

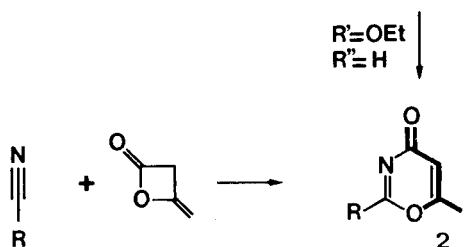
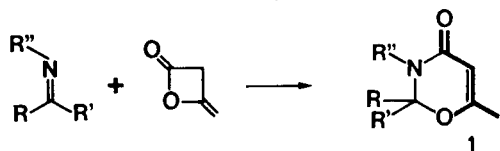
Jacques Perronnet,* Pierre Girault et Laurent Taliani

Centre de Recherches ROUSSEL-UCLAF 102 route de Noisy, 93230 Romainville, France
Reçu le 24 Mai 1980

Le dicétène opposé à la benzoylcyanamide donne lieu à une cycloaddition 1,4 avec le groupement nitrile de cette dernière. Le produit résultant est une oxazine-1,3 one-4 qui se prête à diverses réactions d'ouverture ou de réarrangement, initiées par la grande réactivité de son sommet 2.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 433 (1981).

L'action du dicétène sur les composés possédant un enchaînement imine se traduit par une cycloaddition 1,4 qui fournit des dihydro-2,3 méthyl-6 oxazine-1,3 ones-4, (**1**), (**1**) (**2**) (**3**) (**4**) et, éventuellement, des méthyl-6 oxazine-1,3 ones-4, (**2**), (**1**). Le même type de cyclisation est signalé avec les *N,N*-dialkylaminocyanamides, livrant des dialkyl-amino-2 méthyl-6 oxazine-1,3 ones-4, (**2b**), (**5**) (Schéma 1).



- a $R = -C_6H_5$ (**1**)
 b $-NR''_2$ (**2**)
 c $-NHCOC_6H_5$ (présent travail)

Schéma 1

Pour notre part nous avons fait réagir le dicétène sur la benzoylcyanamide, qui pouvait se prêter à deux cycloadditions différentes. Nous avons observé la seule formation de benzoylamino-2 méthyl-6 oxazine-1,3 one-4, **2c**, à l'exclusion de l'autre isomère possible, l'imino-2 benzoyl-3 dihydro-2,3 méthyl-6 oxazine-1,3 one-4 (**1** avec $R, R' = =NH$ $R'' = C_6H_5CO-$).

La structure **2c** est établie d'après la fragmentation du produit en spectrométrie de masse et d'après la similitude de ses autres propriétés spectrales (ir; 1H rnm) avec celles du composé **2b** (**5**) voir partie expérimentale). La molécule **2c** a, par ailleurs, la possibilité d'exister sous plusieurs formes tautomères. Une confirmation de sa structure est

apportée par certaines de ses propriétés chimiques. Celles-ci découlent de la réactivité particulière de l'atome de carbone en position 2, centre d'un motif iso-urée. Il en résulte une aptitude remarquable de la molécule à se prêter à diverses transformations initiées par l'ouverture du cycle entre ses sommets 1 et 2 (Schéma 2). Une sensibilité de ce genre avait été observée avec le composé **2a** (**6**) (**7**) (**8**) et certains produits de structure voisine (**9**).

Cependant, dans le cas du composé **2c**, des réarrangements inattendus se sont produits, dûs au fait que le reste benzoylamino peut être impliqué à son tour dans la formation d'un nouveau cycle (**5,6**).

Un simple traitement au reflux de l'éthanol conduit avec un bon rendement à un produit de dégradation, **3**, ne renfermant plus le motif acétoacétyle, et identifié avec la *N*-benzoyl *O*-éthyl iso-urée (**10**). En milieu hydroalcoolique acide, à 80°, l'oxazinone en s'ouvrant fournit la *N*₁-benzoyl *N*₂-(oxo-3 butyryl) urée (**4**).

