

Etude en Serie *as*-Triazine. X. Réactions Nucleophiles sur les Triazines-1,2,4 ones-5.

Jacques Daunis et Robert Jacquier

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés,
 Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon,
 34060 - Montpellier-Cedex, France

Reçu le 2, Février 1973

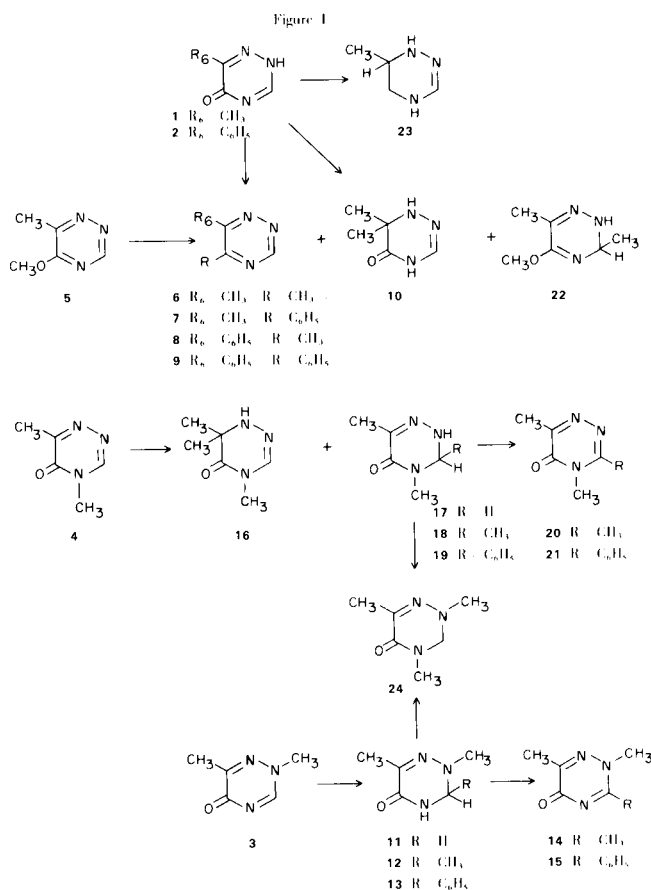
L'action des réactifs de Grignard sur la méthyl-6 triazinone-5 et sur ses dérivés méthylés, permet de mettre en évidence plusieurs types d'addition; l'orientation vers l'une ou l'autre des réactions dépend de la structure de la triazinone-5 et de l'encombrement du réactif. Dans chaque cas un schéma rendant compte du déroulement de la réaction est proposé. L'action de l'hydrure d'aluminium et de lithium est étudiée à titre de comparaison.

Dans le cadre de l'étude des préparations et des propriétés de triazine-1,2,4 ones-5 (toutes les triazines citées dans ce travail sont du type triazine-1,2,4) (1), nous nous sommes intéressés à l'action de réactifs nucléophiles, tels les réactifs de Grignard et l'hydrure d'aluminium et de lithium, sur les méthyl-6 et phényl-6 triazinones-5 (1 et 2).

Mais ces composés pouvant exister chacun sous une ou plusieurs formes tautomères en équilibre, comme nous l'avons montré précédemment (1), nous avons examiné l'action des mêmes réactifs sur la diméthyl-2,6 triazinone-5 (3), la diméthyl-4,6 triazinone-5 (4) et la méthoxy-5 méthyl-6 triazine (5), afin d'élucider le mécanisme réactionnel de triazinones-5 non *N*-substituées. Une réaction de Grignard similaire a été effectuée sur la diphenyl-5,6 *as*-triazinone-3 par Mustafa et coll. (2,3), qui disent obtenir les dihydro-4,5 *as*-triazinones-3 correspondantes par addition du réactif sur la double liaison N₄ = C₅.

Action des organomagnésiens (Figure 1).

