeu l'azote hydrazinique N₂ conduit, après perte d'une molécule d'eau, au composé **3**. Les cyclisations compétitives de l'intermédiaire [C] mettant en jeu les azotes endocycliques N₂ et N₄ conduisent respectivement aux composés **4** et **5**.

2.3. Synthèse des 7(5)-[benzimidazol-2-yl]méthyl-1,2,4-triazolopyrimidines **9(10)**

Ces composés ont été préparés selon deux méthodes : soit par condensation des *o*-phénylènediamines avec les esters **4(5)**, au reflux du xylène, pendant 48 h, soit par action des *o*-phénylènediamines **8a–d** sur les hydrazides **6(7)** à fusion des réactifs. Ces derniers sont obtenus par action de l'hydrazine sur les esters **4(5)** (Fig. 4). Notons que l'utilisation des hydrazides permet de réduire la durée des réactions étudiées.

Dans les deux cas, les benzimidazoles sont obtenus avec de bons rendements. Les structures des composés formés ont été établies sur la base des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C, IR et masse.

Ainsi, au cours de ce travail, il nous a été possible de préparer, à partir de la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one, de nouveaux systèmes polyhétérocycliques associant les noyaux benzimidazole et triazolopyrimi-

dine susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

3. Partie expérimentale

3.1. Généralités

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ¹H, ¹³C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC à 250 MHz. Les spectres de masse ont été effectués avec un Varian MAT 311A. Les spectres IR ont été réalisés sur un spectromètre Perkin Elmer 1760 X.

3.2. Synthèse des 1,2,4-triazolopyrimidines **3–5**

On porte à reflux, dans différents alcools, 0,05 mol de 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **2** [22] et 0,05 mol de 3-amino-1,2,4-triazole **1**, pendant des durées variées (10 à 28 h). Après évaporation du solvant de la réaction sous pression réduite, une grande partie du produit majoritaire se dépose dans l'éthanol. Après filtration du précipité, on évapore le solvant à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle).

3.3. Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus

3.3.1. 5,7-Diméthyl-1,2,4-triazol[1,5-*a*]pyrimidine **3**

Rdt : 8–40% ; F (°C) : 135–136 (EtOH) [17, 18]

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,27 (s,1H,H-2) ; 7,62 (s,1H,H-6) ; 2,66 (s,3H,CH₃) ; 2,52 (s,3H,CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 164,53 (C-5) ; 155,06 et 154,96 (C-2 et C-5) ; 146,49 (C-7) ; 110,54 (C-6) ; 24,74 (CH₃-5) ; 6,74 (CH₃-7).

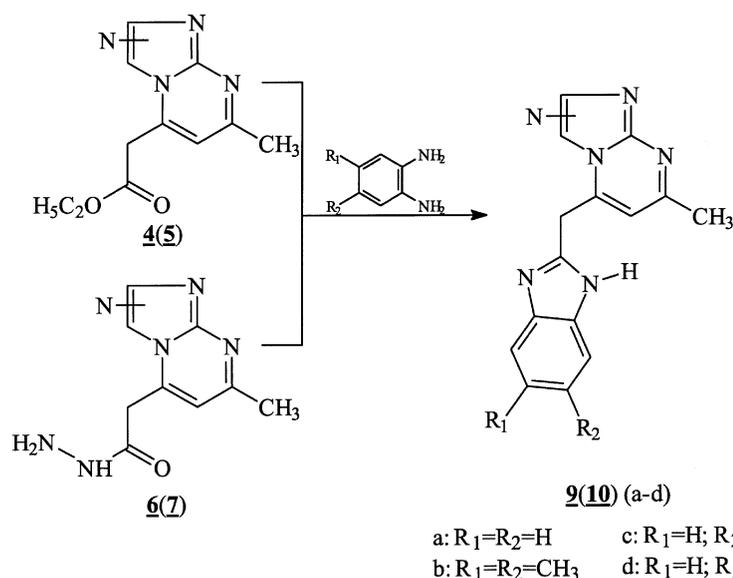


Fig. 4. Obtention de **6(7)** par action de l'hydrazine sur les esters **4(5)**.

