

Jacques Daunis et Michel Follet

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 13 janvier 1977

Les synthèses de deux nouveaux types de composés de structures oxo-3 thioxo-5 et dithioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazines-1,2,4 sont décrites; leur réactivité vis à vis d'agents alkylants et de l'hydrazine est examinée.

J. Heterocyclic Chem., 14, 729 (1977)

Nous décrivons dans ce travail la synthèse d'analogues azotés de dérivés de l'acide orotique, dont l'étude des propriétés pharmacologiques doit faire l'objet d'une publication ultérieure. L'intérêt de ces molécules est dû aussi à la variété de leurs sites réactionnels ainsi qu'à leur utilisation comme intermédiaire dans la synthèse de composés plus élaborés.

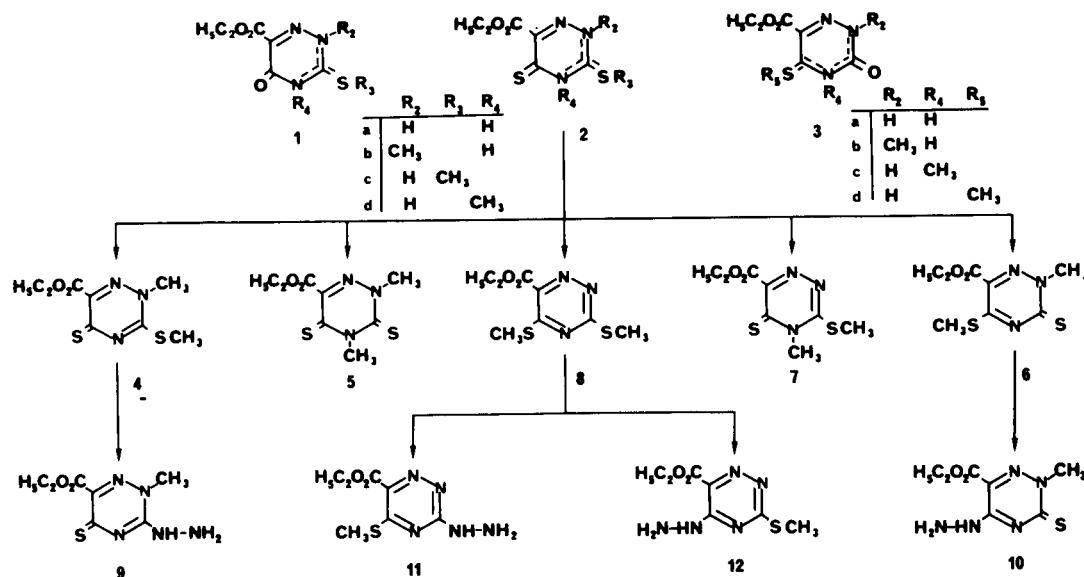
Nous voulons donner les préparations de deux séries peu connues possédant le squelette éthoxycarbonyl-6 triazine-1,2,4 et ayant en position 3 et 5 un atome de soufre ou d'oxygène. La préparation et l'activité d'éthoxycarbonyl-6 dioxo-3,5 ou thioxo-3 oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 triazines ayant déjà fait l'objet de quelques publications (1-5), nous nous sommes limités à l'étude des éthoxycarbonyl-6 dithioxo-3,5 et oxo-3 thioxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 triazines.

Jusqu'à présent, deux composés seulement de structure éthoxycarbonyl-6 dithioxo-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 triazine ont été décrits dans la littérature: le composé **2a**, préparé par action du pentasulfure de phosphore sur la thioxo-3 oxo-5 triazine correspondante **1a**, et le dérivé diméthylmercapto-3,5 triazine obtenu par méthylation de **2a** par l'iode de méthyle (1,2).

Par action du pentasulfure de phosphore sur **1b**, **1c** et **1d**, nous avons synthétisé les composés thionés corres-

pondants, **2b**, **2c** et **2d**. Cependant cette méthode ne permet pas d'atteindre tous les produits désirés; de plus dans le cas de **2d**, le rendement de la réaction est faible (20%). Pour ces raisons, nous avons préféré préparer les dérivés manquants par méthylation de ceux obtenus de manière univoque.

