

Nicole Vinot, Christian Bellec et Pierre Maitte

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Bâtiment F,
4, Place Jussieu 75252 Paris Cedex 05, France
Reçu le 26 juin 1989

Les amino-2 et -3 9*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*] et [3,4-*e*]-*as*-triazines réagissent avec les β-cétoesters ce qui donne des benzopyranno[1][4,3-*e*] et [3,4-*e*]pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-1 ou 4. Ces nouveaux hétérocycles sont réduits en dihydro ou tétrahydrotriazinones, selon l'agent réducteur.

J. Heterocyclic Chem., **27**, 1917 (1990).

Les pyrimido[4,5-*e*] et [5,4-*e*]-*as*-triazines ont fait l'objet de nombreuses études depuis environ trente ans. Ceci s'explique car ces structures constituent le squelette de molécules d'antibiotiques tels que la toxoflavine, la fervénuline ou le MSD-92 [1]. Par contre, on ne connaît que très peu de pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazines. Les quelques composés décrits ont été préparés dans le but d'études pharmacologiques peu concluantes [2].

Nous avons montré que les amino 9*H*-benzopyranno[1]-*as*-triazines **2** et **3** se préparent en une seule étape à partir du chlorhydrate d'aminoguanidine et des chromannedi-ones-3,4 [3]. La facilité d'obtention de ces composés nous a amenés à étudier leurs propriétés et en particulier leur condensation avec les β-cétoesters, ce qui permet de préparer une série d'hétérocycles nouveaux. La réduction de ces composés par différentes méthodes conduit à la saturation d'une ou de deux doubles liaisons carbone-azote du noyau triazine.

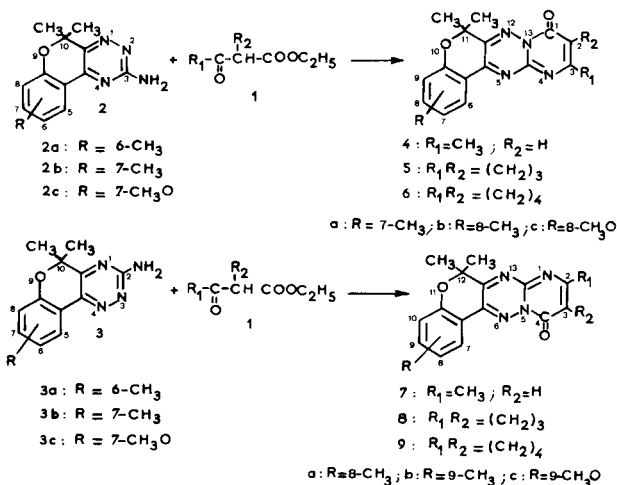
I - Condensation des amino *as*-triazines avec les β-cétoesters.

La condensation des β-cétoesters avec les amino-2 pyridines a été très étudiée et a fait l'objet d'une revue récente [4]. Cette réaction a aussi été effectuée à partir d'autres hétérocycles ayant une fonction amine primaire en α d'un azote [5]. Par contre, aucune condensation de β-cétoesters avec les amino-3 *as*-triazines n'a été signalée jusqu'à présent.

L'action des aminotriazines **2** et **3** sur les β-cétoesters, en présence d'acide polyphosphorique, donne les benzopyranno[1]pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, avec des rendements variables. La réaction se fait bien avec le cyclohexanone carboxylate d'éthyle. Par contre avec le cyclopentanone carboxylate d'éthyle les rendements sont mauvais et avec l'acétylacétate d'éthyle les résultats dépendent de l'amine de départ.

Toutes les condensations effectuées conduisent à un seul produit dont la structure a été attribuée par référence aux nombreuses condensations de même type déjà réalisées, et en particulier, à l'étude détaillée de Shur [6] sur l'orientation de la condensation.

Schéma 1

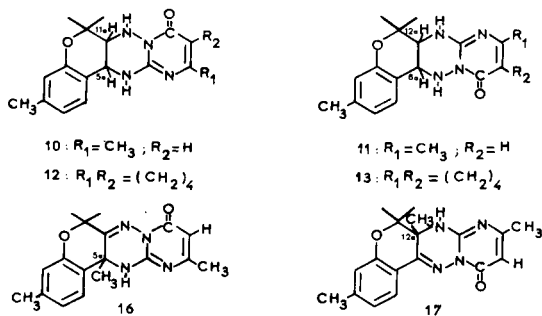


II - Réduction des benzopyranno[1]pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-1 ou -4.

a) Réduction chimique.

Dans une publication antérieure nous avons montré que la réduction chimique de benzopyranno[1]-*as*-triazines ne se faisait pas [7]. L'accolement d'un noyau pyrimidine sur le cycle triazinique modifie complètement le comportement des benzopyranno-*as*-triazines. L'hydrogène, en présence de charbon palladié, l'aluminohydruure de lithium dans l'éther et le borohydruure de sodium dans le méthanol conduisent au même produit de réduction **10-13** correspondant à la saturation des deux doubles liaisons

Schéma 2

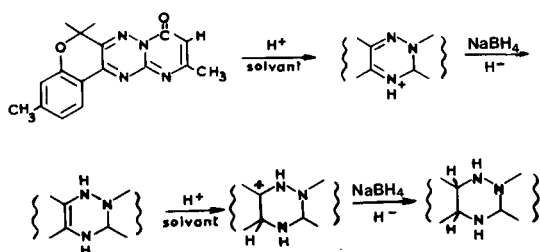


carbone-azote en 11a et 5a ou en 12a et 6a. Le borohydrure de sodium est l'agent réducteur qui donne les meilleurs résultats.

