

Synthèse spécifique de pyrimidines. Formation concurrentielle de pyrimidines et de triazépines

J. Y. Mérour

Laboratoire de Chimie 4, U.E.R. de Sciences, Université d'Orléans,
45046 Orléans Cédex, France
Reçu le 8 Mars 1981

La condensation d'*ortho* aminoesters avec l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle conduit à des composés du type *ortho* (cyano-2' éthoxycarbonyl-2') vinylaminoester **1**. Ils subissent un déplacement nucléofuge du groupement cyanoacétate d'éthyle sous l'action de l'hydrazine ou de la méthylhydrazine pour donner exclusivement des composés de la famille des pyrimidines **3** ou **4**. Ces pyrimidines peuvent être mono ou di-acétylées. Par contre, l'action de l'orthoformiate d'éthyle ou de l'orthoacétate d'éthyle sur divers *ortho* amino-hydrizides donne un mélange de pyrimidines et de triazépines.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 1425 (1982).

De nombreuses méthodes de synthèse de triazépines ont été développées étant donné l'importance pharmacologique de cette famille de composés (1-3). Les synthèses de triazépines 1,3,4 one-5 ont été réalisées à partir d'*ortho* aminobenzohydrizides et d'orthoesters (4-6) ou à partir d'antranilate de méthyle traité tout d'abord par l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle puis par l'hydrazine (7).

La validité de ces deux méthodes de synthèse a été contestée dans certains cas (8,9) où des amino-3 (3*H*) quinazolines-4 (diversement substituées) sont obtenues plutôt

que les triazépines isomères.

Tous ces travaux ont été réalisés en série aromatique en se limitant à des benzènes diversement substitués et en utilisant uniquement l'hydrazine. Nous avons étudié de façon détaillée ces deux méthodes de synthèse en partant de substrats hétérocycliques ou homoaromatiques et en nous préoccupant de déterminer les facteurs qui régissent la cyclisation et l'orientent vers un cycle à 6 ou 7 chaînons (que nous appellerons respectivement pyrimidines et triazépines dans la suite de l'article).

Schéma 1

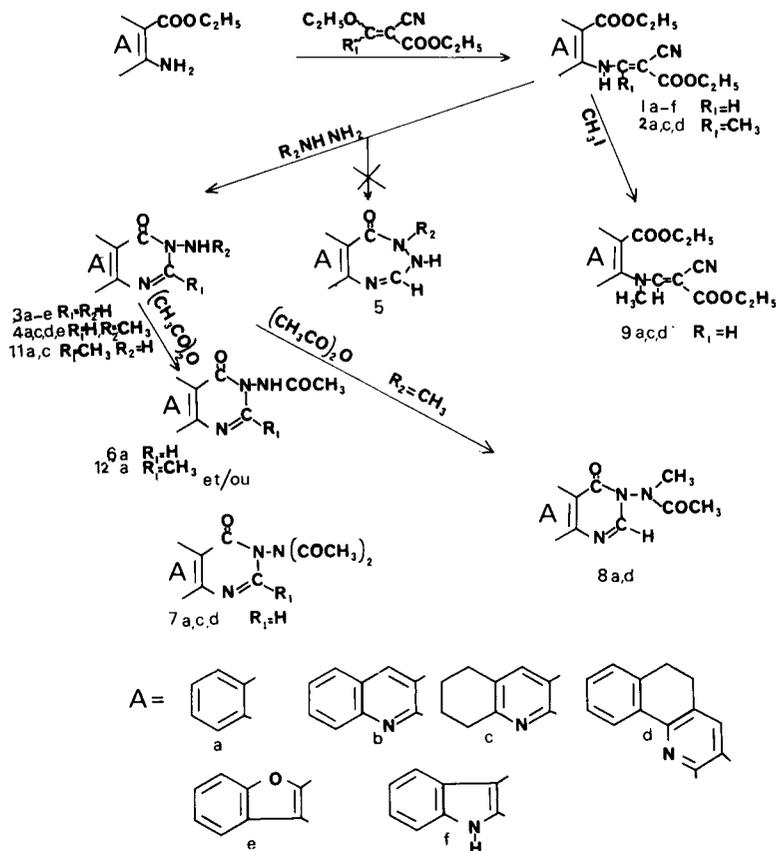
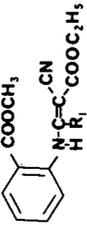
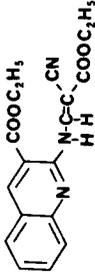
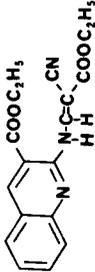
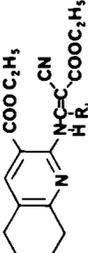
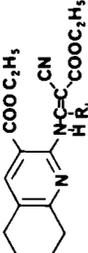
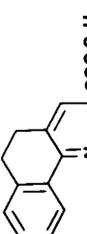
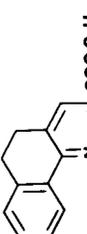
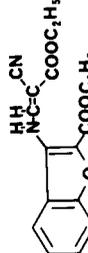
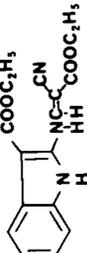


