

37. Synthèse de dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazines-1,3,5 disubstituées

par R. Hinkens, R. Promel et R. H. Martin

(7 XII 60)

A l'encontre de la triazine-1,2,4¹) et de nombreux autres systèmes hétérocycliques²⁾, la triazine-1,3,5 (s-triazine) n'a pratiquement pas été considérée comme source d'antimétabolites potentiels des bases pyrimidiques et puriques naturelles. Seule, l'activité antitumorale de quatre triazines-1,3,5 a été examinée par HITCHINGS et coll.³⁾. Parmi celles-ci figure la dihydroxy-2,4-triazine-1,3,5 (aza-5-uracile ou allantoxaidine), dont deux d'entre nous ont décrit récemment la synthèse, en collaboration avec FLAMENT⁴⁾.

Dans le présent travail, nous nous sommes efforcés de combler cette lacune en synthétisant quelques analogues des bases puriques au départ de la trichloro-2,4,6-triazine-1,3,5. Les quatre dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazines-1,3,5 que nous avons préparées dérivent d'un système encore inconnu, isomère de la purine, l'imidazo[1,2-a]-triazine-1,3,5. Les premières dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazines-1,3,5 ont été décrites par SCHAEFER⁵⁾⁶⁾ au cours de l'étude du réarrangement que subissent, en milieu acide, les (aziridinyl-1)-triazines-1,3,5.

Le schéma réactionnel que nous avons adopté reprend, dans ses grandes lignes, les différentes étapes de la synthèse des dihydro-2,3-imidazo[1,2-c]pyrimidines⁷⁾. Ce schéma comporte successivement la substitution d'un atome de chlore du chlorure cyanurique (I) par une chaîne hydroxy-2-éthylamino-, le remplacement des deux atomes de chlore restants par des groupes fonctionnels appropriés, et la fermeture de la chaîne sur un des atomes d'azote nucléaires adjacents du cycle triazinique (cf. schéma). Cette dernière étape constituait en fait l'inconnue du schéma réactionnel. Elle comprend deux stades, à savoir la réaction du chlorure de thionyle ou de p-toluenesulfonyle sur la fonction alcool des [(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-triazines-1,3,5 et l'acroylation intramoléculaire des dérivés chloro-2-éthylamino- ou p-tolylsulfonyloxy-2-éthylamino- qui résultent de cette réaction. Le choix de l'agent de cyclisation est conditionné par la solubilité des [(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-triazines-1,3,5 dans

¹⁾ R. B. BARLOW & A. D. WELCH, J. Amer. chem. Soc. 78, 1258 (1956); E. A. FALCO, E. PAPPAS & G. H. HITCHINGS, *ibid.* 78, 1938 (1956); P. K. CHANG & T. L. V. ULRICH, *ibid.* 80, 976 (1958).

²⁾ G. H. HITCHINGS & G. B. ELION, 3^e Congrès International de Biochimie (Bruxelles, août 1955), Conférences et Rapports, p. 55; J. A. MONTGOMERY, Cancer Research 19, 447 (1959).

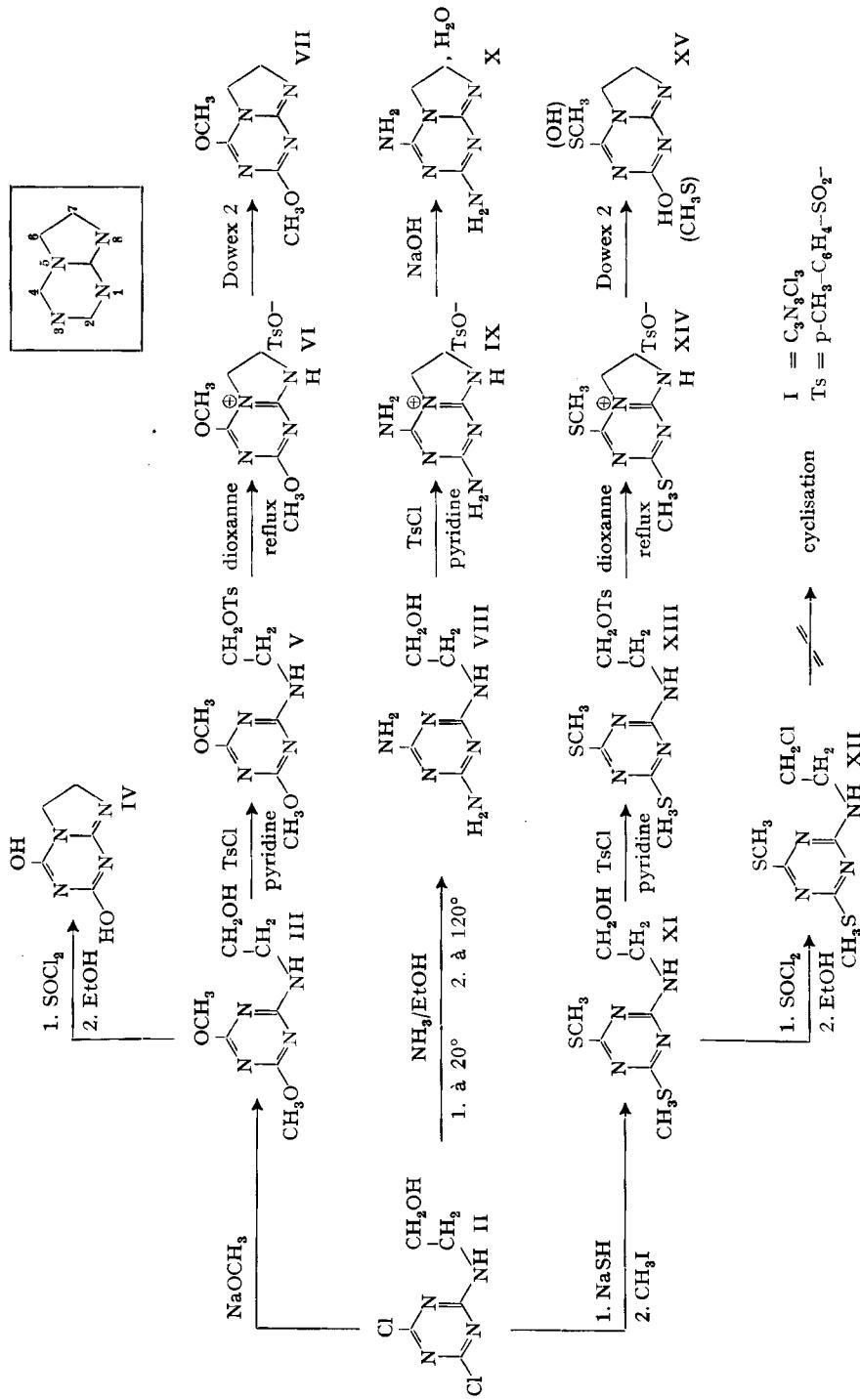
³⁾ G. B. ELION, S. BIEBER, H. NATHAN & G. H. HITCHINGS, Cancer Research 18, 802 (1958).