Cette facilité de réduction des *as*-triazines polycondensées en [b] du noyau triazinique a déjà été observée. On peut signaler, par exemple, la réduction des tétrazolo[1,5-*b*]-*as*-triazines en tétrahydrotriazines par le borohydrure de sodium [8]. De plus l'accolement du noyau pyrimidine augmente le nombre d'atomes d'azote de la molécule ce qui, selon Tisler [9], favorise la réduction.

Si on se réfère aux études antérieures [7,9,10] on peut penser qu'il y a d'abord formation d'un composé dihydro puis réduction de celui-ci selon le schéma 3.

Schéma 3



La structure des produits de réduction a été attribuée à partir des spectres ^1H et ir. La présence d'une bande à $1650\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ en ir et celle d'un proton à environ $5,90\text{ ppm}$ en rmn, pour **10** et **11**, prouvent que la fonction carbonyle et la liaison $\text{C}=\text{C}$ n'ont pas été réduites. Il reste trois liaisons $\text{C}=\text{N}$ qui peuvent subir une réduction. La saturation du $\text{C}=\text{N}$ en 1-13a ou 4-4a est peu probable du fait que la constante de couplage entre les deux protons nouveaux est assez importante ($3,5$ à 5 Hz). On peut donc conclure que l'hydrogénation se fait en 5-5a et 11a-12 ou en 6-6a ou 12-13a comme dans le cas des diazines-1,4 et en particulier des benzopyrannoxalines étudiées par nous antérieurement [11].

Les valeurs des constantes de couplage entre les hydrogènes portés par les carbones de jonction sont en faveur

d'une stéréochimie *cis*. Dans le cas d'un composé tétrahydrogéné *trans* la constante de couplage entre les deux hydrogènes ainsi créés est supérieure à 7 Hz , alors que pour l'isomère *cis* elle n'est que de 3 à 4 Hz [11,12]. Les composés **10** et **12** avec une valeur $J = 3,5\text{ Hz}$ pour les protons considérés correspondent bien à une stéréochimie *cis*. Pour **11** et **13** la valeur de la constante de couplage est de 5 Hz , ce qui paraît important mais peut s'expliquer à l'aide des modèles moléculaires qui montrent que le cycle triazine saturé est très déformé.

b) Réduction électrochimique.

En solution hydroorganique (50% de méthanol) les composés isomères **4b** et **7b** présentent sur toute l'échelle de *pH* une seule vague polarographique de diffusion. Sa hauteur est constante et proche de deux électrons par molécule et son potentiel de demi-vague varie linéairement avec le *pH*. On note pour **4b** ($C = 5,10^{-4}\text{ mol.l}^{-1}$; 50% méthanol) $E_{1/2}(V) = -0,19 - 0,059\text{ pH}$ et pour **7b** dans les mêmes conditions $E_{1/2}(V) = -0,05 - 0,062\text{ pH}$.

Des électrolyses en solution diluée, suivies par polarographie, ont été réalisées successivement en milieu acide, neutre et basique pour préciser le mécanisme de réduction.

Une électrolyse de **4b** en solution diluée acide ($c = 5,10^{-3}\text{ mol.l}^{-1}$, $\text{pH} = 1,45$; $E = -0,45\text{ V}$) montre, outre la disparition progressive de la vague cathodique de **4b**, l'apparition d'une vague anodique de $E_{1/2}$ très proche de cette même vague cathodique. La vague anodique croît pratiquement jusqu'en fin d'électrolyse; aucune autre vague n'apparaît. Le polarogramme de la solution électrolysée, laissée à l'air, sans barbotage d'argon, est pratiquement identique à celui de la solution initiale.

Tous ces faits permettent d'envisager par analogie avec le comportement des triazines simples [13] une réduction de **4b** en dérivé dihydrogéné-5,12: **18**, facilement oxydable (présence de la vague anodique). Ce dérivé dihydrogéné-5,12 est stable dans les conditions acides utilisées et en atmosphère inerte, son oxydation à l'air redonne **4b**. Le

Tableau 1
Analyses et données spectrales des aminotriazines 2 et 3

Formule brute	Analyse			ir $\nu\text{ NH}_2\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	rmn (deutériorchloroforme)					
	Calculé	Trouvé			$(\text{CH}_3)_2$ (s)	R	$\delta\text{ ppm}$			
	C	H	N					H_5 [a]	H_6 [a]	H_7 [a]
2b	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	64,44	5,82	23,13	3480	1,73	2,43	7,98	6,97	6,83
		64,79	5,72	23,01	3280					
2c	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	60,45	5,46	21,70	3460	1,71	3,92	8,00	6,70	6,43
		60,58	5,39	21,87	3280					
3b	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	64,44	5,82	23,13	3380	1,72	2,38	7,74	6,87	6,78
		64,59	5,92	23,15	3300					
3c	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	60,45	5,46	21,70	3370	1,73	3,85	7,76	6,74	6,47
		60,61	5,43	21,82	3280					

[a] $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8,5\text{ Hz}$; $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 2,5\text{ Hz}$,

comportement de **7b** est identique à celui de **4b**.

