

**ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS ET DU LDA
SUR LES N-2-CYANO-2-METHYLVINYL ET
N-2-CYANOPHENYL IMINOESTERS**
Synthèse d'aminopyridines, d'aminoquinoléines et de quinazolines

M. KAMOUM, B. HAJJEM, H. ZANTOUR, B. BACCAR

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

(Soumis en mars 1996, accepté en septembre 1996)

RÉSUMÉ: L'action du LDA et des organomagnésiens sur les N-2-cyano-2-méthylvinyl et N-2-cyanophénylimidates aliphatiques conduit respectivement à des aminopyridines et à des aminoquinoléines. Le traitement du N-2-cyanophénylbenzimidate d'éthyle par les organomagnésien fournit des quinazolines.

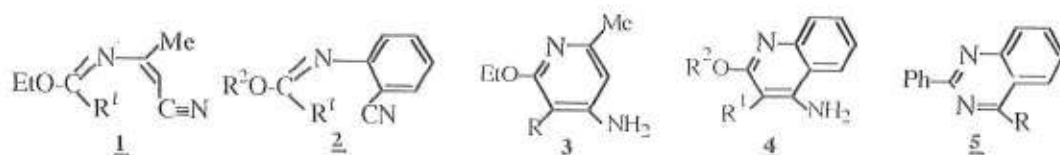
ABSTRACT: Reaction of the LDA and the Grignard reagents on the aliphatic N-2-cyano-2-methylvinyl and N-2-cyanophenylimidates provides aminopyridines and aminoquinolines respectively. In the absence of mobil hydrogen in a position with respect to the imidic carbon, the treatment of N-2-cyanophenyl-ethyl-benzimidate with organomagnesiums produces quinazolines.

INTRODUCTION

Les quinoléines et les quinazolines ont reçu de nombreuses applications dans le domaine médicale et agricole. Les premières jouent un rôle important comme agents anticancéreux (1) et comme herbicides (2) ; quant aux secondes, elles possèdent des activités antimalariales (3-4), antihistaminique (5) et ont été utilisées comme biocides (6).

Diverses voies d'accès à ces composés, utilisant essentiellement des dérivés de l'aniline, sont décrites dans la littérature. Les quinoléines se forment par action de bases fortes sur les imines issues des orthocyno (7) et orthotrifluorométhylanilines (8). Les quinazolines sont obtenues par condensation de l'orthoaminobenzylamine avec des aldehydes (9) et par action d'iminoesters N-acylés sur les orthoaminobenzocétones (10).

Nous montrons dans ce travail que l'action des organomagnésiens et du LDA sur les N-2-cyanovinyl- **1** et N-2-cyanophénylimidates **2** conduit suivant, la nature du radical porté par le carbone imidique, soit à des aminopyridines **3** ou aminoquinoléines **4**, soit à des quinazolines **5**.



RESULTATS

Les iminoesters issus d'amines fonctionnalisées ont été utilisés pour l'accès à divers hétérocycles simples ou polynucléaires (11-20). Nous avons déjà montré que l'action des organométalliques sur les imidates comportant en β ou γ de l'azote un groupement CN ou CO₂Et conduit, suivant le cas, à des oxazolines (21), oxazoles (22), benzoxazines (23) ou quinoléines (24). Etant leur similitude avec les imines issus de l'*o*-cyanoaniline, il nous a paru intéressant de poursuivre ce travail par l'étude du comportement des imidates 1 et 2, vis-à-vis du LDA et de quelques organomagnésiens.

Lorsque l'on fait réagir un organomagnésien sur un iminoester issu du 2-amino-2-méthylcrotononitrile 1 ou du 2-aminobenzonitrile 2 dont le substituant du carbone imidique est un radical aliphatique ($R^1 = \text{Me}$ ou Et) deux réactions compétitives sont théoriquement possibles.

L'organomagnésien intervient comme base et arrache un proton au carbone en α du groupement imidique. L'attaque du carbanion ainsi formé sur le groupement nitrile fournit une aminopyridine 3 ou une aminoquinoléine 4. Si l'organomagnésien s'additionne sur le groupement nitrile il se forme une imine, dont la cyclisation par attaque de l'azote sur le carbone imidique, conduit à une quinazoline 5.

