

50376  
1987  
379

N° d'ordre : 163

50379  
1987  
379

T H E S E

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE  
LILLE - FLANDRES - ARTOIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE



par

Olivier ROUSSEUX

SYNTHESE DE NOUVEAUX PHENOLS HETEROCYCLIQUES  
-HYDROXY-8(1,2,4)TRIAZOLO(4,3-c) ET (1,5-c)PYRIMIDINES-  
ET DE C-NUCLEOSIDES DERIVES

Soutenue le 6 Novembre 1987 devant la commission d'examen

- MM. J. IGOLEN, Président, Rapporteur  
A. TARTAR, Rapporteur  
A. LABLACHE-COMBIER, Examineur  
H. SLIWA, Examineur  
D. BLONDEAU, Examineur

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de CHIMIE ORGANIQUE de l'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur SLIWA qui m'a accueilli dans son laboratoire et qui m'a aidé dans la réalisation de ce travail.

Je suis très reconnaissant à Monsieur J. IGOLEN du laboratoire de Chimie Organique de l'Institut Pasteur de Paris de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury et d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur A. TARTAR du service de Chimie des Biomolécules de l'Institut Pasteur de Lille qui a accepté de siéger dans ce jury.

Je remercie également Monsieur A. LABLACHE-COMBIER de L'Université des Sciences et Techniques de Lille - Flandres - Artois pour sa participation à ce jury.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur BLONDEAU pour toute l'aide qu'il m'a apporté et pour avoir su me faire profiter de son expérience et de ses connaissances qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je tiens également à remercier Mesdames RICART et SAINLEGER ainsi que tous les camarades du laboratoire qui ont permis la réalisation de ce mémoire.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
 <u>PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</u>	
METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	7
I. NOMENCLATURE.....	9
II. DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE.....	10
A) A partir d'un hétérocycle à cinq chaînons.....	10
B) A partir d'un hétérocycle à six chaînons.....	10
C) Réarrangement de DIMROTH.....	13
III. CONCLUSION ET METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	15
IV. SYNTHESE DES INTERMEDIAIRES HYDRAZINOPYRIMIDINIQUES.....	16
A) Synthèse d'hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidines.....	16
B) Synthèse de l'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine.....	17
 <u>DEUXIEME PARTIE : SYNTHESE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES SUBSTITUEES EN -8...</u>	
I. SYNTHESE D'ALCOXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES.....	21
A) Synthèse de méthoxy-8(1,2,4)triazolopyrimidines.....	21
B) Synthèse de benzyloxy-8(1,2,4)triazolopyrimidines.....	23
C) Conclusion.....	24

II. ETUDE STRUCTURALE DES ALCOXY-8 TRIAZOLOPYRIMIDINES.....	26
A) Infrarouge.....	26
B) Ultraviolet.....	28
C) RMN du proton.....	30
D) Spectrométrie de masse.....	35
E) RMN du carbone 13.....	38

III. SYNTHÈSE DE NITRO-8(1,2,4)TRIAZOLO(1,5-c)PYRIMIDINES.....	44
A) Synthèse.....	45
B) Etude structurale.....	47
C) Conclusion.....	49

TROISIÈME PARTIE : SYNTHÈSE D'HYDROXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES..... 51

I. SYNTHÈSE.....	53
II. ETUDE STRUCTURALE.....	53
A) Infrarouge.....	53
B) RMN du proton.....	54
C) RMN du carbone 13.....	56
D) Spectrométrie de masse.....	56
E) Ultraviolet.....	58
III. CONCLUSION.....	64

QUATRIÈME PARTIE : SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE C-NUCLEOSIDES  
EN SÉRIE TRIAZOLOPYRIMIDINIQUE..... 65

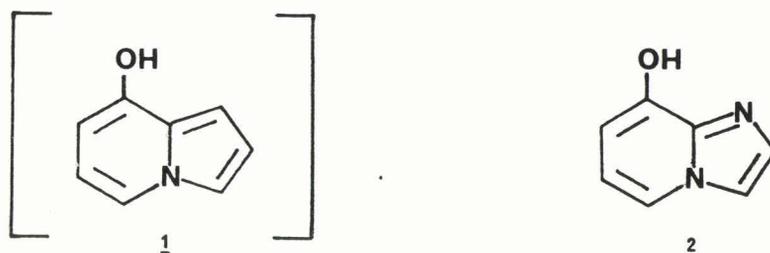
I. INTRODUCTION.....	67
II. MÉTHODE DE SYNTHÈSE.....	68
A) Schéma réactionnel choisi.....	68
B) Synthèse des glycosylformimidates.....	69

III. SYNTHÈSE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES SUBSTITUÉES PAR UNE CHAÎNE ALCOXYLE FONCTIONNALISÉE.....	72
IV. ÉTUDE STRUCTURALE.....	73
A) Infrarouge.....	73
B) Ultraviolet.....	73
C) RMN du proton.....	76
D) RMN du carbone 13.....	78
E) Spectrométrie de masse.....	78
V. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE C-NUCLEOSIDES CONTENANT LE MOTIF RIBOFURANOSE.....	81
VI. ÉTUDE STRUCTURALE.....	83
A) Infrarouge.....	83
B) Ultraviolet.....	83
C) Spectrométrie de masse.....	83
D) RMN du proton.....	88
E) RMN du carbone 13.....	97
VII. CONCLUSION.....	101
CONCLUSION.....	103
PARTIE EXPERIMENTALE.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	139
TABLEAU SYNOPTIQUE.....	147

---

I N T R O D U C T I O N

Dans le cadre de l'étude de la synthèse et de la réactivité de nouveaux phénols hétérocycliques, développée précédemment au laboratoire, il a été montré que l'hydroxy-8 indolizine 1 ne pouvait être isolée à l'état de phénol libre (1a,b,c). Par contre, l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine 2 a été préparée avec succès et présente des propriétés intéressantes tant sur le plan physicochimique que sur celui de la réactivité, notamment en ce qui concerne la régiosélectivité des substitutions électrophiles (2,a,b).



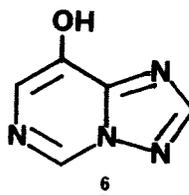
D'autres polyazaindènes porteurs d'une fonction phénol ont suscité l'intérêt des chercheurs. Citons en particulier l'hydroxy-8 (1,2,4) triazolo(1,5-a)pyridine 3 décrite récemment dans la littérature (3) ou l'hydroxy-5 méthyl-7 (1,2,4) triazolo(1,5-a)pyrimidine 4 utilisée en photographie comme stabilisant des émulsions photosensibles par complexation des ions argent (4).



La présence d'une fonction phénol sur de tels systèmes hétérocycliques entraîne deux conséquences importantes :

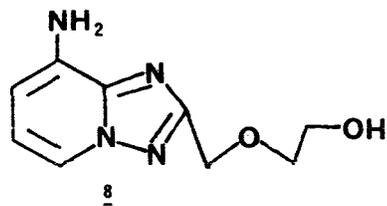
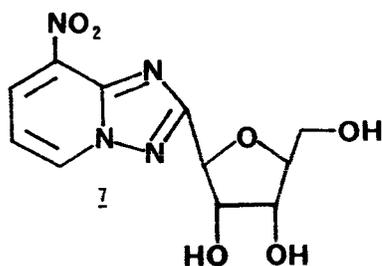
- une modification des propriétés physicochimiques du noyau aromatique.
- une réactivité accrue due à l'effet mésomère donneur du groupe hydroxyle qui active l'hétérocycle vis-à-vis des substitutions électrophiles.

Il nous a donc paru intéressant, dans le cadre de ce travail, d'envisager la synthèse de l'hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 5 et de l'isomère correspondant, l'hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 6.

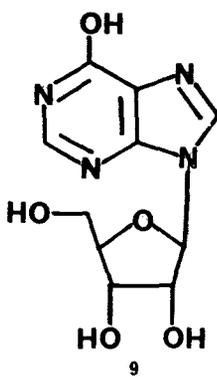


En effet, si des triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines ont été décrites et étudiées pour leur activité pharmacologiques (5, 6), on ne connaît pas de composés, dans ces séries, possédant la fonction phénol.

Par ailleurs, l'analogie des hétérocycles étudiés avec la purine permet d'envisager d'autres développements ; en effet de nombreux travaux récents décrivent la synthèse d'analogues de C-nucléosides où la base purine est remplacée par un hétérocycle isostère. Ces composés présentent souvent des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes. On peut citer comme exemple la  $\beta$ -D-ribofuranosyl-2 nitro-8(1,2,4)triazolo(1,5-a)pyridine 7 qui possède des propriétés cytotoxiques ou antivirales (7), ou l'(hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 amino-8(1,2,4)triazolo(1,5-a)pyridine 8 dans laquelle le sucre est remplacé par une chaîne acylique (8).



Aussi la mise au point d'une méthode générale de préparation de ces hétérocycles hydroxylés comportant des substituants variés sur le cycle triazole devrait permettre d'accéder à des molécules d'intérêt biologique, notamment aux analogues de l'inosine 9 utilisée en thérapeutique comme activateur des fonctions cellulaires (9).



De plus, nous avons également envisagé d'étendre cette méthode à la synthèse de triazolopyrimidines fonctionnalisées en position-8 par des substituants autres qu'un hydroxyle comme le groupe nitro par exemple.

Après avoir rappelé succinctement les principales méthodes de synthèse de ce type d'hétérocycles fusionnés, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine. Notre exposé comprendra les chapitres suivants :

- I. Rappels bibliographiques ; synthese d'hydrazinopyrimidines.
- II. Synthèse de triazolopyrimidines fonctionnalisées en -8.
- III. Obtention des hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines ; étude structurale.
- IV. Préparation d'analogues de C-nucléosides dérivés des hydroxy-8(1,2,4) triazolopyrimidines.
- V. Conclusion.

P R E M I E R E P A R T I E

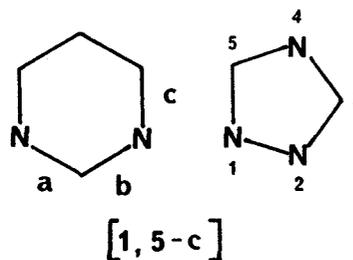
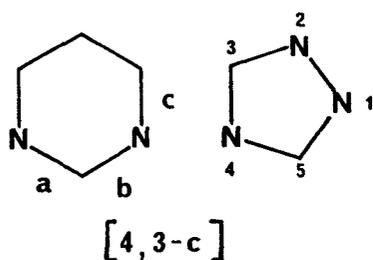
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

## I. NOMENCLATURE :

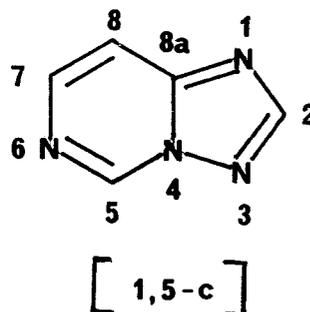
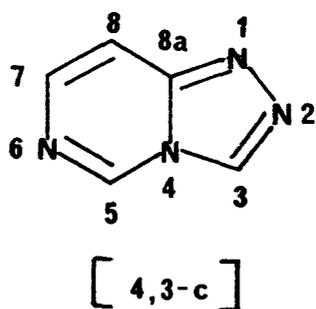
La nomenclature des composés étudiés résulte du mode d'accolement des systèmes hétérocycliques de base :

- fusion du côté -c d'une pyrimidine avec le côté (4,3) d'un cycle (1,2,4)triazole pour les triazolo(4,3-c)pyrimidines.
- fusion du côté -c d'une pyrimidine avec le côté (1,5) d'un cycle (1,2,4)triazole pour les triazolo(1,5-c)pyrimidines.



Toutefois, on trouve dans certaines publications (10, 11) les composés de la famille (1,5-c) sous la dénomination de triazolo(2,3-c)pyrimidines.

La numérotation des sommets est explicitée sur le schéma suivant :

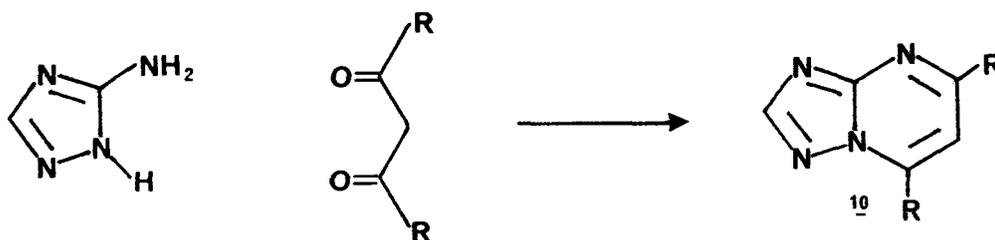


## II. DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE :

Il existe diverses méthodes de synthèse d'hétérocycles condensés triazolopyrimidiniques, les unes à partir du cycle azoté à cinq chaînons, les autres au départ d'un cycle à six chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote. La transposition des hétérocycles de la famille (4,3-c) en composés de la série (1,5-c) sera également abordée dans ce chapitre.

### A) A PARTIR D'UN HETEROCYCLE A CINQ CHAINONS :

Les triazolo(1,5-a)pyrimidines 10 sont accessibles par condensation d'un composé 1,3-dicarbonylé avec un amino-3-s-triazole. Cette méthode de préparation, proposée par C. BULOW et Coll. (12) et reprise par SYKES et Coll. (13) se limite néanmoins à la préparation des hétérocycles de la série (1,5-a).

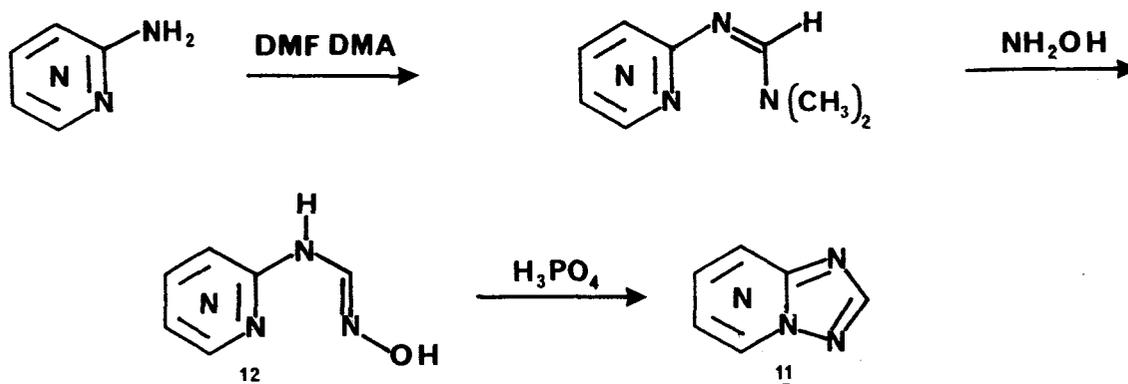


### B) A PARTIR D'UN HETEROCYCLE A SIX CHAINONS :

Nous avons retenu ici les principales méthodes de synthèse présentant un aspect général et permettant l'accès à un grand nombre de dérivés.

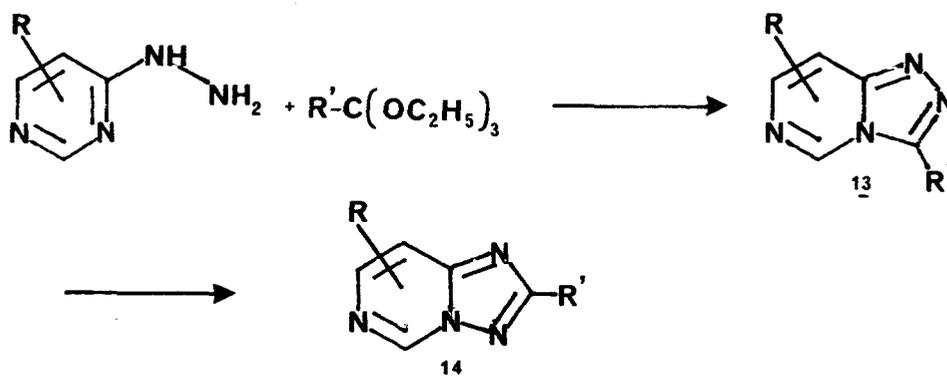
1/ METHODE AU DIMETHYLACETAL DU DIMETHYLFORMAMIDE (DMFDMA) (14) :

Une méthode générale de synthèse des s-triazolo(1,5-x)azines 11 consiste à condenser le DMFDMA sur une amine hétérocyclique, puis à traiter l'amidine résultante à l'hydroxylamine. L'oxime du N-hétéroarylformamide 12 ainsi obtenue est cyclisée en présence de DMFDMA ou d'acide polyphosphorique selon le schéma suivant :



2/ METHODE AUX ORTHOESTERS (15) :

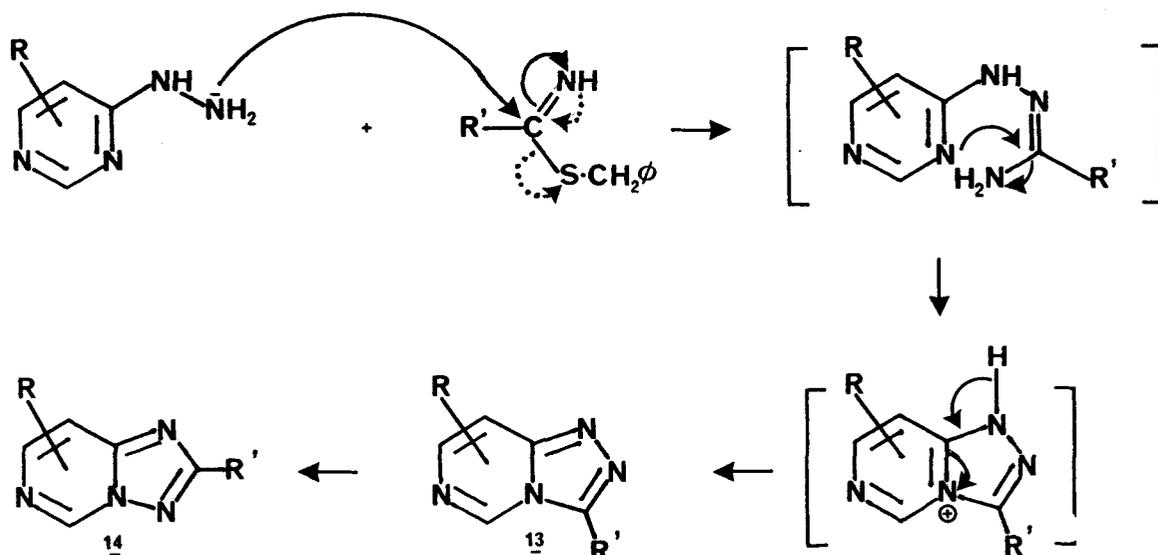
Les orthoesters réagissent sur les hydrazino-4 pyrimidines pour conduire aux (1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidines 13 ou, suivant les conditions opératoires, aux produits réarrangés de la série (1,5-c) 14.



La limitation de cette méthode provient du fait qu'elle ne permet pas l'introduction en position -2 ou -3 de substituants autres que des radicaux alkyles ou phényle, puisque les orthoesters d'acides fonctionnalisés sont peu accessibles.

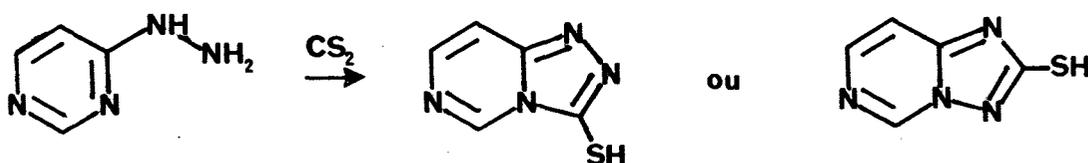
3/ METHODE AUX THIOIMIDATES :

La condensation d'un thioimide ou de son chlorhydrate sur une hydrazino-4 pyrimidine constitue une méthode directe de préparation des (1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidines 13 (16, 17). Ce produit peut se réarranger, comme nous le verrons dans un prochain paragraphe (réarrangement de DIMROTH), en son isomère (1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 14. Le mécanisme suivant peut être proposé :

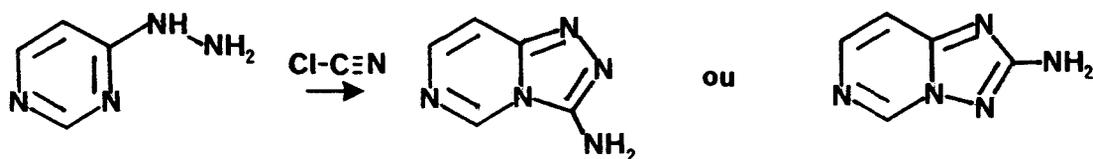


4/ METHODES DIVERSES :

Parmi les nombreuses autres méthodes connues et permettant l'accès aux systèmes triazolopyrimidiniques, au départ d'une hydrazinopyrimidine, nous pouvons citer celles qui font intervenir le disulfure de carbone comme agent de cyclisation (18). On obtient ainsi des composés substitués en position -2 ou -3 par le groupe thiol.



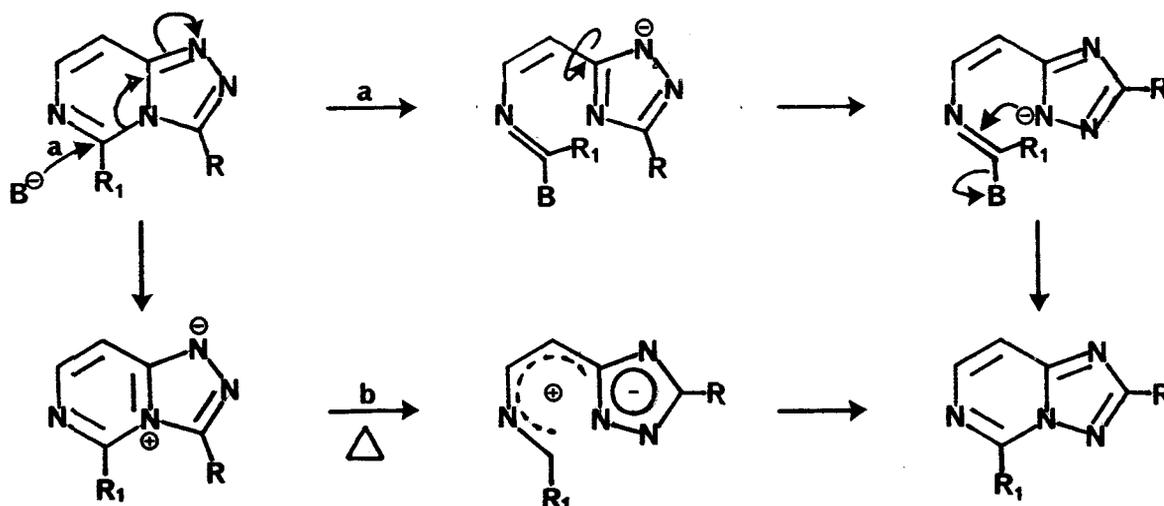
Mentionnons également la cyclisation avec les halogénures de cyanogène (10) qui permet la préparation de composés aminés en position -2 ou -3.



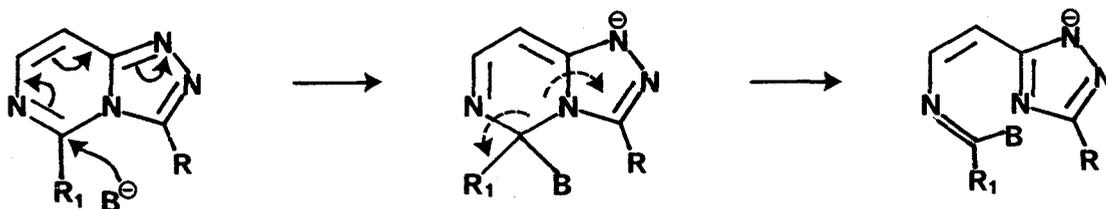
### C) REARRANGEMENT DE DIMROTH :

Une méthode importante de préparation des triazolo(1,5-c)pyrimidines est l'isomérisation du composé de la série (4,3-c) correspondant selon le réarrangement de DIMROTH (19).

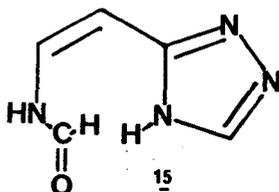
La réaction est catalysée par les acides ou les bases et peut également se produire sous l'action de la chaleur. Le mécanisme généralement accepté pour cette transformation (voie a) implique l'attaque d'un nucléophile sur le carbone-5, la rupture du cycle à six chaînons, la rotation autour de la liaison C-8, C-8a et la recyclisation au niveau de l'azote-1 du cycle triazole. Ce mécanisme se rattache donc au processus ANRORC introduit par VAN DER PLAS pour décrire un certain nombre de conversions d'hétérocycles (ANRORC, Addition of a Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure) (20, 21). Quant au réarrangement par voie thermique, on l'interprète en envisageant des espèces dipolaires (voie b).



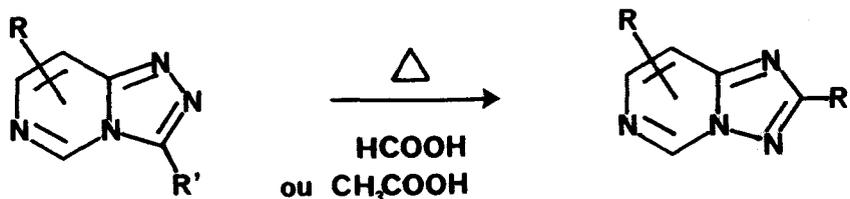
Remarque : La figure ci-dessus reproduit un schéma réactionnel figurant dans la littérature, lequel ne donne pas de précision sur la nature de l'ouverture du cycle pyrimidinique. En milieu basique, on peut avancer l'hypothèse d'une réaction électrocyclique qui affecte l'adduit dihydroaromatique résultant de l'addition de la base et que l'on peut schématiser ainsi :



Dans certains cas particuliers de réactions menées en milieu aqueux l'intermédiaire triazolique 15 a pu être isolé, confirmant ainsi l'hypothèse d'une rupture du cycle à six chaînons (22).



Cette transformation peut se produire spontanément lors de la préparation de triazolo(4,3-c)pyrimidines conduisant ainsi à des mélanges ou aux produits totalement réarrangés. Les composés de la famille (4,3-c) isolables subissent la transposition dans l'acide formique ou acétique à chaud (5).



### III - CONCLUSION ET METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE :

On retiendra qu'il existe de nombreuses méthodes de synthèse de triazolopyrimidines au départ d'un cycle à six chaînons alors que celles faisant intervenir initialement un triazole ont été peu développées car leur intérêt synthétique reste limité.

Selon le réactif choisi pour effectuer l'hétérocyclisation des hydrazinopyrimidines on obtiendra des composés substitués ou non sur le cycle à cinq chaînons. En effet l'utilisation d'un agent de cyclisation comme l'orthoformiate d'éthyle nous conduira à des produits non substitués sur le cycle triazole tandis que des orthoesters comme l'orthoacétate ou l'orthopropionate d'éthyle par exemple nous permettront de préparer des dérivés alkylés en position -2 (série (1,5-c)) ou -3 (série (4,3-c)). De la même façon il nous sera possible, grâce aux imidates ou thioimidates, d'introduire sur ces positions des chaînes alkyles fonctionnalisées.

Pour obtenir les composés hydroxylés en position -8 attendus nous pouvions envisager deux démarches différentes.

La première consistait à construire le système bicyclique sur lequel il fallait ensuite introduire la fonction phénol en position-8. Nous n'avons pas retenu cette possibilité en raison de la difficulté à placer un tel groupement de façon régiosélective sur l'hétérocycle.

La seconde consistait à partir d'une hydrazinopyrimidine dans laquelle la fonction phénol préexiste sous une forme protégée. C'est cette voie que nous avons choisi en condensant une hydrazino-4 alkoxy-5 pyrimidine sur les orthoesters, imidates ou thioimidates, le phénol étant libéré de son groupement protecteur lors de l'ultime étape de la synthèse.

De même, pour accéder aux nitro-8 triazolopyrimidines désirées, la nitration directe de l'hétérocycle condensé ne nous a pas paru être une méthode suffisamment douce et sélective. Dans ce but, nous avons préféré effectuer des réactions d'hétérocyclisation en condensant une hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine avec des orthoesters.

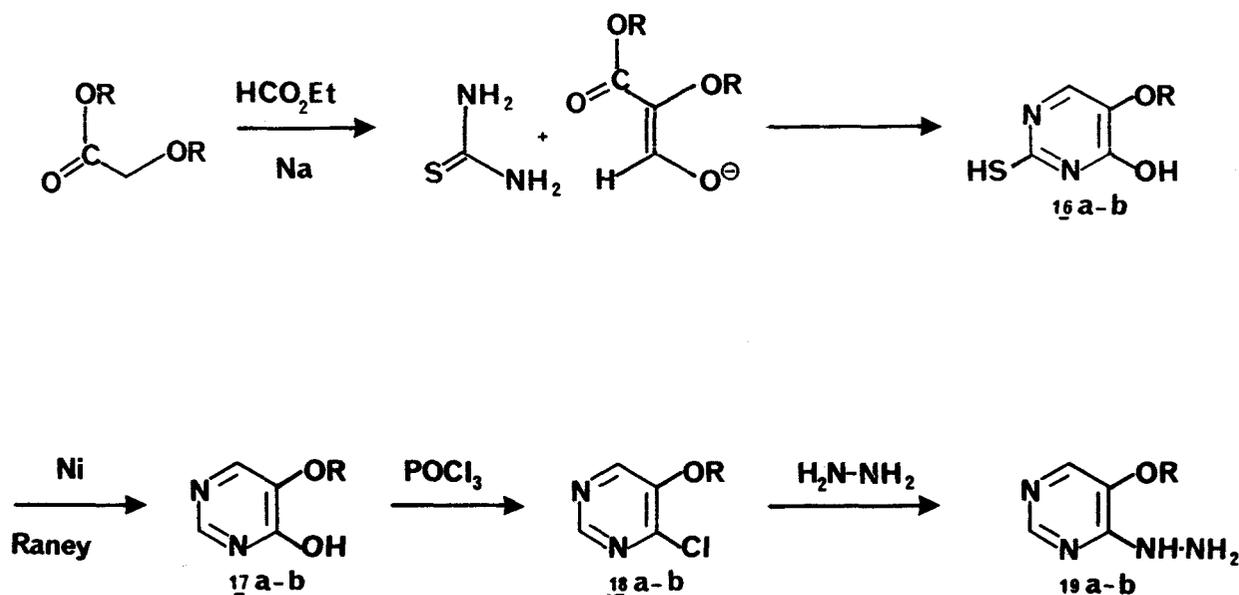
#### IV. SYNTHÈSE DES INTERMÉDIAIRES HYDRAZINOPYRIMIDINIQUES :

La première étape de la synthèse des triazolopyrimidines désirées consiste à préparer des hydrazino-4 pyrimidines fonctionnalisées en position -5. Ces groupements situés sur le sommet-5 préfigurent la fonction en -8 sur l'hétérocycle final.

Ces hydrazino-4 pyrimidines ont été préparées selon des méthodes décrites dans la littérature et que nous exposons ci-dessous.

##### A) SYNTHÈSE D'HYDRAZINO-4 ALCOXY-5 PYRIMIDINES 19a-b :

La condensation d'un alcoxyacétate d'alkyle sur le formiate d'éthyle, suivie d'une addition de thiourée (23) conduit à la mercapto-2 hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 16a-b. La désulfuration en présence de nickel de Raney (23, 24) permet d'obtenir l'hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 17a-b, qui traitée par l'oxychlorure de phosphore (23,24) conduit à la chloro-4 alcoxy-5 pyrimidine 18a-b. Un dernier traitement à l'hydrate d'hydrazine (23, 24) fournit l'hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidine 19a-b attendue selon le schéma suivant :



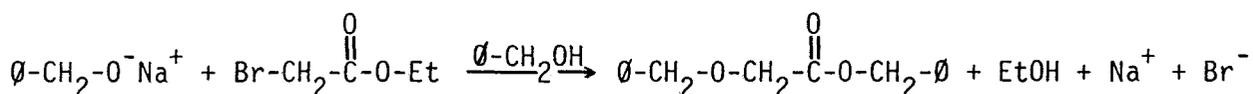
a:  $\text{R}=\text{CH}_3$

b:  $\text{R}=\text{CH}_2\phi$

Notons que dans cette série de réactions, l'étape limitante est la désulfuration des mercaptoprimidines 16a et 16b sur nickel de Raney (rendement max. = 30 % en 17b).

De plus, dans le cas des dérivés substitués par le groupe benzyloxy il nous a fallu préparer le benzyloxyacétate de benzyle, qui n'est pas commercial, selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23).

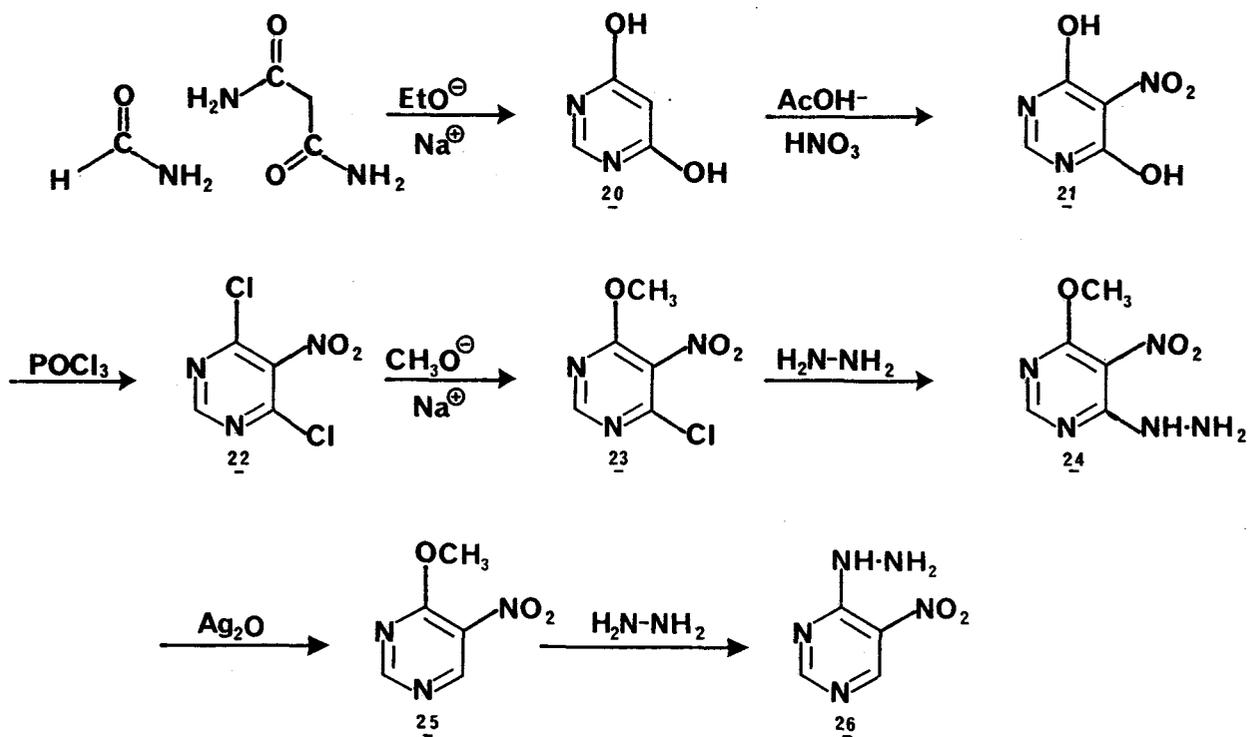
L'action du sel de sodium de l'alcool benzylique sur le bromoacétate d'éthyle en présence d'un excès d'alcool benzylique conduit à l'ester fonctionnalisé attendu. La transestérification est favorisée par distillation de l'éthanol formé au cours de la réaction.



