

Recherches en Série Triazépine-1,2,4: II – Etude de la réaction de l'acétylacétate d'éthyle avec les diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4

J. P. Lavergne, Ph. Viallefont

Laboratoire de chimie organique hétérocyclique

et

J. Daunis

Laboratoire de synthèses et d'études physicochimiques d'hétérocycles azotés
Université des Sciences et Techniques du Languedoc
34060 Montpellier Cedex, FRANCE

Reçu le 20 janvier 1974

L'acétylacétate d'éthyle et les diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4 portant en position 6 un atome d'hydrogène, un méthyle ou un phényle, se condensent à reflux du xylène pour donner par cyclisation compétitive, à côté des dioxo-4,7 méthyl-9 tétrahydro-1,4,6,7 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépines-1,2,4 obtenues en très faible proportion, deux produits bicycliques prépondérants: les dioxo-4,9 méthyl-7 tétrahydro-1,4,8,9 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépines-1,2,4 et les méthyl-2 oxo-7 dihydro-3,7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazines-1,2,4. Lors de la condensation de l'acétylacétate d'éthyle et des méthylamino-3 amino-4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4, seules les dioxo-4,9 diméthyl-7,10 tétrahydro-4,8,9,10 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépines-1,2,4 sont obtenues avec de bons rendements.

Dans le cadre de nos recherches en série triazépine-1,2,4 nous rapportons les résultats obtenus dans la condensation de diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4 avec l'acétylacétate d'éthyle et étudions la stabilité et la réactivité des composés bicycliques à azote ponté formés.

Si la synthèse des benzodiazépines-1,5 a été abondamment étudiée (1,2) il n'en est pas de même de celle des azabenzodiazépines et de leurs analogues triazépines. Parmi ces dernières celles possédant un atome d'azote à la jonction des cycles n'ont fait l'objet que de peu de travaux. D'une façon générale leurs préparations résultent de la condensation d'une *o*-diamine hétérocyclique et d'un composé β -dicarbonylé, deux sens d'addition sont possibles selon les réactivités relatives des deux fonctions amines.

Antérieurement les condensations de diamino-2,3 et 3,4 pyridines et de diamino-4,5 pyrimidines avaient été étudiées essentiellement par Israel (3-6) et Najowsky (7-9), celle du diamino-3,4 triazole-1,2,4 par Gelhen (10), Kochhar (11) et nous mêmes (12).

Dans les séries des pyridines et pyrimidines les résultats sont complexes et dépendent des diamines hétérocycliques de départ et des conditions expérimentales, ce qui empêche toute prédiction sur le sens de cyclisation.

Ainsi selon les diamines, les températures et les solvants utilisés on peut obtenir un ou plusieurs des produits d'addition intermédiaires de type amide ou crotonique, des produits de cyclisation isomères qui peuvent exister sous plusieurs formes tautomères dont certaines ont pu être isolées, et des azabenzimidazolones résultant d'une transposition sigmatropique-1,3 des dihydrodiazépines précédentes, identique à celle observée en série benzodiazépine.

La condensation du diamino-3,4 triazole-1,2,4 avec l'acétylacétate d'éthyle est beaucoup plus simple: elle conduit à une seule dihydrotriazolotriazépine thermiquement stable dont nous avons pu récemment démontrer la structure (12). Elle résulte de l'action du groupement hydrazino sur le carbonyle cétonique du cétoester.

Dans notre travail les diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4 (2), dont la condensation avec l'acétylacétate d'éthyle (1) a été envisagée, sont au nombre de trois: le composé non substitué en position 6, **2a**, et ceux substitués dans cette même position par un méthyle, **2b** ou un phényle, **2c**.

A la suite des travaux d'Israel et de façon à vérifier l'influence de la température, les réactions ont été conduites essentiellement dans trois solvants aromatiques: toluène, xylène et mésitylène, avec séparation azéo-

