

Etude du comportement de benzoxazinones, substituées en position 2 par des groupements (per)halogénés, vis-à-vis de l'aniline

B. Boutevin, L. Ranjalahy Rasoloarijao et A. Rousseau

URA D11930, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Laboratoire de Chimie Appliquée, 8, rue de l'Ecole Normale, 34053 Montpellier-Cédex 1 (France)

J. Garapon et B. Sillion

Centre d'Etude des Matériaux Organiques pour Technologie Avancée (Cemota), B.P. 3, 69390 Vernaison (France)

(Reçu le 2 juillet 1991; accepté le 2 janvier 1992)

Abstract

This study describes firstly the synthesis of benzoxazinones substituted in position 2 by halogenated groups such as $-(CH_2)_n-R_{F, Cl}$ where $n=0, 1$ and 2 and $R_{F, Cl}$ is a perhalogenated group, and secondly the reaction of these new benzoxazinones with aniline in different media.

Thus it is shown that the behaviour of trifluoromethyl-2-benzoxazinone towards aniline is different, in most cases, in comparison with benzoxazinones substituted by perfluorinated groups C_nF_{2n+1} with $n=2, 3$ and 7 . Under certain conditions (hot ethanol and aniline with triphenyl phosphite), it is observed that nucleophilic attack of aniline only occurs on the carbonyl group when benzoxazinones are substituted by an electron-withdrawing group such as C_2F_6 , C_3F_7 and C_7F_{15} .

Résumé

Dans cette étude nous décrivons d'une part la synthèse de benzoxazinones substituées en position 2 par des groupements halogénés tels que $-(CH_2)_n-R_{F, Cl}$ où $n=0, 1$ ou 2 et $R_{F, Cl}$ est un groupement perhalogéné, et d'autre part, la réaction de condensation de ces nouvelles benzoxazinones avec l'aniline. Ainsi nous mettons en évidence la différence de comportement, dans la majorité des cas, de la trifluorométhyl-2-benzoxazinone par rapport aux benzoxazinones substituées en position 2 par des groupements perfluorés C_nF_{2n+1} avec $n=2, 3$ et 7 . Dans certaines conditions opératoires, nous montrons que paradoxalement l'attaque nucléophile de l'aniline sur le carbonyle est favorisée lorsque la benzoxazinone est substituée en position 2 par un groupement électroattracteur perfluoré C_nF_{2n+1} avec $n \neq 1$. Ceci a été observé dans l'éthanol à reflux et dans l'aniline en présence de phosphite de triphényle.

Introduction

La synthèse des quinazolones à partir des benzoxazinones a fait l'objet de divers travaux. Cette réaction dépend de plusieurs facteurs: (i) des

conditions opératoires: de nombreux auteurs ont étudié l'influence du solvant [1, 2], de la durée de réaction [3], de la température [4], de l'excès d'amine [3] et de la présence d'acide de Lewis [5–8]; (ii) de la nature de l'amine primaire par l'encombrement stérique [9] et la formation possible d'une configuration figée due aux forces intra-moléculaires de Van der Waals [10–13]; et (iii) des substituants de la benzoxazinone, en particulier celui en position 2 [13–16].

Selon Errede *et al.* [1, 9, 17, 18], l'attaque d'une benzoxazinone par une amine primaire, si elle a lieu, ne peut que suivre deux voies a et b (Fig. 1).

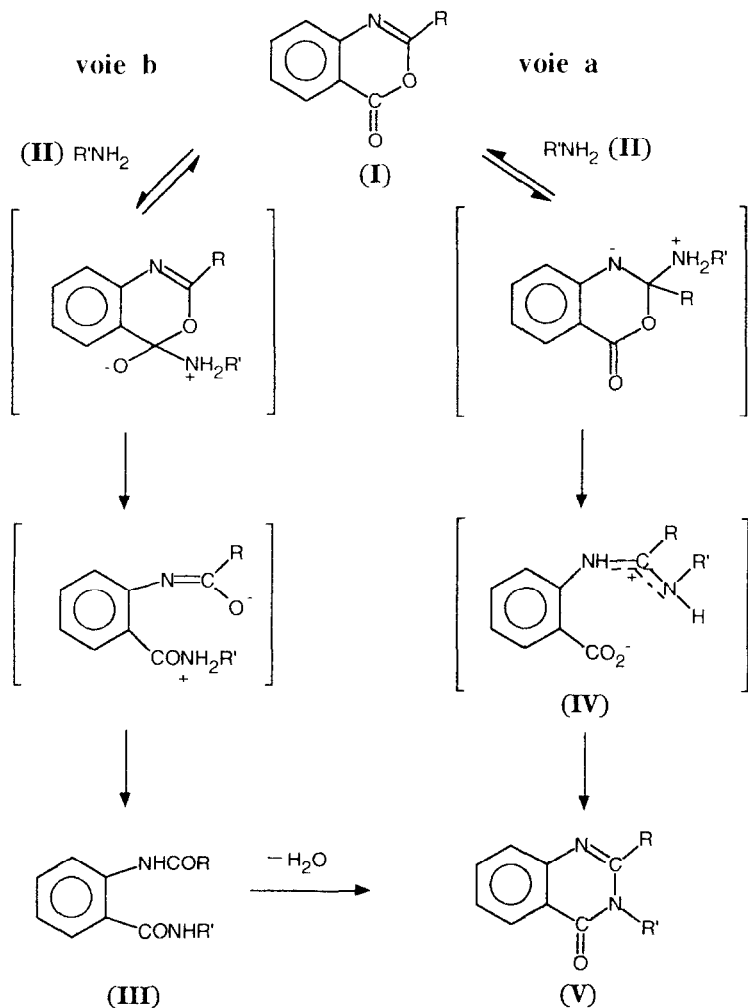


Fig. 1. Schéma réactionnel de condensation entre une amine et une benzoxazinone substituée en position 2.

