

Received: December 17, 1980

SYNTHESE ET CARACTERISTIQUES SPECTRALES DE F-ALKYL-2
DIHYDRO-3,4 OXO-4 QUINAZOLINES

Jacques GREINER^{*}, Raphaël PASTOR et Aimé CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor
Institut de Mathématiques et de Sciences Physiques
Parc Valrose - 06034 NICE-CEDEX, (France)

SOMMAIRE

Dans ce travail, nous présentons une préparation de quina-
zolin (3H) ones-4 substituées en 2 par une chaîne perfluoroalkylée
linéaire avec R_F égal à $C_n F_{2n+1}$ ($n=1,3,5$ et 7).

Ces composés ont été obtenus en deux étapes, action du
chlorure de perfluoro-acide sur l' amino-2 benzonitrile qui conduit à la F-a-
mide correspondante puis cyclisation de cet intermédiaire par traite-
ment par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Nous avons pu mettre en é-
vidence un intermédiaire réactionnel lors de la cyclisation du N-(cya-
no-2 phényl)F-octanamide. Tous les produits ont été identifiés par
les méthodes spectroscopiques habituelles (IR, RMN¹H, ¹⁹F, Spectromé-
trie de Masse). Ces résultats sont présentés sous forme de tableaux.

SUMMARY

In this paper, we report the preparation of a series of 4(3H) qui-
nazolinones substituted in the 2 position by a linear perfluoroalkyl-chai-
with R_F as $C_n F_{2n+1}$ ($n=1,3,5,7$).

These compounds are obtained in two steps, action of F-acid
chlorides on 2-aminobenzonitrile which affords the corresponding F-ami-
des followed by cyclization of this intermediate with alkaline hydro-
gen peroxide. We isolated a reaction intermediate in the cyclization
of N-(2-cyanophenyl)F-octanamide. All compounds were identified
by the usual spectroscopic methods (IR, NMR¹H, ¹⁹F, mass spectrometry).

INTRODUCTION

Un certain nombre d'hétérocycles porteur de chaîne perfluorolakylée* sont connus pour leurs propriétés pharmacologiques (2). Ces propriétés sont particulièrement marquées lorsque le substituant perfluoroalkylé est un groupement trifluorométhyle. Par ailleurs, le noyau quinazolinique est présent dans des substances hypnotiques, tranquillisantes, antipyrétiques et analgésiques (3). Aussi dans le cadre de nos travaux (4), nous nous sommes attachés à synthétiser des quinazolinones-4 F-alkylées en position-2. Malheureusement l'introduction directe d'une chaîne perfluorée sur un hétérocycle est souvent malaisée; aussi avons-nous décidé de synthétiser auparavant les intermédiaires de synthèse porteur de la chaîne F-alkyle précurseurs de l'hétérocycle envisagé.

RESULTAT - DISCUSSION

Peu de travaux ont été réalisés dans ce domaine en série perfluorée. Seules quelques quinazolinones-4 substituées en 2 par un groupement partiellement (CF_2H , CF_2CHClF , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$) ou totalement fluorées (C_2F_5) ont été décrites (5); elles ont été obtenues par fusion de l'ami-no-2 benzamide avec l'acide correspondant. Par ailleurs l'équipe japonaise de N. ISHIKAWA (6) a synthétisé des quinazolinones-4 partiellement fluorées en position 2. Deux méthodes ont été utilisées:

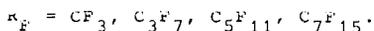
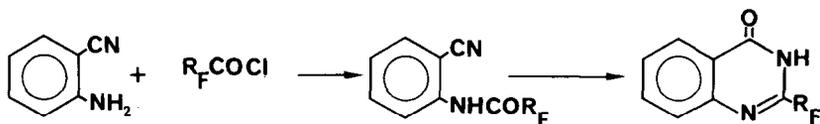
- La condensation de l'hexafluoropropène (6a) sur l'ami-no-2 benzamide qui conduit à deux produits dans le rapport 1/1 : la (tétrafluoro-1,2,2,2 éthyl)-2 dihydro-3,4 quinazolinone-4 et le N-(cyano-2 phényl) tétrafluoro-2,3,3,3 propionamide.