FIGURE 1

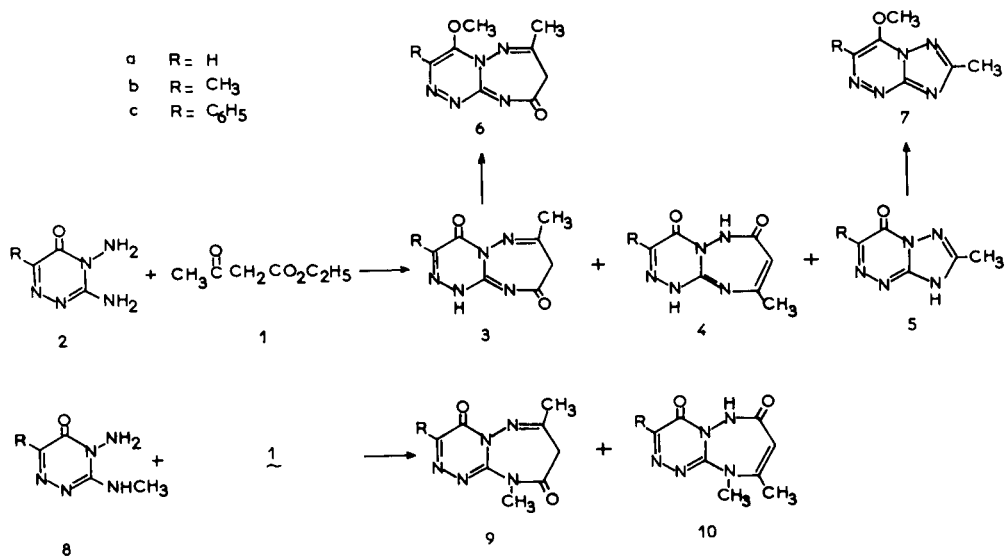
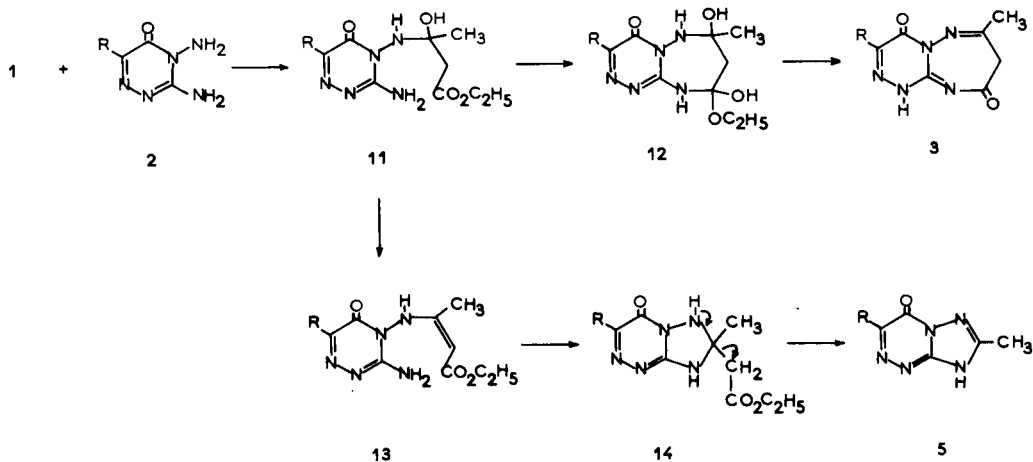


FIGURE 2



tropique de l'eau, ainsi que dans un excès d'acétylacétate d'éthyle et en milieu alcoolique. Seules les réactions effectuées en milieu aromatique ont donné des résultats satisfaisants, les meilleurs rendements, bien que toujours faibles, étant obtenus avec le xylène.

Lorsque le produit de départ est **2b** ou **2c** nous avons pu mettre en évidence, après ébullition d'au moins trois heures dans le xylène, trois produits **3**, **4**, **5**. Leurs rendements sont rapportés dans le tableau I. Lorsque le produit de départ est **2a** seul **3a**, instable, est formé en quantité appréciable, le composé **4a** apparaissant uniquement à l'état de traces dans les spectres de RMN (quartet

mal résolu à 6,23 ppm dans le DMSO-d₆) où aucun signal attribuable au dérivé **5a** n'a pu être observé.

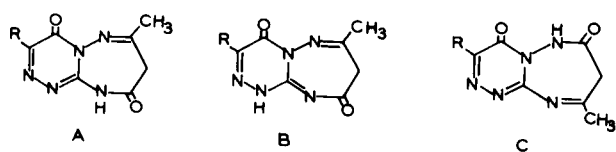
L'identification des structures triazinotriazépinones des composés de type **3** résulte des analyses pondérales, des spectres de masse et ceux de RMN qui présentent trois signaux correspondants respectivement à un méthyle, à un méthylène et au groupe R. Les composés de type **4** n'ont pas pu être isolés à l'état pur et leur identification repose uniquement sur leurs spectres de RMN qui présentent un signal dû à un méthyle couplé ($J = 2$ Hz) avec un proton vinylique et le signal du groupe R. Ces spectres ne permettent pas de préciser si les produits **3** et **4**

résultent d'un sens différent d'addition de l'acétylacétate d'éthyle ou sont deux tautomères. Israel (3) ayant montré, dans la série des azabenzodiazépines, que les tautomères isolables étaient interconvertibles, essentiellement par effet thermique, nous avons enregistré les spectres de RMN de différents mélanges de **3** et de **4** à des températures variant de 20° à 160°. Aucune modification des proportions de ces produits n'a été observée: nous en concluons que **4** et **3** ne sont pas des tautomères mais les structures les plus stables des produits résultant des deux cyclisations s'effectuant en sens contraires.