L'attaque nucléophile sur le carbonyle (voie b) conduit à un orthodiamide **III**, qu'on peut cycliser thermiquement en quinazolone **V**. Généralement, le traitement consiste à chauffer l'orthodiamide quelques minutes à une température de 5–10 °C supérieure à son point de fusion [4, 8]. L'attaque sur l'imine (voie a) conduit directement ou non à la quinazolone **V**. En effet, l'amidine intermédiaire **IV** est facilement convertible en quinazolone par traitement en milieu basique [pyridine, NaHCO_3 , $\text{NaOH}(0,5 \text{ N})$] [17].

Ainsi, en présence d'une amine primaire, une benzoxazinone peut donner les produits **III**, **IV** ou **V**, ou un mélange de ces produits. Errede a défini la sélectivité comme étant le rapport molaire $(\text{IV} + \text{V})/\text{III}$. Cette sélectivité traduit l'orientation de la réaction, préférant une voie à une autre. Le schéma précédent montre clairement que le substituant de l'imine est directement concerné. Dans ce mémoire, nous étudierons la synthèse des benzoxazinones substituées en position 2 par des groupements (per)-halogénés et leurs comportements vis-à-vis de l'aniline.

Partie expérimentale

Appareillage

Les analyses par chromatographie en phase vapeur couplée avec la spectrométrie de masse (CPV/SM) ont été effectuées sur un appareillage Hewlett Packard. Le chromatographe, de type 5890 A, est équipé d'une colonne capillaire de silice ($25 \text{ m} \times 0,23 \text{ mm}$) greffée de polyméthylsiloxane (DBP 1), le débit du gaz vecteur (hélium) étant de 1 ml min^{-1} . Dans toutes les analyses, la température du four a été programmée avec un palier de 2 minutes à 50 °C puis un gradient de température de 10 °C min^{-1} de 50 °C à 250 °C. Le détecteur de masse, de type 5970 A, opère à une énergie d'ionisation de 70 eV. Les spectres de masse (MS) en mode FAB ou IE ont été réalisés avec un appareil JEOL-JNS-DX 300. Les spectres de RMN ^1H , ^{19}F et ^{13}C ont été obtenus avec des appareils Bruker WP 60 CW et AC 250 en utilisant comme référence interne le TMS (^1H et ^{13}C) et le CFCl_3 (^{19}F). La multiplicité des signaux est indiquée par des lettres minuscules: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et sont comptés positivement à champ magnétique croissant dans le cas du fluor. Les spectres infrarouges (IR) ont été déterminés avec un appareil Perkin-Elmer 398 et la position des bandes d'absorption caractéristiques donnée en cm^{-1} . Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Perkin-Elmer DSC 4 calibré sur l'indium avec un gradient de température de 5 °C min^{-1} .

Produits

L'anhydride isotoïque et l'acide anthranilique (Aldrich) ainsi que les chlorures d'acide **3** et **4** (Fluorochem) sont utilisés sans purification préalable. L'acide $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ et l'alcool $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ sont des produits fournis gracieusement par Atochem. La pyridine est distillée puis stockée sur potasse

avant utilisation. La benzoxazinone trifluorométhylée (**9**) a été préparée suivant le mode opératoire d'Errede [19]. Le chlorure d'acide (**1**) est préparé selon la méthode décrite par Boutevin et col. [20].

Préparation des benzoxazinones

Synthèse de la benzoxazinone chlorofluorée (5)

A une suspension de 5,09 g (30 mmol) d'anhydride isatoïque dans 25 ml de pyridine, ajouter goutte à goutte 6,45 g (1 équiv.) de chlorure d'acide $\text{CFCl}_2\text{CF}_2\text{COCl}$ (**1**) puis agiter 2 h à 75 °C. Evaporer la pyridine. Laver les cristaux abondamment à l'eau. Eliminer le maximum d'eau par distillation azéotropique avec le benzène. Sécher à l'étuve sous vide. Rdt. = 92%; F = 75 °C, R_f = 0,63 (éther hexane, 1:4). RMN (DMSO- d_6): ^1H δ : 8 (m). ^{19}F δ : 71,9 (t, J = 11,3 Hz, 1F); 110,4 (d, 2F). ^{13}C δ : 157,6 (s, C=O); 150,0 (t, C=N); 145,9–119,7 (C aromatiques); 116,8 (d détriplé, $^1J_{\text{C-F}}$ = 305 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37 Hz); 111,5 (t dédoublé). IR (KBr): 1750 (C=O); 1640 (C=N) cm^{-1} . MS (IE): 297; 299; 301 (M^+).

Synthèse de la pentafluoroéthyl-2-benzoxazinone (6)

Faire barboter dans une solution à 80 °C de 8,15 g (50 mmol) d'anhydride isatoïque dans 100 ml de pyridine de chlorure d'acide gazeux (Eb. = 7–9 °C/760 mmHg) résultant de l'addition lente à température ambiante de 9,84 g (1, 2 équiv.) d'acide $\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}_2\text{H}$ à 12,5 g (1,2 équiv.) de pentachlorure de phosphore. Après addition de l'acide, chauffer le ballon 15 min à 60 °C pour chasser tout le chlorure d'acide. Agiter le milieu pyridinique 2 h à 80 °C. le traitement est le même que précédemment. Rdt. = 98%, F = 45 °C. RMN (CD_3CN): ^1H δ : 7,7 (m, 2H); 8 (m, 1H); 8,25 (m, 1H). ^{19}F δ : 82 (t, J = 12 Hz, 3F); 119 (q, 2F). ^{13}C δ : 107,89 (t déquadruplé, $^1J_{\text{C-F}}$ = 257,8 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 39,56 Hz, CF_2); 118,86 (q détriplé, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35,17 Hz, CF_3); 119,02–144,7 (C aromatiques); 147,9 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 28,55 Hz, C=N); 157,35 (s, C=O). IR (KBr): 1780 (C=O); 1660 (C=N) cm^{-1} . MS (IE): 265 (28); 146 (100); 90 (41); 69 (8).