Tableau I

	Rdt %	F	Rmn	Formule	Analyse Élémentaire			
					Calculé	Trouvé		
					C	H	N	
 $R_1 = H$ 1a	72	114°	8,48 (d) =C-H	$C_{14}H_{14}N_2O_4$	61,29	5,15	10,22	
			<i>E</i>					11,47 (d) N-H
 $R_1 = CH_3$ 2a	52	128°	2,30 (d) =C-CH ₃	$C_{15}H_{16}N_2O_4$	62,48	5,60	9,72	
								12,20 (s) N-H
 $R_1 = H$ 1b	90	185°	9,21 (d) =C-H	$C_{10}H_{11}N_3O_4$	63,69	5,05	12,39	
			<i>E</i>					11,35 (d) N-H
 $R_1 = H$ 1c	72	190°	9,23 (d) =C-H	$C_{10}H_{11}N_3O_4$	62,95	6,17	12,24	
			<i>E</i>					11,25 (d) N-H
 $R_1 = CH_3$ 2c	37	122°	2,75 (s) =C-CH ₃	$C_{19}H_{23}N_3O_4$	63,83	6,49	11,76	
			<i>Z</i>					12,95 (d) N-H
 $R_1 = H$ 1d	69	180°	9,30 (d) =C-H	$C_{23}H_{21}N_3O_4$	67,49	5,41	10,74	
			<i>E</i>					11,45 (d) N-H
 $R_1 = CH_3$ 2d	65	150°	8,90 (d) =C-H	$C_{23}H_{23}N_3O_4$	68,12	5,72	10,37	
			<i>Z</i>					13,50 (d) N-H
 $R_1 = H$ 1e	75	185°	8,20 (d) =C-H	$C_{17}H_{16}N_3O_5$	62,17	4,92	8,54	
								11,97 (d) N-H
 $R_1 = H$ 1f	55	262°	8,60 (d) CH	$C_{17}H_{17}N_3O_4$	62,36	5,24	12,84	
								12,20 (d) N-H
			12,77 (m) N-H indole					

Les spectres de rmn sont réalisés dans le deutériochloroforme (sauf pour le composé **1f** (DMSO-*d*₆)) avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. La constante de couplage du proton éthylénique avec l'hydrogène porté par l'azote est égale à 14 Hz.

En infra-rouge, tous ces composés présentent entre autre la bande de vibration $\nu C\equiv N$ à 2200 cm^{-1} .

Déplacement nucléofuge de cyanoacétate d'éthyle: synthèse de pyrimidines.

Divers *ortho* aminoesters sont opposés à l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle ($R_1 = H$) dans le xylène à reflux pour conduire aux composés **1** (tableau I) selon le schéma 1.

Les composés **1** ($R_1 = H$) sont obtenus sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* de solubilité différente (l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle de départ est lui-même un mélange d'isomères *E,Z*). Pour les composés **1**, l'isomère de configuration *E*, généralement le moins soluble, est obtenu pur tandis que l'isomère de configuration

Tableau 2

Composé	F	rdt %	rnm (a)	M ⁺ (m/e)	ir cm ⁻¹			Formule	Analyse Élémentaire					
					NH ₂	C=O	C=N		Calculé			Trouvé		
								C	H	N	C	H	N	
3a	214	94	5,80 (s) N-NH ₂ (b) 8,30 (s) N=CH		3310 3140	1670	1630	C ₈ H ₇ N ₃ O	59,61	4,38	26,08	59,84	4,45	26,07
3b	>260	65	insoluble		3320 3150	1675	1610	C ₁₁ H ₈ N ₄ O	62,24	3,80	26,41	62,18	3,75	26,23
3c	249	89	5,80 (s) NH ₂ (b), 8,20 (s) =CH, 8,45 (s) N=CH	216	3315 3135	1675	1610	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	61,08	5,60	25,92	61,15	5,62	25,70
3d	>260	85	insoluble	264	3300 3195	1650		C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	68,16	4,58	21,21	68,09	4,69	21,32
3e	260	29	6,05 (s) NH ₂ (b) 8,50 (s) N=CH	201	3285 3175	1700	1610	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₂	59,69	3,51	20,89	59,51	3,32	20,59
11a	145	45	6,45 (s) NH ₂ (b) 2,55 (s) =C-CH ₃	175	3280 3180	1670	1620	C ₉ H ₉ N ₃ O	61,69	5,18	23,99	61,41	5,03	23,92
11c	>260	42	5,55 (s) NH ₂ (b) 2,66 (s) =C-CH ₃ 8,05 (s) =C-H ₃		3320 3160	1665		C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62,58	6,13	24,34	62,83	6,33	24,07
4a (c)	110	36	2,82 (d) NH-CH ₃ , J = 6 6,58 (q) N-H 8,35 (s) N=CH		3220	1675	1650	C ₉ H ₉ N ₃ O	61,69	5,18	23,99	61,82	5,22	23,72
4c	159	34	3,00 (d) NH-CH ₃ , J = 6 6,50 (q) N-H (b) 8,25 (s) N=CH 8,60 (s) =CH ₃	230	3305	1675		C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62,58	6,13	24,34	62,31	5,95	24,07
4d	226	31	2,80 (d) NH-CH ₃ , J = 6 6,19 (q) NH- (b) 8,30 (s) } N=CH 8,48 (s) } et =CH ₃	278	3310	1675		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,04	5,07	20,14	69,09	5,00	20,27
4e	156	27	2,80 (d) NH-CH ₃ , J = 6 6,65 (q) NH- (b) 8,48 (s) N=CH	215	3290	1680	1620	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂	61,38	4,22	19,53	61,27	4,18	19,45

