

A. Hasnaoui, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon, 34060, Montpellier Cédex, France

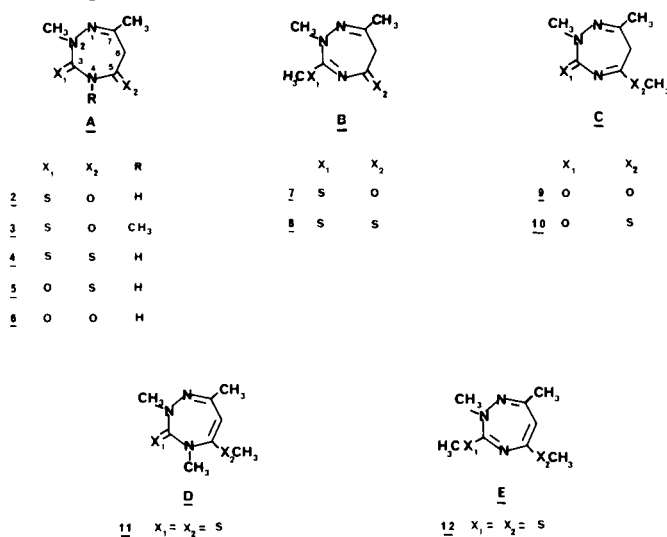
Reçu le 13 Juillet 1977

Les méthodes de préparation de triazépines-1,2,4 présentant cinq types de structure, disubstituées dans les positions 3 et 5 par des groupes oxo, thioxo, méthoxy ou méthylthio, sont décrites. Onze triazépines ont ainsi été synthétisées et leurs structures établies à partir de l'ensemble des données spectrales.

J. Heterocyclic Chem., 15, 71 (1978)

Dans ce mémoire, nous décrivons les synthèses d'une série de triazépines-1,2,4 différemment substituées en position 3 et 5 par les groupes oxo, thioxo, méthylthio et méthoxy.

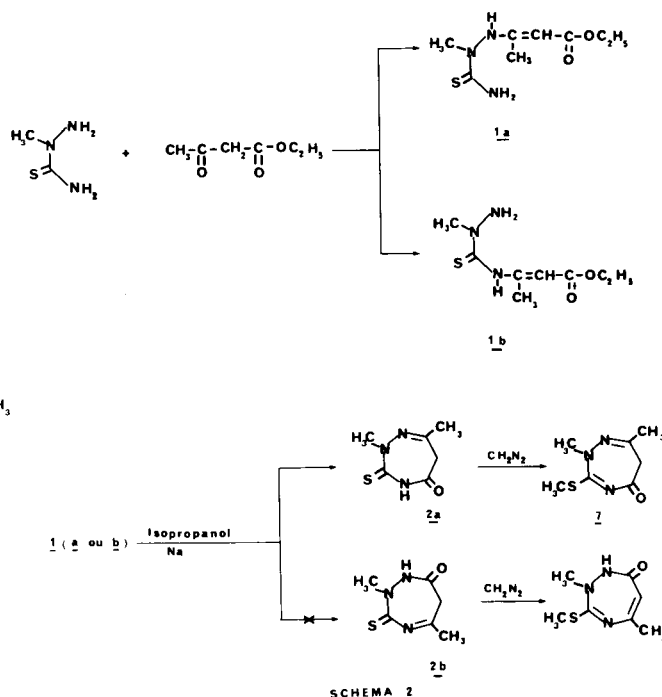
Elles devaient nous permettre de faire apparaître cinq structures (A-E) différentes du cycle triazépine en vue d'une étude physico-chimique: spectrométrie de masse et de rmn (^{13}C) et réactivité vis à vis d'agents binucléophiles et de diénophiles; (Schéma 1).