⁴⁾ I. FLAMENT, R. PROMEL & R. H. MARTIN, Helv. 42, 485 (1959); errata, *ibid.* 43, 1163 (1960).

⁵⁾ F. C. SCHAEFER, J. Amer. chem. Soc. 77, 5922 (1955).

⁶⁾ Remarque: Nous avons adopté dans ce mémoire la numérotation préconisée par A. M. PATTERSON, L. L. CAPELL & D. F. WALKER (The Ring Index, 2nd Edition, 1959), numérotation qui diffère de celle utilisée par SCHAEFER⁶⁾.

⁷⁾ G. R. RAMAGE & G. TRAPPE, J. chem. Soc. 1952, 4410; J. CLARK & G. R. RAMAGE, *ibid.* 1958, 2821; R. H. MARTIN & J. MATHIEU, Tetrahedron 1, 75 (1957).



chacun des milieux réactionnels (chlorure de thionyle ou pyridine), par la réactivité de l'atome d'azote nucléaire sur lequel s'effectue la cyclisation, ou encore par le désir d'éviter une réaction secondaire de déméthylation (voir synthèse de IV ci-dessous).

La première étape du schéma est réalisée aisément par l'addition de deux équivalents d'éthanolamine à une solution de chlorure cyanurique (I) dans le chloroforme. La dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II) est citée dans un article récent⁸⁾, mais ni sa préparation, ni ses caractéristiques ne sont décrites.

Synthèse de la dihydro-6,7-dihydroxy-2,4- et de la dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (IV et VII). La dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II), traitée par deux équivalents de méthylate de sodium dans le méthanol à reflux, est transformée, avec un excellent rendement, en [(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (III). La cyclisation de ce composé est effectuée par chauffage à reflux pendant quelques minutes dans un excès de chlorure de thionyle, suivi d'un chauffage à reflux prolongé dans l'éthanol. Cette cyclisation est accompagnée d'une réaction secondaire de déméthylation, si bien que le produit résultant est le chlorhydrate de dihydro-6,7-dihydroxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (IV).

Afin d'éviter cette réaction secondaire, nous avons examiné la possibilité de cycliser l'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (III) par l'intermédiaire de son ester p-toluenesulfonique V, dérivé qui est obtenu sans difficulté⁹⁾. La diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (V), chauffée dans le dioxane à reflux, est cyclisée effectivement, avec un rendement de 90%, en p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (VI). La base VII est libérée par neutralisation d'une solution aqueuse du sel VI, soit par addition de carbonate de sodium, soit par passage sur une résine anionique (Dowex 2, forme OH).

Synthèse de la diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X). Deux ammonolyses successives menées, la première à la température ambiante, la seconde à 120°, ont permis d'obtenir la diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (VIII) (synthétisée antérieurement par une méthode légèrement différente⁵⁾¹⁰⁾) aux dépens de la dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II). Malgré sa faible solubilité dans le milieu réactionnel, la diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (VIII) réagit avec le chlorure de p-toluenesulfonyle, dissous dans la pyridine, pour donner, à la température ambiante, non l'ester p-toluenesulfonique correspondant, mais directement le p-toluenesulfonate de diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (IX). (Rendement 51%) (cf. spectres IR.). COPP & TIMMIS¹¹⁾ ont observé de même que la réaction des di-(hydroxy-2-éthyl)-amino-2-pyridines avec les chlorures d'acides sulfoniques est suivie immédiatement de cyclisation sur l'atome d'azote nucléaire.