Une électrolyse de **4b** en milieu basique dilué ($pH = 12,80$; $E = -1,20$ V) conduit à un résultat analogue. On observe simultanément la décroissance de la vague due à **4b** et l'apparition puis la croissance de la vague anodique de **18**. Cependant, dans ce milieu le dérivé dihydrogéné-5,12 est tellement oxydable que même le barbotage constant d'argon ne peut empêcher son oxydation partielle en **4b**. Le nombre de coulombs consommés lors de l'électrolyse est alors bien supérieur au nombre théorique puisque l'on réduit constamment du produit de départ issu de l'oxydation continue de **18**.

Lorsque la solution électrolysée est laissée à l'air, la coloration vert-foncé, due à la dihydro-5,12 benzopyrannopyrimidotriazinone disparaît et la solution retrouve sa coloration jaune d'or initiale. L'évaporation du méthanol entraîne la précipitation d'un solide. L'analyse de son spectre de 1H montre qu'il s'agit bien de **4b**.

Ces deux milieux acide et basique étant peu favorables à l'isolement du produit de réduction, trop oxydable, nous avons cherché d'autres conditions, propices à un éventuel réarrangement de ce produit primaire en un autre dérivé dihydrogéné. Cela est en effet souvent le cas des hétérocycles polyazotés tels que les pyrazines [14], triazines et triazinones [13], pyridopyrazines [15] *etc.*

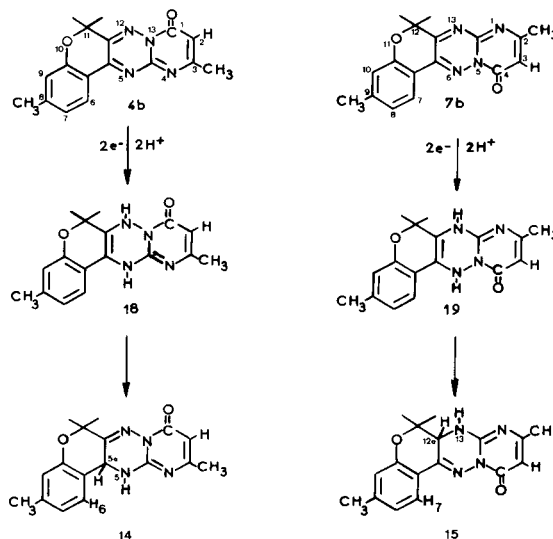
Des électrolyses en solution diluée de **4b** ont été réalisées en milieu neutre ($pH = 7,45$; $E = -0,8$ V). En cours d'électrolyse la décroissance de la vague cathodique du produit de départ s'accompagne de la croissance de la vague anodique due au dérivé dihydrogéné en -5,12, déjà observée dans d'autres milieux. Cette vague anodique décroît ensuite pour disparaître complètement en fin d'électrolyse. Aucune vague polarographique n'est plus alors observée. Le comportement de **7b** en milieu neutre est très proche de celui de son isomère **4b** si ce n'est l'apparition, en fin d'électrolyse, d'une vague cathodique de E $\frac{1}{2}$ plus négatif que celui de **7b**. Dans ce cas, le dérivé dihydrogéné en -6,13 formé, dans un premier temps, se transforme (lentement en milieu acide, plus rapidement en milieu neutre) en un autre composé lui-même électroréductible. Par contre pour **4b** ce réarrangement conduit à un composé non électroréductible dans les conditions utilisées.

Des électrolyses à l'échelle préparative ont été réalisées dans les mêmes conditions de pH , proche de la neutralité. Elles permettent d'isoler respectivement à partir de **4b** et **7b** les dérivés dihydrogénés en -5,5a **14** et -12a,13 **15** comme le montrent l'analyse de leurs spectres de 1H .

Compte tenu de ces résultats, le mécanisme de réduction électrochimique des benzopyrannopyrimido-as-triazinones étudiées est représenté sur le schéma 4.

Le choix des structures **14** et **15** est basé d'une part sur la comparaison de leurs spectres de 1H et ^{13}C avec

Schéma 4



ceux des dihydrobenzopyrannotriazinones isomères décrites dans une publication antérieure [16] et d'autre part sur le déplacement chimique respectivement des protons H-6 et H-7 pour **14** et **15**.

On note en effet pour les dérivés tétrahydrogénés **10** et **11** que la saturation de la double liaison C=N-5,5a dans un cas, -6,6a dans l'autre, s'accompagne d'un fort déplacement vers les hauts champs des protons H-6 et H-7; pour **4b** δ H-6 = 8,23 ppm alors que pour **10** δ H-6 = 7,14 ppm. De même pour **7b** δ H-7 = 8,27 ppm tandis que pour **11** δ H-7 = 7,24 ppm.

Dans le cas du produit de réarrangement de **18**, δ H-6 = 7,10 ppm implique la structure **14**. Par contre pour le produit de réarrangement de **19**, les deux méthyl en -12 apparaissent très séparés (1,35 et 1,54 ppm) et δ H-7 = 8,00 ppm impliquant alors la structure **15**.

Les spectres de ^{13}C des composés **14** et **15** enregistrés off résonance et en écho de spin (Tableau 4) confirment ces structures. Les déplacements chimiques des carbones 5a dans un cas, 12a dans l'autre présentent un écart d'environ 10 ppm (45,04 ppm pour **14**; 55,10 ppm pour **15**) et leurs valeurs sont très proches de celles des carbones de jonction porteur de l'hydrogène dans les deux isomères des dihydrobenzopyrannotriazinones décrites antérieurement [16].

Des essais de réduction de **15** en milieu acide ($pH = 1,43$; $E = -0,95$ V) n'ont conduit qu'à un résidu gommeux, mélange complexe dont aucun produit identifiable n'a pu être isolé.