- La condensation du réactif de Yarovenkov (6b,7) sur l'ami-no-2 benzamide qui conduit à la quinazolinone substituée en 2 par le groupement chlorofluorométhyle.

De nombreuses méthodes connues en chimie hydrocarbonée (8-12) nous étaient proposées pour atteindre les quinazolinones-4; notre choix s'est porté sur celle de Burch (11,12) qui se fait en deux étapes et qui nous a conduit à de bons résultats.

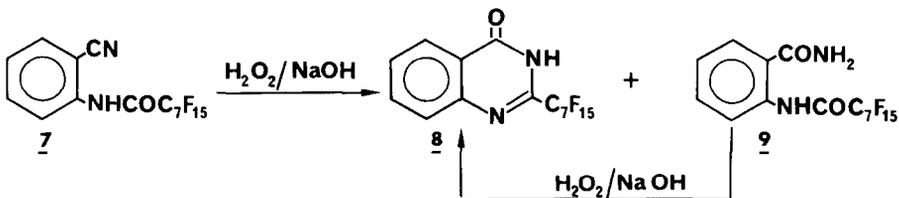
* Nous avons utilisé les règles de nomenclature préconisées par YOUNG (1); R_F symbolise une chaîne perfluoroalkylée linéaire de formule brute $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$.

Dans une première étape, nous avons synthétisé les divers N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides. Ces intermédiaires de synthèse sont obtenus avec de bons rendements (50-80%) par action du chlorure de F-acide préparé selon la méthode de Tiers (13) sur l' amino-2 benzoni-trile en solution dans la pyridine (schéma 1). La cyclisation de ces intermédiaires est obtenue par chauffage au reflux dans une solution d'eau oxygénée en milieu alcalin (schéma 1). Nous donnons dans le Tableau 1, les rendements en produit recristallisé et les constantes physiques des N-(cyano-2 phényl)perfluoroalcoylamides intermédiaires. Dans le Tableau 2, sont présentés les rendements et les caractéristiques physiques des F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinazolines :



SCHEMA 1

Dans le cas où $R_F = C_7F_{15}$, nous obtenons outre la quinazolone attendue, un composé ouvert que nous avons identifié comme le carbamoyl-2' pentadecafluorooctananilide 9 (Schéma 2). Ce résultat nous permet de penser que la réaction procède par hydratation initiale du groupement nitrile en carboxamide qui se cyclise en milieu alcalin (8,11) (Schéma 2).



SCHEMA 2

La structure du produit 9 a été élucidée par spectroscopie IR, RMN et Spectrométrie de Masse. Son spectre IR présente deux bandes ν_{CO} à 1678cm^{-1} ($CONH_2$) et 1718cm^{-1} (COC_7F_{15}) et outre les vibrations des F-amides une bande intense à 3470cm^{-1} (NH_2). La RMN du ^{19}F confirme

la présence de la chaîne perfluoroalkylée $n-C_7F_{15}$ ^(a) et celle du 1H un proton NH à 11,50ppm et deux protons masqués dans la région de résonance des protons benzéniques^(b). De plus la spectrométrie de masse en impact électronique et en ionisation chimique nous donne un pic moléculaire à $M^+=532$.^(c) Un échantillon authentique de 9 a été synthétisé à partir de l' amino-2 benzamide (Cf. partie expérimentale); ses caractéristiques physiques et spectrales sont en tout point identiques à celles de l'intermédiaire ouvert séparé au cours de la synthèse de 8. Cet échantillon dans les mêmes conditions opératoires que 7 conduit à 8.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion effectués sur un appareil Buchi ne sont pas corrigés. Les spectres I.R. des N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides ont été réalisés en solution dans le CCl_4 sur un appareil Leitz Wetzlar modèle IIIIG et ceux des quinazolinones en pastille de KBr sur un Perkin Elmer 577. Les spectres RMN du proton ont été effectués dans l'acétone d_6 (TMS en référence interne) sur un Varian EM 360 pour la série des N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides et sur Bruker 90MHz pour les quinazolinones. Les spectres du fluor ont été réalisés sur un J.E.O.L. JNHC 60HL à 56,4MHz pour 1 à 4 et sur un Bruker à 84,67MHz pour 5 à 9. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au CCl_3F en référence interne.