Masse (IE) : m/z 148 [M⁺].

Éluant : hexane-acétate d'éthyle (40:60).

IR (KBr) ; 1738,5 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (40:60).

3.3.2. 7-Méthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4a

Rdt : 68% ; F (°C) : 145–147 (EtOH)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,15 (s,1H,H-2) ; 6,85 (s,1H,H-6) ; 2,45 (s,3H,CH₃-5) ; 4,07 (s,2H,CH₂-7) ; 3,40 (s,3H,CH₃-O).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm : 166,59 (C=O) ; 164,71 (C-5) ; 154,74 (C-2 et C-3a) ; 142,12 (C-7) ; 111,37 (C-6) ; 51,65 (CH₃-O) ; 35,62 (CH₂-7) ; 24,69 (CH₃-5).

IR (KBr) : 1719 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (40:60).

3.3.6. 7-Heptoxycarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4c

Rdt : 50% ; F (°C) : 79–80 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,32 (s,1H,H-2) ; 7,00 (s,1H,H-6) ; 4,26 (s,2H,CH₂-7) ; 4,06 (m,2H,CH₂-O) ; 2,77 (s,3H,CH₃-5) ; 1,51 et 0,87 (m,13H,C₆H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 166,92 (C=O) ; 165,27 (C-5) ; 155,47 (C-2 et C-3a) ; 142,56 (C-7) ; 112,07 (C-6) ; 66,23 (CH₂-O) ; 36,29 (CH₂-7) ; 31,74 ; 28,88 et 22,62 et 14,35 (C₆H₁₃).

IR (KBr) : 1730 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (40:60).

3.3.3. 7-Éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4b

Rdt : 66% ; F (°C) : 134–136 (EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,15 (s,1H, H-2) ; 6,86 (s,1H,H-6) ; 2,46 (s,3H,CH₃-5) ; 4,39 (s,2H,CH₂-7) ; 3,98 (s,2H,CH₂-O) ; 1,02 (t,3H,CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 166,60 (C=O) ; 164,71 (C-5) ; 154,84 et 154,74 (C-2 et C-3a) ; 142,12 (C-7) ; 111,38 (C-6) ; 61,50 (CH₂-O) ; 35,71 (CH₂-7) ; 13,63 (CH₃-CH₂).

Masse (IE) : m/z 220 [M⁺].

IR (KBr) : 1722 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (45:55).

3.3.7. 5-Méthyl-7-octoxycarbonylméthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4f

Rdt : 43% ; F (°C) : 70°C (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,30 (s,1H,H-2) ; 6,93 (s,1H,H-6) ; 4,44 (s,2H,CH₂-7) ; 4,13 (m,2H,CH₂-O) ; 1,50 et 0,36 (m,15H,C₇H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 166,70 (C=O) ; 164,68 (C-5) ; 155,23 (C-2 et C-3a) ; 142–34 (C-7) ; 111,52 (C-6) ; 66,00 (CH₂-O) ; 36,05 (CH₂-7) ; 31,57, 28,96, 28,23, 22,46 et 13,95 (C₇H₁₅).

IR (KBr) : 1737 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (40:60).

3.3.4. 5-Méthyl-7-propoxycarbonylméthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4c

Rdt : 63% ; F (°C) : 118–119 (EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,32 (s,1H,H-2) ; 6,92 (s,1H,H-6) ; 4,15 (s,2H,CH₂-7) ; 4,09 (s,2H,CH₂-O) ; 2,64 (s,3H,CH₃-5) ; 1,55 (m,2H,CH₂-CH₃) ; 0,85 (t,3H,CH₃-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 166,67 (C=O) ; 164,72 (C-5) ; 154,88 (C-2 et C-3a) ; 142,21 (C-7) ; 111,37 (C-6) ; 67,03 (CH₂-O) ; 35,79 (CH₂-7) ; 24,81 (CH₃-5) ; 21,39 (CH₂-CH₃) ; 9,81 (CH₃-CH₂).