Une comparaison des résultats obtenus avec ceux décrits pour les benzopyrannotriazines [7] amène deux remarques: dans tous les cas le produit primaire de réduction est bien un dérivé dihydrogéné en position -1,4 sur le cycle triazine mais il est intéressant de noter que l'adjonction du cycle pyrimidone sur le squelette benzopyrannotri-

Tableau 2
Constantes physiques des benzopyrannopyrimido-*as*-triazines

R	Rendement %	F° C	Formule brute	Analyse			ir ν CO (cm ⁻¹)	¹ H - rmn (deutériorchloroforme) δ ppm	
				Calculé/Trouvé	C	H			N
4a	4-CH ₃	68	243	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,22 66,38	5,23 5,08	18,17 18,32	1710	1,87 (s, CH ₃ -11), 2,35 (s, CH ₃ -7), 2,62 (s, CH ₃ -3), 6,48 (s, H-2), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, H-9), 7,60 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-8), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, H-6)
4b	5-CH ₃	68	248	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,22 66,45	5,23 5,30	18,17 18,35	1700	1,90 (s, CH ₃ -11), 2,47 (s, CH ₃ -8), 2,62 (s, CH ₃ -3), 6,47 (s, H-2), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 7,17 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-7), 8,23 (d, J = 9 Hz, H-6)
4c	5-CH ₃ O	69	247	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	62,95 63,13	4,97 4,96	17,28 17,40	1690	1,87 (s, CH ₃ -11), 2,47 (s, CH ₃ -3), 3,90 (s, CH ₃ O), 6,36 (s, H-2), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 6,68 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-7), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
5a	4-CH ₃	20	278	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	68,24 68,46	5,42 5,38	16,76 16,86	1690	1,93 (s, CH ₃ -11), 2,40 (s, CH ₃ -7), 2,27-2,48 (m, CH ₂), 2,90-3,50 (m, 2CH ₂), 7,00 (d, J = 8 Hz, H-9), 7,60 (d-d, J = 8 et 2,5 Hz, H-8), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, H-6)
5b	5-CH ₃	45	264	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	68,24 68,43	5,42 5,50	16,76 16,88	1690	1,87 (s, CH ₃ -11), 2,44 (s, CH ₃ -8), 2,12-2,34 (m, CH ₂), 2,87-3,40 (m, 2CH ₂), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 7,15 (d-d, J = 8 et 2,5 Hz, H-7), 8,05 (d, J = 8 Hz, H-6)
5c	5-CH ₃ O	48	281	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	65,13 65,38	5,13 5,26	15,99 16,12	1690	1,87 (s, CH ₃ -11), 2,15-2,47 (m, CH ₂), 2,85-3,25 (m, 2CH ₂), 3,97 (s, CH ₃ O), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 6,77 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-7), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
6a	4-CH ₃	77	295	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	68,95 69,21	5,79 5,62	16,08 16,18	1685	1,88 (s, CH ₃ -11), 1,76-2,03 (m, 2CH ₂), 2,37 (s, CH ₃ -7), 2,57-3,05 (m, 2CH ₂), 6,92 (d, J = 9 Hz, H-9), 7,54 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 7,87 (d, J = 2,5 Hz, H-6)
6b	5-CH ₃	70	296	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	68,95 69,12	5,79 5,70	16,08 16,21	1680	1,82 (s, CH ₃ -11), 1,66-1,98 (m, 2CH ₂), 2,40 (s, CH ₃ -8), 2,57-2,93 (m, 2CH ₂), 6,83 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 6,93 (d-d, J = 8 et 2,5 Hz, H-7), 8,20 (d, J = 8 Hz, H-6)
6c	5-CH ₃ O	71	272	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	65,92 66,11	5,53 5,50	15,38 15,29	1680	1,92 (s, CH ₃ -11), 1,67-2,02 (m, 2CH ₂), 2,32-2,92 (m, 2CH ₂), 3,93 (s, CH ₃ O), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 6,73 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-7), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
7a	7-CH ₃	48	258	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,22 66,38	5,23 5,07	18,17 18,38	1700	1,83 (s, CH ₃ -12), 2,43 (s, CH ₃ -8), 2,53 (s, CH ₃ -2), 6,53 (s, H-3), 6,97 (d, J = 9 Hz, H-10), 7,37 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-9), 8,17 (J = 2,5 Hz, H-7)
7b	6-CH ₃	34	268	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	66,22 66,44	5,23 5,38	18,17 18,36	1710	1,80 (s, CH ₃ -12), 2,43 (s, CH ₂ -9), 2,57 (s, CH ₃ -2), 6,57 (s, H-3), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 7,00 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 8,27 (J = 9 Hz, H-7)
7c	6-CH ₃ O	35	283	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	62,95 63,15	4,97 5,08	17,28 17,35	1720	1,87 (s, CH ₃ -12), 2,53 (s, CH ₃ -2), 3,90 (s, CH ₃ O), 6,63 (s, H-3), 6,63 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 6,77 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 8,33 (d, J = 9 Hz, H-7)
8a	7-CH ₃	31	294	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	68,24 68,48	5,42 5,34	16,76 16,90	1710	1,77 (s, CH ₃ -12), 2,10-2,33 (m, CH ₂), 2,33 (s, CH ₃ -8), 2,93-3,47 (m, 2CH ₂), 6,93 (d, J = 9 Hz, H-10), 7,40 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-9), 8,13 (d, J = 2,5 Hz, H-7)
8b	6-CH ₃	34	287	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	68,24 68,40	5,42 5,38	16,76 16,85	1690	1,80 (s, CH ₃ -12), 2,32-2,55 (m, CH ₂), 2,43 (s, CH ₃ -9), 2,93-3,47 (m, 2CH ₂), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 7,07 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 8,20 (d, J = 9 Hz, H-7)
8c	6-CH ₃ O	65	290	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	65,13 65,39	5,18 5,26	15,99 16,12	1700	1,77 (s, CH ₃ -12), 2,10-2,55 (m, CH ₂), 2,93-3,33 (m, 2CH ₂), 3,90 (s, CH ₃ O), 6,57 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 6,80 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 8,27 (d, J = 9 Hz, H-7)
9a	7-CH ₃	79	252	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	68,95 69,15	5,79 5,70	16,08 16,23	1680	1,73 (s, CH ₃ -12), 1,78-2,00 (m, 2CH ₂), 2,37 (s, CH ₃ -8), 2,57-2,97 (m, 2CH ₂), 6,93 (d, J = 9 Hz, H-10), 7,37 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-9), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, H-7)
9b	6-CH ₃	72	262	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	68,95 69,18	5,79 5,70	16,08 16,26	1670	1,80 (s, CH ₃ -12), 1,78-2,00 (m, 2CH ₂), 2,43 (s, CH ₃ -9), 2,54-2,96 (m, 2CH ₂), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 7,07 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-8), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, H-7)
9c	6-CH ₃ O	70	268	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	65,92 66,20	5,53 5,68	15,38 15,51	1670	1,80 (s, CH ₃ -12), 1,80-2,00 (m, 2CH ₂), 2,59-3,00 (m, 2CH ₂), 3,85 (s, CH ₃ O), 6,48 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 6,68 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-8), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, H-7)