Synthèse des benzoxazinones fluorées (7) et (8)

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de **5**.

Benzoxazinone (**7**): Rdt. = 94%, F = 48 °C. RMN (CD_3CN): ^1H δ : 7,7 (m, 2H); 8 (m, 1H); 8,25 (m, 1H). ^{19}F δ : 79,9 (m, 3F); 117 (m, 2F); 125,6 (m, 2F). ^{13}C δ : 118,19 (q détriplé, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,5 Hz, CF_3); 110 (m, 1C); 117–144,54 (C aromatiques); 147,73 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 28,6 Hz, C=N); 157,33 (s, C=O). IR (KBr): 1780 (C=O); 1660 (C=N) cm^{-1} .

Benzoxazinone (**8**): Rdt. = 95%, F = 80 °C. RMN (CD_3CN): ^1H δ : 7,7 (m, 2H); 8 (m, 1H); 8,25 (m, 1H). IR (KBr): 1780 (C=O); 1660 (C=N) cm^{-1} . MS (IE): 515 (7); 146 (100); 118 (4); 90 (24); 69 (12).

Synthèse de la benzoxazinone (9)

Obtenue par action de l'anhydride trifluoroacétique en excès sur l'acide anthranilique [21]. Rdt. = 90%, F = 52 °C. RMN (CD_3CN): ^1H δ : 7,2–8,1 (m).

^{19}F δ : 73 (s). ^{13}C δ : 157,16 (s, C=O); 147,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=41,5$ Hz, C=N); 144,45–119,26 (C aromatiques); 117,07 (q, $^1J_{\text{C-F}}=275$ Hz, CF_3).

Synthèse du chlorure d'acide $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4\text{COCl}$ (10)

Une suspension de 73,8 g (0,15 mol) d'acide $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ dans 300 ml de chlorure de thionyle est chauffée doucement jusqu'à reflux. Après 2 h, l'excès de chlorure de thionyle est évacué de la solution résultante par distillation sous pression atmosphérique puis à la trompe à eau. Le résidu est ensuite distillé à la pompe à palettes, la circulation d'eau dans le réfrigérant se faisant par intermittence à cause du point de fusion très bas du produit. Rdt. = 88%, Eb. (0,4 mbar) = 50 °C, F = 45 °C. Analyses élémentaires: Calc.: C, 25,8; H, 0,7; Cl, 7,0; F, 63,3%. Tr.: C, 25,4; H, 0,75; Cl, 5,7; F, 59,6%. RMN (CDCl_3): ^1H δ : 2,52 (t détripilé, $^2J_{\text{H-F}}=18,6$ Hz, $^2J_{\text{H-H}}=7,7$ Hz, 2H); 3,24 (t, 2H). ^{19}F δ : 81,7 (t, 3F); 115,27 (m, 2F); 122,6 (m, 6F); 123,5 (m, 2F); 124,2 (m, 2F); 126,9 (m, 2F).

Synthèse de la benzoxazinone (11)

(a) *A partir de l'anhydride isatoïque* — Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de la benzoxazinone chlorofluorée (5). Le chlorure d'acide (10) est ajouté en solution dans du chloroforme. Après traitement, le résidu est chromatographié sur une courte colonne de silice (éluant: éther de pétrole/éther, 10:1). Rdt. = 45%, F = 80 °C, $R_f=0,45$ (éther de pétrole/éther, 8:1). RMN (CDCl_3): ^1H δ : 2,3 (t détripilé, 2H); 2,95 (t, $J=7,7$ Hz, 2H); 7,75 (m, 2H); 8,05 (m, 1H); 8,2 (m, 1H). ^{13}C δ : 157,3 (s, C=O); 161,9 (s, C=N). IR (KBr): 1760 (C=O); 1650 (C=N) cm^{-1} .

(b) *Synthèse en présence de phosphite de triphényle* — Agiter 4 h à 110 °C sous argon une solution de 2,74 g (20 mmol) d'acide anthranilique, 9,84 g d'acide $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ et 6,2 g (1 équiv.) de phosphite de triphényle dans 30 ml de pyridine anhydre. Evaporer le maximum de produits à la trompe à eau puis à la pompe à palettes. Triturer à froid le solide dans l'acétonitrile. Recueillir le solide par filtration. Laver à l'acétonitrile. Sécher à température ambiante sous 1 mbar. Rdt. = 65%.

(c) Cyclisation de l'orthoamidoacide (12) par l'anhydride acétique

Synthèse de l'orthoamidoacide (12): A une solution refroidie à 0 °C de 6,03 g (44 mmol) d'acide anthranilique dans 50 ml de THF anhydre, ajouter 40 mmol de 10. Agiter 1 h à température ambiante. Evaporer le THF. Reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle et laver à l'acide chlorhydrique 1 N. Sécher. Evaporer. Rdt. = 94%, F = 162 °C. RMN ($\text{DMSO}-d_6$): ^1H δ : 2,36 (t détripilé, 2H); 2,53 (t, $J=7,7$ Hz, 2H); 6,87 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,84 (m, 1H); 8,4 (m, 1H); 11,4 (s, 1H); 13,2 (s, 1H). ^{13}C δ : 25,53 (t, $^2J_{\text{C-F}}=21,08$ Hz, CH_2CF_2); 27,80 (t, CH_2); 116,42–140,70 (C aromatiques); 168,18, 169,5 (s, C=O et CO_2H).

