

Arylimino-2 et arylamino-2 4*H*-benzoxazin-1,3 ones-4, leur tautométrie et étude de leur alkylation régiosélective

Mir Hedayatullah*, Claude Lion et Jacques Pailler

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Groupe de Synthèses Sélectives et Milieux Biphases, Université Paris-7, Unité 34 associée au C.N.R.S., 1, Rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

Reçu le 29 mars 1990

Une nouvelle série de benzoxazinones substituées en position 2 a été obtenue par action d'amines aromatiques primaires sur les cyanates d'aryle renfermant en position ortho un groupe éthoxycarbonyl. L'étude de leurs spectres ir et de rnm a montré que leur forme tautomère prépondérante correspond à une structure d'arylimino-2 4*H*-benzoxazin-1,3 one-4. La synthèse régiosélective de leurs dérivés alkylés sur les azotes cyclique et extracyclique, par alkylation en milieu d'éthanol, de diméthylformamide et en catalyse par transfert de phase solide-liquide a été réalisée.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 133 (1991).

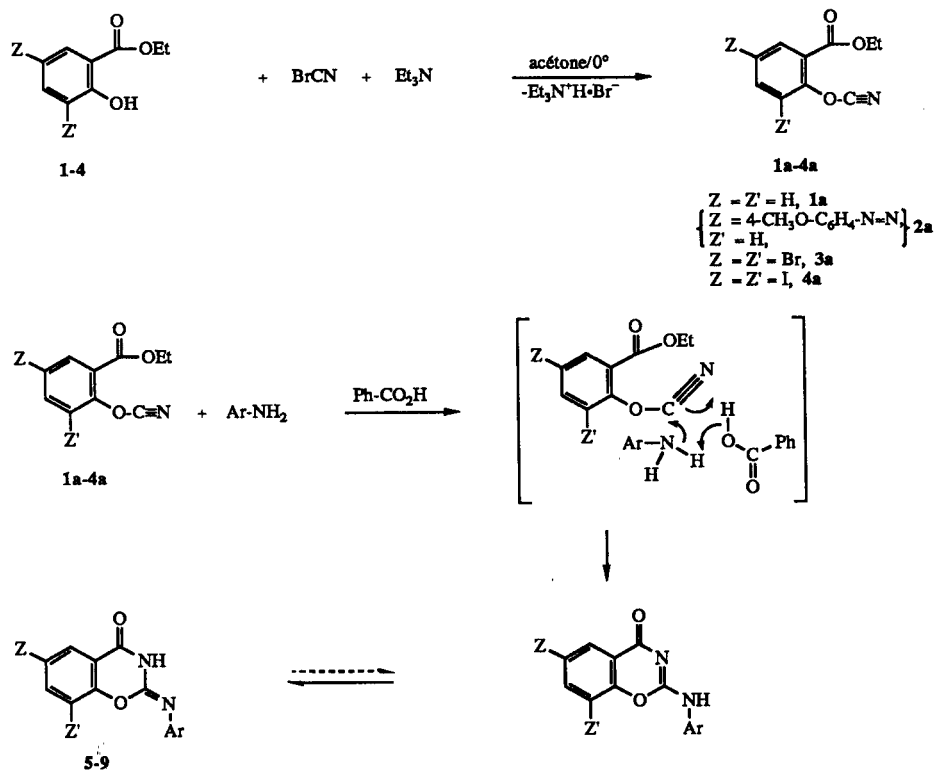
Les esters cyaniques de la série aromatique possédant en position ortho du groupement fonctionnel des groupes alcoxycarbonyl ou aroxyxcarbonyl, constituent des intermédiaires précieux dans la synthèse de nombreux systèmes hétérocycliques [1,2]. Parmi ceux-ci, la préparation des benzoxazinones a donné lieu à plusieurs publications [3-5]. Par ailleurs, des méthodes différentes et moins performantes avaient précédemment permis de synthétiser certains représentants de cette famille [6-8] dont les propriétés pharmacodynamiques ont suscité d'importants travaux. En effet, il est signalé qu'elles possèdent des activités anti-inflammatoire, antalgique, anticon-

vulsive, diurétique et radioprotectrice [9-12].

Dans ce travail, nous décrivons la synthèse d'une nouvelle série de benzoxazinones substituées en position 2 par des groupes arylimino ou arylamino dont nous avons étudié la tautométrie et l'alkylation en catalyse par transfert de phase (CTP) solide-liquide et ce, comparativement avec des méthodes classiques d'alkylation.