L'action de l'iodure de méthylmagnésium sur **1** conduit à un mélange constitué en parties égales de diméthyl-5,6 triazine (6), identifiée par comparaison de ses propriétés physiques avec celles d'un échantillon de référence (4), et de diméthyl-6,6 dihydro-1,6 triazinone-5 (10) identifiée par son analyse pondérale, par son spectre IR qui montre la présence d'un carbonyle (Tableau II) et par son spectre de RMN qui possède deux signaux correspondant respectivement à six et à un proton. Par contre le traitement de **1** par le bromure de phénylmagnésium conduit avec un excellent rendement, uniquement à la phényl-5 méthyl-6 triazine (7) identifiée par synthèse univoque (5). Cette différence de comportement des deux nucléophiles montre l'influence de l'encombrement stérique du réactif sur l'orientation en position 6 ou 5 de l'addition sur le cycle triazine.



Si on traite la phényl-6 triazinone-5 (2) (8) dans les mêmes conditions, par les mêmes réactifs de Grignard, on obtient dans chaque cas, uniquement les produits résultant de l'action du nucléophile en position 5: la méthyl-5 phényl-6 triazine (8) et la diphenyl-5,6 triazine (9) (6).

Cette réaction constitue une nouvelle méthode de préparation de triazines non substituées par des groupes fonctionnels et particulièrement de triazines possédant en position 5 un groupe alkyle et en position 6 un aryle, qui ne peuvent être synthétisées par les méthodes habituelles (4,5). Nous avons ensuite traité de la même façon les dérivés *N* et *O*-méthylés de **1**. La diméthyl-2,6 triazinone-5 (**3**), soumise à l'action de l'iodure de méthylmagnésium, conduit à la triméthyl-2,3,6 dihydro-3,4 triazinone-5 (**12**). Celle-ci a été identifiée par son analyse pondérale, son spectre IR qui présente une bande ν C=O à 1645 cm^{-1} et son spectre de RMN qui montre un signal méthyle dédoublé, couplé avec un proton résonnant sous forme d'un quartet (Tableau I).

Le composé **12**, sous l'action du brome en milieu acide acétique, est déshydrogéné en triméthyl-2,3,6 triazinone-5 (**14**) (7).

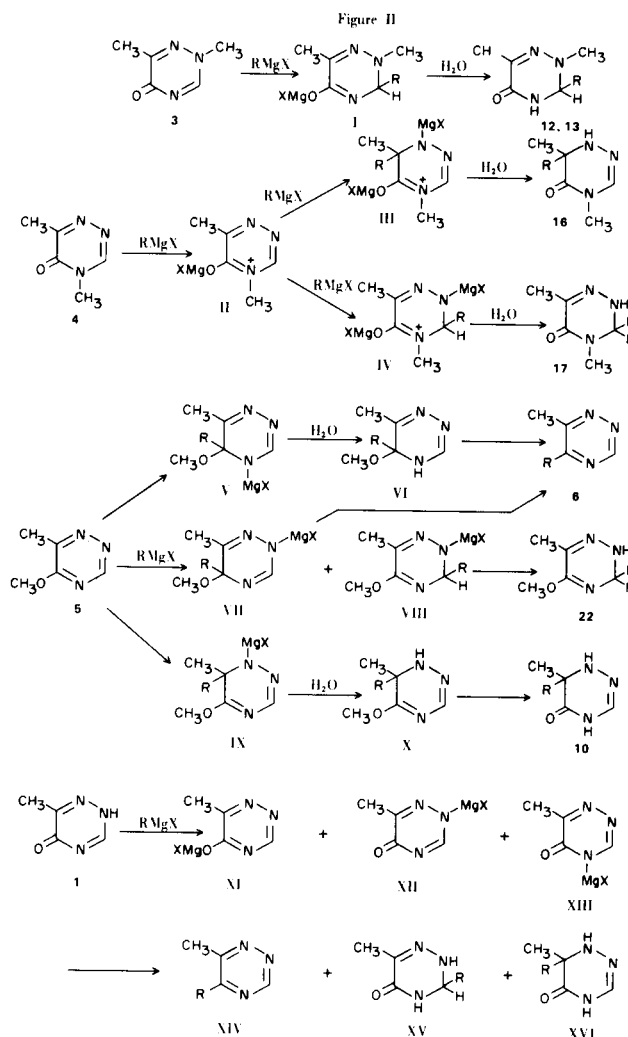
De la même façon, le traitement de **3** par le bromure de phénylmagnésium conduit à **13** qui, sous l'action du brome, donne la diméthyl-2,6 phényl-3 triazinone-5 (**15**). Cette réaction constitue une méthode de préparation originale des homologues supérieurs de **3**.