⁸⁾ G. F. D'ALELIO & H. J. WHITE, JR., J. org. Chemistry 24, 643 (1959).

⁹⁾ R. S. TIPSON, J. org. Chemistry 9, 235 (1944).

¹⁰⁾ D. W. KAISER, J. T. THURSTON, J. R. DUDLEY, F. C. SCHAEFER, I. HECHENBLEICKNER & D. HOLM-HANSEN, J. Amer. chem. Soc. 73, 2984 (1951).

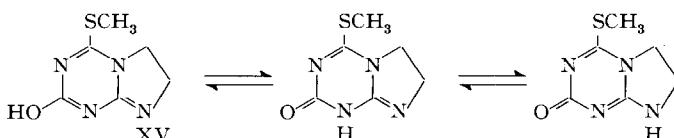
¹¹⁾ F. C. COPP & G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 1955, 2021.

La diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X), recristallisée dans un mélange eau-éthanol 1:1, renferme une molécule d'eau, d'après les résultats de l'analyse centésimale. SCHAEFER⁵⁾, qui a synthétisé ce même dérivé X suivant deux méthodes entièrement indépendantes, ne signale pas la présence d'eau de cristallisation. La comparaison de la diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X) obtenue au cours du présent travail avec un échantillon qui nous a été aimablement envoyé par le Dr F. C. SCHAEFER et que nous avons recristallisé dans le mélange eau-éthanol 1:1, montre l'identité des deux substances. Les températures de décomposition sont identiques, et les spectres UV. et IR., superposables.

Essais de synthèse de la dihydro-6,7-bis-méthylthio-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5. Obtention de la dihydro-6,7-hydroxy-2(4)-méthylthio-4(2)-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (XV). La dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II), chauffée dans le méthanol à reflux en présence d'hydrogénosulfure de sodium, est convertie, avec un rendement de 80%, en [(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-dimercapto-4,6-triazine-1,3,5. Celle-ci est ensuite méthylée en solution aqueuse alcaline.

La cyclisation de l'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 (XI), par réaction avec le chlorure de thionyle et chauffage dans l'éthanol à reflux, a échoué. C'est, en réalité, le second stade, l'alcoylation intramoléculaire, qui n'a pas lieu dans les conditions utilisées. Nous avons isolé, en effet, au terme de ces deux opérations, la [(chloro-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 (XII), composé intermédiaire dont le spectre UV. est identique à celui du produit de départ XI. Dans des conditions similaires, l'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-4-méthylthio-6-pyrimidine est cyclisée quantitativement en chlorhydrate de dihydro-2,3-méthylthio-7-imidazo[1,2-c]pyrimidine¹²⁾.

Par contre, la cyclisation de l'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 (XI) a pu être menée à bien, par l'intermédiaire de son ester p-toluène-sulfonique XIII. La tosylation de XI et la cyclisation proprement dite procèdent respectivement avec des rendements de 80 et 95%. Neutralisé sur une colonne de Dowex 2, le p-toluènesulfonate de dihydro-6,7-bis-méthylthio-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (XIV) ne fournit cependant pas la base correspondante, mais un



produit résultant vraisemblablement du remplacement d'une des fonctions méthylthio- par un groupe hydroxyle, à savoir la dihydro-6,7-hydroxy-2(4)-méthylthio-4(2)-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (XV). Celle-ci, comme la dihydro-6,7-dihydroxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine (IV) d'ailleurs, existe probablement sous une ou plusieurs formes tautomères. Le spectre IR. de XV renferme effectivement une bande d'absorption intense à 1698 cm⁻¹, attribuable à la présence d'un groupe carbonyle¹³⁾.

¹²⁾ J. HORLAIT, résultats non publiés.

¹³⁾ S. F. MASON, J. chem. Soc. 1957, 4874.

Spectres IR

Esters p-toluènesulfoniques	R-SO ₂ OR'
Diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (V)	1361 cm ⁻¹ 1189 cm ⁻¹ 1176 cm ⁻¹
Bis-méthylthio-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (XIII)	1357 cm ⁻¹ 1195 cm ⁻¹ 1176 cm ⁻¹
p-Toluènesulfonates de dihydro-6,7-imidazo[1,2-a] triaziniums-1,3,5	R-SO ₃ (-)
Substituants	
Diméthoxy-2,4 (VI)	1036 cm ⁻¹
Diamino-2,4 (IX)	1037 cm ⁻¹
Bis-méthylthio-2,4 (XIV)	1033 cm ⁻¹
	1010 cm ⁻¹
	1013 cm ⁻¹
	1009 cm ⁻¹