(a) Rmn; voir tableau 1; spectres dans le deutériochloroforme pour les composés **3** et dans le DMSO-d₆ pour les composés **4** et **11**. (b) Hydrogènes échangeables à l'eau lourde. (c) Composés déjà connus; (**3a**) références (7, 9, 13); (**4a**) référence (12).

Z est toujours accompagné de l'isomère de configuration *E*. L'attribution des structures *E* et *Z* a été faite en utilisant la différence de déplacement chimique de l'hydrogène éthylénique pour les deux isomères. Dans l'isomère *E* le groupement éthoxycarbonyl qui est *cis* par rapport à l'hydrogène déblinde beaucoup plus cet hydrogène que dans l'isomère *Z*. L'influence du groupement cyano est voisine pour les deux isomères, (ces déplacements chimiques ont aussi pu être calculés avec la formule de Pascual (10)). D'autre part, l'échange par l'eau lourde du N-H est

instantané pour l'isomère *E* (11). Nous n'avons pas pu attribuer sans ambiguïté pour les composés **1e** et **1f** de configuration *E* ou *Z* pour le seul isomère isolé.

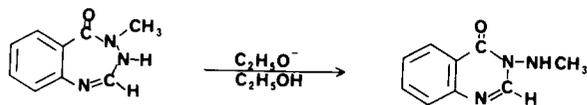
Les composés **1** (purs ou sous forme de mélange d'isomères) traités par l'hydrazine ou la méthylhydrazine dans l'éthanol conduisent aux composés **3** ou **4** qui possèdent une structure cyclique à 6 chaînons avec un groupement amino ou *N*-méthylamino comme substituant sur l'azote de la fonction lactame.

L'utilisation de la *N,N*-diméthylhydrazine avec le com-

posé **1a** conduit à la transformation du groupement ester aromatique méthylique en groupement hydrazide, ce qui semble confirmer une attaque initiale sur le groupement ester aromatique.

L'emploi de la méthylhydrazine conduit à la pyrimidine **4** résultant de l'attaque de la fonction ester par l'azote non substitué. Ainsi le composé cyclique à 6 chaînons est obtenu et non la triazépine **5**; (par exemple le composé **1e** conduit au composé **4e**).

Un réarrangement de composés triaz  piniques en milieu basique a d  j été signalé (11).



La formation des composés pyrimidiniques **4** pourraient ainsi s'interpréter par une attaque initiale de l'ester par l'azote méthylé de la méthylhydrazine suivie d'un réarrangement en présence de l'excès de méthylhydrazine; toutefois, en travaillant en stoechiométrie de la méthylhydrazine, les composés pyrimidiniques **4** sont toujours obtenus.

Nous n'avons pu obtenir de composés **3f** et **4f** (un composé voisin, obtenu par une autre voie, a été décrit (20)).

Les composés **3** ou **4** sont aussi obtenus en employant l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle à la place de l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle.

La structure pyrimidinique des composés du type **3**, **4** est établie à partir des caractéristiques de leur spectre de r  mn.

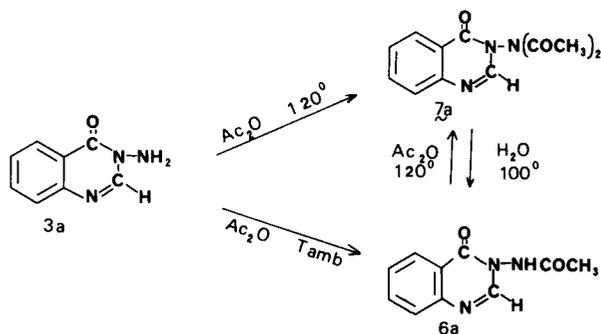
Dans les composés **4**, le méthyle présente un doublet et l'hydrogène sur l'azote donne un quadruplet tandis que pour une structure triaz  pinique **5**, le méthyle r  sonnerait sous forme de singulet et l'hydrogène fixé sur l'azote sous forme de doublet; d'autre part l'hydrogène fixé sur l'azote du composé **4a** est plus blindé que celui d'une structure triaz  pinique **5a** [6,58 ppm pour NH dans **4a** contre 8,65 ppm dans la dihydro-3,4 méthyl-4 benzotriazépine-1,3,4 (5H) one-5 (**5a**) (12)].