SCHEMA 1

Ces synthèses ont été effectuées à partir d'une molécule de base de structure A (X₁ = S; X₂ = O; R = H) dont la préparation est décrite dans la littérature (1). Nous avons ensuite étudié les réactions de sulfuration, de méthylation ou d'hydrolyse permettant d'accéder aux structures A-E. Synthèse et structure de la diméthyl-2,7 tétrahydro triazépino-1,2,4 (2).

Cette synthèse a été rapportée pour la première fois par Hessler et Barth (1). Il s'agit de la condensation du méthyl-2 thiosemicarbazide avec l'acétylacétate d'éthyle (utilisé comme solvant), à 120°. Un crotonate d'éthyle intermédiaire 1 est obtenu dont les données spectrales sont compatibles avec les structures a ou b, (Schéma 2).



SCHEMA 2

La cyclisation de 1 s'effectue avec un bon rendement par simple agitation d'une durée de 1 h 20 dans le propanol-2 en présence de sodium. Un seul composé est obtenu, 2, pouvant présenter les structures a ou b, (Schéma 2).

Les auteurs retiennent la structure 2a sans apporter de preuve déterminante (1).

Nous avons pour notre part vérifié cette hypothèse en réalisant la méthylation par le diazométhane du composé 2. Nous décrivons plus loin de façon détaillée ces réactions de méthylation, notons que dans ce cas un seul produit est obtenu: 7, (Schéma 2).

Cette structure de 7 est clairement établie par l'étude des spectres de masse et de rmn. En rmn notamment la présence du groupe -SCH₃ est démontrée par la position de ce signal à 2,50 ppm qui exclut la présence du groupe méthyle sur les atomes d'azote ou d'oxygène de la fonction amide.

L'obtention de 7 est incompatible avec une structure b de 2. En effet dans ce cas la méthylation sur le groupe

thioxo conduirait à un composé présentant un proton vinylique qui n'apparaît pas dans le spectre de rmn, (Schéma 2).

La condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec le méthyl-2 thiosemicarbazide s'effectue donc par l'intermédiaire du groupe hydrazinique sur le carbonyle cétonique ainsi que cela avait été précédemment observé (2, 3).

Etude de quelques réactions de méthylation des diméthyl-2,7 tétrahydro-2,3,4,5(6H)triazépines-1,2,4 (one ou thione).

Les réactions de méthylation des différents centres de cycles diazépine et triazépine (one ou thione) ont été étudiées au laboratoire par Essassi (2) et Affane (4). Ce dernier a notamment montré que selon les agents de méthylation les deux centres des fonctions amide ou thioamide pouvaient être mis en jeu et que dans certains cas (iodure de méthyle, sodium, ammoniacque, -80°) la méthylation pouvait être obtenue sur l'atome de carbone en position 6.

Nous avons réalisé ces réactions au moyen du diazométhane et de l'iodure de méthyle sur les composés 2 et 4.

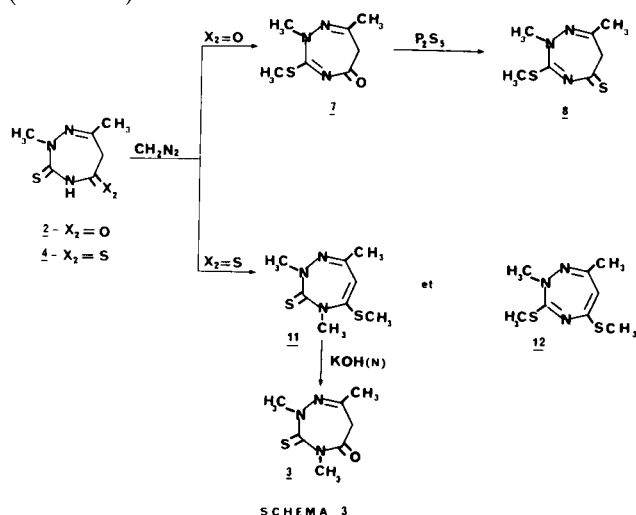
Le produit 4 est obtenu, selon les méthodes décrites par la littérature (5), par action du pentasulfure de phosphore sur 2. Les spectres de masse et de rmn confirment bien cette structure.

