

Recherches en série triazepine-1,2,4: 1 - Détermination de la structure de la triazolotriazépinone obtenue par action de l'acétylacétate d'éthyle sur le diamino-3,4 triazole-1,2,4.

E. M. Essassi, J. P. Lavergne et Ph. Viallefont

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique

et

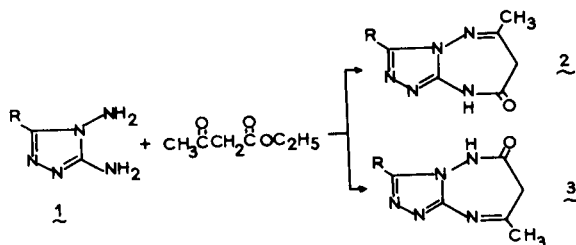
J. Daunis

Laboratoire de synthèse et d'études physicochimiques d'hétérocycles azotés. Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon 34060 - Montpellier - Cedex, France

Reçu le 16 decembre 1974

Lors de la condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec le diamino-3,4 triazole-1,2,4 un seul produit est isolé dont la structure méthyl-6-dihydro-8,9(7H)-s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 one-8 est déterminée par RMN et par identification de son site de méthylation.

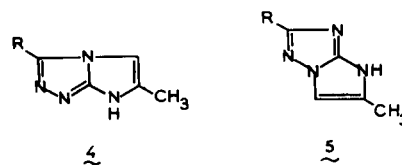
La condensation du diamino-3,4 triazole-1,2,4 (1) avec l'acétylacétate d'éthyle peut conduire, selon le sens d'attaque de l'acétylacétate d'éthyle et sans tenir compte des formes tautomères de chacun, à deux produits de structure s-triazolotriazépinone 2 et 3.



La littérature rapporte trois études concernant cette réaction, aucune n'apporte la preuve de la structure de la triazolotriazépinone obtenue.

Gehlen et Drohla (1), par ébullition des composés 1 (R = alkyle, phényle ou benzyle) dans l'acétylacétate d'éthyle, obtiennent dans chaque cas un seul produit auquel ils attribuent la structure 3 en se basant sur la réactivité de l'amino-4 triazole vis à vis de l'acétylacétate d'éthyle.

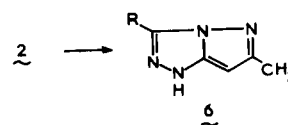
Par traitement de ce composé avec l'anhydride acétique, ils isolent un produit dont ils ne peuvent préciser la structure mais qu'ils pensent être soit un imidazo[2,1-c]-triazole (4), soit un imidazo[1,2-b]triazole (5) résultant de la régression du cycle triazépine.



Plus récemment Kochhar (2), étudiant la même réaction sur le benzyl-3 diamino-4,5 triazole, isole les deux produits résultant des deux possibilités de cyclisation. Il identifie le composé de structure 2 isolé seulement avec un rendement de 1%, par RMN et le composé de structure 3 par infrarouge et par RMN.

Elguero et coll. (3) reprenant le travail de Gelhen et Drohla (1) montrent que le produit résultant de la transposition de la triazolotriazépinone n'a pas l'une des deux structures imidazo-triazole 4 ou 5 proposées par ces auteurs, mais est le pyrazolo[3,2-c]triazole (6); ce dernier est identifié par RMN et par comparaison avec un échantillon de référence.

Ces auteurs en déduisent que la triazolotriazépinone isolée n'a pas la structure 3 proposée, mais la structure 2 qui doit être le précurseur de 6.

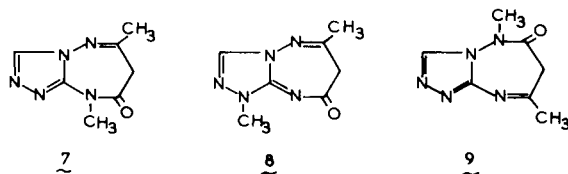


Dans le cadre de notre étude sur la synthèse et la réactivité des triazépines-1,2,4 nous avons réexaminé cette réaction afin d'apporter la preuve définitive de la structure de la triazolotriazépinone obtenue.