Si on fait réagir le cyano-2 éthoxy-3 butène-2 oate d'éthyle sur les *ortho* aminoesters, les composés **2** sont obtenus ($R_1 = \text{CH}_3$). Par traitement avec l'hydrazine ils conduisent aux composés pyrimidiniques **11**.

La présence du groupement amino dans les composés **3**, **4**, **11** permet l'acétylation par l'anhydride acétique pur ou par le mélange anhydride acétique pyridine. Il n'y a pas d'isomérisation du cycle pyrimidinique en présence de pyridine.

Si la réaction d'acétylation est effectuée à 120   dans l'anhydride acétique, le composé diacétylé **7a** est obtenu à partir du composé **3a** tandis qu'à température ambiante, le composé monoacétylé **6a** est obtenu. Le passage du

composé **6a** au composé **7a** se fait par chauffage dans l'anhydride acétique à 120   tandis que le composé **6a** est obtenu par hydrolyse à 100   du composé **7a**. Si on



laisse plusieurs jours à température ambiante la réaction d'acétylation, un mélange de composés **6a** et **7a** est obtenu.

Avec les pyrimidines **4** ($R_2 = \text{CH}_3$) et **11** ($R_1 = \text{CH}_3$), on a toujours une réaction de monoac  tylation.

L'action d'autres hydrazines comme la *N,N*-diméthylhydrazine et la *N*-méthyl *N'*-méthylhydrazine sur les composés **1** ne nous a pas permis d'obtenir de pyrimidines ou de triazépines.

Le *N*-m  thylantranilate de méthyle ne réagit pas sur l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle (24 heures à 130  ). Cependant, les composés **1a,c,d** peuvent être *N*-méthylés par l'iodure de méthyle en présence d'hydrure de sodium pour conduire aux composés **9a,c,d**. Ces derniers, en présence d'hydrazine ou de méthylhydrazine, conduisent à des produits de dégradation.

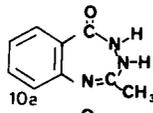
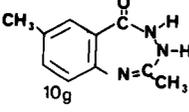
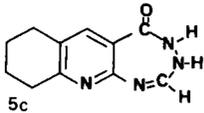
En conclusion, toutes les tentatives pour obtenir des triazépines par la méthode précédente ont échoué. L'emploi d'hydrazines différentes, de groupes partants divers ainsi que la méthylation de l'azote du composé **1** conduisent toujours à des pyrimidines.

Action de l'orthoformiate d'éthyle et de l'orthoacétate d'éthyle sur des *ortho* aminohydrazides; formation de pyrimidines et de triazépines.

L'action de l'orthoformiate d'éthyle ou de l'orthoacétate d'éthyle sur divers *ortho* aminohydrazides conduit à des mélanges de pyrimidines et de triazépines, ce qui n'a jamais été encore montré à notre connaissance. Toutes les études précédentes (4,6) de cyclisation concernaient des hydrazides monoalkylés sur l'azote 1.

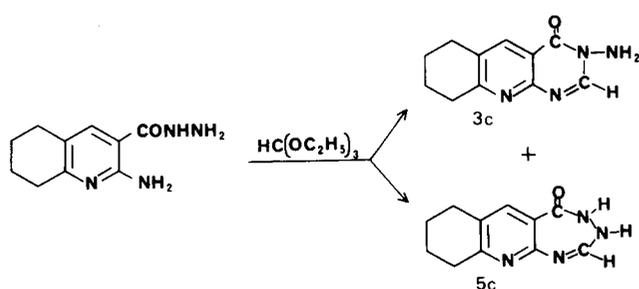
Lorsque nous avons fait réagir l'amino-2 benzohydrazide avec l'orthoformiate d'éthyle, l'amino-3 (3H) quinazolinone-4 (**3a**) est obtenue. Ce composé est identique à celui obtenu par action de l'hydrazine sur le composé **1a** (nous n'avons pas isolé, contrairement à Vincent (14), d'  thoxym  thyl  neamino-3 dihydro-3,4 quinazolinone-4 comme intermédiaire). Ce composé **3a** a d  j été synthétisé par cette voie par Peet (9). De même, en utilisant