Le réarrangement du composé **2c** en produits ayant une structure d'acétyl-5 *1H*-pyrimidinone-4 (**5,6**) est provoqué par certains réactifs nucléophiles. L'obtention de ce nouveau cycle est expliquée par l'ouverture de l'oxazinone, après attaque de son sommet 2, suivie de la condensation du carbonyle du groupe benzoylamino sur le méthylène actif de la chaîne acétoacétyle. La structure résultante est analogue à celle des produits obtenus par action du dicétène sur des composés renfermant un enchaînement diazadiène (**11**) (**12**).

Ainsi l'isomérisation en acétyl-5 phényl-6 *1H,3H*-pyrimidinedione-2,4 (**5**), est réalisée par traitement à 60° par une solution aqueuse de carbonate de sodium. De façon similaire la transformation en acétyl-5 diméthyl-amino-2 phényl-6 *1H*-pyrimidinone-4 (**6**), est effectuée par action de la diméthylamine dans l'éthanol à 10°.

Par contre, l'ammoniaque agissant dans l'éthanol à température ambiante ne donne pas lieu à ce réarrangement. Le produit de la réaction, isolé avec un rendement moyen, est la benzoylamino-2 méthyl-6 *1* ou *3H*-pyrimidinone-4 (**7**), dont la structure découle de l'examen de ses caractéristiques spectrales, et de la comparaison de celles-ci avec celles du produit préparé par une toute autre voie (**13**).

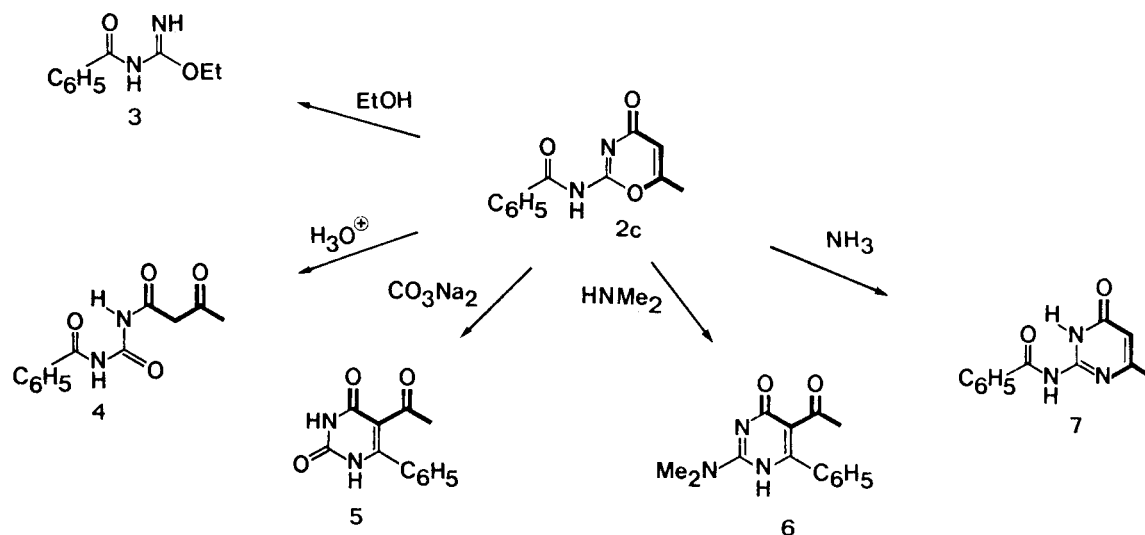


Schéma 2

Conclusion.

L'atome d'azote porteur d'hydrogène de la benzoyl-cyanamide n'est pas impliqué dans la réaction avec la dicétène. La cycloaddition 1,4 qui se produit concerne uniquement le groupe nitrile.

Le sommet 2 de l'oxazine-1,3-one-4 (2c) obtenue présente une sensibilité particulière, puisqu'avec des conditions relativement douces il est possible d'accéder soit à des produits d'ouverture, soit à des produits de recyclisation résultant de la condensation du carbonyle du reste benzoylé avec le méthylène de la chaîne acétoacétyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Grubb and Parsons (Spectromaster), les spectres de rmn sur appareil Varian A 60 A, Bruker WP 60 ou WH 90, les spectres de masse sur appareil à double focalisation CEC-110C (potentiel d'ionisation 70 eV).

