

## ACTION DES DIOLS ET DU SALYCILATE DE MÉTHYLE SUR LES IMIDATES N-ACYLÉS

Nouvelle voie d'accès aux 2-amido-1,3-dioxolanes,  
2-amido-1,3-dioxolines et aux benzoxazinones N-acylées

A. HARIZI, B. HAJJEM, B. BACCAR

*Laboratoire de synthèse organique, Département de chimie,  
Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en février 1995, accepté en mai 1995)

### ABSTRACT

The reaction of 1,2 and 1,3-diols and methyl salicylate with N-acyl imidates **1** give respectively 2-amido-1,3-dioxolanes **3a**, 2-amido-1,3-dioxolines **3b** and N-acyl benzoxazinones **4**, in good yields.

### RÉSUMÉ

L'action des 1,2 et 1,3-diols et du salicylate de méthyle sur les imidates N-acylés **1** engendre respectivement des 2-amido-1,3-dioxolanes **3a**, des 2-amido-1,3-dioxolines **3b** et des benzoxazinones N-acylées **4**, avec de bons rendements.

### INTRODUCTION

Dans un travail précédent (1), (2) nous avons montré que l'action des alcools sur les imidates N-acylés **1** constitue une excellente voie d'accès à des 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcane ( $R^1-C(OR^3)_2NH-COR^2$ ). Nous montrons dans ce travail que la condensation des imidates N-acylés **1** avec les 1,2 et 1,3-diols et le salicylate de méthyle conduit respectivement à des 2-amido-1,3-dioxolanes **3a**, des 2-amido-1,3-dioxolines **3b** et des benzoxazinones N-acylées **4**.

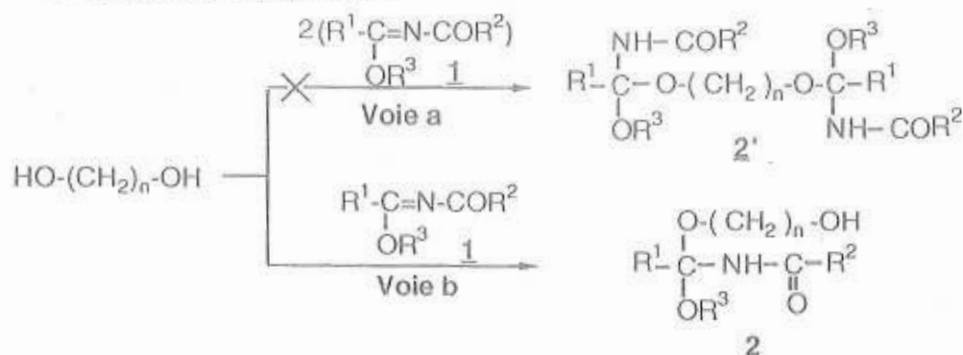
### RÉSULTATS ET DISCUSSION

#### 1. Action des diols sur les imidates N-acylés **1**:

##### a) Synthèse de 1,1,1-N-acylamino-dialcoxyalcane hydroxylés **2**

Sur le plan théorique l'action, à température ambiante, d'un diol sur un iminoester N-acylé **1** peut conduire suivant le rapport substrat / réactif soit à un produit de biaddition **2'** (schéma-1.voie a), soit à un produit de monoaddition **2** (schéma-1.voie b).

Expérimentalement la mise en contact d'un imidate **1** avec de l'éthanediol ou du 1-3 propanediol, fournit, même en présence d'un grand excès de **1**, des 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes hydroxylés **2** avec de bons rendements.



	2.a	2.b	2.c	2.d	2.e	2.f	2.g
n	2	2	2	2	3	3	3
R <sup>1</sup>	Ph	Ph	Ph	Ph-CH <sub>2</sub>	Ph	Ph	Ph-CH <sub>2</sub>
R <sup>2</sup>	Me	Me	iPr	Me	iPr	Me	Me
R <sup>3</sup>	Me	Et	Me	Et	Me	Me	Et

Schéma-1

Les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes hydroxylés **2** sont des composés solides, facilement purifiables par recristallisation dans le cyclohexane; leur identification par analyse de leurs spectres IR et de RMN du proton est aisée.