Tableau 3

	F	rdt	rmn	Formule	Analyse Élémentaire					
					Calculé			Trouvé		
					C	H	N	C	H	N
	205	40%	1,90 (s) C-CH ₃ 8,05 (s) N-H (a) 9,25 (s) N-H (a)	C ₉ H ₉ N ₃ O	61,69	5,18	23,99	61,56	5,12	23,87
	200	20%	1,90 (s) N=C-CH ₃ 2,15 (s) Ar-CH ₃ 7,85 (s) N-H (a) 9,05 (s) N-H (a)	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	63,46	5,86	22,22	63,39	5,80	22,07
	260	25%	6,5 (d) N=C-H (5 Hz) 8,8 (d) N-H (a) 9,8 (s) N-H (a)	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	61,08	5,60	25,92	61,22	5,67	26,11

rmn; voir tableaux 1 et 2. Spectres dans le DMSO-d₆ avec quelques gouttes de deutériochloroforme. (a) Les hydrogènes sont échangeables avec l'eau lourde.

l' amino-2 méthyl-5 benzohydrizide, il se forme de façon similaire l' amino-3 méthyl-6 (3H) quinazolinone-4 (3g). Par contre, en utilisant l' amino-2 tétrahydro-5,6,7,8 quinoléinecarbohydrazide-3, un mélange de pyrimidine 3c (25 à 30%) et de triazépine 5c (50 à 45%) est obtenu. Ils ont même masse molaire (M = 216). Le composé 3c est plus soluble dans l'éthanol que le composé 5c.

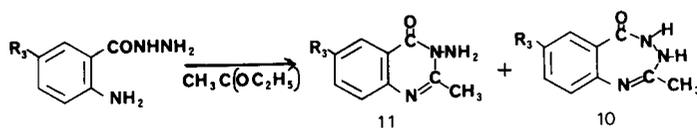


L'action de l' amino-2 benzohydrizide sur l'orthoacétate d'éthyle conduit, selon les conditions expérimentales, à un mélange d' amino-3 méthyl-2 (3H) quinazolinone-4 (11a) et de dihydro-3,4 méthyl-2 benzotriazépine-1,3,4 (5H) one-5 (10a). Leur solubilité différente permet une séparation par cristallisation fractionnée; en travaillant avec un excès d'orthoacétate d'éthyle on favorise la formation du composé 10a qui présente, en rmn, un méthyle plus blindé, 1,90 ppm contre 2,55 ppm pour le composé 11a; par contre les hydrogènes fixés sur l'azote sont déblindés dans le composé 10a, 8,05 et 9,25 ppm contre 6,45 ppm dans le composé 11a.

Le composé 11a est identique au composé obtenu par cyclisation du composé 2a avec l'hydrazine. Le composé 11a peut être monoacétylé pour donner le composé 12a. Il peut être monométhylé par l'iodure de méthyle en excès dans le diméthoxyéthane en présence d'hydrure de so-

dium pour conduire à la méthyl-2 méthylamino-3 (3H) quinazolinone-4 (13) identique au composé obtenu par Peet selon une autre voie (5).

Le composé 10a peut aussi être méthylé pour conduire, entre autre à la dihydro-3,4 diméthyl-2,4 benzotriazépine-1,3,4 (5H) one-5 (14) qui est identique au composé obtenu par Peet selon une autre voie (4).



En employant l' amino-2 méthyl-5 benzohydrizide (R₃ = CH₃), l'orthoacétate d'éthyle conduit au mélange de composés 10g et 11g. L'emploi de l' amino-2 tétrahydro-5,6,7,8 quinoléinecarbohydrazide-3 et d'orthoacétate d'éthyle fournit un mélange de triazépine 15c et de pyrimidine 11c. Ces deux composés, sous forme de mélange, sont uniquement identifiés par le déplacement chimique différent du groupement méthyle 2.66 ppm pour 11c et 1,95 ppm pour 15c, sous forme de singulet dans le DMSO-d₆. La très faible solubilité de ces composés n'a pas permis la détermination du pourcentage relatif des composés 11c et 15c.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infra-rouge sont enregistrés dans le bromure de potassium sur un appareil Perkin-Elmer 297. Les spectres de rmn sont obtenus avec un appareil Perkin-Elmer R24B. Les points de fusion ne sont pas corrigés et sont déterminés au banc Köfler. Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Varian Mat 311.

Les composés suivants ont été préparés selon les méthodes décrites: amino-2 éthoxycarbonyl-3 quinoléine (15); amino-2 éthoxycarbonyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 quinoléine (16); amino-2 éthoxycarbonyl-3 indole (17); amino-3 éthoxycarbonyl-2 benzofuranne (18). L' amino-2 éthoxycarbonyl-3 benzo[h] dihydro-5,6 quinoléine est préparé à partir de l'hydroxy-

méthylène-2 tétralone (19) selon un procédé analogue à Dornow (16).

Réaction de l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle sur les *ortho* aminoesters; obtention des composés **1**.

Méthode générale.

