

Brigitte Bouteau, Jean-Charles Lancelot et Max Robba*

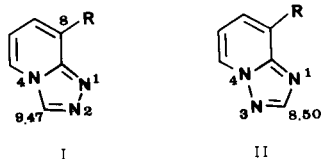
Laboratoire de Chimie Thérapeutique,
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de CAEN, 1,
rue Vaubénard 14032-Caen-Cedex, France
Received January 23, 1990

Les 8-nitro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*] et [2,3-*a*]pyridines **7-8** sont accessibles par cyclisation de la 2-hydrazino-8-nitropyridine **3a** dans l'acide formique. Leur réduction par l'hydrogène sous pression en présence de charbon palladié conduit suivant les conditions aux triazolopyridines **9-13** où à la triazolopyridine **10** par action du chlorure stanneux en milieu acide. Les spectres de rmn confirment la structure des dérivés obtenus.

J. Heterocyclic Chem., **27**, 1649 (1990).

Dans le cadre d'une étude générale de composés hétérocycliques nouveaux à visée antinéoplasique, nous avons récemment décrit la synthèse de pyrrolotriazolopyridines **2** [1] sans observer de réarrangement de type Dimroth [2] qui aurait conduit à la pyrrolotriazolopyridine isomère **2a**. Dans le prolongement de ce programme, nous avons pu élaborer de nouvelles structures de ce type, la 8-nitrotriazolo[4,3-*a*]pyridine **7** et la 8-nitrotriazolo[2,3-*a*]pyridine **8**.

La condensation de dérivés carbonylés sur la 2-hydrazino-3-nitropyridine **3a** [3] aboutit à la formation des hydrazones correspondantes **4-5**. Les essais de cyclisation des hydrazones **4-5**, entrepris en milieu acide, quelles que soient les conditions de réaction utilisées ne conduisent pas aux dihydrotriazolopyridines de type **6b** comme dans la série isomère **1a** mais au chlorhydrate ou au bromhydrate d'hydrazinium **6-6a**. La réaction de cyclisation, tentée sur l'hydrazine **3a** au reflux de l'acide formique conduit à la 8-nitro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine **7** attendue. Cette triazolo pyridine **7** subit en milieu basique le réarrangement de Dimroth pour donner un isomère, la 8-nitro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **8** dans d'excellentes conditions. L'étude des spectres de résonance magnétique

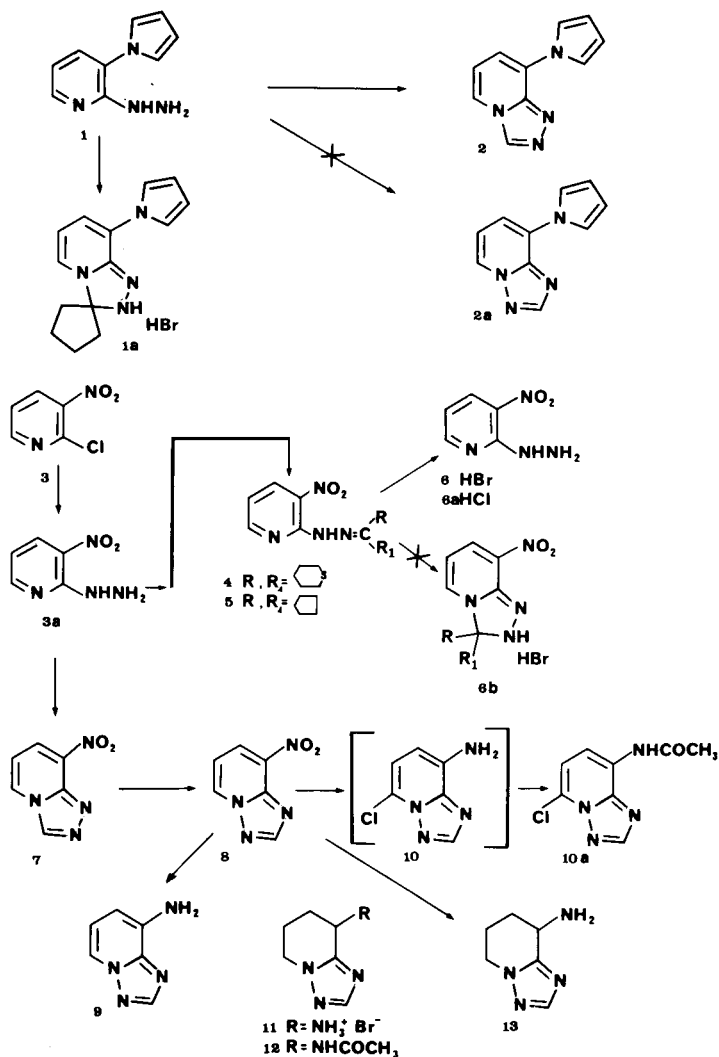


nucléaire (rmn) de ces dérivés des triazolopyridines **7-8** permet d'attribuer sans ambiguïté le signal triazolique H3 ($\delta = 9.47$ ppm) à la structure **I** et le signal H2 ($\delta = 8.50$ ppm) à la structure **II**.