Les spectres de masse ont été effectués sur un Riber R10-10.

Synthèse des N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides

Les chlorures de F-acides ont été préparés selon la méthode de Tiers (13) à partir du sel de sodium anhydre des acides perfluoroalcanoïques par réaction d'échange avec le chlorure de p.toluènesulfonyle pour les chaînes courtes ($R_F=CF_3, C_3F_7$) et avec le chlorure de phthaloyle pour les chaînes longues ($R_F=C_5F_{11}, C_7F_{15}$).

(a) : $CF_3-80,74$; $CF_2^\alpha-119,20$; $CF_2^\beta(8F)-121,46-122,05$; $CF_2^\omega-125,78$.

(b) : 8,5 d de d (1H) ; 7,9 d de d (1H) ; 7,75 t de t (1H) ; 7,20 d de t (1H).

(c) : $M^+=532(14,4\%)$; $(M-NH_2)^+=516(1,4\%)$; $(M-NH_2-F)^+=496(11\%)$;
 $(M-C_7F_{15})^+=163(45,3\%)$; $(M-NH_2-C_7F_{15}H)^+=146(100\%)$.

N-(cyano-2 phényl)-trifluoroacétamides 1

2,72g de sel de sodium de l'acide trifluoroacétique (0,02 mole) anhydre sont intimement mélangés à 6g de chlorure de p.toluène - sulfonyle préalablement recristallisé et séché. Par chauffage de ce mélange, le chlorure de trifluoroacétyle gazeux ainsi préparé est mis à dégazer dans une solution refroidie (-20°C) de pyridine anhydre (distillée deux fois sur pastille de soude) contenant 2,12g (0,018mole) d' amino-2 benzonitrile. Le ballon réactionnel est surmonté d'un réfrigérant refroidi à -60°C. Quand le dégagement gazeux est terminé, après retour à température ambiante, la pyridine est évaporée sous pression réduite et le liquide visqueux réactionnel est versé dans l'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans le benzène, nous obtenons 1,92g de cristaux blancs (R=50%). La pureté du produit est vérifiée par chromatographie sur couche mince: silice (Merck 60 F₂₅₄), révélation UV, éluant CH₂Cl₂ R_F=0,35 et éluant CH₂Cl₂-EtOH(24:1) R_F=0,64. Les caractéristiques physiques et les données spectrales rassemblées dans les Tableaux 1,3 et 4.

N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides 2, 3 et 4

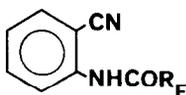
Ils sont préparés de manière identique. Le chlorure de F-acide préparé préalablement est additionné (sous atmosphère d'azote sec), goutte à goutte à la solution pyridinique refroidie contenant l' amino-2 benzonitrile. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé 1h à 40-50°C. Après traitement identique à 1 et recristallisation, leur pureté est vérifiée par chromatographie sur couche mince : Silice, révélation UV, éluant CH₂Cl₂-EtOH (24:1) R_F=0,76-0,74-0,69 respectivement pour 2, 3 et 4.