IR (KBr) : 1720 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (50:50).

3.3.8. 5-Méthoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrimidine 5a

Rdt : 24% ; F (°C) : 80–82 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,34 (s,1H,H-3) ; 6,91 (s,1H,H-6) ; 3,91 (s,2H,CH₂-7) ; 3,40 (s,3H,CH₃-O) ; 3,91 (s,2H,CH₂-7).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 168,80 (C=O) ; 159,78 (C-5) ; 155,11 (C-3 et C-8a) ; 147,23 (C-7) ; 110,53 (C-6) ; 51,81 (CH₃-O) ; 43,68 (CH₂-5) ; 16,89 (CH₃-7).

IR (KBr) : 1715 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (40:60).

3.3.9. 5-Éthoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo [4,3-a]pyrimidine 5b

Rdt : 23% ; F (°C) : 76–77 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,36 (s,1H,H-3) ; 6,95 (s,1H,H-6) ; 4,12 (s,2H,CH₂-O) ; 3,86 (s,2H,CH₂-5) ; 2,74 (s,3H,CH₃-7) ; 1,17 (t,3H,CH₃-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 168–83 (C=O) ; 159,88, 155,34 (C-5) ; 154,63 (C-3 et C-8a) ; 147,25 (C-7) ; 110,55 (C-6) ; 61,23 (CH₂-O) ; 43,69 (CH₂-5) ; 16,91 (CH₃-7) ; 13,85 (C₂H₅).

Masse (IE) : m/z 220 (M⁺).

IR (KBr) : 1709 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

3.3.5. 7-Butoxycarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine 4d

Rdt : 52% ; F (°C) : 113–114 (EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 8,20 (s,1H,H-2) ; 6,89 (s,1H,H-6) ; 4,05 (s,2H,CH₂-7) ; 3,96 (t,2H,CH₂-O) ; 2,50 (s,3H,CH₃-5) ; 1,39 et 1,10 (m,4H, (CH₂)₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 166,98 (C=O) ; 165,08 (C-5) ; 155,12 (C-2 et C-3a) ; 142,49 (C-7) ; 111,70 (C-6) ; 65,64 (CH₂-O) ; 36,07 (CH₂-7) ; 30,26 et 16,26 (CH₂)₂-CH₃) ; 13,46 (CH₃-CH₂).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (45:55).

3.3.10. 7-Méthyl-5-propoxycarbonylméthyl-4,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 5c

Rdt : 22% ; F (°C) : 86–87 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (s,1H,H-3) ; 7,00 (s,1H,H-6) ; 4,05 (t,2H,CH₂-O) ; 3,90 (s,2H,CH₂-5) ; 2,75 (s,1H,CH₃-7) ; 1,65 (m,2H,CH₂-CH-3) ; 0,85 (m,3H,CH₃-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 169,10 (C=O) ; 160,04 (C-5) ; 155,62 et 154,98 (C-3 et C-8a) ; 147,93 (C-7) ; 110,65 (C-6) ; 67,02 (CH₂-O) ; 43,87 (CH₂-5) ; 21,77 et 10,21 (C₂H₅).

IR (KBr) : 1724 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (60:40).

3.3.11. 5-Butoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 5d

Rdt : 20% ; F (°C) : 70–72 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,45 (s,1H,H-3) ; 6,96 (s,1H,H-6) ; 4,04 (t,2H,CH₂-O) ; 3,87 (s,2H,CH₂-5) ; 2,74 (s,3H,CH₃-7) ; 1,52 et 1,28 (m,4H,(CH₂)₂) ; 0,67 (t,3H,CH₃-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 167,22 (C=O) ; 160,13 (C-5) ; 155,67 et 154,98 (C-3 et C-8a) ; 147,47 (C-7) ; 110,76 (C-6) ; 65,40 (CH₂-O) ; 43,94 (CH₂-5) ; 30,46 et 19,01 ((CH₂)₂) ; 17,17 (CH₃-7) ; 13,62 (CH₃-CH₂).