La diméthyl-4,6 triazinone-3 (**4**), traitée par l'iodure de méthylmagnésium, donne un mélange de deux produits possédant la même analyse pondérale et en IR chacun une bande carbonyle, identifiés à la triméthyl-4,6,6 dihydro-1,6 triazinone-5 (**16**) et à la triméthyl-3,4,6 dihydro-2,3 triazinone-5 (**18**) par leur spectre de RMN (Tableau I).

Le composé **18** sous l'action du brome, conduit à la triméthyl-3,4,6 triazinone-5 (**20**) (7). Le produit **4** traité ensuite par le bromure de phénylmagnésium, donne uniquement la phényl-3 diméthyl-4,6 dihydro-2,3 triazinone-5 (**19**) qui est déshydrogénée en phényl-3 diméthyl-4,6 triazinone-5 (**21**).

Cette réaction montre le rôle important joué par l'encombrement stérique du nucléophile sur l'orientation de la réaction, puisque sur les deux positions d'attaque observées dans le cas de l'iodure de méthylmagnésium, (position 3 et 6), seule l'attaque sur le site le moins encombré a lieu avec le bromure de phénylmagnésium. Cette réaction constitue aussi, comme dans le cas de **3**, une méthode de préparation originale des homologues supérieurs de **4**.

La méthoxy-5 méthyl-6 triazine (**5**), traitée par l'iodure de méthylmagnésium, conduit à un mélange de trois produits: la diméthyl-5,6 triazine (**6**) et la diméthyl-6,6 dihydro-1,6 triazinone-5 (**10**), obtenues précédemment à partir de la méthyl-6 triazinone-5 (**1**), et la diméthyl-3,6 méthoxy-5 dihydro-2,3 triazine (**22**) identifiée par son analyse pondérale et son spectre de RMN (Tableau I).

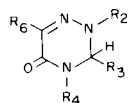


Nous proposons dans la Figure II un mécanisme réactionnel pour chacun des composés. Par addition 1,4 du magnésium sur **3** on obtient **12** ou **13**. Dans le cas de **4**, après formation du cation triazinium II par participation du doublet de l'azote N₄, il y a deux possibilités d'addition d'une autre molécule de réactif; si le nucléophile est peu encombrant, la gêne stérique du méthyle situé en position 6 du cycle triazine est peu importante, les deux possibilités d'addition ont effectivement lieu; si le nucléophile est plus important, cas d'un phényle, l'attaque a lieu uniquement sur la position la plus dégagée, seul le complexe IV est formé.

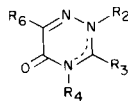
Dans le cas de (**5**), il y a quatre possibilités d'addition du réactif de Grignard, avec formation des trois composés **6**, **22**, et **10**, ce dernier résultant de l'hydrolyse du méthoxy de X dans les conditions réactionnelles.

Lors du traitement de **1** par un réactif de Grignard, il y a d'abord formation, par capture du proton acide, d'un ou de plusieurs des trois complexes XI, XII, et XIII, de structures semblables à celles de **3**, **4**, et **5**, qui,

TABLEAU I
Spectres de RMN



	R ₂ CH ₃	R ₃		H	R ₄ CH ₃	R ₆ CH ₃
		H	CH ₃ C ₆ H ₅			
11	2,80	4,30d		4,30d		2,05
12	2,81		1,40d J = 5,6 Hz	4,33q		2,05
13	2,60			7,47m	5,12	2,03
17		4,68		4,68	2,93	2,05
18			1,40d J = 6,4 Hz	4,72q	2,95	2,03
19				7,47s	5,50	2,10
24	2,80	4,50		4,50	2,95	2,03



	R ₂ CH ₃	R ₃		R ₄ CH ₃	R ₆ CH ₃
		H	CH ₃ C ₆ H ₅		
3	3,87	8,50			2,30
4		8,43		3,60	2,48
14	3,82		2,50		2,29
15	3,82			7,62s	2,40
20			2,55	3,50	2,48
21				7,62m	3,45

Les déplacements chimiques sont en ppm, solvant: CDCl₃.

réagissant ensuite avec une autre molécule de réactif, peuvent conduire selon des mécanismes identiques à ceux proposés pour **3**, **4**, et **5**, aux composés XIV, XV, et XVI.