Expérimentalement l'addition d'un organomagnésien au 2-cyanophénylacétimide d'éthyle, par exemple, fournit un mélange d'aminopyridine 4 et de quinazoline 5 (Schéma I). Le premier composé est nettement majoritaire et le rendement global de la réaction est 30% environ.

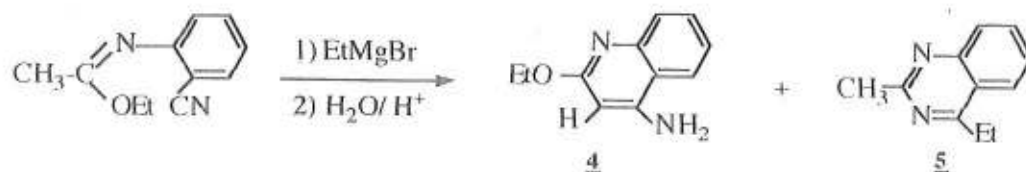
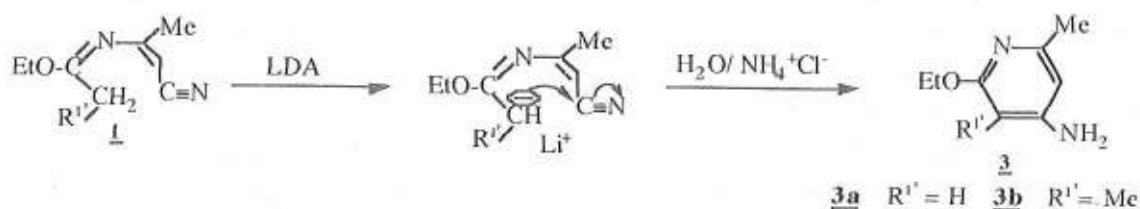


Schéma-I

Pour orienter la réaction vers la formation exclusive de l'un ou l'autre des deux produits 4 ou 5 nous avons traité, dans un premier temps, une série d'imidates aliphatiques (1 et 2, $R^1 = \text{Me}$, Et)

par un équivalent molaire de LDA. Dans ce cas la formation du carbanion est sélective et sa cyclisation fournit l'aminopyridine 3 ou l'aminopyridine 4 avec des rendements variant de 60 à 80% (Schéma -II-)



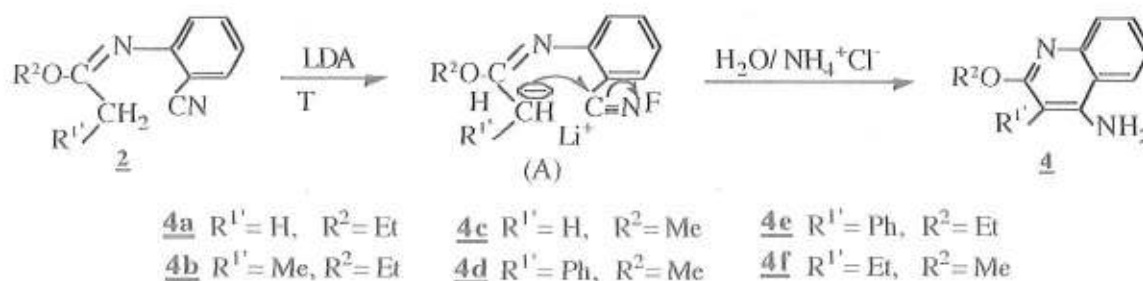


Schéma-II

Un résultat différent est obtenu lorsque l'on met en contact le 2-cyanophénylbenzimidate d'éthyle (2, R¹ = Ph) avec un organomagnésien. L'absence d'hydrogène mobile en α du carbone imidique oriente la réaction vers l'addition du réactif de Grignard sur le groupement nitrile. L'imine qui en résulte se cyclise au fur et à mesure de sa formation en quinazoline 5 (Schéma-III).



Schéma-III

Les données de RMN du ¹H et de ¹³C, consignées dans la partie expérimentale, sont conformes à la structure des composés obtenus.