Ayant montré dans des travaux précédents (3,6) que le site de méthylation d'un hétérocycle possédant plusieurs sites actifs, est lié au choix de l'agent méthylant et du solvant, nous avons traité les dérivés **2a**, **2b**, **2c** et **2d** par l'iode de méthyle en milieu méthylate de sodium-méthanol et par le diazométhane dans deux solvants de polarités différentes, le méthanol et le dioxane (tableaux 1 et 2). Conformément aux études antérieures, l'action de l'iode de méthyle sur **2c** et **2d** conduit, par réaction des seuls atomes de soufre pouvant être méthylés, respectivement à **8** et **7**. Ces composés ont été identifiés par leur analyse pondérale et leur spectre de rmn; de plus, **8** est identique à un échantillon de référence préparé selon (1). Dans le cas de **2b** on obtient un mélange des composés **4** et **6** par réaction compétitive des deux atomes de soufre. Lors de l'action d'un équivalent d'iode de méthyle sur **2a** dans les mêmes conditions, deux produits résultant des deux possibilités de méthylation sur les atomes de soufre sont de la même façon attendus; en fait nous



obtenons un mélange du produit initial et de la diméthylmercapto-3,5 triazine **8**. Ce résultat montre que le ou les produits monométhylés formés intermédiairement, réagissent plus vite avec l'iode de méthyle que **2a**.

Tableau 1

	Produits de méthylation %					
	4	6	7	8	3d	
2a				100		
2b	30	70				
2c				100		
2d			100			
3a					100	

Action de l'iode de méthyle

Tableau 2

Solvant	Produits de méthylation %									
	2b	2d	4	5	6	7	8	3b	3c	3d
méthanol	10	10	5			7	68			
dioxane		43		30		7	20			
2b			63		37					
dioxane			13	87						
2c						10	90			
dioxane						13	87			
2d						100				
dioxane					85		15			
3a							100			
dioxane							10	70	20	

Action du diazométhane

L'action d'un équivalent de diazométhane sur **2a** conduit à un résultat plus complexe; en effet, à côté du composé de départ on obtient, quel que soit le solvant, un mélange de produits mono et diméthylés. Cependant, comme prévu, il y a dans le méthanol formation préférentielle du dérivé **8** par méthylation des centres les plus mous de la molécule, et dans le dioxane il y a formation d'un fort pourcentage de composés résultant de la méthylation du centre basique le plus dur, l'atome d'azote *N*-4.

L'orientation de la méthylation sur les composés **2b**, **2c** et **2d** est tout à fait conforme aux résultats précédents (3,6).

Ce résultat montre que la nature de la substitution située en position 6 du cycle triazine a peu d'influence sur le déroulement de la réaction de méthylation; dans les mêmes conditions réactionnelles, quelle que soit cette substitution, on obtient des produits de mêmes structures avec des pourcentages relatifs très proches (7).

Après séparation du mélange réactionnel, chaque composé a été identifié grâce aux analyses pondérales, à la spectrographie de rmn et par voie chimique. La structure de **5** a été déterminée par rmn (6,7); de plus **5** est obtenu à la fois à partir de **2b** et de **2d**. Les structures

des produits **4** et **6** sont plus difficiles à déterminer par rmn car les deux isomères se différencient uniquement par la position 3 ou 5 du groupe méthylmercaptopo; l'hydrolyse acide de **4** et **6** a levé toute ambiguïté, car **4** conduit au composé **3b** alors que **6** donne la méthyl-2 thioxo-3 oxo-5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (3). La structure de **7**, obtenu à la fois à partir de **2c** et de **2d**, a été déduite de la comparaison de son point de fusion et son spectre de rmn avec ceux de ses isomères **4**, **5**, **6** et **8**.

Les méthylmercaptopo-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,5 triazines ainsi synthétisées permettent de préparer facilement, par hydrolyse acide, les oxo-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazines, série dont aucun représentant n'est à notre connaissance connu. Seuls quelques composés voisins, non substitués en position 6 ou substitués par un phényle, ont été préparés soit par sulfuration de la dioxo-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 triazine, soit à partir de la méthylmercaptopo-3 thioxo-5 phényl-6 dihydro-2,5 triazine (6,8-14).

