

Sur la Transformation de Dérivés Oxadiazoliques en Oxo-4 quinazolines par Hydrogénation Catalytique

KATSUHIKO NAGAHARA, KANAME TAKAGI et TAKEO UEDA

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Kitasato¹⁾

(Recu le 5 septembre, 1975)

Sous l'action de hydrogénation catalytique, le cycle oxadiazolique des (amino-2 benzoyl)-5 phényl-3 oxadiazoles **1** s'ouvre pour donner des oxo-4 quinazolines **3** en passant par des intermédiaires du type N-(amino-2 benzoyl) benzamidines **4** qui ne peuvent être isolés. Dans les mêmes conditions, les N-(amino-2 benzoyl) benzamidoximes **2** se dégradent en engendrant les anthranilate de benzamidinium qui se transforment aisément par chauffage à leur température de fusion en oxo-4 quinazolines **3**. On envisage l'intervention de la fonction hydroxyle du groupe oxime des molécules d'amidoximes du type **2** pour interpréter leur dégradation.

Dans un travail précédent,²⁾ nous avons montré que l'action de benzamidoximes sur l'anhydride isatoïque donne des (amino-2 phényl)-5 phényl-3 oxadiazoles **1** et des N-(amino-2 benzoyl) benzamidoximes **2** (Schéma 1), et que ces derniers composés **2** se transforment aisément en oxadiazoles **1** sous l'influence de la chaleur ou d'un alcali. Poursuivant nos recherches sur la réactivité des dérivés du benzamidoxime, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'hydrogénation catalytique de ces deux types de composés **1** et **2**, réaction qui conduit à des oxo-4 quinazolines. Le présent mémoire rapporte les résultats obtenus au cours de cette étude.



Gas de Dérivés Oxadiazoliques

Palazzo et coll.³⁾ ont montré que l'hétérocycle du diphenyl-3,5 oxadiazole s'ouvre par hydrogénation catalytique sous pression de 3, 5 atomes en donnant la N-benzoyl benzamidine et le benzoate de benzamidinium. Cependant, lors de l'hydrogénation catalytique des oxadiazoles **1** sous pression atmosphérique, en solution éthanolique et en présence de charbon palladié à 5% comme catalyseur, nous avons obtenu les oxo-4 phényl-2 dihydro-3,4 quinazolines **3** connues par ailleurs.⁴⁾

Dans cette réaction, les intermédiaires probables **4** de forme N-(amino-2 benzoyl) benzamidine mèneraient par cyclisation subséquente aux oxo-4 quinazolines **3** (Schéma 2). L'hydrogénolyse des oxadiazoles **1** en amidines **4** se traduit d'ailleurs par l'absorption d'une mole d'hydrogène par mole d'oxadiazole.

Il en est de même pour le (méthylamino-2 phényl)-5 phényl-3 oxadiazole **5** qui fournit, dans les mêmes conditions d'hydrogénation, le méthyl-1 oxo-4 phényl-2 dihydro-1,4 quinazoline **6**

1) Adresse: 5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo.

2) K. Nagahara, K. Takagi et T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 3178 (1975).

3) G. Palazzo, G. Strani et M. Tavella, *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 1085 (1961) [*C.A.*, **56**, 7303 (1962)].

4) a) W.L.F. Armarego, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines: Part I, Quinazolines," Ed. D.J. Brown, John Wiley Sons, New York, London, 1967, pp. 142-143; b) H. Stephen et G. Wadge, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4420; c) M.T. Bogert, R.A. Gortner et C.G. Amend, *J. Am. Chem. Soc.*, **33**, 949 (1911).