Cette première étude sur des modèles simples nous a paru indispensable pour mieux connaître les conditions et les sites précis de substitution nucléophile de ces structures à caractère ambident dont les dérivés alkylés plus lipophiles et plus complexes sont en cours d'étude dans

Figure 1



notre laboratoire pour leur potentialité radioprotectrice.

La cyclisation des cyanates **1a-4a** par action de l'aniline conduisant aux aryliminobenzoxazinones **5-9** ainsi que la synthèse indépendante des arylaminobenzoxazinones **5a** et **5b** par action des *N*-alkylanilines sur le cyanate d'aryle **1a** ont été effectuées dans l'acétone, le benzène ou le tétrahydrofurane, à température ambiante ou à ébullition du milieu, en présence d'une quantité équimoléculaire d'acide benzoïque comme catalyseur qui permet d'augmenter de façon très significative les rendements de cyclisation tout en diminuant les temps de réaction. Les cyanates de départ présentés dans la figure 1 ont été obtenus selon [18,19]. Les rendements de l'étape de cyclisation, qui vont de 56 à 85 %, sont indiqués dans le tableau 1.

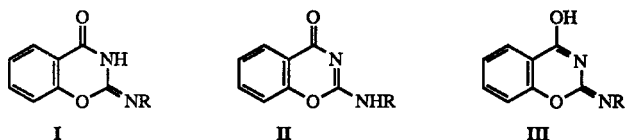
Tableau 1
Arylimino-2 benzoxazine-1,3 ones-4

No	Z	Z'	Ar	Rdt %
5	H	H	C ₆ H ₅	85
6	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	56
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -N=N	H	C ₆ H ₅	74
8	Br	Br	C ₆ H ₅	67
9	I	I	C ₆ H ₅	73

Tautomérie des benzoxazine-1,3 ones-4.

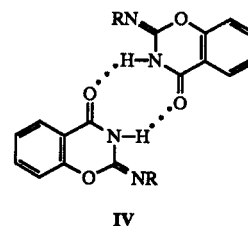
Comme hétérocycles protomériques à caractère ambident, les benzoxazinones **5-9** qui ont fait l'objet de cette étude peuvent exister sous trois formes **I**, **II**, **III**.

Figure 2



Leurs spectres infrarouges examinés à l'état solide dans le bromure de potassium ou en solution dans le diméthylsulfoxyde présentent tous la vibration du groupe carbonyle dans la région de 1660 à 1690 cm⁻¹. On constate par ailleurs l'absence de la bande OH vers 3500 cm⁻¹, ce qui exclut la structure **III**. L'absence de bande NH normal extracyclique vers 3310 cm⁻¹ exclut aussi la structure **II**. Enfin, dans la région de 2800-3260 cm⁻¹ on observe un multiplet complexe qui est caractéristique du groupement NH dans les hétérocycles à structure N₃-H **I** [13]. Ces résultats sont en accord d'une part avec ceux obtenus dans le cas des quinazolinones-4 [14] et d'autre part avec ceux de Sohar [13] concernant les hétérocycles de type lactame pour lesquels le multiplet de la région de 2800-3260 cm⁻¹ est attribué à la formation de dimères **IV** renfermant un cycle de chélation à huit chaînons. Ceci confirme donc la très nette prépondérance de la forme tautomère **I** dans les benzoxazinones **5-9**.

Figure 3



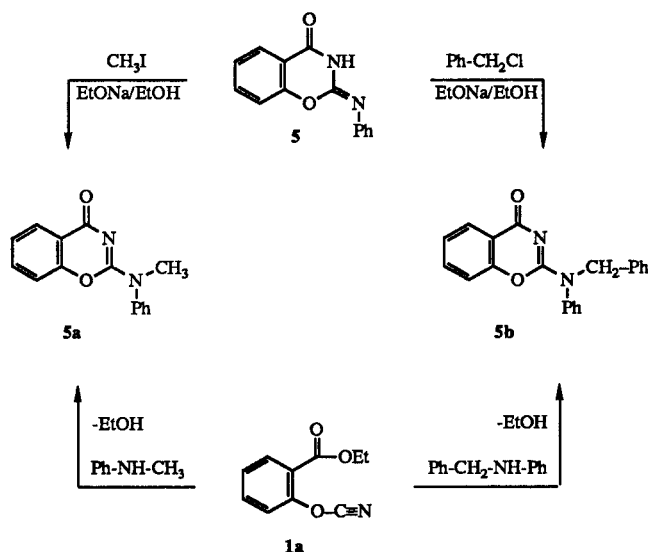
Cette étude a été complétée par l'examen des spectres de rmn des composés **5-9** qui révèlent que les déplacements chimiques des groupes NH apparaissent entre 10,61 et 11,17 ppm c'est à dire dans la même région que celle d'hétérocycles similaires à structure N₃-H [14].