Spectres UV

Substituants	λ_{\max} (m μ)	log ε	λ_{\min} (m μ)	log ε
<i>Triazines-1,3,5</i>				
dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6 (II) . . .	234	4,27	213	3,64
	267	3,25		
[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6 (III) . .	221	4,17		
diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6 (V)	222	4,36	259	2,79
	262	2,83	266	2,79
	273	2,75	271	2,63
diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6 (VIII) . .	215	4,41		
[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6 (XI) . .	238	4,52		
[(chloro-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6 (XII) . .	237	4,47		
bis-méthylthio-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6 (XIII)	230	4,49	(254)	4,44
<i>p-Toluènesulfonates de dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triaziniums-1,3,5</i>				
diméthoxy-2,4 (VI)	219	4,27	247	2,61
	256	2,74	259	2,72
	262	2,79	266	2,72
	269	2,74		
diamino-2,4 (IX)	216	4,50	235	3,72
	243	3,83		
bis-méthylthio-2,4 (XIV)	223	4,38	246	4,10
	270	4,27		
<i>Dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazines-1,3,5</i>				
dihydroxy-2,4 (IV)	222	4,17		
diméthoxy-2,4 (VII)	216	4,05		
diamino-2,4 (X)	242	3,80	234	3,72
hydroxy-2(4)-méthylthio-4(2) (XV)	251	4,32	227	3,61

A la faveur de l'équilibre tautomère, l'hydrogène mobile pourrait être transféré sur l'atome d'azote 8 qui occupe une position comparable à la position 9 des purines.

Comparaison des spectres IR. des esters p-toluènesulfoniques et des p-toluènesulfonates.
L'examen des spectres IR. des esters p-toluènesulfoniques V et XIII et des p-toluènesul-

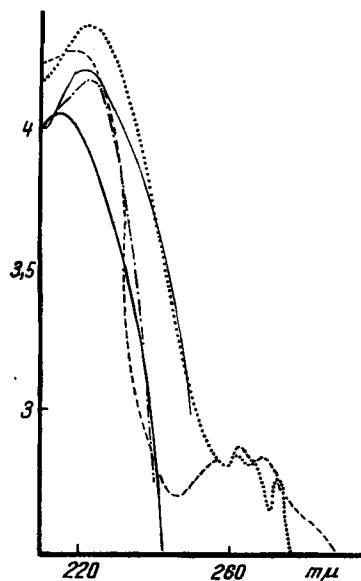


Fig. 1

- [hydroxy-2-éthyl]-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (III)
- diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (V)
- - - p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]-triazinium-1,3,5 (VI)
- dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (VII)
- · - - dihydro-6,7-dihydroxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (IV)

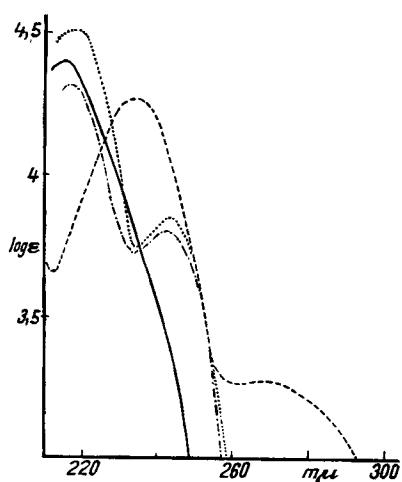


Fig. 2

- - - dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II)
- diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (VIII)
- p-toluenesulfonate de diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (IX)
- · - - diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X)

sulfonates correspondants VI et XIV (cf. tableau) permet de suivre la marche de la cyclisation et d'attribuer une structure bicyclique au produit provenant de la réaction du chlorure de p-toluenesulfonyle sur la diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (VIII) (cf. page 301).

Les spectres des esters p-toluenesulfoniques renferment, en effet, deux régions d'absorption situées à $1375\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ et $1190\text{--}1170\text{ cm}^{-1}$, dont l'origine est due au groupe sulfonyloxy¹⁴⁾¹⁵⁾. Les spectres des p-toluenesulfonates contiennent deux

¹⁴⁾ R. S. TIPSON, J. Amer. chem. Soc. 74, 1354 (1952).

¹⁵⁾ L. J. BELLAMY, The Infra-red Spectra of Complex Molecules (London: Methuen & Co; 1958), p. 364; L. GOODMAN, A. BENITEZ & B. R. BAKER, J. Amer. chem. Soc. 80, 1680 (1958).

bandes intenses, caractéristiques du groupe sulfonate ionique, situées approximativement à 1035 cm^{-1} et 1010 cm^{-1} ¹⁵.

Spectres UV. Les spectres UV. des différents composés synthétisés au cours du présent travail ont été relevés dans le méthanol (cf. tableau et figures 1-3).

Les spectres des esters p-toluenesulfoniques V et XIII sont semblables à ceux des dérivés hydroxy-2-éthylamino-correspondants III et XI. La cyclisation de ces esters (V → VI et XIII → XIV) modifie considérablement l'allure des courbes d'absorption.

Tests biologiques. Les propriétés inhibitrices que seraient susceptibles de manifester vis-à-vis de diverses tumeurs expérimentales la dihydroxy-2,4-(IV), la diméthoxy-2,4-(VII), et la diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X) sont actuellement étudiées dans les laboratoires du Cancer Chemotherapy National Service Center, National Institutes of Health (U.S.A.).