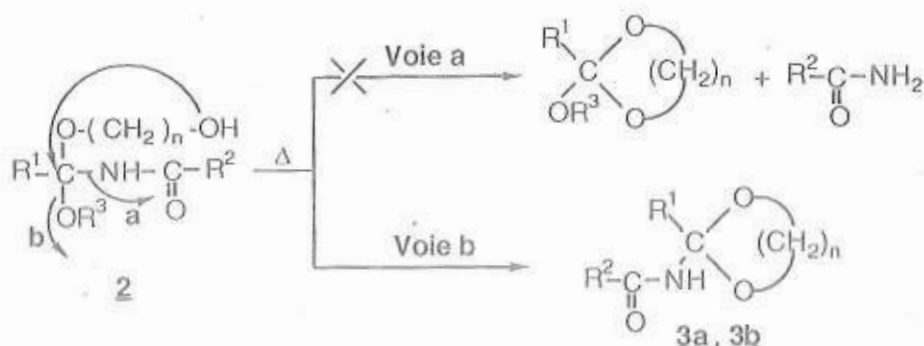
Sur leurs spectres IR on remarque l'apparition d'une bande vers 3580 cm<sup>-1</sup> due au vibreur OH et la présence, à des positions inchangées par rapport aux imidates N-acylés, des absorptions attribuables au groupement amide secondaire  $\nu_{\text{NH}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$  et  $\nu_{\text{C=O}} = 1690 \text{ cm}^{-1}$ .

En RMN du <sup>1</sup>H, les 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes **2** présentent sur leurs spectres, en plus des signaux des protons NH, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et OR<sup>3</sup>, ceux dus aux groupements hydroxyle et méthylènes introduits par le diol.

#### b) Synthèse de 2-amido-1,3-dioxolanes **3a** et de 2-amido-1,3-dioxolines **3b**.

Les orthoesters mixtes issus d'alcool et de diols subissent par chauffage une transesterification intramoléculaire les transformant en 2,2-alkylalcoxyldioxolanes (**3**), (**4**) ou 2,2-alkylalcoxyldioxolines. Dans le cas des composés **2**, l'attaque de l'oxygène du groupement OH sur le carbone lié aux trois hétéroatomes peut conduire à l'élimination soit du groupe amido (schéma-2 voie a), soit du groupe alcoxy (schéma-2 voie b).

Lorsque l'on chauffe dans le toluène un 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane, on obtient sélectivement des 2-amido-1,3-dioxolanes **3a** ou 2-amido-1,3-dioxolines **3b**. Malgré son acylation, l'azote reste donc moins nucléofuge que l'oxygène.



	3a.1	3a.2	3a.3	3b.1	3b.2
n	2	2	2	3	3
R <sup>1</sup>	Ph	Ph	Ph-CH <sub>2</sub>	Ph	Ph-CH <sub>2</sub>
R <sup>2</sup>	Me	iPr	Me	iPr	Me

Schéma-2

Les composés **3a** et **3b** sont facilement identifiables par spectroscopie IR et de RMN du <sup>1</sup>H.

Leurs spectres IR confirment la disparition du groupement OH; la bande due à ce vibrateur à 3580 cm<sup>-1</sup> est absente en effet. Par contre, ces spectres montrent, à des positions inchangées, les absorptions attribuables au groupement amide secondaire ν<sub>NH</sub> = 3440 cm<sup>-1</sup> et ν<sub>C=O</sub> = 1690 cm<sup>-1</sup>.

En RMN du <sup>1</sup>H, on note sur les spectres des dérivés cycliques **3a** et **3b** la disparition, entraînée par la cyclisation, des signaux des protons OH et OR<sup>3</sup> et une modification des positions des protons CH<sub>2</sub>.

Une étude comparative de nos résultats avec ceux donnés dans la littérature, concernant ces derniers protons, nous permet de remarquer:

- Dans le cas des dérivés dioxolaniques, certains auteurs ont étudié en RMN du proton les déplacements chimiques des deux groupements CH<sub>2</sub> et ont constaté qu'ils apparaissent de façons très différentes sur les spectres. Ils résonnent en effet sous forme soit d'un singulet vers 4.04 ppm (5), soit d'un multiplet à 4.2 ppm (6), (7), soit enfin d'un signal large à 3.75 ppm (8). Dans notre cas les deux motifs CH<sub>2</sub> apparaissent sous forme de deux triplets distincts entre 3.75 et 4.20 ppm.

- Pour les composés **3b** les protons des trois groupements méthyléniques résonnent, conformément aux données de la littérature (9) sous forme de trois triplets entre 1.2 et 3.5 ppm.

La réaction du schéma-2 constitue ainsi une voie de synthèse originale de 2-phényl ou benzyl-2-amido-1,3-dioxolanes **3a** et de 2-phényl ou benzyl-2-amido-1,3-

dioxolines **3b**. Leurs homologues 2,2-dialkylés ont été différemment synthétisés (5)-(10) et ont trouvé des applications très variées (11), (12).

