

Mir Hedayatullah* et Jacques Pailler

Laboratoire de Chimie Organique, CNAM, 292, rue Saint Martin, 75141 Paris Cedex 03, France
reçu le 14 Novembre 1977

La réaction de cyclisation entre les cyanates d'aryle et l'antranilate d'éthyle et le *N*-méthylantranilate d'éthyle, en présence d'acide benzoïque comme catalyseur, constitue une méthode simple et générale de synthèse d'aroxy-2 quinazolinones-4 et d'aroxy-2 méthyl-1 quinazolinones-4 avec des rendements élevés pour des temps de contact de quelques minutes.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1033 (1978)

Durant ces dernières années, de nombreux travaux ont souligné l'importance chimique et pharmacologique des quinazolinones-4 et de leurs dérivés (2-6).

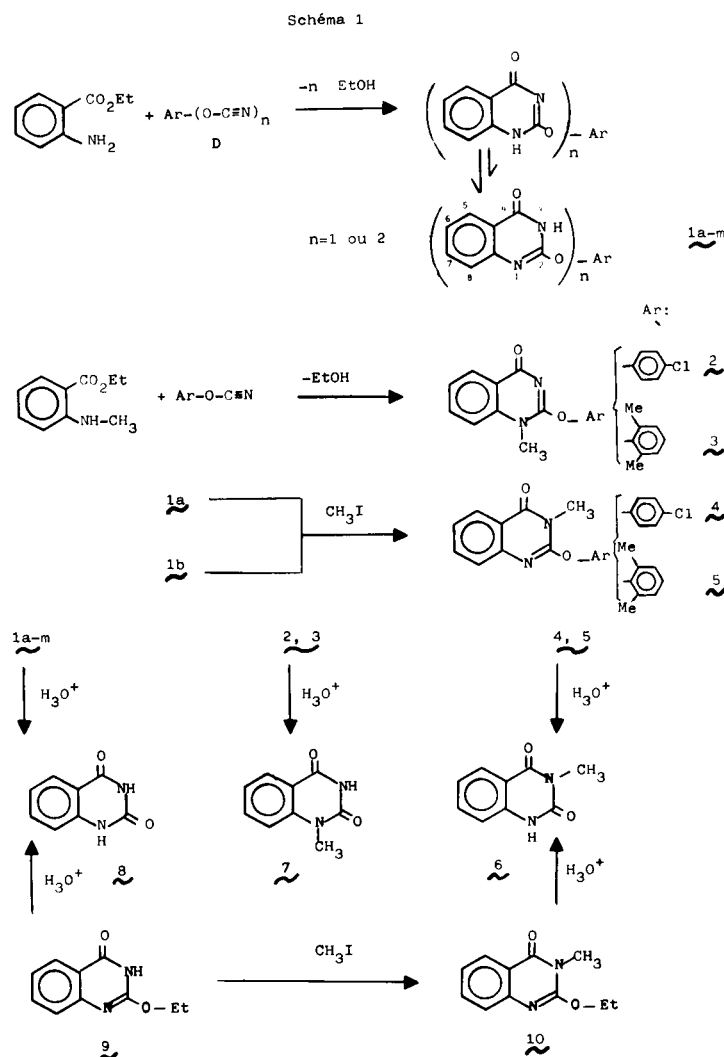
Nous avons consacré plusieurs publications à la chimie des esters cyaniques dont le développement récent a ouvert, entre autres, des voies nouvelles à la synthèse de nombreux composés hétérocycliques (7-12,25). Parmi ceux-ci, notre attention a été retenue par les aroxy-2 quinazolinones-4, **1a-m**, dont nous avons, réalisé la synthèse par attaque nucléophile de mono et dicyanates d'aryle au moyen de l'antranilate d'éthyle en présence de quantités stoechiométriques d'acide benzoïque comme catalyseur, en solutions benzéniques à ébullition. Nous avons observé que dans ces conditions, on obtient les aroxy-2 quinazolinones-4, **1a-m** avec de bons rendements pour des temps de contact de quelques minutes (pour le mécanisme de cette catalyse voir les références 9,13,14).

L'action du *N*-méthylantranilate d'éthyle sur les cyanates d'aryle dans les mêmes conditions opératoires, aboutit à la formation d'aroxy-2 méthyl-1 quinazolinones-4, **2** et **3** par exemple, dont les isomères méthylés en position 3, les aroxy-2 méthyl-3 quinazolinones-4, **4** et **5** sont obtenus par méthylation de **1a** et **1b** au moyen de l'iodure de méthyle en solution dans l'éthanol ou le DMF.