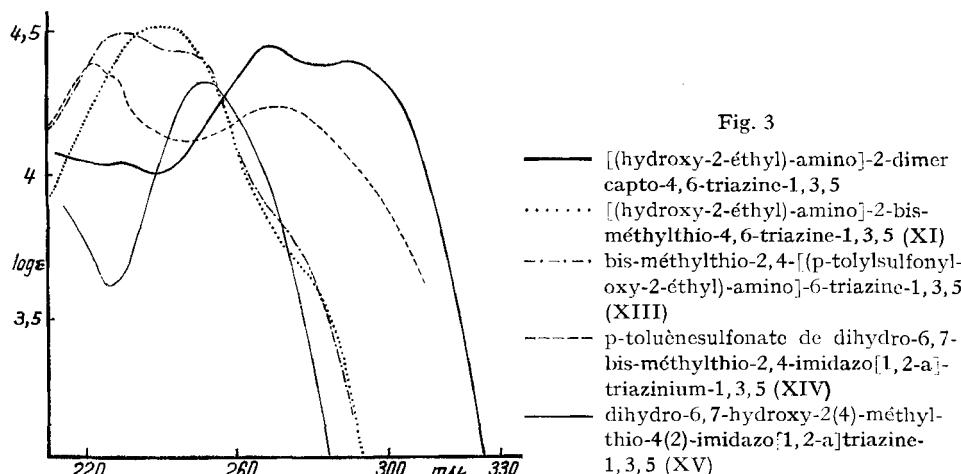
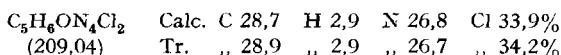


Fig. 3

Partie expérimentale

Dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (II). A une solution de 1,84 g (0,01 mole) de chlorure cyanurique dans 30 ml de chloroforme anhydre, refroidie à -10° , on ajoute goutte à goutte 1,22 g (0,02 mole) d'éthanolamine dissous dans 10 ml de chloroforme, en veillant à ce que la température ne s'élève pas au-dessus de -5° . Le produit de la réaction et le chlorhydrate d'éthanolamine précipitent. Le mélange est agité pendant 1 h après l'addition. Le précipité est ensuite filtré et séché. Le dérivé dichloré II est extrait avec 50 ml de benzène anhydre bouillant. Après avoir conservé la solution benzénique à 0° pendant une nuit, on recueille 1,53 g (75%) de dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 de F. 117°. Celle-ci est recrystallisée dans le benzène à raison de 1 g dans 27 ml; F. 119-120° (corr.).



[(Hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 (III). Une solution de méthylate de sodium, obtenue en ajoutant 0,46 g (0,02 mole) de sodium à 50 ml de méthanol anhydre, et de 2,09 g (0,01 mole) de dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 est chauffée 1 h à reflux. Après refroidissement, la solution est neutralisée par l'addition d'HCl concentré, puis évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est agité pendant 30 min dans 40 ml de benzène anhydre bouillant. La phase organique est filtrée à chaud; le dérivé diméthoxy III précipite par

refroidissement. Rendement 1,9 g (95%). L'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 est recristallisé dans le benzène (1 g dans 25 ml). F. 124–124,5° (corr.).

$C_7H_{12}O_3N_4$ (200,2) Calc. C 42,0 H 6,0 N 28,0% Tr. C 42,0 H 6,2 N 28,0%

Dihydro-6,7-dihydroxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (IV). Une solution de 1 g (0,005 mole) d'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 dans 5 ml de chlorure de thionyle purifié¹⁶⁾ est chauffée 10 min à reflux. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite; le résidu est lavé à deux reprises avec 5 ml de benzène anhydre qui sont également distillés sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans 5 ml d'éthanol absolu et chauffé 3 h à reflux. Le chlorhydrate de dihydro-6,7-dihydroxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 précipite partiellement au cours du chauffage. Après refroidissement, il est filtré et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le précipité et le résidu sont mélangés à 3 ml d'eau et la suspension est amenée à pH 6 par l'addition d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solide blanc est filtré, séché et recristallisé dans l'eau (1 g dans 50 ml). Rendement 0,45 g (58%); F. 330° (déc.).

$C_5H_6O_2N_4$ (154,13) Calc. C 39,0 H 3,9 N 36,3% Tr. C 39,2 H 3,9 N 36,1%

Diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (V). On ajoute par petites portions 1 g (0,005 mole) d'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-diméthoxy-4,6-triazine-1,3,5 à une solution de 0,94 g (0,0055 mole) de chlorure de p-toluenesulfonyle purifié¹⁷⁾, dans 10 ml de pyridine anhydre refroidie à –10°. Après une nuit à 0°, le mélange réactionnel est versé sur 50 g de glace pilée. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment à l'eau, séché et dissous dans le minimum de chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur sulfate de magnésium, traitée au Norit et filtrée sur Celite. L'addition d'éther de pétrole (Eb. 60–90°) au filtrat jusqu'à l'apparition d'un trouble, amorce la cristallisation de l'ester p-toluenesulfonique V. Rendement 1,48 g (84%); F. 100–100,4° (corr.).