Ainsi, une hydrolyse acide de **2c** et **4** conduit respectivement à **3a** et à son homologue méthylé en position 2, **3b**. Les deux autres composés, **3c** et **3d**, ont été préparés par action de l'iode de méthyle ou du diazométhane sur **3a** selon les méthodes décrites plus haut (tableaux 1 et 2), les résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment.

Nous avons ensuite étudié l'action d'un réactif nucléophile, l'hydrazine, sur les composés **4**, **6**, **7** et **8**; dans les cas de **4** et **6**, il y a facilement substitution du groupe méthylmercaptopo avec formation des deux isomères **9** et **10**. Le composé **7** réagit aussi avec l'hydrazine car on observe le dégagement de méthylmercaptopan, mais le produit formé se dégrade en cours de réaction. Un résultat semblable a déjà été décrit lors de l'action de l'hydrazine sur la diméthyl-4,6 thioxo-3 oxo-5 tétrahydro-2,3,4,5 triazine de structure semblable (8). Le composé **8** traité par un équivalent d'hydrazine conduit au mélange des deux isomères **11** et **12** résultant des deux possibilités de substitution. Les structures proposées ont été déduites des spectres de rmn; on a constaté dans le cas des méthylmercaptopo-triazines précédentes que le méthyle lié au soufre résonne à des champs plus forts lorsque ce groupement est situé en position 5. Ce dernier résultat montre l'influence du groupe éthoxycarbonyl situé en position 6 sur la réactivité de la molécule, car dans les mêmes conditions, la diméthylmercaptopo-3,5 méthyl-6 triazine ne conduit qu'à la seule substitution de la position 5 (8,11,15). On note aussi la différence de réactivité vis à vis de l'hydrazine des composés **4** et **2c** par rapport à leurs homologues ayant en position 5 un atome d'oxygène et non de soufre; pour ces derniers composés en effet il y a uniquement réaction de la fonction éthoxycarbonyl avec formation de l'hydrazide correspondant, sans altération du groupe méthylmercaptopo (16).

Tableau 3

Spectres de rmn, solvant: deutériochloroforme (a)

	N ₂ -CH ₃	S ₃ CH ₃	N ₄ -CH ₃	S ₅ -CH ₃
2b	3,93			
2c		2,71		
2d			4,07	
3b	4,02			3,67
3c				2,55
3d				2,55
4	4,17	2,62		
5	4,13		3,98	
6	3,78			2,70
7		2,75	3,87	
8		2,72		2,55

(a) Pour tous ces composés on observe pour le groupement éthoxycarbonyle: 1,40 (triplet); 4,43 (quartet).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaire et les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60.

Thionation des composés de type 1.

A une solution de 0,01 mole de 1 (3) dans 200 ml d'acétonitrile, on ajoute 2 g de pentasulfure de phosphore, chauffe X heures à reflux puis évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Dithioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (2a).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 80%, X = 4, F = 185-186° (eau) litt. (1) F = 178-180°.

Anal. calculé pour C₇H₇N₃O₂S₂: C, 36,82; H, 2,95; N, 18,35. Trouvé: C, 36,85; H, 2,78; N, 18,43.

Méthyl-2 dithioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (2b).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 85%, X = 15, F = 173-175° (benzène).

Anal. calculé pour C₈H₉N₃O₂S₂: C, 39,54; H, 3,73; N, 17,29. Trouvé: C, 39,66; H, 3,65; N, 17,18.

Méthylmercaptop-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,5 triazine (2c).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 80%, X = 24, F = 79-80° (eau), litt. (1) F = 78-80°.

Anal. calculé pour C₈H₉N₃O₂S₂H₂O: C, 36,82; H, 4,25; N, 16,10. Trouvé: C, 36,88; H, 4,19; N, 16,28.

Méthyl-4 dithioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (2d).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 20%, X = 24, F = 84-85° (benzène).

Anal. calculé pour C₈H₉N₃O₂S₂: C, 39,54; H, 3,73; N, 17,29. Trouvé: C, 39,47; H, 3,85; N, 17,38.

Hydrolyse des méthylmercaptop-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,5 triazines 2c et 4.

Oxo-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (3a).

Une solution de 0,5 g de 2c dans 50 ml d'acide chlorhydrique 5% est chauffée à reflux pendant 45 minutes puis évaporée à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Rendement 60%, F = 197-198°.