Sur les spectres IR de ces composés, par exemple, on note:

- la disparition de l'absorption du groupement nitrile vers 2210 cm⁻¹ et, du fait de la cyclisation, un déplacement de la bande de vibration de valence ν_{C=N} vers les basses fréquences;
- l'apparition pour les composés 3 et 4 de trois absorptions caractéristiques du groupement NH₂: 3420, 3510 cm⁻¹ (ν_{NH2}) et 1610-1620 cm⁻¹ (δ_{NH2})

PARTIE EXPERIMENTALE

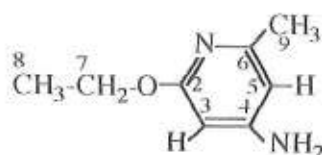
Les points de fusion sont déterminés en capillaire avec un appareil Büchi. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CHCl₃, sur un appareil Perkin-Elmer 681 qui donne la position des bandes avec une précision de 2 cm⁻¹ dans le domaine 4000-400 cm⁻¹.

L'enregistrement des spectres RMN du ¹H a été effectué en solution dans CDCl₃ sur un appareil Jeol C-HL 60 MHz, et celui des spectres ¹³C en solution dans CDCl₃ sur un Bruker WM 300 à 75,45 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne. L'attribution des signaux

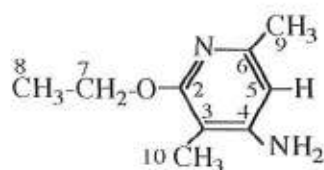
en RMN ^{13}C a été faite par la technique de découplage large bande en se basant sur les déplacements chimiques.

Synthèse des aminopyridines **3** et des aminoquinoléines **4**

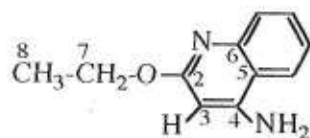
A une solution de 0,012 mole de LDA dans 25 ml de THF anhydre (25) refroidie à -70°C , on additionne 0,01 mole d'imidate **1** ou **2** ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}$). Après 3 heures d'agitation, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température du laboratoire et la réaction se poursuit pendant 9 heures. On hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl et on extrait deux fois avec 25 ml d'éther. On sèche la phase étherée sur MgSO_4 et on élimine la majeure partie du solvant. Un précipité apparaît. On filtre et on recristallise dans l'éther.



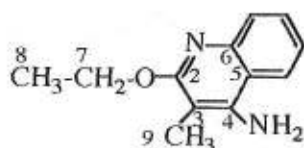
3a: Rdt: 54%. F: 105°C . IR(CHCl_3): $\nu_{\text{NH}_2} = 3400$ et 3500 , $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1600$. $\delta_{\text{NH}_2} = 1610$. RMN ^1H (CDCl_3): 6.1 (s, 1H); 5.5 (s, 1H); 4 (s. large, 2H); 4.25 (q, 2H); 2.3 (s, 3H); 1.35 (t, 3H). RMN ^{13}C : C2 164.9; C3 90.6; C4 155.3; C5 103.9; C6 156.7; C7 61.4; C8 147.6; C9 24.9.



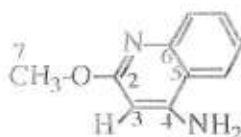
3b: Rdt: 60%. F: 95°C . IR(CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1625$, $\nu_{\text{NH}_2} = 3420$ et 3510 , $\delta_{\text{NH}_2} = 1610$. RMN ^1H (CDCl_3): 5.7 (s, 1H); 4.2 (q, 2H); 4 (s. large, 2H); 2.3 (s, 6H: 2CH₃); 1.3 (t, 3H). RMN ^{13}C : C2 164.8; C3 90.3; C4 155.4; C5 103.8; C6 156.5; C7 61.3; C8 14.6; C9 23.9; C10 29.5.



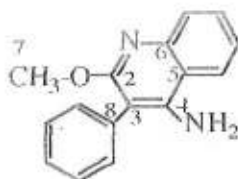
4a: Rdt: 60%. F: 121°C . IR(CHCl_3): $\nu_{\text{NH}_2} = 3400$ et 3500 , $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1620$. $\delta_{\text{NH}_2} = 1610$. RMN ^1H (CDCl_3): 7.5 (m, 4H); 6.1 (s, 1H); 4.6 (s large, 2H); 4.5 (q, 2H); 1.4 (t, 3H). RMN ^{13}C : C2 163.4; C3 92.6; C4 147.4; C5 117.1; C6 151.2; C7 61.2; C8 14.7; C(arom.) 120.0-129.4.