#### B) SYNTHÈSE DE L'HYDRAZINO-4 NITRO-5 PYRIMIDINE 26 :

Le malonamide est condensé sur le formamide (25) en présence d'éthylate de sodium pour conduire à la dihydroxy-4,6 pyrimidine 20. La nitration en milieu acide nitrique / acide acétique (26) donne la dihydroxy-4,6 nitro-5 pyrimidine 21. L'action de  $\text{POCl}_3$  en excès produit la dichloro-4,6 nitro-5 pyrimidine 22 (26). Celle-ci, traitée par un équivalent de méthylate de sodium (27), conduit à la chloro-4 nitro-5 méthoxy-6 pyrimidine 23. Par réaction avec l'hydrate d'hydrazine (28) on obtient l'hydrazino-4 nitro-5 méthoxy-6 pyrimidine 24.

L'action de  $\text{Ag}_2\text{O}$  sur ce composé (28) mène à la méthoxy-4 nitro-5 pyrimidine 25 ; une nouvelle réaction avec l'hydrate d'hydrazine (29) permet d'accéder à l'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine 26 selon le schéma suivant :



DEUXIEME PARTIE

SYNTHESE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES

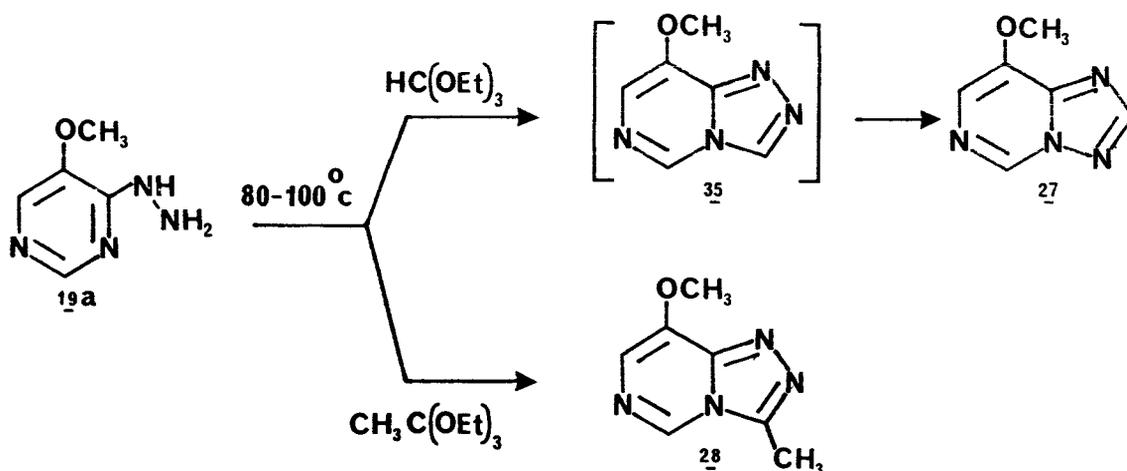
SUBSTITUEES EN -8

## I. SYNTHESE D'ALCOXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES :

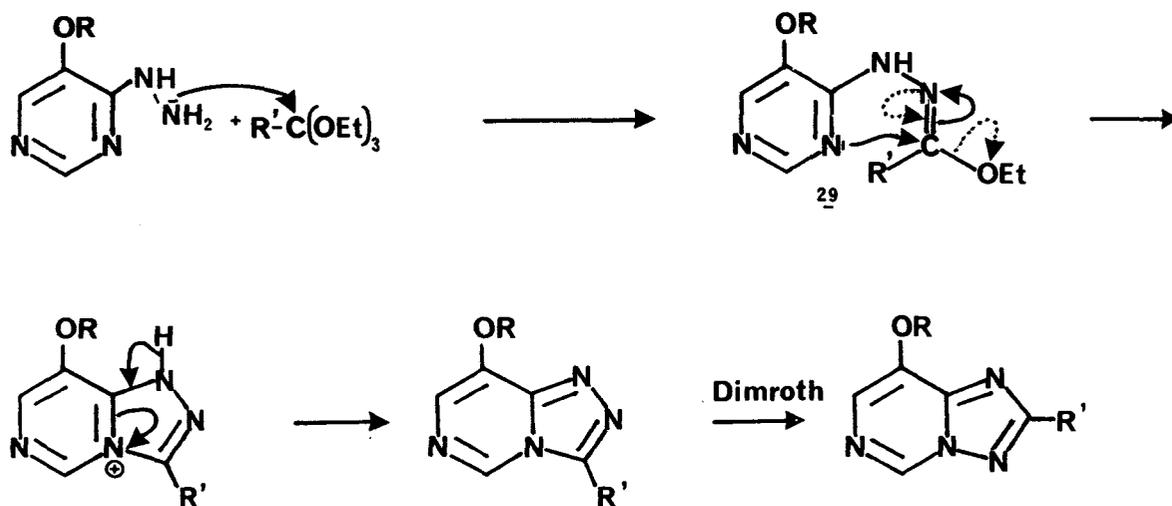
Dans ce paragraphe nous décrirons la synthèse des triazolopyrimidines obtenues par condensation d'une hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidine avec un orthoester. Les conditions opératoires seront exposées et l'influence de celles-ci sur l'obtention des composés de la famille (4,3-c) et/ou (1,5-c) sera discutée. Enfin une étude spectroscopique détaillée nous permettra d'établir la structure de chaque produit sans ambiguïté.

### A) SYNTHESE DE METHOXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES :

L'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine 19a portée à 80-100°C avec un excès d'orthoformiate d'éthyle conduit, après quelques minutes à la méthoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 27 isolée avec un rendement de 80 %. En utilisant l'orthoacétate d'éthyle en excès et dans les mêmes conditions, la réaction conduit à un produit unique : la méthyl-3 méthoxy-8(1,2,4)-triazolo(4,3-c)pyrimidine 28 (Rdt = 70 %).

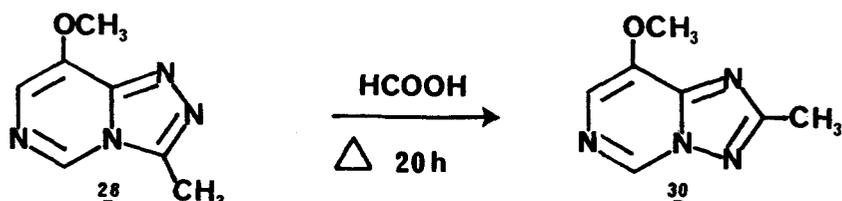


Le mécanisme général de cette réaction est décrit sur le schéma suivant :



On postule 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 **29** sur son carbone méthylénique permet la fermeture du cycle à cinq chaînons. Après aromatisation on obtient les composés bicycliques attendus.

Si la cyclisation avec l'orthoformiate d'éthyle conduit au produit réarrangé **27**, celle effectuée avec l'orthoacétate d'éthyle introduit un substituant méthyle sur le cycle triazole et rend la transposition plus difficile. Pour obtenir la méthyl-2(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine **30** nous avons dissous la méthyl-3 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine **28** dans l'acide formique et porté cette solution à léger reflux durant 20h. Le produit réarrangé est isolé après neutralisation du milieu avec un rendement de 60 %.



D'autre part, si la littérature (22) donne des exemples de réactions où l'intermédiaire iminoéther 29 peut être isolé nous n'avons pu, dans aucun des cas étudiés, identifier une espèce de ce type.

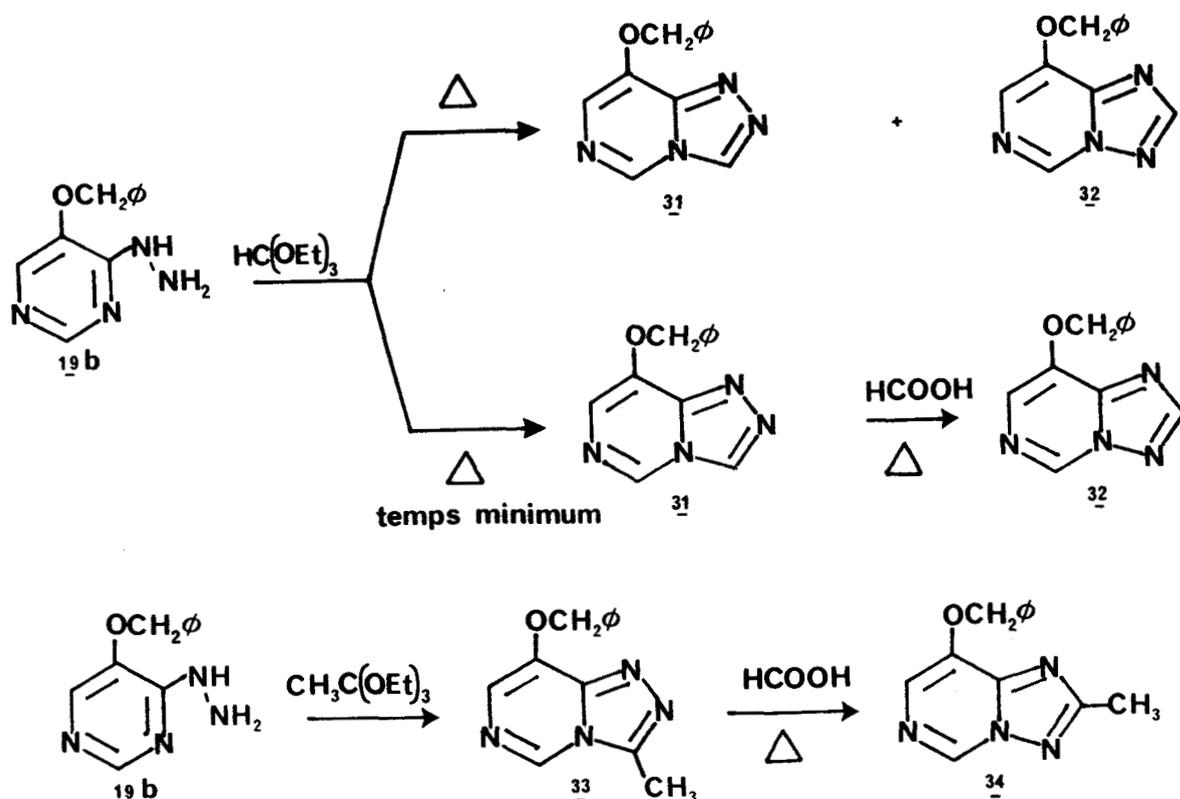
De même, au cours de l'étape de transformation des hétérocycles de la famille (4,3-c) en ceux de la famille (1,5-c) (réarrangement de DIMROTH) l'intermédiaire résultant de l'ouverture du cycle à six chaînons (voir 15) n'a jamais été mis en évidence.

#### B) SYNTHÈSE DE BENZYLOXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES :

La réaction de l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b avec un excès d'orthoformiate d'éthyle est menée dans les mêmes conditions que pour les dérivés méthoxylés (80-100°C). Après quelques minutes de chauffage du mélange réactionnel, le milieu devient limpide et l'on observe rapidement la précipitation d'un nouveau solide. Si l'on refroidit brutalement le réacteur, on récupère un produit que l'on identifie comme étant la benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 31 (Rdt = 75 %). En prolongeant le temps de chauffage de quelques minutes après la précipitation, le solide obtenu est alors constitué d'un mélange du composé (4,3-c) 31 précédant et de son isomère la benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 32. A titre indicatif, les proportions respectives de ces deux isomères sont de 60 % de 31 et 40 % de 32 après une durée de réaction de 60 mn. Toutefois, il est possible de séparer ces deux produits par recristallisation fractionnée.

Par chauffage dans l'acide formique ou dans une solution alcoolique d'acide formique du composé (4,3-c) 31 nous pouvons effectuer la transformation de celui-ci en son isomère (1,5-c) 32.

En suivant le même protocole expérimental et en utilisant l'orthoacétate d'éthyle comme réactif, l'unique produit de la réaction est la méthyl-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 33. La méthyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 34 est préparée au départ de son isomère (4,3-c) 33 par action de l'acide formique à chaud (Rdt = 80 %).

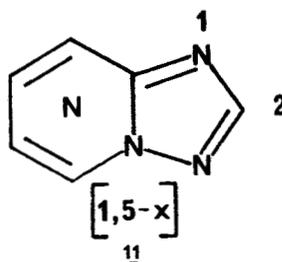
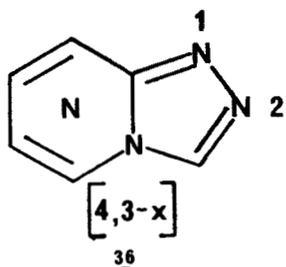


Tout comme dans le cas des dérivés méthoxylés précédents nous n'avons observé, dans cette série de composés substitués par un groupe benzyloxy, ni les intermédiaires supposés de la réaction de cyclisation du type iminoéther 29, ni ceux issus de la rupture du cycle pyrimidine (voir 15) intervenant dans le processus de réarrangement des hétérocycles de la série(4,3-c) (réarrangement de DIMROTH).

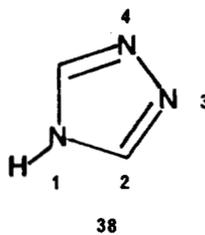
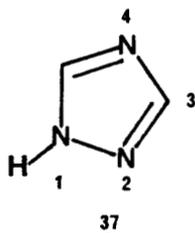
### C) CONCLUSION :

Au regard des résultats expérimentaux décrits précédemment 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). Certains subissent la transposition très facilement (35, 31) sous l'action de la chaleur de sorte que l'on isole directement les composés réarrangés 27 et 32. Par contre, en condensant les hydrazinopyrimidines 19a-b avec les orthoesters, les autres produits de la série (4,3-c) obtenus 28, 33 nécessitent une catalyse acide pour évoluer vers leur isomère (1,5-c) 30, 34.

Par le calcul des densités électroniques selon la méthode C.N.D.O. GUERRET et Coll. (30) ont montré que l'interaction importante entre les atomes d'azote-1 et -2 dans des composés de type (1,2,4)triazolo(4,3-x)azine 36 favorise leur transposition en produits de la série (1,5-x) 11, ou l'interaction entre les atomes d'azote vicinaux est plus faible.



De plus, d'après les travaux de ROCHE et PUJOL (31) qui ont calculé les niveaux d'énergie fondamentaux de ces espèces, le tautomère (1,2,4)triazole 37 est plus stable que le (1,3,4)triazole 38.



Les faits expérimentaux étayés par les éléments d'interprétation théorique énoncés précédemment rendent compte d'une plus grande stabilité de la structure (1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine.

Si l'on compare les résultats obtenus dans les deux séries d'éthers de phénol préparées (méthoxy et benzyloxy) il apparaît clairement que la présence d'un substituant benzyloxy en position -8 sur les hétérocycles condensés de type (4,3-c) en inhibe partiellement la transposition. Ceci s'interprète facilement en considérant les espèces intermédiaires intervenant au cours du réarrangement de DIMROTH et en supposant que ces groupes alcoyles ont les mêmes effets électroniques sur le noyau aromatique. La recyclisation du produit issu de l'ouverture du cycle à six chaînons implique une rotation, autour de la liaison C-8, C-8a, du cycle triazole (voir réarrangement de

DIMROTH page 13 ). La présence du groupement benzyloxy, plus encombrant que le substituant méthoxy, sur le carbone en  $\alpha$  de l'hétérocycle à cinq chaînons peut engendrer une gêne stérique et rendre cette étape plus difficile.

La condensation des hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidines avec l'orthoacétate d'éthyle conduit de façon univoque aux triazolo(4,3-c)pyrimidines. Deux principales raisons peuvent être invoquées pour expliquer, dans le cas de ces dérivés méthylés en position -3, le fait que le réarrangement ne s'observe pas au cours de leur préparation :

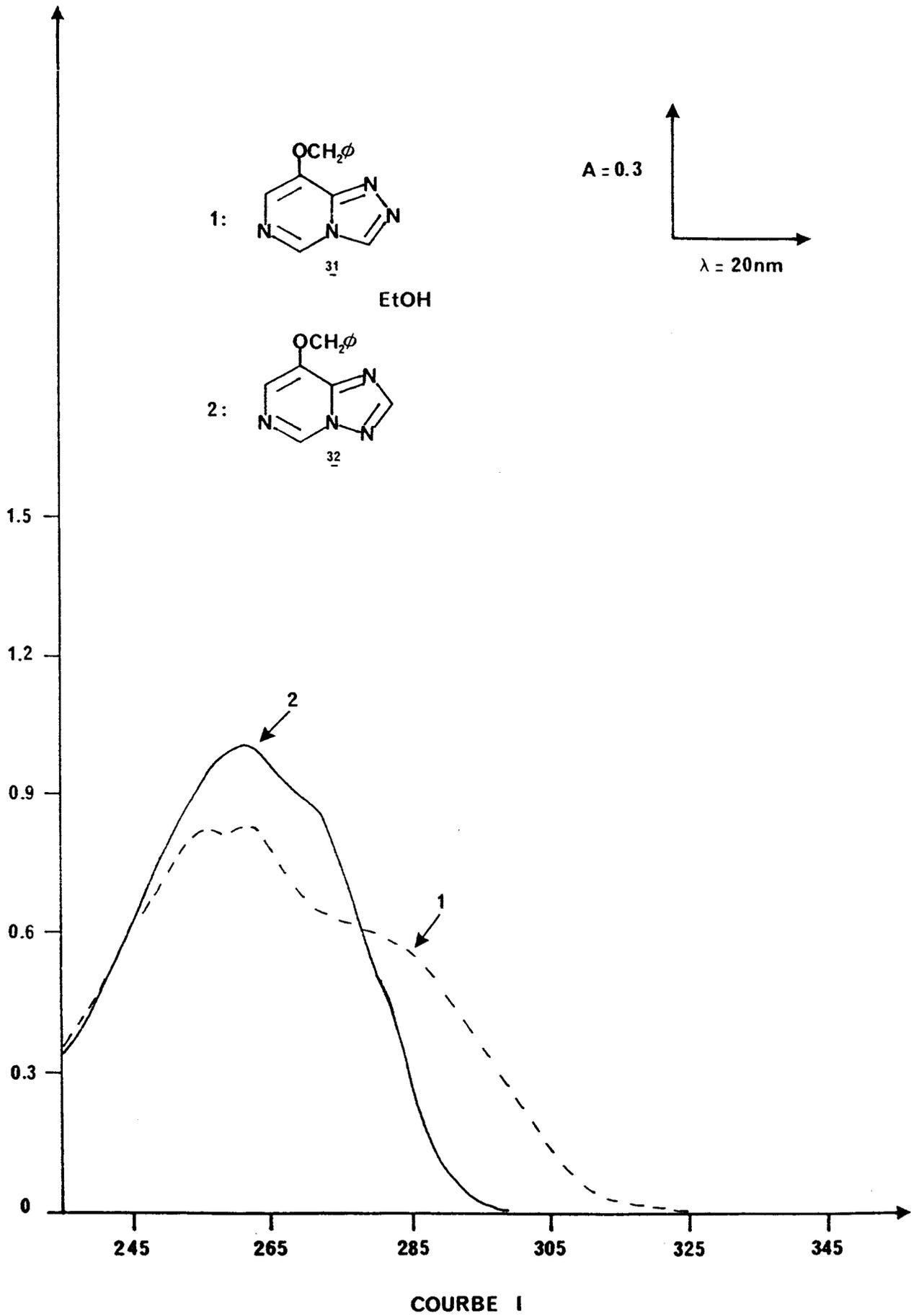
- Le groupe méthyle, situé en position péri par rapport au carbone-5, peut créer un encombrement stérique à proximité de cet atome et gêner l'approche d'une éventuelle espèce nucléophile intervenant dans le processus d'ouverture du cycle pyrimidinique, première étape du réarrangement de DIMROTH.
- Un effet électronique dû aux propriétés inductives de ce substituant alkyle dont l'effet donneur défavoriserait, là encore, l'attaque au niveau du carbone C-5 par un nucléophile susceptible d'intervenir dans cette transposition.

## II. ETUDE STRUCTURALE DES ALCOXY-8 TRIAZOLOPYRIMIDINES

Celle-ci a été réalisée en spectroscopie infrarouge et ultraviolette ainsi que par étude en résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13.

### A) INFRAROUGE :

Il n'existe pas, dans la littérature, d'analyse détaillée de spectres infrarouges de composés appartenant aux familles hétérocycliques étudiées et l'interprétation des résultats que nous avons obtenus dans ce domaine est basée sur des données extraites d'ouvrages généraux traitant de la spectroscopie infrarouge des molécules organiques (32, 33).



On constate la disparition des bandes d'absorption situées au delà de  $3200\text{ cm}^{-1}$  et correspondant aux vibrations des liaisons NH présentes sur le spectre des hydrazinopyrimidines de départ 19a-b.

L'ensemble des spectres des alcoxy-8 triazolopyrimidines présente une ou plusieurs bandes d'absorption entre  $3000$  et  $3110\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux élongations des liaisons CH aromatiques. Des signaux de faible intensité situés entre  $2840$  et  $3000\text{ cm}^{-1}$  confirment la présence dans ces molécules de liaisons CH aliphatiques ( $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ ).

Tous ces hétérocycles présentent également, sur leur spectre infrarouge, une bande intense vers  $1620\text{ cm}^{-1}$  qui n'apparaît pas sur le spectre de la pyrimidine de départ. De plus il existe dans la région  $1600-1400\text{ cm}^{-1}$  plusieurs bandes assez intenses et que l'on attribue, avec le signal à  $1620\text{ cm}^{-1}$ , aux vibrations des liaisons  $\text{C}=\text{C}$  et  $\text{C}=\text{N}$  des noyaux aromatiques.

La région du spectre située dans l'intervalle  $1300-1100\text{ cm}^{-1}$  montre plusieurs bandes d'absorption et il est difficile de distinguer parmi celles-ci les signaux dus aux élongations des liaisons CO de la fonction éther.

La plage  $600-900\text{ cm}^{-1}$  contient également plusieurs signaux, souvent de forte intensité, et que l'on attribue aux déformations hors du plan des liaisons CH aromatiques.

## B) ULTRAVIOLET :

Une étude menée sur différents dérivés alkylés de triazolopyrimidines (22) montre que les composés de la classe (4,3-c) sont caractérisés par deux maximums d'absorption situés à  $250-270\text{ nm}$  et une inflexion marquée ou un palier ( $290\text{ nm}$ ). Les produits de la famille (1,5-c) ne présentent qu'un maximum vers  $250-260\text{ nm}$  avec parfois une légère inflexion vers  $270\text{ nm}$  (courbe I). 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 nos alcoxy-8 triazolopyrimidines et la spectroscopie ultraviolette s'avère donc un outil précieux dans l'établissement des structures des composés étudiés.

Alcoxy-8(1,2,4)triazolopyrimidines - Solvant : éthanol - Concentration :  $10^{-4}M$

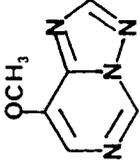
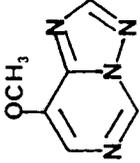
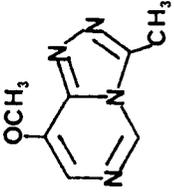
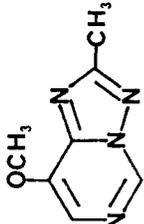
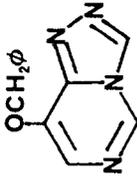
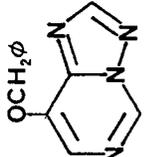
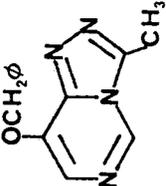
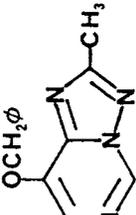
Série (4,3-c)		Série (1,5-c)	
Composé	$\lambda$ max (nm) ( $\epsilon$ )	Composé	$\lambda$ max (nm) ( $\epsilon$ )
	261,5 (8470)		261,5 (8470)
_____	_____	_____	_____
	256 (8000) 264 (7530) :palier 275-281,5 (4833)		262 (8500)
_____	_____	_____	_____
	256 (8235) 263 (8350) :inflexion 285		262 (10120)
_____	_____	_____	_____
	257,5 (8030) 264,5 (7620) :palier 275-285 (5430)		264 (8504)

Tableau n° 1 : Maximums d'absorption et coefficients d'extinction molaire

En examinant la façon détaillée l'ensemble des résultats (tableau n° 1) nous pouvons faire les remarques suivantes :

- Les spectres des dérivés substitués en position -2 ou -3 (composés 28, 30, 33, 34) ne diffèrent pas de façon notable de ceux des produits non alkylés correspondants (27, 31, 32).
- De même, pour les dérivés benzylés, la présence d'un noyau phényle sur la molécule n'amène pas de perturbations des spectres dans les intervalles de longueur d'onde explorés.

### C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

On notera que l'interprétation des spectres est basée sur la comparaison des déplacements chimiques du fait de l'absence totale de couplage pour nos composés.

L'ensemble des résultats obtenus en RMN du proton pour les alcoxy-8 triazolopyrimidines est résumé dans les tableaux n° 2 et n° 3.

Les dérivés méthoxylés présentent sur leur spectre un singulet entre 4 et 4,1 ppm dont le déplacement et l'intégration correspondent au groupe méthoxy.

Le spectre des éthers benzylques présente un singulet vers 5,42 ppm (intensité relative =2 protons) confirmant la présence d'un carbone méthylénique dans la molécule. Le noyau phényle apparaît sous forme d'un singulet élargi entre 7 et 7,5 ppm et intégrant pour cinq protons.

Les dérivés substitués par un radical méthyle en position -3 possèdent sur leur spectre un singulet d'intensité relative égale à trois et situé à 2,75 ppm. De même, les produits méthylés en position -2 présentent un singulet vers 2,50 ppm.

Les protons aromatiques hétérocycliques apparaissent au delà de 7,5 ppm sous forme de singulets. La comparaison des déplacements chimiques de ces protons avec les valeurs proposées dans la littérature (22) pour les hétérocycles fondamentaux 39 et 40 ainsi que pour leur dérivé méthylé 41 et 42, nous permet d'établir la structure des produits.

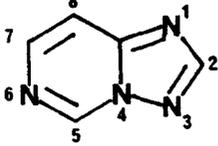
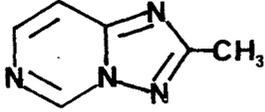
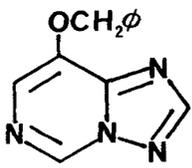
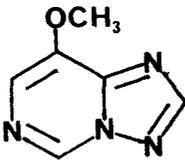
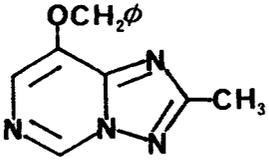
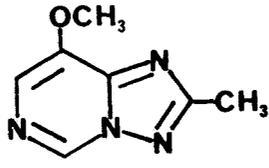
		Série (1,5-c)						
Solvant DMSO		Déplacement chimique en ppm						
Composé		H-2	H-5	H-7	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-φ
		8,67	9,80	8,30	-	-	-	-
	<u>40</u> (22):							
		-	9,60	8,20	2,50	-	-	-
	<u>42</u> (22):							
		8,65	9,50	8,07	-	-	5,43	7-7,5:
	<u>32</u>							
		8,65	9,50	7,98	-	4,09	-	-
	<u>27</u>							
		-	9,37	8,02	2,52	-	5,42	7-7,5:
	<u>34</u>							
		-	9,36	7,92	2,50	4,05	-	-
	<u>30</u>							

Tableau N° 2 : RMN<sup>1</sup>H des alcoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines

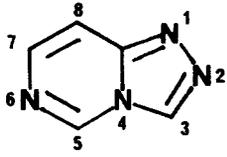
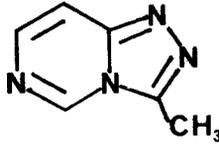
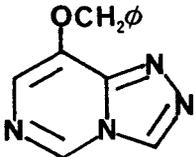
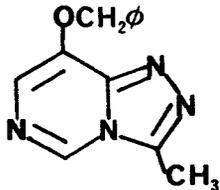
Série (4,3-c)							
Solvant DMSO	Déplacement chimique en ppm						
Composé	H-3	H-5	H-7	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-φ
 39 (22):	9,40	9,47	7,97	-	-	-	-
 41 (22):	-	9,27	7,88	2,73	-	-	-
 31	9,43	9,14	7,69	-	-	5,43	7-7,5:
 28	-	8,96	7,54	2,75	4,04	-	-
 33	-	8,98	7,64	2,75	-	5,41	7-7,5:

Tableau 3 : RMN<sup>1</sup>H des alcoxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidines

## 1. Dérivés de type (1,5-c) :

Le proton H-2 qui résonne à 8,67 ppm dans l'hétérocycle fondamental de la série (1,5-c) 40 apparaît à 8,65 ppm sur le produit 27 substitué en -8 par le groupe méthoxy. Les protons H-5 et H-7 (9,50 et 7,98 ppm) se trouvent nettement blindés (0,3 et 0,32 ppm) compte tenu de leur position relative en para et ortho du groupe donneur d'électrons. Pour la benzyloxy-8(1,2,4)-triazolo(1,5-c)pyrimidine 32 on retrouve des résultats sensiblement identiques. Le proton H-2 résonne à 8,65 ppm tandis que les protons H-5 et H-7, qui subissent l'effet blindant du groupe benzyloxy (respectivement + 0,3 et + 0,23 ppm) apparaissent à 9,5 et 8,07 ppm.

Il est à noter que, dans les deux cas précédents, le proton H-2 subit peu l'influence du substituant en position -8.

Si l'on compare le déplacement chimique des protons de l'hétérocycle fondamental 40 et du dérivé alkylé en position -2 42 on peut évaluer l'effet blindant du groupe méthyle à environ 0,2 ppm sur le proton H-5 et 0,1 ppm sur le proton H-7.

En admettant l'additivité des effets blindants des différents substituants portés par nos hétérocycles (tableau 4) on peut envisager pour le composé méthyl-2 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 30 un blindage d'environ 0,5 ppm sur le proton H-5 et de 0,42 ppm sur le proton H-7 par rapport au composé de référence 40. Les valeurs des déplacements chimiques calculés sont alors de 9,30 ppm pour H-5 et de 7,88 ppm pour H-7. Compte tenu de la précision de la méthode, ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux (9,36 ppm pour H-5 et 7,92 ppm pour H-7).

L'application du même raisonnement au composé méthyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 34 nous amène à considérer un effet blindant de 0,3 + 0,2 ppm sur le proton H-5 et de 0,23 + 0,1 ppm sur le proton H-7. Les valeurs des déplacements chimiques calculés sont alors de 9,30 et 7,97 ppm et se rapprochent sensiblement des résultats expérimentaux (9,37 ppm pour H-5 et 8,02 ppm pour H-7).

## 2. Dérivés de type (4,3-c) :

Le spectre RMN<sup>1</sup>H de la benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 31 présente trois singulets à 9,43, 9,14 et 7,69 ppm. Les signaux à 9,14 et

Comparaison des déplacements chimiques calculés  
et expérimentaux exprimés en ppm

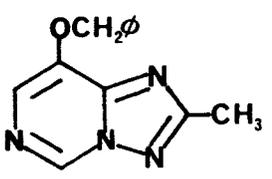
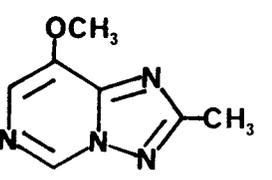
Série (1,5-c)	H-5			H-7		
	$\Delta\delta$	$\delta$	$\delta$	$\Delta\delta$	$\delta$	$\delta$
	Calc.	Calc.	expé.	Calc.	Calc.	Expé.
 <chem>Cc1nc2cc(OCc3ccccc3)ncn21</chem> <u>34</u>	:0,3+0,2	9,30	9,37	:0,23+0,1	7,97	8,02
 <chem>Cc1nc2cc(OC)ncn21</chem> <u>30</u>	:0,3+0,2	9,30	9,36	:0,32+0,1	7,88	7,92

Tableau n° 4

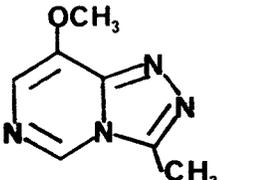
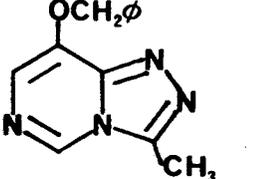
Série (4,3-c)	H-5			H-7		
	$\Delta\delta$	$\delta$	$\delta$	$\Delta\delta$	$\delta$	$\delta$
	Calc.	Calc.	expé.	Calc.	Calc.	Expé.
 <chem>Cc1nc2cc(OC)ncn21</chem> <u>28</u>	:0,3+0,2	8,97	8,96	:0,3+0,1	7,57	7,54
 <chem>Cc1nc2cc(OCc3ccccc3)ncn21</chem> <u>33</u>	:0,3+0,2	8,97	8,98	:0,3+0,1	7,57	7,64

Tableau N° 5

7,69 ppm correspondent respectivement aux noyaux H-5 et H-7 qui subissent un blindage d'environ 0,3 ppm par rapport aux protons équivalents de l'hétérocycle fondamental 39. Le signal situé à 9,43 ppm est attribué au proton H-3 qui résonne à un champ légèrement plus faible que dans la molécule de référence 39.

Pour le composé méthyl-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 33, la présence d'un groupe méthyle en position -3 introduit un blindage supplémentaire de 0,16 ppm au niveau du proton H-5 en position péri et de 0,05 ppm sur le proton H-7.

La méthyl-3 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 28 ne présente, dans la zone de résonance des protons aromatiques, que deux signaux à 8,96 et 7,54 ppm correspondant aux protons H-5 et H-7 qui subissent le double effet blindant des groupes méthyl-3 et méthoxy-8 (respectivement 0,51 et 0,43 ppm par rapport à l'hétérocycle de référence 39 en bon accord avec les valeurs calculées ; (cf. tableau n° 5).

### 3. Conclusion :

L'analyse des résultats obtenus en RMN<sup>1</sup>H, et plus particulièrement la comparaison des déplacements chimiques des protons portés par nos hétérocycles substitués, avec des données extraites de la littérature qui concernent les systèmes hétérocycliques fondamentaux ou méthylés sur le cycle triazole, confirme la structure des produits établie en spectroscopie ultraviolette.

## D) SPECTROMETRIE DE MASSE :

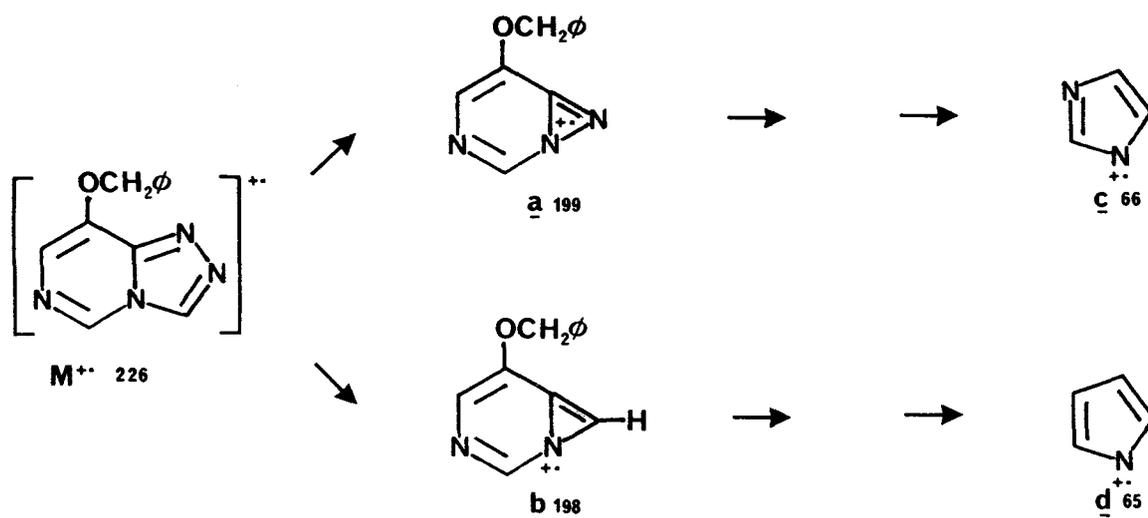
### 1. Benzyloxy-8 triazolopyrimidines :

Les spectres de la benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 32, de la méthyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 34 et de la méthyl-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 33 présentent des caractéristiques communes et plus particulièrement un pic moléculaire de faible intensité et un pic principal situé à une valeur du rapport m/e égale à 91 et que l'on attribue à l'ion tropylium.

La benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 31 présente un spectre nettement différent puisque celui-ci possède plusieurs pics de forte intensité à  $m/e = 226$  ( $M^{+\cdot}$ , 56 %), 199 (50,8 %), 198 (57,4 %), 91 (96,3 %), 65 (100 %).