Cyclisation: Agiter 1 h à 110 °C, 10 g de 12 dans 30 ml d'anhydride acétique. Chasser le solvant à la trompe à eau et à la pompe à palettes (80 °C/1 mbar). Triturer le résidu solide à froid au pentane. Filtrer. Sécher.

Synthèse de l'acide $C_6F_{13}CH_2CO_2H$ (**14**)

Oxydation de $C_6F_{13}C_2H_4OH$ par CrO_3/H_2SO_4 — A une solution refroidie à $-5\text{ }^\circ\text{C}$ de 25,7 g d'anhydride chromique dans 75 ml d'eau et 22 ml d'acide sulfurique, ajouter goutte à goutte une solution de 91 g d'alcool fluoré dans 75 ml d'acétone. Agiter 1 h à froid après addition. Extraire à l'éther. Sécher. Evaporer. Laver les cristaux au pentane pour éliminer l'ester **13**. Sécher. Rdt. = 40%, F = $63\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ($CDCl_3$): 1H δ : 3,1 (t, $J=17\text{ Hz}$, 2H); 13 (s, 1H). MS (IE): 361 (14,3); 269 (7,5); 169 (10,6); 131 (41,5); 119 (23,2); 109 (21,8).

Rendement en ester $C_6F_{13}CH_2CO_2C_2H_4C_6F_{13}$ (**13**): 60%. RMN ($CDCl_3$): 1H δ : 2,5 (m, 2H); 3,2 (t, $^1J_{H-F}=17\text{ Hz}$, 2H); 4,5 (t, $J=6,5\text{ Hz}$, 2H). MS (IE): 724 (M^+ , 0,1); 361 (100).

Synthèse du chlorure d'acide $C_6F_{13}CH_2COCl$ (**15**)

Par action du chlorure de thionyle en excès sur l'acide correspondant **14**. Rdt. = 87%, Eb. (20 mmHg) = $61\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ($CDCl_3$): 1H δ : 3,7 (t, $^1J_{H-F}=16,2\text{ Hz}$, 2H). ^{19}F δ : 81,5 (m, 3F); 112,9 (m, 2F); 122,4 (m, 2F); 123,6 (m, 4F); 126,8 (m, 2F).

Synthèse de l'amidoacide (**16**)

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de **12**. Rdt. = 90%, F = $161\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ($DMSO-d_6$): 1H δ : 3,65 (t, $J=19\text{ Hz}$, 2H); 7,16 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 8 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 11,2 (s, 1H); 13 (s, 1H).

Traitement de **16** par l'anhydride acétique suivant le mode opératoire déjà décrit pour la cyclisation de **12**. L'analyse du spectre RMN 1H est donné dans le texte ci-dessus.

Action de l'aniline sur les benzoxazinones

Action de l'aniline, à température ambiante et dans l'éthanol à reflux, sur les benzoxazinones **5**, **6**, **7**, **8** et **9**: préparation des orthodiamides **20**, **21**, **22**, **23** et **24** et de la trifluoroacétamidine (**25**) (**9**/aniline à température ambiante).

Orthodiamide **20**

Agiter à température ambiante 2,98 g (10 mmol de **5**) et 8 ml d'aniline. Un précipité se forme après 2 h de réaction. Au bout de 4 h, on obtient un gel empêchant toute agitation. Ajouter de l'éther pour bien former les cristaux. Les isoler par filtration. Laver à l'éther. Evaporer le filtrat à sec et laver les cristaux résiduels à l'éther. Rdt. = 85%, F = $183\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ($DMSO-d_6$): 1H δ : 7,7 (m, 9H); 10,63 (s, 1H); 12,47 (s, 1H). ^{19}F δ : 71,56 (t, $J=9,2\text{ Hz}$, 1F); 112,7 (d, 2F). IR (KBr): 1700, 1650 ($C=O$) cm^{-1} .

Orthodiamide **21**

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de **20**. F = $159\text{ }^\circ\text{C}$. RMN ($CD_3CN + DMSO-d_6$): 1H δ : 7,2–8,7 (m, 9H); 10,2 (s, 1H); 12,7 (s, 1H). ^{19}F δ : 82 (m, 3F); 121,1 (m, 2F). MS (IE): 358 (M^+ , 14); 266

(100); 239 (4); 238 (3,3); 146 (23); 119 (13); 93 (25). IR (KBr): 3200 (NH); 1680, 1620 (C=O) cm^{-1} .

Orthodiamide 22

F = 182 °C. RMN ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{DMSO}-d_6$): ^1H δ : 7,2–8,7 (m, 9H); 10,2 (s, 1H); 12,7 (s, 1H). ^{19}F δ : 80 (m, 3F); 119,2 (m, 2F); 125,7 (m, 2F). MS (IE): 408 (M^+ , 13); 316 (42); 146 (22); 93 (100). IR (KBr): 3250 (NH); 1700, 1640 (C=O) cm^{-1} .

Orthodiamide 23

F = 169 °C. RMN ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{DMSO}-d_6$): ^1H δ : 6,8–8,5 (m, 9H); 10,5 (s, 1H); 12,8 (s, 1H). MS (IE): 608 (M^+ , 12); 516 (35).

Orthodiamide (24) (éthanol à reflux)

F = 159 °C. RMN ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{DMSO}-d_6$): ^1H δ : 6,8–8,5 (m, 9H); 10,5 (s, 1H); 12,8 (s, 1H). IR (KBr): 3250 (NH); 1750, 1640 (C=O). MS (FAB): 309 ($\text{M}+1$, 68); 216 (100); 154 (66); 136 (50); 93 (52); 77 (45).

Réaction de la benzoxazinone (9) dans l'aniline à température ambiante.