Ceci est en conformité avec les résultats obtenus par Potts et Coll. [3] qui ont montré que le réarrangement s'effectue plus facilement quand les substituants de la pyridine sont électroattracteurs. La réduction de la triazolopyridine **8** par action du chlorure stanneux en milieu acide fournit le dérivé aminé **10** substitué par un atome de chlore en position 5 sur le cycle pyridinique. Ce dérivé

aminé **10**, peu stable, est isolé sous forme d'acétamide **10a** après acétylation par l'anhydride acétique.

Tableau I



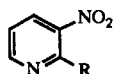
La structure de **10a** est déduite de l'analyse de son spectre de rmn dans lequel ne subsiste plus qu'un système AB pyridinique (JH6 H7 = 7,5 Hz). L'hydrogénation catalytique

que de la triazolopyridine **8** effectuée à 95° pendant 1.25 heures dans l'éthanol en présence de charbon palladié à 10%, conduit à l'amine **9**. Lorsque la réaction est prolongée (2.5 heures), elle fournit la 8-amino-5,6,7,8-tétrahydro-1,2,3,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **13**. Le traitement de l'amine **13** par l'acide bromhydrique conduit au bromhydrate **11**. De même engagée à 80° dans l'anhydride acétique, l'amine **13** fournit l'acétamidotétrahydro-triazolopyridine **12**.

Le développement de cette série est actuellement en cours et fera l'objet d'une publication ultérieure.

Tableau II

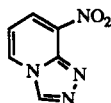
Paramètres RMN Relatifs aux Protons des Pyridines 4-6a



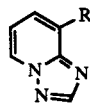
No.	δ H4	δ H5	δ H6	δ Autres Protons
4	8,48	6,92	8,40	NH 10,80 CH ₂ (m) = 2,80
5	8,43	6,87	8,43	NH = 10,40 CH ₂ (m) = 1,73; 2,30
6	8,58	7,15	8,58	NH NH ₃ ⁺ = 10,10
6a	8,62	7,13	8,62	NH NH ₃ ⁺ = 10,00

Tableau III

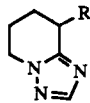
Paramètres RMN Relatifs aux Protons des Triazolopyridines



A



B



C

No.	Forme	δ H2	δ H3	δ H5	δ H6	δ H7	δ H8	δ Autres Protons
7	A	-	9,50	8,97	7,17	8,47	-	
8	B	8,75	-	9,38	7,40	8,65	-	
9	B	8,30	-	8,10	6,87	6,57	-	NH ₂ = 5,90
10a	B	8,63	-	-	8,40	7,38	-	NH = 8,40 CH ₃ = 1,90
11	C	8,45	-	4,03	1,97	1,97	4,60	NH ₃ ⁺ = 8,45
12	C	8,37	-	3,97	1,80	1,80	5,03	NH = 8,37 CH ₃ = 1,88
13	C	8,28	-	3,90	1,93	1,93	3,90	NH ₂ = 3,28

7: $J_{H5-H7} = 0,9$ Hz; $J_{H5-H6} = 6,9$ Hz; $J_{H6-H7} = 7,8$ Hz

Partie Experimentale

Les points de fusion sont pris au Bloc Maquenne. Les spectres ir sont enregistrés dans le bromure de potassium sur Perkin-Elmer 257 G. Les spectres de rnm ont été mesurés à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390 et en solution dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

N(3-Nitro-2-pyridyl) *N'*(4'-thia-cyclohexylidene)hydrazine 4.

Une solution de 1,5 g d'hydrazine **3a** (0.0087 mole) et de 1.18 g (0.0095 mole) de 4-thiacyclohexanone dans 80 ml d'éthanol est portée à reflux pendant 1.5 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans 20 ml d'éthanol puis filtré. On obtient un solide jaune-orangé, (ethanol), $F = 172^\circ$, $p = 1.35$ g, rendement = 55%; ir (bromure de potassium): cm^{-1} 3320 (NH), bandes principales à 1660, 1570, 1500, 1380, 1210.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂O₂SN₄: C, 47.61; H, 4.79; N, 22.21; S, 12.71. Trouvé: C, 47.61; H, 4.77; N, 22.13; S, 12.69.

N(3-Nitro-2-pyridyl) *N'*-cyclopentylidene Hydrazine 5.