La rupture du cycle triazole et la perte des molécules d'acide cyanhydrique ou d'azote conduisent aux deux ions de rapport  $m/e = 199$  a et 198 b (34, 35). Ces deux radicaux cations nous mènent, après clivage de la liaison éther, perte d'un fragment HCN et réarrangements successifs aux ions imidazolium c ( $m/e = 66$  (8 %)) et pyrrolium d ( $m/e = 65$  (100 %)).

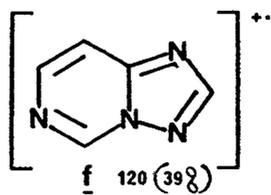
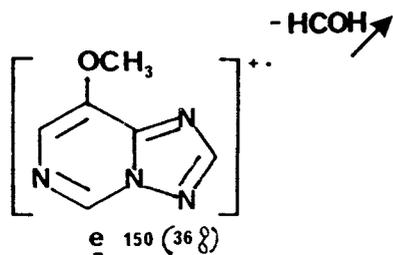
Le pic intense situé à  $m/e = 91$  est attribué à l'ion tropylium.



## 2. Méthoxy-8 triazolopyrimidines :

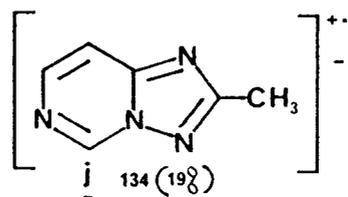
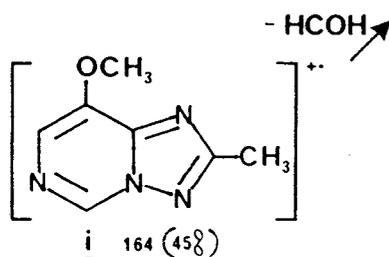
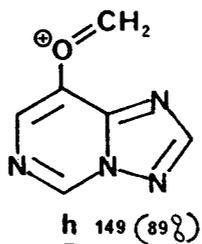
Le pic moléculaire de la méthoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 27 a une intensité relative égale à 36 %. Les principales fragmentations observées pour ce composé sont l'élimination d'une molécule de formol selon un mécanisme propre aux éthers d'aryle et de méthyle (36a) (f,  $m/e = 120$  (39,1 %)) suivie de l'éjection d'une molécule d'acide cyanhydrique (g,  $m/e = 93$  (100 %)).

Le spectre de la méthyl-2 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 30 possède un signal à une valeur du rapport  $m/e$  égale à 164 et qui correspond au pic moléculaire d'intensité égale à 45 %. D'autre part, on retrouve sur le spectre du produit les mêmes fragmentations principales que pour le dérivé méthoxylé précédent 27 et plus particulièrement la perte des molécules de formol et d'acide cyanhydrique conduisant successivement aux ions j de rapport  $m/e = 134$  (18,9 %) et k  $m/e = 107$  (88 %).



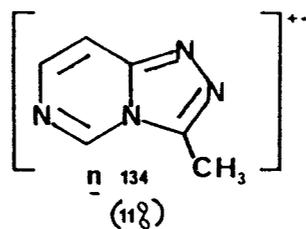
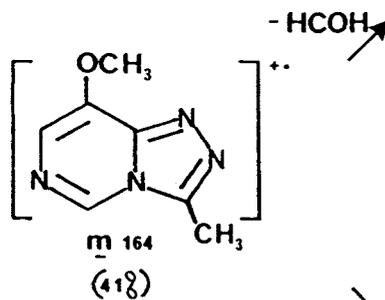
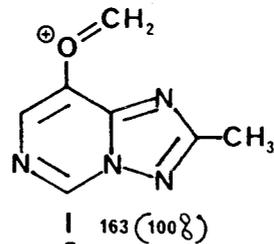
93 (100%)

g



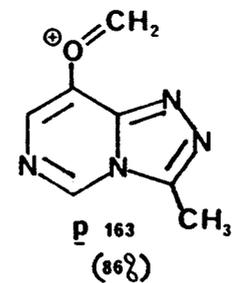
107 (88%)

k



107 (100%)

k



La méthyl-3 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 28 évolue également, après perte successive de formol et d'acide cyanhydrique vers l'ion k de rapport m/e = 107 (100 %).

De plus, l'importance du mécanisme d'élimination d'un radical hydrogène se traduit, exclusivement pour les trois composés méthoxylés précédents, par l'existence d'un pic de forte intensité à une valeur du rapport m/e égale à M-1 (2a) (ions h, l, p).

Du fait que les composés de la série (4,3-c) sont susceptibles de subir la transposition de type DIMROTH au cours de la mesure (37), la spectrométrie de masse n'est pas une méthode sûre d'attribution des structures (4,3-c) ou (1,5-c) étudiées.

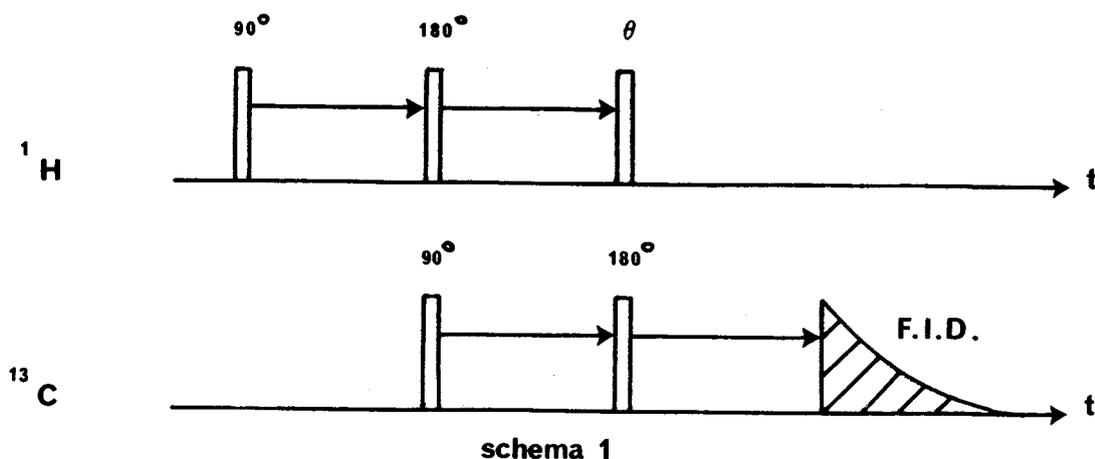
#### E) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

Malgré l'absence totale de références relatives à la RMN du carbone 13 des composés étudiés, il nous a été facile, grâce aux techniques D.E.P.T. et RMN à deux dimensions (technique de corrélation) appliquées à quelques uns de nos composés décrits par ailleurs (chp. IV), d'attribuer le déplacement chimique des carbones C-5 et C-7.

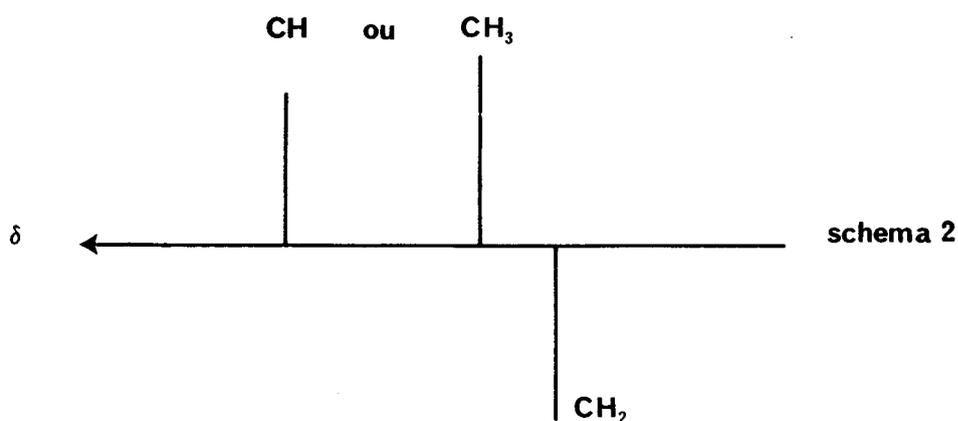
##### 1. Le D.E.P.T. (Distortionless enhancement by polarisation transfer) :

Cette technique dérive des méthodes d'inversion sélective de population (38) (S.P.I. ou S.P.T. pour sélective population transfer) qui ont pour but de faciliter la détection du signal généré par un noyau peu sensible au phénomène RMN (rapport gyromagnétique  $\gamma$  faible), dont l'abondance naturelle est faible ( $^{13}\text{C} \sim 1,1\%$ ) ou qui présente des temps de relaxation élevés.

Elle consiste en une double séquence d'irradiation dans le domaine de résonance des atomes de carbone 13 et dans celui des protons. Nous pouvons la résumer par le schéma 1 (  $\theta$  représente l'angle que fait le vecteur moment magnétique avec la direction de l'impulsion électromagnétique).

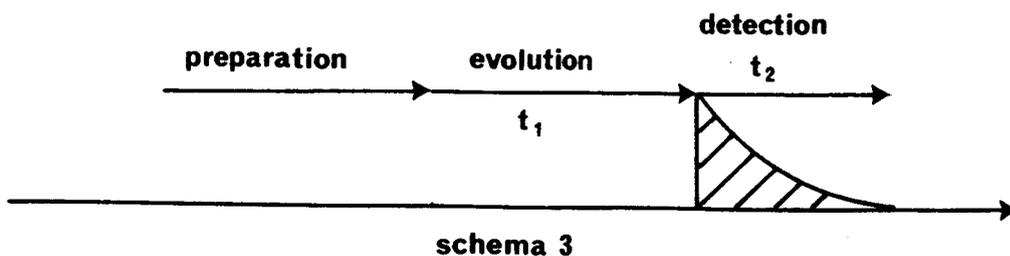


Pratiquement, dans notre cas l'angle  $\theta$  est égal à  $135^\circ$  et les spectres  $^{13}\text{C}$  obtenus nous permettent de différencier les groupes CH et  $\text{CH}_3$  (signal positif) des carbones méthyléniques (signal négatif). Dans ces conditions expérimentales les carbones quaternaires ne donnent lieu à aucun signal.



2. RMN - 2D :

Une expérience moderne de RMN à transformée de Fourier à une dimension peut être divisée en trois périodes distinctes : une phase de préparation, un temps d'évolution  $t_1$  et un temps de détection  $t_2$  (schéma 3).

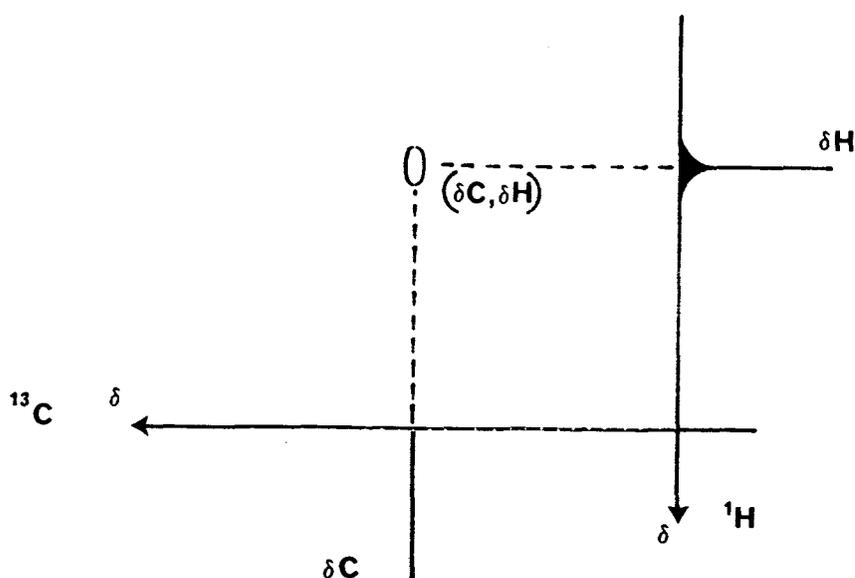


Le signal reçu par la bobine du détecteur ne dépend alors que de  $t_2$  et l'on obtient, après la transformée de Fourier, un spectre à une dimension qui représente l'intensité du signal RMN en fonction de la fréquence (exprimée en ppm).

Au cours d'une manipulation de RMN à deux dimensions, on effectue une série de mesures en augmentant, à chaque nouvelle séquence d'irradiation, le temps d'évolution  $t_1$  d'un incrément  $\Delta t_1$ . Le signal obtenu dépend alors de  $t_1$  et de  $t_2$ . Ceci nous conduit, après une double transformée de Fourier, à un diagramme à deux dimensions sur lequel figurent deux échelles de fréquence.

Nous avons utilisé, au cours de notre travail, les techniques de RMN-2D de corrélation hétéronucléaire ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) et homonucléaire ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) COSY pour correlated spectroscopy.

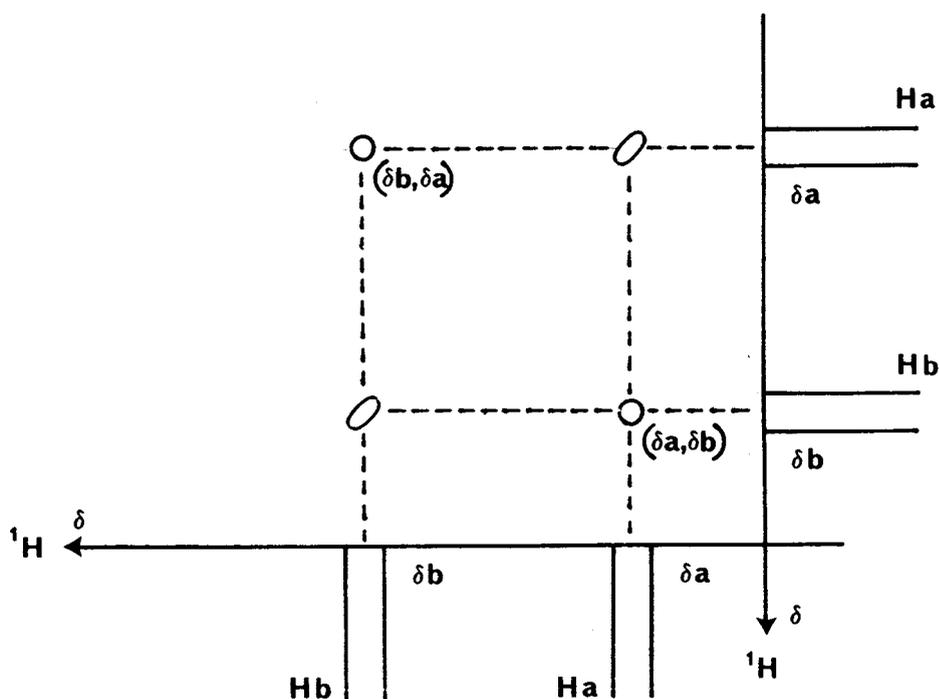
Sur les spectres de corrélation hétéronucléaire sont représentées deux échelles de déplacements chimiques, l'une pour les protons, l'autre pour les atomes de carbone 13. Seuls les noyaux  $^{13}\text{C}$  et  $^1\text{H}$  liés entre eux génèrent une tache de corrélation et celle-ci a pour coordonnées deux déplacements chimiques  $\delta\text{C}$  et  $\delta\text{H}$  correspondant respectivement au signal RMN d'un carbone et à celui d'un ou de plusieurs protons qui s'y rattachent.



schema 4

L'intérêt de la méthode est évident puisque l'attribution de l'un des deux pics nous permet de déduire simplement à quel atome ou groupe d'atomes il nous faut associer le second signal.

Les diagrammes de corrélation homonucléaire sont définis par deux axes orthogonaux représentant l'échelle des fréquences de résonance des protons (gradués en ppm). Un proton  $H_a$  qui résonne à  $\delta_a$  ppm sera caractérisé par une tache sur une diagonale du spectre (coordonnées  $\delta_a, \delta_a$ ). Si  $H_a$  est couplé avec un second proton  $H_b$  qui résonne à  $\delta_b$  ppm nous observons, sur le spectre, deux taches de corrélation ayant pour coordonnées  $(\delta_a, \delta_b)$  et  $(\delta_b, \delta_a)$ . De ce fait, par l'analyse de ces taches de corrélation, nous pouvons aisément déterminer quels sont les protons couplés entre eux.



schema 5

### 3. RMN<sup>13</sup>C des alcoxy-8 triazolopyrimidines :

Les éthers benzylques présentent, sur leur spectre, un signal vers 72 ppm correspondant au carbone méthylénique et trois singaux groupés vers 128-129 ppm que l'on attribue aux carbones placés en position ortho, para, méta sur le cycle benzénique. Le pic du noyau en ipso apparaît à une valeur proche de 137 ppm.

La présence du groupe méthoxy dans les composés 27, 28 et 30 est signalée par un pic vers 57 ppm tandis que celle des groupes méthyles en position -2 ou -3 sur les hétérocycles de type (1,5-c) ou (4,3-c) se manifeste par l'existence de signaux vers 14 et 10 ppm. Ces dernières valeurs de déplacement

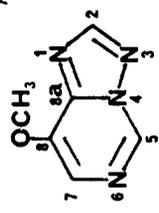
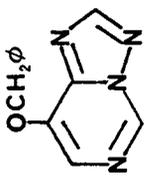
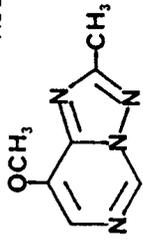
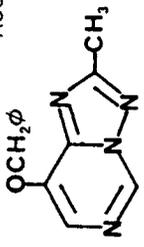
Composé	C-2	C-5	C-7	C-8	C-8a	o	m	p	i	-CH <sub>2</sub> -	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
 Acétone :	155,3	135,2	124,2	146,8	ou	147,6				-	57,6	-
27												
 Acétone :	155,3	135,6	126,9	145,8	confondus		128,8	129,4	129,2	137,1	-	-
32												
 Acétone :	165,4	134	124,2	146	confondus					-	57,5	14,3
30												
 Acétone :	165,5	135	126,2	144,9	ou	148,3	128,8	129,4	129,15	137	-	14,4
34												

Tableau n° 6 : RMN<sup>13</sup>C des alcoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines

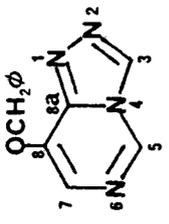
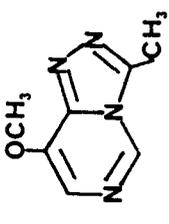
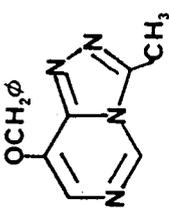
Composé	C-5	C-7	C-3	C-8	C-8a	o	m	p	i	-CH <sub>2</sub> -	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
Acétone												
	132,8	122,3	136	144,5	128,8	129,4	129,15	137,15	72,75	-	-	-
<u>31</u>				confondus								
DMSO												
	131,59	117,98	143,50 ou 143,67	ou 143,80							56,63	9,87
<u>28</u>												
DMSO												
	131,8	119,5	142,4 ou 143,7	ou 144	128	128,43	128,25	135,7	70,8	-	-	9,87
<u>33</u>												

Tableau n° 7 : RMN<sup>13</sup>C des alcoxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidines

chimique sont proches de celles observées pour un groupement méthyle situé en  $\alpha$  de l'azote hétérocyclique d'un cycle pyrrolique (12,6 ppm) (39).

En ce qui concerne les dérivés de la famille (1,5-c) (tableau N° 6) le pic du carbone C-7 apparaît vers 125 ppm tandis que le carbone C-5 engendre un signal vers 135 ppm. Les dérivés ne portant pas de substituant en position -2 possèdent sur leur spectre un signal à environ 155 ppm correspondant au carbone C-2. La présence du groupe méthyle sur ce sommet dans les composés 30 et 34 provoque un glissement de ce signal à 165 ppm. On observe donc un effet déblindant de 10 ppm, ce qui correspond à l'ordre de grandeur observé en série benzénique où il est de 8,9 ppm (36b).

Les carbones C-8 et C-8a résonnent à des valeurs de champ très proches et ne donnent parfois qu'un seul signal RMN vers 146 ppm. Il est alors très difficile d'attribuer les déplacements chimiques respectifs pour ces deux carbones quaternaires.

Dans le cas des dérivés de la famille (4,3-c) (tableau n° 7) les carbones C-5 et C-7 génèrent un signal situé respectivement vers 131 et 120 ppm.

Le spectre du composé non méthylé 31 présente un pic à 136 ppm que l'on attribue au carbone C-3. Comme dans le cas des dérivés (1,5-c), le signal du carbone C-3 des produits alkylés sur ce sommet (28, 33) subit un déblindage d'environ 10 ppm et se retrouve vers 143 ppm.

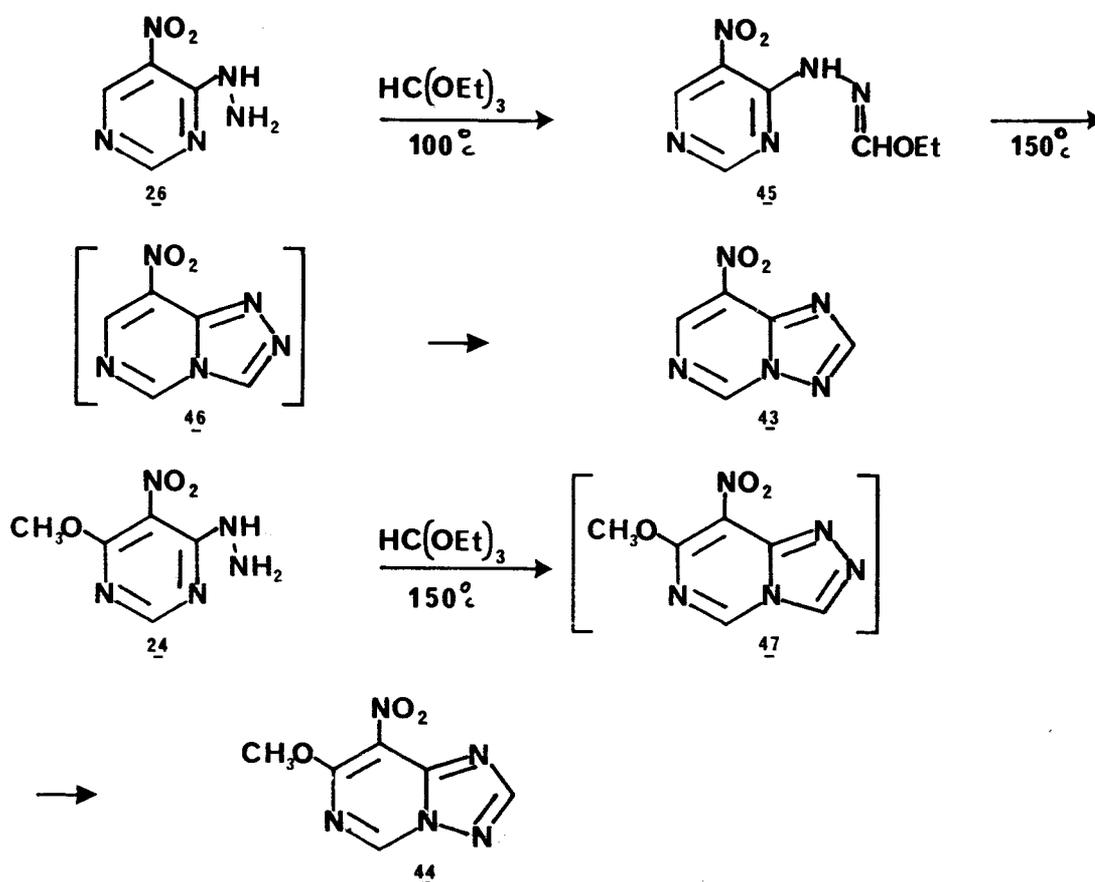
Les pics des carbones C-8 et C-8a apparaissent vers 144 ppm et sont parfois confondus (benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 31). L'analyse des spectres des dérivés substitués en -3 28 et 33 s'avère encore plus délicate puisque nous retrouvons trois signaux RMN dans un intervalle de 1 à 2 ppm (carbone C-3, C-8 et C-8a). Il ne nous a donc pas été possible, dans ces deux cas, d'attribuer de façon précise le déplacement chimique de ces trois carbones.

### III. SYNTHESE DE NITRO-8(1,2,4)TRIAZOLO(1,5-c)PYRIMIDINES :

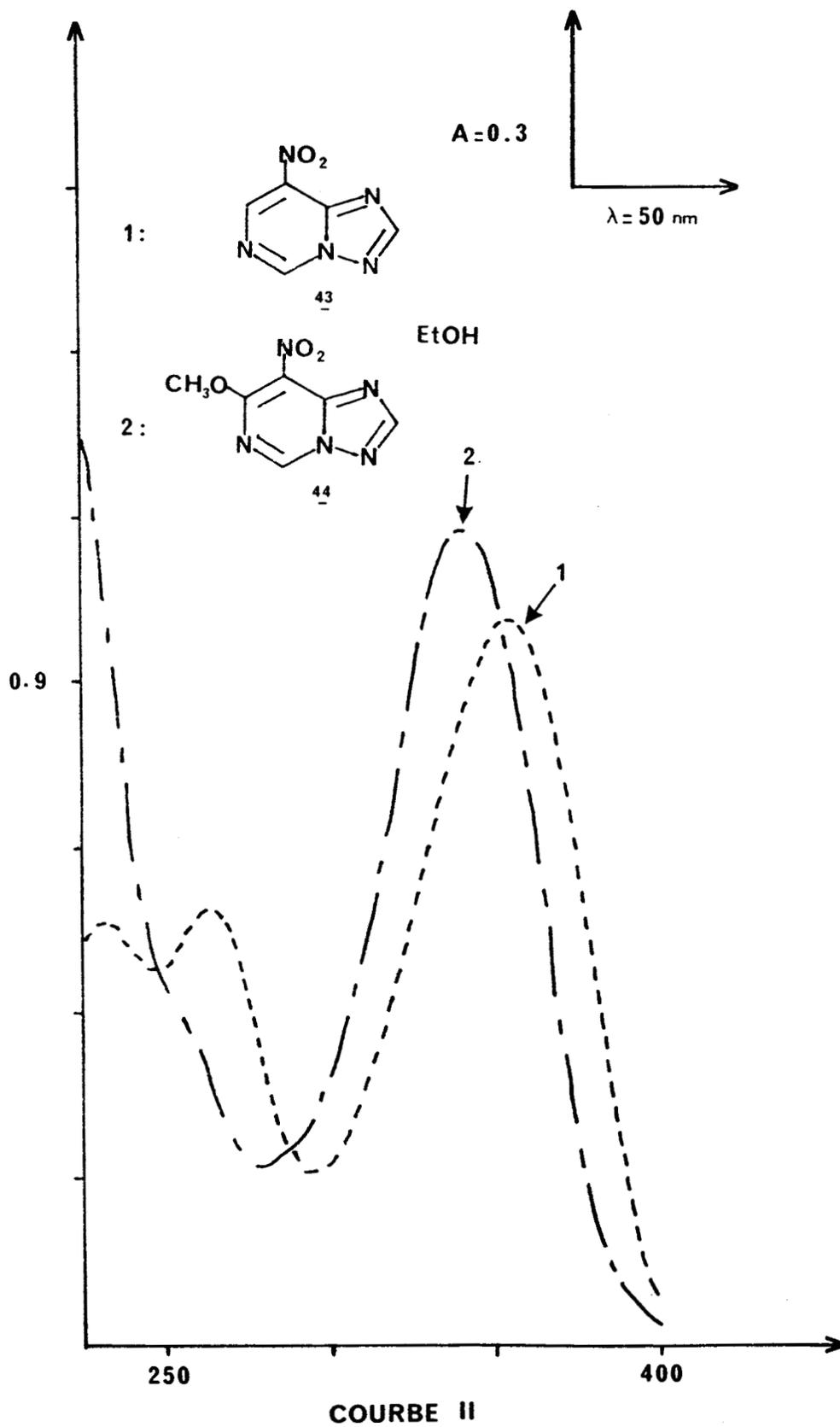
Dans le but de généraliser nos méthodes de synthèse des triazolopyrimidines fonctionnalisées à la préparation d'autres dérivés substitués en position -8 sur ces hétérocycles, nous avons essayé de condenser des hydrazino-4 nitro-5 pyrimidines avec un orthoester.

A) SYNTHÈSE :

La réaction des hydrazino-4 nitro-5 pyrimidines 26 et 24 avec l'orthoformate d'éthyle se produit vers 140-150°C pour conduire aux nitro-8 et méthoxy-7 nitro-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines 43 et 44. Avec l'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine 26 et si l'on travaille dans des conditions de température modérée (100°C), on observe la formation d'un intermédiaire réactionnel de type iminoéther 45. L'hétérocyclisation des dérivés nitrés est donc plus difficile à réaliser que celle des composés alcoylés mais, dans les deux cas qui font l'objet de notre étude, nous n'avons pas isolé les composés de la série (4,3-c) (46, 47).



Il est possible que le substituant nitro, par son effet mésomère attracteur important, diminue la densité électronique sur les atomes du cycle pyrimidinique et notamment sur l'azote -3 qui voit son caractère nucléophile amoindri. De ce fait, la fermeture du cycle triazole, qui implique une attaque de cet hétéroatome sur le carbone méthylénique de l'intermédiaire de type 45, est partiellement inhibée.



La réaction demande alors à être conduite à une température plus élevée, ce qui va favoriser le réarrangement de DIMROTH, lequel est de plus facilité par l'effet électroattracteur du substituant en -8 activant le carbone-5 vis-à-vis d'attaques nucléophiles.

## B) ETUDE STRUCTURALE :

### 1. Infrarouge :

Le dérivé nitré 43 présente sur son spectre IR une bande à  $3100\text{ cm}^{-1}$  caractéristique des protons aromatiques tandis que le produit méthoxylé 44 montre deux bandes à  $3140$  et  $3080\text{ cm}^{-1}$  et un signal supplémentaire à  $2980\text{ cm}^{-1}$  que l'on attribue aux élongations des liaisons CH du groupe méthyle.

Pour chaque produit on retrouve une bande intense à  $1640\text{ cm}^{-1}$  et de nombreux signaux entre  $1600$  et  $1300\text{ cm}^{-1}$  qui confirment la structure aromatique des composés (élongations  $\text{C}=\text{C}$  et  $\text{C}=\text{N}$ ). On ne peut donc pas distinguer sur les spectres, parmi les nombreuses bandes de vibration de cycle, celles qui correspondent aux élongations  $\text{N}=\text{O}$  du groupe nitro.

Le dérivé méthoxylé possède sur son spectre deux signaux à  $1250$  et  $1100\text{ cm}^{-1}$  représentatifs des élongations CO de la liaison éther.

L'intermédiaire ouvert 45 présente une bande NH à  $3350\text{ cm}^{-1}$ .

### 2. Ultraviolet :

La conjugaison des électrons  $\pi$  du cycle avec le chromophore  $\text{NO}_2$  provoque un déplacement bathochrome de la bande B. On observe pour le composé nitré 43 un maximum à  $355\text{ nm}$  ( $\epsilon = 13290$ ). Le dérivé méthoxylé 44 présente un maximum à  $340\text{ nm}$  ( $\epsilon = 14940$ ) (courbe II).

### 3. Résonance magnétique nucléaire du proton :

La présence d'un radical éthyle dans le produit ouvert est confirmée par un triplet à  $1,43\text{ ppm}$  et un quadruplet à  $4,43\text{ ppm}$  ( $J = 7\text{ Hz}$ ), le proton

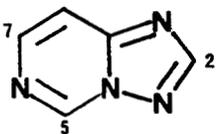
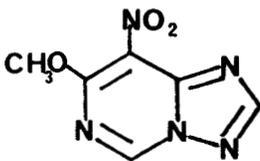
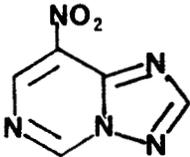
: Composé Solvant = DMSO:		H <sub>2</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>	:
:	:	:	:	:	:
:		:	:	:	:
:		8,67	9,80	8,30	:
:	<u>40</u>	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:		:	:	:	:
:		8,71	9,98	-	:
:	<u>44</u>	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:		:	:	:	:
:		8,96	10,24	9,30	:
:	<u>43</u>	:	:	:	:

Tableau n° 8

éthylénique apparaissant à 7,21 ppm sous forme de singulet. Les protons du cycle pyrimidinique se retrouvent à 8,8 et 9,20 ppm.

Les spectres des produits bicycliques sont résumés dans le tableau n° 8. Ceux-ci sont caractérisés par les singulets des protons aromatiques dans la zone 8,5-10 ppm. Comparativement au déplacement de 8,67 ppm qu'il présente dans l'hétérocycle fondamental de la série (1,5-c) 40, le proton H-2 subit l'effet déblindant du groupe nitro dans le dérivé monosubstitué 43 ( H-2 = 8,96 ppm) auquel se superpose l'effet blindant du groupe méthoxyle dans le dérivé disubstitué 44 ( H-2 = 8,71 ppm).

Ces deux effets se traduisent également au niveau du proton H-5, par un déblindage respectif de 0,44 et 0,18 ppm dans les dérivés 43 et 44. Quant au proton H-7, situé en ortho du groupe NO<sub>2</sub> dans le dérivé 43, son déblindage atteint 1 ppm.

### C) CONCLUSION :

Comme nous l'espérions, la condensation d'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidines 24 et 26 avec un orthoester nous a permis d'accéder aux triazolopyrimidines substituées en position -8 par le groupe nitro. Mais les difficultés rencontrées lors des différentes étapes de la préparation de ces produits et la relative instabilité de ceux-ci, ne nous ont pas encouragé à poursuivre nos investigations dans cette série de composés nitrés. Néanmoins, on pouvait envisager, pour ces composés, des développements comparables à ceux que nous avons réalisés dans la série des dérivés alcoylés, concernant des analogues de C-nucléosides et qui seront exposés dans le chapitre IV.

De plus, la réduction de la fonction nitro des dérivés 43 et 44, ouvre une voie d'accès aux amino-8(1,2,4)triazolopyrimidines présentant des analogies structurales avec l'adénine.

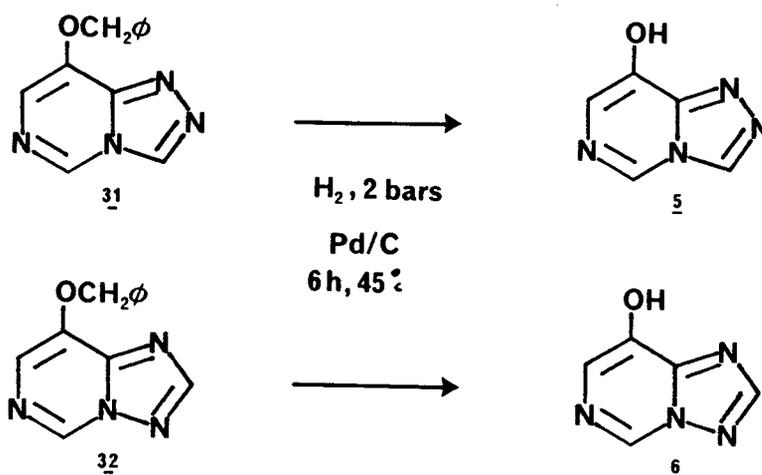
TROISIEME PARTIE

SYNTHESE D'HYDROXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES

## I. SYNTHESE :

Les hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines 5 et 6 sont obtenues avec de bons rendements (~70 %) par hydrogèneolyse des éthers benzyliques correspondants en présence de palladium sur charbon.

Les conditions opératoires douces utilisées (Température 45°C, pression H<sub>2</sub>=2 bars) nous permettent de réaliser la débenzylation, sans observer la transposition du composé de la famille (4,3-c).



## II. ETUDE STRUCTURALE :

### A) infrarouge :

Les deux phénols préparés étant insolubles dans les solvants apolaires tels que le tétrachlorure de carbone ou le cyclohexane nous ne présenterons que des résultats obtenus sur des spectres réalisés en phase solide (pastille de KBr).