Dans 100 cm³ de xylène, 50 mmoles d'*ortho* aminoester et 55 mmoles d'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle sont ajoutées. Le mélange réactionnel est porté 2 heures 30 minutes au reflux puis refroidi. Le solide qui précipite est essoré (isomère *Z* pur) puis un volume égal d'éthanol est additionné aux eaux-mères. Le solide qui précipite après quelques minutes est essoré (mélange d'isomères *E* et *Z*). Les solides sont recristallisés dans un mélange benzène-éthanol.

Réaction du cyano-2 éthoxy-3 butène-2 oate d'éthyle sur les *ortho* aminoesters; obtention des composés **2**.

Méthode générale.

Elle est identique à celle décrite pour l'obtention des composés **1**.

Réaction de l'hydrazine sur les composés **1** et **2**; obtention des composés pyrimidiniques **3** et **11**.

Méthode générale.

Elle est analogue à celle de Podesva (7).

Réaction de la méthylhydrazine sur les composés **1**; obtention des composés pyrimidiniques **4**.

Méthode générale.

A 10 mmoles de composé **1** en suspension dans 20 cm³ d'éthanol sont ajoutées 25 mmoles de méthylhydrazine. On laisse agiter 24 heures à température ambiante; le mélange devient homogène. On évapore à sec pour obtenir une huile qui est reprise avec le minimum d'éthanol et qui cristallise après une nuit à -78°.

Réaction de monoacétylation des composés **3**, **4** ou **11**; obtention des composés **6**, **8** ou **12**.

Méthode générale.

A 5 mmoles de composé **3** ou **4** ou **11** sont ajoutés 25 cm³ d'anhydride acétique; on agite à température ambiante pendant 24 heures. Après évaporation sous vide le résidu est repris à l'eau; il y a précipitation. Le dérivé monoacétylé est recristallisé dans l'éthanol où il est peu soluble.

Acétylamino-3 (3*H*) quinazolinone-4 (**6a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,66 g (65%), F = 205°; ir: ν cm⁻¹ 3260 (NH), 1690, 1665 (C=O), 1605 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,10 (s, 3H, COCH₃), 8,15 (s, 1H, =CH), 11,20 (s, 1H, NH); spectre de masse: m/e 203 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₂: C, 59,09; H, 4,47; N, 20,69. Trouvé: C, 59,01; H, 4,39; N, 20,71.

(*N*-acétyl *N*-méthylamino)-3 (3*H*) quinazolinone-4 (**8a**) (12).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,82 g (75%), F = 125°; ir: ν cm⁻¹ 1690, 1675 (C=O), 1650 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,96 et 2,35 (s, 3H, COCH₃), 3,40 et 3,58 (s, 3H, NCH₃). Les composés **8a** et **8d** se présentent comme un mélange de deux conformères qui donnent deux signaux de résonance différents pour le méthyle du groupement acétyl et le méthyle sur l'azote (14). A 37°, les conformères de **8a** sont dans un rapport 2,4/1.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃O₂: C, 60,81; H, 5,11; N, 19,35. Trouvé: C, 61,06; H, 5,05; N, 19,14.

(*N*-acétyl *N*-méthylamino)-3 tétrahydro-3,4,6,7 oxo-4 benzo[*h*] pyrimido[4,5-*b*]quinoléine (**8d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 1,12 g (70%), F = 224°; ir: ν cm⁻¹ 1700, 1680 (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,95 et 2,35 (s, 3H, COCH₃), 3,40 et 3,55 (s, 3H, NCH₃); rapport des conformères 2,5/1; spectre de masse: m/e 320 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₆N₄O₂: C, 67,47; H, 5,04; N, 17,50. Trouvé: C, 67,68; H, 5,19; N, 17,61.

Acétylamino-3 méthyl-2 (3*H*) quinazolinone-4 (**12a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,85 g (78%), F = 156°; ir: ν cm⁻¹ 3260 (large, NH), 1690 (C=O), 1615 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,10 (s, 3H, COCH₃), 2,50 (s, 3H, =CCH₃), 10,5 (m, 1H, NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃O₂: C, 60,81; H, 5,11; N, 19,35. Trouvé: C, 60,64; H, 5,04; N, 19,19.

Acétylamino-3 diméthyl-2,6 (3*H*) quinazolinone-4 (**12g**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,59 g (51%), F = 114°; ir: ν cm⁻¹ 3160 (NH), 1690, 1665 (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,10 (s, 3H, COCH₃), 2,38 (s, 3H, N=CCH₃), 2,28 (s, 3H, ArCH₃), 11,0 (s, 1H, NH).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₃N₃O₂: C, 62,31; H, 5,67; N, 18,18. Trouvé: C, 62,07; H, 5,52; N, 18,24.

Réaction de diacétylation des composés **3**; obtention des composés **7**.

Méthode générale.

A 20 cm³ d'anhydride acétique sont ajoutées 5 mmoles de composé **3**. Le mélange est porté à 120° pendant 1 heure. On évapore à sec puis on reprend à l'eau; on obtient une huile qui cristallise. Le solide est recristallisé dans l'éthanol.