Dans le cas le plus favorable, avec l'iodure de méthylmagnésium, on obtient deux composés de structure XIV et XVI, mais jamais le composé XV résultant de l'addition du nucléophile en position 3. Les complexes de structures analogues à celles de III et IV ayant sans doute la même possibilité de formation, il est vraisemblable que seul est formé dans un premier temps le complexe XI qui conduit à un mélange de XIV et XVI, ou à XIV seul si le nucléophile ou le groupement situé en position 6 de la triazinone sont trop volumineux.

Action de l'hydruure d'aluminium et de lithium.

Nous avons ensuite traité les mêmes composés par l'hydruure d'aluminium et de lithium afin de comparer les sites d'attaque des différents nucléophiles. Toutes les réactions ont été conduites dans le tétrahydrofurane, mais la méthyl-6 triazinone-5 (**1**) étant extrêmement peu soluble, nous avons dû utiliser la technique du Soxhlet; l'hydruure a donc été toujours en très gros excès par rapport à **1**. Dans ces conditions, nous n'avons obtenu qu'un seul composé qui, d'après l'analyse pondérale et le spectre de RMN enregistré dans le DMSO (un doublet correspondant à un méthyle à 0,95 ppm, un multiplet correspondant à 3 protons centré à 2,80 ppm et un proton à 6,75 ppm) peut être soit la méthyl-6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine soit la méthyl-6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine; d'après le mécanisme réactionnel proposé plus loin, il est vraisemblable que ce composé est la méthyl-6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine (**23**). Nous n'avons malheureusement pu isoler aucun intermédiaire au cours de cette réaction.

La diméthyl-2,6 triazinone-5 (**3**) conduit à la diméthyl-

TABLEAU II
Spectres IR

Produits	ν C=O cm ⁻¹	ν C=N cm ⁻¹	Produits	ν C=O cm ⁻¹	ν C=N cm ⁻¹
11	1670		1 (a)	1648	1540
12	1670		3	1645	1585
13	1670		4	1675	1580
17	1655	1595	14	1640	1585
18	1665	1585	15	1645	1600 1585
19	1650	1600	20	1640	1585
24	1655	1590	21	1670	1600
10	1680	1640	16	1680	1640

Solvant: chloroforme, sauf (a): pastille de bromure de potassium.

2,6 dihydro-3,4 triazinone-5 (**11**) tandis que la diméthyl-4,6 triazinone-5 (**4**) donne la diméthyl-4,6 dihydro-2,3 triazinone-5 (**17**). Ces deux composés ont été identifiés par leur analyse pondérale, les spectres IR (chloroforme) qui montrent une bande ν C=O à 1670 cm^{-1} et 1665 cm^{-1} et leurs spectres de RMN (Tableau I); de plus, l'identité des structures a été montrée par voie chimique puisque l'action de l'iodure de méthyle sur **11** et **17** conduit au même composé: la triméthyl-2,4,6 oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (**24**).

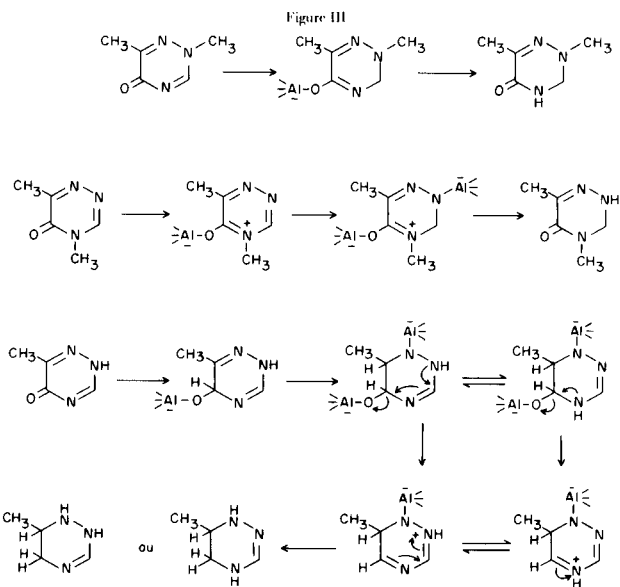
Discussion.