Dans le cas du composé de la famille (1,5-c) 6 on observe sur le spectre deux bandes d'absorption à 3100 et 3060  $\text{cm}^{-1}$  que l'on attribue aux élongations des liaisons CH aromatiques. La présence de la fonction phénol dans cette molécule est confirmée par l'existence d'une large bande d'absorption qui s'étend de 3200 à 2200  $\text{cm}^{-1}$ . La forme et la largeur de cette bande nous indique que les molécules sont fortement associées, notamment par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes intramoléculaires (32a).

Comme pour les éthers de phénol déjà étudiés, le motif aromatique hétérocyclique est caractérisé par des bandes intenses situées dans la région 1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  (vibrations de cycle) et l'on retrouve l'absorption remarquable déjà mentionnée pour les triazolopyrimidines précédemment étudiées, à 1620  $\text{cm}^{-1}$ . Deux fines bandes à 660 et 640  $\text{cm}^{-1}$  peuvent être associées aux déformations des liaisons CH aromatiques (32, 33).

Pour le dérivé de la famille (4,3-c) 5 nous retrouvons le large signal correspondant à la fonction phénol, fortement associée, entre 3300 et 2200  $\text{cm}^{-1}$ . Le cycle aromatique est caractérisé par des vibrations de liaisons conjuguées C=C et C=N qui génèrent plusieurs bandes intenses entre 1620 et 1400  $\text{cm}^{-1}$  (1620, 1550, 1510, 1460, 1430). Nous observons également à 630, 655 et 755  $\text{cm}^{-1}$  trois bandes relativement intenses que l'on attribue aux déformations des liaisons CH de type aromatique.

## B) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

La présence d'un hydroxyle phénolique se caractérise par un signal élargi et échangeable avec l'eau lourde que l'on trouve à 5,8 ppm pour le composé de la série (4,3-c) 5 et 4,5 ppm pour le produit de la famille (1,5-c) 6. Les protons aromatiques apparaissent sur le spectre au delà de 7 ppm sous forme de singulets.

La structure de ces deux phénols est confirmée par la valeur des déplacements chimiques observés au niveau du cycle pyrimidine. En effet, par comparaison avec les déplacements des hétérocycles fondamentaux (tableau n° 9), on observe un blindage pour les protons H-5 et H-7 d'environ 0,5 ppm (respectivement 0,48 et 0,6 ppm pour 5 et 0,45 pour 6). Ces valeurs s'accordent bien avec la présence d'un hydroxyle en position -8 et sont à rapprocher des valeurs observées en série benzénique où les protons en para et ortho d'un phénol sont blindés respectivement de 0,4 et 0,5 ppm (40a).

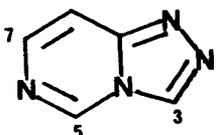
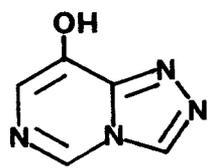
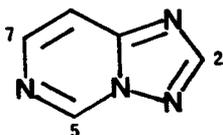
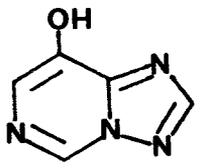
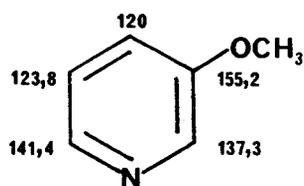
Composé	Solvant DMSO	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub>
 <u>39</u> (22)		-	9,40	9,47	7,97
 <u>5</u>		-	9,37	8,99	7,37
 <u>40</u> (22)		8,67	-	9,80	8,30
 <u>6</u>		8,60	-	9,35	7,75

Tableau n° 9 : RMN<sup>1</sup>H.

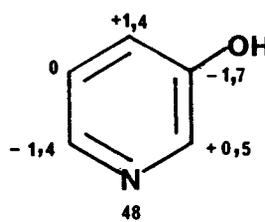
Par contre, le proton du cycle triazole n'est pratiquement pas affecté par l'introduction de l'hydroxyle en position -8.

### C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

On observe des déplacements chimiques très proches de ceux relevés dans le cas des éthers correspondants (tableau n° 10) ; ce résultat est en accord avec le fait que pour l'hydroxy-3 pyridine 48 le passage d'un éther de phénol au phénol libre n'engendre pas de perturbation importante au niveau des carbones C-2, C-4 (respectivement +0,5 et +1,4ppm) et C-6 (-1,4 ppm) (19b). A fortiori le carbone du cycle triazole n'est pas non plus affecté et son déplacement est sensiblement le même dans les phénols et éthers dérivés.



**solvant: DMSO**



**effet blindant (-)    deblindant (+)**

Quant aux signaux relatifs aux atomes de carbone C-8 et C-8a, nous avons tenté d'effectuer une discrimination entre les valeurs relevées à 143,6 et 146,6 ppm pour le dérivé (1,5-c) 6 et à 141,95 et 144,27 ppm pour le dérivé (4,3-c) 5, en nous basant sur les incréments figurant sur le schéma ci-dessus. Toutefois, ceux-ci ne conduisent pas à des résultats cohérents, de sorte que nous avons renoncé à effectuer une attribution individuelle pour ces deux signaux.

### D) SPECTROMETRIE DE MASSE :

La grande similitude des spectres de masse des phénols 5 et 6 s'interprète si l'on envisage la transposition du composé de la série (4,3-c) en son isomère (1,5-c) (DIMROTH) au cours de la mesure. Ce réarrangement peut

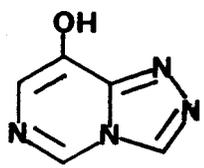
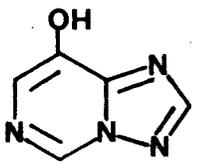
Composé	Solvant	DMSO	C-5	C-7	C-2	C-3	C-8	C-8a
 <u>5</u>			130,67	121,08	-	135,71	141,95	ou
							144,27	
 <u>6</u>			133,3	125,8	154,2	-	143,6	ou
							146,6	

Tableau n° 10 : RMN<sup>13</sup>C des hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines

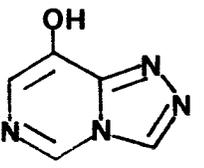
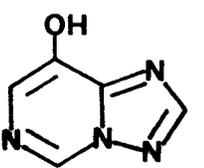
Composé	M <sup>+</sup> •	M <sup>+</sup> •+1	M-28	M+1-28		
	136	137	108	109	53	54
					:C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> •	:C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sup>+</sup> •
 <u>5</u>	98,5	52,2	100	54,1	79,3	72,9
 <u>6</u>	100	60,7	94,4	44,4	67	67,7

Tableau n° 11 : Principales fragmentations observées et intensité relative en %

intervenir soit sur l'hétérocycle avant l'ionisation de celui-ci, et il s'agit alors d'un processus thermique, soit sur l'ion moléculaire triazolo(4,3-c)-pyrimidinium (37).

L'analyse des spectres montre qu'il existe un pic intense à une valeur du rapport  $m/e$  égale à 137 et qui correspond à l'ion  $M+1$ . Il se produit donc sans doute des réactions de protonation bimoléculaires et la rapidité avec laquelle l'ion moléculaire capte un radical hydrogène est liée au nombre important d'atomes d'azote que contiennent les molécules étudiées (37).

La première fragmentation principale observée est le départ d'une molécule de CO selon un mécanisme propre aux phénols (36c) conduisant aux pics de rapport  $m/e$  égal à 108 ( $M-28$ ) et 109 ( $M+1-28$ ). A partir de ces derniers la perte de  $N_2$  et de HCN engendre les pics de rapport  $m/e = 53$  et  $m/e = 54$ . Les principaux pics et leur intensité relative sont présentés dans le tableau n° 11.

## E) SPECTROSCOPIE ULTRAVIOLETTE :

### 1. Etude en solution dans l'éthanol :

La forme des spectres des phénols 5 et 6 est en accord avec la structure proposée pour ces produits puisque le dérivé (4,3-c) présente un palier de 290 à 275 nm (bande R) et un maximum d'absorption à 268 nm ( $\epsilon = 6235$ , bande B) alors que l'isomère (1,5-c) ne présente qu'un seul maximum à 278 nm ( $\epsilon = 9900$ ) avec une légère inflexion vers 295 nm (courbe III). L'existence de la fonction phénol est confirmée par l'effet bathochrome observé si l'on compare les données UV relatives aux dérivés alcoylés en position -8 et aux hétérocycles fondamentaux 39 et 40 relevées dans la littérature (tableau n° 12).

### 2. Etude en milieu aqueux à différents pH :

Sur le plan structural, on notera que les phénols obtenus sont susceptibles de donner lieu à un équilibre de tautomérie, entre leur forme neutre et une ou plusieurs formes zwitterioniques, résultant du transfert du proton phénolique à un site basique de l'hétérocycle.

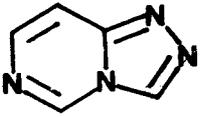
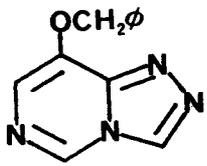
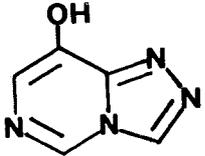
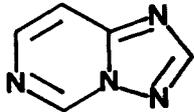
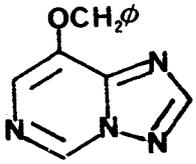
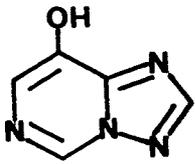
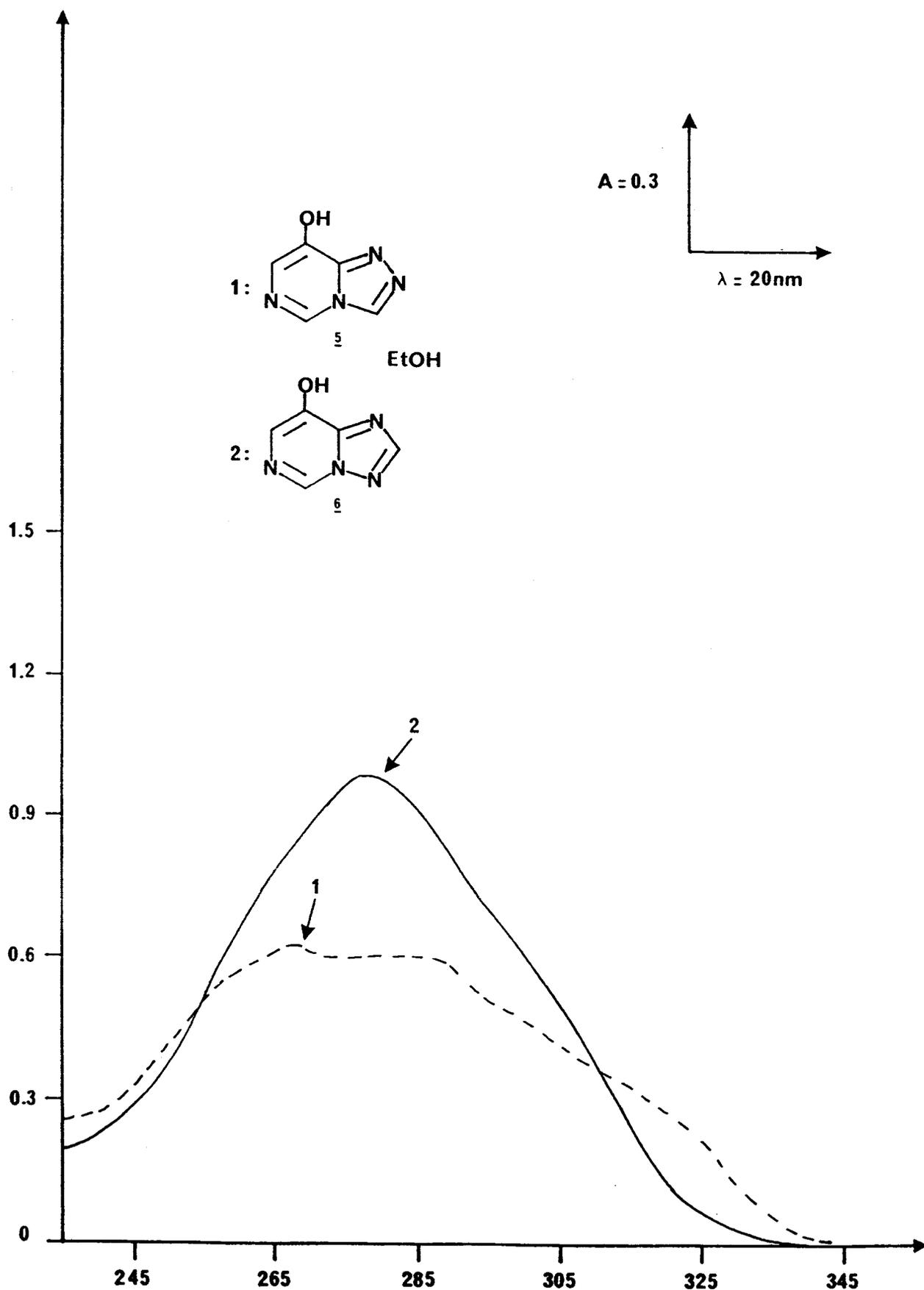
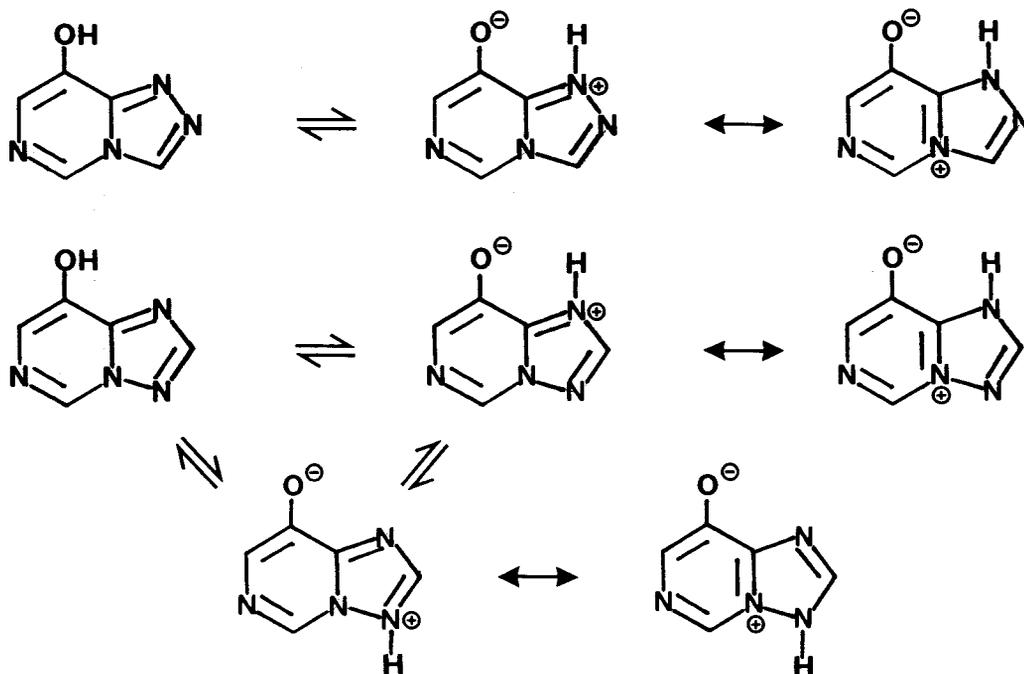
Composé	solvant	$\lambda$ max (nm)	$\epsilon$ max
	Dioxane	252 et 262	5370 et 4786
	<u>39</u> (22)		
	Ethanol	256 et 264	8235 et 8350
	<u>31</u>		
	Ethanol	268	6235
	<u>5</u>		
	Dioxane	254	5128
	<u>40</u> (22)		
	Ethanol	262	10120
	<u>32</u>		
	Ethanol	278	9900
	<u>6</u>		

Tableau n° 12 : Maximums d'absorption et coefficients d'extinction molaire



COURBE III

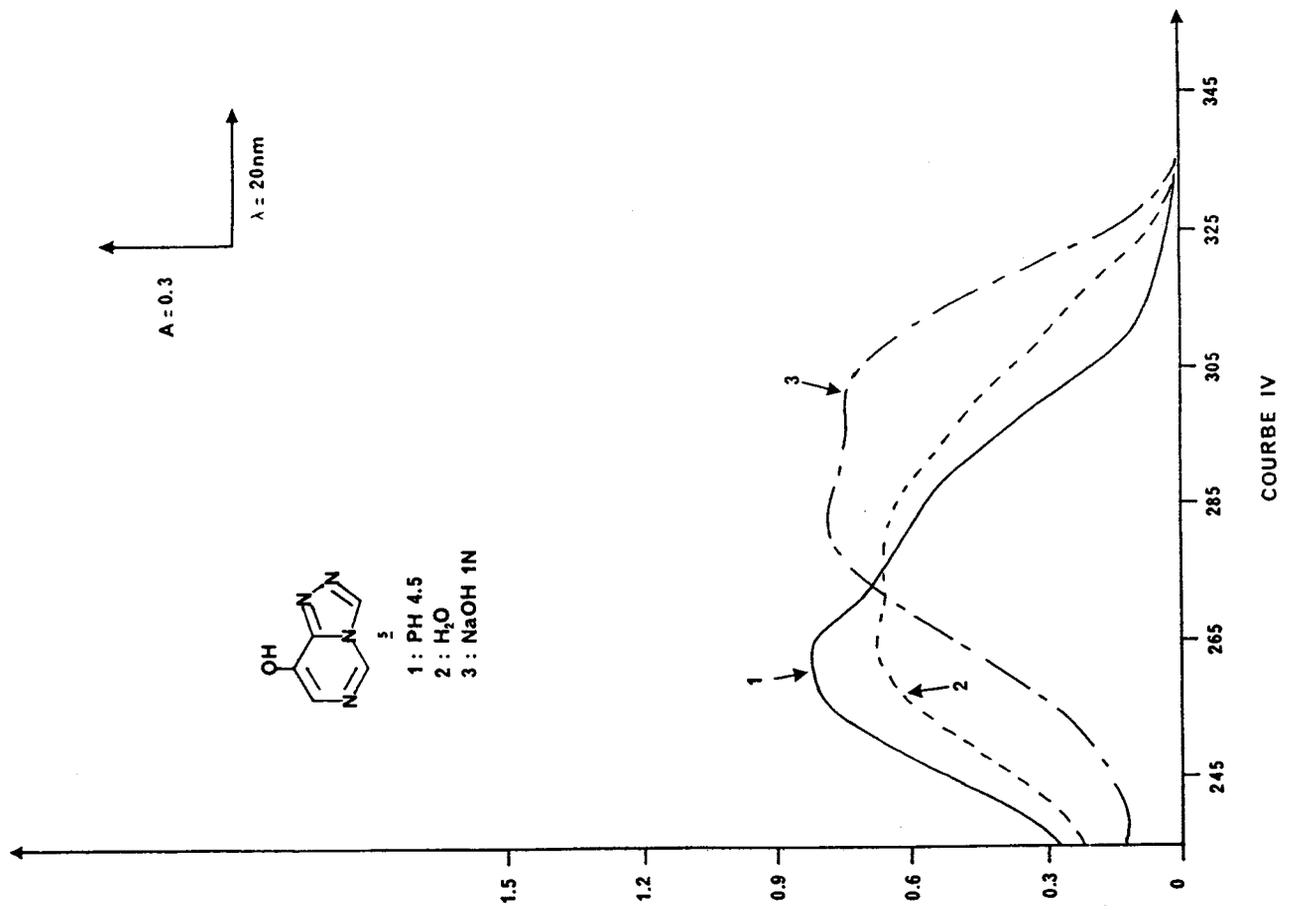
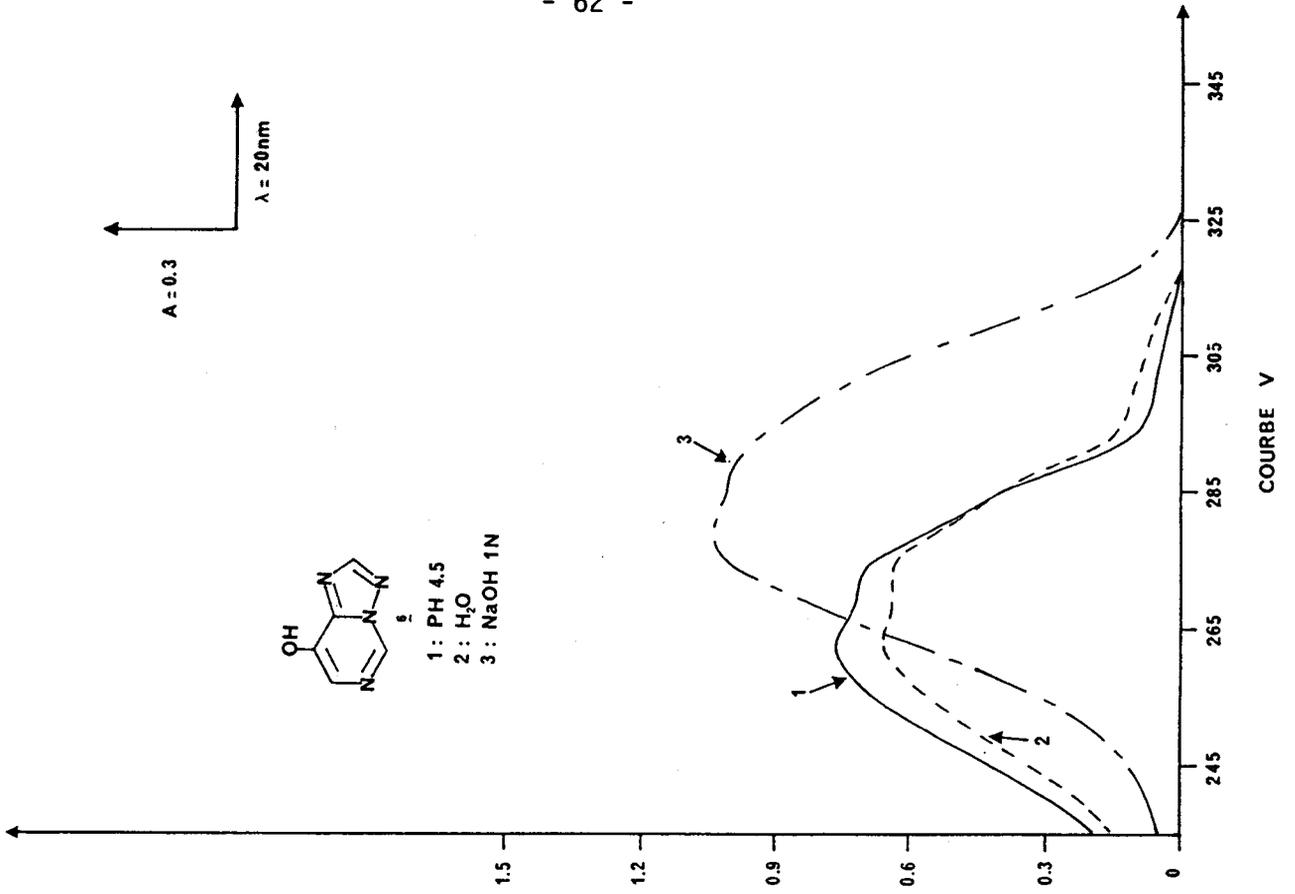
En l'absence de données relatives aux sites de protonation de ces hétérocycles condensés on peut envisager, entre autres, les équilibres suivants :

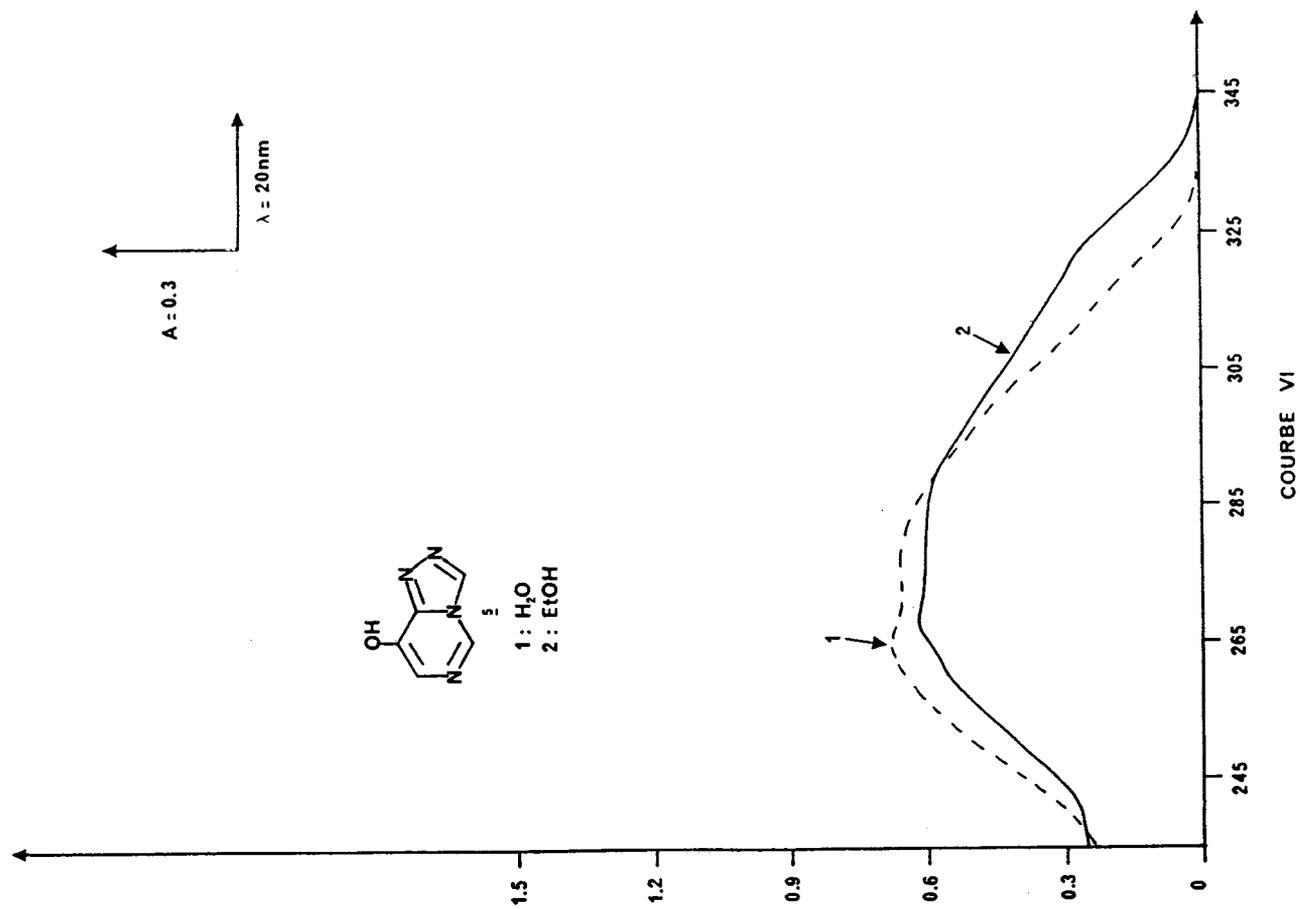
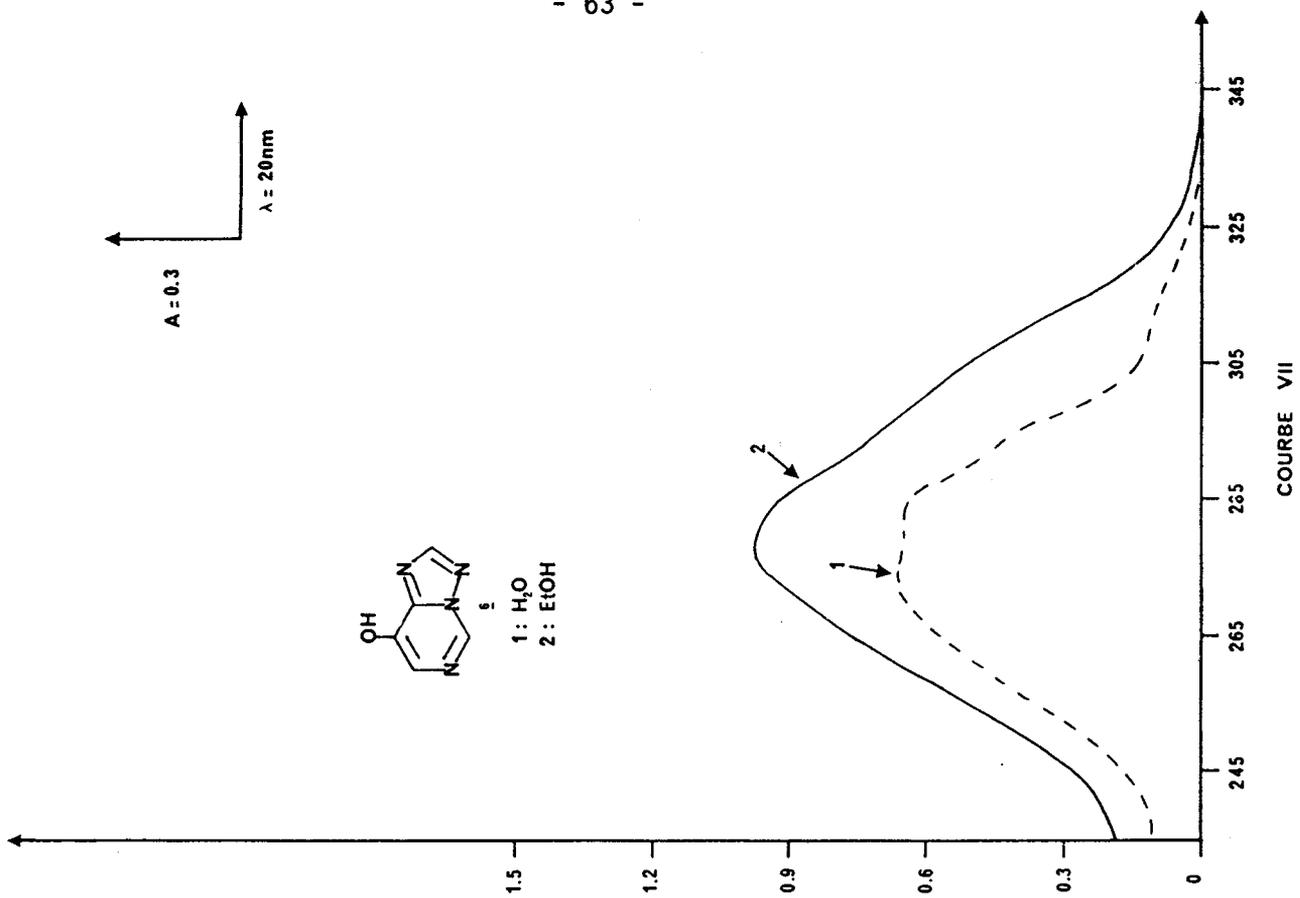


Nous avons abordé ce problème en réalisant une étude UV à différents pH dont les résultats sont reproduits sur les courbes IV et V.

Pour les deux séries hétérocycliques, l'effet bathochrome supplémentaire que l'on note lorsque l'on passe en milieu basique confirme la présence d'une fonction phénol. Par contre, le passage en milieu acide (pH 4,5) se traduit par un effet hypsochrome. On notera également que le phénomène de glissement des courbes, observé tant en milieu acide qu'en milieu basique, s'accompagne d'un effet hyperchrome.

Le comportement, en solution aqueuse à différents pH, des deux phénols étudiés semblerait ne pas plaider, en première analyse, en faveur de l'existence d'une forme zwitterionique prépondérante en milieu neutre. En effet, dans les deux séries, c'est l'espèce anionique qui présente l'effet bathochrome le plus marqué ; or les résultats observés lors d'une étude antérieure effectuée sur l'hydroxy-3 pyridine 48 et ses dérivés (41) avait conduit MASON à placer les longueurs d'onde d'absorption des différentes espèces dans l'ordre suivant : zwitterion > anion > cation > neutre.





Toutefois, si nos phénols s'apparentent à l'hydroxy-3 pyridine du fait de l'existence d'une fonction phénol en  $\beta$  d'un atome d'azote hétérocyclique, on notera qu'ils s'éloignent notablement de ce modèle pour que l'on puisse généraliser, à ces séries, les résultats établis par MASON.

De plus, si l'on étudie l'influence de la polarité du solvant sur l'absorption UV de ces phénols (courbes VI et VII), on serait tenté de conclure différemment.

En effet, la comparaison des spectres réalisés dans l'eau et dans l'éthanol, pour chacun des deux phénols, montre assez nettement et de manière plus accentuée pour l'hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 6, un effet hypsochrome lorsque la polarité du solvant s'accroît. Cette "solvatochromie négative" est caractéristique des chromophores possédant un état fondamental nettement dipolaire (42a). Cette constatation serait donc en faveur d'une structure zwitterionique pour nos composés. Toutefois, il convient de remarquer que de manière générale les hétérocycles azotés comme la pyridine, les diazines, les triazines..... présentent tous, en ultraviolet, un effet hypsochrome au niveau de leur bande  $n-\pi^*$  lorsque la polarité du solvant s'accroît (42b). Du fait du recouvrement partiel des bandes  $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$  que l'on constate dans nos deux séries, il devient donc difficile de tirer des conclusions quant à l'origine de l'effet hypsochrome observé.

En définitive on retiendra de cette étude purement qualitative que l'on ne peut confirmer de façon certaine l'hypothèse d'une structure zwitterionique pour ces nouveaux phénols hétérocycliques.

Afin de compléter l'étude du comportement des phénols en solution, il serait souhaitable de faire appel à des techniques complémentaires d'analyse telles que la potentiométrie.

### III. CONCLUSION :

Nous avons pu accéder aux hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines 5 et 6 par débenzylation des éthers précédemment préparés, ce qui constituait l'un des objectifs de notre travail.

Nous avons poursuivi nos investigations dans le domaine de la synthèse d'analogues de C-nucléosides, qui constituait le second objectif de notre travail.

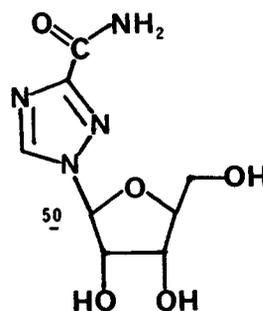
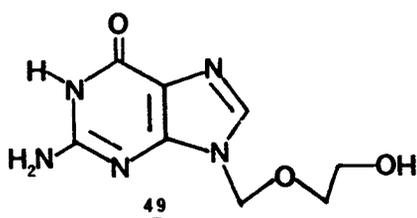
Les résultats obtenus dans cette direction sont exposés dans le chapitre suivant.

Q U A T R I E M E P A R T I E

SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE C-NUCLEOSIDES  
EN SERIE TRIAZOLOPYRIMIDINIQUE

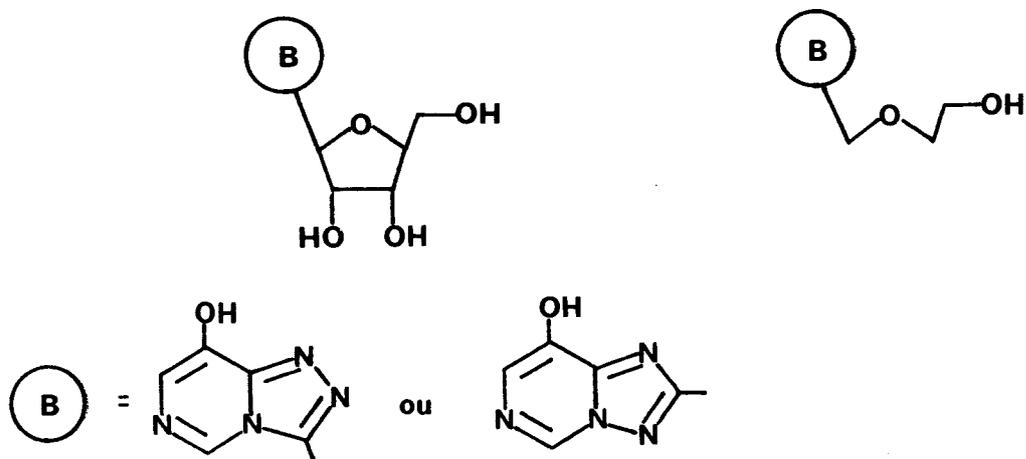
## I. INTRODUCTION :

Si l'1'(hydroxy-2 éthoxyméthyl)-9 guanine ou acyclovir 49 est déjà utilisée en thérapeutique pour soigner certaines formes d'herpes (43) d'autres nucléosides modifiés font l'objet d'études en raison de leurs propriétés antivirales. On peut citer comme exemple le  $\beta$ -D-ribofuranosyl-4 carboxamido-3(1,2,4)triazole 50, plus connu sous le nom de ribavirin, récemment testé sur des patients présentant le syndrome d'immunodéficience acquise (S.I.D.A.) ; cette substance inhibe la réplication du virus et améliore la capacité de réponse immunitaire du malade (44).