Enfin, l'hydrolyse acide de **1a-m** fournit la quinazolinodione-2,4 ou benzouracile (**8**) avec des rendements

Tableau 1

Composé No.	n	Ar
1a	1	Chloro-4' phényle
1b	1	Diméthyl-2',6' phényle
1c	1	Triméthyl-2',4',6' phényle
1d	1	Biphénylyle-4'
1e	1	Tribromo-2',4',6' phényle
1f	1	Triiodo-2',4',6' phényle
1g	1	Phénylazo-4' phényle
1h	1	<i>p</i> -Méthoxyphénylazo-4' phényle
1i	1	<i>p</i> -Nitrophénylazo-4' phényle
1j	2	<i>p</i> -Phénylène
1k	2	Méthyl-2' <i>p</i> -phénylène
1l	2	Diméthyl-2',5' <i>p</i> -phénylène
1m	2	bis(<i>p</i> -Phénylène)-2',2' propane
2		Chloro-4' phényle
3		Diméthyl-2',6' phényle
4		Chloro-4' phényle
5		Diméthyl-2',6' phényle

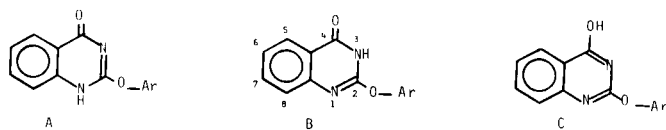


quantitatifs. Dans les mêmes conditions, l'hydrolyse de **2** et **3** conduit à la méthyl-1 quinazolinodione-2,4 (**6**) dont l'isomère méthylé en 3, la méthyl-3 quinazolinodione-2,4 (**6**), est atteint par hydrolyse acide de **4** et **5**.

A notre connaissance, les composés **1a-m**, **2-5** ne sont pas décrits dans la littérature. Quant au composé **9**, il est préparé selon (16) puis méthylé en **10** selon (15).

L'étude par voies chimique et spectrale des aroxy-2 quinazolinones-4 pour lesquelles on peut envisager l'existence théorique de trois formes A, B, C, comme les études

Schéma 2



faites jusqu'à présent sur d'autres quinazolines-4 (20-24, 27), montre la prédominance du tautomère 3H de type B.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les cyanates d'aryle D que nous avons mis en oeuvre dans la préparation des quinazolines sont obtenus par la méthode désormais classique, à savoir l'action de la triéthylamine sur un mélange équimoléculaire de phénol et de bromure de cyanogène en solution acétonique à 0° (8,25), à l'exception du cyanate de tribromo-2,4,6 phényle qui a été préparé par thermolyse du (tribromo-2',4',6' phénoxy)-5 thia-1 triazole-2,3,4 (26).

Mode opératoire général pour la préparation des aroxy-2 quinazolines-4: **1a-m** et des méthyl-1 quinazolines-4, **2** et **3**.

A une solution de 0,1 mole de cyanate d'aryle et 0,2 mole d'antranilate d'éthyle (0,4 mole pour les dicyanates) dans le minimum de benzène ou de toluène anhydre, on ajoute 0,1 mole d'acide benzoïque (0,2 mole pour les dicyanates). On chauffe à 80° pendant 10 minutes puis on laisse revenir à la température ambiante. On essore le précipité qui est lavé à l'éther, séché à 100°, et recristallisé dans un solvant approprié. Avec le *N*-méthyl-antranilate d'éthyle le mode opératoire est identique sauf que le temps de chauffage est de 15 minutes.

Méthyl-3 quinazolines-4: **4**, **5** et **10**.

On peut préparer ces composés en utilisant indifféremment la méthode a ou la méthode b.

a) A une solution de 10 mmoles d'éthylate de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu, on ajoute 10 mmoles de 3H-quinazolinone-4 à méthyler, puis 20 mmoles d'iodure de méthyle et on porte à reflux pendant 2 heures. On évacue le solvant sous vide, lave le résidu à l'eau et le recristallise dans l'éthanol dilué.

b) On porte au reflux une solution de 10 mmoles de quinazolinone à méthyler et de 10 mmoles d'iodure de méthyle dans 20 ml de DMF, en présence de 20 mmoles de carbonate de sodium. Après avoir refroidi, on verse le mélange réactionnel dans l'eau glacée, essore le précipité, le lave à l'eau et le recristallise dans l'éthanol dilué.

L'hydrolyse des quinazolines conduisant aux composés **6**, **7** et **8** a été réalisée selon (16). Les composés **6-10** étant connus, nous donnons ici les points de fusion trouvés et ceux décrits dans la littérature: **6**: F = 242°, litt. 242° (17); **7**: 147°, litt. 148° (18); **8**: F = 342°, litt. 351° (19); **9**: F = 180°, litt. 180° (16); **10**: F = 93°, litt. 93° (17).

Etude spectrographique.