Diacétylamino-3 (3*H*) quinazolinone-4 (**7a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,99 g (81%), F = 116°; ir: ν cm⁻¹ 1730, 1720, 1700, 1690 (C=O), 1605 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,40 (s, 6H, COCH₃), 8,40 (s, 1H, =CH); spectre de masse: m/e 245 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁N₃O₄: C, 58,76; H, 4,52; N, 17,14. Trouvé: C, 58,62; H, 4,37; N, 17,08.

Diacétylamino-3 hexahydro-3,4,6,7,8,9 oxo-4 pyrimido[4,5-*b*]quinoléine (**7c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 1,23 g (82%), F = 210°; ir: ν cm⁻¹ 1750, 1730, 1700 (C=O), 1600 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,40 (s, 6H, COCH₃), 8,25 (s, 1H, =CH), 8,45 (s, 1H, N=CH); spectre de masse m/e 300 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₆N₄O₅: C, 59,98; H, 5,37; N, 18,66. Trouvé: C, 59,87; H, 5,45; N, 18,75.

Diacétylamino-3 benzo[*h*] tétrahydro-3,4,6,7 oxo-4 pyrimido[4,5-*b*]quinoléine (**7d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 1,48 g (85%), F = 265°; ir: ν cm⁻¹ 1740, 1725, 1690 (C=O); spectre de masse: m/e 348 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆N₄O₅: C, 65,49; H, 4,63; N, 16,09. Trouvé: C, 65,41; H, 4,41; N, 16,27.

Le passage du dérivé monoacétylé **6a** au dérivé diacétylé **7a** se fait par chauffage dans l'anhydride acétique (20 cm³ pour 5 mmoles de **6a**) à 120° pendant 1 heure. De même, le passage du composé **7a** au composé **6a** se fait par chauffage dans l'eau (30 cm³ d'eau pour 5 mmoles de **7a**) à 100° pendant 1 heure.

Réaction de l'orthoformiate d'éthyle sur les *ortho* aminohydrazides.

Amino-3 (3*H*) quinazolinone-4 (**3a**).

Ce composé est préparé selon (9).

Amino-3 hexahydro-3,4,6,7,8,9 oxo-4 pyrimido[4,5-*b*]quinoléine (**3c**) et hexahydro-3,4,7,8,9,10 quinoleino [2,3-*f*]triazépine-1,3,4 (5*H*) one-5 (**5c**).

A 10 mmoles de l'amino-2 hydrazinocarbonyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 quinoléine dans 100 cm³ d'éthanol sont ajoutés 11 mmoles d'orthoformiate d'éthyle. Le mélange est porté 10 heures à reflux; après refroidissement, un solide blanc **5c** est essoré; rendement de 1,01 g (47%), F = 260°. La solution est concentrée à 25 cm³ environ pour donner un solide jaune **3c** avec un rendement de 0,54 g (25%), F = 245°. Le composé **5c** absorbe en ir: ν cm⁻¹ 3260 (NH), 1665 (C=O), 1615 (C=N); spectre de masse: m/e 216 (M⁺).

Réaction de l'orthoacétate d'éthyle sur l'amino-2 benzohydrazide.

Amino-3 méthyl-2 (3*H*) quinazolinone-4 (**11a**) et dihydro-3,4 méthyl-2 benzotriazépine-1,3,4 (5*H*) one-5 (**10a**).

A 10 mmoles d' amino-2 benzohydrazide sont ajoutées 40 mmoles d' orthoacétate d'éthyle dans 50 cm³ d'éthanol. Le mélange est porté 16 heures à reflux. Après refroidissement on concentre à moitié et on met une nuit à -20°; on essore le précipité qui est lavé au chloroforme. On obtient un composé jaune **10a**, recristallisable dans l'éthanol, avec un rendement de 0,70 g (40%), F = 205°. Les eaux-mères sont concentrées à sec et reprisent avec un peu d'éthanol pour donner un composé blanc **11a**, recristallisable dans l'éthanol, avec un rendement de 0,25 g (15%), F = 145°.

Le composé **10a** absorbe en ir: ν cm⁻¹ 3280 (NH), 1675, 1645 (C=O), 1610 (C=N); spectre de masse: m/e 175 (M⁺).

Réaction de l'orthoacétate d'éthyle sur le méthyl-5 amino-2 benzohydrazide. Amino-3 diméthyl-2,6 (3H) quinazolinone-4 (**11g**) et diméthyl-2,7 dihydro-3,4 benzotriazépine-1,3,4 (5H) one-5 (**10g**).

Même mode opératoire qu'avec l' amino-2 benzohydrazide.

Le composé **10g** est obtenu avec un rendement de 0,38 g (20%), F = 200°; ir: ν cm⁻¹ 3280 (NH), 1690 (C=O), 1615 (C=N).