A. Méthylation par le diazométhane.

Les réactions sont effectuées par simple contact en milieu méthanolique à 5° , pendant environ 14 h.

Nous avons décrit précédemment l'action du diazométhane sur 2: le seul composé 7 est obtenu, avec un excellent rendement.

La réactivité de la triazépéthione-5 (4) est différente. Dans ce cas deux produits sont isolés: 11 et 12, (Schéma 3).



Nous n'avons jamais pu obtenir de dérivés de monométhylation. Il semble qu'en réalité seule la position 5 de la triazépéthione 4 soit mise en jeu dans un premier stade, mais le produit de monométhylation réagit dès sa

formation par l'un ou par l'autre de ses centres en position 3 ou 4.

Les réactivités des triazépines 2 et 4 vis à vis du diazométhane sont donc tout à fait différentes: - pour 2 la méthylation s'effectue par l'intermédiaire de la position 3; - pour 4 c'est la position 5 qui est mise en jeu. Cette échelle de réactivité se révélera d'ailleurs valable vis à vis de la plupart des agents susceptibles d'agir sur la triazépine 4. La position 5 sera le plus souvent la plus réactive (6).

Les produits 7 et 11 ont eux-mêmes permis de synthétiser deux nouveaux composés; - l'action du pentasulfure de phosphore sur 7 conduit au dérivé attendu 8, (Schéma 3); - l'hydrolyse basique (potasse, N) de 11 permet très facilement de substituer au groupe méthylthio la fonction oxo. Des réactions analogues ont été décrites en série *as*-triazine par Daunis (7).

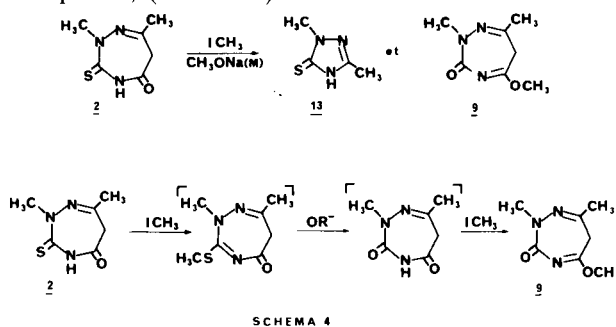
Notons que cette réaction est intéressante puisque 3 n'était pas accessible par méthylation directe de la triazépéthione 2. (Schéma 3).

B. Méthylation par l'iodure de méthyle.

Ces réactions sont beaucoup plus complexes, car elles nécessitent la présence d'un milieu basique (OH⁻, OR⁻) qui peut provoquer l'hydrolyse du produit formé ou la décomposition des cycles triazépines.

En effet l'une des dégradations du cycle triazépéthione est l'expulsion en milieu basique d'une molécule de cétène, avec formation de la triazolethione 13 (9).

En utilisant une solution molaire de méthylate de sodium, ajoutée goutte à goutte au milieu contenant l'iodure de méthyle et la triazépéthione 2 dans l'éthanol, on obtient deux composés: la triazolethione 13 et la triazépéthione 9, (Schéma 4).



L'utilisation drastique du méthanolate de sodium permet d'obtenir que la triazolethione.

Dans ce cas il est probable que l'étape initiale est également une méthylation en position 3. En milieu basique le groupe méthylthio est substitué par un groupe oxo. Ce n'est sans doute que dans un troisième stade que la triazépéthione intermédiairement formée, 6, conduit à 9 par méthylation en position 5, (Schéma 4).