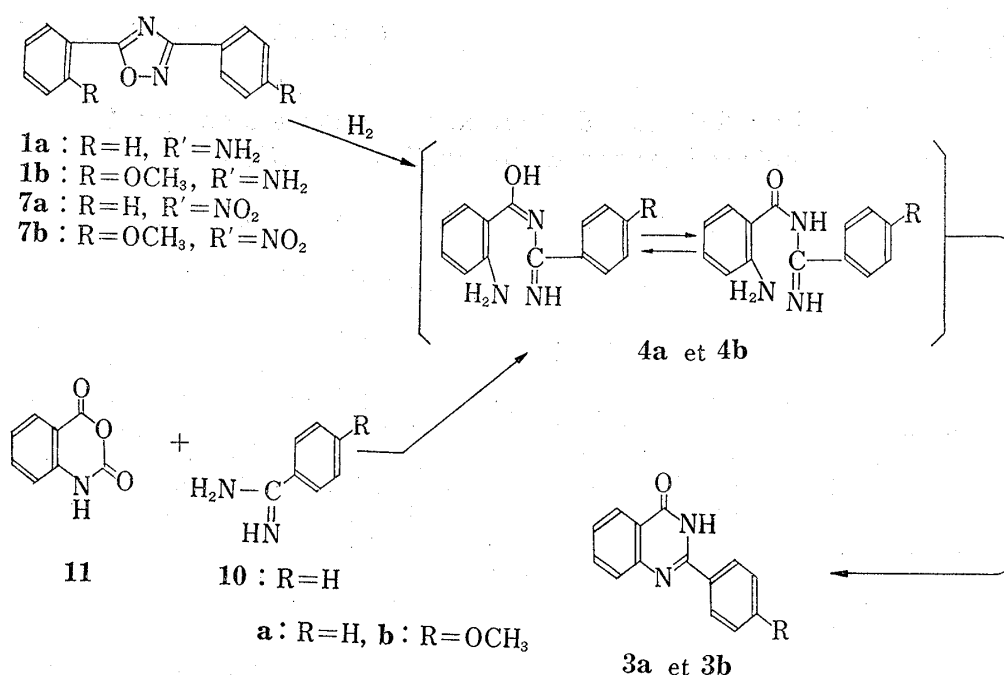


Schéma 2

(Schéma 3). Nous avons, selon le même procédé, hydrogéné les (nitro-2 phényl)-5 phényl-3 oxadiazoles **7** qui absorbent quatre moles d'hydrogène par mole d'oxadiazole nitré en donnant les oxo-4 quinazolines **3** (Schéma 2), alors que la réduction de ces composés **7** au moyen du fer en milieu acide ne mènent qu'aux (amino-2 phényl)-5 phényl-3 oxadiazoles correspondantes.^{2,5)} Cependant, quand on soumet les (acétylamino-2 phényl)-5 phényl-3 oxadiazole **8** à l'hydrogénation dans des conditions analogues à celles que nous avons décrites ci-dessus, la réaction s'arrête au stade de l'ouverture de l'hétérocycle oxadiazolique, et on isole donc la N-(acétylamino-2 benzoyl) benzamidine **9** qui engendre par hydrolyse acide la quinazoline **3a** (Schéma 3).

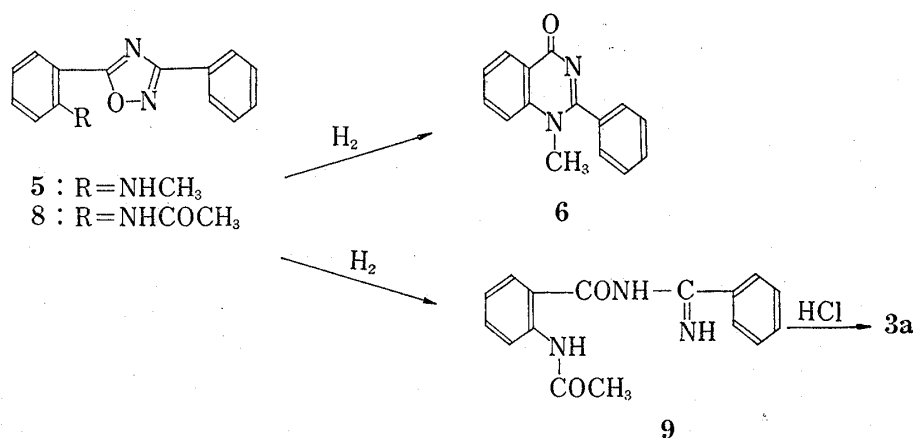


Schéma 3

Par ailleurs, l'oxo-4 quinazoline **3a** peut être synthétisée par action de la benzamidine **10** sur l'anhydride isatoïque **11** (Schéma 2). Cette réaction passerait vraisemblablement, comme dans le cas de l'hydrogénation catalytique des oxadiazoles **1**, par un intermédiaire du type **4**.