Alkylation des benzoxazinones.

L'alkylation d'hétérocycles protomériques ambidents a suscité de nombreux travaux [21]. Nous avons étudié l'alkylation de la benzoxazinone **5** prise comme modèle par trois méthodes différentes A, B, C au moyen de l'iodure ou du bromure de méthyle et du chlorure de benzyle. Nous avons d'abord étudié la méthylation et la benzylation du composé **5** en milieu éthanolique à ébullition, en présence d'éthylate de sodium comme base et noté que dans ces conditions, il se forme sélectivement les arylamino-2 benzoxazine-1,3 ones-4 **5a** et **5b** identiques aux composés obtenus par synthèse indépendante univoque à savoir, action du cyanato-2 benzoate d'éthyle (**1a**) respectivement sur la *N*-méthylaniline et la *N*-benzylaniline.

Figure 4

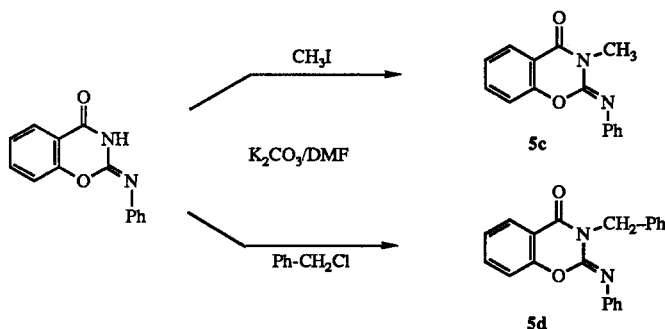
Méthode A



Nous avons ensuite réalisé cette alkylation en milieu de diméthylformamide, en présence de carbonate de potassium anhydre (méthode B) et obtenu les isomères des

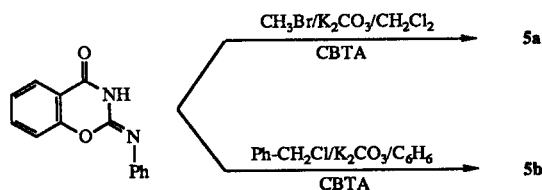
composés précédents, à savoir, les méthyl-3 et benzyl-3 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 ones-4, respectivement **5c** et **5d**.

Figure 5
Méthode B



Enfin, nous avons réalisé l'alkylation de l'oxazinone **5** par le bromure de méthyle et le chlorure de benzyle dans les conditions de transfert de phase solide-liquide, en milieu de dichlorométhane ou de benzène, avec l'emploi de carbonate de potassium comme base et de chlorure de benzyltriéthylammonium (CBTA) comme catalyseur et vérifié que dans ce cas, par le même mécanisme que les alkylations précédentes (SN₂) [15-17], on obtient très sélectivement les dérivés alkylés sur l'azote extracyclique, en l'occurrence les composés **5a** et **5b**.

Figure 6
Méthode C



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion déterminés sur bloc Kofler, sont donnés non corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 137. Les spectres de rmn ont été réalisés à l'aide d'un appareil Bruker 80 MHz avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

Les cyanates d'aryle de départ **1a-4a** ont été préparés par action de triéthylamine, à 0°, sur des solutions acétoniques des phénols correspondants **1-4**, en présence de quantités équimoléculaires de bromure de cyanogène selon [18,19]. Les esters cyaniques **3a** et **4a** qui ne sont pas décrits dans la littérature ont été caractérisés sur la base des résultats de l'analyse élémentaire et des spectres ir.

Ethoxycarbonyl-2 (méthoxy-4 phénylazo)-4 cyanatobenzène (**3a**).