Dans le but de développer d'autres antiviraux potentiels, des chercheurs ont préparé des C-nucléosides ou analogues de C-nucléosides dans lesquels la partie glycosylique est attachée à la base par une liaison carbone-carbone. Cette partie glycosylique peut être un D-ribofuranose ( $\alpha$  et  $\beta$ ) (16), un désoxyribofuranose (45) un hexopyranose (8, 46) ou même une simple chaîne alcoyle avec un ou plusieurs groupes hydroxyles (47, 43).

Aussi, suite à nos travaux sur les hydroxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines, avons nous envisagé d'effectuer la synthèse de dérivés dont la base serait un des hétérocycles précédemment cité et le fragment glycosyle un motif  $\beta$ -D-ribofuranosyle ou (hydroxy-2 éthoxy) méthyle, ce dernier devant occuper la position -2 ou -3 suivant qu'il est condensé sur un hétérocycle de la famille (1,5-c) ou (4,3-c).

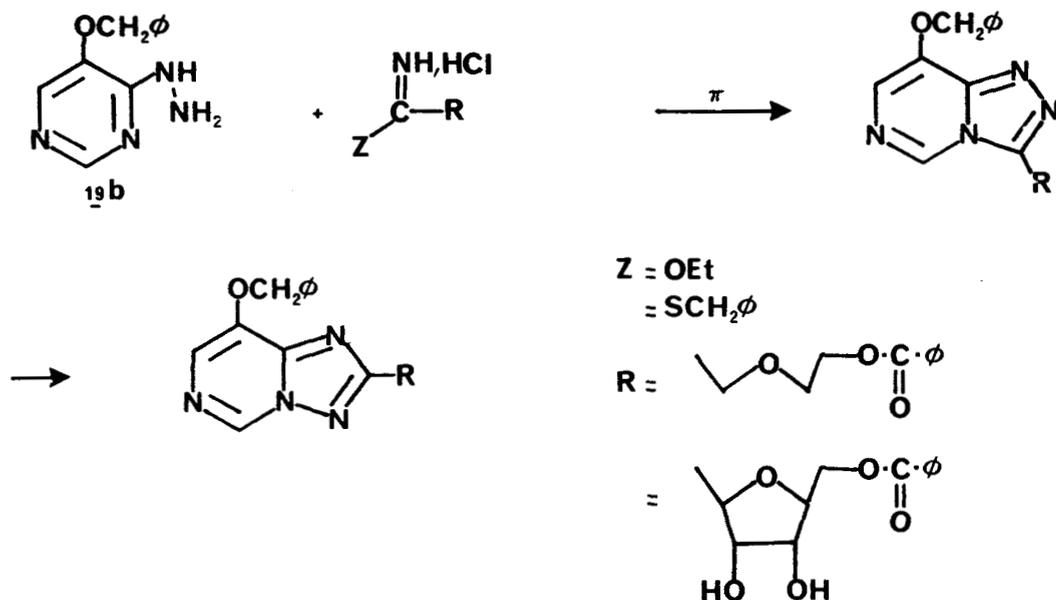


## II. METHODE DE SYNTHESE :

### A) SCHEMA REACTIONNEL CHOISI :

Aussi, pour accéder aux produits désirés nous nous sommes inspirés de la méthode mise au point et décrite par IGOLEN et Coll. (16, 17). Celle-ci consiste à condenser une hydrazinoazine avec le chlorhydrate d'un imidate dans la pyridine. Tout comme pour les synthèses d'alcoxy-8 triazolopyrimidines précédemment effectuées, nous avons utilisé l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b qui permet d'introduire la fonction phénol, sous forme protégée, en position -8 sur l'hétérocycle final.

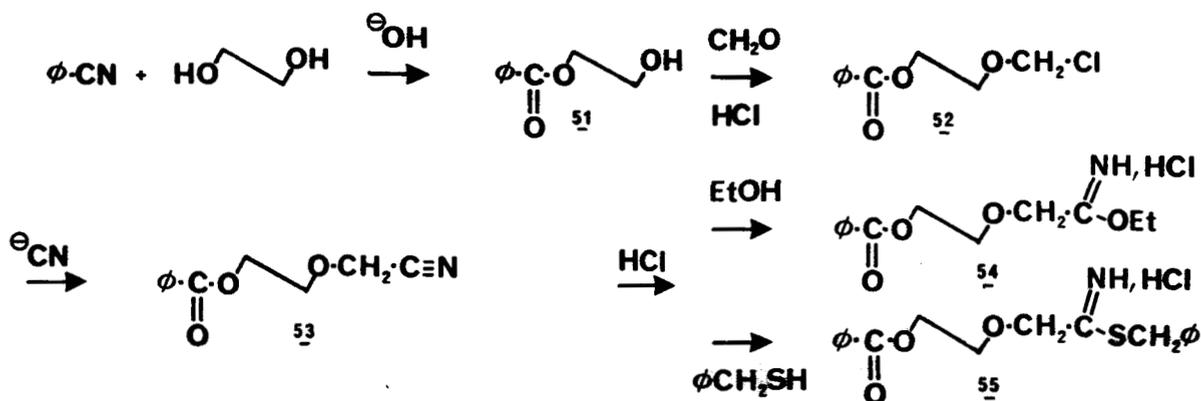
Les formimidates mis en oeuvre dans cette étape de condensation pourront posséder une ou plusieurs fonctions alcools, sur la chaîne alkyle, protégées sous forme de benzoate, susceptibles d'être libérées au cours d'une étape ultérieure de la synthèse.



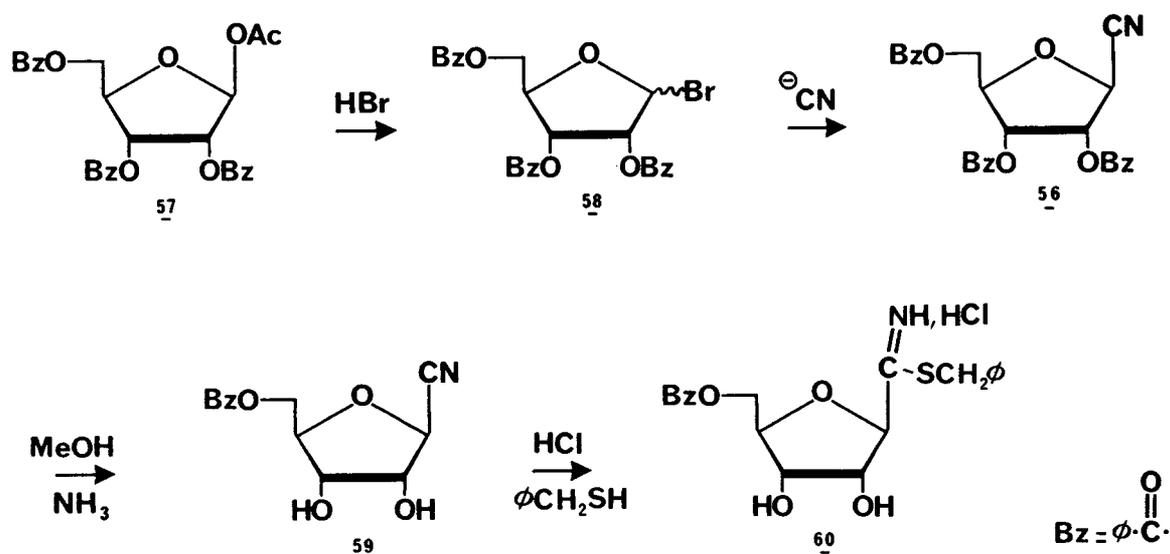
#### B) SYNTHÈSE DES GLYCOSYLFORMIMIDATES :

Afin d'obtenir le synthon "glycosylique" utilisé pour préparer les analogues de C-nucléosides portant un substituant acyclique nous avons procédé comme suit.

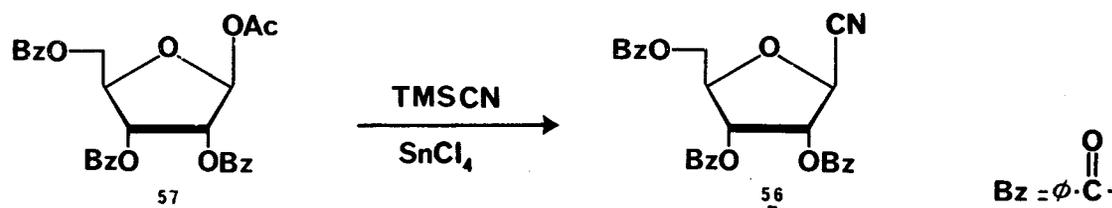
Le monobenzoate de l'éthylène glycol 51, obtenu par condensation de l'éthylène glycol et du benzonitrile (48), est d'abord chlorométhylé par action du formol en milieu chlorhydrique (48). Le benzyloxy-1 chlorométhoxy-2 éthane 52 traité par le cyanure de sodium conduit au benzyloxy-1 cyanométhoxy-2 éthane 53 (8). Le nitrile ainsi obtenu est traité par l'acide chlorhydrique sec en milieu anhydre en présence d'éthanol ou de benzylmercaptan pour conduire respectivement au chlorhydrate de (benzyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide d'éthyle 54 et au chlorhydrate de (benzyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide de thiobenzyle 55. Cette séquence réactionnelle a été décrite initialement par IGOLEN et Coll. (8).



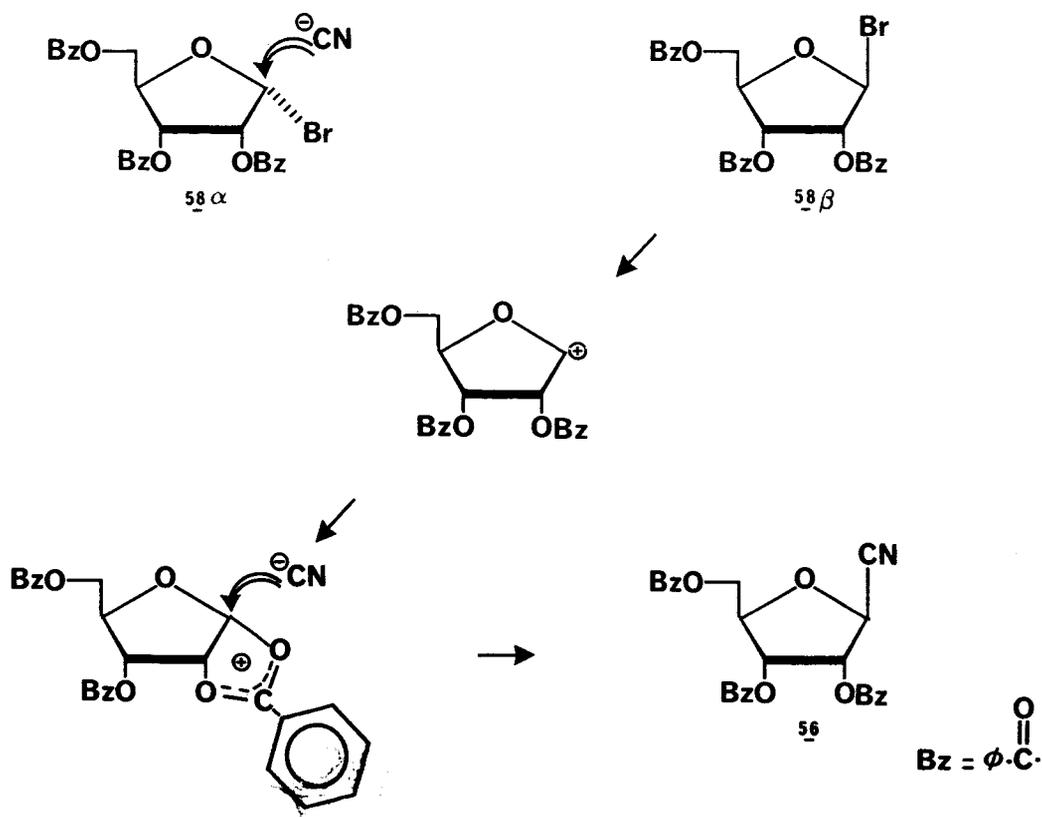
La première méthode de préparation du cyano-1 tribenzoyloxy-2,3,5  $\beta$ -D-ribofuranose 56 a été décrite par BOBEK et FARKAS (49). En traitant l'acétyl-1 tribenzoyloxy-2,3,5  $\beta$ -D-ribofuranose 57 par l'acide bromhydrique sec on obtient le bromo-1 tribenzoyloxy-2,3,5 D-ribofuranose 58 de configuration anomérique indéterminée et qui n'est pas purifié. L'action de  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  sur ce produit brut dans le diméthylformamide nous conduit au cyano-1 tribenzoyloxy-2,3,5  $\beta$ -D-ribofuranose 56. L'action du méthanol ammoniacal conduit au dérivé partiellement déprotégé au niveau des groupes hydroxylés en position -2 et -3 59 (50). Le nitrile 59 traité par l'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre et en présence de benzylmercaptan (51) nous donne accès au chlorhydrate de thioimide 60, intermédiaire dans le schéma de synthèse des C-nucléosides désirés.



Un autre mode opératoire décrit très récemment (52), nous permet de convertir le composé acétylé 57 en cyano-1 tribenzoyloxy-2,3,5  $\beta$ -D-ribofuranose 56 en une seule étape. Les réactifs utilisés sont le cyanure de triméthylsilyle et le chlorure stannique, la réaction étant conduite dans le dichloro-1,2 éthane anhydre. Ce second procédé est préférable du fait de sa rapidité.



Si la réaction de substitution de l'atome de brome, du composé 58 de forme  $\alpha$ , par l'ion cyanure s'apparente à un schéma classique de réaction  $\text{S}_{\text{N}}2$  avec inversion de configuration il n'en est pas de même pour l'anomère  $\beta$ . Le phénomène de rétention de configuration, au niveau du carbone anomérique, n'est pas clairement élucidé, mais en s'appuyant sur les travaux de B. COXON (53, 54) et de LAS HERAS (55) on peut envisager l'intervention d'un mécanisme d'assistance anchimérique avec stabilisation d'un intermédiaire cationique éventuel (schéma). L'approche d'un réactif, comme l'ion cyanure, serait alors interdite par la face  $\alpha$  et celui-ci se fixerait donc préférentiellement sur la face supérieure de la molécule.

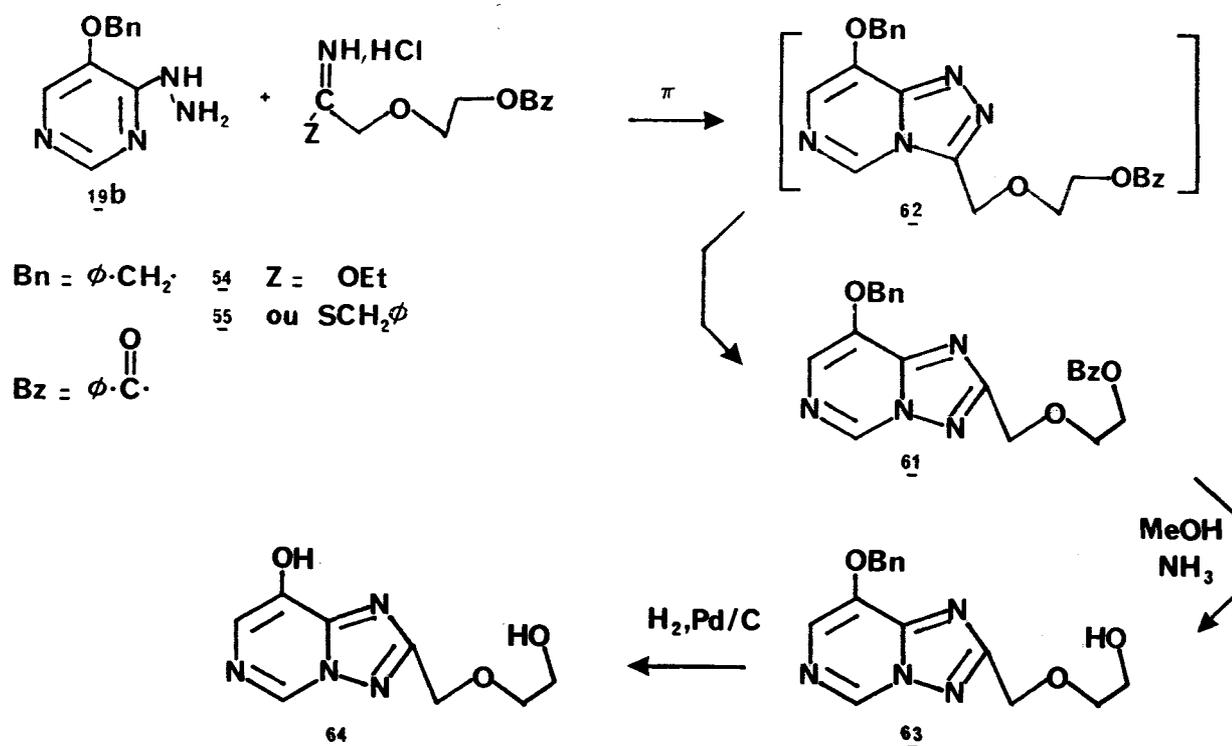


### III. SYNTHESE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES SUBSTITUEES PAR UNE CHAINE ALCOXYLE FONCTIONNALISEE :

La réaction de l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b avec le thioacétimide 55 dans la pyridine ( $\sim 80^{\circ}\text{C}$ ) conduit à la (benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 61 avec un rendement de 32 %. En utilisant l'imide 54 et en travaillant dans les mêmes conditions, nous obtenons un produit identique avec un rendement de 53 %.

En vue d'obtenir l'isomère de la famille (4,3-c) 62, nous avons cherché à éviter le réarrangement de DIMROTH observé dans les conditions précédentes. Mais que l'on opère à température ambiante dans la pyridine, ou dans un solvant non nucléophile (benzène) on obtient là encore le produit de la série (1,5-c).

La déprotection de la fonction alcool terminale de la chaîne éthoxyméthyle portée par le carbone -2 de l'hétérocycle est réalisée selon un mode opératoire classique avec le méthanol ammoniacal. L'hydrogèneolyse de l'éther benzylique nous permet de libérer la fonction phénol de son groupe protecteur et nous obtenons finalement l'(hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 64 attendue.



#### IV. ETUDE STRUCTURALE :

##### A) INFRAROUGE :

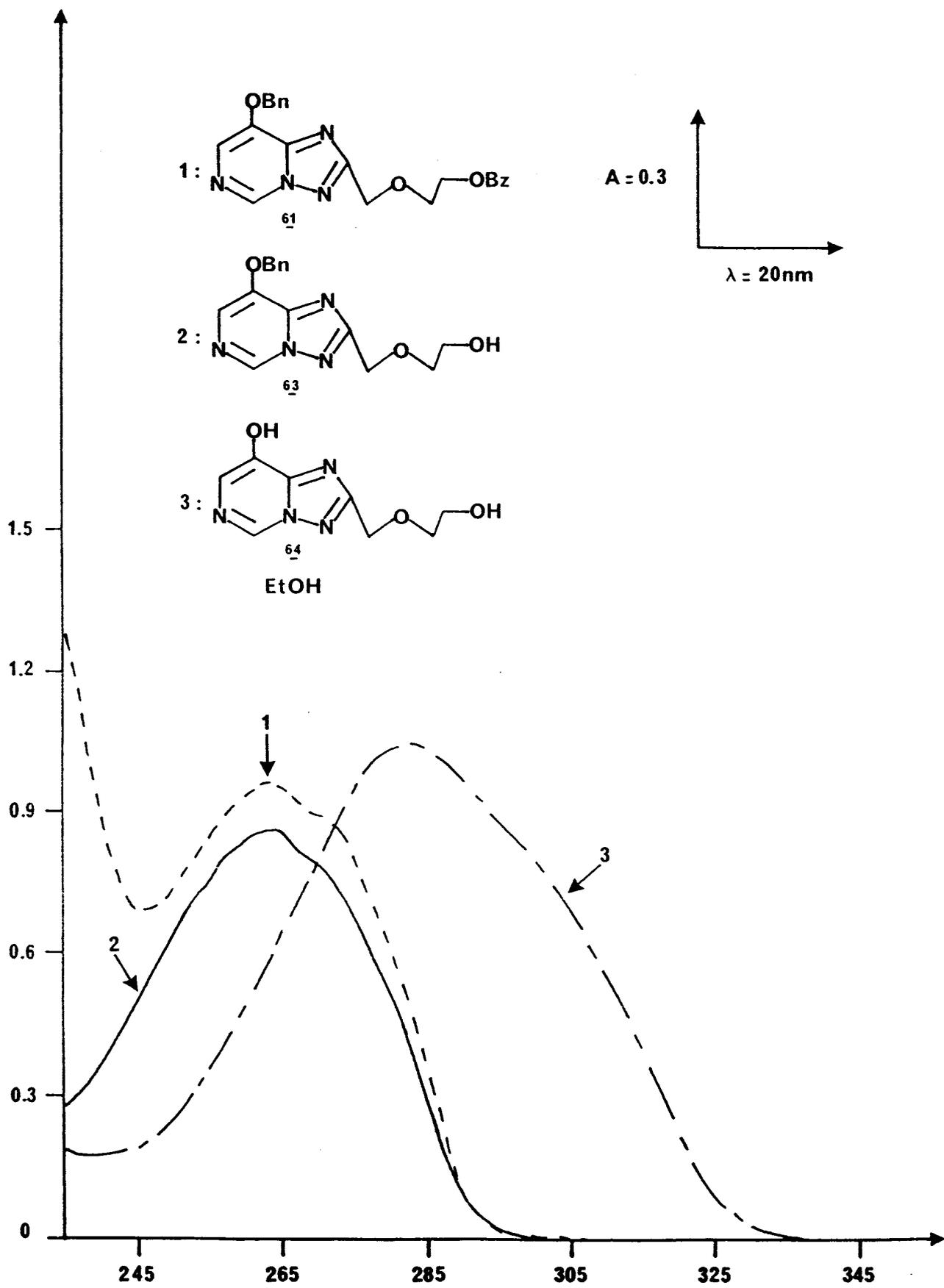
Pour chacun de nos composés, les protons aromatiques et hétérocycliques sont caractérisés par une bande d'absorption vers  $3060\text{ cm}^{-1}$  et les hydrogènes aliphatiques par un signal compris entre  $2860$  et  $2960\text{ cm}^{-1}$ . Sur le spectre du composé 61 on observe une bande intense à  $1715\text{ cm}^{-1}$  due à la fonction ester. Celle-ci n'apparaît plus sur les enregistrements relatifs aux produits 63 et 64 dont la fonction alcool a été libérée.

Les larges bandes d'absorption qui confirment la présence de groupes hydroxyles se retrouvent entre  $3500$  et  $3100\text{ cm}^{-1}$  pour le composé partiellement déprotégé 63 et entre  $3500$  et  $2500\text{ cm}^{-1}$  pour le produit possédant une fonction phénol. L'étalement de ces bandes nous indique qu'il existe vraisemblablement de fortes associations intra et intermoléculaires pour ces composés à l'état solide. Il ne nous a pas été possible de réaliser une étude IR en solution du fait de l'insolubilité de ces produits dans les solvants généralement utilisés dans ce type de manipulation ( $\text{CCl}_4$ , cyclohexane). Une bande relativement intense située vers  $1620\text{ cm}^{-1}$  se retrouve dans tous les spectres étudiés et correspond à l'une des bandes d'absorption relative aux vibrations de cycle du motif hétérocyclique.

##### B) ULTRAVIOLET :

Les valeurs des maximums d'absorption ainsi que les coefficients d'absorption molaire sont résumés dans le tableau n° 13. La forme des spectres UV des analogues de C-nucléosides (courbe VIII) indique que dans ces produits l'hétérocycle possède la structure (1,5-c) (22).

Par rapport aux composés 61 et 63 qui présentent un maximum d'absorption vers  $264\text{ nm}$  avec une légère inflexion autour de  $275\text{ nm}$ , on observe un net effet bathochrome pour le phénol 64. En effet, la conjugaison des électrons  $\pi$  du noyau aromatique et des électrons  $n$  du groupe hydroxyle provoque un déplacement des bandes d'absorption que l'on trouve centrées sur  $282\text{ nm}$  ; la courbe UV de ce dernier composé ressemble à celle du phénol réarrangé 6 précédemment étudié.



COURBE VIII

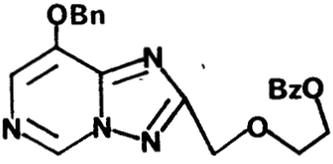
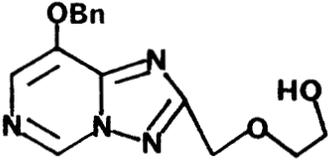
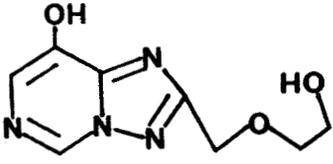
Solvant : éthanol concentration $10^{-4}M$	
Bn = $\phi-CH_2$	Bz = $\phi-C(=O)-$
Composé	$\lambda$ max ( $\epsilon$ )
 61	264 (9685)
 63	263 (8740)
 64	282 (10570)

Tableau n° 13 : Maximums d'absorption et coefficients d'extinction molaire

### C. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

Sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé protégé au niveau de la fonction alcool et phénol 61 nous attribuons aux deux noyaux phényles le multiplet situé entre 7,47 et 8,0 ppm et s'intégrant pour dix protons. Les protons du carbone méthylénique appartenant au groupe benzyle génèrent un singulet à 5,42 ppm.

Les deux atomes d'hydrogène hétéroaromatiques sont caractérisés par des singulets situés à 8,05 ppm (H-7) et 9,43 ppm (H-5). Nous remarquons que les déplacements chimiques de ces protons sont très proches de ceux observés dans le cas de la méthyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine (respectivement 8,02 et 9,37 ppm pour H-7 et H-5).

En ce qui concerne les protons portés par la chaîne latérale nous avons attribué le singulet présent à 4,83 ppm, aux hydrogènes portés par le carbone intercalé entre l'hétérocycle et l'atome d'oxygène de la fonction éther (H-1'). Les multiplets centrés sur 3,90 et 4,40 ppm et intégrant chacun pour deux protons confirment l'existence du radical éthylène dans la molécule. Les protons en  $\alpha$  de la fonction éther (H-2') résonnent vers les champs forts alors que le massif le plus déblindé correspond aux protons situés en  $\alpha$  de la fonction ester (H-3').

Le composé 63, résultant du clivage de la fonction ester, présente un spectre RMN relativement proche de celui du produit précédent ; les seules différences notables sont d'une part la disparition des 5 protons du groupe benzyle dans la zone 7,48-8,0 ppm, et d'autre part la fusion en un signal unique des deux multiplets relatifs aux protons H-2' et H-3' de la chaîne hydroxy-éthyle.

Pour la fonction alcool, un signal élargi à 4,7 ppm apparaît sur le spectre réalisé en milieu anhydre et s'échange en présence de D<sub>2</sub>O.

Les protons aromatiques du phénol 64 subissent l'effet blindant du groupe hydroxyle en position -8 et résonnent à 7,76 ppm pour H-7 et 9,32 ppm pour H-5. Ces valeurs sont peu différentes de celles observées pour le phénol 6 (H-5 9,35 ppm et H-7 7,75 ppm) et confirment l'hypothèse d'une structure (1,5-c) pour l'hétérocycle. Sur le spectre de ce produit nous retrouvons également les singulets à 4,75 ppm (intensité relative = 2) et à 3,57 ppm (intensité relative = 4) qui caractérisent respectivement les protons H-1' et les noyaux H-2' et H-3' du motif éthylénique.



#### D) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

L'ensemble des résultats obtenus en RMN  $^{13}\text{C}$  pour les analogues acycliques de C-nucléosides est résumé dans le tableau n° 15.

Comme pour les alcoxy-8 triazolo(1,5-c)pyrimidines substituées par un groupe méthyle sur le cycle à cinq chaînons, le signal du carbone C-2 apparaît au delà de 160 ppm. Les noyaux C-5 et C-7 sont caractérisés par des signaux situés respectivement vers 134 et 125 ppm. Si l'on compare les valeurs des déplacements chimiques observées dans le cas des dérivés benzylés 61 et 63 et dans celui du phénol 64 on constate pour ce dernier un léger effet blindant au niveau du carbone C-5 et un petit déblindage sur le carbone C-7. Ces effets (de l'ordre du ppm) ne nous paraissent pas suffisamment significatifs pour en rechercher une interprétation basée sur les différences d'effets électroniques que présentent les fonctions phénol et éther de phénol. Les pics correspondant aux carbones C-8 et C-8a apparaissent vers 144 et 147 ppm mais n'ont pu être attribués de façon précise.

En ce qui concerne la chaîne latérale, les trois carbones méthyléniques génèrent des signaux compris entre 60 et 73 ppm. Le pic situé vers les champs faibles correspond au noyau intercalé entre l'hétérocycle et l'oxygène de la fonction éther (C-1') qui subit les effets déblindants combinés de ces groupes fonctionnels. Le signal présent vers 65 ppm sur le spectre a été attribué au carbone C-2' situé en  $\alpha'$  du pont éther tandis que l'atome C-3' résonne à des champs plus forts puisque l'effet déblindant d'un oxygène engagé dans une liaison éther est nettement supérieur à celui exercé par une fonction ester ou alcool (36d).

Nous remarquons également que le clivage de la fonction ester terminale se traduit par le blindage du carbone en  $\alpha$  de l'hydroxyle et le déblindage du noyau C-1'.

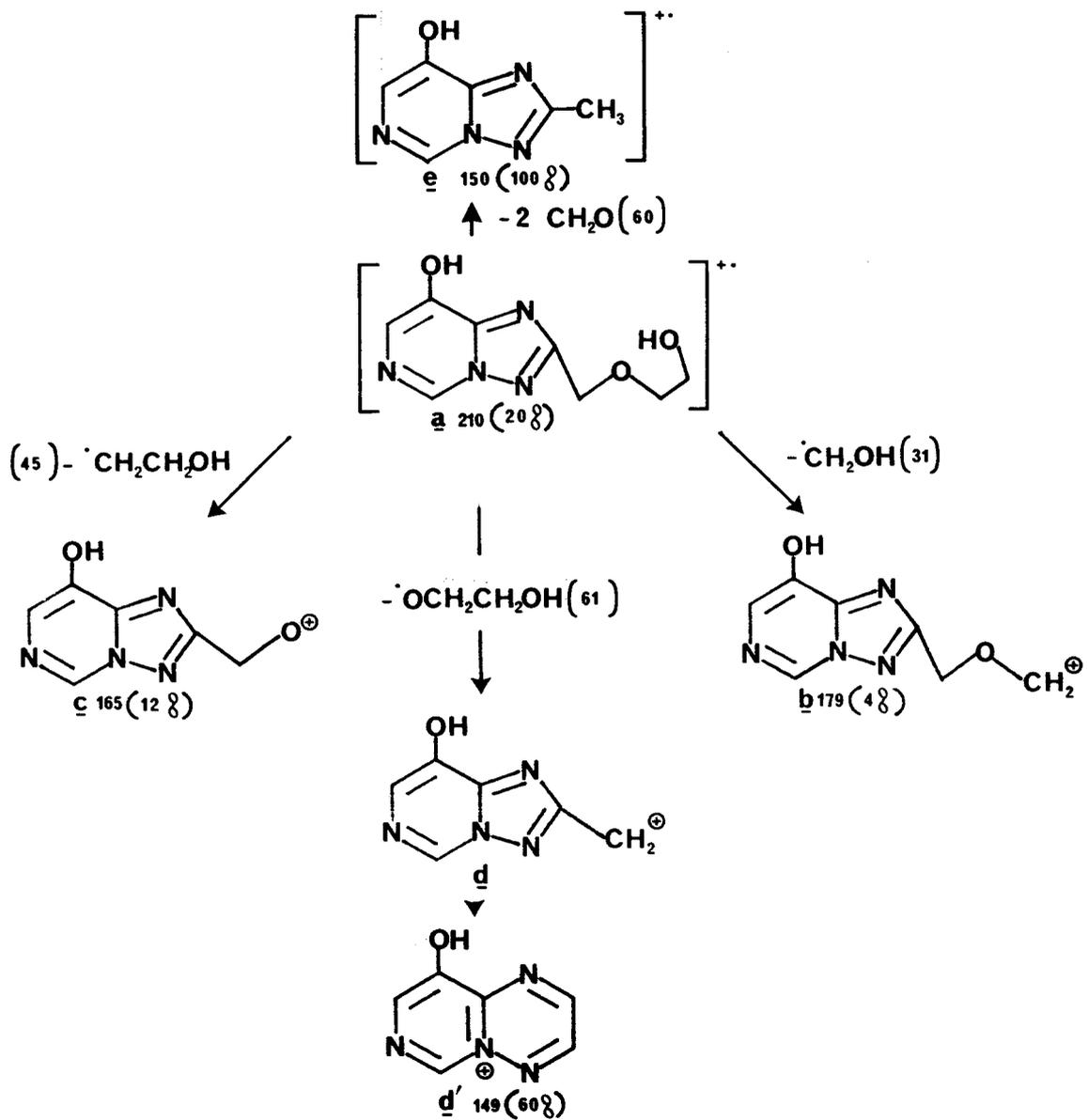
Le changement de valeur du déplacement chimique du carbone C-3' s'explique aisément en considérant le déblindage que provoque, au niveau du carbone porteur de la fonction, la transformation d'un alcool en un de ses esters (36d).

#### E) SPECTROMETRIE DE MASSE :

Les principales fragmentations observées pour les composés comportant le motif benzoyle et/ou benzyle 61 et 63 sont indiquées dans la partie



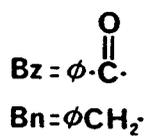
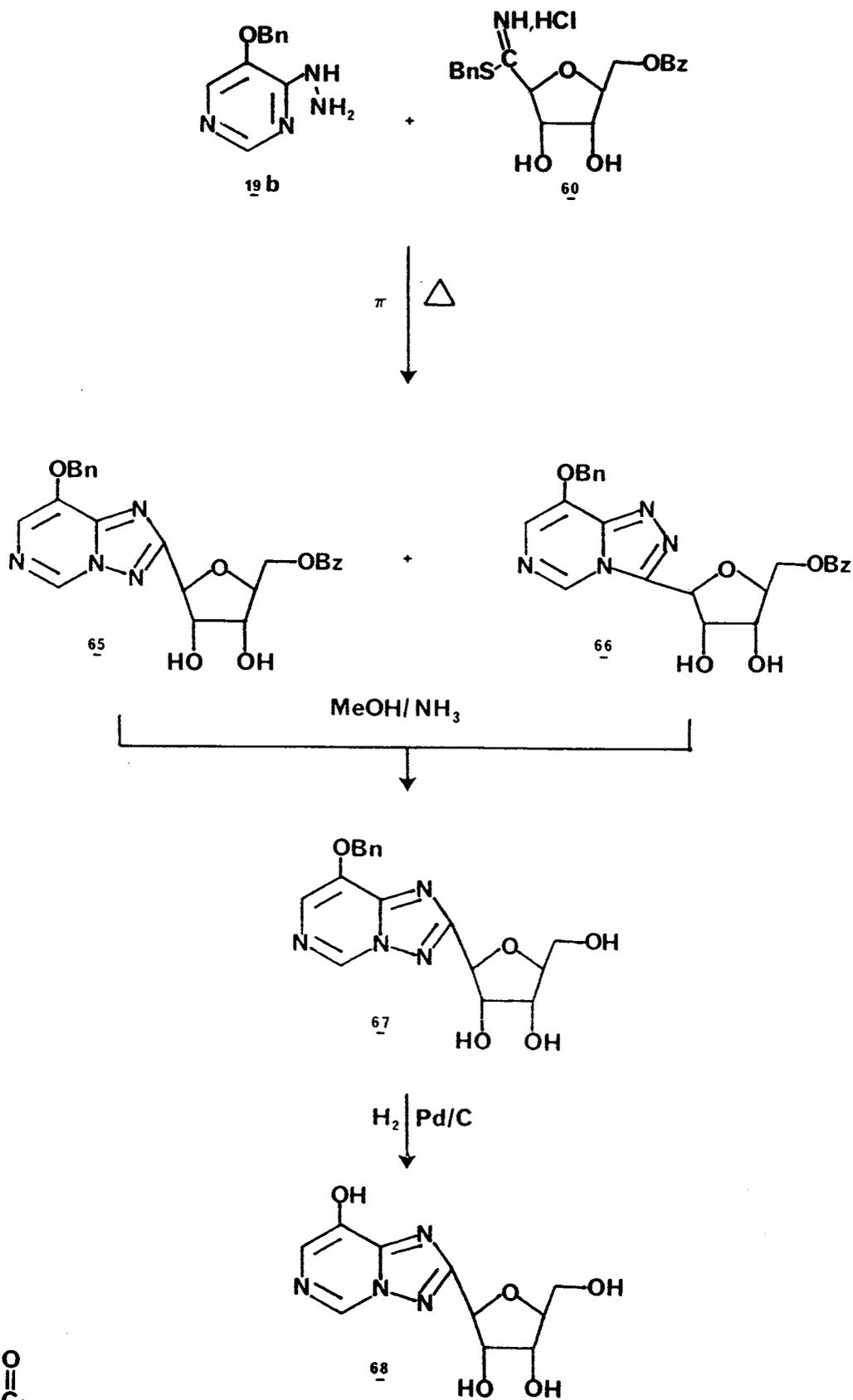
expérimentale. Pour le phéno1 64 nous avons résumé les principales séquences de clivage sur le schéma.