Puisque nous n'avons jamais pu isoler les N-(amino-2 benzoyl) benzamidines du type **4**, au cours de l'hydrogénation catalytique des oxadiazoles **1** ou **7**, ou par action des benzamidines sur l'anhydride isatoïque, il faut bien admettre qu'elles ne peuvent exister sous leur forme

5) A. Selva, L.F. Zerilli, B. Cavalleri et G.G. Gallo, *Org. Masse Spectrometry*, **9**, 558 (1974).

propre dans les conditions expérimentales que nous avons employées et qu'elles se transforment rapidement, par attaque de la fonction amine aromatique vis-à-vis du carbone du groupe amidinique, en oxo-4 quinazolines **3**. Cette transformation ne se produit pas d'ailleurs dans le cas de l'(acétylamino-2 phényl)-5 oxadiazole **8**, ou la fonction amine aromatique substituée par un groupe acétyle électro-attractif, perd sa capacité d'attaque nucléophile.

Cas de N-(Amino-2 benzoyl) benzamidoximes **2**

Sous l'action d'hydrogénation catalytique dans les conditions analogues à celles utilisées lors de l'hydrogénation des oxadiazoles **1**, les amidoximes **2** absorbent une mole d'hydrogène par mole d'amidoxime et fournissent les sels **12** du type anthranilate de benzamidinium.

Les résultats des analyses élémentaires et les données des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) de ces sels correspondent bien aux structures **12**. Du point de vue chimique, les sels **12** donnent d'ailleurs facilement l'acide anthranilique par traitement dans une solution méthanolique de potasse, suivi de neutralisation au moyen d'un acide. Ils se transforment, par chauffage à environ 180°, en oxo-4 quinazolines **3**. De plus, nous pouvons former ces sels en traitant des quantités équimoléculaires d'acide anthranilique et de benzamidine appropriée dans l'éthanol.

L'apparition des sels **12** à partir des amidoximes **2** implique que la liaison C-N amidique de celles-ci soit rompue préalablement ou simultanément à l'hydrogénation en amine de la fonction oxime de la même molécule. En effet, si l'hydrogénation au niveau de la fonction oxime s'effectuait tout d'abord, il devrait se former des amidines du type **4**, qui devraient se cycliser immédiatement en oxo-4 quinazolines **3**, sans permettre donc l'éventuelle coupure hydrolytique de la liaison amidique par l'eau résultant de l'hydrogénation de la fonction d'amidoxime.

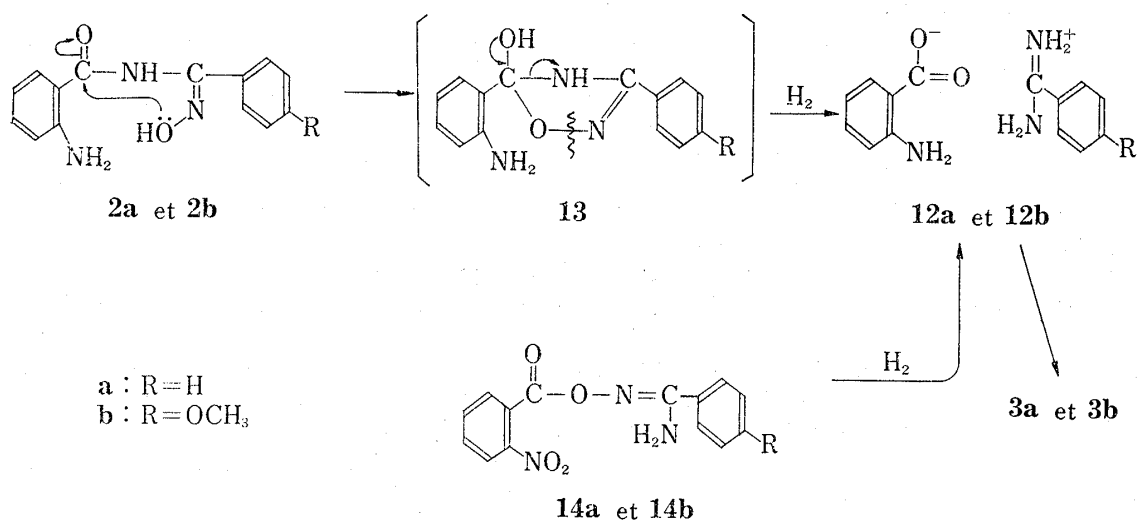


Schéma 4

D'autre part, si l'on procède à l'hydrogénation de l'amidoxime **2a** au sein du chloroforme anhydre, on obtient également le sel **12a** avec absorption rapide d'hydrogène. Ceci montre que la rupture de la liaison amidique n'est pas une simple hydrolyse due à l'humidité éventuelle du milieu réactionnel.