Trifluoroacétamidine 25

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de l'orthodiamide **20**. Utiliser l'hexane pour former les cristaux. Rdt. = 85%, F = 110 °C (105–106 °C d'après [19]). RMN ($\text{CD}_3\text{CN} + \text{DMSO}-d_6$): ^{19}F δ : 72, (s). IR (KBr): 2300–3300 (OH et NH); 1660 (C=O) cm^{-1} . MS (FAB): 309 (32); 291 (16); 154 (100); 136 (80); 89 (37); 77 (66).

Préparation des quinazolones

Synthèse de la quinazolone (26)

Agiter 20 h à 110 °C sous azote une solution de 5,4 g (20 mmol) de **5**, 2,05 g (1,1 équiv.) d'aniline et 6,82 g (1,1 équiv.) de phosphite de triphényle dans 25 ml de pyridine anhydre. Evaporer le maximum de solvant. Prendre le spectre RMN ^{19}F du résidu. Résultats sont dans le texte. La quinazolone (**26**) est purifiée par colonne gel de silice (éluant: hexane/éther, 5:1). R_f = 0,5, F = 112 °C. RMN (CDCl_3): ^1H δ : 7,3–8,4 (m). ^{19}F δ : 69,25 (t, J = 10 Hz, 1F); 99,25 (d, 2F). ^{13}C δ : 161,9 (s, C=O); 142,1 (t, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31 Hz, C=N); 114,8–122,1 (C aromatiques); 117 (d détripilé $^1J_{\text{C-F}}$ = 298 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35 Hz, CFCl); 111,8 (t dédoublé, $^1J_{\text{C-F}}$ = 260 Hz, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30 Hz, CF_2). IR (KBr): 1695 (C=O) cm^{-1} . MS (IE): 372 (M^+ , 31,7); 374 (24,1); 376 (5,8); 337 (10,1); 339 (3,2); 271 (16,9); 221 (100).

Synthèse de la quinazolone (27)

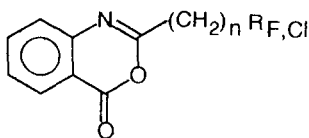
Le mode opératoire est le même que pour la quinazolone **26**. Rdt. = 84%, F = 80 °C. RMN (CDCl_3): ^1H δ : 7,2–8,2 (m). ^{19}F δ : 64,4 (s). ^{13}C δ : 161,5 (s, C=O); 141,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31 Hz, C=N); 115–135,2 (C aromatiques). IR (KBr): 1690 (C=O); 1610 (C=N) cm^{-1} . MS (FAB): 291 (86); 156 (40); 80 (100); 77 (55).

Synthèse de la quinazoline (28)

Agiter 4 h à reflux une solution de 5,93 g (10 mmol) de **11** et 0,93 g (1 équiv.) d'aniline dans 30 ml d'éthanol. Evaporer le solvant. Reprendre par du THF et filtrer sur une courte colonne de silice pour décolorer le produit. Chasser le THF. Rdt. = 100%, F = 109 °C. RMN (CDCl₃): ¹H δ: 7,2–8,2 (m, 9H); 2,4 (m, 4H). ¹⁹F δ: 81,3 (m, 3F); 115 (m, 2F); 122,3 (m, 6F); 123,3 (m, 2F); 124 (m, 2F); 126,7 (m, 2F). IR (KBr): 1690 (C=O); 1610 (C=N) cm⁻¹.

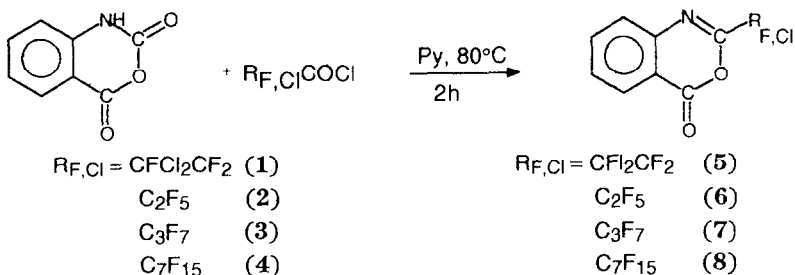
Resultats et discussion

1. Préparation des benzoxazinones substituées en position 2 par un groupement (per)halogéné

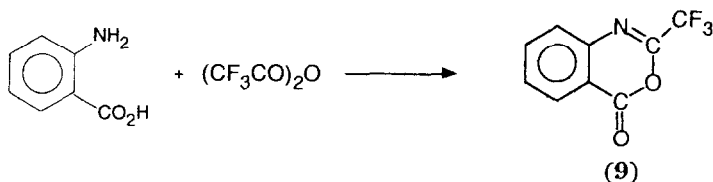


où $n = 0, 1, 2$ et $R_{F, Cl}$ un groupement aliphatique perhalogéné.

Dans le cas où $n = 0$, nous avons synthétisé les benzoxazinones substituées en position 2 par CF₂CFCl₂ (**5**), C₂F₅ (**6**), C₃F₁₅ (**8**) par réaction des chlorures d'acide R_{F, Cl}COCl sur l'anhydride isatoïque [21, 22]:

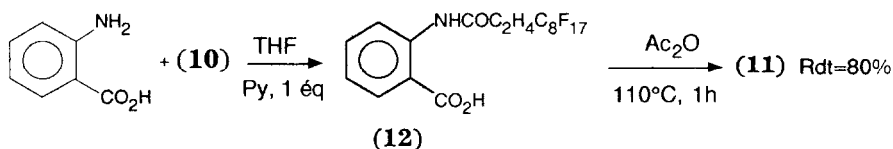
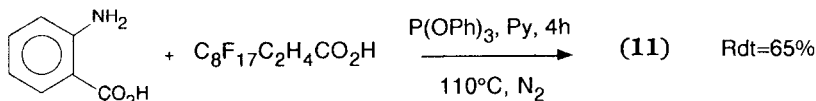
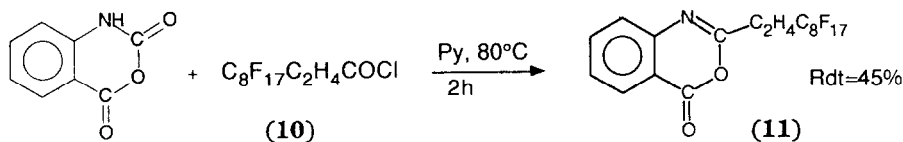