En rmn les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne et les constantes de couplage J en hertz. Les abréviations s, d, t, q, m, et l correspondent à singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet et large.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques préparées Kieselgel 60F₂₅₄ (épaisseur 0,25 mm) (Merck).

Nous remercions vivement Messieurs V. Delaroff, R. Smolik, B. Kemis, D. Jovanovic, Madame N. Dupuy et Mademoiselle J. Fabian pour leur participation dans la réalisation et l'interprétation des spectres.

Benzoylamino-2 méthyl-6,4H-oxazine-1,3 one-4 (2c).

Dans un ballon tricol de 6l (auquel peut être adapté un bain réfrigérant à -20°) sont introduits: 1,6l toluène; 146 g (1 mole) benzoyl-cyanamide (14); 15 g (0,13 mole) diazabicyclo[222]octane; 84 g = 80 ml (1 mole) dicétène fraîchement distillé.

Le mélange est agité d'abord sans refroidissement. La température s'élève de 20° à 40° en 35 minutes, de 40° à 50° en 5 minutes et de 50° à 55° en 1 minute. Le bain réfrigérant est alors utilisé et la température est

maintenue à 55°-58° pendant 45 minutes. Ensuite 80 g de noir animal sont ajoutés et la solution est filtrée à chaud. Le filtrat est refroidi à -10° et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éthanol, puis à l'éther. Après séchage 148 g (64%) de 2c sont recueillis, cristaux jaunes, $F = 163^\circ$; chromatographie sur couche mince; élution: cyclohexane 1, acétone 1, chloroforme 1; $R_f = 0,35$; spectre de masse m/e (%): 230 (98) (M⁺), 153 (14), 147 (7), 105 (100), 77 (53); ir (chloroforme): ν 1725, 1670, 1620-1633, 1597, 1488. cm^{-1} ; ¹H rmn (ppm., deutériochloroforme);

	2c	2b d'après (5)
-CH ₃ en 6	2,30 (d, J ≤ 0,5 Hz) (15)	2,15 (d, J = 1 Hz)
-H en 5	5,87 (q, J ≤ 0,5 Hz) (15)	5,72 (q, J = 1 Hz)
	7,2-7,6 (m, 3H)	} (COC ₆ H ₅) 3,12 (s, 6H) (NMe ₂)
autres	8,1-8,4 (m, 2H)	
	12,5 (1H, échangeable par D ₂ O)	

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₂O₃: C, 62,6; H, 4,5; N, 12,2. Trouvé: C, 62,5; H, 4,5; N, 11,9.

N-Benzoyl O-éthyl isourée (3).

Une solution de 4,6 g (0,02 moles) de 2c dans 75 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 2 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous vide et les 5 g d'huile recueillis sont chromatographiés sur 150 g de silice (Kieselgel 60; 0,040-0,063 mm) avec le mélange éluant cyclohexane 7, acétate d'éthyle 3. Les éluats concentrés livrent 3,4 g (89%) de 3, $F = 74^\circ$ [lit (10) $F = 74-75^\circ$]; chromatographie sur couche mince; élution cyclohexane 7, acétate d'éthyle 3; $R_f = 0,04$; (ir chloroforme): ν 3482, 3280, 1627, 1620, 1597, 1504 cm^{-1} ; rmn (ppm; deutériochloroforme): δ 1,37 (t, J = 7 Hz), 4,49 (q, J = 7 Hz) (-OC₂H₅); 7,3-7,5 (m, 3H), 8,1-8,4 (m, 2H) (COC₆H₅); spectre de masse m/e (%): 192 (17) (M⁺), 164 (2,5), 163 (1,3), 148 (6), 147 (12), 105 (65), 87 (34), 77 (100).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₂N₂O₂: C, 62,5; H, 6,3; N, 14,6. Trouvé: C, 62,3; H, 6,3; N, 14,6.

N₁-benzoyl N₂-(oxo-3 butyryl) urée (4).