Le pic correspondant à l'ion moléculaire  $M^+$  a possède une intensité relative égale à 20 %. Nous observons la rupture de la liaison en  $\alpha$  du groupe hydroxyle (M-31) et la formation d'un cation de masse moléculaire égale à 179 (4 %) b. Les ruptures des liaisons en  $\alpha$  et  $\alpha'$  de l'atome d'oxygène de la fonction éther provoquent le départ de fragments de masse égale à 45 ( $C_2H_4OH$ ) et 61 ( $C_2H_5O_2$ ) conduisant respectivement à des ions ayant pour masse 165 (12 %) c et 149 (60 %) d. On peut rendre compte de l'importance de ce dernier pic en supposant un réarrangement, analogue à celui que subit l'ion benzyl en ion tropylium, conduisant ici à un ion présentant une structure aromatique bicyclique (d'). L'ion principal se situe à une valeur du rapport m/e égale à 150. Nous attribuons ce pic intense à l'ion moléculaire  $(B-CH_3)^+$  (e,  $m=B+15$ ), issu d'un réarrangement de l'ion moléculaire a avec élimination de deux molécules de formol.

#### V. SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE C-NUCLEOSIDES CONTENANT LE MOTIF RIBOFURANOSE :

Reprenant les conditions utilisées pour la synthèse des analogues acycliques précédemment décrits, nous avons condensé l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b avec le benzyloxy-5  $\beta$ -D-ribofuransylthioformimidate de benzyle 60 en solution dans la pyridine à une température de 80°C. Après passage du brut de réaction sur une colonne de silice (élution :  $CHCl_3/EtOH$ ) nous avons isolé les (benzyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofurannyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4)-triazolo(1,5-c)pyrimidine 65 et (benzyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofuransyl)-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 66. L'action du méthanol ammoniacal puis de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon sur le composé de la famille (1,5-c) nous permet d'obtenir successivement la  $\beta$ -D-ribofuransyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 67 et la  $\beta$ -D-ribofuransyl-2 hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 68. Dans le cas du dérivé (4,3-c) 66 la réaction de déprotection de l'hydroxyle-5' s'accompagne d'un processus de transposition de l'hétérocycle (DIMROTH) et le produit final possède la structure (1,5-c). On peut rendre compte de la facilité avec laquelle se produit le réarrangement par l'effet catalytique de la molécule d'ammoniac.



## VI. ETUDE STRUCTURALE :

### A) INFRAROUGE :

Les produits contenant le motif ester 65 et 66 sont caractérisés par la bande d'absorption du carbonyle, située vers  $1700-1720\text{ cm}^{-1}$ , qui disparaît du spectre des composés dont la fonction alcool primaire en position 5' a été libérée de son groupe protecteur (67 et 68). Les groupes hydroxyles sont mis en évidence à l'aide des larges bandes d'absorption que l'on observe dans la région  $3500-3000\text{ cm}^{-1}$  et même jusqu'à  $2500\text{ cm}^{-1}$  dans le cas du phénol 68 et qui montrent l'existence d'associations vraisemblablement intermoléculaires. Il existe également, sur le spectre des composés benzoylés 65 et 66, un pic plus fin qui émerge de cette large bande vers  $3500\text{ cm}^{-1}$  et que l'on peut attribuer aux vibrations des liaisons OH en 2' et 3' associées (32a).

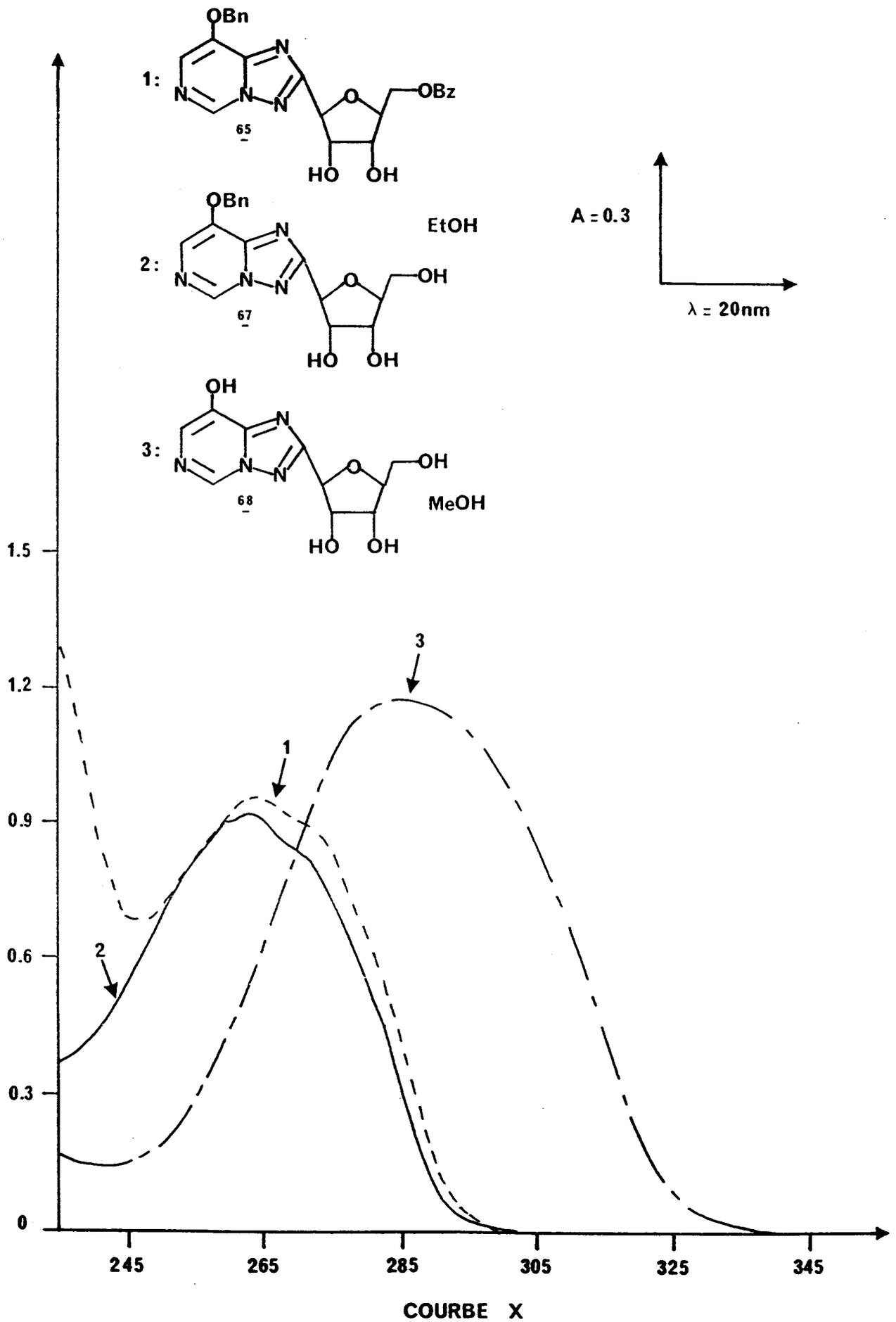
### B) ULTRAVIOLET :

Le produit dont l'hétérocycle appartient à la famille des triazolo(4,3-c)pyrimidines 66 présente un spectre UV dont la forme est en accord avec la structure proposée (22) (courbe IX). Pour les dérivés de la famille (1,5-c) nous retrouvons des résultats semblables à ceux obtenus au cours de l'étude des alcoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines (courbe X). En effet nous n'observons, sur les enregistrements relatifs à ces produits, qu'un seul maximum à 264 nm et la déprotection de la fonction phénol provoque un déplacement bathochrome de la bande d'absorption ( $\sim + 20\text{ nm}$ ) que l'on pointe à 283 nm (tableau 16).

### C) SPECTROMETRIE DE MASSE :

Pour les composés benzoylés 65 et 66, les principales fragmentations observées correspondent aux clivages des fonctions ester et éther benzylique présentes dans ces molécules. Les principaux pics ainsi que leur intensité relative sont indiqués en partie expérimentale.





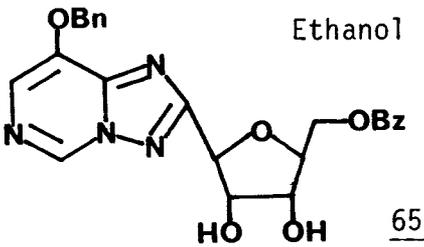
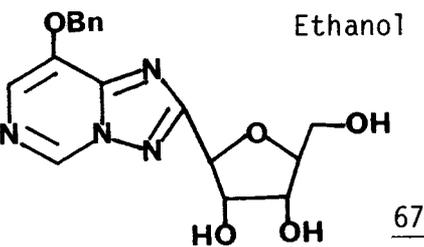
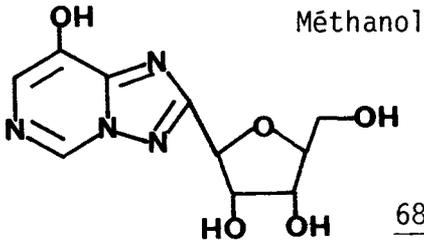
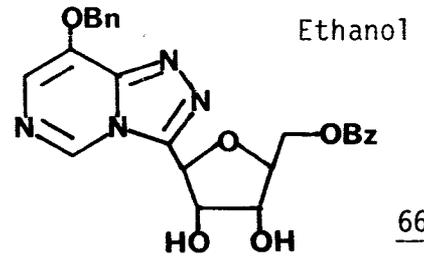
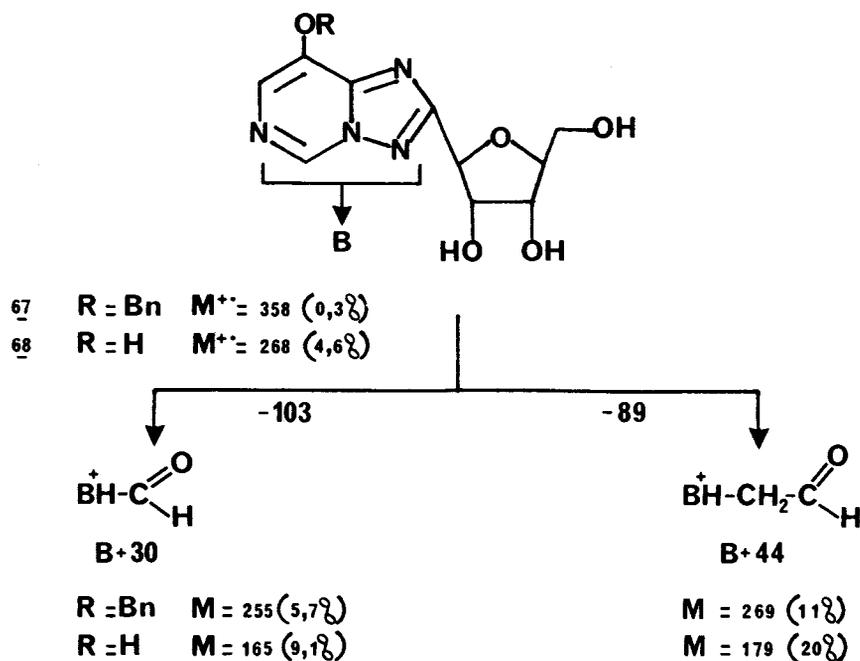
		Concentration $10^{-4}M$ :	
:	Bn = $\phi-CH_2$	Bz = $\phi-C(=O)-$	:
-----			
Composé	Solvant	$\lambda$ max ( $\epsilon$ )	
-----			
 <chem>Oc1nc2c(ncn2c1)O[C@@H]3C[C@@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](O)[C@H]3O</chem> <u>65</u>	Ethanol	264	(9110)
 <chem>Oc1nc2c(ncn2c1)O[C@@H]3C[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O</chem> <u>67</u>	Ethanol	264	(8780)
 <chem>Oc1nc2c(ncn2c1)O[C@@H]3C[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O</chem> <u>68</u>	Méthanol	283	(11100)
 <chem>Oc1nc2c(ncn2c1)O[C@@H]3C[C@@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](O)[C@H]3O</chem> <u>66</u>	Ethanol	265	(10000) inflexion 283

Tableau n° 16 : Maximums d'absorption et coefficients d'extinction molaire

Le composé débenzoylé au niveau de l'hydroxyle -5' 67 présente un pic d'intensité maximum à une valeur du rapport m/e égale à 91 et qui caractérise l'ion tropylium. Dans le cas de la  $\beta$ -D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8(1,2,4)-triazolo(1,5-c)pyrimidine le pic principal (100 %), situé à m/e = 57 est attribué à l'ion  $C_3H_5O^+$ . Les principaux modes de rupture observés pour ces composés sont résumés sur le schéma :



Si les pics majoritaires, pour les N-nucléosides, sont ceux correspondant aux ions B+H et B+H<sub>2</sub> issus de la rupture de la liaison N-glycosidique, la plus grande stabilité de la liaison carbone-carbone qui assure la jonction entre la base et le sucre dans les C-nucléosides limite le clivage des molécules à ce niveau (56).

L'ion provenant de la rupture des liaisons O-C<sub>4'</sub> et C<sub>1'</sub>-C<sub>2'</sub>, avec transfert d'un proton hydroxylique sur la base (BH<sup>+</sup>-CHO soit B+30) est caractéristique des C-ribonucléosides (57). De même le fragment BH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CHO déjà mentionné dans la littérature (51), et obtenu après coupure des liaisons O-C<sub>1'</sub> et C<sub>2'</sub>-C<sub>3'</sub>, confirme la structure C-nucléosidique des produits.



## D) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

Les spectres RMN<sup>1</sup>H des C-nucléosides étudiés ont été réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> et/ou le méthanol d<sub>4</sub>. Des expériences de découplage sélectif ou la réalisation de spectres à deux dimensions (RMN-2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY) nous ont permis d'attribuer l'ensemble des signaux observés aux protons correspondants. Le tableau n° 17 résume les résultats obtenus.

### 1. Etude de la partie hétéroaromatique :

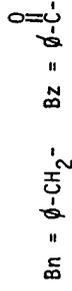
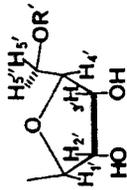
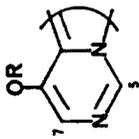
Pour les composés benzoylés et/ou benzylés, les signaux correspondant aux protons aromatiques apparaissent au delà de 7,2 ppm sous forme de multiplets.

L'intégrale de ces massifs correspond respectivement à cinq protons dans le cas du produit partiellement déprotégé 67 et pour dix protons dans celui du dérivé 65 doublement protégé sur les hydroxyles-5' et -8. Quand au C-nucléoside de la série (4,3-c) 66, ses hydrogènes benzéniques apparaissent sous forme d'un multiplet dont l'intensité relative est égale à 11 unités par suite du recouvrement avec le signal du proton hétéroaromatique H-7.

Les spectres des hétérocycles substitués en position -8 par le groupe benzyloxy présentent un signal vers 5,3-5,4 ppm que l'on attribue aux protons du carbone méthylénique (intensité relative = 2), et qui apparaît sous forme de singulet pour les composés 65 et 67 et comme une paire de doublets (J = 11,6 Hz) dans le cas du dérivé appartenant à la famille des triazolo(4,3-c)pyrimidines 66. Ce couplage de 11,6 Hz, dont la valeur indique qu'il s'agit d'un couplage géminé, traduit la non équivalence des protons portés par le carbone méthylénique (H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>) (58, 59). Pour rendre compte de cette différence on peut avancer l'hypothèse de l'existence d'une conformation privilégiée, au niveau de ce groupe benzyle, éventuellement favorisée par la présence du groupe glycosylique chiral (60).

Les hydrogènes hétéroaromatiques comme le proton H-5 de la (benzyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine résonnent vers les champs faibles (8,91 ppm) et génèrent des signaux singulets.

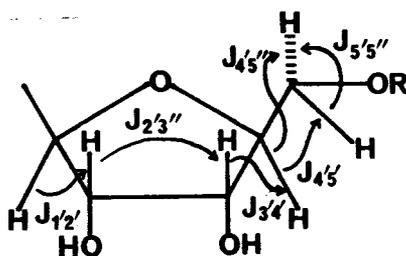
En série (1,5-c) nous retrouvons les pics correspondant aux protons H-5 à 9,35 et 9,45 ppm et H-7 à 8,09 et 8,05 ppm respectivement pour la (benzyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 65 et la β-D-ribofuranosyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 67. Quant au phénol 68, les noyaux H-5 et H-7 subissent l'effet blindant du



Composé	Solvant	H-5	H-7	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	-CH <sub>2</sub> -	φ
 66	DMSO, D <sub>2</sub> O	8,91	noyé dans le	5,46	4,89	4,27	4,27	4,25	4,63	H <sub>a</sub> H <sub>b</sub>	7,36-7,58
		s	massif à	d	dd	m	m	m	d	5,26 5,32	m
 65	DMSO, D <sub>2</sub> O	9,35		5,0	4,44	4,28	4,22	4,38	4,52		7,40-8,0
		s	s	d	t	t	m	dd	dd	s	s
 67	DMSO, D <sub>2</sub> O	9,45		4,88	4,30	4,05	3,90	3,45	3,55		7,35-7,55
		s	s	d	t	t	q	dd	dd	s	s
 68	MeOH	8,98		5,04	4,36	4,23	4,06	3,69	3,85		
		s	s	d	t	t	m	dd	dd		
 69	DMSO, D <sub>2</sub> O	9,10		-	-	-	-	-	-		
		s	s	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau n° 17 : RMN<sup>1</sup>H des C-nucléosides

s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, dd : doublet dédoublé, m : multiplet, dt : double triplet



Composé	Solvant	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$	$J_{4'5'}$	$J_{4'5''}$	$J_{5'5''}$
<u>66</u>	DMSO	3	4,5	NR	NR	3	12,6
	MeOH	2,2	4,6	7,6	2,5	NR	12,4
<u>65</u>	DMSO	4,52	4,52	5,65	4,52	2,83	11,87
	MeOH	3,9	NR	NR	NR	3,2	11,9
<u>67</u>	DMSO	5,65	5,09	4,80	5,37	4,52	11,59
<u>68</u>	MeOH	5,6	5	5	4,5	3,1	12,2

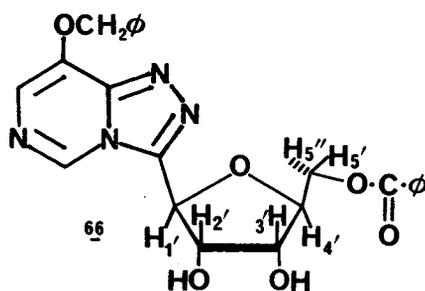
Tableau 18 : Constantes de couplage en Hz

NR : non résolu

groupe hydroxyle en position -8 et le spectre du composé présente deux singulets à 9,10 et 7,61 ppm. Tous ces résultats sont en accord avec ceux observés dans le cas des alcoxy-8 triazolopyrimidines précédemment étudiées.

## 2. Etude de la partie osidique de la molécule :

- \* (benzyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo-(4,3-c)pyrimidine 66



En solution dans le diméthylsulfoxyde d<sub>6</sub> :

Le doublet ( $J = 3\text{Hz}$ ) placé à 5,46 ppm (intensité relative = 1) est attribué au proton anomérique qui n'est couplé qu'avec le proton H-2'. Ce dernier donne lieu à un doublet dédoublé (3Hz/1,5Hz) que l'on situe à 4,89 ppm grâce à la tâche de corrélation existant sur le spectre 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H. De la même façon, nous pouvons repérer le proton H-3' qui se fond dans un massif s'intégrant pour deux atomes d'hydrogène et apparaissant à 4,27 ppm. Un doublet dédoublé (3Hz/12,6Hz ; intensité relative = 1H) situé à 4,63 ppm correspond à l'un des deux protons du groupe méthylène exocyclique, soit H-5". En effet, la valeur élevée de la constante de couplage  $J = 12,6\text{ Hz}$  ne peut s'interpréter que si l'on envisage un couplage géminé pour cet atome. En utilisant une nouvelle fois les informations fournies par le spectre 2D, nous repérons le second proton de ce méthylène, soit H-5', à 4,25 ppm. Il résulte des attributions précédentes que le signal du proton H-4' est alors confondu avec le signal du proton H-3' au sein du multiplet présent à 4,27 ppm.

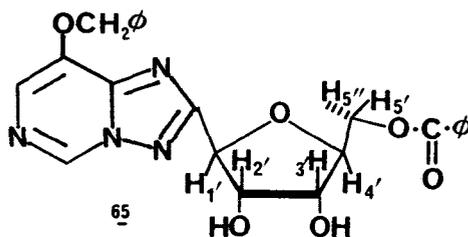
En solution dans le méthanol  $d_4$  :

Ici nous n'avons pas réalisé de spectres à deux dimensions mais les attributions des différents signaux ont pu être effectuées sur la base des constantes de couplage observées.

Le proton anomérique H-1' apparaît sous forme de doublet à 5,47 ppm ( $J = 2,2\text{Hz}$ ). Les protons H-5' et H-5'' sont facilement repérables par leur constante de couplage élevée (12,4 Hz), et nous les situons à 4,21 et 4,86 ppm. Le massif le plus complexe (1 paire de triplets) est attribué au proton H-4' (4,36 ppm) qui est couplé simultanément à H-3', H-5' et H-5''. Grâce à l'analyse des constantes de couplage, les doublets dédoublés présents à 5,13 ppm (2,2 Hz / 4,6 Hz) et 4,46 ppm (4,6 Hz / 7,6 Hz) sont associés respectivement aux protons H-2' et H-3'. En effet, la petite constante de couplage du proton anomérique H-1' (2,2 Hz) se retrouve dans le multiplet situé à 5,13 ppm.

Comparativement au spectre réalisé en solution dans le DMSO, on observe la différenciation des signaux de H-3' et H-4' qui étaient précédemment confondus.

\* (benzoyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c) pyrimidine 65 :



En solution dans le diméthylsulfoxyde  $d_6$  :

Le proton anomérique apparaît à 5,0 ppm sous forme de doublet ( $J = 4,5\text{ Hz}$ ). Les protons H-5' et H-5'' qui sont fortement couplés entre eux ( $J = 11,9\text{ Hz}$ ) et plus faiblement avec H-4' apparaissent sous forme de doublets dédoublés à 4,38 ppm ( $J_{H5'-H4'} = 4,52\text{ Hz}$ ) et 4,52 ppm ( $J_{H5''-H4'} = 2,83\text{ Hz}$ ). Le multiplet le plus complexe (4,22 ppm) est attribué à H-4' et l'analyse de celui-ci nous permet de retrouver les constantes de couplage  $J_{H4'-H5'}$  (4,52 Hz),  $J_{H4'-H5''}$

(2,83 Hz) et  $J_{H4'-H3'}$  (5,65 Hz). Le spectre 2D  $^1H-^1H$  confirme les résultats précédemment énoncés et nous indique également, par la tâche de corrélation qui relie les noyaux H-1' et H-2', que ce dernier génère un triplet à 4,44 ppm. Le dernier signal, non encore attribué, est un triplet situé à 4,28 ppm et qui correspond donc au proton H-3'.

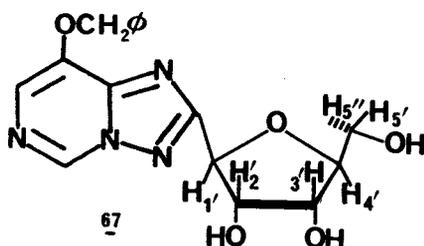
En solution dans le méthanol  $d_4$  :

Le proton anomérique génère un doublet ( $J = 3,9$  Hz) à 5,13 ppm. Un multiplet complexe situé à 4,31-4,34 ppm et s'intégrant pour un proton est attribué à H-4'.

On observe également, sur le spectre, un doublet dédoublé présentant une forte constante de couplage ( $J = 11,9$  Hz) ; ce signal correspond au proton H-5'' qui apparaît à 4,71 ppm. Un second doublet dédoublé, situé à 4,61 ppm et dont une des constantes de couplage est égale à 3,9 Hz, est attribué au proton H-2'. Les noyaux H-3' et H-5' apparaissent sous forme d'un multiplet dont l'intensité correspond à deux protons entre 4,41 et 4,47 ppm.

La comparaison des spectres des dérivés totalement protégés 65 et 66, correspondant aux deux séries hétérocycliques, montre que les différences de déplacement chimique les plus significatives apparaissent au niveau des protons H-1' et H-2'. Ce résultat paraît logique du fait que c'est le carbone 1' qui assure la jonction avec la partie hétéroaromatique, laquelle diffère dans les deux séries.

\*  $\beta$ -D-ribofuranosyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 67



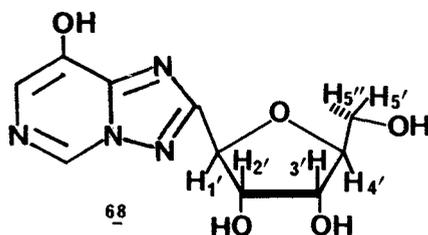
En solution dans le diméthylsulfoxyde  $d_6$  :

Parmi les cinq noyaux hydrogènes osidiques, le proton anomérique est le plus déblindé et nous retrouvons le doublet correspondant à 4,88 ppm. Les protons H-5' et H-5'', fortement couplés entre eux ( $J = 11,6$  Hz) apparaissent à 3,45 et 3,55 ppm sous forme de doublets dédoublés. Un quadruplet, situé à 3,90 ppm, est attribué au noyau H-4'. Nous pouvons encore observer, sur le spectre, deux triplets à 4,05 et 4,30 ppm et que l'on associe respectivement aux protons H-3' et H-2'. Ces résultats ont été confirmés par des expériences d'irradiation sélective.

Nous n'avons pas enregistré de spectre du produit 67 en solution dans le méthanol du fait de son insolubilité dans ce solvant.

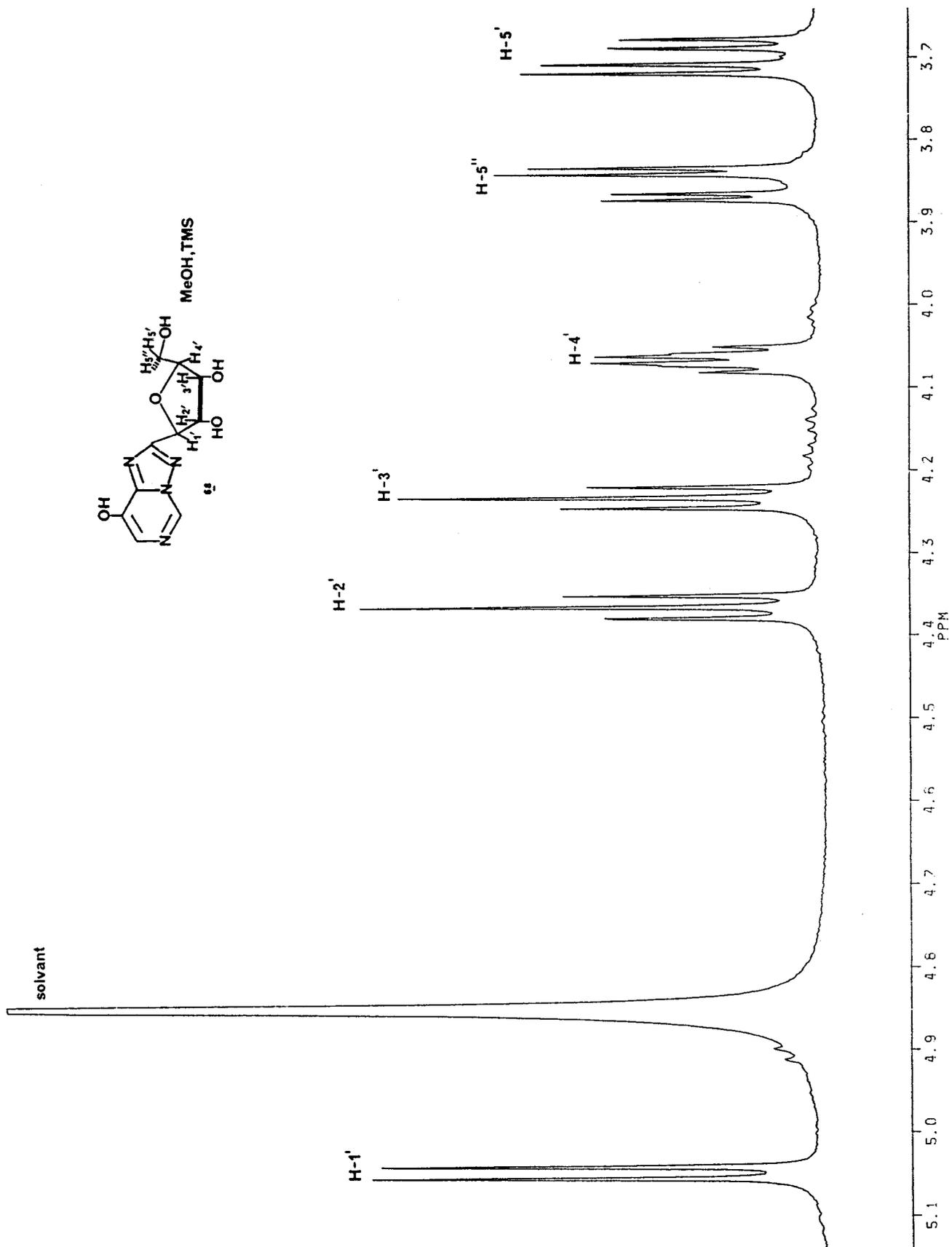
La comparaison avec le spectre du dérivé 65 montre que la libération de la fonction alcool primaire à partir de son benzoate s'accompagne d'un blindage de l'ordre du ppm au niveau des protons H-5' et H-5'' situés en  $\alpha$ .

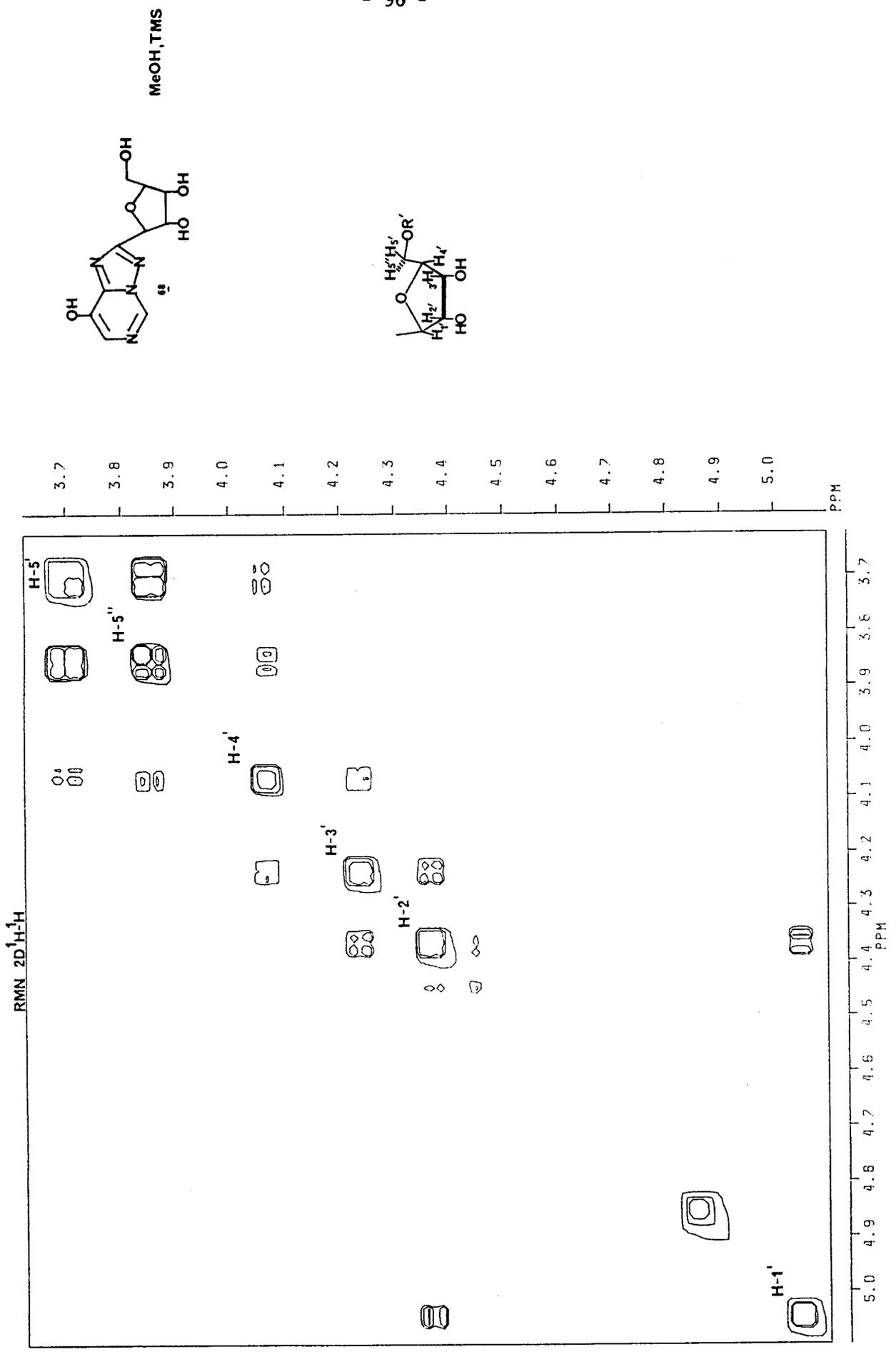
\*  $\beta$ -D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines 68



En solution dans le méthanol  $d_4$  :

Comme dans les cas précédemment étudiés, nous retrouvons le signal correspondant au proton anomérique à 5,04 ppm sous forme de doublet. Les doublets dédoublés, situés à 3,85 et 3,69 ppm, sont attribués aux protons H-5'' et H-5' en raison de la forte constante de couplage observée (12,2 Hz). Le proton H-4' apparaît sous la forme d'un multiplet complexe centré sur 4,06 ppm, tandis que les noyaux H-2' et H-3' sont représentés par des triplets à 4,36 et 4,23 ppm. Ces attributions sont confirmées par les résultats obtenus en RMN-2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ .





## E) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

L'ensemble des résultats a été résumé dans le tableau 19. L'interprétation des spectres a été facilitée par l'utilisation des techniques de RMN 2D de corrélation  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  et de D.E.P.T. 135°.