Nous avons également préparé la benzoxazinone substituée en position 2 par un groupement trifluorométhyle (**9**) suivant la méthode décrite par Errede *et al.* [19]:

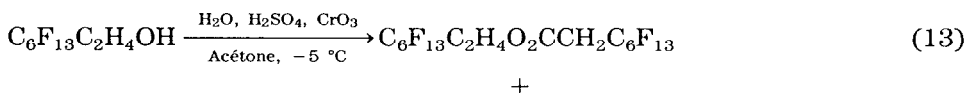


Dans le cas où $n = 2$, nous avons synthétisé l'(heptadécafluorotétrahydro-9,9,10,10)-2 benzoxazine-3,1-one-4 (**11**), suivant trois manières: par action du chlorure d'acide C₈F₁₇C₂H₄COCl (**10**) sur l'anhydride isatoïque, par action

de l'acide $C_8F_{17}CH_2CO_2H$ sur l'acide anthranilique dans la pyridine en présence d'un équivalent de phosphite de triphényle [23, 24] et enfin par amidification de l'acide anthranilique par le chlorure d'acide **10** suivie de déshydratation [2, 15, 25].

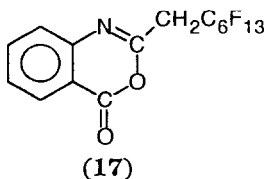


Enfin dans le cas où $n = 1$, il a fallu d'abord synthétiser l'acide $R_FCH_2CO_2H$. Par oxydation de l'alcool $C_6F_{13}C_2H_4OH$ par le réactif de Jones *et al.* [26], on obtient un mélange d'ester $C_6F_{13}C_2H_4OOCCH_2C_6F_{13}$ (**13**) et d'acide $C_6F_{13}CH_2CO_2H$ (**14**). Le rendement en acide est de 40%.



A cause de la déshydrofluoruration, l'action du chlorure d'acide $C_6F_{13}CH_2COCl$ (**15**) sur l'anhydride isoatoïque ne permet pas d'atteindre la (tridécafluorodihydro-7,7)-2-benzoxazine-3,1-one-4 (**17**). Ainsi, on est obligé de passer par l'amidoacide **16**. Après traitement de l'amidoacide (**16**) 1 h à 110 °C dans l'anhydride acétique, l'analyse du brut réactionnel en RMN du proton conduit aux résultats suivants:

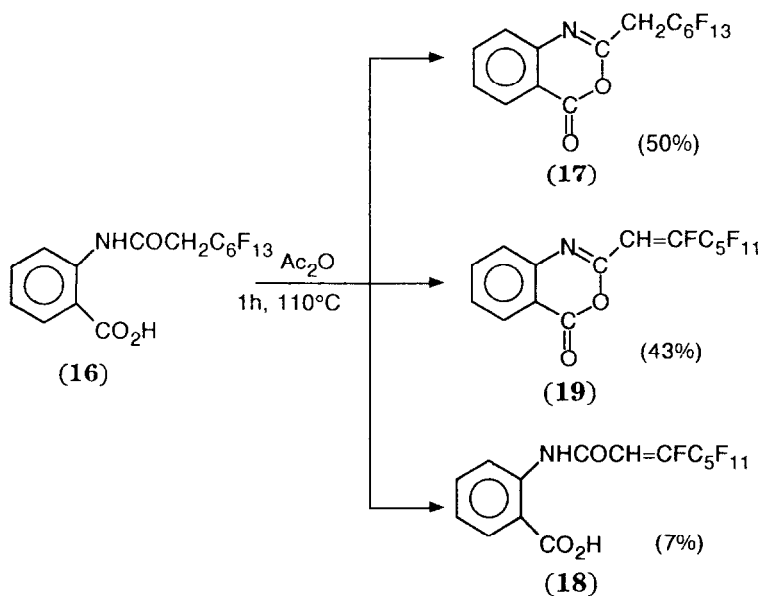
(i) Le triplet à 3,65 ppm du méthylène du substrat de départ s'est déplacé à 3,2 ppm ($J = 16$ Hz) et est attribué au produit cyclisé. L'intégration par rapport aux proton aromatiques montre qu'on a 50% de benzoxazinone (**17**).



(ii) Le même spectre indique l'existence de deux produits à chaîne insaturée par la présence de deux doublets à 6,3 ppm et à 6,1 ppm

($J = 26$ Hz). Le premier est attribué au produit insaturé ouvert **18** et l'autre au produit cyclisé **19**.

Le schéma réactionnel ci-dessous résume le comportement de l'amidoacide **16** vis-à-vis de l'anhydride acétique à 110°C .

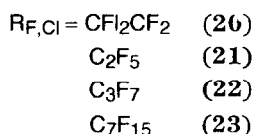
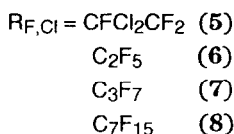
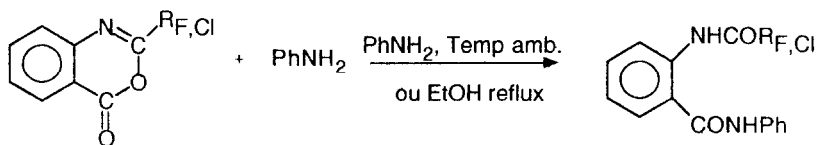


N'ayant pu isoler la benzoxazinone **17**, nous avons arrêté l'étude de ce type de benzoxazinone.