Un mélange de 5 g (0,022 moles) de 2c, 20 ml d'eau et 10 ml d'acide chlorhydrique 12N est agité et chauffé à 80° pendant 9 minutes. Puis la dissolution est obtenue par addition, à 80°, de 30 ml d'éthanol, et la solution est filtrée à chaud. Des cristaux se forment au refroidissement; ils sont essorés et séchés, et fournissent 4 g (74%) de 4, $F = 166^\circ$; ir

(chloroforme): ν 3410, 3220, 1770, 1730, 1690, 1630, 1583, 1510, 1492 cm^{-1} ; rmn (ppm; deutériochloroforme): δ 2,22 (s, $-\text{CH}_3$); 3,88 (s, $-\text{CH}_2$); 7,3-7,5 (m, 3H), 8,1-8,3 (m, 2H) (COC_6H_5); 11,1, 11,5 (H mobiles); spectre de masse m/e (%): 248 (7) (M^+), 206 (15), 168 (8), 164 (24), 147 (8), 127 (4), 122 (8), 121 (17), 105 (100), 77 (80), 43 (31).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 58,1; H, 5,2; N, 11,3. Trouvé: C, 57,9; H, 4,8; N, 11,2.

Acétyl-5 phényl-6 1*H*,3*H*-pyrimidinedione-2,4 (5).

Dans un ballon tricol de 11 sont introduits 57 g (0,248 moles) de **2c**, 750 ml d'eau et 28 g (0,26 moles) de carbonate de sodium. Le mélange est agité et porté à 60° et l'insoluble est aussitôt essoré. Le filtrat, placé dans un erlenmeyer de 11, est agité ensuite pendant 72 heures. Puis le pH est amené à 7 par addition d'acide chlorhydrique 12*N*. Le produit précipité est essoré, lavé à l'eau et séché. Il fournit 51 g (72%) de **5** qui sont recristallisés dans 950 ml méthanol (cristallisation: 56%); F = 258°; chromatographie sur couche mince; élution: chlorure de méthylène 1, acétone 1; Rf = 0,55; ir (nujol): ν , 3280, 1730, 1685, 1650, 1594, 1570, 1510, 1490. cm^{-1} ; rmn (ppm; DMSO- d_6): δ 2,33 (s, $-\text{CH}_3$); 7,48 (5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$); 11,5 (2H mobiles); spectre de masse m/e (%): 230 (43) (M^+), 229 (100), 215 (64), 186 (8), 104 (73), 77 (26).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62,6; H, 4,4; N, 12,2. Trouvé: C, 62,4; H, 4,5; N, 12,0.

Acétyl-5 diméthylamino-2 phényl-6 1*H*-pyrimidinone-4 (6).

Dans un ballon tricol de 0,51 muni d'une ampoule à introduction, 23 g (0,1 mole) de **2c** sont mis en suspension dans 200 ml d'éthanol absolu. Au mélange agité et refroidi à 10°, 44 g (0,97 moles) de diméthylamine sont ajoutés en 5 minutes. La solution obtenue est alors agitée pendant 16 heures à 10°. Elle est ensuite concentrée au quart, puis refroidie à 10° à nouveau. Le précipité formé est essoré, séché, lavé avec 20 ml d'éthanol et séché à nouveau. Il fournit 15 g (58%) de **6** F = 218°; chromatographie sur couche mince; élution: chlorure de méthylène 1, acétone 1, Rf = 0,65; ir (chloroforme): ν 1690, 1640, 1575-1600, 1510, 1487 cm^{-1} ; rmn (ppm; deutériochloroforme): δ 2,10 (s, $-\text{CH}_3$); 3,27 (s, 6H, NMe_2); 7,47 (5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$); spectre de masse m/e (%): 257 (60) (M^+), 242 (100), 129 (16), 104 (7), 71 (24).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 65,3; H, 5,9; N, 16,3. Trouvé: C, 65,3; H, 5,9; N, 16,2.

Benzoylamino-2 méthyl-6 1 ou 3*H*-pyrimidinone-4 (7).