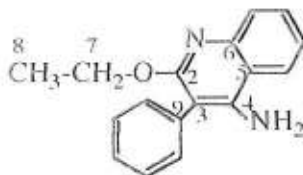
4b: Rdt: 64%. F: 100°C. IR(CHCl₃): ν_{NH_2} = 3400 et 3500, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1620. δ_{NH_2} = 1620. RMN ¹H (CDCl₃): 7.5 (m, 4H); 4.5 (q, 2H); 4.3 (s. large, 2H); 2.12 (s, 3H); 1.4 (t, 3H). RMN ¹³C: C2 162.7; C3 105.8; C4 146.1; C5 116.9; C6 147.7; C7 53.4; C8 14.7; C9 30.8; C(arom.) 120.4-130.6.



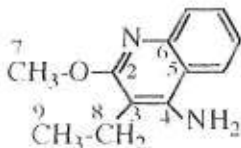
4c: Rdt: 65%. F: 85°C. IR(CHCl₃): ν_{NH_2} = 3400 et 3500, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1620. δ_{NH_2} = 1620. RMN ¹H (CDCl₃): 7.5 (m, 4H); 6.1 (s, 1H); 4.6 (s. large, 2H); 4 (s, 3H). RMN ¹³C: C2 163.7; C3 92.3; C4 147.3; C5 117.2; C6 151.2; C7 52.8; C(arom.) 117.2-129.5.



4d: Rdt: 80%. F: 144°C. IR(CHCl₃): ν_{NH_2} = 3400 et 3500, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1600. δ_{NH_2} = 1610. RMN ¹H (CDCl₃): 7.5 (m, 9H); 4.4 (s. large, 2H); 3.9 (s, 3H). RMN ¹³C: C2 155.5; C3 100.7; C4 140.9; C6 142.5; C7 48.1; C8 127.9; C(arom.) 111.8-125.4.



4e Rdt: 75%. F: 130°C. IR(CHCl₃): ν_{NH_2} = 3400 et 3500, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1600. δ_{NH_2} = 1610. RMN ¹H (CDCl₃): 7.5 (m, 9H); 4.5 (q, 2H); 4.4 (s. large, 2H); 1.25 (t, 3H). RMN ¹³C: C2 160.5; C3 106.3; C4 146.4; C6 147.7; C7 61.5; C8 14.7; C9 134.4; C(arom.) 117.1-130.8.

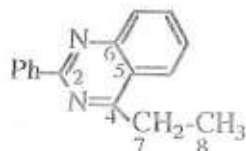


4f Rdt: 70%. F: 90°C. IR(CHCl₃): ν_{NH_2} = 3425 et 3515, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1625. δ_{NH_2} = 1620. RMN ¹H (CDCl₃): 7.5 (m, 4H); 4.45 (s. large, 2H); 4 (s, 3H); 2.6 (q, 2H); 1.1 (t, 3H). RMN ¹³C: C2 161.6; C3 106.1; C4 145.2; C5 128.4; C6 146.6; C7 53.2; C8 17.4; C9 12.3; C(arom.) 127.5-117.2.

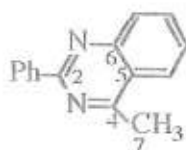
Synthèse de quinazolines **5**

A 0.03 mole d'organomagnésien en solution dans 25ml d'éther, on ajoute, goutte à goutte et vers 0°C, 0.02 mole de 2-cyanophénylbenzimidate d'éthyle dissous dans 30 ml de THF. L'addition terminée, le mélange réactionnel est abandonné sous agitation à température ambiante pendant 3

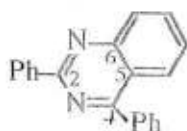
heures, puis chauffé à reflux d'éther pendant 12 heures. Une fois le mélange revenu à la température du laboratoire on l'hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl . Après deux extractions avec 25 ml d'éther, séchage de la phase étherée sur MgSO_4 et évaporation du solvant, on récupère un résidu que l'on recristallise dans l'heptane.



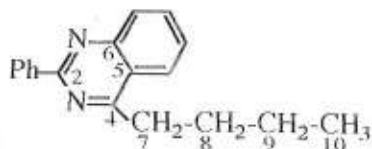
5a: Rdt: 54%. F: 100°C. IR(CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1610. RMN ^1H (CDCl_3): 7.4-8.6 (m, 9H); 2.25 (q, 2H); 1.3 (t, 3H). RMN ^{13}C : C2 167.1; C4 161.1; C6 151; C7 49.7; C8 12.5; C(arom.) 120.9-134.4.