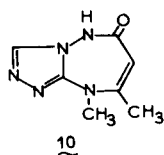
Lors de l'action de l'acétylacétate d'éthyle sur le diamino-3,4 triazole nous n'avons isolé, quelles que soient les conditions expérimentales, qu'un seul produit dont le point de fusion et le spectre de RMN sont identiques à ceux donnés par Elguero et coll. (3); le spectre de RMN qui présente uniquement trois signaux d'intensités relatives 3,2 et 1 à respectivement 2,30, 3,56 et 8,70 ppm, exclut toute forme tautomère de **2** ou **3** ayant un proton de type vinylique sur le cycle triazépine.

Comme les auteurs cités précédemment, nous n'avons pas isolé d'intermédiaire réactionnel.

Afin d'identifier la triazolotriazépinone nous l'avons ensuite traité par le diazométhane, et avons obtenu un seul composé méthylé sur un atome d'azote, son spectre de RMN ne présente pas de signaux correspondant à un proton de type vinylique sur le cycle triazépine; ce composé ne peut donc avoir qu'une des trois structures **7**, **8** ou **9**.



Le composé **7** est, avec **10**, l'un des deux produits susceptibles d'être obtenus par action de l'acétylacétate d'éthyle sur le méthylamino-3 amino-4 triazole-1,2,4 (5). Dans cette réaction un seul produit est effectivement isolé. La structure **10** a été écartée sur la base du spectre de RMN qui ne présente pas de proton de type vinylique sur le cycle triazépine mais un signal à 3,13 ppm attribuable à un méthylène.



La comparaison du point de fusion, du spectre de RMN et du spectre de masse du composé issu de l'action du diazométhane sur **2** montre l'identité des deux produits. La triazolotriazépinone résultant de la réaction de l'acétylacétate d'éthyle avec le diamino-3,4 triazole est donc la méthyl-6 dihydro-8,9(7H)triazolo[4,3-b]triazépinone-8 de structure **2**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en capillaires avec un appareil de Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A-60; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le TMS étant pris comme référence; le solvant utilisé est le DMSO- d_6 . Les spectres de masse ont été obtenus avec un appareil Jeol JMS D100. Les analyses ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS.

Diamino-3,4 triazole-1,2,4 (**1**).

a)

Sous forme de bromhydrate: selon (4) à partir du bromhydrate de diaminoguanidine. $F = 212-213^\circ$ (alcool) Spectre de RMN: H: 8,30.

b)

A une solution chaude de 2,27 g (0,01 mole) d'iodhydrate de diaminoguanidine dans 7 cm^3 d'eau on ajoute 1,50 g (0,005 mole) d'acétate de plomb dans 5 cm^3 d'eau. Après refroidissement le précipité est essoré et lavé avec 5 cm^3 d'eau. Le filtrat, concentré à sec donne l'acétate de diaminoguanidine; 0,03 mole de ce dernier est reprise par 6 cm^3 de dioxane et 2 cm^3 d'acide formique puis chauffée à reflux 2 heures. Par refroidissement le diamino-3,4 triazole-1,2,4 précipite.

$F = 210-212^\circ$ (alcool), Rdt = 75%. Spectre de RMN: H: 7,81.

Anal. Calc. pour $C_2H_5N_5$: C, 24,26; H, 5,09; N, 60,67. Trouvé: C, 24,31; H, 5,02; N, 70,62.

Méthyl-6 dihydro-8,9(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 one-8 (**2**).

A - A partir du bromhydrate de diamino-3,4 triazole-1,2,4.

a)

On chauffe à reflux durant 3 heures, 2 g d'acétate de sodium (0,024 mole) 3,6 g (0,02 mole) de bromhydrate de **1** et 10 cm^3 d'acétylacétate d'éthyle. Après refroidissement le précipité formé est essoré.

$F = 255-257^\circ$ (alcool), litt. (3) $F = 260-263^\circ$. Rdt = 70%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 165. Spectre de RMN: CH_3 : 2,30; CH_2 : 3,56; H: 8,70.