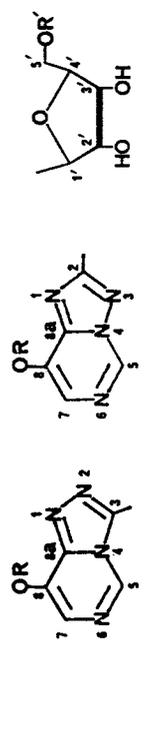
L'attribution des déplacements chimiques, des carbones appartenant au noyau phényle du motif benzyloxy-8, a pu être partiellement réalisée en s'inspirant des résultats obtenus en série benzyloxy-8 triazolopyrimidine. De même, pour les composés benzoylés 65 et 66, seul le carbone de la fonction carbonyle et le noyau situé en position para de ce groupe ont pu être formellement identifiés ; les autres signaux présentent des déplacements trop voisins pour permettre une attribution univoque.

Dans le cas de la (benzoyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8(1,2,4)-triazolo(4,3-c)pyrimidine 66, comme dans celui des méthyl-3 alcoxy-8 triazolo(4,3-c)pyrimidines 28 et 33 déjà étudiées, le carbone C-3 donne lieu à un signal situé entre 140 et 145 ppm que nous ne pouvons distinguer des pics correspondant aux carbones C-8 et C-8a.

Le noyau C-5 génère un signal à 131,5 ppm et le pic du carbone C-7 apparaît à 119,59 ppm. Ces atomes ne sont porteurs que d'un seul atome d'hydrogène, comme nous le confirme le spectre D.E.P.T.

Les carbones osidiques, ainsi que le carbone méthylénique du groupe benzyloxy, apparaissent entre 60 et 81 ppm. Conformément aux résultats relevés dans la littérature (17), nous avons attribué le signal le plus déblindé (80,5 ppm) à C-4' et le plus blindé (62,8 ppm) à C-5'. Ces attributions seront confirmées par la technique de RMN-2D  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  que nous avons utilisée en série (1,5-c), laquelle nous a permis d'assigner également les signaux apparaissant à 76,7, 73,0 et 70,7 ppm respectivement aux carbones C-1', C-2' et C-3'. Le spectre D.E.P.T. nous permet de différencier les pics situés à 70,7 ppm (C-3') et 70,65 ppm que nous attribuons au carbone du groupe  $\text{CH}_2$  du substituant benzyloxy. Il nous permet également de confirmer le caractère méthylénique du noyau dont le signal est situé à 62,8 ppm (C-5').

En relevant les tâches de corrélation présentes sur le spectre 2D  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  de la (benzoyloxy-5'  $\beta$ -D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)-pyrimidine 65 nous associons, sans ambiguïté, les carbones C-5 et C-7 aux signaux apparaissant respectivement à 134,6 et 124,7 ppm. Par analogie avec



Bn =  $\beta$ -CH<sub>2</sub>    Bz =  $\beta$ -C(=O)-

Composé	Solvant	C-5	C-7	C-8	C-8a	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
	DMSO	131,5	119,59	142,4 ou 144,7	145,3	76,7	73,0	70,7	80,8	62,8
	DMSO	134,6	124,7	143,8 ou 146,7	146,7	78,83	74,48	71,42	81,02	64,35
	DMSO	134,71	124,8	143,74 ou 146,64	146,64	78,03	74,85	71,19	85,06	61,97
	MeOH	132,04	127,7	150,3 ou 148,4	148,4	80,22	77,39	72,68	86,95	63,34

Tableau n° 19 : RMN<sup>13</sup>C des C-nucléosides

66 : Benzoyl, para 133,06 puis 128,48, 128,73, C=O 165,05 ; benzyl, méthylène 70,65, ipso 135,4, ortho 128,12, méta 128,43, para 128,34.

65 : Benzoyl, para 133,12, ipso 129,35 ; C=O 165,42 ; benzyl, méthylène 71,11, ipso 135,35 puis 128,30, 128,42, 128,47, 128,95.

67 : Benzyl : méthylène 71,06, ipso 135,4, ortho 128,19, méta 128,47, para 128,35.

les résultats obtenus lors de l'étude RMN des alcoxy-8(1,2,4)-triazolo(1,5-c)pyrimidines, nous pouvons attribuer les signaux situés à 143,8 et 146,7 ppm aux carbones C-8 et C-8a (sans pouvoir les discerner) et le signal à 165,42 ppm au carbone C-2. On notera que cette dernière valeur est très proche du déplacement observé (165,05 ppm) pour le carbone du carbonyle du groupe benzoyle, dans le dérivé 66 précédent, de sorte que les signaux de C-2 et du carbonyle apparaissent confondus en un signal unique dans le spectre du dérivé 65.

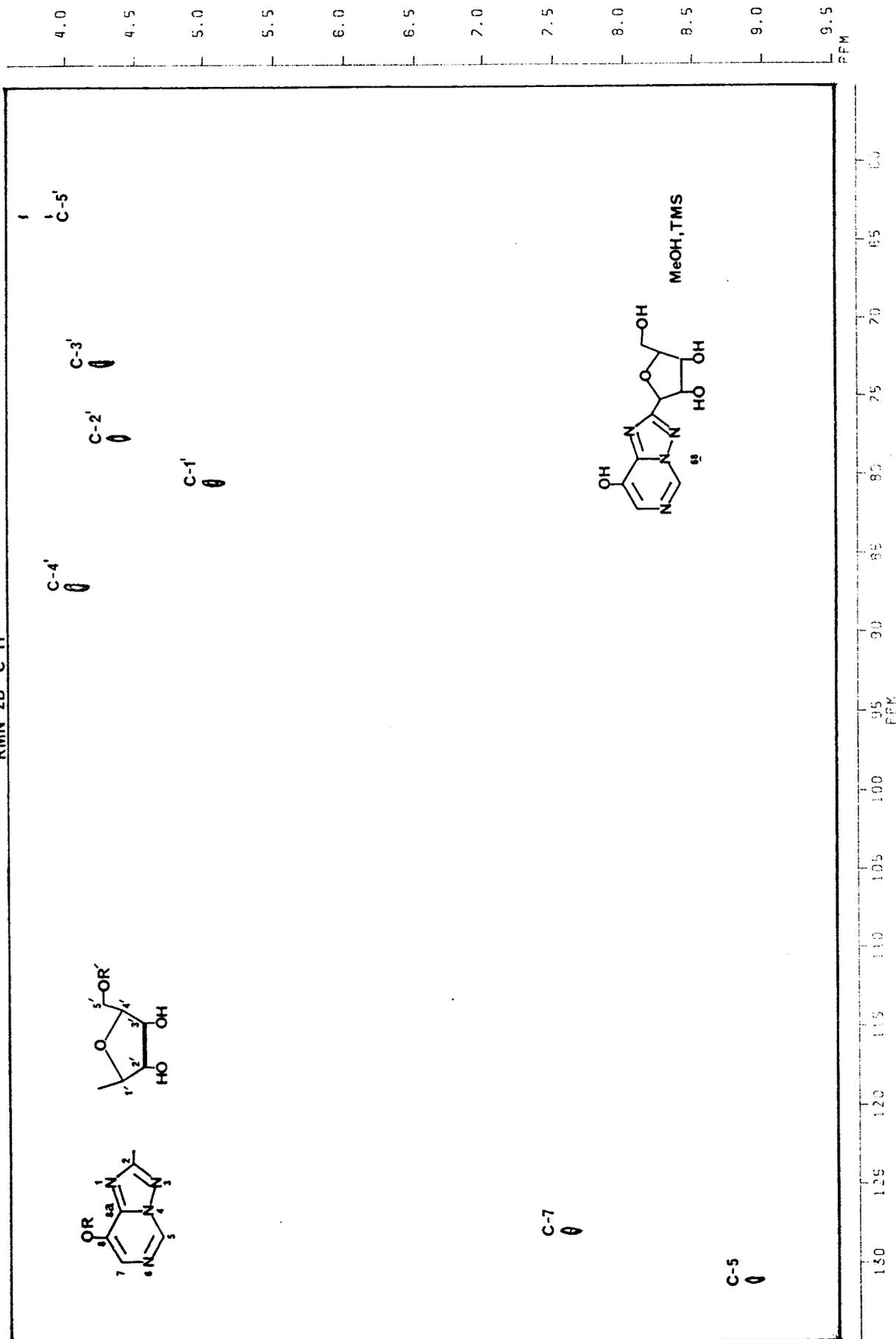
Nous relevons également, sur le spectre, six pics entre 64 et 81 ppm dont un à 71,11 ppm correspondant à un carbone méthylénique (D.E.P.T. 135°) et que nous attribuons au CH<sub>2</sub> du substituant benzyloxy-8. Comme nous l'avons indiqué précédemment, le carbone C-4' est le plus déblindé (81,02 ppm) et C-5' le plus blindé (64,35 ppm) des noyaux appartenant au fragment osidique. L'analyse des taches de corrélation du spectre 2D <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H nous permet d'attribuer les trois autres signaux situés à 78,83, 74,48, 71,42, respectivement aux carbones C-1', C-2' et C-3'.

En ce qui concerne la β-D-ribofuranosyl-2 benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 67, le pic du carbone C-2 apparaît à 165,91 ppm tandis que les carbones C-5 et C-7 sont mis en évidence, sur le spectre D.E.P.T., respectivement à 134,7 et 124,8 ppm. Les noyaux C-8 et C-8a sont associés aux signaux présents à 143,7 et 146,6 ppm, sans attribution précise. Nous retrouvons le signal du CH<sub>2</sub> appartenant au groupe benzyloxy-8 à 71,06 ppm sur le spectre D.E.P.T.. Parmi les cinq noyaux de la partie osidique, C-5' résonne vers les champs plus forts (61,97 ppm) et C-4' est le plus déblindé (85,06 ppm). Par analogie avec le composé benzoylé 65 précédemment étudié, et en s'appuyant sur les données de la littérature (17), nous avons attribué les signaux à 78,03, 74,85 et 71,19 ppm respectivement aux carbones C-1', C-2' et C-3'.

Le présence d'une fonction phénol libre, en position -8 sur la base hétérocyclique de l'analogue de C-nucléoside totalement déprotégé 68, induit un effet blindant sur les carbones C-7 et C-5, et nous retrouvons les signaux correspondant à ces noyaux respectivement à 127,7 et 132,04 ppm.

L'atome de carbone C-2, assurant la liaison glycosilique, est caractérisé par un pic à 166,7 ppm tandis que C-8 et C-8a sont associés aux signaux présents à 150,3 et 148,4 ppm, sans attribution précise. Le fragment ribofuranosyle de la molécule est mis en évidence par cinq pics intenses, situés entre 63 et 87 ppm. Le noyau C-5' est le plus blindé (63,34 ppm) et C-4' le plus déblindé (86,95 ppm). Conformément aux résultats obtenus

RMN 2D <sup>13</sup>C-H



précédemment, nous avons attribué les pics présents à 72,68, 77,39 et 80,22 ppm respectivement aux carbones C-3', C-2' et C-1'. Ces résultats sont confirmés par le spectre de corrélation  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ .

## VII. CONCLUSION :

La condensation de l'imidate 54 ou du thioimidate 55 avec l'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b nous a permis de préparer des analogues de C-nucléosides dont la partie glycosylique est une chaîne  $\beta$ -hydroxyéthoxyméthylénique et la base un hétérocycle de la série des (1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidines substitué sur le sommet -8. Ces produits que l'on nomme communément acyclo C-nucléosides présentent souvent des propriétés biologiques intéressantes et sont considérés comme des antiviraux potentiels, au même titre que les nucléosides cycliques correspondants.

De plus, nous avons pu étendre la méthode de synthèse précédente à la préparation d'analogues de C-nucléosides triazolopyrimidiniques possédant le motif ribofuranosyle.

La facilité avec laquelle se produit le réarrangement de DIMROTH ne nous permet d'obtenir, finalement, que les dérivés de la série (1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine. Notons toutefois que nous avons pu isoler, sous forme protégée, un dérivé C-ribofuranosylé en série (1,2,4)triazolo(4,3-c)-pyrimidine.

C O N C L U S I O N

Au cours du présent travail nous avons réalisé la synthèse et l'étude structurale de nouveaux phénols hétérocycliques et de dérivés susceptibles de présenter une activité pharmacologique.

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 complexantes. 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 ce réarrangement est d'autant plus facile que le substituant alcoyle est moins encombrant et que le cycle triazole n'est pas substitué.

L'hydrogénéolyse des éthers benzylques 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 établie principalement par spectroscopie UV et par résonance magnétique nucléaire du proton.

L'étude en UV réalisée à différents pH ne permet pas de conclure quant à l'existence d'une forme zwitterionique prépondérante en solution pour ces deux dérivés hydroxylés.

La méthode de synthèse mise en oeuvre pour la préparation des éthers précurseurs de ces nouveaux phénols, a pu être généralisée à l'obtention de dérivés nitrés en position-8 par condensation de l'orthoformiate d'éthyle avec des hydrazino-4 nitro-5 pyrimidines.

De plus nous avons étendu la méthode précédente à des agents de cyclisation autres que les orthoesters, comme les imidates ou les thioimidates, ce qui nous a permis d'accéder à des analogues de C-nucléosides

présentant des parentés structurales avec l'inosine ou avec des agents antiviraux. Dans ce domaine nous avons obtenu des structures dans lesquelles le motif benzyloxy-8 ou hydroxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine est substitué au niveau du sommet -2 par une chaîne  $\beta$ -hydroxyéthoxyméthyle ou  $\beta$ -D-ribofuranosyle.

Les structures de ces dérivés ont été établies par l'utilisation conjointe des différentes spectroscopies IR, UV, RMN ainsi que par spectrométrie de masse.

L'utilisation de la RMN à haut champ jointe aux techniques de corrélation nous a permis d'effectuer l'attribution des déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  dans ces deux séries d'hétérocycles condensés.

En résumé, en condensant des hydrazino-4 pyrimidines diversement substitués en -5 avec des réactifs de cyclisation variés comme les orthoesters, les imidates et les thioimidates nous avons pu préparer, en série (1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines, deux nouveaux phénols hétérocycliques, ainsi que des analogues de C-nucléosides dérivés de ces structures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaires à l'aide d'un appareil BUCHI SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur les appareils PERKIN-ELMER 337, BECKMANN ACCULAB 1 ou PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide.

Les spectres ultraviolets ont été obtenus à l'aide de l'appareil BECKMANN 5270.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un appareil BRUKER WP 60 (RMN<sup>1</sup>H, 60 MHz), ou sur les spectromètres BRUKER WP 80 (RMN<sup>1</sup>H, 80 MHz et <sup>13</sup>C, 20 MHz) et A.M. 400 WB (<sup>1</sup>H, 400 MHz ; <sup>13</sup>C, 100 MHz ; D.E.P.T., COSY, 2D<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C).

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au T.M.S. (tétraméthylsilane). Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; dd = doublet dédoublé ; m = multiplet.

Le service de spectrométrie de masse du Centre Commun de Mesure a réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10 (70 ev.).

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le service de Microanalyse du C.N.R.S.

## PREPARATION D'HYDRAZINO-4 ALCOXY-5 PYRIMIDINES

### Benzyloxyacétate de benzyle :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 50 % ; les produits de départ utilisés sont l'alcool benzylique et le bromacétate d'éthyle. La transestérification est favorisée par distillation de l'alcool éthylique formé au cours de la réaction.

$$Eb_{0,2} = 145-155^{\circ}C$$

IR (liquide, KBr)  $\bar{\nu}$  : 3060, 3030  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CH aromatique) ; 1755  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O ester).

RMN<sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4,21 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-O) ; 4,62 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O) ; 5,21 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O-C(=O)) ; 7,36 (d, 10H, phényles).

### Mercapto-2 hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine 16a :

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 40 %.

F (décomposition) = 240°C (litt. (23) 280-281°C (décomposition))

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3280  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH phénol) ; 2840  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CH-CH<sub>3</sub>) ; 1680  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O  $\alpha$ -pyridone) ; 1255  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CO asym. éther) ; 1230  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CO phénol).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 7,2 (s, 1H, cycle) ; 12,5 (s élargi, 2H, SH et OH, échange avec D<sub>2</sub>O).

SM : M<sup>+</sup> 158 (100 %) ; M<sup>+</sup>+1 159 (5,7 %) ; M<sup>+</sup>+2 160 (5 %) ; 129 (8,4 %) perte de CO puis H<sup>+</sup>.

Hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine 17a :

Ce composé a été préparé, à partir de 16a, suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 50 %.

F = 123°C (Litt. (23) 210-211°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3200-2800  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ OH, phénol) ; 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O,  $\alpha$ -pyridone) ; 1270  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CO, asym., éther).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 7,55 (s, 1H, cycle) ; 7,85 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 126 (72 %) ; 97 (100 %) perte de CO puis H ; 83 (5,9 %) perte de CH<sub>3</sub> et CO.

Chloro-4 méthoxy-5 pyrimidine 18a :

Ce composé a été préparé à partir de 17a suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23). Du fait de son instabilité le produit brut est utilisé directement pour la synthèse de 19a.

Hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine 19a :

Ce composé a été préparé à partir de 18a suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 47 %.

F = 184-185°C (Litt. (23) 184-185°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3300 et 3200  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH, hydrazine).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,82 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,05 (s large, 2,5, NH-NH<sub>2</sub>, échange avec D<sub>2</sub>O) ; 7,75 (s, 1H, cycle) ; 8,15 (s large à la base, 1,5 H, cycle + imine).

SM :  $M^+$  140 (72 %) ;  $M^{+1}$  141 (6 %) ; 125 (30 %) perte de  $CH_3$  puis 97 (9,5 %) perte de CO.

Mercapto-2 hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine 16b :

Ce composé a été préparé à partir du benzyloxyacétate de benzyle suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 60 %.

F (décomposition) = 228°C (Litt. (23) 230-232°C (décomposition))

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3220  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH, phénol) ; 1670  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O,  $\alpha$ -pyridone) ; 1270  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CO, asym., éther) ; 1240  $cm^{-1}$  ( $\nu$  CO, phénol).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5,5 (s, 2H,  $-CH_2-$ ) ; 7,65 (s, 1H, cycle) ; 7,92 (s, 5H, phényle) ; 12,9 (s large, 2H, SH et OH, échange avec  $D_2O$ ).

SM :  $M^+$  234 (11 %) ;  $M^{+1}$  235 (1,3 %) ;  $M^{+2}$  236 (0,5 %) ; 91 (100 %)  $\emptyset-CH_2^+$ .

Hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine 17b :

Ce composé a été préparé à partir de 16b suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23) avec un rendement de 30 %.

F = 92-94°C (Litt. (23) 87-90°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3410  $cm^{-1}$  ( $\nu$  OH, phénol) ; 1660  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O,  $\alpha$ -pyridone).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5,07 (s, 2H,  $-CH_2-$ ) ; 7,42 (s, 5H, phényle) ; 7,63 (s, 1H, cycle) ; 7,86 (s, 1H, cycle).

SM :  $M^+$  202 (20 %) ; 112 (6,2 %) perte de  $\emptyset-CH_2$  et +H ; 91 (100 %)  $\emptyset-CH_2^+$ .

Chloro-4 benzyloxy-5 pyrimidine 18b :

Ce composé a été préparé à partir de 17b suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (23). Le produit instable est utilisé directement pour la synthèse de 19b.

Hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b :

Ce composé a été préparé à partir de 18b suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll. (24) avec un rendement de 50 %.

F = 122-123°C (Litt. (24) 122-123°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3350 et 3290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH, hydrazine) ; 3020  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2890  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aliphatique).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,82 (s large, 2,5H, NH-NH<sub>2</sub>, échange avec D<sub>2</sub>O) ; 5,2 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7,20-7,68 (m, 5H, phényle) ; 7,8 (s, 1H, cycle) ; 8,15 (s, large à la base, 1,5H, cycle + imine).

SM : M<sup>+</sup> 216 (6,2 %) ; 125 (8,2 %) perte de  $\phi\text{CH}_2$  ; 91 (100 %)  $\phi\text{-CH}_2^+$ .

PREPARATION D'HYDRAZINO-4 NITRO-5 PYRIMIDINES

Dihydroxy-4,6 Pyrimidine 20 :

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par Kh FEL'MAN et Coll. (25) avec un rendement de 40 %.

F (décomposition) = 240°C (Litt. (25) 300°C (décomposition))

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3300-2200  $\text{cm}^{-1}$  (large bande  $\nu$  OH, phénol).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm : 4,28 (s aplati, 1H, NH α-pyridone, échange avec D<sub>2</sub>O) ; 6,19 (s, 1H, cycle) ; 8,94 (s, 1H, cycle) ; 12,57 (s aplati, 1H, OH, échange avec D<sub>2</sub>O).

SM : M<sup>+</sup> 112 (100 %) ; 84 (26 %) perte de CO.

### Dihydroxy-4,6 nitro-5 pyrimidine 21 :

Ce composé a été préparé à partir de 20 suivant la méthode proposée par BOON et Coll. (26) avec un rendement de 92 %.

F = 320°C (Litt. (26) > 300°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3300-2500 cm<sup>-1</sup> (large  $\nu$ OH, phénol) ; 1740-1650 cm<sup>-1</sup> (large, intense, multiple, forme α-pyridone).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm : 8,75 (s, 1H, cycle) ; 11,75 (s très élargi, OH, échange avec D<sub>2</sub>O).

SM : M<sup>+</sup> 157 (61 %) ; 111 (1,3 %) perte de NO<sub>2</sub> ; 127 (26 %) perte de NO.

### Dichloro-4,6 nitro-5 pyrimidine 22 :

Ce composé a été préparé à partir de 21 suivant la méthode proposée par BOON et Coll. (26) avec un rendement de 47 %.

F = 98-101°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 1540 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CN asym., groupe nitro) ; 1320 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CN sym., nitro).

RMN<sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>) δ ppm : 9,13 (s, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 193 (35 %) ; M<sup>+</sup>+1 194 (2,2 %) ; M<sup>+</sup>+2 195 (28,2 %) ; 163 (1,6 %) perte de NO ; 147 (6,8 %) perte de NO<sub>2</sub>.

Chloro-4 nitro-5 méthoxy-6 pyrimidine 23 :

Ce composé a été préparé à partir de 22 suivant la méthode proposée par TAYLOR et Coll. (27) avec un rendement de 75 %.

F = 65°C (Litt. (27) 65-66°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 1540  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CN asym., nitro) ; 1320  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CN sym., nitro).

RMN<sup>1</sup>H (Acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4,20 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 8,81 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 189 (38,8 %) ; M<sup>+</sup>+2 191 (14,3 %) ; 159 (100 %) perte de NO et/ou CH<sub>2</sub>O.

Hydrazino-4 nitro-5 méthoxy-6 pyrimidine 24 :

Ce composé a été préparé à partir de 23 suivant la méthode par BIFFIN et Coll. (28) avec un rendement de 73 %.

F (décomposition) = 150°C (Litt. (28) 154-155°C (décomposition))

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3350 et 3280  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH, hydrazine).

RMN<sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,82 (s, large à la base, 3H, NH-NH<sub>2</sub>, échange avec D<sub>2</sub>O) ; 4,03 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 8,3 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 185 (32,4 %) ; 155 (3,4 %) perte de NO et/ou CH<sub>2</sub>O.

Méthoxy-4 nitro-5 pyrimidine 25 :

Ce composé a été préparé à partir de 24 suivant la méthode proposée par BIFFIN et Coll. (28) avec un rendement de 60 %.

F = 40-42°C (Litt. (28) 39-40°C)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 1550  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CN, nitro).

RMN<sup>1</sup>H (Acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4,2 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 9,0 (s, 1H, cycle) ; 9,2 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 155 (15,8 %) ; 125 (100 %) perte de NO et/ou CH<sub>2</sub>O.

#### Hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine 26 :

Ce composé a été préparé à partir de 25 suivant la méthode proposée par BIFFIN et Coll. (29) avec un rendement de 70 %.

F (décomposition) = 138°C (Litt. (29) 151°C).

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3350 et 3290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH, hydrazine).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,52 (s large, 3H, NH-NH<sub>2</sub>, échange avec D<sub>2</sub>O) ; 8,73 (s, 1H, cycle) ; 9,05 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> 155 (77,2 %) ; M<sup>+</sup>+1 156 (6,3 %) ; 125 (64,4 %) perte de NO.

#### SYNTHESE D'ALCOXY-8(1,2,4)TRIAZOLOPYRIMIDINES

Les résultats obtenus en RMN<sup>13</sup>C, pour ces composés, sont résumés dans les tableaux 6 et 7.

#### Méthoxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 27 :

0,5 g (3,6 mmol) d'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine 19a et 1,5 cm<sup>3</sup> (9mmol) d'orthoformiate d'éthyle sont agités 1h à 100°C. Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide obtenu (80 %) est filtré et recristallisé dans l'éthanol absolu.

F = 142-143°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3080  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2980  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1620, 1555, 1500, 1400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et  $\nu$  C=N, aromatique) ; 860, 770, 670  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 261,5 (8470).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 4,09 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 7,98 (s, 1H, H-7) ; 8,65 (s, 1H, H-2) ; 9,50 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 150 (36 %) ; M<sup>+</sup>+1 151 (3,3 %) ; 149 (89 %) perte de H<sup>+</sup> ; 120 (39 %) perte de HCOH puis 93 (100 %) perte de HCN.

Analyse : C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 47,99 H 4,03 N 37,32 O 10,65

exp. % : 47,92 3,92 37,13

### Méthyl-3 méthoxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 28 :

1g (7,1 mmol) d'hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine 19a et 4  $\text{cm}^3$  (22 mmol) d'orthoacétate d'éthyle sont introduits dans un ballon de 50  $\text{cm}^3$  et agités 1h à 100°C (bain d'huile). Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et le solide blanc obtenu recristallisé dans l'éthanol. Le rendement est de 70 % après la recristallisation.

F (décomposition) = 240°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3040  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aromatique) ; 2980, 2940, 2840  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1620, 1550, 1500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 256 (8000), 264 (7530), palier 275-281,5 (4833).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,04 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 7,54 (s, 1H, H-7) ; 8,96 (s, 1H, H-5).

SM :  $M^+$  164 (41 %) ;  $M^+ + 1$  165 (3,2 %) ; 163 (86 %) perte de  $H^+$  ; 134 (11 %) perte de HCOH puis 107 (100 %) perte de HCN.

Analyse :  $C_7H_8N_4O$

Calc. % : C 51,21 H 4,91 N 34,13 O 9,74

exp. % : 50,81 5,14 33,96

Méthyl-2 méthoxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 30 :

0,74 g (4,5 mmol) de méthyl-3 méthoxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 28 ont dissous dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide formique. La solution est maintenue à léger reflux 18h. On évapore ensuite l'excès d'acide formique sous pression réduite et traite le résidu ainsi obtenu par une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> à 5%. Après neutralisation la solution aqueuse est concentrée et filtrée. On récupère un solide blanc (60 %) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 136-137°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3050, 3070 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  CH, aromatique) ; 3000, 3940 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1620, 1560, 1500 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  C = C et C = N, aromatique).

UV  $\lambda_{max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol 10<sup>-4</sup> M : 262 (8500).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,50 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,05 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 7,92 (s, 1H, H-7) ; 9,36 (s, 1H, H-5).

SM :  $M^+$  164 (45 %) ;  $M^+ + 1$  165 (4,4 %) ; 163 (100 %) perte de  $H^+$  ; 134 (19 %) perte de HCOH puis 107 (88 %) perte de HCN.

Analyse :  $C_7H_8N_4O$

Calc. % : C 51,21 H 4,91 N 34,13 O 9,74

exp. % : 51,36 5,13 33,89

Benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 31 :

1,2 g (5,55 mmol) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b et 4 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle sont portés ~ 15 mn à 80-90°C et le mélange devient homogène. Le chauffage est maintenu quelques instants au cours desquels un solide précipite rapidement. On refroidit alors immédiatement le milieu réactionnel, filtre le solide que l'on rince à l'hexane. Le rendement est de 75 % en produit brut. Celui-ci est recristallisé rapidement dans l'éthanol absolu.

F = 172-174°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3110, 3070 cm<sup>-1</sup> (  $\nu$  CH, aromatique) ; 2940, 2880 cm<sup>-1</sup> (faibles  $\nu$  CH, aliphatique) ; 1620, 1540, 1510, 1400 cm<sup>-1</sup> (  $\nu$  C=C et C=N, aromatique) 755, 720, 695, 660 cm<sup>-1</sup> (déformations CH).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol 10<sup>-4</sup>M : 256 (8235) ; 264 (8350) ; inflexion 285.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 5,43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7-7,5 (m, 5H, phényle) ; 7,69 (s, 1H, H-7) ; 9,14 (s, 1H, H-5) ; 9,43 (s, 1H, H-3).

SM : M<sup>+</sup> 226 (56 %) ; M<sup>+</sup>+1 227 (10 %) ; 199 (51 %) perte de HCN puis 66 (8 %) perte de OCHO et HCN ; 198 (57,5 %) perte de N<sub>2</sub> puis 65 (100 %) perte de OCHO et HCN ; 91 (96 %)  $\emptyset$ -CH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>11</sub>O

Calc. % : C 63,70 H 4,45 N 24,76 O 7,07

exp. % : 63,60 4,33 24,69

Benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 32 :

1ère méthode :

On utilise la méthode précédemment décrite pour la préparation de la méthyl-2 méthoxy-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine 30. On obtient, à partir de la benzyloxy-8(1,2,4)triazolo(4,3-c)pyrimidine 31, le produit réarrangé attendu avec un rendement de 80 %.

2ème méthode :

0,6 g (2,21 mmol) de benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 31 sont dissous dans un minimum d'éthanol absolu bouillant. On y ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide formique et la solution est alors chauffée 3h à reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel un solide blanc cristallise. Celui-ci est filtré, rincé avec un peu d'éthanol froid et séché sous pression réduite. On obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol.

F = 98-100°C (éthanol)

IR (KBr)  $\tilde{\nu}$ : 3110, 3030 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CH, aromatique) ; 2940, 2880 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1620, 1540, 1500, 1400 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  C = C et C = N, aromatique) ; 70, 720, 695, 660 cm<sup>-1</sup> (déformations CH).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol 10<sup>-4</sup>M : 262 (10120).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 5,43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7-7,5 (m, 5H, phényle) ; 8,07 (s, 1H, H-7) ; 8,65 (s, 1H, H-2) ; 9,5 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 226 (10,5 %) ; M<sup>+</sup>+1 227 (2 %) ; 91 (100 %)  $\emptyset$ -CH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 63,70 H 4,45 N 24,76 O 7,07

exp. % : 63,76 4,28 24,63

Méthyl-3 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 33 :

0,5 g (2,3 mmol) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b et 4 cm<sup>3</sup> d'orthoacétate d'éthyle sont introduits dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant et portés à 100-110°C. Après quelques minutes de chauffage le mélange devient homogène puis un solide précipite dans le milieu. Au bout d'une heure (temps total de réaction) le réacteur est refroidi par un bain d'eau froide et le solide qu'il contient est filtré sur frité. On obtient un solide brun qui donne de fins cristaux blancs après recristallisation dans l'éthanol (72 %).

F = 183-184°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3110, 3050  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aromatique) ; 2995, 2940, 2880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1620, 1550, 1400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique) ; 755, 730, 710, 690  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$ M : 257,5 (8030) ; 264,5 (7620) ; 275-285 (5430) palier.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 5,41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7-7,5 (m, 5H, phényle) ; 7,64 (s, 1H, H-7) ; 8,98 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 240 (4,4 %) ; M<sup>+</sup>+1 241 (0,8 %) ; 91 (100 %)  $\emptyset$ -CH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 64,98 H 5,03 N 23,32 O 6,66

exp. % : 64,82 4,86 23,46

#### Méthyl-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 34 :

On procède à la transposition de la méthyl-3 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 33 (0,68 g, 2,83 mmol) dans l'acide formique (8  $\text{cm}^3$ ) selon la méthode utilisée lors de la préparation de la méthyl-2 méthoxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 30. Le rendement est de 31 % après recristallisation dans l'éthanol.

F = 97-98°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3105, 3045  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aromatique) ; 2935, 2875  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1620, 1550, 1405  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique) ; 750, 700  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 264 (8505).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2,52 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 5,42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7-7,5 (m, 5H, phényle) ; 8,02 (s, 1H, H-7) ; 9,37 (s, 1H, H-5).

SM :  $M^+$  240 (12,5 %) ;  $M^+ + 1$  241 (3,4 %) ; 91 (100 %)  $\text{O}-\text{CH}_2^+$ .

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_{11}\text{O}$

Calc. % : C 64,98 H 5,03 N 23,32 O 6,66

exp. % : 64,93 5,11 23,17

## SYNTHESE DE NITRO-8 (1,2,4) TRIAZOLO (1,5-c) PYRIMIDINES

### Méthoxy-7 nitro-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 44 :

On introduit 0,4 g (2,16 mmol) d'hydrazino-4 nitro-5 méthoxy-6 pyrimidine 24 et 4 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant. Le mélange est porté 2h à 110°C puis 1h à 140°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et l'on récupère un solide orange. Le rendement est de 50 % en produit brut et celui-ci est recristallisé dans un mélange éthanol/héxane (50 % en volume) à -20°C.

F = 169-171°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3140, 3080 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{CH}}$ , aromatique) ; 2980 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{CH}}$ , aliphatique) 1640, 1540, 1500, 1420 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  et  $\text{C}=\text{N}$ , aromatique).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol 10<sup>-4</sup>M : 340 (14940).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm : 4,20 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 8,71 (s, 1H, H-2) ; 9,98 (s, 1H, H-5).

SM :  $M^+$  195 (88,4 %) ;  $M^+ + 1$  196 (10,4 %) ; 165 (45,3 %) perte de HCOH et/ou NO.

Analyse :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_3$

Calc. % : C 36,92 H 2,58 N 35,89 O 24,59

exp. % : 37,3 2,48 35,18

N-(éthoxyméthylidène) N'-(nitro-5 pyrimidinyl-4) hydrazine 45 :

On place, dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant, 0,5 g d'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine 26 et 1,5 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle ; le mélange ainsi obtenu est agité 2h à une température de 100°C. Le réacteur est ensuite refroidi progressivement à température ambiante puis à -20°C. On récupère, après filtration du milieu réactionnel, un solide orange avec un rendement de 40 %.

F = 149-151°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3350 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ NH).

RMN<sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1,43 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,43 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7,21 (s, 1H, méthylénique) ; 8,79 (s, 1H, H-6) ; 9,22 (s, 1H, H-2).

SM : M<sup>+</sup> 211 (31,7 %) ; M<sup>+</sup>+1 212 (9,5 %) ; 166 (100 %) perte de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O.

Analyse : C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Calc. % : C 39,81 H 4,29 N 33,31 O 22,72

exp. % : 39,62 4,26 33,26

Nitro-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 43 :

0,2 g (1,29 mmol) d'hydrazino-4 nitro-5 pyrimidine 26 et 1,5 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle sont portés 2 h à 100°C puis 2h à 150°C. Après refroidissement, la solution est filtrée et la nitro-8(1,2,4)triazolo(1,5-c)-pyrimidine 43 est précipitée par addition d'hexane. Le rendement est de 30 % en produit brut.

F (décomposition) = 135°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3100 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CH, aromatique) ; 1645, 1550, 1450 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}M$  : 355 (13290).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ ppm : 8,96 (s, 1H, H-2) ; 9,30 (s, 1H, H-7) ; 10,24 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 165 (100 %) ; M<sup>+</sup>+1 166 (11,9 %) ; 135 (14,9 %) perte de NO.

Analyse : C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Calc. % : C 36,37 H 1,83 N 42,42 O 19,38

Exp. % : 36,32 1,82 42,25

#### SYNTHESE D'HYDROXY-8 (1,2,4) TRIAZOLOPYRIMIDINES

Les résultats obtenus en RMN<sup>13</sup>C, pour ces composés, sont résumés dans le tableau 10.

#### Hydroxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 5 :

1,45 g (6,4 mmol) de benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 31 sont dissous dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre. Après addition de 0,6 g de catalyseur (Pd/C 10 %), l'hydrogènyse est réalisée en autoclave à 45°C, sous une pression d'hydrogène de 2 bars, durant 6 h. La solution alcoolique tiède est ensuite filtrée sur célite et évaporée. On récupère un solide jaunâtre que l'on rince à l'hexane. Le rendement est de 68 % en produit brut. Celui-ci est dissous dans l'éthanol chaud. Un insoluble est filtré et le phénol pur est recristallisé par addition d'une petite quantité d'hexane. On obtient un solide blanc que l'on filtre et sèche sous pression réduite.