Anal. calculé pour C₆H₇N₃O₃S: C, 35,85; H, 3,51; N, 20,91. Trouvé: C, 35,69; H, 3,69; N, 21,05.

Méthyl-2 oxo-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (3b).

Selon le même mode opératoire que le précédent, à partir de 4, on obtient 3b avec un rendement de 80%, F = 138-140°.

Anal. calculé pour C₇H₉N₃O₃S: C, 39,11; H, 4,22; N, 19,54. Trouvé: C, 38,95; H, 4,25; N, 19,63.

Méthylation par l'iode de méthyle

Une solution de 0,01 mole du produit à traiter dans 20 ml d'alcool méthylique contenant 1 ml d'iode de méthyle est chauffée à ébullition; on y ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution de méthanol contenant 0,05 g de sodium et maintient le reflux pendant 1 heure. La solution est ensuite évaporée sous vide et le solide extrait au chloroforme. Après évaporation à sec, le mélange résiduel est chromatographié sur colonne de silice afin de séparer les constituants; le rendement global de la réaction est de l'ordre de 80%.

Méthylation par le diazométhane.

A une solution de 0,01 mole du produit à traiter dans 20 ml de dioxane refroidi à 8° on ajoute une solution de 0,012 mole de diazométhane dans l'éther à 8° et maintient la même température pendant 12 heures. La solution est ensuite évaporée à sec par un courant d'air et le résidu traité comme précédemment; le rendement de la réaction est pratiquement quantitatif.

Oxo-3 méthyl-4-thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (3c).

Ce composé avait F = 135-136° (éluant benzène).

Anal. calculé pour C₇H₉N₃O₃S: C, 39,11; H, 4,22; N, 19,54. Trouvé: C, 39,19; H, 4,08; N, 19,67.

Oxo-3 méthylmercaptop-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,3 triazine (3b).

Ce composé avait F = 215-216° (éluant chloroforme).

Anal. calculé pour C₇H₉N₃O₃S: C, 39,11; H, 4,22; N, 19,54. Trouvé: C, 39,32; H, 4,16; N, 19,46.

Méthyl-2 méthylmercaptop-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,5 triazine (4).

Ce composé avait F = 157-158° (éluant benzène-hexane 70-30).

Anal. calculé pour C₈H₁₁N₃O₂S₂: C, 39,22; H, 4,99; N, 17,15. Trouvé: C, 39,30; H, 5,07; N, 17,02.

Diméthyl-2,4 dithioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine (5).

Ce composé avait F = 62-63° (éluant benzène).

Anal. calculé pour C₈H₁₁N₃O₂S₂: C, 39,22; H, 4,99; N, 17,15. Trouvé: C, 39,35; H, 4,90; N, 17,22.

Méthyl-2 thioxo-3 méthylmercaptop-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,3 triazine (6).

Ce composé avait F = 135-136° (éluant benzène-hexane 70-30).

Anal. calculé pour C₈H₁₁N₃O₂S₂: C, 39,22; H, 4,99; N, 17,15. Trouvé: C, 39,32; H, 5,09; N, 17,01.

Méthylmercaptop-3 méthyl-4 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-4,5 triazine (7).

Ce composé est une huile (éluant hexane).

Anal. calculé pour $C_8H_{11}N_3O_2S_2$: C, 39,22; H, 4,99; N, 17,15. Trouvé: C, 39,09; H, 5,12; N, 17,23.

Diméthylmercapto-3,5 éthoxycarbonyl-6 triazine (8).

Ce composé avait F = 80-81° (éluant chloroforme).

Anal. calculé pour $C_8H_{11}N_3O_2S_2$: C, 39,22; H, 4,99; N, 17,15. Trouvé: C, 39,17; H, 4,87; N, 17,06.

Hydrolyse de 3d.

Une solution de 0,2 g de **3d** dans 20 ml d'acide chlorhydrique à 5% est chauffée à reflux pendant une heure puis évaporée à sec sous vide pour donner la dioxo-3,5 éthoxycarbonyl-6 tétrahydro-2,3,4,5 triazine avec un rendement de 60%, F = 182-183°, Litt. (3) F = 182°.