Une solution de 2 g d'hydrazine **3a** (0.013 mole) et de 1.2 g de cyclopentanone (0.014 mole) dans 80 ml d'éthanol est portée à reflux pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide résiduel est repris par 20 ml d'éthanol, filtré, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient des cristaux orange, $F = 170^\circ$, $p = 1.6$ g, rendement = 56%; ir (bromure de potassium): cm^{-1} 3320 (NH), bandes principales à 1595, 1565, 1490, 1255, 1200.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₄O₂: C, 54.54; H, 5.49; N, 25.44. Trouvé: C, 54.53; H, 5.39; N, 25.62.

Bromure de (3-nitro-2-pyridyl)hydrazinium 6.

A une solution de 2 g de **4** (0.009 mole) dans 5 ml d'éthanol est ajouté 1 ml d'acide bromhydrique en solution dans l'acide acétique. L'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le solide résiduel est repris par 40 ml d'un mélange éther éthylique anhydre-éther de pétrole (1-1). Une agitation à température ambiante est maintenue pendant 1 heure. Le solide est filtré, lavé avec 50 ml d'éther éthylique et recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient un solide jaune, $F = 170^\circ$, $p = 0.65$ g, rendement = 30%; ir (bromure de potassium): cm^{-1} 3310, 3090, 2940, 2660, 1610 (NH-NH₃⁺).

Anal. Calculé pour C₅H₇O₂N₄Br: C, 25.55; H, 3.00; Br, 34.00. Trouvé: C, 25.62; H, 3.02; Br, 34.18.

Chlorure de (3-nitro-2-pyridyl)hydrazinium 6a.

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 minute dans une solution de 0.95 g de **5** (0.0043 mole). On agite à température ambiante pendant 1 heure puis le précipité formé est filtré et lavé avec 50 ml d'éther anhydre. On obtient un solide jaune (acétonitrile), $F = 260^\circ$, $p = 0.33$ g, rendement = 40%; ir (bromure de potassium): cm^{-1} : 3260, 3090, 2870, 2745, 2660, 1605 (NH-NH₃⁺).

Anal. Calculé pour C₅H₇O₂Cl: C, 35.51; H, 3.70; N, 29.40. Trouvé: C, 35.62; H, 3.68; N, 29.36.

8-Nitro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine 7.

Une solution de 2 g de dérivé **3a** (0.013 mole) dans 80 d'acide formique est portée à 150° pendant 2.5 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu solide est délité dans 100 ml d'eau. Le produit est filtré, rincé avec 80 ml d'eau, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient des cristaux jaunes, $F = 240^\circ$, $p = 1.23$ g, rendement = 58%; ir (bromure de potassium): cm^{-1} 1635, 1530, 1510, 1360, 1320, 740.

Anal. Calculé pour C₆H₄O₂N₄: C, 43.91; H, 2.46; N, 34.14. Trouvé: C, 43.89; H, 2.48; N, 33.99.

8-Nitro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine 8.

Méthode a.

Une solution de 4 g du dérivé **3a** (0.026 mole) dans 80 ml d'acide formique est portée à reflux pendant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par 100 ml d'eau auxquels sont ajoutés 10 pastilles de soude (afin d'obtenir un pH = 5. Après agitation, le solide est filtré, rincé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient des cristaux jaunes, F = 210°, p = 2.5 g, rendement = 59%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 1635, 1515, 1345, 1335, 1300, 1185, 765.

Anal. Calculé pour C₆H₄O₂N₄: C, 43.91; H, 2.46; N, 34.14. Trouvé: C, 43.83; H, 2.48; N, 34.23.

Méthode b.

Une suspension de 1 g de dérivé **7** dans 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est agitée à température ambiante pendant 1.5 heures, le solide est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient des cristaux jaunes, F = 210°, p = 0.6 g, rendement = 60%. Le spectre ir est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

8-Amino-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **9**.

A une solution de 6.35 g du dérivé **8** (0.069 mole) dans 600 ml d'éthanol, on ajoute 3 g de charbon palladié à 10%. Le mélange est ensuite agité pendant 1.5 heures à 90° sous une pression de 60 Kg d'hydrogène. Après refroidissement à température ambiante, l'hydrogène est éliminé par dégazage, puis le mélange est essoré sur bûchner. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éther éthylique. On obtient des cristaux blancs, F = 102°, p = 4.5 g, rendement = 87%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 3380, 3300, 3200 (NH₂), bandes principales à 1630, 1560, 1500, 740.

Anal. Calculé pour C₆H₆N₄: C, 53.72; H, 4.51; N, 41.77. Trouvé, C, 53.63; H, 4.43; N, 41.65.