F = 170°C (éthanol/héxane)

La recristalisation dans l'eau du produit brut conduit à un solide noir qui est identifié comme étant une forme hemihydratée du phénol.

F (décomposition) = 210°C (H<sub>2</sub>O)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3300-2200  $\text{cm}^{-1}$  large ( $\nu$ OH, phénol) ; 1620, 1550, 1510, 1460, 1430  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique) ; 755, 655, 630  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 268 (6235).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 5,8 (s large, échange avec D<sub>2</sub>O, OH) ; 7,37 (s, 1H, H-7) ; 8,99 (s, 1H, H-5) ; 9,37 (s, 1H, H-3).

SM : M<sup>+</sup> 136 (98,5 %) ; M<sup>+</sup>+1 137 (52 %) ; 108 (100 %) perte de HCOH.

Analyse : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 44,12 H 2,96 N 41,16 O 11,75

exp. % : 44,01 3,20 40,75

#### Hydroxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 6 :

On utilise la méthode d'hydrogénolyse décrite pour l'isomère de la série (4,3-c) 32. Au départ de 1,9 g (8,4 mmol) de benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine on obtient 0,92 g de phénol brut (rendement 80 %). Que l'on recristallise dans l'éthanol.

F (décomposition) = 245°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3200-2200  $\text{cm}^{-1}$  large ( $\nu$ OH, phénol) ; 1620, 1570, 1490  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique) ; 660, 640  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 278 (9900).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 4,51 (s large, échange avec D<sub>2</sub>O, OH) ; 7,75 (s, 1H, H-7) ; 8,60 (s, 1H, H-2) ; 9,35 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 136 (100 %) ; M<sup>+</sup>+1 137 (60,7 %) ; 108 (94,4 %) perte de HCOH.

Analyse : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 44,12 H 2,96 N 41,16 O 11,75

exp. % : 44,08 3,08 40,53

## PREPARATION DES GLYCOSYLFORMIMIDATES ACYCLIQUES

### Monobenzoate de l'éthylèneglycol 51 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par SCHAEFFER (48) avec un rendement de 56 %.

$$Eb_4 = 122-127^\circ C$$

$$n_D^{20} = 1,5320$$

IR (liquide KBr)  $\bar{\nu}$  : 3600-3200  $cm^{-1}$  ( $\nu OH$ ) ; 3080  $cm^{-1}$  ( $\nu CH$ , aromatique) 2970 et 2900  $cm^{-1}$  ( $\nu CH$ , aliphatique) ; 1725  $cm^{-1}$  ( $\nu C=O$ , ester) ; 1610 et 1590  $cm^{-1}$  ( $\nu C=C$ , aromatique) ; 1280  $cm^{-1}$  ( $\nu CO$  asym., ester) ; 715  $cm^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 2,09 (s large, 1H échangeable avec D<sub>2</sub>O, OH) ; 3,88-4,03 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 4,41-4,56 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7,30-8,16 (m, 5H, aromatique).

SM : 123 (30,2 %)  $\emptyset CO_2H_2^+$  ; 105 (100 %)  $\emptyset CO^+$  ; 77 (42,3 %)  $\emptyset^+$ .

### Benzoyloxy-1 chlorométhoxy-2 éthane 52 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par SCHAEFFER (48) avec un rendement de 51 %.

IR (liquide, KBr)  $\bar{\nu}$  : 3070  $cm^{-1}$  ( $\nu CH$ , aromatique) ; 2960 et 2900  $cm^{-1}$  ( $\nu CH$ , aliphatique) ; 1720  $cm^{-1}$  ( $\nu C=O$ , ester) ; 1275  $cm^{-1}$  ( $\nu CO$  asym., ester) ; 710  $cm^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 3,81-3,99 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 4,41-4,58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 4,82 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Cl) ; 7,40-8,15 (m, 5H, phényle).

SM : 123 (17,4 %)  $\emptyset CO_2H_2^+$  ; 105 (100 %)  $\emptyset CO^+$  ; 77 (40,3 %)  $\emptyset^+$ .

Benzoyloxy-1 cyanométhoxy-2 éthane 53 :

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite par IGOLEN et Coll. (8) avec un rendement de 73 %.

IR (liquide, KBr)  $\bar{\nu}$  : absence de bande nitrile, 3070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}$ , aromatique) ; 2960 et 2880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}$ , aliphatique) ; 1720  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ , ester) ; 1600, 1580, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{C}$ , aromatique) ; 1275  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$  asym., ester) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

$\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3,83-3,98 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ) ; 4,41-4,58 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ) ; 4,59 (s, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 7,62-8,10 (m, 5H, phényle).

SM :  $\text{M}^+$  205 (0,4 %) ; 122 (62 %)  $\text{O}\text{CO}_2\text{H}^+$  ; 105 (83,8 %)  $\text{O}\text{CO}^+$  ; 77 (100 %)  $\text{O}^+$ .

Chlorhydrate de (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide de thiobenzyle 55 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par IGOLEN et Coll. (8) avec un rendement de 40 %.

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3500 à 2400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ , iminium) ; 1720 et 1730  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$  et  $\text{C=N}$ ) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

SM : 105 (23 %)  $\text{O}\text{CO}^+$  ; 91 (100 %)  $\text{O}-\text{CH}_2^+$  ; 77 (14,3 %)  $\text{O}^+$ .

Chlorhydrate de (benzoyloxy-2 éthoxy)-2 acétimide d'éthyle 54 :

8,2 g de nitrile 53 (40 mmol.) et 2,6  $\text{cm}^3$  d'éthanol anhydre (44 mmol.) sont dissous dans 150  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique sec. On fait barboter HCl sec (séché 2x sur  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ct) dans la solution durant 3h, la température du réacteur étant maintenue à 0°C par un bain de glace. Le mélange est ensuite placé deux jours au réfrigérateur et l'éther est évaporé sous pression réduite. On obtient alors une huile que l'on rince à l'éther sec jusqu'à apparition d'un précipité blanc. Le solide ainsi obtenu est filtré, rincé abondamment à l'éther et séché sous pression réduite. Le rendement est de 67 %.

F = 93-95°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ , iminium) ; 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ , ester) ; 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=N}$ , imine) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

SM : 122 (12 %)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$  ; 105 (100 %)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$  ; 77 (39,1 %)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$  ; 45 (5,5 %)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ .

## SYNTHESE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES SUBSTITUEES PAR UNE CHAINE ALKYLE FONCTIONNALISEE

Les résultats obtenus en RMN  $^{13}\text{C}$ , pour ces composés, sont résumés dans le tableau 15.

### (Benzoyloxy-2 éthoxyméthyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 61 :

#### 1ère méthode :

Un mélange de 1,5 g (6,94 mmol) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b et de 2g de chlorhydrate d'imidate 54 dans 25  $\text{cm}^3$  de pyridine anhydre est porté à 80°C durant 3 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite (évaporateur rotatif) et l'huile résiduelle ainsi obtenue est traitée par une petite quantité d'éthanol ou d'éther éthylique. Après avoir trituré quelques minutes ce mélange, on obtient un précipité brun (1,6 g, rendement 53 %) que l'on recristallise dans l'éthanol.

#### 2ème méthode :

Un mélange de 1,5 g (6,94 mmol) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b et de 2,5 g de chlorhydrate de thioimide 55 dans 25  $\text{cm}^3$  de pyridine anhydre est porté à 80°C durant 2 h. La pyridine est évaporée et l'huile résiduelle est traitée par un peu de méthanol. On obtient alors un précipité (0,9 g, rendement 32 %) que l'on filtre et recristallise dans l'éthanol.

F = 102-103°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3070, 3040  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2950, 2890  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, ester) ; 1620, 1550, 1500, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}\text{M}$  : 264 (9685).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3,85-3,90 (m, 2H, H-2') ; 4,38-4,53 (m, 2H, H-3') ; 4,83 (s, 2H, H-1') ; 5,42 (s, 2H,  $\emptyset$ -CH<sub>2</sub>-O) ; 7,47-8,0 (m, 10H, noyaux phényles) ; 8,05 (s, 1H, H-7) ; 9,43 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 404 (1,9 %) ; M<sup>+</sup>+1 405 (0,5 %) ; 105 (30,4 %)  $\emptyset\text{CO}^+$  ; 91 (100 %)  $\emptyset\text{-CH}_2^+$  ; 77 (26,8 %)  $\emptyset^+$ .

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O

Calc. % : C 65,33 H 4,98 N 13,85 O 15,82

exp. % : 65,22 5,05 13,79

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 63 :

A une solution de méthanol saturée en ammoniac (barbotage de NH<sub>3</sub> gazeux 45 min. dans le méthanol anhydre, la solution étant refroidie par un bain de glace) on ajoute 2,5 g (6,18 mmol) d'ester benzoïque 61. Cette solution est agitée 48 h à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est rincée avec de l'éther de pétrole (Eb = 35-50°C), séchée sous pression réduite et le résidu est dissous dans l'acétone. Un insoluble est filtré et le solvant est évaporé pour obtenir un solide brun que l'on recristallise dans le tétrahydrofurane (60 %).

F = 110°C (THF)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3500 à 3100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH, large, alcool) ; 3070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2960, 2910 et 2860  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aliphatique) ; 1630, 1560, 1510, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 263 (8740).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ ppm : 3,57 (s, 4H, H-2' + H-3') ; 4,70 (s, 3H, ramenée à 2H après échange avec D<sub>2</sub>O, H-1' + OH) ; 5,41 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ø) ; 7,46 (m, 5H, phényle), 8,06 (s, 1H, H-7) ; 9,45 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup>• 300 (8 %) ; M<sup>+</sup>•+1 301 (1,5 %) ; 240 (26,4 %) perte de C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> ; 91 (100 %) Ø-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> ; 77 (5,2 %) Ø<sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Calc. % : C 59,99 H 5,37 N 18,65 O 15,98

exp. % : 59,86 5,38 18,36

(Hydroxy-2 éthoxyméthyl)-2 hydroxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 64 :

0,29 g (0,965 mmol) de l'éther benzylique 63 sont dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre. On ajoute à ce mélange, 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % et procède à l'hydrogénation durant 5h30 à 45°C sous une pression de 2 bars d'hydrogène. La solution est ensuite filtrée sur célite et évaporée pour récupérer un solide blanc (rendement 71 %) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 165°C (éthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3500 à 2500 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ OH associés, alcool + phénol) ; 3050 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CH, aromatique) ; 2920 et 2840 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1620, 1550, 1500 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 282 (10570).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ ppm : 3,58 (s, 4H, H-2'+ M-3') ; 4,75 (s, 2H, H-1') ; 7,76 (s, 1H, H-7) ; 9,32 (s, 1H, H-5).

SM :  $M^+$  210 (20 %) ;  $M^+ + 1$  211 (5 %) ; 179 (4 %) perte de  $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$  ; 165 (12 %) perte de  $\cdot\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$  ; 149 (60 %) perte de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\cdot$  ; 150 (100%) perte de  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ .

Analyse :  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$

Calc. % : C 45,71 H 4,79 N 26,65 O 22,83

exp. % : 45,87 4,86 26,45

## PREPARATION DU GLYCOSYL FORMIMIDATE EN SERIE RIBOFURANOSE

### Cyano-1 tribenzoyloxy-2,3,5 $\beta$ -D-ribofuranose 56 :

#### 1ère méthode :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par BOBEK et FARKAS (49). Le produit brut obtenu, dont la pureté a été contrôlée par CLHP ( $\mu$ BONDAPAC- $\text{C}_{18}$ , méthanol / eau), est mis directement en réaction afin de préparer le produit suivant 59.

#### 2ème méthode :

Nous avons également utilisé la méthode décrite par COOK et Mc NAMARA (52). Le produit de cette réaction est utilisé directement pour la préparation du composé 59.

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}$ , aromatique) ; 2960  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CH}$ , aliphatique) ; 1730  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ , esters) ; 1600, 1490, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=C}$ , aromatique) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

Cyano-1 benzoyloxy-5  $\beta$ -D-ribofuranose 59 :

Ce composé a été préparé selon la méthode préconisée par ALBRECHT et Coll. (50) avec un rendement de 54 % par rapport au dérivé O-acétylé 57 de départ.

F = 85-90°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3600 et 3200  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ OH) ; 2880  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 2240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C $\equiv$ N) ; 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, ester) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4,17 (m, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>) ; 4,35 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>5</sub>') ; 4,50 (dd, 1H, H<sub>5</sub>'') ; 4,65-4,66 (d, 1H, H-1) ; 7,6-8,1 (m, 5H, phényle).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 165,72 (C=O) , 133,70 (carbone phénilique en para du carbonyle) ; 128,92, 129,37, 129,47 (carbones phényliques respectivement en ipso, ortho, méta) ; 118,67 (C $\equiv$ N) ; 81,87 (C-4) ; 74,75 (C-2) ; 71,12 (C-3) ; 70,46 (C-1) ; 63,85 (C-5).

SM : M<sup>+</sup> 263 (0,2 %) ; 105 (100 %)  $\text{O}^+$  ; 77 (77,7 %)  $\text{O}^+$ .

Chlorhydrate du (benzoyloxy-5  $\beta$ -D-ribofuranosyl) thioformimidate de benzyle 60 :

En appliquant la méthode décrite par IGOLEN et Coll. (51) nous obtenons le produit attendu 60 avec un rendement de 70 %.

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ OH + NH iminium) ; 1720  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O, ester) ; 710  $\text{cm}^{-1}$  (déformation CH, aromatique).

## SYNTHESE DE TRIAZOLOPYRIMIDINES SUBSTITUEES PAR LE MOTIF D-RIBOFURANOSE

Les résultats obtenus en RMN<sup>13</sup>C, pour ces composés, sont résumés dans le tableau 19.

(Benzoyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 65 et (benzoyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 66 :

A une solution de 250 mg (1,15 mmol) d'hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 19b dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, on ajoute 500 mg (1,18 mmol) de chlorhydrate de (benzoyloxy-5 β-D-ribofuranosyl) thioformimide de benzyloxy 60 et 2 cm<sup>3</sup> de pyridine.

Ce mélange est alors chauffé à 80°C (bain d'huile) jusqu'à apparition d'un léger précipité blanc. La solution chaude est filtrée puis encore portée 5 mn à 80°C ; on filtre à nouveau la solution si cela est nécessaire et évapore le solvant sous pression réduite (évaporateur rotatif, bain marie 50°C max.). On évapore ensuite l'huile obtenue avec 20 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane.

Le résidu obtenu est dissous dans l'éthanol, neutralisé par une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> et rincé à l'eau.

Après ce traitement, on récupère une huile brune que l'on dissout dans le chloroforme ; on sèche la solution chloroformique sur MgSO<sub>4</sub> et évapore totalement le solvant.

Une chromatographie sur silice (20 g 35-70 mesh) nous permet de séparer et purifier les produits (élution : 100 cm<sup>3</sup> de CHCl<sub>3</sub>/EtOH 2 % en volume puis 150 cm<sup>3</sup> de CHCl<sub>3</sub>/EtOH 4 % en volume).

En premier lieu, on récupère un produit présentant un  $rf = 0,23^*$  que l'on recristallise dans un peu d'éthanol tiède additionné de quelques gouttes d'eau. Le second produit présente un  $rf = 0,12^*$  et est recristallisé dans les mêmes conditions.

---

\* CCM : La chromatographie sur couche mince est réalisée sur des plaques de silice pour HPTLC 60F254 (MERCK). Le système de solvants utilisé est un mélange chloroforme/éthanol dans les proportions 95/5 en volume. Les taches sont lues sous lampes UV à 254 nm.

On récupère, au total, 190 mg de produit dont 110 mg de 65 sous forme de monohydrate et 80 mg de 66.

Le rendement global est de 35 %.

F = 68°C (éthanol/eau)

F = 138°C (éthanol/eau).

#### Purification des échantillons :

Un échantillon, de produit 65 ou 66 (100 mg max.), peut être purifié en effectuant une chromatographie sur cartouche SEP-PAK (WATERS) garnie de silice ; l'éluant utilisé est un mélange chloroforme / éthanol à 2 % en volume (volume total = 10 cm<sup>3</sup> max.).

#### (Benzoyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 65 :

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3500-3100 cm<sup>-1</sup> (νOH, alcools + eau hydratation) ; 3070 cm<sup>-1</sup> (νCH, aromatique) ; 2940 et 2900 cm<sup>-1</sup> (νCH, aliphatique) ; 1700 cm<sup>-1</sup> (νC=O, ester) ; 1620, 1555, 1510, 1450 cm<sup>-1</sup> (νC=C et C=N, aromatique) ; 740, 710 cm<sup>-1</sup> (déformations CH, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) (ε) éthanol 10<sup>-4</sup>M : 264 (9110).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm : 4,22 (m, 1H, H-4') ; 4,28 (t, 1H, H-3') ; 4,38 (dd, 1H, H-5') ; 4,44 (t, 1H, H-2') ; 4,52 (dd, 1H, H-5'') ; 5,0 (d, 1H, H-1') ; 5,42 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ø) ; 7,40-8,0 (m, 10H, noyaux phényles) ; 8,09 (s, 1H, H-7) ; 9,35 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 462 (0,5 %) ; 122 (27,4 %) ØCO<sub>2</sub>H<sup>+</sup> ; 105 (96,7 %) ØCO<sup>+</sup> ; 91 (100 %) Ø-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> ; 77 (50,2)Ø<sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O

Calc. % : C 59,99 H 5,03 N 11,66 O 23,3

exp. % : 59,63 5,11 11,58

(Benzoyloxy-5' β-D-ribofuranosyl)-3 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (4,3-c) pyrimidine 66 :

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3520  $\text{cm}^{-1}$  et 3500 à 3000  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ OH, alcools) ; 3060  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2940 et 2870 ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=O, ester) 1620, 1540, 1500, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique) ; 755 et 715  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH, aromatique).

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$ M : 265 (10000), 283 inflexion.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 4,25-4,27 (m, 3H, H-3' + H-4' + H-5') ; 4,63 (d, 1H, H-5'') ; 4,89 (dd, 1H, H-2') ; 5,26 et 5,32 (1 paire de doublet, 2H, H<sub>a</sub> + H<sub>b</sub> O-CH<sub>2</sub>-Ø) ; 7,36-7,58 (m, 11H, H-7 + noyaux phényles) ; 8,91 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 462 (0,5 %) ; 105 (38,3 %) ØC<sup>+</sup> ; 91 (100 %) Ø-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> ; 77 (37,9 %) Ø<sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

calc. % : C 62,33 H 4,79 N 12,11 O 20,75

exp. % : 62,09 4,88 12,14

β-D-ribofuranosyl-2 benzyloxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 67 :

A une solution de méthanol (100  $\text{cm}^3$ ) saturée en ammoniac (voir composé 63), on ajoute 250 mg (0,520 mmol) d'ester benzoïque 65 ou 66. Le mélange est agité trois jours à température ambiante. On évapore ensuite le solvant (évaporateur rotatif, bain marie 40-50°C max.) et on récupère un solide brun que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 80 mg de produit recristallisé (rendement 41 %).

F = 155-156°C (méthanol)

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  : 3600 à 3100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH, alcools) ; 3060  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  CH, aromatique) ; 2920  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1625, 1555, 1500, 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=C et C=N, aromatique) ; 735, 695  $\text{cm}^{-1}$  (déformations CH, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) éthanol  $10^{-4}$  M : 264 (8780).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,45 (dd, 1H, H-5') ; 3,55 (dd, 1H, H-5'') ; 3,90 (q, 1H, H-4') ; 4,05 (t, 1H, H-3') ; 4,30 (t, 1H, H-2') ; 4,88 (d, 1H, H-1') ; 5,42 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ø) ; 7,35-7,55 (m, 5H, phényle) ; 8,05 (s, 1H, H-7) ; 9,45 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 358 (0,3 %) ; 269 (11 %) perte de C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> ; 255 (5,7 %) perte de C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub> ; 91 (100 %) Ø-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Calc. % : C 56,97 H 5,06 N 15,63 O 22,32

exp. % : 56,28 5,06 14,78

**$\beta$  D-ribofuranosyl-2 hydroxy-8 (1,2,4) triazolo (1,5-c) pyrimidine 68 :**

80 mg (0,223 mmol) d'éther benzylique 67 sont dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre tiède (40°C). La solution est transvasée dans l'autoclave, et on y ajoute 50 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange est alors agité 5h30 à 45°C sous une pression d'hydrogène de 2 bars. Après filtration de la solution sur célite et évaporation du solvant sous pression réduite (bain marie 40°C), on récupère 50 mg d'un solide blanc que l'on rince abondamment avec de l'éther éthylique anhydre par décantation. Le produit est ensuite séché sous pression réduite. Le rendement est de 83 %.

Afin de purifier ce produit on effectue une chromatographie sur cartouche SEP-PAK C-18 (WATERS). L'éluant utilisé est un mélange méthanol / eau dans la proportion 80 / 20 en volume (volume max. 10 cm<sup>3</sup>).

F = 151°C

IR (KBr)  $\bar{\nu}$ : 3600 à 2500 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ OH, phénol + alcools) ; 2920 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ CH, aliphatique) ; 1640, 1560, 1500 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ C=C et C=N, aromatique).

UV  $\lambda_{\max}$  (nm) ( $\epsilon$ ) méthanol  $10^{-4}$ M : 283 (11100).

RMN<sup>1</sup>H (méthanol d<sub>4</sub>) δ ppm : 3,69 (dd, 1H, H-5') ; 3,85 (dd, 1H, H-5'') ;  
4,06 (m, 1H, H-4') ; 4,23 (t, 1H, H-3') ; 4,36 (t, 1H, H-2') ; 5,04 (d,  
1H, H-1') ; 7,65 (s, 1H, H-7) ; 8,98 (s, 1H, H-5).

SM : M<sup>+</sup> 268 (4,6 %) ; 179 (20 %) perte de C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> ; 165 (9,1 %) perte de  
C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub> ; 57 (100 %) C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>.

Analyse : C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Calc. % : C 44,77 H 4,40 N 20,88 O 29,82

exp. % : 44,70 4,45 20,08

B I B L I O G R A P H I E

1. a) D. BLONDEAU, Thèse de Doctorat d'Etat, Lille (1980).  
b) H. SLIWA, D. BLONDEAU, Tetrahedron Letters, 933 (1976).  
c) H. SLIWA, D. BLONDEAU, J. Chem. Research (S), 366 (1981) ; J. Chem. Research (M), 4253 (1981).
2. a) R. RYDZKOWSKI, Thèse de Doctorat, Lille (1980).  
b) R. RYDZKOWSKI, D. BLONDEAU, H. SLIWA, J. Chem. Research (S), 404 (1986) ; J. Chem. Research (M), 3368 (1986).
3. B. STANOVNIK, S. PODERGAJS, M. TISLER, B. VERCEK, Vestn. Slov. Kem. Drus, 39 (1983).
4. J.M. TEDDER, A. NECHVATAL, A.H. JUBB, Basic Organic Chemistry, John Wiley et Sons, 5, 580 (1975).
5. JAMES J. WADE, Riker Lab., U.S. PATENT N°4, 528, 288 (1985).
6. JAMES J. WADE, Riker Lab., U.S. PATENT N°4, 532, 242 (1985).
7. P. ALLARD, T. HUYNH DINH, C. GOUYETTE, J. IGOLEN, J.C. CHERMANN, F. BARRE-SINOUSSE, J. Med. Chem., 24, 1291 (1981).
8. F. BABIN, T. HUYNH DINH, J. IGOLEN, J. Heterocyclic Chem., 20, 1169 (1983).
9. The MERCK INDEX, N° 4858 10ème édition (1983).
10. G.W. MILLER, F.L. ROSE, J. Chem. Soc., 5642 (1963).
11. G.W. MILLER, F.L. ROSE, J. Chem. Soc., 3357 (1965).
12. C. BULOW, K. HAAS, Berichte, 42, 4638 (1909).
13. J.S. BAJWA, P.J. SYKES, J. Chem. Soc. Perkin I, 3085 (1979).
14. B. STANOVNIK, A. STIMAC, M. TISLER, B. VERCEK, J. Heterocyclic Chem., 19, 577 (1982).

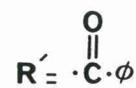
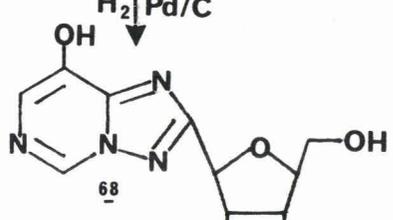
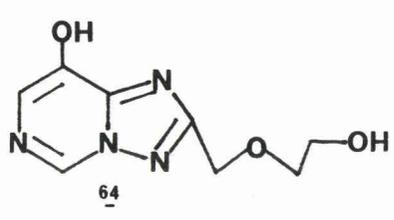
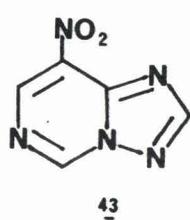
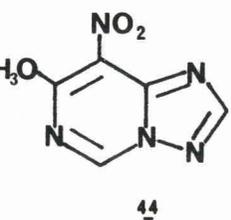
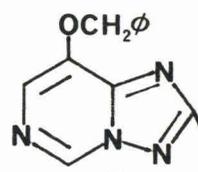
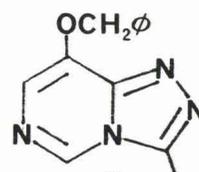
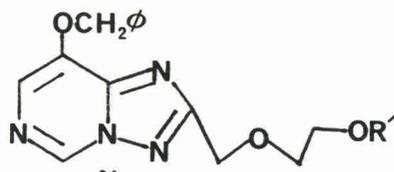
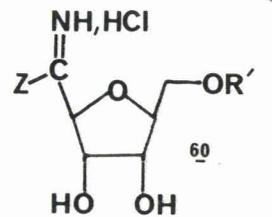
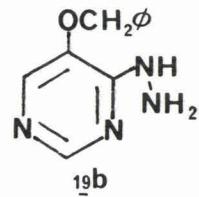
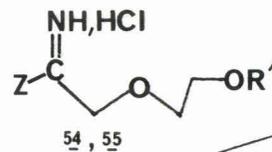
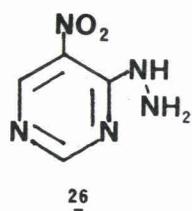
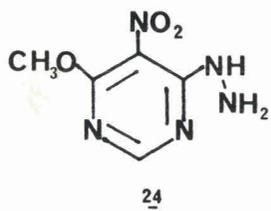
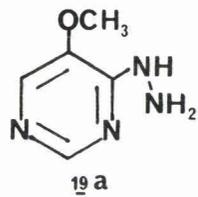
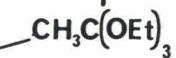
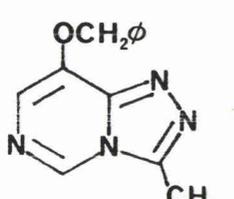
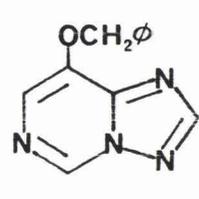
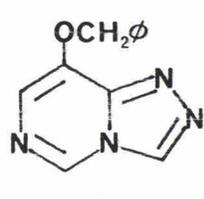
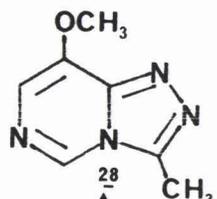
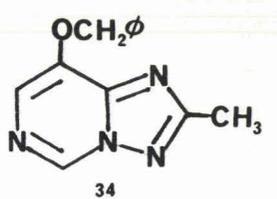
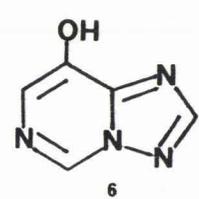
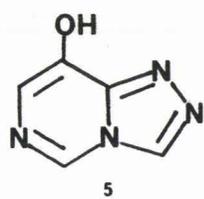
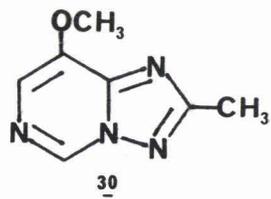
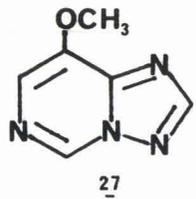
15. B. JENKO, B. STANOVNIK, M. TISLER, *Synthesis*, 833 (1976).
16. T. HUYNH DINH, J. IGOLEN, J.P. MARQUET, E. BISAGNI, J.M. LHOSTE, *J. Org. Chem.*, 41, 3124 (1976).
17. T. HUYNH DINH, R. SIMON SARFATI, C. GOUYETTE, J. IGOLEN, E. BISAGNI, J.M. LHOSTE, A. CIVIER, *J. Org. Chem.*, 44, 1028 (1979).
18. W. BROADBENT, G.W. MILLER, F.L. ROSE, *J. Chem. Soc.*, 3369 (1965).
19. COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Pergamon Press, 1ère edition (1984), a) : S.W. SCHNELLER, 5, 891 ; b) : A.J. BOULTON, A. Mc KILLOP, 2, 12.
20. H.J. DEN HERTOEG, H. BOER, J.W. STREEF, F.C.A. VEKEMANS, W.J. VANZOEST, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 93, 195 (1974).
21. A.P. KROON, H.C. VAN DER PLAS, *Red. Trav. Chim. Pays-Bas*, 93, 227 (1974).
22. D.J. BROWN, T. NAGAMATSU, *Aust. J. Chem.*, 31, 2505 (1978).
23. J.H. CHESTERFIELD, J.F.W. Mc OMIE, M.S. TUTE, *J. Chem. Soc.*, 4590 (1960).
24. J.F.W. Mc OMIE, A.B. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 5590 (1963).
25. Kh. FELDMAN, V.T. ZLOBINA, *Mechenye Biol. Aktivn. Veshchestva*, Sb. Statei, 53 (1962) : *Chem. Abst.*, 59, 7527h (1963).
26. W.R. BOON, W.G.M. JONES, G.R. RAMAGE, *J. Chem. Soc.*, 96 (1951).
27. E.C. TAYLOR, J.W. BARTON, W.W. PAUDLER, *J. Org. Chem.*, 26, 4961 (1961).
28. M.E.C. BIFFIN, D.J. BROWN, T.C. LEE, *Aust. J. Chem.*, 20, 1041 (1967).
29. M.E.C. BIFFIN, D.J. BROWN, Q.N. PORTER, *J. Chem. Soc. (C)*, 2159 (1968).
30. P. GUERRET, R. JACQUIER, G. MAURY, *J. Heterocyclic Chem.*, 8, 643 (1971).

31. M. ROCHE, L. PUJOL, Bull. Soc. Chim. France, 1097 (1969).
32. L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex molecules, Chapman et Hall London, 1, 3ème édition (1975), a) : 116.
33. F. SCHEINMANN, An introduction to spectroscopic methods for the identification of organic compounds, Pergamon Press, 1, 1ère édition (1970).
34. K.T. POTTS, E. BRUGEL, U.P. SINGH, Organic Mass Spectrometry, 5, 1 (1971).
35. K.T. POTTS, E. BRUGEL, Organic Mass Spectrometry, 5, 663 (1971).
36. R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER, T.C. MORRILL, Spectrometric identification of organic compounds, John Wiley et Sons, 4ème édition (1981) ; a) 24 ; b) 265 ; c) 22 ; d) 261.
37. J. DAUNIS, H. LOPEZ, G. MAURY, Organic Mass Spectrometry, 12, 739 (1977).
38. R. BENN, H. GUNTHER, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22, 350 (1983).
39. J.B. STOTHERS, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, (1972) ; a) 255.
40. L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry, Pergamon Press, 2ème édition (1969) ; a) 202.
41. S.F. MASON, J. Chem. Soc., 1253 (1959).
42. a) J. GRIFFITHS, Colour and Constitution of Organic Molecules, Academic Press, 200 (1976).  
b) C.N.R. RAO, Ultraviolet and visible spectroscopy, Butterworth, 3ème édition (1975), 33.
43. C.K. CHU, S.J. CUTLER, J. Heterocyclic Chem., 23, 289 (1986).

44. R. DAGANI, C. and EN., 7 (8-12-1986).
45. A. KOLB, C. GOUYETTE, T. HUYNH DINH, J. IGOLEN, Tetrahedron, 31, 2914 (1975).
46. C.K. CHU, J.J. SUH, M. MESBAH, S.J. CUTLER, J. Heterocyclic chem., 23, 349 (1986).
47. W.L. MITCHELL, M.L. HILL, R.F. NEWTON, P. RAVENSCROFT et D.I.C. SCOPES, J. Heterocyclic Chem., 21, 697 (1984).
48. H.J. SCHAEFFER, Burroughs Wellcome Co., U.S. PATENT N° 4, 027, 025 (1977).
49. M. BOBEK, J. FARKAS, Collection Czechoslov. Chem. Commun., 34, 247 (1969).
50. H.P. ALBRECHT, D.B. REPKE, J.G. MOFFATT, J. Org. Chem., 38, 1836 (1973).
51. T. HUYNH DINH, A. KOLB, C. GOUYETTE, J. IGOLEN, J. Heterocyclic Chem., 12, 111 (1975).
52. P.D. COOK, D.J. Mc NAMARA, J. Heterocyclic Chem., 23, 155 (1986).
53. B. COXON, Tetrahedron, 22, 2281 (1966).
54. B. COXON, H.G. FLETCHER Jr., J. Am. Chem. Soc., 85, 2637 (1963).
55. F.G. DE LAS HERAS, P. FERNANDEZ-RESA, J. Chem. Soc. Perkin I, 903 (1982).
56. J.M. RICE, G.O. DUDEK, Biochemical and Biophysical, Research Communications, 35, 383 (1969).
57. L.B. TOWNSEND, R.K. ROBINS, J. Heterocyclic Chem., 6, 459 (1969).
58. M. MARTIN, G. MARTIN, Bull. Soc. Chim. France, 2117 (1966).

59. K. MISLOW, M. RABAN, Topics in Stereochemistry, Interscience Publishers, 1, 22 (1967).
60. G.M. WHITESIDES, D. HOLTZ, J.D. ROBERTS, J. Am. Chem. Soc., 86, 2628 (1964).

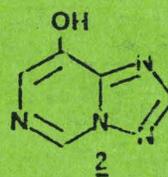
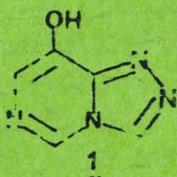




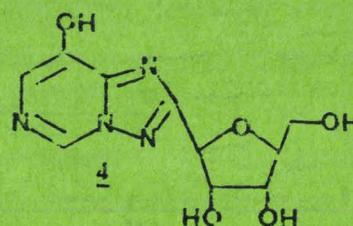
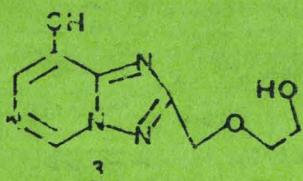
## R E S U M E

La condensation d'hydrazino-4-alkoxy-5-pyrimidines ou d'hydrazino-4-nitro-5-pyrimidines avec des orthoesters a permis de préparer des (1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines diversement substituées sur les sommets -6 et -2 ou -3. Le composé initial de la réaction (qui en général a pu être isolé) est l'hétérocycle de la série (4,3-c), lequel se transpose par chauffage, selon le réarrangement de BILROTH, en son isomère (1,5-c).

L'hydrogènyse d'éthers benzylques ainsi obtenus conduit à deux nouveaux phénols hétérocycliques : les hydroxy-6(1,2,4)triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines 1 et 2.



L'extension de la méthode d'hétérocyclisation précédente, à des imidates ou à des thioimidates, permet d'accéder à des analogues de C-nucléosides dont la base est un des phénols décrits et la partie glycosylique une chaîne hydroxyéthoxyméthyle (3) ou un motif ribofuranose (4).



La structure des différents produits étudiés a été établie par l'utilisation conjointe des spectroscopies IR, UV et RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , RMN-2D) ainsi que par spectrométrie de masse.

MOTS CLES :

PHENOL - HÉTÉROCYCLE AZOTE - C-NUCLEOSIDE - NUCLEOSIDE ACYCLIQUE - RIBONUCLEOSIDE - SPECTROMÉTRIE RMN - SPECTROMÉTRIE UV - SPECTROMÉTRIE DE MASSE