Anal. calculé pour $C_6H_7N_3O_4$: C, 38,75; H, 3,81; N, 22,71. Trouvé: C, 38,92; H, 3,67; N, 22,58.

Action de l'hydrazine sur 4, 6 et 8.

A une solution de 0,01 mole du produit à traiter dans 20 ml d'éthanol on ajoute la quantité stoechiométrique d'hydrazine hydratée; après abandon pendant 20 heures (3 heures sous agitation dans le cas de **4**) la solution est évaporée à sec sous vide. Dans le cas de **8**, le résidu constitué d'un mélange à parts égales de **11** et **12**, est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec du chloroforme pour séparer les deux isomères.

Méthyl-2 hydrazino-3 thioxo-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,5 triazine (9).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 85%, F = 160-161° (eau-alcool); rmn (DMSO-d₆): 1,27 (triplet), 3,77 (singulet), 4,28 (quartet).

Anal. calculé pour $C_7H_{11}N_5O_2S$: C, 36,72; H, 4,84; N, 30,58. Trouvé: C, 36,83; H, 4,96; N, 30,49.

Méthyl-2 thioxo-3 hydrazino-5 éthoxycarbonyl-6 dihydro-2,3 triazine (10).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 80%, F = 175-176° (eau-alcool); rmn (DMSO-d₆): 1,28 (triplet), 3,82 (singulet), 4,33 (quartet).

Anal. calculé pour $C_7H_{11}N_5O_2S$: C, 36,72; H, 4,84; N, 30,58. Trouvé: C, 36,90; H, 4,87; N, 30,47.

Hydrazino-3 méthylmercapto-5 éthoxycarbonyl-6 triazine (11).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 45%, F = 141-142° (eau-alcool); rmn (deutériochloroforme): 1,50 (triplet), 2,50 (singulet), 4,54 (quartet).

Anal. calculé pour $C_7H_{11}N_5O_2S$: C, 36,72; H, 4,84; N, 30,58. Trouvé: C, 36,59; H, 4,94; N, 30,72.

Méthylmercapto-3 hydrazino-5 éthoxycarbonyl-6 triazine (12).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 45%, F = 136-137° (eau-alcool); rmn (deutériochloroforme): 1,49 (triplet), 2,68 (singulet), 4,53 (quartet).

Anal. calculé pour $C_7H_{11}N_5O_2S$: C, 36,72; H, 4,84; N, 30,58. Trouvé: C, 36,66; H, 4,96; N, 30,69.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) C. Cristescu, *Rev. Roum. Chim.*, **15**, 1409 (1970).
- (2) Brevet Roumain No. 53275; *Chem. Abstr.*, **80**, 37179t (1974).
- (3) J. Daunis et M. Follet, *Bull. Soc. Chim. France*, 3178 (1973).
- (4) R. Barlow et A. Welch, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1258 (1956).
- (5) K. Zee-Cheng et C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **27**, 976 (1962).
- (6) J. Daunis, Y. Guindo, R. Jacquier et P. Viallefond, *Bull. Soc. Chim. France*, 1975 (1972).
- (7) J. Daunis, Y. Guindo, R. Jacquier et P. Viallefond, *ibid.*, 1511 (1972).
- (8) J. Daunis, R. Jacquier et P. Viallefond, *ibid.*, 3670 (1969).
- (9) E. Falco, E. Pappas et G. Hitching, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1938 (1956).
- (10) J. Gut, M. Prystas et J. Jonas, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **26**, 1986 (1961).
- (11) D. Liebermann et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, 383 (1961).
- (12) G. Grundmann, H. Schroeder et R. Ratz, *J. Org. Chem.*, **23**, 1522 (1958).
- (13) T. Sasaki et K. Minamoto, *Chem. Ber.*, **100**, 3467 (1967).
- (14) M. Prystas et J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **27**, 1898 (1962).
- (15) F. D'Alo et A. Masserini, *Ann. Chim. (Rome)*, **56**, 512 (1966).
- (16) J. Daunis et M. Follet, *Bull. Soc. Chim. France*, 884 (1975).

English Summary.

The synthesis of two new types of compounds with 3-oxo-5-thioxo- and 3,5-dithioxo-6-ethoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazines are described. Their reactivity towards alkylating reagents and towards hydrazine has been studied.