L'action de l'iodure de méthyle sur la triazépéthione 4 a été réalisée de trois façons se différenciant par la

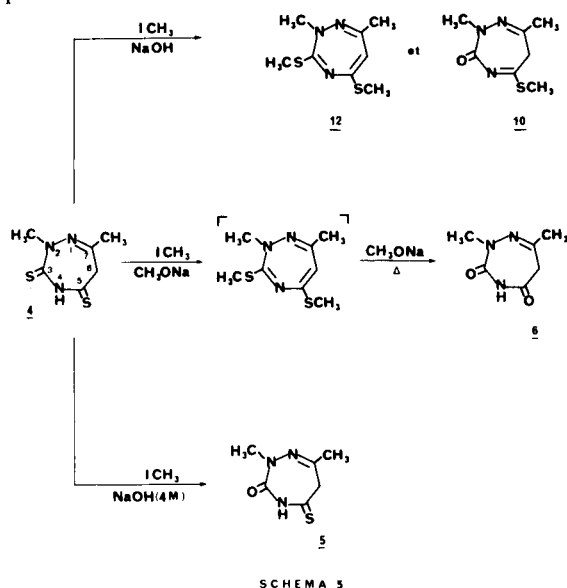
concentration de la base utilisée, (Schéma 5).

a) A la température ambiante en présence d'une solution molaire de soude et d'un excès d'iodure de méthyle les produits **12** et **10** sont obtenus.

Ces réactions peuvent s'expliquer, comme pour le diazométhane, par une méthylation initiale en position 5. Cependant dans ce cas la méthylation ultérieure s'effectue seulement sur le groupe thioxo disponible pour conduire à **12**. Ce dernier peut subir alors en milieu basique une hydrolyse partielle pour donner **10**.

b) Si la réaction est effectuée à reflux du méthanol en présence d'une solution M de méthylate de sodium la seule triazépine **6** est isolée. Elle résulte certainement de la dégradation de la diméthylthio-3,5 triazépine (**12**) formée intermédiairement: substitution dans un premier temps des groupes méthylthio par des groupes méthoxy puis hydrolyse au moment de la neutralisation. Un tel processus est également cité par Daunis (7) en série *as*-triazine.

c) Enfin dans une solution très concentrée de soude (4 M) l'action de l'iodure de méthyle sur **4** conduit, à la température ambiante et après acidification à la triazépine **5**.



Le mécanisme de cette réaction est plus difficile à établir. Il apparaît que la méthylation s'effectue préférentiellement en milieu très basique en position 3 contrairement à ce que nous avons indiqué précédemment. Il s'agit vraisemblablement ensuite d'une hydrolyse (basique) du dérivé méthylthio-3.

Ces résultats permettent de dégager deux conclusions: - seuls deux centres sur les trois possibles sont réactifs vis à vis des agents de méthylation employés. Nous n'avons jamais observé de méthylation directe sur l'atome d'azote N_4 des triazépines **2** et **4**; - les deux centres concernés 3 et 5 ont des réactivités différentes dans **2** et **4** et les résultats observés ont pu être vérifiés dans d'autres types de réaction (**6**).

Les problèmes d'identification des composés **2-12**.

L'identification des composés résultant des réactions de méthylation de **2** et **4** n'est pas simple puisqu'à chaque fois de nombreuses structures isomères pouvaient être proposées.

La spectrométrie de masse peut fournir une méthode d'analyse des différentes structures, mais cette méthode ne peut-être mise au point qu'à partir de structures sûres et ne permet donc qu'une confirmation à posteriori.

Dans un premier temps, c'est donc la rmn qui nous a permis d'établir les structures exactes de ces composés.

Elle permet tout d'abord de différencier les groupes $-NCH_3$, $-OCH_3$, $-SCH_3$. Elle fournit également une indication précieuse par la présence pour la position 6 d'un signal correspondant à des protons méthyléniques ou à un proton vinylique.

Deux difficultés subsistent néanmoins après inspection des spectres de rmn (Tableau I), à propos des produits **11** et **9**.