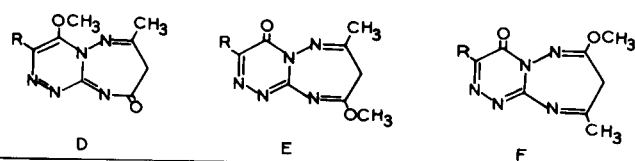
Les produits **5** se sont révélés identiques aux méthyl-2 oxo-7 dihydro-3,7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazines-1,2,4 précédemment préparées par deux d'entre nous (13) et par Dornow (14) par condensation de **2** et de l'anhydride acétique.

Ces résultats montrent un comportement très différent de ceux observés dans la littérature: une seule triazino-triazépinone est obtenue en quantité importante et aucun composé de structure isopropényl triazolotriazine qui devrait résulter de la transposition observée dans les séries analogues (1,4) n'est mis en évidence. En revanche on trouve un fort pourcentage de dérivés du type triazolotriazine qui peut provenir, soit d'une transposition différente d'une triazinotriazépinone, soit d'une réaction de cyclisation compétitive.

La structure des cycles triazépines de **3** et **4** a été examinée. Le composé **3** présente en RMN un signal méthylénique; dans le spectre IR, où ne figure aucune bande d'absorption d'un groupe hydroxyle, on observe une bande de vibration intense et large associée aux groupes carbonyles à 1720 cm⁻¹. Il ne peut donc avoir que l'une des trois structures A, B ou C.



Sa méthylation par le diazométhane conduit à un produit de monosubstitution **6**. Le spectre de RMN montre que ce composé possède toujours un groupe méthylénique et que la méthylation s'est effectuée sur l'un des atomes d'oxygène: ce fait est confirmé en IR par l'apparition de bandes de vibrations de valence C-O-C à 1280 et 1100 cm⁻¹ et par l'affinement de la bande carbonyle à 1710 cm⁻¹. Le composé **7** possède donc l'une des trois structures D, E ou F.



Les structures E et F sont rejetées sur la base de la valeur du déplacement chimique du méthyle fixé sur l'atome d'oxygène; il est analogue à celui observé par Paudler (15) et l'un d'entre nous (16) pour les groupes méthoxy fixés en position 5 du cycle triazine et est différent de celui que nous avons trouvé pour un composé analogue à E, la méthyl-6 méthoxy-8(9*H*)-*s*-triazolo[4,3-*b*]-triazépine-1,2,4 (17).

La méthylation de **3** sur l'oxygène en position 4 est encore confirmée par la réactivité de la méthyl-6 oxo-8 dihydro-8,9(7*H*)-*s*-triazolo[4,3-*b*]triazépine-1,2,4. Elle se méthyle dans les mêmes conditions sur l'atome d'azote situé en position 9 et non sur l'oxygène (12).

Un tel site de fixation du groupement méthyle se retrouve lors de l'action du diazométhane sur les *s*-triazolo-triazines **5** qui conduit au composé **7** dont la structure a été établie par spectroscopie IR, RMN et de masse et qui par hydrolyse acide redonne le produit **5**. Le déplacement chimique du groupe méthoxy est identique à celui trouvé pour **6**.

Le composé **6** ayant la structure D, **3** dont il est issu ne peut avoir que l'une des deux formes A ou B qui résultent de la condensation du groupe carbonyle cétonique de **1** avec le groupe amino situé en position 4 de **2**.

La comparaison des spectres de RMN de **3** et **6** montre l'identité des déplacements chimiques des méthylènes, on peut donc penser que les deux produits possèdent une structure identique du cycle triazépine. Pour le confirmer nous avons préparé le composé **9** qui représente une forme bloquée de structure A. Le déplacement chimique du méthylène de **9** étant nettement différent de celui de **3**, celui-ci possède certainement une structure de type B.