Anal. Calc. pour $C_6H_7N_5O$: C, 43,67; H, 4,48; N, 42,45. Trouvé: C, 43,38; H, 4,23; N, 42,41.

b)

A une solution de 4 g (0,022 mole) du bromhydrate de **1** dans 20 cm^3 de méthanol, on ajoute goutte à goutte une solution alcoolique de soude, filtre, concentre à sec et reprend le résidu par 10 cm^3 d'acétylacétate d'éthyle. On porte à l'ébullition 1/2 heure puis concentre à sec et chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme, alcool 10%) Rdt = 35%.

c)

On dissout 1 g (0,006 mole) de bromhydrate de **1** dans une solution de 0,14 g (0,006 mole) de sodium dans 20 cm^3 d'alcool, rajoute 1,24 g (0,009 mole) d'acétylacétate d'éthyle et chauffe à l'ébullition 1/2 heure. Après concentration on chromatographie sur colonne de silice. Rdt: 30%.

d)

Après neutralisation de 4 g (0,022 mole) du bromhydrate de **1** selon b), le résidu est dissous dans le xylène en présence de 5 g (0,038 mole) d'acétylacétate d'éthyle; La solution est portée à reflux avec distillation azeotropique de l'eau pendant 5 heures.

Après concentration à sec le résidu est chromatographié sur colonne de silice. Rdt: 30%.

B - A partir du diamino-3,4 triazole-1,2,4.

a)

On chauffe à reflux avec agitation pendant 50 minutes 5 g de **1**, dans 20 cm³ d'acétylacétate d'éthyle. Après refroidissement le précipité est essoré. Rdt: 70%.

b)

Une solution de 1 g (0,01 mole) de diaminotriazole dans 20 cm³ d'acide acétique et 1,3 g (0,01 mole) d'acétylacétate d'éthyle est chauffée pendant 2 heures et évaporée à sec. Rdt: 40%. Diméthyl-6,9 dihydro-7,9 s-triazolo[4,3-b]triazepine-1,2,4 one-8 (**7**).

a) Méthylation de **2**

A une solution à 5° de 0,006 mole de **2** dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,08 mole de diazométhane dans l'éther. La température est maintenue à 5° pendant 24 heures. La solution est concentrée à sec par un courant d'air.

F = 156-157° (alcool). Rdt = 70%. Spectre de masse M⁺ (m/e) = 179. Spectre de RMN: CH₃: 2,30; N-CH₃: 3,38; CH₂: 3,63; H: 8,70.

Anal. Calc. pour C₇H₉N₅O: C, 46,97; H, 5,07; N, 39,13. Trouvé: C, 47,08; H, 5,02; N, 39,24.

b)

On chauffe à reflux pendant 3 heures 1,5 g (0,01 mole) du chlorohydrate de méthylamino-3 amino-4 triazole-1,2,4 (**5**) et 1 g (0,012 mole) d'acétate de sodium dans 10 cm³ d'acétylacétate d'éthyle. Après refroidissement le précipité est filtré et lavé à l'alcool. F = 156-157° (alcool). Rdt = 70%.

Les spectres de RMN et de masse sont identiques à ceux du composé obtenu selon la méthode a).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) H. Gehlen et R. Drohla, *Arch. Pharm.*, **303**, 709, (1970).
- (2) M. M. Kochhar, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 153, (1972).
- (3) R. M. Claramunt, J. M. Fabrega, J. Elguero, *ibid.*, **11**, 751, (1974).
- (4) E. Lieber, S. Schiff, R. A. Henry et W. G. Finnegan, *J. Org. Chem.*, **28**, 218, (1953).
- (5) C. F. Kröger, G. Etzold, H. Beyer, *Ann. Chem.*, **664**, 156 (1963).

English Summary.

The condensation of 3,4-diamino 1,2,4-triazole with ethyl acetoacetate gave 6-methyl-8,9-dihydro(7H)-s-triazolo[4,3-b]-1,2,4-triazepin-8-one (**2**); **2** has been characterized by nmr spectroscopy and by comparison with its methylated derivative prepared in an unambiguous manner.