

Aissa Hasnaoui, Malika El Messaoudi et Jean-Pierre Lavergne*

Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles et des Hétérocycles,
Faculté des Sciences, B.P. S15, Marrakech, Maroc

Reçu le 17 Janvier 1984

Nous décrivons les réactions de cycloaddition de la diméthylthio-3,5 triazépine-1,2,4 **1** avec différents diénoophiles. La phényl-4 triazoline-1,2,4 dione-3,5, le diméthylacétylène dicarboxylate, l'anhydride maléique réagissent avec **1** selon une réaction $[4+2]\pi$. Excepté le premier, ces adduits subissent un réarrangement sigmatropique-1,3 pour conduire aux hétérocycles.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 25 (1985).

Nous avons antérieurement montré la réactivité particulière du cycle à sept éléments de thio-3 oxo(thio)-5 triazépine-1,2,4 [1]. Nous étudions ici les réactions de cycloadditions de la diméthylthio-3,5 triazépine-1,2,4 **1**, qui présente deux diènes potentiels entre les atomes C-3 et C-6 et les atomes N-1 et C-5, avec différents diénoophiles: un hétérodiénoophile, la phényl-4 triazoline-1,2,4 dione-3,5 (**2**), deux diénoophiles classiques, le diméthylacétylène dicarboxylate (**3**) et l'anhydride maléique (**4**).

La littérature qui apporte de nombreux résultats à propos des cycloadditions des azabenzènes ne contient que quelques travaux en série azépine ou diazépine [2-6], nous n'en connaissons aucun en série triazépine. Le plus souvent les auteurs observent des cycloadditions $[4+2]\pi$ avec formation d'adduits endo à partir de diénoophiles cycliques [2-4].

La synthèse de **1** a été réalisée à partir de la dithio-3,5 triazépine-1,2,4 **5** [7], par méthylation par l'iodure de méthyle en utilisant la technique de transfert de phase, avec le chlorure de benzyltriéthylammonium comme catalyseur. Dans ces conditions la méthylation est régiospécifique et pratiquement quantitative (Schéma 1).

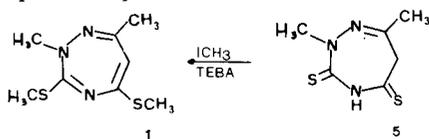


Schéma 1

Avec la triazoline dione, **2**, on obtient, par simple agitation à la température ambiante, le composé **6**, normalement attendu dans une réaction $[4+2]\pi$ mettant en jeu le diène C-3, C-6. En rmn en particulier la présence du signal d'un proton à 2,01 ppm permet d'exclure les structures résultant d'une addition sur le diène N-1, C-5. Cette molécule n'est pas stable, à reflux de l'éthanol elle conduit au dérivé du pyrazole, **7**. La formation de **7** peut s'expliquer par une élimination dans un processus à quatre centres de la molécule d'isothiocyanate de méthyle, suivi d'une ouverture avec aromatisation de l'intermédiaire tendu (Schéma 2).

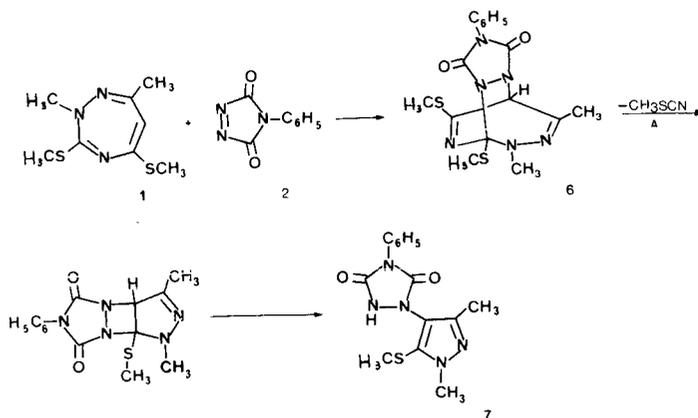


Schéma 2

A partir de **3**, la réaction ne s'effectue que par chauffage prolongé à 60°. Dans ces conditions la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **8**, est le seul produit réactionnel, l'adduit initial n'est pas isolé. Cet adduit doit résulter d'une réaction de Diels-Alder analogue à la précédente. On peut en effet très bien montrer que ce premier intermédiaire peut subir un réarrangement sigmatropique-1,3 pour conduire à **8** après aromatisation par perte de méthylmercaptan (Schéma 3).