La synthèse de **9** a été réalisée par condensation de la méthylamino-3 amino-4 oxo-5 dihydro-4,5 triazine **8** et de l'acétylacétate d'éthyle, soit à reflux du xylène comme pour **3**, soit en présence d'un excès d'acétylacétate d'éthyle. Dans les deux cas la réaction fournit seulement deux composés de type triazinotriazépinone dont l'un **10**, obtenu avec un très faible rendement, est analogue à **4** et l'autre à **3**. Aucune triazolotriazinone n'a pu être mise en évidence. Ainsi le remplacement du groupe

Tableau I

Produit initial	Durée de réaction	Rendement global %	3 (%)	4 (%)	5 (%)
2a	3 h	0	--	--	--
	7 h	5	5	traces	0
2b	3 h	25	12	1	12
	6 h	31	15	1	15
	14 h	36	15	1	20
2c	3 h	46	27	2	17
	5 h	41	22	2	17
	8 h	41	17	2	22

Tableau II

	2a	R = H (H): 7,80 (s)	2b	R = CH ₃ (3H): 2,18 (s)	2c	R = C ₆ H ₅ (3H): 7,40 (m) (2H): 8,08 (m)
8	DMSO-d ₆		8b	R = CH ₃ (3H): 2,17 (s) (3H): 2,81 (d, J = 5)	8c	R = C ₆ H ₅ (3H): 7,40 (m) (3H): 2,81 (d, J = 5) -CH ₂ ou = CH
		R		CH ₃		-CH ₂ ou = CH
3a	DMSO-d ₆	(H): 7,75 (s)		(3H): 2,21 (s)		(2H): 3,93 (s)
3b	DMSO-d ₆	(3H): 2,30 (s)		(3H): 2,23 (s)		(2H): 3,96 (s)
	Pyridine	(3H): 2,61 (s)		(3H): 2,23 (s)		(2H): 4,15 (s)
3c	DMSO-d ₆	(3H): 7,53 (m) (2H): 8,00 (m)		(3H): 2,25 (s)		(2H): 4,00 (s)
4b	DMSO-d ₆	(3H): 2,30 (s)		(3H): 2,28 (d, J = 3)		(H): 6,13 (q, J = 3)
4c	DMSO-d ₆	(3H): 7,53 (m) (2H): 8,00 (m)		(3H): 2,18 (d, J = 2)		(H): 6,18 (q, J = 2)
	Pyridine			(3H): 2,23 (d, J = 2)		(H): 6,17 (q, J = 2)
5b	DMSO-d ₆	(3H): 2,30 (s)		(3H): 2,38 (s)		--
	Pyridine	(3H): 2,43 (s)		(3H): 2,50 (s)		--
5c	DMSO-d ₆	(3H): 7,46 (m) (2H): 7,96 (m)		(3H): 2,43 (s)		--
	Pyridine			(3H): 2,45 (s)		--

amino en position 3 du cycle triazine par un groupe méthylamino modifie considérablement le déroulement de la réaction.

Les structures des deux composés **9** et **10** ont été établies par RMN: le produit majoritaire qui possède un groupe méthylène est obligatoirement de structure **9** et ne peut résulter que de la condensation du groupe carbonyle cétonique de **1** avec le groupe amino situé en position 4 de la triazine. Ce sens est identique à celui conduisant à **3**. L'autre composé qui présente comme **4** un proton vinylique couplé peut être le tautomère de **9** ou son isomère **10** qui résulte comme **4** d'un sens de cyclisation inverse. Le spectre RMN d'un mélange de **9** et **10** n'étant pas modifié lorsque la température varie de 20° à 160°, il est vraisemblable que **10** est l'isomère de **9**.

La formation des triazolotriazines **5** à côté des composés **3** et **4** peut-être, à priori, expliquée par deux voies différentes: soit par une cyclisation directe de **2** et de **1**, soit par une transposition thermique de **3** ou **4** dans les conditions réactionnelles. La stabilité thermique de **3** et de **4** dans les solvants aromatiques, qui sont ceux utilisés dans la synthèse, jusqu'à plus de 180°, permet de rejeter l'hypothèse de la transposition thermique et on peut penser que **5** provient bien d'unecyclisation compétitive. Ces cyclisations peuvent se faire selon plusieurs mécanismes qui doivent rendre compte de la différence de réactivité de **2** et **8**.

Dans la série des benzodiazépines, il a été montré (18,19) que l'*o*-phénylènediamine réagit dans le xylène pour

donner un mélange de benzodiazépines et d'isopropylidène-1 benzimidazole, analogues aux produits de régression observés par Israel (4,5), sans passer par un intermédiaire de type crotonique. Celui-ci, obtenu en milieu acide, ne se cyclise pas dans les solvants aromatiques. En présence d'ions hydroxonium, il conduit uniquement aux méthyl-2 benzimidazoles analogues à **5**. Rossi et ses coll. (19) proposent l'évolution selon trois voies d'un intermédiaire du type (*o*-aminoanilino)hydroxy butyrique.