Pour **11** une méthylation sur l'atome d'azote N_1 ne peut être exclue par le déplacement chimique observé pour le $N-CH_3$. La structure a donc été établie d'une part sur la base du spectre de masse (**9**) qui présente une perte d'isothiocyanate de méthyle qui n'est pas explicable à partir de la triazépine méthylée en position 1, et d'autre part à partir de la structure du produit **3** issu d'une hydrolyse basique de **11**. L'existence d'un signal méthylénique dans le spectre de rmn de **3** exclut en effet la présence d'un méthyle en position 1.

Pour **9**, la localisation du groupe méthoxy en position 5 résulte de l'examen des spectres de masse (**9**) de ce produit et de **10**. Ces deux dérivés présentent en effet la même fragmentation du cycle (perte d'acétonitrile) qui caractérise la structure *C*.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaires. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur des appareils Varian T60 et A60 du Laboratoire de Mesures Physiques de l'U.S.T.L. et δ est donné en ppm, le TMS étant pris comme référence et le deutériochloroforme ou le DMSO- d_6 comme solvants. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de masse Jeol JMS D100. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Méthyl-2 thiosemicarbazone d'acétylacétate d'éthyle (**1**).

Préparation réalisée selon la méthode décrite par la littérature (1). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 136-138^\circ$ (éthanol), Litt. $137-138^\circ$; spectre de masse: (M^+) m/e 217; spectre de rmn (solvant DMSO- d_6) OC_2H_5 : 1,18 et 4,96; CH_3 : 2,10; $N-CH_3$: 3,32; CH : 4,70.

Anal. Calculé pour $C_8H_{15}N_3SO_2$: C, 44,28; H, 6,97; N, 19,28. Trouvé: C, 44,42; H, 6,85; N, 19,15.

Diméthyl-2,7 thioxo-3 oxo-5 tétrahydro-3,4,5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**2**).

En utilisant la préparation décrite par la littérature (1) le rendement est de 36%. Nous avons pour notre part utilisé le

Tableau 1 (a)

Spectres de rnm des triazépines-2-12

Produits	CH ₃	N ₂ -CH ₃	CH ₂ ou CH	SCH ₃	N ₄ -CH ₃	OCH ₃
2	2,30	3,80	3,50	--	--	--
3	2,33	3,78	3,83	--	3,50	--
4	2,27	3,70	3,88	--	--	--
5	2,33	3,76	3,86	--	--	--
6	2,21	3,36	3,46	--	--	--
7	2,20	3,63	3,28	2,50	--	--
8	2,20	3,63	3,73	2,57	--	--
9	2,20	3,53	3,33	--	--	3,95
10	2,23	3,70	3,73	2,65	--	--
11	2,02	3,40	5,67	2,30	3,33	--
12	1,97	3,10	5,62	2,43	--	--
				2,31		

(a) δ ppm, solvant deutériochloroforme

mode opératoire suivant: On met en suspension 4 g de **1** dans 40 cm³ de propanol-2 tout en agitant magnétiquement à la température ambiante. On ajoute en une demi-heure, par petites portions, 2 g de sodium. On laisse en agitation jusqu'à homogénéisation complète. On laisse reposer à la température ambiante pendant 14 heures la solution jaune clair obtenue. Après concentration, on acidifie avec l'acide acétique et l'on extrait au chloroforme après avoir ajouté 10 cm³ d'eau. Le solvant est concentré et l'on obtient 3,6 g du produit **2**. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 83%, F = 136-137° (propanol-2); Litt. 137,5-138°; spectre de masse: (M⁺) m/e 171.

Anal. Calculé pour C₆H₉N₃SO: C, 42,14; H, 5,31; N, 24,58. Trouvé: C, 42,50; H, 5,30; N, 24,10.

N.B.: Les spectres de rnm des triazépines figurent dans le Tableau I.

Diméthyl-2,7 dithio-3,5 tétrahydro-3,4,5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**4**).

Une solution de 2 g du composé **2** et 2,5 g de pentasulfure de phosphore dans 40 cm³ d'acétonitrile, à laquelle on a ajouté une pincée de bicarbonate de sodium, est chauffée à léger reflux, puis concentrée sous vide. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau bouillante. Le précipité formé après refroidissement est filtré puis recristallisé. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, F = 141-142° (propanol-2); spectre de masse (M⁺) m/e 187.