Synthèse des F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinazolinesMéthode générale

Dans un erlen de 50cm³ contenant une solution tiède (35-45°C) de soude à 5%, on additionne 10cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes. On ajoute ensuite 0,005 mole de N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamide et 2cm³ de dioxanne, ce dernier permettant en homogénéisant le mélange réactionnel un meilleur contact entre les réactifs. Il est nécessaire pour éviter le bouillonnement d'ajouter quelques gouttes d'acétate

TABLEAU 1

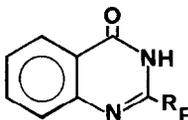
Caractéristiques physiques des N-(cyano-2 phényl) F-alcoylamides



R _F	R ^{dt}	F. °C (solvant de recristallisation).	Analyse centésimale			
			C%	H%	F%	N%
CF ₃ <u>1</u>	50	111,5 - 112 (benzène)	exp.50,62 calc.50,48	2,31 2,35	26,47 26,62	13,17 13,08
C ₃ F ₇ <u>2</u>	56	74 - 74,5 (éther de pétrole 40-65)	exp.41,77 calc.42,05	1,56 1,60	42,59 42,33	9,09 8,92
C ₅ F ₁₁ <u>3</u>	82	80 - 80,5 (benzène)	exp.38,10 calc.37,70	1,19 1,22	50,12 50,46	6,68 6,76
C ₇ F ₁₅ <u>4</u>	68	85 - 86 (benzène)	exp.34,57 calc.35,03	0,96 0,98	55,99 55,43	5,42 5,45

TABLEAU 2

Caractéristiques physiques des F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinazolines

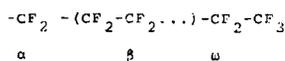


R _F	R ^{dt}	F. °C (solvant de recristallisation)	Analyse centésimale			
			C%	H%	F%	N%
CF ₃ <u>5</u>	35	249 - 250 (benzène)	exp.50,63 calc.50,48	2,30 2,35	26,73 26,62	13,12 13,08
C ₃ F ₇ <u>6</u>	73	160 - 161 (benzène puis acétone)	exp.42,44 calc.42,05	1,69 1,60	42,45 42,33	8,79 8,92
C ₅ F ₁₁ <u>7</u>	75	177,5 - 178,5 (benzène)	exp.37,87 calc.37,70	1,14 1,22	50,12 50,46	6,88 6,76
C ₇ F ₁₅ <u>8</u>	30	181,5 - 182,5 (*)	exp.34,95 calc.35,03	1,01 0,98	55,74 55,43	5,37 5,45

* Séparé par chromatographie liquide.

TABLEAU 3

Caractéristiques physiques RMN ^1H et ^{19}F des N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides



R_F	^1H $\delta\phi$	$^* \delta\text{NH}$	^{19}F $\text{CF}_{2\alpha}$	$\text{CF}_{2\beta}$	$\text{CF}_{2\omega}$	CF_3
CF_3 <u>1</u>	7,88(m)	10,61(l)	-	-	-	-75,11(s)
C_3F_7 <u>2</u>	7,81(m)	10,55(l)	-119,30(q)	-	-125,88(s)	-80,44(t)
C_5F_{11} <u>3</u>	7,78(m)	10,61(l)	-118,31(t)	-121,41 (4F)	-125,26	-80,69
C_7F_{15} <u>4</u>	7,83(m)	10,53(l)	-118,19(t)	-121,04 (8F)	-125,14	-80,57

s = singulet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, l = large.

* proton échangeable avec D_2O .

TABLEAU 4

IR et Spectrométrie de Masse des N-(cyano-2 phényl)F-alcoylamides -

	I R a (cm^{-1})				Principaux fragments en Spectrométrie de masse					
	ν_{NH}	ν_{CN}	ν_{CO}	ν_{CF}	M^+	$(\text{M}-\text{F})^+$	$(\text{M}-\text{R}'_2)^+$	$(\text{M}-\text{R}'_F-\text{CO})^+$	$(\text{M}-\text{R}'_F-\text{CONH}')^+$	$(\text{CF}_3)^+$
						$m/e 145$	$m/e 117$		$m/e 102$	$m/e 69$
<u>1</u>	3390 (f)	2220 (f)	1745 (f)	1220-1130 (P)						
<u>2^b</u>	3360 (f)	2208 (f)	1730 (f)	1250-1150 (f)	314 72%	295 4,6%	100%	90,2%	41%	56,5%
<u>3</u>	3390 (f)	2220 (f)	1745 (f)	1265-1125 (f)	414 37%	395 6%	100%	34%	16%	32%
<u>4</u>	3390 (f)	2220 (f)	1740 (f)	1250-1120 (f)						