Recristallisé dans l'hexane, il fond à 90°, le rendement est de 90%; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 920 et 1592 (N=N), 1728

(CO), 2253 (C≡N).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₅N₃O₄: C, 62,76; H, 4,64; N, 12,91. Trouvé: C, 62,82; H, 4,61; N, 12,64.

Ethoxycarbonyl-6 diiodo-2,4 cyanatobenzène (**4a**).

Recristallisé dans l'hexane, il est obtenu avec un rendement de 85%, F = 112°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1720 (CO), 2270 (C≡N).

Anal. Calculé pour C₁₀H₇I₂NO₃: C, 27,15; H, 1,58; N, 3,16; I, 57,23. Trouvé: C, 27,51; H, 1,60; N, 3,30; I, 57,21.

Mode opératoire général pour la synthèse des benzoxazinones **5-9**.

A une solution de 50 mmoles d'esters cyaniques **1a-4a** dans un volume minimum d'acétone, de benzène anhydre ou de tétrahydrofurane, on ajoute d'abord 50 mmoles d'amine aromatique puis 50 mmoles d'acide benzoïque comme catalyseur. Selon les cas, cette solution est maintenue à la température ambiante ou chauffée au reflux du milieu. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans un solvant approprié.

Phénylimino-2 benzoxazine-1,3 one-4 (**5**).

Le solvant utilisé est l'acétone, le temps de réaction est de 12 heures et la température est de 20°. Le rendement est de 85%, F = 217° (lit [20] 217-218°); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1662 (CO), 3245, 3195, 3005, 2865, 2850 (multiplet NH, CH); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,00-8,20 (9H, aromatiques), 10,80 (1H, NH).

(Méthoxy-4 phénylimino)-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**6**).

Par un mode opératoire analogue on obtient cette oxazinone avec un rendement de 56%, recristallisée dans l'éthanol, elle fond à 150°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1693 (CO), 3260, 3235, 3185, 3140, 3095, 3000, 2925, 2820 (multiplet NH, CH); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,80 (3H: CH₃), 6,90-8,20 (8H, aromatiques), 10,61 (1H, NH).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₂N₂O₂: C, 67,15; H, 4,51; N, 10,44. Trouvé: C, 67,41; H, 4,85; N, 10,24.

(Méthoxy-4 phénylazo)-6 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**7**).

En utilisant le même mode opératoire mais avec le tétrahydrofurane comme solvant, à la température ambiante pendant 4 heures, on obtient un précipité qui est essoré, lavé d'abord avec une solution de carbonate de sodium puis à l'eau et enfin à l'acétone. Ce composé se présente sous forme de cristaux jaunes, rendement = 74%, F = 297°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1674 (CO), 3228, 3182, 3130, 3080 (multiplet NH, CH); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,80 (3H, CH₃), 7,10-7,90 (12H, aromatiques), 10,70 (1H, NH).

Anal. Calculé pour C₂₁H₁₆N₄O₃: C, 67,73; H, 4,33; N, 15,04. Trouvé: C, 68,06; H, 4,41; N, 15,16.

Dibromo-6,8 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**8**).

En opérant comme dans l'opération précédente mais pendant 7 heures, on obtient ce composé avec un rendement de 67%, F = 270°; ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1680 (CO), 3250, 3190, 3115, 3080, 2920, 2860 (multiplet NH, CH); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 7,28-8,30 (7H, aromatiques), 11,00 (1H, NH).

Anal. Calculé pour C₁₄H₈Br₂N₂O₂: C, 42,42; H, 2,02; Br, 40,40; N, 7,07. Trouvé: C, 42,47; H, 2,04; Br, 40,45; N, 6,87.

Diiodo-6,8 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**9**).

Par un mode opératoire identique, on obtient ce composé avec

un rendement de 73%, $F = 268^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1670 (CO), 3190, 3120, 3060, 2950, 2900, 2880, 2840, (multiplet NH, CH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 7,38-7,40 (7H, aromatiques), 10,90 (1H, NH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 34,31; H, 1,63; N, 51,79; N, 5,71. Trouvé: C, 34,28; H, 1,70; N, 51,55; N, 5,76.

Méthylation de la benzoxazinone **5** par l'iodure de méthyle en milieu d'éthanol: (*N*-méthylphénylamino)-2 benzoxazin-1,3 one-5 (**5a**).