5b: Rdt: 45%. F: 90°C. IR(CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1610. RMN ^1H (CDCl_3): 7.4-8.6 (m, 9H); 1.7 (s, 3H). RMN ^{13}C : C2 167.5; C4 160.1; C6 150.7; C7 21.9; C(arom.) 122.2-138.1.



5c: Rdt: 70%. F: 120°C. IR(CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1610. RMN ^1H (CDCl_3): 7.4-8.7 (m, 14H). RMN ^{13}C : C2 168; C4 160.1; C6 151.8; C(arom.) 121.5-138.1.



5d: Rdt: 30%. F: 130°C. IR(CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1605. RMN ^1H (CDCl_3): 7.4-8.6 (m, 9H); 2.5 (q, 2H); 1.2-1.6 (m, 4H); 0.9 (t, 3H). RMN ^{13}C : C2 167; C4 160.4; C6 151.8; C7 53.9; C8 28.4; C9 20; C10 13.8; C(arom.) 122.4-138.5.

REFERENCES

- (01) W. O. Foye, S. Ho. An et T. J. Maher; J. Pharm. Sci., (1984).
- (02) H. Hagen, J. Depuis, B. Wuerzer; B., Patent 3, 628,356 (Cl. CO7D 213/48) 25 Feb 1988; C. A. 149370x (1984).
- (03) E. A. Falco, L. G. Goodwing, G. H. Hitching, I. M. Rollo et P.B. Russell, Brit. J. Pharmacol., 6, 185 (1951).
- (04) N.B. Chapman, G.M. Gibson et F.G. Mann; J. Chem. Soc. 890 (1947).
- (05) N. B. Chapman, K. Clarke et K. Wilson; J. Chem. Soc., 2256 (1963).
- (06) E. F. Harrsion et A. A. Larsen, U. S. Patent 3,560,619 (1971); C. A., 75, 5929 (1971).
- (07) L. Strekowski, M.T. Cegla, S.B. Kong et D.B. Harden; J. Heterocyclic. Chem., 26, 923 (1989).
- (08) L. Strekowski, S. E. Patterson, L. Janda, R.L. Wydra, D. B. Harden, M. LIPOWSKA et M.T. Cegla; J. Org. Chem. 57, 196 (1992).
- (09) J. J. Vanden Eynde, J. Godin, A. Mayence, A. Maquestiau et E. Anders; Synthesis, 867 (1993).

- (10) M.T Kaddachi, H. Mrabet et B. Baccar *J. Soc. Chim. de Tunisie*, 9, 575 (1985)
- (11) D.G Douglas; in "The chemistry of amidines and imidates" Intersciences New York (1975).
- (12) D. J. Brown et K. Ienega; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I* 372 (1974).
- (13) M.A. Perez, J.L. Soto et J.R. Carrillo; *Synthesis* 402 (1983)
- (14) S.E. Campbell, J.D. Hardstone et M.J. Palmer; *Tetrahedron Lett.* 42, 4813 (1984)
- (15) A.H.H.Elghandour, M.M. Ramiz et M.A. Elnagdi *Synthesis* 775 (1989)
- (16) M. L. Benkhoud, H. M'raïhi et B. Baccar; *J. Soc. Chim. Tunisie*, 2, (9) 3 (1989).
- (17) P.R. Berkett, G.B. Chapleo et G. Mak; *Synthesis*, 157, (1991)
- (18) R. Kossi, A. Tallec, B. Hajjem et B. Baccar; *Electrochimica Acta*, 36, 2019 (1991).
- (19) B. Hajjem, M.L. Benkhoud et B. Baccar; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 101, 445 (1992).
- (20) E. Richer, J.E. Loffler et E.C. Taylor; *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3144 (1960).
- (21) M. Bellassoued, M. Gaudemar, B. Hajjem et B. Baccar; *Bull. Soc. Chim. Belg.* 95, 65 (1986).
- (22) B. Hajjem et B. Baccar; *Synthetic Comm.* 21, 1501 (1991).
- (23) B. Hajjem, A. Chihi et B. Baccar; *Synthetic Comm.* 22, 295 (1992).
- (24) B. Hajjem, M.L. El Efrî, A. Chihi et B. Baccar; *Indian J. Chem.* 34, B, 330 (1995).
- (25) F. Bardone-Gaudemar et M. Gaudemar; *Synthesis*, 463 (1979).