^a intensité d'absorption ; f = faible ; l = fort
^b spectre effectué en KBr.

d'éthyle. On chauffe par palier jusqu'au reflux qui est maintenu 12h. Après refroidissement et neutralisation à l'acide acétique, le précipité blanc est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé. La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche mince : Silice (Merck 60F254) éluant CH_2Cl_2 -EtOH(24:1) R_F /0,36-0,62-0,55 respectivement pour les composés 5,6 et 7.

Cas de la quinazolone substituée en 2 par C_7F_{15}

Dans un erlen de 100cm^3 , 12cm^3 d'eau oxygénée 110 volumes sont ajoutés à 393mg de soude dissous dans $5,5\text{cm}^3$ d'eau et 3cm^3 de dioxanne portés à 35-40°C. A ce mélange, on ajoute 2,55g de N-(cyano-2 phényl) pentadecafluorooctanamide ainsi que 2cm^3 d'acétate d'éthyle pour éviter un trop fort bouillonnement. Après chauffage à 100°C pendant 16h. et neutralisation par l'acide acétique, le précipité formé est essoré et analysé. Une chromatographie sur couche mince (silice, CH_2Cl_2 -EtOH 24:1) nous indique qu'il reste des traces de produit de départ 4 et deux produits 8 et 9. Le produit brut est recristallisé dans le benzène. Les eaux mères de recristallisation (9 et traces de 4) après évaporation à sec sont chromatographiées sur silice 70-230 mesh, éluant CH_2Cl_2 et permettent d'obtenir 9 pur. Le produit recristallisé (un mélange de 8 et 9) est également chromatographié sur silice, éluant Et_2O et nous permet d'obtenir 8 pur ainsi qu'une seconde fraction de 9; rendement en 8 (m=780mg) 30,6% et 9 (m=580mg) 22%.

Nous donnons dans les Tableaux 2,5 et 6 les caractéristiques physiques et spectrales des quinazolinones.

Synthèse d'un échantillon authentique de 9

A 680mg (0,005 mole) d' amino-2 benzamide dans 20cm^3 de pyridine refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote sec 2,16g (0,005 mole) de chlorure de pentadecafluorooctanoyle. Après retour à température ambiante, on chauffe 1h à 60°C. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite; le précipité après addition d'eau est essoré, repris à l'éther et lavé avec une solution diluée d'acide puis d'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous pression réduite, le solide est recristallisé dans le benzène; on obtient 2g (75%) de cristaux blancs (F=135-136°C).

TABLEAU 5

IR et Spectrométrie de Masse des F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinoxalines.

	IR (cm ⁻¹)		Absorption du cycle quinoxalinone		v _{CF}	Principaux fragments en Spectrométrie de Masse				
	v _{NH} multiplet	v _{CO}				M ⁺	(M-F) ⁺	Z ⁺ (a)	(Z-CO) ⁺	(M-R ⁺) ⁺
						m/e195	m/e168	m/e145	m/269	
5	3200,3150 3050,2990 2940,2910 2840,2800 (m à f)	1685 (F)	1630,1610, 1510 (m)	1215-1175 (F)	214 100%	195 6%		71%		12%
6	3200,3150 3050,2980 2930,2910 2790 (m à f)	1680 (F)	1630,1610,1505 (m)	1235,1190 (F)	314 100%	295 21%	26,9%	51,5%		23,4%
7	3200,3150 3040,2980 2930,2900 (m à f)	1680 (F)	1625,1610,1500 (m)	1235,1200 (F)	414 100%	395 11%	56%	63,7%		81%
8	3200,3150 3050,2980 2935,2910 (m à f)	1682 (F)	1630,1610,1505 (m)	1225,1140 (F)	514 100%	495 23,7%	78,9%	43,8%		61,5%