## 2. Action du salicylate de méthyle sur les imidates **1**: Synthèse de benzoxazinones N-acylées **4**

Les résultats obtenus avec les diols nous ont incité à étudier l'action d'un alcool fonctionnalisé mais dont la fonction peut réagir, une fois l'addition du groupement OH sur la C=N réalisée, avec le motif NH. Nous avons ainsi tester l'action du salicylate de méthyle sur trois imidates N-acylés.

A la température ordinaire les deux réactifs sont inertes l'un vis-à-vis de l'autre même après plusieurs semaines de contact. Le chauffage à reflux du xylène d'un mélange équimoléculaire d'imidate N-acylé **1** et de salicylate de méthyle conduit, par contre, à des 2,3- dihydro-1,3-benzoxazine-4-ones N-acylés **4**, avec de bons rendements (Schéma-3). Le processus réactionnel peut être schématisé comme suit:

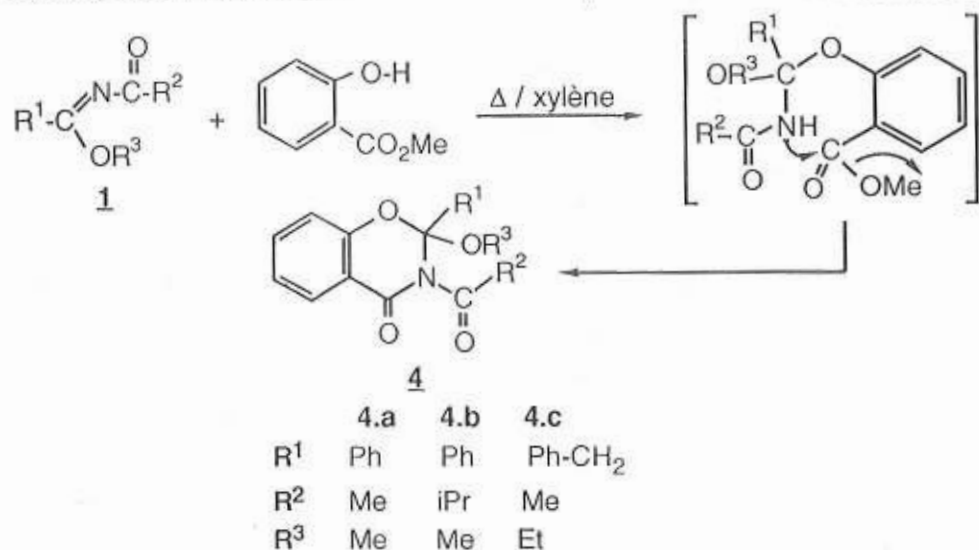


Schéma-3

Le succès de la cyclisation du schéma-3 est vérifié par l'absence, sur les spectres IR des composés obtenus, de certaines bandes présentes sur les spectres des deux réactants. Ainsi les absorptions des vibrateurs OH (3580 cm<sup>-1</sup>), CO<sub>2</sub>Me (1720 cm<sup>-1</sup>) et NH (3440 cm<sup>-1</sup>) ont disparus. On note par contre une augmentation de l'intensité et un élargissement de la bande due au vibrateur C=O (1690 -1700 cm<sup>-1</sup>), effets attribuables à la présence de deux groupements acyle.

Sur les spectres de RMN du <sup>1</sup>H on note la présence des signaux des protons des radicaux R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et OR<sup>3</sup> de l'imidate N-acylé de départ et ceux du noyau aromatique introduit par le réactif.

La synthèse des benzoxazinones a donné lieu à quelques publications (13)-(16). Des méthodes différentes, plus ou moins performantes, ont précédemment permis d'accéder à certains représentants de cette famille dont les propriétés pharmacodynamiques ont suscité d'importants travaux. En effet, il est signalé que certaines benzoxazines possèdent des activités anti-inflammatoires, antalgiques, anti-convulsives, diurétiques et radioprotectrices (17),(18). Récemment, des benzoxazinones ont été utilisées comme intermédiaires dans la synthèse agrochimique et médicale (19).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### 1. Appareillage

L'enregistrement des spectres IR a été réalisé à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 681 dont la précision de mesure est de  $2\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ . Les composés ont été spectrographiés à l'état liquide, en solution dans  $\text{CHCl}_3$ , à des concentrations de l'ordre de 1/1000.

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  sur un appareil Jeol 60 à 60 MHz. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au signal du TMS en référence interne.