IR (KBr) : 1729 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (70:30).

3.3.12. 5-Heptoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 5e

Rdt : 17% ; F (°C) : 51–53 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,47 (s,1H,H-3) ; 7,07 (s,1H,H-6) ; 4,16 (t,2H,CH₂-O) ; 3,98 (s,2H,CH₂-5) ; 2,88 (s,3H,CH₃-7) ; 1,49 et 0,87 (m,13H,C₅H₁₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 169,21 (C=O) ; 160,19 (C-5) ; 155,71 et 154,99 (C-3 et C-8) ; 147,44 (C-7) ; 65,73 (CH₂-O) ; 43,99 (CH₂-5) ; 31,66, 28,82, 25,77 et 22,53 (CH₂)₅ ; 17,23 (CH₃-7) ; 14,05 (CH₃-CH₂).

IR (KBr) : 1732 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (80:20).

3.3.13. 5-Méthyl-7-octoxycarbonylméthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 5f

Rdt : 16% ; F (°C) : 61–62 (éther).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,46 (s,1H,H-3) ; 7,03 (s,1H,H-6) ; 4,15 (t, 2H,CH₂-O) ; 3,95 (s,2H,CH₂-5) ; 2,83 (s,3H,CH₃-7) ; 1,47 et 0,85 (m,15H,C₇H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 168,99 (C=O) ; 159,89 (C-5) ; 155,41 (C-3 et C-8a) ; 147,22 (C-6) ; 110,22 (C-6) ; 65,50 (CH₂-O) ; 43,75 (CH₂-5) ; 31,90,

28,90, 28,24, 25,60 et 22,38 ((CH₂)₆) ; 16,99 (CH₃-7) ; 13,65 (CH₃-CH₂).

IR (KBr) : 1731 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Éluant : hexane/acétate d'éthyle (80:20).

3.4. Décarboxylation du composé 4b

À 1 g de l'ester **4b** dans 10 ml de méthanol sont ajoutés 3,87 g d'hydroxyde de sodium aqueux (25%). Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. On neutralise, on extrait au chloroforme, on filtre et on évapore à sec. Le produit obtenu **3** est recristallisé dans l'éthanol. Le rendement est de 80%.

3.5. Synthèse des 7 (ou 5)-hydrazinocarbonyl-5 (ou 7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a]) pyridines 6 (ou 7)

À une solution de 5 × 10⁻³ mol de l'ester **4(5)** dans 25 ml d'éthanol sont ajoutés 2,5 équiv d'hydrate d'hydrazine. Le mélange est porté à reflux sous agitation pendant 2 h ; le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

3.5.1. 7-Hydrazinocarbonylméthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine 6

Rdt : 90% ; F (°C) : 210–211 (EtOH).

RMN ¹H (DMSOd₆) δ (ppm) : 9,48 (s, 1H,NH) ; 8,61 (s,1H,H-2) ; 2,68 (s,3H,CH₃-5).

RMN ¹³C (DMSOd₆) δ (ppm) : 167,62 (C=O) ; 165,88 (C-5) ; 156,15 et 155,76 (C-2 et C-3a) ; 145,81 (C-7) ; 113,52 (CH₂-7) ; 25,77 (CH₃-5).

3.5.2. 5-Hydrazinocarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 7

Rdt : 90% ; F (°C) : 139–141 (EtOH).

RMN ¹H (DMSOd₆) δ (ppm) : 9,50 (s,1H,NH) ; 8,70 (s,1H,H-3) ; 7,36 (s,1H,H-6) ; 4,20 (s,2H,CH-5) ; 4,12 (s,2H,NH₂) ; 2,80 (s,3H,CH₃-7).