Tableau 3
Analyse et données spectrales des composés 10-17

Formule brute	Analyse			ir ν (cm ⁻¹)		¹ H - rmn δ ppm (deutériorchloroforme + acide trifluoroacétique, deutériorchloroforme seul pour 14 et 15)
	Calculé/Trouvé C	H	N	NH	CO	
10 C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	65,36 65,70	6,45 6,58	17,94 18,01	3280	1670	1,39 (s, CH ₃ -11), 1,63 (s, CH ₃ -11), 2,12 (s, CH ₃ -3), 2,27 (s, CH ₃ -8), 3,18 (d, J = 3,5 Hz, H-11a), 4,85 (d, J = 3,5 Hz, H-5a), 5,74 (s, H-2), 6,70 (d, J = 2,5 Hz, H-9), 6,93 (d-d, J = 8,5 et 2,5 Hz, H-7), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
11 C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	65,36 65,58	6,45 6,59	17,94 18,06	3240	1660	1,52 (s, CH ₃ -12), 1,62 (s, CH ₃ -12), 2,35 (s, CH ₃ -2 et CH ₃ -9), 4,13 (d, J = 5 Hz, H-12a), 4,82 (d, J = 5 Hz, H-6a), 6,00 (s, H-3), 6,82 (d, J = 2 Hz, H-10), 6,90 (d-d, J = 8 et 2 Hz, H-8), 7,24 (d, J = 8 Hz, H-7)
12 C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	68,16 68,37	6,86 6,98	15,90 15,93	3260	1650	1,38 (s, CH ₃ -11), 1,63 (s, CH ₃ -11), 1,57-1,90 (m, 2CH ₂), 2,28-2,67 (m, 2CH ₂), 2,28 (s, CH ₃ -8), 3,18 (d, J = 3,5 Hz, H-11a), 5,07 (d, J = 3,5 Hz, H-5a), 6,67 (d, J = 2 Hz, H-9), 6,78 (d-d, J = 8,5 et 2 Hz, H-7), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
13 C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	68,16 68,40	6,86 6,92	15,90 16,05	3240	1650	1,53 (s, CH ₃ -12), 1,67 (s, CH ₃ -12), 1,46-1,97 (m, 2CH ₂), 2,30-2,75 (m, 2CH ₂), 2,43 (s, CH ₃ -9), 4,15 (d, J = 5 Hz, H-12a), 4,94 (d, J = 5 Hz, H-6a), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 6,98 (d-d, J = 8,5 et 2 Hz, H-8), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, H-7)
14 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	65,79 65,92	5,85 5,76	18,05 17,92	3240	1670	1,56 (s, CH ₃ -11), 1,70 (s, CH ₃ -11), 2,02 (s, CH ₃ -3), 2,32 (s, CH ₃ -8), 5,10 (s, H-5a), 5,77 (s, H-2), 6,78 (s, H-9), 6,85 (d, J = 8 Hz, H-7), 7,10 (d, J = 8 Hz, H-6)
15 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	65,79 65,68	5,85 5,93	18,05 18,19	3230	1665	1,35 (s, CH ₃ -12), 1,54 (s, CH ₃ -12), 2,13 (s, CH ₃ -2), 2,33 (s, CH ₃ -9), 4,42 (s, H-12a), 5,82 (s, H-3), 6,65 (s, H-10), 6,78 (d, J = 8 Hz, H-8), 8,00 (d, J = 8 Hz, H-7)
16 C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	66,65 66,79	6,22 6,28	17,27 17,38	3240	1660	1,63 (s, CH ₃ -11), 1,74 (s, CH ₃ -5a), 2,07 (s, CH ₃ -3), 2,35 (s, CH ₃ -8), 5,80 (s, H-2), 6,77 (d, J = 2 Hz, H-9), 6,85 (d-d, J = 8,5 et 2 Hz, H-7), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, H-6)
17 C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	66,65 66,72	6,22 6,18	17,27 17,42	3220	1670	1,43 (s, CH ₃ -12), 1,52 (s, CH ₃ -12a), 2,10 (s, CH ₃ -2), 2,33 (s, CH ₃ -9), 5,90 (s, H-3), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, H-10), 6,80 (d-d, J = 9 et 2,5 Hz, H-8), 8,10 (d, J = 9 Hz, H-7)