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi et sont donnés en degrés celsius.

### 2. Action des diols sur les imidates N-acylés 1: synthèse des 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcanes hydroxylés 2.

A 0,02 mole d'imidate N-acylé fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte 0,02 mole de diol. On abandonne le mélange à la température du laboratoire jusqu'à apparition d'un solide que l'on recristallise dans le cyclohexane. Le temps de réaction est de 3 à 4 jours. Les rendements varient de 60 à 86 %.

**2.a:** Rdt = 78%. F =  $114^\circ\text{C}$ . IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3580$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  (libre) = 3450;  $\nu_{\text{NH}}$  (ass) = 3400;  $\nu_{\text{C=O}} = 1690$ .  $^1\text{H.RMN}$ : 2.0 (s, 3H); 3.3 (s, 3H); 3.5 (t, 2H); 3.9 (t, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**2.b:** Rdt = 69%. F =  $134^\circ\text{C}$ . IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3580$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  (libre) = 3450;  $\nu_{\text{NH}}$  (ass) = 3400;  $\nu_{\text{C=O}} = 1690$ .  $^1\text{H.RMN}$ : 1.3 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.5 (t, 2H); 3.7 (q, 2H); 3.9 (t, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**2.c:** Rdt = 84%. F =  $158^\circ\text{C}$ . IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3570$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  (libre) = 3440;  $\nu_{\text{NH}}$  (ass) = 3400;  $\nu_{\text{C=O}} = 1690$ .  $^1\text{H.RMN}$ : 1.1 (d, 6H); 2.2 (sept, 1H); 3.4 (s, 3H); 3.7 (t, 2H); 4.0 (t, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**2.d:** Rdt = 65%. F =  $122^\circ\text{C}$ . IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3580$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  (libre) = 3440;  $\nu_{\text{NH}}$  (ass) = 3400;

$\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.2 (t, 3H); 1.9 (s, 3H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (q, 2H); 3.9 (s, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.4 (s, 1H); 7.2 (s, 5H).

**2.e:** Rdt = 86%. F = 137°C. IR:  $\nu_{OH} = 3600$ ;  $\nu_{NH}$  (libre) = 3440;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;

$\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.1 (d, 6H); 1.8 (m, 2H); 2.2 (sept, 1H); 3.1 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.4 (t, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.4 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**2.f:** Rdt = 73%. F = 146°C. IR:  $\nu_{OH} = 3590$ ;  $\nu_{NH}$  (libre) = 3440;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;

$\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.8 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 3.1 (t, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.4 (t, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**2.g:** Rdt = 60%. F = 129°C. IR:  $\nu_{OH} = 3590$ ;  $\nu_{NH}$  (libre) = 3440;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;

$\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.2 (t, 3H); 1.8 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 3.1 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.7 (q, 2H); 3.9 (s, 2H); 5.2 (ma, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.2 (s, 5H).

### 3. Synthèse de 2-amido-1,3-dioxolanes **3a** et de 2-amido-1,3-dioxolines **3b**.

Une solution de 0.02 mole de 1,1,1-N-acylaminodialcoxyalcane hydroxylé **2** dans 30 ml de toluène est portée sous reflux pendant 24 heures. On laisse refroidir puis on chasse la presque-totalité du solvant. Le solide qui précipite est récupéré puis recristallisé dans le cyclohexane. Les rendements varient de 57 à 75 %.

**3a.1:** Rdt = 65%. F = 186°C. IR:  $\nu_{NH}$  (libre) = 3445;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;  $\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 2.0 (s, 3H); 3.7 (t, 2H); 4.2 (t, 2H); 5.6 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**3a.2:** Rdt = 75%. F = 205°C. IR:  $\nu_{NH}$  (libre) = 3440;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;  $\nu_{C=O} = 1700$ .  $^1H$ .RMN: 1.1(d, 6H); 2.2 (sept, 1H); 3.7(t, 2H); 4.1(t, 2H); 5.8 (s, 1H); 7.4 (m, 5H).

**3a.3:** Rdt = 57%. F = 192°C. IR:  $\nu_{NH}$  (libre) = 3445;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;  $\nu_{C=O} = 1700$ .  $^1H$ .RMN: 2.0 (s, 3H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (s, 2H); 4.2 (t, 2H); 5.7 (s, 1H); 7.2 (s, 5H).

**3b.1:** Rdt = 68%. F = 245°C. IR:  $\nu_{NH}$  (libre) = 3450;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;  $\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.1(d, 6H); 2.0 (m, 2H); 2.2(sept, 1H); 3.7 (t, 2H); 4.1(t, 2H); 5.6 (s, 1H); 7.5 (m, 5H).