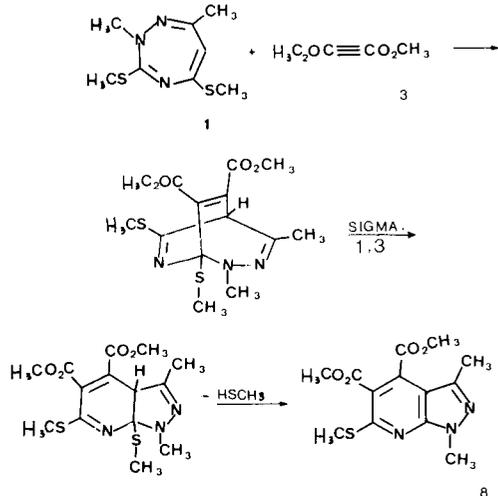


Schéma 3

Après douze heures d'agitation à la température ambiante dans le dichlorométhane puis trente minutes de reflux, la triazépine **1** et l'anhydride maléique **4**, donnent deux produits bicycliques hétéroaromatiques **9** et **10** dont la parenté est affirmée par la similitude des spectres ir et de masse. En rmn on observe pour **10**, le produit majoritaire, deux signaux de protons hétéroaromatiques et trois singulets correspondant à trois groupements méthyles fixés sur le soufre ou un hétérocycle. Pour **9**, quatre méthyles et un seul proton sont identifiables. La présence du carbonyle amidique, attestée par le spectre ir, et des protons aromatiques identifiés en rmn, prouve donc que ces deux molécules résultent d'un double réarrangement avec décarboxylation et aromatisation. Si l'on examine le modèle moléculaire de l'intermédiaire issu comme précédemment d'une transposition sigmatropique-1,3 de l'adduit initial endo obtenu par cycloaddition $[4+2]\pi$ sur le diène C-3, C-6, on peut constater que l'attaque du doublet de l'azote issu de la position 2 (groupement N-CH₃) peut induire une élimination cyclique de dioxyde de carbone avec migration d'un atome d'hydrogène (Schéma 4). Le nouvel intermédiaire peut alors s'aromatiser selon deux voies: par perte de méthylmercaptan on obtient **10**, par élimination d'hydrogène on obtient **9**.

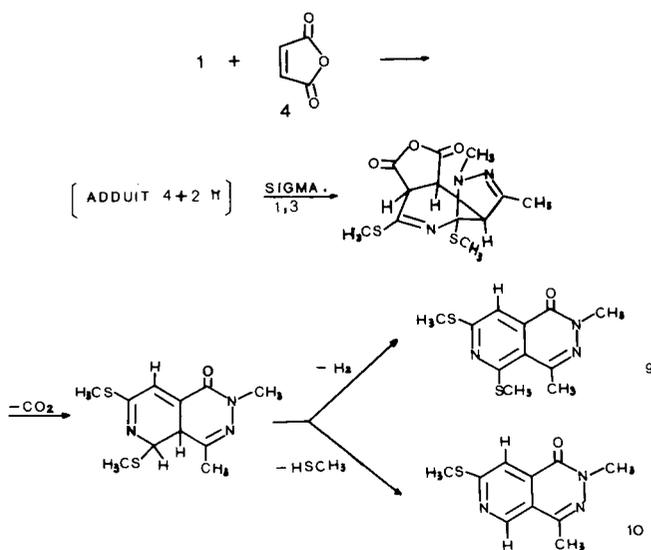


Schéma 4

Les cycloadditions de diénophiles sur la triazépine **1**, s'effectuent donc toujours par une réaction de Diels-Alder $[4+2]\pi$ sur le diène C-3, C-6. Cette périsélectivité peut s'expliquer par le fait que les adduits qui pourraient être formés à partir de l'autre diène, présentent un azote à la jonction des cycles qui bloque les possibilités d'aromatisation, notamment par les réarrangements sigmatropiques-1,3 mis en évidence pour la voie de cycloaddition choisie.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaires. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S (France). Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian FT 80; les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres ir ont été déterminés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 683. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Jéol JMS D 100 au Laboratoire de Mesures Physiques de l'U.S.T.L. Montpellier (France).

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

A une solution de 1,85 g (0,01 mole) de la dithio-3,5 triazépine-1,2,4 **5** [7], dans 10 cm³ de benzène, on ajoute 5 cm³ de soude caustique à 40%, 3 g de chlorure de benzyltriéthylammonium et 5,68 g (0,04 mole) d'iode de méthyle. Après six heures d'agitation à la température ambiante, décantation, extraction de la phase aqueuse au chloroforme, concentration des solvants, on obtient le composé **1** avec un rendement de 90%, produit huileux; rmn: δ ppm 5,62 (=CH, singulet), 3,10 (N-2-CH₃, singulet), 2,43, 2,34 (S-CH₃, singulets), 1,97 (C-7-CH₃, singulet); spectre de masse: m/z 215 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₈H₁₃N₃S₂: C, 44,65; H, 6,04; N, 19,53. Trouvé: C, 44,56; H, 6,08; N, 19,46.

Diméthyl-7,9 bis(méthylthio)-6,11 dioxo-2,4 phényl-3 tricyclo (5,3,0,2^h,1⁰) hexaaza-1,3,5,7,8,12 dodécadiène-8,11 (**6**).