La condensation de la *N*-méthyl *O*-phénylène diamine n'a été réalisée qu'avec les β dicétones. Contrairement à nos résultats, elle conduit à la formation prépondérante des benzimidazoles (21-22). Deux mécanismes ont été proposés par Barltrop et coll. (20): formation d'un intermédiaire à chaîne ouverte de type crotonique ou formation directe d'un dihydrobenzimidazole qui s'aromatise par perte d'un carbanion.

En tenant compte des résultats précédents et en excluant un mécanisme de formation directe des *s*-triazolotriazines du fait de la différence de réactivité des deux fonctions amines de la triazine, nous pouvons dans notre série envisager le schéma suivant (Figure 2): addition de **1** sur **2** par l'intermédiaire du groupe carbonyle cétonique pour former l'intermédiaire **11**. Celui-ci peut soit se cycliser pour donner **3**, soit se déshydrater pour donner **13** qui, par cyclisation puis aromatisation, conduit à **5**. Lorsque l'atome d'azote fixé en position 3 du cycle triazine porte un méthyle, cas de **9** le premier mode de cyclisation est favorisé du fait

Tableau III

Produits	R		-CH ₃	-OCH ₃ ou -NCH ₃	-CH ₂ ou = CH
6b	Deutériochloroforme	(3H): 2,45 (s)	(3H): 2,28 (s)	(3H): 4,05 (s)	(2H): 3,98 (s)
	DMSO-d ₆	(3H): 2,30 (s)	(3H): 2,21 (s)	(3H): 3,90 (s)	(2H): 4,00 (s)
6c	DMSO-d ₆	(3H): 7,47 (m)	(3H): 2,34 (s)	(3H): 4,03 (s)	(2H): 4,03 (s)
		(2H): 7,80 (m)			
7b	Deutériochloroforme	(3H): 2,45 (s)	(3H): 2,50 (s)	(3H): 4,01 (s)	
	DMSO-d ₆	(3H): 2,31 (s)	(3H): 2,38 (s)	(3H): 3,88 (s)	
	Deutériochloroforme	(3H): 7,42 (m)	(3H): 2,53 (s)	(3H): 4,12 (s)	
7c	DMSO-d ₆	(2H): 8,06 (m)			
		(3H): 7,47 (m)	(3H): 2,43 (s)	(3H): 4,03 (s)	
9b	DMSO-d ₆	(2H): 7,80 (m)			
		(3H): 2,55 (s)	(3H): 2,41 (s)	(3H): 2,68 (s)	(2H): 4,18 (s)
9b	DMSO-d ₆	(3H): 2,38 (s)	(3H): 2,32 (s)	(3H): 3,55 (s)	(2H): 4,40 (s)
	Deutériochloroforme	(3H): 7,41 (m)	(3H): 2,35 (s)	(3H): 3,66 (s)	(2H): 4,10 (s)
		(2H): 8,18 (m)			
9c	DMSO-d ₆	(3H): 7,43 (m)	(3H): 2,35 (s)	(3H): 3,65 (s)	(2H): 4,46 (s)
		(2H): 8,15 (m)			
10b	DMSO-d ₆	(3H): 2,33 (s)	(3H): 2,21 (d, J = 2)	(3H): 3,43 (s)	(H): 6,20 (q, J = 2)
10c	DMSO-d ₆	(3H): 7,45 (m)	(3H): 2,27 (d, J = 2)	(3H): 3,46 (s)	(H): 6,18 (q, J = 2)
		(2H): 8,05 (m)			

de l'augmentation de la nucléophilicite de cet atome d'azote.

Nous avons cherche à isoler l'intermediaire **13** et n'avons pu le mettre en evidence au cours des synthèses conduites dans le xylène. Cependant, en milieu alcoolique et en présence d'acide de Lewis, nous avons isolé uniquement un composé très instable auquel nous avons attribué la structure **13** sur la base de son spectre de RMN.

Nos résultats se différencient donc sensiblement de ceux explicités par Israel et Najowski (3-8) dans la série des azabenzodiazépines et de ceux obtenus dans la série des benzodiazépines (1,2), notamment en ce qui concerne la formation des produits possédant un cycle à cinq chaînons. Ils se distinguent également des résultats obtenus dans la synthèse des triazolotriazépinones où un produit unique est isolé (12). Comme pour les diamino-3,4 triazoles-1,2,4, les diamino-3,4 oxo-5 dihydro-4,5 triazines-1,2,4 se condensent avec l'acétylacétate d'éthyle selon un sens de cyclisation préférentiel qui correspond à une réactivité supérieure du groupe amino de type hydrazinique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire. Les spectres IR ont été enregistrés dans le chloroforme ou en phase solide (bromure de potassium) au moyen du spectrophoto-

mètre Leitz modèle III G. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur l'appareil Varian A-60 du Laboratoire de Mesures Physiques de l'U.S.T.L. et sont donnés en ppm, le TMS étant pris comme référence. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de Masse JEOL JMS D100 dans ce même laboratoire.