On doit donc envisager que l'hydroxyle de la fonction oxime de la molécule des amidoximes **2** intervienne dans la dégradation de la liaison amidique de cette même molécule au cours de l'hydrogénation, en donnant des intermédiaires du type **13** selon le Schéma 4.

Quoi qu'il en soit de ce mécanisme de dégradation, nous signalons enfin que les esters **14** de la forme O-(nitro-2 benzoyl) benzamidoxime²⁾ fournissent également et très facilement les sels **12** par hydrogénation catalytique. Ce processus d'hydrogénolyse, caractérisé par la rupture

de la liaison O-N des esters **14**, est le même que celui qui préside à l'hydrogénation catalytique des oxadiazoles et, d'une façon plus générale, des dérivés de l'amidoxime.

Partie Expérimentale

Les spectres infrarouges ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre JASCO IR A-1. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil JEOL JMS-OIS, par introduction directe. Les spectres de RMN ont été déterminés sur un appareil Varian T-60, en solution dans le diméthylsulfoxyde deutéré, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne.

Méthode Générale d'Hydrogénation Catalytique—On fait absorber de l'hydrogène en agitant un mélange de 0,005 mole d'oxadiazole (**1**, **5**, **7** et **8**) ou d'amidoxime (**2** et **14**) et de 0,5 g de charbon palladié à 5% dans 150 ml d'éthanol, sous atmosphère d'hydrogène à la pression d'environ 1 atmosphère, à température ambiante. Une fois la réaction commencée, son évolution est suivie en notant la volume d'hydrogène absorbé en fonction du temps. Lorsque l'absorption a cessé, le catalyseur et son support sont filtrés et la solution est évaporée sous pression réduite à température ambiante. On recristallise le résidu dans un solvant approprié.

Selon cette technique, on obtient:

—à partir des oxadiazoles **1a** et **1b**, les quinazolines **3a** et **3b** que l'on recristallise dans l'éthanol. **3a**, F=235—236° (lit.^{4b}) F=236°, Rdt: 0,80 g (72%); **3b**, F=247° (lit.^{4b}) F=247°, Rdt: 0,83 g (66%).

—à partir des oxadiazoles **7a** et **7b**, les mêmes quinazolines **3a**, Rdt: 0,65 g (59%) et **3b**, Rdt: 0,80 g (63%).

A l'issue de ces réactions, on a vérifié, par chromatographie sur couche mince, que le milieu réactionnel, après absorption de l'hydrogène et avant le traitement, ne contenait que des quinazolines du type **3**. Les quinazolines **3a** et **3b** que nous avons formées sont identiques à celles obtenues par la méthode de Stephen et coll.^{4b}) (identités des spectres IR).

—à partir de l'oxadiazole **5**, la méthyl-1 quinazoline **6** que l'on recristallise dans le chloroforme. F=150—151°, Rdt: 0,40 g (34%), IR cm⁻¹ (KBr): $\nu_{C=O}$ 1640; Spectre de masse, m/e : 236(M⁺); Anal. Calc. pour C₁₃H₁₂ON₂: C, 76,26; H, 5,12; N, 11,86. Tr: C, 76,03; H, 5,25; N, 11,85.

—à partir de l'oxadiazole **8**, la benzamidine **9** que l'on recristallise dans l'éthanol. F=176—177°, Rdt: 1,00 g (71%), IR cm⁻¹ (KBr): $\nu_{C=O}$ 1680; Spectre de masse, m/e : 281 (M⁺); Anal. Calc. pour C₁₆H₁₅O₂N₃: C, 68,31; H, 5,38; N, 14,94. Tr: C, 68,05; H, 5,42; N, 14,77.