Tableau 4
rnm ¹³C des composés 14 et 15 (solvant deutériochloroforme)

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C _{5a}	C _{5b}	C ₆	C _{6a}	C _{6b}	C ₇	C ₈	C ₉	C _{9a}
14	162,79	103,42	148,05	-	158,90 [a]	45,05	118,32	123,80	-	-	125,60	140,79	119,30	157,82 [a]
15	-	146,94 [a]	104,12	162,25	-	-	-	-	146,84 [a]	113,20	123,00	125,96	145,48 [a]	-
	C ₁₀	C _{10a}	C ₁₁	C _{11a}	C ₁₂	C _{12a}	C _{13a}	CH ₃ (2)	CH ₃ (3)	CH ₃ (8)	CH ₃ (9)	CH ₃ (11)	CH ₃ (12)	
14	-	-	78,01	151,89 [a]	-	-	-	-	23,22	21,26	-	24,59 25,28	-	
15	118,10	155,32	-	-	78,26	55,10	158,52	23,51	-	-	21,76	-	18,75 25,62	

[a] Peuvent être inversés.

azine modifie la nature du réarrangement de ces composés en dérivés dihydrogénés en position -1,2 sur ce même cycle triazine. En effet, la réduction des deux benzopyrannotriazines isomères décrites antérieurement [16] ne conduit pas à la saturation de la même double liaison C=N (dans les deux cas en - α du groupe gemdiméthyl), par contre, pour les benzopyrannopyrimidotriazines **4b** et **7b** la réduction conduit à saturer la même liaison C=N en - β de

la liaison N-N pour donner **14** et **15**.

c) Action des organomagnésiens.

Un autre procédé de réduction d'une double liaison carbone-azote consiste à faire réagir des organomagnésiens. L'iodure de méthylmagnésium réagit sur les composés **4b** et **7b** avec saturation d'une seule double liaison carbone-azote ce qui donne les dérivés dihydrogénés **16** et

17. Les structures ont été déterminées, comme dans le cas des réductions électrochimiques, en considérant les modifications intervenues dans les spectres rmn par rapport aux produits de départ, on constate qu'elles sont de même nature. Les essais de réduction chimique de la deuxième liaison C=N ont été négatifs.

Ces résultats sont conformes à ce que l'on peut attendre. En effet, il a été montré que la double liaison iminique en -4,5 d'un noyau triazine est la plus réactive vis à vis d'une addition d'organomagnésien [17]. L'absence de produit secondaire élimine la possibilité d'addition du magnésien sur le système conjugué du noyau pyrimidine.

Conclusion.

Cette étude montre qu'il est possible de préparer des composés nouveaux, ayant trois hétérocycles accolés, en peu d'étapes. La réduction de ces produits qui se fait uniquement sur le noyau triazine, conduit à des dérivés tétrahydrogénés par voie chimique. L'action des organomagnésiens et la réduction électrochimique saturent la même liaison C=N, qu'elle que soit la structure du produit de départ.

L'accolement d'un noyau pyrimidinone modifie donc le comportement du cycle triazinique vis à vis des agents réducteurs chimiques. Comme cela a déjà été noté pour d'autres composés on peut remarquer que les doubles liaisons du cycle pyrimidinone ne sont pas réduites [18].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire sur appareil Büchi. Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de Micro-analyse de l'Université Pierre et Marie Curie. Les spectres rmn ^1H ont été enregistrés sur appareils Varian A 60 ou EM 360 avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description des spectres: s = singulet, d = doublet, d-d = doublet de doublet, m = multiplet. Les spectres ir ont été effectués avec un appareil Philips PU 9706, en solution dans le bromoforme. Les appareils utilisés pour l'étude électrochimique, polarographie et électrolyses à potentiel contrôlé et pour les mesures de pH sont décrits dans une publication antérieure [7].

I - Préparation des aminotriazines 2 et 3.

Amino-3 triméthyl-7,10,10 9*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-*as*-triazine (2b).

Elle est préparée selon le mode opératoire décrit précédemment [3], à partir de la triméthyl-2,2,7 chromannedione-3,4, avec un rendement de 55%, F = 252° (éthanol).

Amino-3 diméthyl-10,10 méthoxy-7 9*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-*as*-triazine (2c).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 72%, à partir de la diméthyl-2,2 méthoxy-7 chromannedione-3,4, F = 225° (éthanol).

Amino-2 triméthyl-7,10,10 9*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-*as*-triazine (3b).

Ce composé est préparé selon le mode opératoire déjà décrit [3], à partir de la triméthyl-2,2,7 chromannedione-3,4, avec un rendement de 72%, F = 277° (éthanol).

Amino-2 diméthyl-10,10 méthoxy-7 9*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-*as*-triazine (3c).

Ce composé est obtenu, avec un rendement de 81% à partir de la diméthyl-2,2 méthoxy-7 chromannedione-3,4, F = 238° (éthanol).