Les triazinones-5 possèdent cinq centres nucléophiles, les atomes d'azote et d'oxygène; nous proposons dans la Figure III un mécanisme réactionnel pour chacun des produits, étant bien entendu que la structure du complexe aluminique est purement hypothétique.

Ces réactions mettent en évidence l'identité du site d'attaque préférentiel des deux nucléophiles (le carbone situé en position 5) lors de la réaction des réactifs du Grignard ou de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur les triazinones-5 *N*-substituées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaire, tous les composés décrits ont fourni des résultats analytiques



correspondant à la formule indiquée à $\pm 0,2\%$ au plus, les analyses ayant été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Nous avons enregistré les spectres de RMN sur un appareil Varian T 60, et les spectres IR sur un spectromètre Leitz Wetzlar modèle III G.

TABELAU III

Produits de départ	Solvant	temps h	Réactif	Support chromatographique alumine/éluant	Produits formés	Formule brute	F°C recristallisation	Rdt %
1	THF	36	CH ₃ MgI	éther	6	C ₅ H ₇ N ₃	Huile (4)	30
1	THF	36	C ₆ H ₅ MgBr	éther	7	C ₁₀ H ₉ N ₃	98-99 Litt (5) F = 96	60
2	C ₆ H ₆	36	CH ₃ MgI	éther	8	C ₁₀ H ₉ N ₃	60-61	60
2	THF	20	C ₆ H ₅ MgBr	éther	9	C ₁₅ H ₁₁ N ₃	112-113 Litt (4) F = 117	65
3	C ₆ H ₆	7	CH ₃ MgI	CHCl ₃	12	C ₆ H ₁₁ ON ₃	107-108 éther	75
3	C ₆ H ₆	4	C ₆ H ₅ MgBr	CHCl ₃	13	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃	125-126 éther	70
4	C ₆ H ₆	2	CH ₃ MgI	hexane-éther 50-50	16	C ₆ H ₁₁ ON ₃	87-88	35
4	C ₆ H ₆	2	CH ₃ MgI	éther	18	C ₆ H ₁₁ ON ₃	huile	35
4	C ₆ H ₆	2	C ₆ H ₅ MgBr	éther	19	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃	194-195	80
5	C ₆ H ₆	7	CH ₃ MgI	éther-CHCl ₃ 30-70	22	C ₆ H ₁₁ ON ₃	huile	25
5	C ₆ H ₆	7	CH ₃ MgI	éther-CHCl ₃ 30-70	6	C ₅ H ₇ N ₃	huile	10
5	C ₆ H ₆	7	CH ₃ MgI	éther-CHCl ₃ 30-70	10	C ₅ H ₉ ON ₃	109-110	30

TABLEAU IV

Produit de départ	Produit d'arrivée	Formule brute	F° C	Rdt. %
12	14	C ₆ H ₉ ON ₃	78-79 Litt. (7) F = 82	85
13	15	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃	151-152	85
18	20	C ₆ H ₉ ON ₃	140-141 Litt. (7) F = 139	80
19	21	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃	169-170	85

Action des organomagnésiens.

Méthode générale: A une solution de 0,03 mole de réactif de Grignard dans 80 cm³ d'éther, on ajoute lentement et en agitant une solution du produit à traiter dans 60 cm³ du solvant approprié; on chauffe ensuite au reflux pendant x heures (voir Tableau III), refroidit, détruit le complexe par une solution saturée de chlorure d'ammonium, filtre et décante la couche organique qui est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine.

Spectres de RMN (CDCl₃).