$C_{14}H_{18}O_5N_4S$ Calc. C 47,5 H 5,1 N 15,8 S 9,0%
(354,32) Tr. „ 47,0 „ 5,1 „ 15,4 „ 8,7%

p-Toluenesulfonate de dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (VI). Une solution de 1 g (0,0028 mole) de diméthoxy-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 dans 5 ml de dioxane anhydre est chauffée 1 h à reflux. Le p-toluenesulfonate VI précipite déjà au cours du chauffage. Après refroidissement il est filtré (0,61 g). L'évaporation à sec du filtrat sous pression réduite fournit encore 0,28 g. Rendement global 0,89 g (90%). Le p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 est recristallisé dans le dioxane à raison de 1 g dans 4,5 ml. F. 178–186° (déc.).

$C_{14}H_{18}O_5N_4S$ Calc. C 47,5 H 5,1 N 15,8 S 9,0%
(354,32) Tr. „ 47,3 „ 5,3 „ 15,7 „ 8,9%

Dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (VII). On fait passer lentement sur une colonne de 10 g de Dowex 2 (forme OH) une solution de 1 g de p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 dans 5 ml d'eau. On élue avec un mélange éthanol-eau 1:1 jusqu'à ce que l'éluat soit neutre. La solution hydro-alcoolique est évaporée à sec sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans un mélange chloroforme – éther de pétrole (Eb. 60–90°) 1:4. La dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 se présente sous forme de petites aiguilles blanches. Rendement 0,36 g (70%); F. 173–174° (corr.).

$C_7H_{10}O_2N_4$ (182,2) Calc. C 46,2 H 5,5 N 30,8% Tr. C 46,1 H 5,6 N 30,1%

Remarque: Lorsqu'on effectue la neutralisation du p-toluenesulfonate VI sur plus d'1 g, à l'aide de Dowex 2, on obtient régulièrement, après évaporation de la solution hydro-alcoolique, un résidu visqueux verdâtre, non recristallisable. On peut alors procéder comme suit: une solution de 1 g de p-toluenesulfonate VI dans 10 ml d'eau est neutralisée par l'addition de carbonate de sodium. Elle est ensuite évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est agité, à trois reprises, dans 10 ml de chloroforme chaud. Les phases chloroformiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est sublimé à 100–110°/

¹⁶⁾ D. L. COTTE, J. Amer. chem. Soc. 68, 1380 (1946).

¹⁷⁾ S. W. PELLETIER, Chemistry & Ind. 1953, 1034.

10^{-3} Torr (F. 150°). Après quatre sublimations, la dihydro-6,7-diméthoxy-2,4-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 fond à 173–174° (corr.). Rendement 0,35 g (70%). Trouvé C 46,4, H 5,7, N 31,0%.

Amino-2-chloro-4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5. On dissout 1,05 g (0,005 mole) de dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 dans 7 ml d'éthanol anhydre saturé d'ammoniac. Le produit de la réaction et le chlorure d'ammonium précipitent après quelques minutes. Le mélange est agité pendant 1 h à la température ambiante. Le précipité est ensuite filtré, lavé à l'eau et séché. Rendement 0,76 g (80%). L'aminoo-2-chloro-4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 est recristallisée dans l'eau. F. 195–196° (corr.) (Litt.¹⁸) 187–189°.

$C_5H_8ON_5Cl$	Calc. C 31,7	H 4,3	N 36,9	Cl 18,7%
(189,61)	Tr. ,,, 31,5	,, 4,3	,, 36,5	,, 18,2%

Diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (VIII). 6,71 g (0,035 mole) d'aminoo-2-chloro-4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 et 40 ml d'éthanol saturé d'ammoniac sont chauffés 4 h à 120°, en tube scellé. Après refroidissement, le précipité est filtré, séché et recristallisé dans 75 ml d'eau. Rendement 5,72 g (95%). F. 227–229° (corr.) (Litt.⁵) 225–227°.

$C_5H_{10}ON_6$ (170,18)	Calc. C 35,3	H 5,9	N 49,4%	Tr. C 35,4	H 5,9	N 49,6%
--------------------------	--------------	-------	---------	------------	-------	---------

p-Toluènesulfonate de diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (IX). On additionne 0,5 g (0,003 mole) de diamino-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 à une solution de 1,4 g (0,0075 mole) de chlorure de p-toluenesulfonyl purifié¹⁷), dans 10 ml de pyridine anhydre refroidie à –10°. La suspension est agitée pendant 8 h à la température ambiante, conservée une nuit à 0°, et finalement versée dans 15 ml d'eau glacée. La solution est lavée successivement avec 25, 10 et 10 ml de chloroforme. Après 24 h à 0°, les cristaux blancs qui se sont formés dans la phase aqueuse sont filtrés et séchés. Rendement 0,49 g (51%). Le p-toluenesulfonate de diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 est recristallisé dans 10 ml d'un mélange eau-éthanol 3:1. F. 335–342° (déc.).