Que Mmes. Escarre et Roques, M. L. Guiraud trouvent ici nos remerciements pour leur amicale collaboration.

Diamino-3,4 oxo-5 R-6 dihydro-4,5 triazine-1,2,4 (**2a,b,c**).

Préparés selon (14) et (15).

Diméthyl-3,7 dioxo-4,9 tétrahydro-1,4,8,9 *as*-triazino[4,3-*b*] triazépine-1,2,4 (**3b**).

Une suspension de 5 g de **2b** dans 50 cm³ de xylène est portée à l'ébullition en présence de 5 cm³ d'acétylacétate d'éthyle, dans un ballon muni d'un séparateur azéotropique. Après évaporation du solvant on obtient une huile qui est chromatographiée sur silice. (éluant: éther puis éther/alcool 10:1). Le rendement est indiqué dans le tableau I. F = 183-184° (éthanol). Spectre IR (bromure de potassium) ν : 3495, 1720, 1710, 1630, 1430, 1350 cm⁻¹. Spectre de masse: m/e à 207 (M⁺).

Anal. C₈H₉N₅O₂: Calculé: C, 46,37; H, 4,38; N, 15,44. Trouvé: C, 46,32; H, 4,42; N, 15,37.

Phényl-3 dioxo-4,9 méthyl-7 tétrahydro-1,4,8,9 *as*-triazino[4,3-*b*] triazépine-1,2,4 (**3c**).

Préparée comme pour **3b** à partir de **2c**. Les rendements sont indiqués dans le tableau I. F = 253-254° (éthanol). Spectre de Masse: m/e à 269 (M⁺).

Anal. C₁₃H₁₁N₅O₂: Calculé: C, 57,98; H, 4,12, N, 26,01. Trouvé: C, 57,92; H, 4,08; N, 26,13.

Dioxo-4,9 méthyl-7 tétrahydro-1,4,8,9 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**3a**).

Préparée comme pour **3b** à partir de **2a**. Ce produit est instable et a été identifié en solution par RMN (cf tableau II).

Diméthyl-3,9 dioxo-4,7 tétrahydro-1,4,6,7 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**4b**).

Dans les dernières fractions de la chromatographie de **3b** (éluant éther/alcool 10:1) on identifie par RMN **4b** (cf tableau II). Le rendement global est donné dans le tableau I.

Phényl-3 dioxo-4,7 méthyl-9 tétrahydro-1,4,6,7 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**4c**).

Dans les dernières fractions de la chromatographie de **3c** (éluant éther/alcool 10:1) on identifie par RMN **4c** (cf tableau II). Le rendement est donné dans le tableau I.

Diméthyl-2,6 oxo-7 dihydro-3,7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazine-1,2,4 (**5b**).

Elle est isolée dans les premières fractions de la chromatographie de **3b** (éluant éther) avec les rendements indiqués tableau I. $F = 250-252^\circ$ (éthanol), Litt. (14): $F = 250-253^\circ$. Spectre de masse: m/e à $165 (M^+)$.

Méthyl-2 phényl-6 oxo-7 dihydro-3,7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazine-1,2,4 (**5c**).

Elle est isolée dans les premières fractions de la chromatographie de **3c** (éluant éther/alcool 95:5) avec les rendements indiqués tableau I. $F = 248-250^\circ$ (éthanol), Litt. (14): $F = 247-248^\circ$. Spectre de masse: m/e à $227 (M^+)$.

Diméthyl-3,7 méthoxy-4 oxo-9 dihydro-8,9 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**6b**).

On dissout 500 mg de **3b** dans le minimum de méthanol anhydre. On ajoute lentement 10 cm^3 d'une solution éthérée contenant 300 mg de diazométhane. Après 12 heures de repos les solvants sont évaporés; le résidu est chromatographié sur silice (éluant éther) et fournit 350 mg de **6b**; Rdt: 70%. $F = 110-112^\circ$ (chloroforme). Spectre de Masse: m/e à $221 (M^+)$. Spectre IR (chloroforme) ν : 1700, 1600, 1280, 1160, 1100 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_5$: Calculé: C, 48,86; H, 5,01; N, 31,66. Trouvé: C, 48,91; H, 4,95; N, 31,74.