- 6: CH₃ (5) à 2,53 ppm, CH₃ (6) à 2,68 ppm et H₃ à 9,33.
 7: CH₃ à 2,92 ppm, C₆H₅ multiplet centré à 7,70 ppm et H₃ à 9,70 ppm.
 8: CH₃ à 2,65 ppm, C₆H₅ multiplet centré à 7,60 ppm et H₃ à 9,53 ppm.
 9: C₆H₅ multiplet centré à 7,47 et H₃ à 9,70 ppm.
 10: CH₃ à 1,32 ppm H à 6,82 ppm.
 16: CH₃ à 1,3 ppm H à 6,73 ppm et N-CH₃ à 3,15 ppm.
 22: CH₃ doublet centré à 1,38 ppm (J = 5,6 Hz)
 CH₃ à 2,00 ppm, O-CH₃ à 3,75 et H₃ quartet à 4,57 ppm.

Déshydrogénation des dihydro triazines-5.

A une solution de 0,04 mole de dihydrotriazinone-5 dans 20 cm³ d'acide acétique bouillant, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 0,05 mole de brome dans 5 cm³ d'acide acétique, et maintient le reflux pendant 1/2 heure; après refroidissement la solution est évaporée à sec sous vide, le résidu est dissous dans 20 cm³ d'eau, et la solution rendue neutre par du carbonate de sodium, est extraite au chloroforme. La couche organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée; le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec du chloroforme. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV.

Action de AlLiH₄.

Méthyl-6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine (23).

Un ballon à trois tubulures contenant 1,8 g d'hydrure d'aluminium et de lithium et 100 cm³ de tétrahydrofurane, est surmonté d'un Soxhlet contenant 2,6 g de méthyl-6 triazinone-5 (1) (6). Après 48 h. de reflux, on refroidit et ajoute lentement de l'eau jusqu'à cessation de toute réaction, puis on filtre et évapore sous vide.

C₄H₉N₃ Eb₂₀ = 153-155° (hygroscopique) Rdt = 30%

RMN (DMSO-d₆): CH₃ à 0,95 ppm (J = 5,6 Hz), H₃ à 6,75 ppm, H₅ et H₆ à 2,80 ppm (multiplet).

Diméthyl-2,6 dihydro-3,4 triazinone-5 (11).

On ajoute lentement une solution de 1,25 g de 3 à une

suspension agitée de 0,20 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 80 cm³ de tétrahydrofurane; l'ensemble est chauffé une heure à reflux, puis traité comme précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec du chloroforme.

C₅H₉ON₃ F = 109-110° Rdt = 65%

Diméthyl-4,6 dihydro-2,3 triazinone-5 (17).

On traite de la même façon 1,25 g de 4 par 0,20 g d'hydrure d'aluminium et de lithium, et on obtient après purification par chromatographie, une huile.

C₅H₉ON₃ Rdt = 60%

Triméthyl-2,4,6 dihydro-2,3 triazinone-5 (24).

A une solution de 1,3 g de 11 (ou 17) dans 50 cm³ d'une solution méthanolique de méthylate de sodium (préparée à partir de 0,3 g de sodium), on ajoute 1,6 g d'iode de méthyle et chauffe 4 heures à reflux; la solution est ensuite évaporée à sec et le résidu extrait par du chloroforme. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther).

C₆H₁₁ON₃, huile, Rdt = 80%

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. Daunis et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, (1973), sous presse.
- (2) A. Mustafa, W. Asker, A. Mansour, H. Zaher, et A. Eloui, *J. Org. Chem.*, **28**, 3519 (1963).
- (3) A. Mustafa, A. Mansour, et H. Zaher, *J. Prakt. Chem.*, **313**, 699 (1971).
- (4) H. Neunhoeffler et H. Hennig, *Chem. Ber.*, **101**, 3952 (1968).
- (5) R. Metz, *ibid.*, **88**, 772 (1955).
- (6) S. Rossi, *Rendiconti Ist. Lombardo Sci. Lett.*, **88**, 13 (1955).
- (7) J. Lee et W. Paudler, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 995 (1972).
- (8) J. Daunis, R. Jacquier, et P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. France*, 2551 (1967).

English Summary.

The action of Grignard reagents on 6-methyl-*as*-triazin-5-one and some methyl derivatives has been studied. The orientation of the reaction is controlled mainly by steric hindrance between the reagent and the substituent at position 6. Comparative studies using lithium aluminum hydride have also been carried out.