Les caractéristiques ir, uv et de rmn des principaux représentants de nouvelles quinazolines ayant fait l'objet de ce travail, sont consignées dans les tableaux 2, 3 et 4. Les spectres ir ont été déterminés en suspension dans le bromure de potassium au moyen d'un appareil Perkin Elmer 457. Les spectres uv ont été étudiés dans le dioxane sur un appareil Perkin Elmer 137. Les spectres de rmn ont été enregistrés au moyen d'un appareil Varian A 60 sur des solutions à 20% dans le DMSO-d₆ ou dans le deutériochloroforme avec le diméthyl-2,2 sila-2 pentanesulfonate de sodium comme référence interne. Les déplacements chimiques

Tableau 2

Spectres ir (bromure de potassium), ν (cm⁻¹)

Composé No.	NH (multiplet)	C=O	Absorptions du cycle quinazolinone	Orthodisubstitution du noyau aromatique
1a	3165, 3040, 2970 2910, 2890, 2780 2730	1690	1630, 1560, 1480	770
1b	3180, 3040, 2980 2920, 2890, 2780 2730	1680	1630, 1570, 1500	765
1e	3180, 3050, 2970 2910, 2890, 2780 2730	1675	1630, 1565, 1500	765
1g	3170, 3050, 2970 2910, 2890, 2780 2730	1680	1630, 1560, 1490	760
1j	3160, 3040, 2980 2910, 2890, 2780 2740	1685	1620, 1570, 1500	770
2		1655	1635, 1600	765
3		1660	1640, 1600	760
4		1680	1605	780
5		1690	1605, 1610	770

sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz. Cette étude n'a été possible que pour des quinazolinones suffisamment solubles dans ces deux solvants, en l'occurrence les composés **1a**, **2-5**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Partie 3: M. Hedayatullah et G. Motavaze, *C. R. Acad. Sci.*, série C, **283**, 291 (1976).

(2) G. Pastor, C. Blanchard, C. Montginoul, E. Torreilles, L. Giral et A. Texier, *Bull. Soc. Chim. France*, 1331 (1975) et les références citées dans ce mémoire.

(3) S. S. Tiwari et V. K. Pandey, *J. Indian Chem. Soc.*, **52**, 736 (1975).

(4) B. Serfin, M. Modzelewski, A. Kurnatowska et R. Kadlubowski, *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 325 (1977).

(5) A. Mendel, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 153 (1977).

(6) A. H. Amin, D. R. Mehta et S. S. Samarth, *Prog. Drug*

Tableau 3

Spectres uv (dioxanne)
λ max (nm) (ε)

Composé						
1a	243 (6950)		260 (9400)	265 (8650)	300 (3200)	307 (4300)
1b	243 (6200)	250 (7150)	259 (8600)	265 (7400)	298 (3050)	308 (4300)
1e		250 (7450)	259 (7800)	265 (6750)	296 (3250)	305 (4200)
1g	244 (13200)		256 (11000)	263 (10400)		
1j		246 (6650)	260 (8300)	266 (7750)	300 (3000)	307 (3950)
2	243 (9700)		259 (6000)		292 (4200)	301 (6300)
3	241 (7700)	253 (5750)	260 (5200)		294 (4400)	301 (6350)
4	242 (6250)		263 (8800)	268 (8400)	298 (3100)	309 (4150)
5	243 (5500)		261 (8550)	266 (7750)	300 (3200)	310 (4300)

Tableau 4

Spectres de rmn ¹H des quinazolinones; δ (ppm); J (Hertz)

Composé No.	Solvant	CH ₃ ou CH ₂	Protons aromatiques	NH
1a	DMSO-d ₆		7,20-8,20 (m, 8H)	12,25
2	Deutériochloroforme	370 (s, 3H) (a)	6,95-7,75 (m, 7H) 8,13 (d x d, 1H) J ₅₋₆ = 8, J ₅₋₇ = 2 (b)	
3	Deutériochloroforme	2,13 (s, 6H) 3,81 (s, 3H)	6,95 (s, 3H) 7,10-7,80 (m, 3H), 8,21 (d x d, 1H) J ₅₋₆ = 7,5, J ₅₋₇ = 2	
4	Deutériochloroforme	3,65 (s, 3H)	7,05-7,65 (m, 7H), 8,16 (d x d, 1H) J ₅₋₆ = 8, J ₅₋₇ = 2	
5	Deutériochloroforme	2,18 (s, 6H) 3,73 (s, 3H)	7,05 (s, 3H), 7,10-7,50 (m, 3H) 8,16 (d x d, 1H) J ₅₋₆ = 7,5, J ₅₋₇ = 1,5	

(a) s: Singulet; d x d: doublet de doublet (correspondant au signal de H₅); t: triplet; q: quadruplet; m: multiplet. (b) Les valeurs de J données pour les protons aromatiques ne sont qu'approchées (système ABCD dont l'analyse théorique n'est pas faite).