A 1,08 g (0,005 mole) de la triazépine **1** dans 10 cm³ d'acétone anhydre, on ajoute lentement 0,9 g (0,005 mole) de la triazoline dione **2**, en solution dans 5 cm³ d'acétone anhydre. Le mélange réactionnel est laissé en agitation pendant trois heures à la température ambiante. Après concentration des solvants, le composé **6** est obtenu avec un rendement de 85%, F = 178-179° (éthanol); rmn: δ ppm 7,50 (Ar, multiplet), 3,06 (N-CH₃, singulet), 2,53, 2,33 (S-CH₃, singulets), 1,86 (C-CH₃, singulet); spectre de masse: m/z 390 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₈N₆O₂S₂: C, 49,27; H, 4,91; N, 21,55. Trouvé: C, 48,92; H, 4,74; N, 21,42.

Diméthyl-1,3 méthylthio-5 (phényl-4 triazoline dione-3,5)-4 pyrazole (**7**).

On porte à reflux de l'éthanol, en atmosphère inerte, 1,95 g (0,005 mole) du produit précédent **6**, pendant douze heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant chloroforme) et fournit le composé **7** avec un rendement de 60%, produit huileux; rmn: δ ppm 7,50 (Ar, multiplet), 3,90 (N-CH₃, singulet), 2,33 (S-CH₃, singulet), 2,23 (C-CH₃, singulet); spectre de masse: m/z 317 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₅N₅O₂S: C, 53,00; H, 4,73; N, 22,08. Trouvé: C, 53,08; H, 4,74; N, 22,01.

Diméthyl-1,3 dicarbométhoxy-4,5 méthylthio-6 (1H) pyrazolo[3,4-b]pyridine (**8**).

A 1,08 g (0,005 mole) de la triazépine **1** dans 20 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 0,70 g (0,005 mole) de dicarbométhoxy acétylène. Le mélange est chauffé à 60° pendant douze heures. Le benzène est éliminé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant chloroforme). Le composé **8** est alors obtenu avec un rendement de 60%, F = 95-97° (propanol-2); rmn: δ ppm 4,03 (O-CH₃, singulet), 3,93 (N-CH₃, singulet), 2,60 (S-CH₃, singulet), 2,43 (C-CH₃, singulet); spectre de masse: m/z 309 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₅N₃O₄S: C, 50,48; H, 4,85; N, 13,59. Trouvé: C, 50,37; H, 4,83; N, 13,47.

Action de l'anhydride maléique sur la triazépine-1,2,4 **1**.

A 1,08 g (0,005 mole) de la triazépine **1** dans 20 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à 0°, 0,5 g (0,005 mole) d'anhydride maléique. On laisse en agitation pendant quatorze heures à la température ambiante puis on porte à reflux pendant trente minutes. Après évaporation des solvants le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant chloroforme), on obtient.

a) Diméthyl-2,4 bis(méthylthio)-5,7 oxo-1 dihydro-1,2 pyrazino[4,3-c]pyridine (**9**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 20%, $F = 165-167^\circ$ (propanol-2); $\text{rmn: } \delta$ ppm 7,76 (=CH, singulet), 3,76 (N-CH₃, singulet), 2,82 (S-CH₃, singulet), 2,66 (S-CH₃, C-CH₃, singulets); spectre de masse: m/z 267 (M⁺); spectre ir (Nujol): ν cm⁻¹ 1672 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃N₃OS₂: C, 49,44; H, 4,87; N, 15,73. Trouvé: C, 49,30; H, 4,90; N, 15,71.

b) Diméthyl-2,4 méthylthio-7 dihydro-1,2 pyrazino[4,3-c]pyridine (**10**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, il est élué en dernier, $F = 146-147^\circ$ (propanol-2); $\text{rmn: } \delta$ 8,99, 8,02 (=CH, singulets), 3,79 (N-CH₃, singulet), 2,65 (S-CH₃, singulet), 2,60 (C-CH₃, singulet); spectre ir (Nujol): ν cm⁻¹ 1670 (C=O); spectre de masse: m/z 221 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₁N₃SO: C, 54,34; H, 5,02; N, 19,02. Trouvé: C, 53,98; H, 5,06; N, 18,92.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] A. Hasnaoui, J-P. Lavergne et P. Viallefont, *Rec. Trav. Chim.*,

97, 204 (1978).

[2] L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barret et L. M. Leichter, *J. Org. Chem.*, **34**, 2888 (1969).

[3] W. S. Murphy et K. P. Raman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1824 (1977).

[4] T. S. Sasaki, K. Kanematsu et K. Hayakawa, *J. Chem. Soc. (C)*, 2142 (1971).

[5] K. Harano, M. Yasuda, T. Ban et K. Kanematsu, *J. Org. Chem.*, **45**, 4455 (1980).

[6] G. Kiehl, J. Streith et G. Taurand, *Tetrahedron*, **30**, 2851 (1974).

[7] A. Hasnaoui, J-P. Lavergne et P. Viallefont, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 71 (1978).

English Summary.

The cycloaddition of 3,5-dimethylthio-1,2,4-triazepine (**1**) to various dienophiles has been studied. 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione, dimethyl acetylene dicarboxylate and maleic anhydride react with **1** to give the [4+2] π cycloadduct. The heterocyclic products were found to be formed via 1,3-sigmatropic rearrangement of this cycloadduct.