On coule 10 ml d'une solution d'éthylate de sodium 1N (10 mmoles) dans l'éthanol absolu à une suspension de 2,38 g (10 mmoles) de benzoxazinone **5** dans 30 ml d'éthanol, on observe une solubilisation immédiate du dérivé sodé. On ajoute ensuite 10 mmoles d'agent alkylant et on chauffe à reflux pendant 1 heure. Après avoir évacué le solvant sous vide, on lave le résidu à l'eau et on le recristallise dans l'heptane. Le rendement est de 52%, $F = 145^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1664 (CO), 3050, 3020, 2945 (CH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm: 3,47 (3H, CH_3), 7,10-7,90 (9H, aromatiques).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71,42; H, 4,76; N, 11,11. Trouvé: C, 71,53; H, 4,78; N, 11,29.

Synthèse indépendante du composé **5a**.

Par action d'une quantité équimoléculaire de *N*-méthylaniline sur l'ester cyanique **1a** en présence d'acide benzoïque comme catalyseur, en opérant dans le benzène à ébullition comme pour la synthèse générale des oxazinones **5-9**, on obtient le composé **5a** avec un rendement de 80%, $F = 145^\circ$. Il est identique au produit obtenu dans l'opération précédente.

Méthylation de la benzoxazinone **5** par l'iodure de méthyle en milieu de diméthylformamide: Méthyl-3 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**5c**).

On chauffe à reflux pendant 15 minutes, sous agitation, une solution de 2,38 g (10 mmoles) de **5** dans 20 ml de diméthylformamide avec 2,84 g (20 mmoles) d'iodure de méthyle et 2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée. On obtient un produit huileux que l'on extrait à l'éther éthylique, on évacue la solvant sous vide et on recristallise le résidu dans l'éthanol, le rendement est de 71%, $F = 127^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1664 (CO), 3075, 3050, 3025, 2950, 2920 (CH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,68 (3H, CH_3), 7,00-7,87 (9H, aromatiques).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71,42; H, 4,76; N, 11,11. Trouvé: C, 71,62; H, 5,02; N, 10,94.

Méthylation de la benzoxazinone **5** par le bromure de méthyle en catalyse par transfert de phase $\rightarrow$ **5a**.

On dissout 2,38 g (10 mmoles) de **5** dans 30 ml de dichlorométhane et y ajoute 2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium et 0,227 g (1 mmole) de chlorure de benzyltriéthylammonium. Dans ce mélange refroidi vers 5° , on fait passer 1,90 g (20 mmoles) de bromure de méthyle. On agite à cette température pendant 2 heures et à la température ambiante pendant 16 heures. On filtre, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Après avoir évaporé le solvant sous vide, on recristallise le composé **5a** dans l'heptane, rendement 64%, $F = 145^\circ$.

Benzylation de la benzoxazinone **5** en milieu d'éthanol: (*N*-benzylphénylamino)-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**5b**).

On utilise le chlorure de benzyle comme agent alkylant. Le mode opératoire est identique à celui de la méthylation du composé **5** en milieu éthanolique. Recristallisé dans le cyclohexane, le composé **5b** fond à 116° , rendement 81%; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1676 (CO), 3055, 3020, 2920 (CH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 5,20 (2H, CH_2), 7,10-8,00 (14H, aromatiques).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76,82; H, 4,87; N, 8,53. Trouvé: C, 76,62; H, 4,76; N, 8,57.

Synthèse indépendante de **5b**.

Par action de quantités équimoléculaires de *N*-benzylaniline et d'acide benzoïque sur l'ester cyanique **1a** dans le benzène à ébullition, après un mode opératoire analogue à celui de la synthèse générale des oxazinones **5-9**, on obtient le composé **5b** avec un rendement de 51%, $F = 116^\circ$, il est identique au produit obtenu dans l'opération précédente.

Benzylation de l'oxazinone **5** en milieu de diméthylformamide: Benzyl-3 phénylimino-2 benzoxazin-1,3 one-4 (**5d**).

A une solution de 2,38 g (10 mmoles) de benzoxazinone **5** dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium et 2,52 g (20 mmoles) de chlorure de benzyle. On chauffe ce mélange à reflux pendant 15 minutes sous forte agitation, puis on le verse dans 300 ml d'eau glacée. Le produit visqueux ainsi obtenu est repris à l'éther éthylique, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évacue le solvant et l'excès de l'agent alkylant sous vide et on recristallise le résidu dans l'éthanol, rendement 57%, $F = 164^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1665 (CO), 3060, 3025, 2957 (CH); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 5,18 (2H, CH_2), 7,10-7,95 (14H, aromatiques).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76,82; H, 4,87; N, 8,53. Trouvé: C, 76,59; H, 5,10; N, 8,84.