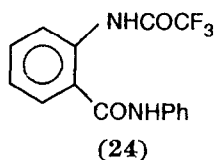
2. Action de l'aniline sur les benzoxazinones substituées en position 2 par $(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{F,Cl}}$ où $n=0,2$

Cas où $n=0$

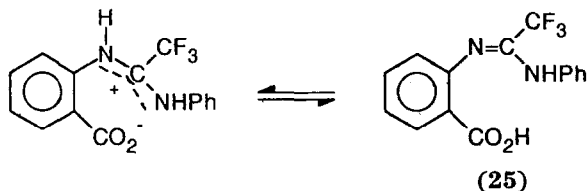
La condensation de ces perhalogénoalkyl-2-benzoxazinones dans l'aniline soit à température ambiante soit dans l'éthanol à reflux [4, 14] donne des orthodiamides:



Dans le cas de la trifluorométhyl-2-benzoxazinone (**9**), l'action de l'aniline dans l'éthanol à reflux conduit quantitativement à l'orthodiamide **24**.

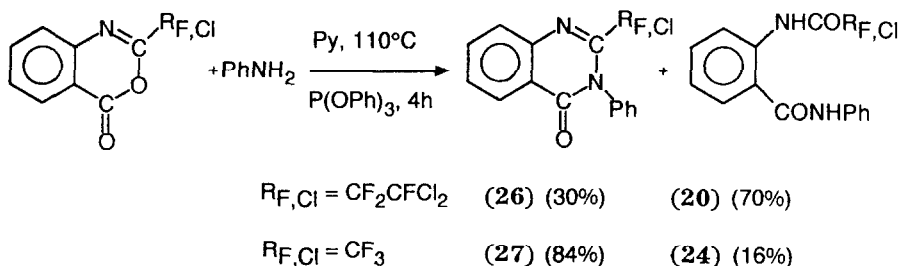


Cependant, la condensation à température ambiante dans l'aniline aboutit à la trifluoroacétamidine **25** conformément aux résultats d'Errede *et al.* [19].



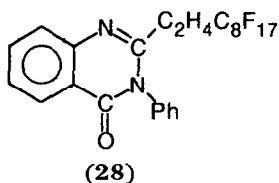
La solubilité en milieu basique (K_2CO_3) et les analyses en spectrométrie de masse sont en faveur de la structure **25**: pic moléculaire M^+ à 308 (35%) et $M^+ - H_2O$ à 290 (18%). D'autre part en RMN ^{19}F , le signal du groupement trifluorométhyle, singulet à 72 ppm, est déblindé de 4 ppm par rapport à celui de l'orthodiamide **24**.

Lorsque la condensation est effectuée dans la pyridine en présence de phosphite de triphényle [23, 24], les perfluoroalkyl-2-benzoxazinones (**6**, **7** et **8**) conduisent à des orthodiamides tandis que la (dichloro-1,1-perfluoroéthyl)-2-benzoxazinone donne un mélange de 30% de quinazolone **26** et 70% d'orthodiamide **20**. Dans les mêmes conditions, la benzoxazinone trifluorométhylée **9** donne 16% d'orthodiamide **24** et 84% de quinazolone **27**.



Cas où $n=2$

L'action de l'aniline sur la benzoxazinone **11** dans l'éthanol à reflux aboutit quantitativement à la quinazolone **28**.



3. Discussions

Lors de ce travail, nous avons synthétisé, isolé et caractérisé les benzoxazinones substituées en position 2 par CF_2CFCl_2 (**5**), C_2F_5 (**6**), C_3F_7 (**7**), C_7F_{15} (**8**), CF_3 (**9**), $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_8\text{F}_{17}$ (**11**). Les conditions opératoires et le traitement pour leur obtention permettent de dire que les benzoxazinones **11** et **9** sont les plus instables. Ceci est observé lors de la recristallisation dans l'acétonitrile. Par contre dans le cas des benzoxazinones **5**, **6**, **7** et **8**, après trituration des cristaux suivie de plusieurs lavages à l'eau, le séchage sous vide à 70 °C n'entraîne pas l'ouverture du cycle benzoxazinone.

Pour déterminer la sélectivité vis-à-vis de l'aniline, nous avons systématiquement étudié le brut réactionnel en RMN avant tout traitement. Ayant ainsi montré qu'on est en présence d'un seul produit, on l'isole et on le caractérise.

Dans l'éthanol à reflux, la condensation de l'aniline avec les benzoxazinones halogénées **5**, **6**, **7**, **8** et **9** conduit exclusivement à la formation d'orthodiamide. L'attaque nucléophile s'effectue donc uniquement sur le carbonyle. Dans ce cas précis, la sélectivité de la trifluorométhyl-2-benzoxazinone (**9**) est la même que celle de ses homologues halogénés. Par contre la benzoxazinone **11**, quant à elle, réagit dans l'éthanol à reflux pour donner quantitativement la quinazolone **28**. Ceci montre que, dans ces conditions opératoires, la diminution de l'effet électroattracteur du groupement halogéné situé en position 2 de la benzoxazinone favorise l'attaque nucléophile de l'aniline sur l'imine.

Lorsque la condensation est réalisée dans l'aniline à température ambiante, nous observons la différence de comportement de la benzoxazinone **9**. En effet la formation de la trifluoroacétamidine **25**, précurseur de la quinazolone trifluorométhylée **27**, est immédiate conformément aux résultats de la littérature [19]. Par contre pour les autres benzoxazinones **5**, **6**, **7** et **8**, la sélectivité est complètement inversée. Il semble donc, paradoxalement, qu'à température ambiante la forte électronégativité des groupements perhalogénés, situés en position 2, favorise l'attaque nucléophile de l'aniline sur le carbonyle, exception faite du groupement trifluorométhyle.