$C_{12}H_{16}O_3N_6S$	Calc. C 44,4	H 5,0	N 25,9	S 9,9%
(324,3)	Tr. ,,, 44,6	,, 5,1	,, 25,5	,, 10,4%

Diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (X). On ajoute 10 gouttes d'une solution de soude à 40% à une suspension de 1 g de p-toluenesulfonate de diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 dans 5 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 15 min. Le solide est filtré, lavé avec un peu d'eau, séché et recristallisé dans 50 ml d'un mélange eau-éthanol 1:1. Rendement 0,35 g (68%); F. 314–316° (déc.).

$C_5H_8N_6H_2O$ (170,18)	Calc. C 35,3	H 5,9	N 49,4%	Tr. C 34,8	H 6,0	N 49,6%
--------------------------	--------------	-------	---------	------------	-------	---------

La diamino-2,4-dihydro-6,7-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 non hydratée fond à 308–310°⁵.

[(Hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-dimercapto-4,6-triazine-1,3,5. 1,12 g (0,02 mole) de NaSH et 1,05 g (0,005 mole) de dichloro-2,4-[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 sont dissous dans 40 ml de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé 1 h à reflux, avec agitation mécanique. Le solide qui apparaît au cours du chauffage est filtré après refroidissement; le filtrat est acidifié par addition d'HCl concentré, puis évaporé à sec sous pression réduite. Le solide et le résidu sont recristallisés ensemble dans 30 ml d'eau. Rendement 0,82 g (80%). Echantillon analytique (recristallisé dans l'eau): F. 264° (déc.) (vers 230° le produit perd son aspect cristallin).

$C_5H_8ON_4S_2$	Calc. C 29,4	H 4,0	N 27,5	S 31,4%
(204,15)	Tr. ,,, 29,4	,, 4,1	,, 27,3	,, 31,4%

[(Hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 (XI). On dissout 1,02 g (0,005 mole) d'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-dimercapto-4,6-triazine-1,3,5 dans 10 ml d'eau contenant 0,4 g (0,01 mole) de soude. On ajoute à la solution alcaline 1,42 g (0,01 mole) d'iodure de méthyle (agitation mécanique). Après 20 min., on observe un début de précipitation. On poursuit l'agitation pendant 2 h et on conserve ensuite le mélange réactionnel pendant une nuit à 0°. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Rendement 1,11 g (96%). L'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-

¹⁸ W. PEARLMAN & C. K. BANKS, J. Amer. chem. Soc. 70, 3726 (1948).

bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 est recristallisés dans un mélange chloroforme - éther de pétrole (Eb. 60-90°) 1:1. F. 112-114° (corr.).

$C_7H_{12}ON_4S_2$	Calc.	C 36,2	H 5,2	N 24,1	S 27,6%
(232,2)	Tr.	,, 36,0	,, 5,1	,, 24,4	,, 28,1%

Essai de cyclisation de l'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 par réaction avec le chlorure de thionyle. Obtention de la [(chloro-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 (XII). Une solution de 1,16 g (0,005 mole) d'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 dans 5 ml de chlorure de thionyle purifié¹⁶) est chauffée 10 min à reflux. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite; le résidu est lavé à deux reprises avec 10 ml de benzène anhydre qui sont également chassés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 10 ml d'éthanol absolu et chauffé 4 h à reflux. Le précipité qui se forme est filtré après refroidissement. L'alcool est évaporé sous pression réduite. Le précipité et le résidu constitués par la [(chloro-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 sont recristallisés dans le méthanol. F. 139-140°.

$C_7H_{11}N_4S_2Cl$	Calc.	C 33,5	H 4,4	N 22,4	S 25,5	Cl 14,2%
(250,65)	Tr.	,, 34,0	,, 4,6	,, 22,0	,, 25,1	,, 14,1%

Bis-méthylthio-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 (XIII). On ajoute peu à peu 5 g (0,0215 mole) d'[(hydroxy-2-éthyl)-amino]-2-bis-méthylthio-4,6-triazine-1,3,5 à une solution de 4,3 g (0,0225 mole) de chlorure de p-toluenesulfonyle purifié¹⁷), dans 50 ml de pyridine anhydre refroidie à -10°. Après une nuit à 0°, le mélange réactionnel est versé sur 250 g de glace pilée. Le précipité obtenu est filtré, lavé abondamment à l'eau, séché et dissous dans le minimum de chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur sulfate de magnésium, traitée au Norit et filtrée sur Celite. L'addition d'éther de pétrole (Eb. 60-90°) au filtrat jusqu'à l'apparition d'un trouble amorce la cristallisation de l'ester p-toluenesulfonique XIII. Rendement 6,69 g (80%). F. 119,5-120° (corr.).

$C_{14}H_{18}O_3N_4S_3$	Calc.	C 43,5	H 4,7	N 14,5	S 24,9%
(386,32)	Tr.	,, 43,4	,, 4,8	,, 14,4	,, 24,7%

p-Toluenesulfonate de dihydro-6,7-bis-méthylthio-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 (XIV). Une solution de 1 g (0,0026 mole) de bis-méthylthio-2,4-[(p-tolylsulfonyloxy-2-éthyl)-amino]-6-triazine-1,3,5 dans 10 ml de dioxane anhydre est chauffée 1 h à reflux. Le p-toluenesulfonate XIV précipite au cours du chauffage. Après refroidissement, il est filtré et séché. Rendement 0,95 g (95%). Le p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-bis-méthylthio-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 cristallise difficilement dans un mélange dioxane-éthanol 3:1. F. 167-177° (déc.).