Les analyses élémentaires et les données spectrales de ces composés sont résumées dans le tableau 1.

II - Condensation des amino *as*-triazines avec les β -cétosters.

a) Condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec les amino *as*-triazines: préparation des méthyl-3 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1-*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-1 (4a), (4b), (4c) et des méthyl-2 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-4 (7a), (7b), (7c).

Ces composés ont été préparés par le même mode opératoire: on ajoute à 1,25 mmoles d'amine, 1 g d'acétylacétate d'éthyle (7,5 mmoles) et 3 g d'acide polyphosphorique. On chauffe ce mélange, agité, au bain-marie pendant 45 minutes. Après refroidissement partiel, on ajoute 10 ml d'eau, avec agitation vigoureuse. Après décomposition du complexe, on verse dans 100 ml d'eau, on laisse reposer une nuit. Les cristaux fortement colorés en jaune ou orange sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

b) Condensation du cyclopentanone carboxylate d'éthyle avec les amino *as*-triazines: préparation des triméthylène-2,3 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1-*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-1 (5a), (5b), (5c) et des triméthylène-2,3 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-4 (8a), (8b), (8c).

Ces composés sont préparés par le mode opératoire décrit en a) mais en employant seulement le double de la quantité théorique de β -cétostère, la quantité d'acide polyphosphorique restant la même. Après traitement identique, les produits de condensation sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

c) Condensation du cyclohexanone carboxylate d'éthyle avec les amino *as*-triazines: préparation des tétraméthylène-2,3 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1-*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-1 (6a), (6b), (6c) et des tétraméthylène-2,3 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones-4 (9a), (9b), (9c).

On chauffe 1,5 heures un mélange agité de 1,25 mmoles d'amine, 2,5 mmoles de cétostère et 3 g d'acide polyphosphorique. Après refroidissement partiel, on ajoute 6 à 7 ml d'eau. Quand le complexe est décomposé, on ajoute, en refroidissant 40 ml de solution de soude à 10%. Le solide qui se forme est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Les rendements, les constantes physiques, les données spectrales et les analyses des composés préparés sont résumés dans le tableau 2.

III - Réduction chimique des benzopyrannopyrimido-*as*-triazines.

Tétrahydro-5,5a,11a,12 tétraméthyl-3,8,11,11 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1-*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-1 (10).

a) Réduction par l'hydrogène moléculaire: on dissout 0,2 g de 4b (0,65 mmole) dans 25 ml d'acide acétique, on ajoute 0,1 g de charbon palladié à 10%. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, la solution est devenue incolore. Le solvant est

éliminé sous vide, après filtration du catalyseur. Le solide blanc est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Le rendement est de 33%, $F = 295^\circ$.

b) Réduction par l'aluminohydru de lithium: on met en suspension dans 100 ml d'éther 3,25 mmoles de **4b**, on ajoute 19,5 mmoles d'hydroaluminure de lithium en suspension dans 15 ml d'éther. Le produit passe en solution, avec décoloration de celle-ci. On agite le mélange 6 heures, à température ambiante. On décompose le complexe par une solution de soude à 5%. Après purification, le composé **10** est obtenu avec un rendement de 50%.

c) Réduction par le borohydru de sodium: on dissout 3,25 mmoles de **4b** dans 60 ml de méthanol, on refroidit à 10° puis on ajoute en une seule fois 19,5 mmoles de borohydru de sodium. La décoloration de la solution est immédiate. On agite 30 minutes à température ambiante, puis on élimine le solvant sous vide. On ajoute 100 ml d'eau, après purification **10** est obtenu avec un rendement de 70%.

Tétrahydro-6,6a,12a,13 tétraméthyl-2,9,12,12 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-4 (**11**).

Ce composé est préparé par réduction, par le borohydru de sodium, de **7b**, avec un rendement de 70%, $F = 263^\circ$ (éthanol).

Tétrahydro-5,5a,11a,12 tétraméthylène-2,3 triméthyl-8,11,11 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-1 (**12**).

Ce composé est préparé par action du borohydru de sodium sur **6b**. Le rendement est de 80%, $F = 242^\circ$ (éthanol).

Tétrahydro-6,6a,12a,13 tétraméthylène-2,3 triméthyl-9,12,12 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-4 (**13**).

Ce composé est préparé par action du borohydru de sodium sur **9b**, avec un rendement de 72%, $F = 306^\circ$ (éthanol).

IV - Réduction électrochimique des benzopyrannopyrimido-*as*-triazinones.

Electrolyse de **4b** en milieu neutre: Préparation de **14**.

On prépare 150 ml d'une solution contenant 75 ml de méthanol, 30 ml d'acide phosphorique ($0,5 \text{ mol.l}^{-1}$), 22,5 ml de soude (1 mol.l^{-1}) et 22,5 ml d'eau. Le compartiment cathodique contient 100 ml de cette solution dans laquelle sont dissous 231 mg (0,75 mmole) de **4b**. Le reste sert à remplir le compartiment anodique; $\text{pH} = 6,90$. Le potentiel est fixé à $E = -0,80 \text{ V}$. Après passage de 160 C ($2F = 145 \text{ C}$) l'intensité résiduelle est négligeable ($i < 3 \text{ mA}$). L'électrolyse est arrêtée. La solution est prélevée, le méthanol évaporé sous pression réduite, le solide qui précipite alors est lavé à l'eau et séché. On obtient 197 mg de dihydro-5,5a tétraméthyl-3,8,11,11 10*H*-benzopyranno[1][4,3-*e*]-1*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-1 (**14**), rendement 85%, $F = 175-180^\circ$ déc.