Le composé **11g** est obtenu avec un rendement de 0,21 g (11%), F = 170°; ir: ν cm⁻¹ 3280, 3180 (NH₂), 1665 (C=O), 1625 (C=N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 2,15 (s, 3H, =CCH₃), 2,50 (s, 3H, ArCH₃), 6,30 (s, 2H, NH₂).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₁N₃O: C, 63,46; H, 5,86; N, 22,22. Trouvé: C, 63,58; H, 5,89; N, 22,13.

N-Méthylation des composés 1.

Sur une suspension de 11 mmoles d'hydrure de sodium refroidie par un bain de glace sont ajoutées goutte à goutte sous azote en 45 minutes, 10 mmoles du composé **1** dissous dans 35 cm³ de diméthoxyéthane; 12 mmoles d'iodure de méthyle sont ensuite additionnées et le mélange est agité 10 heures à température ambiante puis hydrolysé. On extrait au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de magnésium; le solvant est évaporé pour donner un solide blanc **9** qui est recristallisé dans l'éthanol.

[[Cyano-2' éthoxycarbonyl-2') vinyl] méthylamino-2 benzoate de méthyle (**9a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 2,16 g (75%), F = 146°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,30 (s, 3H, NCH₃), 7,75 (s, 1H, =CH).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₆N₂O₄: C, 62,48; H, 5,60; N, 9,72. Trouvé: C, 62,57; H, 5,68; N, 9,69.

[[Cyano-2' éthoxycarbonyl-2') vinyl] méthylamino-2 éthoxycarbonyl-3 tétrahydro-5,6,7,8 quinoléine (**9c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 2,14 g (60%), F = 108°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,68 (s, 3H, NCH₃), 7,85 (s, 1H, =CH), 7,95 (s, 1H, =CH).

Anal. Calculé pour C₁₅H₂₃N₃O₄: C, 63,83; H, 6,49; N, 11,76. Trouvé: C, 63,68; H, 6,27; N, 11,55.

[[Cyano-2' éthoxycarbonyl-2') vinyl] méthylamino-2 éthoxycarbonyl-3 benzo[h] dihydro-5,6 quinoléine (**9d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 3,04 g (75%), F = 160°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,76 (s, 3H, NCH₃), 7,95 (s, 1H, =CH), 8,05 (s, 1H, =CH).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₃N₃O₄: C, 68,12; H, 5,72; N, 10,37. Trouvé: C, 68,30; H, 5,49; N, 10,59.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) L. H. Sternbach, "The benzodiazépines", Raven Press, New York, 1973, pp 1-27.
- (2) H. Kohl, P. D. Desai, A. N. Dohadwalla et N. J. Desouza, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 834 (1974).
- (3) N. P. Peet et S. Sunder, *J. Org. Chem.*, **40**, 1909 (1975).
- (4) S. Sunder, N. P. Peet et D. L. Trépanier, *ibid.*, **41**, 2732 (1976).
- (5) N. P. Peet, S. Sunder et R. J. Cregge, *ibid.*, **41**, 2733 (1976).
- (6) R. W. Leiby et N. D. Heindel, *ibid.*, **41**, 2736 (1976).
- (7) C. Podesva, G. Kohan et K. Vagi, *Can. J. Chem.*, **47**, 489 (1969).
- (8) M. J. Kornet, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 834 (1973).
- (9) N. P. Peet, S. Sunder et D. L. Trépanier, *Indian J. Chem.*, **14b**, 701 (1976).
- (10) C. Pascual, J. Meir et W. Simon, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 164 (1966).
- (11) F. Gomez Contreras, T. Manzano et P. Navarro, *Hétérocycles*, **14**, 769 (1980).
- (12) R. W. Leiby et N. D. Heindel, *J. Org. Chem.*, **42**, 161 (1977).
- (13) M. Vincent, J. Mallard et M. Benard, *Bull. Soc. Chim. France*, 1580 (1962).
- (14) J. B. Taylor, D. R. Harrison et F. Fried, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1227 (1972).
- (15) K. H. Bauer, *Ber.*, **71B**, 2226 (1938).
- (16) A. Dornow et E. Neuse, *Arch. Pharm.*, **288**, 174 (1955).
- (17) K. L. Munshi, H. Kohl et N. J. Desouza, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1145 (1977).
- (18) V. K. Gewald et H. J. Jansch, *J. Prakt. Chem.*, **315**, 779 (1973).
- (19) K. N. Campbell, A. Schrage et B. K. Campbell, *J. Org. Chem.*, **15**, 1135 (1950).
- (20) A. J. Frey, U. S. Patent, 3,414,574; *Chem. Abstr.*, **70**, 49490v (1969).

English Summary.

Nucleophilic displacement of ethyl cyanoacetic ester on compounds **1** or **2** with hydrazines yielded only pyrimidines **3**, **4** or **11**. Triethyl orthoformate (or triethyl orthoacetate) reacting with *o*-aminohydrazides produced a mixture of pyrimidines **3** or **11** and the triazepine **10**.