Tableau 5

Analyses élémentaires, rendements et points de fusion des quinazolinones

Composé No.	Rendement %	F° (solvant de recristallisation)	Formule	Calculé Trouvé		
				C%	H%	N%
1a	86	218 (éthanol)	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	61,66	3,33	10,27
				61,60	3,43	10,37
1b	85	253 (éthanol)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	71,20	5,29	10,51
				71,15	5,10	10,53
1c	86	234 (éthanol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72,81	5,76	9,99
				72,85	5,42	10,24
1d	86	258 (diméthylformamide)	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	76,42	4,49	8,91
				76,31	4,76	8,84
1e	70	263 (a)	C ₁₄ H ₇ Br ₃ N ₂ O ₂	35,44	1,49	5,90
				35,13	1,64	5,86
1f	75	303 (a)	C ₁₄ H ₇ I ₃ N ₂ O ₂	27,30	1,15	4,55
				27,60	1,28	4,33
1g	87	286 (éthanol/benzène)	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	70,15	4,12	16,36
				69,80	4,64	16,23
1h	90	276 (éthanol/benzène)	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	67,73	4,33	15,04
				67,86	4,79	15,23
1i	80	273 (éthanol/benzène)	C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	62,01	3,38	18,08
				62,03	3,59	17,81
1j	82	325 (diméthylformamide)	C ₂₂ H ₁₄ N ₄ O ₄	66,35	3,54	14,07
				65,73	3,60	14,14
1k	95	315 (diméthylformamide)	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₄	66,98	3,91	13,58
				66,52	4,00	13,48
1l	71	320 (diméthylformamide)	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄	67,59	4,25	13,14
				67,87	4,22	13,20
1m	86	242 (diméthylformamide/eau)	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O ₄	72,06	4,68	10,85
				71,91	4,72	10,68
2	66	197 (éthanol)	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	62,82	3,87	9,77
				62,42	3,95	9,76
3	64	206 (éthanol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72,81	5,76	9,99
				72,61	5,45	9,72
4	100	148 (éthanol)	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	62,82	3,87	9,77
				62,99	3,73	9,99
5	93	149 (éthanol)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	72,81	5,76	9,99
				72,62	5,56	9,94

(a) Produits analytiquement purs, non recristallisés.

Res., 14, 218 (1972).

(7) M. Hedayatullah, *Bull. Soc. Chim. France*, 1572 (1968).(8) M. Hedayatullah, J. Pailler, M. Ronzeau et L. Denivelle, *ibid.*, 3567 (1971).(9) M. Hedayatullah, J. Pailler et L. Denivelle, *ibid.*, 2161 (1974).(10) M. Hedayatullah, J. Pailler et L. Denivelle, *ibid.*, 2496 (1974).(11) M. Hedayatullah et A. O. Huynh, *Tetrahedron Letters*, 1289 (1976).(12) M. Hedayatullah et G. Motavaze, *Bull. Soc. Chim. France*, 2089 (1975).(13) D. Martin, K. Nadolski, R. Bacaloglu et I. Bacaloglu, *J. Prakt. Chem.*, 313, 58 (1971).(14) I. Bacaloglu, K. Nadolski, R. Bacaloglu et D. Martin, *ibid.*, 313, 839 (1971).(15) M. Claesen et H. Van Der Haeghe, *Bull. Soc. Chim. Belge*, 68, 220 (1959).(16) L. René et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, 4329 (1971).

- (17) N. A. Lange et F. E. Sheibley, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 1188 (1933).
(18) M. T. Bogert et R. A. Gortner, *ibid.*, **32**, 123 (1910).
(19) R. C. Elderfield et I. Serlin, *J. Org. Chem.*, **16**, 1669 (1951).
(20) J. M. Hearn, R. A. Morton et J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 3318 (1951).
(21) E. Tanner, *Spectrochimica Acta*, **8**, 9 (1956).
(22) P. Sohar, *Acta Chem. Hung.*, **40**, 317 (1964).
(23) H. M. Blatter, M. Lukaszewski et G. de Sevens, *J. Org. Chem.*, **30**, 1020 (1965).
(24) H. Culbertson, J. C. Decius et B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4834 (1952).

- (25) E. Grigat, R. Pütter, K. Schneider et K. F. Wedemeyer, *Chem. Ber.*, **97**, 3039 (1964).
(26) D. Martin et N. Mucke, *ibid.*, **98**, 2063 (1965).
(27) Y. Hagiwara, M. Kurihara et N. Yoda, *Tetrahedron*, **25**, 783 (1969).

English Summary.

The cyclisation of ethyl anthranilate and ethyl *N*-methylanthranilate with aryl cyanates, catalyzed by benzoic acid, provides a simple and general method in high yields for the synthesis of 2-aroxy-4-quinazolinones and 2-aroxy-1-methyl-4-quinazolinones.