Une suspension de 46 g (0,2 moles) de **2c** dans 260 ml d'éthanol, dans lequel ont été dissous 30 g d'ammoniac, est agitée à 20° pendant 16 heures. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est repris par 30 ml d'acide acétique à 80°. Après refroidissement 600 ml d'eau sont ajoutés et le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans 200 ml d'éthanol. Il fournit 15 g (23 %) de **7**, cristaux blancs, F = 196° [lit. (13) F = 198°]; rmn (ppm; deutériochloroforme): δ 2,17 (s, $-\text{CH}_3$); 6,00 (s, H5) 7,1-7,7 (m, 3H), 7,8-8,1 (m, 2H) (COC_6H_5); 11,0 (H mobiles); (ppm; DMSO- d_6): δ 2,21 (d, $|J| < 1$ Hz), ($-\text{CH}_3$); 5,93 (q, $|J| < 1$ Hz) (H5) 7,33-7,72 (m, 3H), 8,0-8,18 (m, 2H) ($-\text{COC}_6\text{H}_5$); 11,3 (2H mobiles) (15); spectre de masse m/e (%): 229 (57) (M^+), 201 (8), 152 (24), 105 (100), 77 (71).

L'action du brome sur le composé **7** conduit à un dérivé monobromé

dans le spectre de rmn duquel le signal correspondant à l'atome d'hydrogène en 5 a disparu.

Benzoylamino-2 bromo-5 méthyl-6 1 (ou 3*H*-pyrimidinone-4).

Une solution de 6,4 g (0,04 mole) de brome dans 15 ml d'acide acétique est ajoutée lentement à 20° à une solution de 9,2 g (0,04 mole) de **7** dans 50 ml d'acide acétique. Le résidu obtenu après évaporation de l'acide acétique est agité pendant 16 heures avec 300 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le précipité essoré, lavé à l'eau, séché sous vide, puis recristallisé dans 200 ml de méthanol, fournit 5,1 g (41 %) de dérivé bromé, aiguilles blanches, F = 224°; ir (nujol): ν , 3150, 1760 (faible), 1655-1665, 1645 (forte), 1610, 1580, 1505 cm^{-1} ; rmn (ppm; DMSO- d_6): δ 2,41 (s, $-\text{CH}_3$); 7,5-7,7 (m, 3H), 8,0-8,2 (m, 2H) ($-\text{COC}_6\text{H}_5$); 12,2 (H mobiles).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$: C, 46,8; H, 3,3; Br, 25,9; N, 13,6. Trouvé: C, 46,7; H, 3,4; Br, 26,0; N, 13,7.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

* New address: ROUSSEL MAESTRETTI Spa., 18 viale Gran Sasso 20131 Milano, Italy.

- (1) T. Kato et Y. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1334 (1967).
- (2) T. Kato, H. Yamanaka, Y. Yamamoto et M. Kondo, *J. Pharm. Soc. Japan*, **92**, 886 (1972).
- (3) T. Kato, Y. Yamamoto et M. Kondo, *Heterocycles*, **3**, 927 (1975).
- (4) I. Matsuda, S. Yamamoto et Y. Ishii, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1582 (1976).
- (5) R. Gompper et J. Stetter, *Tetrahedron Letters*, 233 (1972).
- (6) T. Kato, Y. Yamamoto et M. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1873 (1974).
- (7) T. Kato, Y. Yamamoto et M. Kondo, *Heterocycles*, **3**, 293 (1975).
- (8) Y. Yamamoto et Y. Azuma, *ibid.*, **6**, 1817 (1977); **9**, 185 (1978).
- (9) T. Kato, U. Izumi et N. Katagiri, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1475 (1978).
- (10) G. S. Skinner et H. C. Vogt, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5440 (1955).
- (11) T. Kato et S. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1542 (1974); *ibid.*, **23**, 225 (1975).
- (12) M. Sakamoto, K. Miyazawa et Y. Tomimatsu, *ibid.*, **25**, 3360 (1977).
- (13) M. Ruccia, N. Vivona et G. Cusmano, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 829 (1974).
- (14) A. F. Crowther, F. H. S. Curd et F. L. Rose, *J. Chem. Soc.*, 586 (1948).
- (15) Pour les couplages de type allylique où la constante est négative, la valeur absolue de celle-ci ($|J|$) a été indiquée.

English Summary.

Diketene and benzoylcyanamide give a 1,4 cycloaddition, in which the latter is involved only with the nitrile group. The reaction results in a 1,3-oxazin-4-one which is easily transformed by ring cleavage or rearrangement, both initiated by the high reactivity of the 2-carbon atom.