Phényl-3 méthoxy-4 méthyl-7 oxo-9 dihydro-8,9 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**6c**).

On traite 500 mg de **3c** par le diazométhane. On obtient 320 mg de **6c**; Rdt = 65%, $F = 130-132^\circ$ (chloroforme). Spectre de Masse: m/e à $283 (M^+)$.

Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_5$: Calculé: C, 59,35; H, 4,63; N, 24,72. Trouvé: C, 59,29; H, 4,54; N, 24,78.

Diméthyl-2,6 méthoxy-7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazine-1,2,4 (**7b**).

On traite 500 mg de **5b** comme pour **6b** par le diazométhane pour obtenir 360 mg de **7b**; Rdt = 70%, $F = 121-122^\circ$ (chloroforme). Spectre de Masse: m/e à $179 (M^+)$. Spectre IR (chloroforme), ν : 1600, 1280, 1100 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_5$: Calculé: C, 46,92; H, 5,06; N, 39,09. Trouvé: C, 47,05; H, 4,97; N, 38,98.

Méthyl-2 phényl-6 méthoxy-7 *s*-triazolo[3,2-*c*]triazine-1,2,4 (**7c**).

On traite 250 mg de **5c** selon le mode opératoire utilisé pour **6b**. On obtient 200 mg de **7c**; Rdt = 80%, $F = 146-148^\circ$ (chloroforme-éthanol). Spectre de Masse: m/e à $241 (M^+)$.

Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}_5$: Calculé: C, 59,74; H, 4,60; N, 29,03. Trouvé: C, 59,62; H, 4,69; N, 28,85.

Méthylamino-3 amino-4 oxo-5 méthyl-6 dihydro-4,5 triazine-1,2,4 (**8b**).

A 6 g de méthylmercapto-3 amino-4 oxo-5 méthyl-6 dihydro-4,5 triazine-1,2,4 préparée selon Dornow (14) est ajoutée une solution de 10 g de monométhylamine dans 10 g de méthanol. Le mélange est porté à 120° en tube scellé pendant 6 heures. Après évaporation du solvant et chromatographie sur silice (éluant éther/alcool 95:5), on obtient 4,1 g de **8b**; Rdt = 70%, $F = 196-197^\circ$ (éthanol). Spectre de Masse: m/e à $155 (M^+)$. Spectre de RMN: cf tableau II.

Anal. $\text{C}_5\text{H}_9\text{ON}_5$: Calculé: C, 38,70; H, 5,85; N, 45,14. Trouvé: C, 38,62; H, 5,94; N, 44,94.

Méthylamino-3 amino-4 oxo-5 phényl-6 dihydro-4,5 triazine-1,2,4 (**8c**).

On traite comme pour **8b**, 5 g de méthylmercapto-3 amino-4 oxo-5 phényl-6 dihydro-4,5 triazine-1,2,4 préparée selon Dornow (14) par une solution méthanolique de monométhylamine; on obtient 3,3 g de **8c**; Rdt = 60%, $F = 215-216^\circ$ (éthanol). Spectre de Masse: m/e à $217 (M^+)$. Spectre de RMN: cf tableau II.

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_5$: Calculé: C, 55,29; H, 5,10; N, 32,21. Trouvé: C, 55,35; H, 5,02; N, 32,11.

Triméthyl-3,7,10 dioxo-4,9 tétrahydro-4,8,9,10 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**9b**).

On porte à ébullition, dans l'acétylacétate d'éthyle, pendant 45 minutes 2 g de **8b**. Après évaporation des solvants l'huile* obtenue est chromatographiée sur silice (éluant chloroforme/alcool 95:5) et fournit 0,85 g de **9b**. Rdt = 40%, $F = 188-189^\circ$ (éthanol). Spectre de Masse: m/e à $221 (M^+)$. Spectre IR (bromure de potassium) ν : 1700, 1670, 1640, 1520, 1400, 1305, 1230 cm^{-1} .

* Le spectre de RMN de l'huile permet d'identifier **10b** (cf tableau III); Rdt: 1 à 2%.

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_5$: Calculé: C, 48,86; H, 5,01; N, 31,66. Trouvé: C, 48,74; H, 5,19; N, 31,77.

Phényl-3 dioxo-4,9 diméthyl-7,10 tétrahydro-4,8,9,10 *as*-triazino[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 (**9c**).