$C_{14}H_{18}O_3N_4S_3$	Calc.	C 43,5	H 4,7	N 14,5	S 24,9%
(386,32)	Tr.	,, 43,5	,, 4,7	,, 14,1	,, 23,5%

Dihydro-6,7-hydroxy-2(4)-méthylthio-4(2)-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5 (XV). On fait passer sur une colonne de 20 g de Dowex 2 (forme OH) une solution de 2,43 g de p-toluenesulfonate de dihydro-6,7-bis-méthylthio-2,4-imidazo[1,2-a]triazinium-1,3,5 dans 10 ml d'un mélange eau-éthanol 1:1. On élue successivement avec l'éthanol, un mélange eau-éthanol 1:1 et de l'eau jusqu'à ce que l'éluat soit neutre. La solution est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Rendement en dihydro-6,7-hydroxy-2(4)-méthylthio-4(2)-imidazo[1,2-a]triazine-1,3,5: 0,51 g (44%); F. > 250°.

$C_6H_8ON_4S$	Calc.	C 39,1	H 4,4	N 30,4	S 17,4%
(184,2)	Tr.	,, 38,9	,, 4,6	,, 30,9	,, 17,2%

Spectres UV. Les mesures ont été prises à l'aide d'un spectrophotomètre ZEISS PMQ 2, tous les composés étant dissous dans le méthanol. Les concentrations varient de 10 à 30 mg par litre.

Spectres IR. Les spectres ont été relevés sur un spectrographe PERKIN-ELMER, modèle 21 «double-beam» muni d'un prisme de NaCl. Tous les composés ont été étudiés à l'état solide dans des pastilles de KBr.

Nous remercions le CENTRE INTERUNIVERSITAIRE DE CHIMIE ORGANIQUE dont le subside nous a permis d'entreprendre ce travail. Mlle R. HINKENS exprime sa reconnaissance à l'INSTITUT POUR L'ENCOURAGEMENT DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DANS L'INDUSTRIE ET L'AGRICULTURE

CULTURE (I. R. S. I. A.) pour la bourse qui lui a été accordée. Nous remercions enfin Mme S. FRANCK-FREDERIC, Dr ès Sc., qui a effectué les micro-analyses de nos produits, Mlle F. EVRARD qui en a relevé les spectres IR., et MM. L. MARCHAL et I. FLAMENT pour l'aide qu'ils nous ont apportée lors de la préparation des échantillons destinés aux tests biologiques.

SUMMARY

Four 2,4-disubstituted 6,7-dihydro-imidazo[1,2-a]-s-triazines (IV, VII, X and XV) have been synthesized according to the following scheme: (a) monosubstitution of cyanuric chloride (I) with ethanolamine, (b) replacement of the remaining chlorine atoms by suitable groups, and (c) cyclisation of the 2'-hydroxy-ethylamino side chain on one of the adjacent cyclic nitrogen atoms of the s-triazine nucleus. This last step includes reaction of the 2-[(2-hydroxy-ethyl)-amino]-s-triazines with thionyl chloride or p-toluenesulfonyl chloride and, with one exception (VIII → IX), heating the resulting 2-[(2-chloro-ethyl)-amino] derivatives or p-toluenesulfonic esters in a solvent.

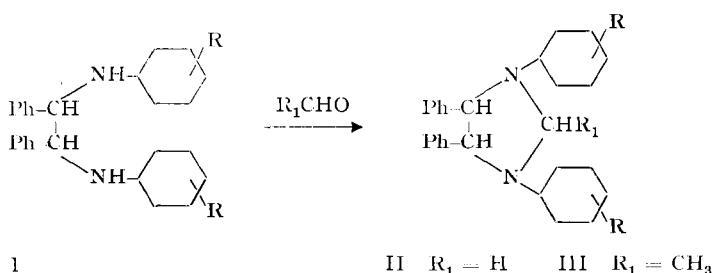
Service de Chimie Organique, Faculté des Sciences,
Université Libre de Bruxelles, Belgique

38. Action des aldéhydes formique et acétique sur les diarylamino-1,2-diphényl-1,2-éthanes

par R. JAUNIN et P. COURBAT

(21 XII 60)

Ainsi que nous l'avons décrit dans un précédent mémoire¹⁾, les *d,l-* et *méso-* dianilino-1,2-diphénylethanes (I, R = H) se condensent avec les aldéhydes formique et acétique en donnant les imidazolidines correspondantes (resp. II et III,



R = H); dans un mélange acide acétique-acétone 1:1, la réaction s'effectue en quelques minutes à la température ordinaire et il suffit d'ajouter de l'eau pour faire précipiter, à l'état pratiquement pur et avec un rendement quantitatif, le dérivé imidazolidinique de l'aldéhyde.

¹⁾ R. JAUNIN, Helv. 43, 561 (1960).