RMN ¹³C (DMSOd₆) δ (ppm) : 167,73 (C=O) ; 160,89 (C-5) ; 154,54 et 155,57 (C-3 et C-8a) ; 148,01 (C-7) ; 111,26 (CH-6) ; 43,37 (CH₂-5) ; 16,53 (CH₃-7).

3.6. Synthèse des 7(5)-[benzimidazol-2-yl]méthyl-5(7)-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]([4,3-a]) pyrimidines 9(10)

Mode opératoire A : on porte à reflux du xylène un mélange de 5 × 10⁻³ mol de l'ester **4(5)** et 6 × 10⁻³ mol d'*o*-phénylènedianine **8** pendant 48 h ; après élimination du xylène, le produit formé est extrait à l'acétate d'éthyle et recristallisé dans le mélange méthanol/eau.

Mode opératoire B : 28 × 10⁻³ mol d'*o*-phénylènediamine **8** est portée à fusion à 240 °C avec 7 × 10⁻³ mol d'hydrazide **6(7)** jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse et que le mélange se solidifie ; le produit **9(10)** obtenu est lavé à l'éther et au chloro-

forme pour éliminer l'excès de la diamine et recristallisé dans le mélange méthanol/eau.

3.6.1. 7-[Benzimidazol-2-yl]méthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine 9a

Rdt : 80% (méthode **A**) ; 85% (méthode **B**) ; F (°C) > 268 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm) : 8,54 (s,1H,H-2) ; 5,72 (s,1H,H-6) ; 7,31 (2m,4H,H-ar) ; 4,80 (s,2H,CH₂-7) ; 2,57 (s,3H,CH₃-5).

RMN ¹³C (DMSO_d₆) δ (ppm) : 156,34 et 155,98 (C-2 et C-3a) ; 166,28 (C-5) ; 112,70, 116,04, 122,98 (CH-6,CH-5'et CH-4') ; 146,62 et 149,89 (C-7et C-2') ; 139,15 (C-3'a) ; 31,47 (CH₂-2') ; 25,87 (CH₃-5).

3.6.2. 7-[5,6-Diméthyl benzimidazol-2-yl]méthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine 9b

Rdt : 80% (méthode **A**) ; 85% (méthode **B**) ; F (°C) : 259–260 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm) : 8,58 (s,1H,H-2) ; 7,20 (s,1H,H-6) ; 7,30 (s,1H,H-ar) ; 4,76 (s,2H,CH₂-7) ; 2,62 (s,3H,CH₃-5) ; 2,29 (s,6H,CH₃-ar).

RMN ¹³C (DMSO_d₆) δ (ppm) : 145,96 et 154,82 (C-2 et C-3a) ; 166,11 (C-5) ; 137,22, 130,18, 111,39 et 114,97 (C-5',C-4',C-3a') ; 147,63 et 147,63 (C-7 et C-2') ; 30,22 (CH₂-2) ; 20,00 (CH₃-5') ; 24,72 (CH₃-5).

3.6.3. 7-[5-Chloro benzimidazol-2-yl]méthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine 9c

Rdt : 60% (méthode **A**) ; 70% (méthode **B**) ; F (°C) >268 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm) : 8,50 (s ;1H,H-2) ; 6,83 (s,1H,H-6) ; 7,80 (m,3H,H-ar) ; 4,80 (s,2H,CH₂-7') ; 2,54 (s,3H,CH₃-5).

Masse(IE) : m/z 298 (M⁺).

3.6.4. 7-[5-nitrobenzimidazol-2-yl]méthyl-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine 9d

Rdt : 50% (méthode **A**) ; 65% (Méthode **B**) ; F (°C) : 270–271 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm) : 8,55 (s,1H,H-6) ; 7,65 (m,3H,H-ar) ; 4,70 (s,2H,CH₂-7) ; 265 (s,2H,CH₃-5).

Masse (IE) : m/z 293 (M⁺).