Le comportement spécifique de ce groupement trifluorométhyle par rapport à ses homologues perfluorés, est également mis en évidence lorsqu'on oppose l'aniline aux benzoxazinones **6**, **7**, **8** et **9** dans la pyridine en présence de phosphite de triphényle utilisé comme agent de cyclisation. En effet, dans le cas des perfluoroalkyl-2-benzoxazinones (**6**, **7** et **8**) cette réaction conduit quantitativement aux orthodiamides **21**, **22** et **23**. La benzoxazinone (**9**), quant à elle, réagit pour donner à plus de 80% la quinazolone **27**. Il faut également souligner, dans ces conditions opératoires bien précises, l'augmentation de la sélectivité de la (dichloro-1,1-perfluoroéthyl)-2-benzoxazinone (30% de quinazolone **26**) comparativement à la perfluoroéthyl-2-benzoxazinone où la sélectivité est nulle. Là encore on observe que la diminution du caractère électroattracteur du groupement perhalogéné favorise l'attaque sur l'imine, exception faite du groupement trifluorométhyle.

Conclusion

Au cours de ce travail nous avons synthétisé une série de nouvelles benzoxazinones substituées en position 2 par des groupements (per)halogénés puis nous avons étudié le comportement de ces benzoxazinones vis-à-vis de l'aniline.

Ainsi nous montrons que, dans beaucoup de cas, la trifluorométhyl-2-benzoxazinone a un comportement vis-à-vis de l'aniline tout à fait différent des benzoxazinones substituées en position 2 par des groupements perfluorés C_nF_{2n+1} avec $n=2, 3$ et 7 . Dans certaines conditions opératoires, nous observons que, paradoxalement, l'augmentation de l'effet électroattracteur du groupement perhalogéné en position 2 favorise l'attaque nucléophile de l'aniline sur le carbonyle. Ceci a été vérifié dans l'éthanol à reflux et dans l'aniline en présence de phosphite de triphényle.

Références

- 1 L. A. Errede, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1763.
- 2 M. Ueda et Y. Mai, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **17** (1979) 1163.
- 3 M. F. Ismail, N. A. Shams et M. I. Naguib, *Indian J. Chem.*, **20B** (1981) 394.
- 4 M. F. Ismail, N. A. Shams, M. R. Salem et S. A. Emara, *J. Org. Chem.*, **48** (1983) 4172.
- 5 A. Sammour, M. I. B. Selim et M. Anwar, *U.A.R.J. Chem.*, **14** (1971) 197.
- 6 A. Sammour, T. Zimaity et M. Anwar, *U.A.R.J. Chem.*, **16** (1973) 215.
- 7 P. A. Petyunin et Y. V. Kozhevnikov, *Zh. Obsch. Khim.*, **34** (1964) 854.
- 8 A. M. El Abbady, M. Anwar, F. I. Abdelhay et M. F. Abdel-Megeed, *Egypt. J. Chem.*, **18** (1975) 1063.
- 9 L. A. Errede, J. J. McBrady et H. T. Oien, *J. Org. Chem.*, **42** (1977) 656.
- 10 L. A. Errede, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 1880.
- 11 L. A. Errede et J. J. McBrady, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 1884.
- 12 L. A. Errede et G. V. D. Tiers, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 1887.
- 13 H. C. Brown et G. K. Barbaras, *J. Am. Chem. Soc.*, **75** (1953) 6.
- 14 J. J. Shukla et I. Ahmad, *Indian J. Chem.*, **17B** (1979) 651.
- 15 D. T. Zentmeyer et E. G. Wagner, *J. Org. Chem.*, **14** (1949) 967.
- 16 M. T. Bogert et V. J. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, **27** (1905) 649; M. T. Bogert et H. A. Seil, *J. Am. Chem. Soc.*, **27** (1905) 1309; M. T. Bogert et S. H. Steiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **29** (1907) 517; M. T. Bogert et W. Klaber, *J. Am. Chem. Soc.*, **30** (1910) 807; M. T. Bogert, C. G. Amend et V. J. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, **32** (1910) 1297; M. T. Bogert, R. A. Gortner et C. G. Amend, *J. Am. Chem. Soc.*, **33** (1911) 1297; M. T. Bogert et A. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **36** (1914) 568.
- 17 L. A. Errede, J. J. McBrady et H. T. Oien, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1765.
- 18 L. A. Errede et J. J. McBrady, *J. Org. Chem.*, **42** (1977) 3863.
- 19 L. A. Errede, H. T. Oien et D. R. Yarian, *J. Org. Chem.*, **42** (1977) 12.
- 20 B. Boutevin, Y. Pietrasanta, A. Rousseau et D. Bosc, *J. Fluorine Chem.*, **37** (1987) 151.
- 21 G. Schindt, *J. Prakt. Chem.*, **2** (1886) 370.
- 22 R. L. Jacobs, M. Matsumoto, H. Suganoma et E. M. Agawa, *Ger. Offen.* 2 556 590 (1976).
- 23 G. Rabilloud et B. Sillion, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **288** (1979) 589.
- 24 G. Rabilloud et B. Sillion, *J. Heterocycl. Chem.*, **17** (1980) 1065.
- 25 M. M. Mohamed, A. A. El Khamary, S. El Nagy et S. W. Shoshaa, *Indian J. Chem.*, **25B** (1986) 207.
- 26 A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. Jones et A. J. Lemm, *J. Chem. Soc.*, (1953) 2548.