Intensité : F = fort; m = moyen; m à f = moyen à faible;

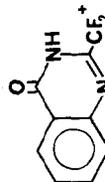
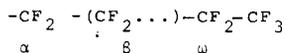
a: Z⁺ = ion résultant de la rupture de la chaîne F-alkyle en β du cycle.

TABLEAU 6.

Caractéristiques physiques RMN¹H et ¹⁹F des F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinazolines.



R _F	¹ H		¹⁹ F			
	NH	H aromatiques	CF _{2α}	CF _{2β}	CF _{2ω}	CF ₃
CF ₃ <u>5</u>		8,40(qd) 7,96(m) (1H) (3H)	-	-	-	-70,55
C ₃ F ₇ <u>6</u>	9,46	8,38(qd) 7,98(m) (1H) (3H)	-116,65(q)	-	-125,94(s)	-80,50(t)
C ₅ F ₁₁ <u>7</u>		8,42(qd) 8,00(m) (1H) (3H)	-115,38	-121,13 (4F)	-125,70	-80,67
C ₇ F ₁₅ <u>8</u>		8,18(qd) 7,77(m) (1H) (3H)	-115,23	-120,75 (8F)	-125,68	-80,63

s = singulet; t = triplet; q = quadruplet; qd = quadruplet de doublet; m = multiplet.

REMERCIEMENTS

A l'occasion de cette recherche, les auteurs remercient pour l'aide apportée, le "Comité Doyen Jean Lépine de la Ville de Nice".

BIBLIOGRAPHIE

- 1 a) J.A.YOUNG, J. Chem. Doc., 14, 98 (1974)
- b) J.A.YOUNG, J. Fluorine Chem., 6, 571 (1975)
- 2 a) R.FILLER, Advance in Fluorine Chemistry, 6, 1 (1970)
- b) N.L.YALE, J. Med. Pharm. Chem., 1, 121 (1959)
- 3 A.LESPAGNOL, Chimie des Médicaments, 1, 163 (1974)
- 4 a) R.PASTOR, A.CAMBON, J. Fluorine Chem., 13, 279 (1971)
- b) J.FROISSARD, J.GREINER, R.PASTOR et A.CAMBON, J. Fluorine Chem., sous presse
- 5 B.W.DOMINY, R.C.KOCH, H.J.HESS, Fr. P 2157874/1973 - CA 79, 137 190 n (1973)
- 6 a) T.NAKAI, N.M.HASSAN, N.ISHIKAWA, Bull. Chem. Soc., Japan 50, 3014, (1977)

- b) A.TAKAOKA, K.IWAMOTO, T.KITAZUME, N.ISHIKAWA, J.Fluorine Chem., 14, 421 (1979)
- 7 N.N. YAROVENKO, M.A.RAKSHA, Zh.Obsch.Khim., 29, 2159 (1959)
- 8 W.L.ARMAREGO, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1, 291 (1963)
- 9 Heterocyclic Compounds, ed.R.D.ELDERFIELD, 6, p.331-339 (1957)
- 10 M.T.BOGERT, W.F.HAND, J.Am.Chem.Soc., 25, 935 (1903)
- 11 E.C.TAYLOR, A.McKILLOP, Advances in Organic Chemistry, Wiley Interscience, 7, 226 (1970)
- 12 B.A.BURCH, J.Med.Chem., 11, 79 (1968)
- 13 G.V.D.TIERS, J.Org.Chem., 29, 2028 (1964).