3.6.5. 5-[Benzimidazol-2-yl]méthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine 10a

Rdt : 75% (méthode **A**) ; 80% (méthode **B**) ; F (°C) : 236–237 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm) : 8,55 (s,1H,H-3) ; 6,49 (s,1H,H-6) ; 7,25 (2m,4H,H-ar) ; 4,85 (s,2H,CH₂-5) ; 2,66 (s,3H,CH₃-7).

3.6.6. 5-[5,6-Diméthylbenzimidazol-2-yl]méthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3a]pyrimidine 10b

Rdt : 75% (méthode **A**) ; 85% (méthode **B**) ; F (°C) : 220–221 (méthanol/eau).

RMN ¹H (DMSO_d₆) δppm : 8,60 (s,1H,H-3) ; 6,98 (s,1H,H-6) ; 7,20 (s,2H,H-ar) ; 4,79 (s, 2H,CH₂-5) ; 2,70 (s,3H,CH₃-7) ; 2,40 (s, 6H,CH₃-ar).

Références

- [1] J. Fifani, E.M. Essassi, Bull. Soc. Chim. Belg 96 (1987) 63.
- [2] I. Hmamsi, J. Fifani, E.M. Essassi, Bull. Soc. Chim. Belg. 103 (1994) 1003.
- [3] (a) El Abbassi M., Fifani J. et Essassi E.M., Bull. Soc. Chim. Belg. 96 (1987) 225 ; (b) Bull. Soc. Chim. Fr. 127 (1990)117..
- [4] R.E. Chipkin, J.T. Witkowshi, PCT Int. Appl. WO 85 (02) (1986) 846.
- [5] K. Hirai, M. Tsutsuminchi, Jpn Kokai Tokyo Koho TP 61 (57) (1986) 587.
- [6] W. Gauss, H. Herlinger, H. Thomas, M. Plempel, S. Afr (68 050 30) (1969).
- [7] W. Gauss, H. Herlinger, M. Plempel, Belg. (016) (1971).
- [8] N.R. Person, C.M. Carson, PCT. Int. Appl. WO 89 (10) (1989) 368.
- [9] J.V. Ran, D.S. Kushwaha, L. Mishra, Ind. J. Chem., Sect (B 28 (3)) (1989) 242.
- [10] L.K. Thomson, B.B. Ranswany, A. Seymour, Can. J. Chem. 55 (1971) 878.
- [11] J.-M. Salas, M.-A. Romero, A.B. Rahmani, Acta Crystallogr. (C 50) (1954) 510.
- [12] J.-M. Salas, M.-A. Romero, D.J. Williams, Trans. Met. Chem. Int 18 (6) (1993) 595.
- [13] M. El Abbassi, J. Fifani, E.M. Essassi, Tetrahedron Lett. 28 (1987) 1389.
- [14] E.M. Rakib, M. Benchidmi, E.M. Essassi, A. El Bouadili, M. Visseaux, M. Dolors Pujol, Heterocycles 53 (2000) 2617.
- [15] A. El Kihel, M. Benchidmi, E.M. Essassi, R. Danion-Bougot, Synth. Commun. 29 (1999) 2435.
- [16] B. El Otmani, A. El Hakmaoui, E.M. Essassi, J. Fifani, A. Gueffier, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser Iic (4) (2001) 285.
- [17] S. Planes, B. Vercek, B. Stanovnik, S. Tisler, J. Org. Chem. 39 (1974) 2143.
- [18] W.P. Willam, S.H. Larry, J. Heterocycl. Chem. 3 (1966) 269.
- [19] M. Fettouhi, A. Boukhari, B. El Otmani, E.M. Essassi, Acta Crystallogr C 52 (1996) 1031.
- [20] A.E. Mohamed, Z.N. Adel, in: A.R. Katritsky (Ed.), Adv. Heterocycl. Chem, 49, 1990, pp. 277.
- [21] G. Fischer, Z. Chem. 30 (1990) 305.
- [22] J.N. Collie, J. Chem. Soc. 59 (1891) 607.