8-Acetylamino-5-chloro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **10a**.

Une solution de 7.5 g de **8** (0.044 mole) dans 20 ml d'un mélange (1-1) d'acide acétique et d'acide chlorhydrique contenant 13 g de chlorure stanneux est portée à 85° pendant 1.5 heures puis versée dans 1 litre de soude 8%. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré et le filtrat extrait par 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies. Après purification, l'acétate d'éthyle est évaporé sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par un minimum d'anhydride acétique (8 ml). Le solide blanc obtenu est filtré, séché puis recristallisé dans l'éther éthylique. On obtient des cristaux blancs, F = 157°, p = 0.4 g, rendement = 4%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 3120 (NH), 1690 (CO), bandes principales à 1560, 1530, 1500, 1290, 1270.

Anal. Calculé pour C₈H₇OCIN₃: C, 45.62; H, 3.35; Cl, 16.83; N, 26.60. Trouvé: C, 45.70; H, 3.31; Cl, 16.90; N, 26.70.

Bromhydrate de 8-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **11**.

Une solution de 1 g d'amine **13** (0.007 mole) dans 8 ml d'éthanol est additionnée de 1 ml d'acide bromhydrique en solu-

tion à 30% dans l'acide acétique. Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, le précipité obtenu est filtré et lavé avec 40 ml d'éther éthylique. On obtient un solide blanc, (acétonitrile), F = 258°, p = 0.7 g, rendement = 44%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 2820, 2740, 2640, 2560 (NH₂).

Anal. Calculé pour C₆H₁₁N₄Br: C, 32.89; H, 5.06; N, 25.57; Br, 36.47. Trouvé: C, 33.00; H, 4.98; N, 25.71; Br, 36.34.

8-Acetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **12**.

Une solution de 1.5 g d'amine **13** (0.011 mole) dans 5 ml d'anhydride acétique est chauffée à 80° pendant 5 minutes. Le précipité est essoré et rincé avec 30 ml d'éther éthylique. On obtient un solide blanc, (acétonitrile), F = 220°, p = 0.8 g, rendement = 41%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 3250 (NH), 1680 (CO).

Anal. Calculé pour C₈H₁₂ON₄: C, 53.32; H, 6.71; N, 31.09. Trouvé: C, 53.23; H, 6.55; N, 30.90.

8-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **13**.

A une solution de 2.9 g du dérivé **8** (0.018 mole) dans 600 ml d'éthanol sont ajoutés 3 g de charbon palladié à 10%. Le mélange est ensuite agité pendant 2.5 heures à 95° sous une pression de 60 Kg d'hydrogène. Après refroidissement à température ambiante, l'hydrogène est éliminé par dégazage et le mélange est filtré sur bûchner. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est délité dans 10 ml d'éther éthylique. Le solide est filtré. On obtient un solide blanc, (ether éthylique), F = 110°, p = 2 g, rendement = 82%; ir (bromure de potassium): cm⁻¹ 3360, 3100 (NH₂), bandes principales à 1640, 1525, 1490, 1355, 1315.

Anal. Calculé pour C₆H₁₀N₄: C, 52.16; H, 7.29; N, 40.55. Trouvé: C, 52.50; H, 7.15; N, 40.51.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1a] J. C. Lancelot, D. Ladurée, S. Rault et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4769 (1985); [b] *idem, ibid.*, **33**, 2798 (1985); [c] *idem, ibid.*, **33**, 3122 (1985); [d] J.-C. Lancelot, D. Ladurée, H. El Kashef et M. Robba, *Heterocycles*, **23**, 909 (1985).

[2a] K. Dimroth and G. Braeuniger, *Angew. Chem.*, **68**, 519 (1956); [b] *idem, ibid.*, **68**, 518 (1956); [c] *idem, ibid.*, **72**, 777 (1960).

[3a] K. T. Potts and C. R. Surapaneni, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1019 (1970); [b] K. T. Potts and H. R. Burton, *J. Org. Chem.*, **31**, 251 (1966); [c] *idem, ibid.*, **27**, 3243 (1962); [d] *idem, ibid.*, **29**, 2542 (1964); [e] *idem, ibid.*, **31**, 260 (1966).

English Summary.

The synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*] and [2,3-*a*]pyridines **7**, **8** was achieved by cyclization of 2-hydrazino-8-nitropyridine **3a** with formic acid. The 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **13** and 8-amino-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **9** were obtained by catalytic hydrogenation. The reduction of triazolo pyridine **8** using stannous chloride led to the intermediate compound **10** which with acetic anhydride afforded 8-acetylamino-5-chloro-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyridine **10a**. The structure of the derivatives was determined by ¹H-nmr (DMSO-d₆).