On porte 2 g de **8c** à ébullition dans 5 cm^3 d'acétylacétate d'éthyle pendant 20 minutes, puis à reflux du xylène pendant 2 heures dans un ballon muni d'un séparateur azéotropique. Après évaporation des solvants l'huile* obtenue est chromatographiée sur silice (éluant: chloroforme/éthanol 10:1) et fournit 0,9 g de **9c**; Rdt = 40%, $F = 195-196^\circ$ (éthanol). Spectre de Masse: m/e à $283 (M^+)$.

* Le spectre de RMN de l'huile permet d'identifier **10c** (tableau III); Rdt: 1 à 2%.

Anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_5$: Calculé: C, 59,35; H, 4,63; N, 24,72. Trouvé: C, 58,25; H, 4,52; N, 24,85.

(Amino-3 oxo-5 méthyl-6 triazinylamino-4)-3 crotonate d'éthyle (**13b**).

On porte à ébullition pendant une semaine un mélange contenant 0,02 mole de **2b** (2,8 g), 0,03 mole d'acétylacétate d'éthyle (4 cm^3), 0,25 g de chlorure de zinc et 250 cm^3 d'éthanol absolu. Après évaporation de l'alcool on extrait au chloroforme pour obtenir 0,6 g de **13b**; Rdt = 20%, $F = 150-154^\circ$ (brut, ce produit se dégrade rapidement à l'air). Spectre de RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): CH_3 , 1,18 (triplet $J = 7$); CH_3 , 2,11 (doublet $J = 2$); CH_3 , 2,20; CH_2 , 4,03 (quartet $J = 7$); H, 6,30 (quartet $J = 2$).

BIBLIOGRAPHIE

(1) C. A. Archer et L. M. Sternberg, *Chem. Rev.*, **68**, 747 (1968).

(2) F. D. Popp et A. Catala Noble, "Advances in Heterocyclic Chemistry", tome 8, p. 21 Academic Press, New York 1967.

(3) M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 659 (1967).

(4) M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *Tetrahedron Letters*, 4811 (1968).

(5) M. Israel, S. K. Tinter, D. H. Trites et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1029 (1970).

(6) M. Israel et L. C. Jones., *ibid.*, **8**, 797 (1971).

(7) A. Najowsky, *Rocz. Chem.*, **42**, 1641 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 47419d (1968).

(8) A. Najowsky, *Rocz. Chem.*, **43**, 573 (1969); *Chem. Abstr.*, **70**, 115142k (1969).

(9) A. Najowski, *Rocz. Chem.*, **43**, 979 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 61358k (1969).

(10) H. Gelhen et R. Drolha, *Arch. Pharm.*, **303**, 709 (1970).

(11) M. M. Kochhar, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 153 (1973).

(12) J. Daunis, M. Essassi, J. P. Lavergne et P. Vailfont, *ibid.*, sous presse.

(13) J. Daunis, R. Jacquier et P. Vailfont, *Bull. Soc. Chim.*, 2492 (1967).

(14) A. Dornow, H. Menzel et P. Mark, *Chem. Ber.*, **97**, 2173

(1964).

(15) J. Lee et W. Paudler, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 995, (1972).

(16) J. Daunis, *Bull. Soc. Chim. France*, 2126 (1973).

(17) E. Essassi, J. P. Lavergne et P. Vailfont, résultat non publié.

(18) J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, 308 (1960).

(19) A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle et K. Hoffman, *Helv. Chim. Acta.*, **43**, 1298 (1960).

(20) J. A. Barltrop, C. G. Richards, D. M. Russel et G. Ryback, *J. Chem. Soc.*, 1132 (1959).

(21) S. B. Vaisman, *Chem. Abstr.*, **34**, 5847 (1940).

(22) W. Ruske et G. Grimm, *J. Prakt. Chem.*, **18**, 163 (1962).

English Summary.

The reaction of 3,4-diamino-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazine or its 6-methyl or 6-phenyl substituted derivatives and ethyl acetoacetate gave three compounds: 4,7-dioxo-9-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-*as*-triazino[4,3-*b*]-1,2,4-triazepine in poor yield, isomeric 4,9-dioxo-7-methyl-1,4,8,9-tetrahydro-*as*-triazino[4,3-*b*]-1,2,4-triazepine and by competitive cyclisation, 2-methyl-7-oxo-3,7-dihydro-*s*-triazolo[3,2-*c*]-1,2,4-triazine. By condensation of 3-methylamino-4-amino-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazine with ethyl acetoacetate, the formation of 4,9-dioxo-7,10-dimethyl-4,8,9,10-tetrahydro-*as*-triazino[4,3-*b*]-1,2,4-triazepine was strongly favored.