Anal. Calculé pour C₆H₉N₃S₂: C, 38,53; H, 4,85; N, 22,47. Trouvé: C, 38,42; H, 4,84; N, 22,33.

Diméthyl-2,7méthylthio-3 oxo-5 dihydro-5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**7**).

A 2 g de **2** en solution dans 30 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute 120 cm³ d'une solution de diazométhane dans l'éther, contenant 2 g de diazométhane. On laisse à 0° pendant 12 heures, puis à la température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation du solvant, le résidu formé est recristallisé. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%, F = 127-128° (propanol-2); spectre de masse: (M⁺) m/e 185.

Anal. Calculé pour C₇H₁₁N₃SO: C, 45,44; H, 5,99; N, 22,72. Trouvé: C, 45,42; H, 6,01; N, 22,48.

Triméthyl-2,4,7 thio-3 méthylthio-5 dihydro-2,4(3H)triazépine-1,2,4 (**11**).

A 2 g de **4** en solution dans 60 cm³ d'alcool anhydre, on ajoute 120 cm³ d'une solution de diazométhane dans l'éther, contenant 2 g de diazométhane. On laisse à 0° pendant 12 heures

puis à la température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation des solvants l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éluant:chloroforme, cyclohexane, alcool butylique; 45:50:5). Les premières fractions de la chromatographie fournissent **11**. Ce composé a été obtenu avec un rendement 30%; huile à la température ambiante, spectre de masse: (M⁺) m/e 215.

Diméthyl-2,7 bis(méthylthio)-3,5(2H)triazépine-1,2,4 (**12**).

a) Par méthylation par le diazométhane de **4**. Les dernières fractions de la chromatographie décrite pour **11** fournissent **12**. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%; huile à la température ambiante; spectre de masse: (M⁺) m/e 215.

b) Par action de l'iodure de méthyle: une solution de 2 g de **4** et 4 g d'iodure de méthyle, à laquelle on a ajouté 10 cm³ de soude *M* et 20 cm³ d'eau, est laissée en agitation 1 heure à la température ambiante. Le mélange est extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant:chloroforme). Les dernières fractions fournissent **12**. Le rendement de la réaction est de 70%.

Diméthyl-2,7 méthylthio-3 thio-5 dihydro-5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**8**).

On traite 2 g de **7** selon le mode opératoire utilisé pour la préparation de **4**. Le résidu est extrait au chloroforme puis chromatographié sur colonne de silice (éluant:chloroforme). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%; F = 130-132° (propanol-2); spectre de masse: (M⁺) m/e 201.

Anal. Calculé pour C₇H₁₁N₃S₂: C, 41,83; H, 5,52; N, 20,91. Trouvé: C, 41,73; H, 5,45; N, 21,07.

Triméthyl-2,4,7 thio-3 oxo-5 tétrahydro-3,4,5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**3**).

A une solution de 1 g de **11** dans 10 cm³ d'eau, on ajoute 0,2 g de potasse. Le mélange est laissé en agitation à la température ambiante pendant une demi-heure. Après évaporation du solvant on extrait au chloroforme. Le résidu formé après concentration est recristallisé. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%, F = 112-114° (éthanol); spectre de masse: (M⁺) m/e 185.

Anal. Calculé pour C₇H₁₁N₃SO: C, 45,44; H, 5,99; N, 22,72. Trouvé: C, 44,78; H, 5,90; N, 21,45.

Diméthyl-2,7 oxo-3 méthoxy-5 dihydro-3,6(2H)triazépine-1,2,4 (**9**).