—à partir des amidoximes **2a** et **2b**, les sels **12a** et **12b**, que l'on purifie recristallisation dans l'éthanol. **12a**, F=181—182°, Rdt: 0,90 g (70%); IR cm⁻¹ (KBr): ν_{N-H} 3420; Spectre de RMN (δ en ppm): 6,2—7,9 (9H, m. protons aromatiques), 10,3 (2H, raie large, protons échangeables) et dans la région aromatiques (4H, échangeables); Anal. Calc. pour C₁₄H₁₅O₂N₃: C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Tr: C, 65,52; H, 5,89; N, 16,59. **12b**, F=193—194°, Rdt: 0,86 g (60%), IR cm⁻¹ (KBr): ν_{N-H} 3480, 3390; Spectre de RMN (δ en ppm): 3,90 (3H, s. OCH₃), 6,2—7,9 (8H, m. protons aromatiques), 10,3 (2H, raie large, protons échangeables) et dans la région aromatique (4H, échangeables); Anal. Calc. pour C₁₅H₁₃O₃N₃: C, 62,70; H, 5,96; N, 14,63. Tr: C, 62,54; H, 5,96; N, 14,63.

—à partir des esters **14a** et **14b**, les mêmes sels **12a** et **12b**. **12a**, F=181—182°, Rdt: 0,70 g (55%). **12b**, F=193—194°, 0,82 g (57%), identiques à ceux obtenus par hydrogénation des amidoximes **2a** et **2b** respectivement.

D'autre part, nous avons hydrogéné l'amidoxime **2a** (0,005 mole) en employant le chloroforme anhydre (50 ml) comme solvant, sous atmosphère d'hydrogène séché, selon la technique générale d'hydrogénation. Dans ces conditions nous avons également obtenu le sel **12a**. Rdt: 0,55 g (50%).

Dans l'hydrogénation des amidoximes **2** et des esters **14**, on a vérifié, par chromatographie sur couche mince, que le milieu réactionnel, après absorption de l'hydrogène et avant le traitement, ne contenait que les sels **12**.

Action de la Benzamidine 10 sur l'Anhydride Isoïque 11—On chauffe à environ 100° pendant 7 h, 1,63 g (0,01 mole) de **11** et 1,60 g (0,01 mole) de chlorhydrate de benzamidine **10** dans 30 ml de pyridine. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol pour obtenir la quinazoline **3a**. Rdt: 1,60 g (71%), identique à celle obtenue par hydrogénation des oxadiazoles **1a** ou **7a**.

Hydrolyse de l'Amidine 9—On chauffe à douce ébullition pendant un quart d'heure, 1,0 g de **9** dans un mélange de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 20 ml d'éthanol. On évapore l'éthanol sous pression réduite et neutralise avec une solution de carbonate de sodium à 10%. On essore le précipité, lave à l'eau et recristallise dans l'éthanol pour obtenir la quinazoline **3a**. F=235—236°, Rdt: 0,60 g (76%), identique à celle obtenue par hydrogénation des oxadiazoles **1a** ou **7a**.

Obtention d'Acide Anthranilique à partir des Sels 12—On chauffe à ébullition pendant quelques minutes un mélange de 0,005 mole de sel **12** et 0,60 g (0,01 mole) d'hydroxyde de potassium dans 20 ml de méthanol à 70%. On concentre sous pression réduite pour éliminer le méthanol, puis neutralise avec de l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi l'acide anthranilique que l'on recristallise dans l'éthanol. F=144—145°.

Rdt: 0,40 g (63%) dans le cas où l'on part du sel **12a**; Rdt: 0,39 (61%) dans le cas où l'on part du sel **12b** (identités des spectres IR).

Formation des Quinazolines à partir des Sels 12—On chauffe à environ 180° pendant une demi heure, 0,005 mole de sel **12a** ou **12b**. Après refroidissement, on recristallise dans l'éthanol pour obtenir **3a**, F=235°, Rdt: 0,87 g (79%) et **3b**, F=247°, Rdt: 0,95 g (75%); identiques aux quinazolines obtenues par hydrogénation des oxadiazoles **1a** et **1b** (identités des spectres IR).

Synthèse des Sels 12a et 12b—En chauffant pendant 1 h, 0,01 mole d'acide anthranilique et de benzamidine ou de *p*-méthoxy benzamidine dans de l'éthanol, on obtient les sels **12a** et **12b**, identiques à ceux obtenus par hydrogénation de **2a** et **2b** respectivement.