**3b.2:** Rdt = 60%. F = 232°C. IR:  $\nu_{NH}$  (libre) = 3445;  $\nu_{NH}$  (ass) = 3400;  $\nu_{C=O} = 1690$ .  $^1H$ .RMN: 1.9 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 3.6 (t, 2H); 3.9 (s, 2H); 4.2 (t, 2H); 5.6 (s, 1H); 7.3 (s, 5H).

### 4. Action du salicylate de méthyle sur les imidates N-acylés **1**: synthèse de 2,3-dihydro-1,3-benzoxazine-4-ones N-acylés: **4**

Une solution de 0.02 mole d'imidate N-acylé **1** et de 0.02 mole de salicylate de méthyle dans 25 ml de xylène est chauffée à reflux pendant 24 heures. On chasse le



solvant et on récupère le produit solide que l'on recristallise dans le méthanol. Les rendements varient de 54 à 67 %.

**4.a:** Rdt = 67%. F = 187 °C. IR:  $\nu_{C=O}$  = 1680 - 1700.  $^1H$ .RMN: 2.1(s, 3H); 3.6 (s, 3H); 7.6 (m, 9H).

**4.b:** Rdt = 62%. F = 204 °C. IR:  $\nu_{C=O}$  = 1680 - 1700.  $^1H$ .RMN: 1.1(d, 6H); 2.2 (sept, 1H); 3.6 (s, 3H); 7.5 (m, 9H).

**4.c:** Rdt = 54%. F = 218 °C. IR:  $\nu_{C=O}$  = 1680 - 1700.  $^1H$ .RMN: 1.2(t, 3H); 2.1(s, 3H); 3.9 (s, 2H); 3.7 (q, 2H); 7.5(m, 9H).

## REFERENCES

- 1 B. Hajjem, A. Harizi et B. Baccar; J. Soc. Chim. Tunisie **8** 505 (1994).
- 2 A. Kallel, B. Hajjem, B. Baccar et I. Svoboda; Acta. Cryst., C48, 536 (1992).
- 3 H. Brederbeck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffman et P. Grieshaber; Chem. Ber. **101**, 41 (1968).
- 4 C. Feugas et D. Olschwang; Bull. Soc. Chim. Fr. 4985 (1968).
- 5 S. Atarashi, H. Tsurumi, T. Fujiwara et I. Hayakawa; J. Heterocyclic Chem. **28** 329 (1991)
- 6 S. Gronowitz, A. Messmer et G. Timari; J. Heterocyclic Chem. **29** 1049 (1992).
- 7 F. Bracher; J. Heterocyclic Chem. **30** 157 (1993)
- 8 R. W. Sabnis et D. W. Rangnekar; J. Heterocyclic Chem. **29** 65 (1992).
- 9 A. Kasahara, T. Isumi, S. Murakami, K. Miyamoto et T. Hino; J. Heterocyclic Chem. **26**, 1405 (1989).
- 10 I. Hayakawa et S. Atarashi, Eur. Pat. Appl. E. P 273, 399 (1988) C. A. **109**, 211064f (1988).
- 11 J. F. Xavier et R. Vincenzo; Eur. Pat. Appl. E. P 424 (1991) C. A. **115** 114491J (1991).
- 12 K. D. Whang, J. Dong, P. S. Soon et K. T. Jun; Pct. Int. appl. Wo 92 16, 525 (1992) C. A. **118** 101994n (1993).
- 13 S. Benjamin, V. E. Theodorus; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1(4), 511 (1993).
- 14 M. Reinhard et O. Alfred Ger Offen DE4, 140, 303 C. A. **119** 180798y (1993).
- 15 G. Wagner; Arch. Pharm., **290**, 457 (1957).
- 16 S. Alazoo et L. I. Giannola; Att. Accad. Sci. Lett. Arti. Palermo, Parte 1, **31**, 83 (1972).
- 17 J. A. Baker, J. Hayden, P. G. Marshall, C. R. Palmer et T. D. Witter; J. Phar. Pharmacol., **15**, 97 (1963).
- 18 A. Lespagnol, C. Lespagnol, J. L. Bernier; J. C. Cazin et M. Cazin, Bull. Soc. Pharm. Lille, **4**, 179 (1975).
- 19 M. Matsumoto et Y. Funaki; (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) Eur. Pat. Appl. EP535, 613 C. A. **119** 117264f (1993).