A 2 g de **2** en solution dans 20 cm³ d'éthanol anhydre et 1,8 g d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte 85 cm³ de

méthylate de sodium préparé à partir de 4 g de sodium. La solution est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on concentre le solvant sous vide, on reprend avec 40 cm³ d'eau et on neutralise avec de l'acide chlorhydrique 50%. La partie extraite au chloroforme est chromatographiée sur colonne de silice (éluant: chloroforme). Les dernières fractions de la chromatographie fournissent **9**. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 20%, F = 115-117° (éthanol); spectre de masse: (M⁺) m/e 169.

Anal. Calculé pour C₇H₁₁N₃O₂: C, 49,75; H, 6,56; N, 24,72. Trouvé: C, 49,64; H, 6,51; N, 24,81.

N.B.: Les premières fractions de la chromatographie fournissent le diméthyl-1,3 thioxo-5 triazole-1,2,4 (**13**). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%, F = 172-173° (propanol-2), Litt. 174° (1).

Diméthyl-2,7 oxo-3 méthylthio-5 dihydro-3,6(2H)triazépine-1,2,4 (**10**).

La méthylation a été réalisée par action de l'iodure de méthyle sur **4**, selon la procédure expérimentale décrite pour **12**. Le produit **10** constitue les premières fractions de la chromatographie du mélange réactionnel. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 20%, huile à la température ambiante; spectre de masse: (M⁺) m/e 185.

Diméthyl-2,7 dioxo-3,5 tétrahydro-3,4,5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**6**).

Une solution de 3 g de **4** et de 3 g d'iodure de méthyle dans 30 cm³ de méthylate de sodium (1 g de sodium dans 30 cm³ de méthanol), est portée à reflux 3 heures. L'acide iodhydrique formé est neutralisé au fur et à mesure par du bicarbonate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est extrait au chloroforme. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, F = 172-173° (éthanol); spectre de masse: (M⁺) m/e 155.

Anal. Calculé pour C₆H₉N₃O₂: C, 46,49; H, 5,85; N, 27,11. Trouvé: c, 46,49; H, 5,93; N, 27,24.

Diméthyl-2,7 oxo-3 thioxo-5 tétrahydro-3,4,5,6(2H)triazépine-1,2,4 (**5**).

A une solution de 1 g de **4** dans 20 cm³ de soude 4M, on ajoute 2 g d'iodure de méthyle et on laisse en agitation pendant 1 heure. On acidifie par l'acide chlorhydrique 6N. La solution est extraite au chloroforme et le résidu obtenu après concentration est chromatographié sur colonne de silice (éluant: benzène). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%; F = 147-148° (éthanol); spectre de masse: (M⁺) m/e 171.

Anal. Calculé pour C₆H₉N₃SO: C, 42,14; H, 5,31; N, 24,58. Trouvé: C, 42,08; H, 5,43; N, 24,49.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) W. Hessler et A. Barth, *Chem. Ber.*, **91**, 150 (1958).
- (2) E. M. Essassi, J. P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 561 (1975).
- (3) J. P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *ibid.*, **12**, 1095 (1975).
- (4) J. P. Affane-Nguéma, J. P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, **14**, 1013 (1977).
- (5) E. M. Essassi, J. P. Lavergne et Ph. Viallefont, *ibid.*, **13**, 885 (1976).
- (6) A. Hasnaoui, Thèse de Doctorat de Spécialité, U.S.T.L., Montpellier (1977).
- (7) J. Daunis, Y. Guindo, R. Jacquier et Ph. Viallefont, *Bull. Soc. Chim., France*, 1511 (1972).
- (8) G. Losse et W. Farr, *J. Prakt. Chem.*, **8**, 298 (1959).
- (9) A. Hasnaoui, J. P. Lavergne et Ph. Viallefont, *Org. Mass Spectrom.*, sous presse (1977).

English Summary.

The methods used to prepare five types of 1,2,4-triazepines disubstituted by oxo, thioxo, methoxy or methylthio groups in the 3 and 5 positions are described. Thus eleven triazepines have been synthesized and their structure established from the spectral data.