Electrolyse de **7b** en milieu neutre - Préparation de **15**.

Une solution est préparée à partir de 75 ml de méthanol, 30 ml d'acide phosphorique ($0,5 \text{ mol.l}^{-1}$), 22,5 ml de soude (1 mol.l^{-1}) et 22,5 ml d'eau. Dans 100 ml de cette solution sont dissous 308 mg (1 mmole) de **7b**, $\text{pH} = 6,85$. Le potentiel est fixé à $E = -0,85 \text{ V}$. Après passage de 210 C ($2F = 193 \text{ C}$) $i < 3 \text{ mA}$. L'électrolyse est arrêtée. Le méthanol est évaporé. Le solide qui précipite est lavé à l'eau et séché. On obtient 242 mg de dihydro-12a,13 tétra-

méthyl-2,9,12,12 11*H*-benzopyranno[1][3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-4 (**15**), rendement 78%, $F = 220^\circ$ déc.

V - Action des organomagnésiens sur les benzopyrannopyrimido-*as*-triazines.

Dihydro-5,5a pentaméthyl-3,5a,8,11,11 10*H*-benzopyranno[1]-[4,3-*e*]-1*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-1 (**16**).

A une solution éthérée de 4,2 mmoles d'iodure de méthylmagnésium, on ajoute 1,3 mmoles de **4b** dans 50 ml de benzène sec. On agite 3 heures à température ambiante. On chauffe 30 minutes au bain-marie. Après refroidissement, le complexe est détruit par une solution à 10% de chlorure d'ammonium. Les solvants sont éliminés sous vide, le solide restant est purifié par recristallisation dans l'éthanol à 50%. Le rendement est de 59%, $F = 221^\circ$.

Dihydro-12a,13 pentaméthyl-3,9,12,12,13a 11*H*-benzopyranno[1]-[3,4-*e*]-4*H*-pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinone-4 (**17**).

Ce composé est obtenu, avec un rendement de 64%, par le procédé décrit pour la préparation de **16**, $F = 266^\circ$ (éthanol à 50%). Les analyses et les données spectrales des produits **11** à **17** sont résumées dans le tableau 3.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] C. D. Daves Jr., R. K. Robins et C. C. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3904 (1961); *J. Org. Chem.*, **26**, 5256 (1961); H. E. Latusan et W. Berends, *Biophys. Acta*, **52**, 502 (1961); E. C. Taylor et F. Sowinski, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2143 (1969).
- [2] G. Hornyak, K. Lempert et K. Zauer, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **61**, 181 (1969); M. Daneshtalab, M. H. H. Tehrani, *Heterocycles*, **22**, 1095 (1984); I. M. Labouta, F. S. G. Soliman et M. G. Kassem, *Pharmazie*, **41**, 813 (1986).
- [3] N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 721 (1986).
- [4] I. Hermecz et Z. Mészáros, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **33**, 242 (1983).
- [5] A. Santagati, M. Santagati, P. Russo et G. Ronsisvalle, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 949 (1988); N. Abe, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **60**, 1053 (1987).
- [6] M. Shur et S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.*, **33**, 3015 (1968).
- [7] Ch. Bellec, N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 491 (1986).
- [8] R. L. Willer et R. A. Henry, *J. Org. Chem.*, **53**, 5371 (1988).
- [9] P. K. Kadaba, B. Stanovnik et M. Tišler, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 835 (1976).
- [10] E. C. Ashby, A. B. Goel, R. N. De Priest et S. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7779 (1980); E. C. Ashby et J. R. Bowers Jr., *ibid.*, **103**, 2242 (1981).
- [11] N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 855 (1980).
- [12] R. Aguilera, J. C. Duplan, C. Nofre, *Bull. Soc. Chim. France*, 4491 (1968); D. L. Trepanier, E. R. Wagner, J. Harris et A. D. Rudzik, *J. Med. Chem.*, **9**, 881 (1966).
- [13] J. Pinson, J. P. M'Packo, N. Vinot, J. Armand et P. Bassinet, *Can. J. Chem.*, **50**, 1581 (1972).
- [14] J. Armand, K. Chekir et J. Pinson, *Can. J. Chem.*, **52**, 3971 (1974).
- [15] J. Armand, K. Chekir et J. Pinson, *Can. J. Chem.*, **56**, 1804 (1978).
- [16] N. Vinot et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 33 (1985).
- [17] J. Daunis et Ch. Pigière, *Bull. Soc. Chim. France*, 2493 (1973); S. Konno, M. Sagi, Y. Yûki et H. Yamanaka, *Heterocycles*, **23**, 2807, (1985).
- [18] G. Bernàth, F. Fülöp, I. Hermecz, L. Mészáros et G. Tóth, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 137 (1979); I. Hermecz, B. Podanyi, L. Mészáros, J. Kókösi et G. Szasz, *ibid.*, **20**, 93 (1983).

English Summary.

From 9*H*-amino [1]benzopyranno-*as*-triazines **2** and **3**, [1]benzopyranno[4,3-*e*] or [3,4-*e*]pyrimido[1,2-*b*]-*as*-triazinones have been prepared by reaction with β -ketoesters. Chemical reduction

of the compounds gives tetrahydro derivatives. By electrochemical reduction the dihydro compounds **14** and **15** were formed. The same dihydro derivatives were obtained with Grignard reagents.