Benzylation de la benzoxazinone **5** en catalyse par transfert de phase $\rightarrow$ **5b**.

On dissout 2,38 g (10 mmoles) de **5** dans 50 ml de benzène anhydre. On y ajoute 2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium, 0,227 g (1 mmole) de chlorure de benzyltriéthylammonium et 2,52 g (20 mmoles) de chlorure de benzyle. Ce mélange est chauffé à reflux sous forte agitation pendant 6 heures. On filtre, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de sodium. On évacue le solvant et l'excès de chlorure de benzyle sous vide et on recristallise le composé **5b** dans le cyclohexane, rendement 80%, $F = 116^\circ$. Il est identique aux échantillons de ce produit obtenus dans les opérations précédentes.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] D. Martin et R. Bacaloglu, *Organische Synthesen mit Cyansäureestern*, Akademie-Verlag, Berlin, 1980.
- [2] M. Hedayatullah et A. H. Huynh, *Tetrahedron Letters*, 1289 (1976); M. Hedayatullah, *Bull. Soc. Chim. France*, 1572 (1968).
- [3] M. Hedayatullah, A. Nunès, A. Binick et L. Denivelle, *ibid*, 2729 (1969).
- [4] M. Hedayatullah, H. Iida et L. Denivelle, *C. R. Acad. Sci., Série C*, 271, 146 (1970).
- [5] E. Grigat et R. Pütter, in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, by Forest, Academic Press, Vol VI, 1971, p 155.
- [6] G. Wagner, *Arch. Pharm.*, 290, 457 (1957).

- [7] S. Palazzo et L. I. Giannola, *Att. Accad. Sci. Lett. Arti. Palermo, Parte 1*, **31**, 83 (1972).
- [8] S. L. Shapiro, I. M. Rose et L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2811 (1957); S. L. Shapiro, L. Freedman et I. M. Rose, US Patent 2,835,668 (1958); G. Wagner, D. Singer et W. Weuffen, *Pharmazie*, **21**, 161 (1966).
- [9] K. Tomita et T. Murakami, Brevet Japonnais 7,217,781 (1972).
- [10] J. A. Baker, J. Hayden, P. G. Marshall, C. R. Palmer et T. D. Wittet, *J. Phar. Pharmacol.*, **15**, 97 (1963).
- [11] L. F. Wiggins, Brevet Anglais 950.065 (1964).
- [12] A. Lespagnol, C. Lespagnol, J. L. Bernier, J. C. Cazin et M. Casin, *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **4**, 179 (1972).
- [13] P. Sohar, *Acta Chem. Hung.*, **40**, 317 (1964).
- [14] M. Hedayatullah et J. Pailler, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1033 (1978).
- [15] N. Kornblum, P. J. Berrigan et W. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1141 (1963).
- [16] F. Madaule-Aubry, *Bull. Soc. Chim. France*, 1456 (1963).
- [17] B. Tchoubar, *ibid*, 2069 (1964).
- [18] E. Grigat et R. Pütter, *Chem. Ber.*, **97**, 3012 et 3560 (1964).
- [19] M. Hedayatullah, J. Pailler, M. Ronzeau et L. Denivelle, *Bull. Soc. Chim. France*, 3567 (1971); M. Clenet, Thèse d'Ingénieur CNAM, Paris, 1976.
- [20] E. Grigat, R. Pütter, K. Schneider et K. F. Wedemeyer, *Chem. Ber.*, **97**, 3036 (1964).
- [21] M. Hedayatullah et A. Roger, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1093 (1989) et les références citées.

English Summary.

New 2-substituted benzoxazinones have been prepared by reaction of primary aromatic amines with aryl cyanates having an ethoxycarbonyl group in the *ortho* position. By ir and nmr studies, a 2-arylimino-4*H*-1,3-benzoxazin-4-one structure is assigned to their predominant tautomers. The regioselective synthesis of their alkylated derivatives on the cyclic and exocyclic nitrogens by alkylation in ethanol, dimethylformamide and under solid-liquid phase transfer conditions has been achieved.