

**ACTION DES AMINOBENZOPHÉNONES ET DE LA  
1-AMINOANTHRAQUINONE SUR LES IMINOESTERS N-ACYLES**  
**Voie de synthèse originale de quinazolines**

M.T. KADDACHI, H. MRABET, B. BACCAR

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

(Soumis en mai 1994, accepté en février 1995)

**ABSTRACT:** Xylene reflux heating of equimolecular mixture of N-acylimidates and orthoaminobenzophenones (or 1-aminoanthraquinone) leads to the corresponding N-acylimidines. The latter can not be isolated but they cyclize, by elimination of carboxylic acid molecule, thus giving quinazolic derivatives in good yields.

**RÉSUMÉ :** La condensation d'iminoesters N-acylés avec les orthoaminobenzophénones et la 1-aminoanthraquinone conduit, avec de bons rendements, à des dérivés quinazoliques.

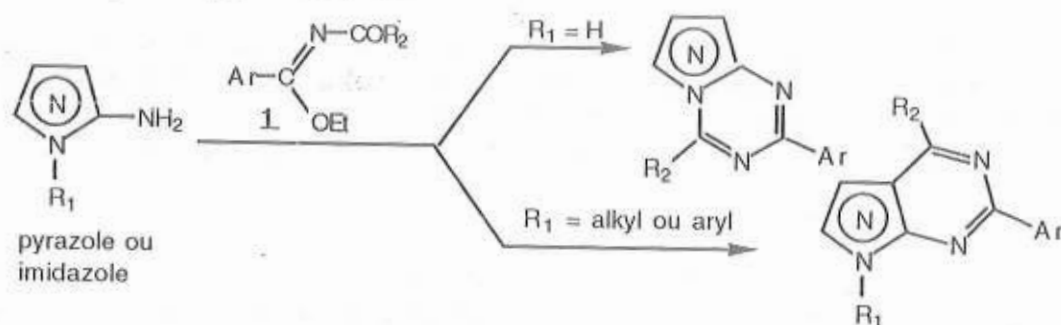
**I - INTRODUCTION:**

Les quinazolines et leurs dérivés ont de nombreuses applications dans le domaine médical. Elles sont utilisées dans le traitement de l'hypertension<sup>1-4</sup>, comme agents cardiotoniques<sup>5</sup>, cardiovasculaires<sup>6</sup> ou antibactériens<sup>7</sup> et ont des propriétés antitumorales<sup>8</sup>. Plusieurs voies d'accès à ces composés sont décrites dans la littérature<sup>9-15</sup>. Nous montrons dans ce travail qu'elles peuvent être obtenues aussi par action des iminoesters N-acylés **1** sur les aminobenzophénones et la 1-aminoanthraquinone.

## II - RESULTATS ET DISCUSSION:

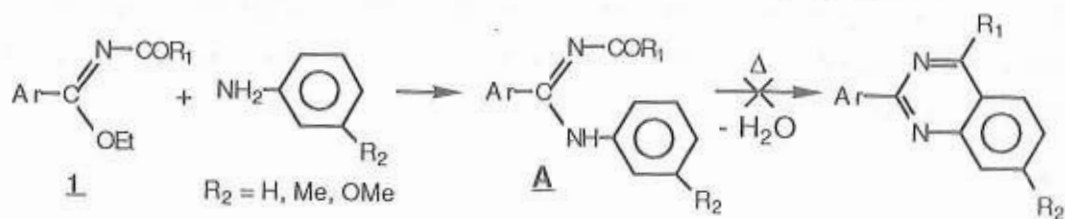
L'acylation des iminoesters exalte la réactivité du carbone imidique vis-à-vis de la plupart des nucléophiles. En présence d'amidines<sup>16</sup>, d'hydrazines<sup>17</sup>, d'hydroxylamine<sup>17</sup> ou d'organométalliques<sup>18</sup> les N-acylimidates sont convertis soit en leurs dérivés de substitution du groupement alcoyle soit en produits cycliques.

Nous avons montré dans des travaux précédents que la condensation des iminoesters N-acylés **1** avec les amines hétérocycliques constitue une bonne voie d'accès à des hétérocycles polynucléaires condensés<sup>19-21</sup> (triazinoimidazoles, pyrimidoimidazoles, triazinopyrazoles, pyrimidopyrazoles, ..)



Nous nous proposons, dans ce travail, d'étendre ce type de condensation aux amines aromatiques, avec pour objectif la synthèse de dérivés quinazoliques.

Expérimentalement, la mise en contact d'un imidate du type **1** et d'une amine primaire aromatique fournit bien l'amidine N-acylée correspondante; mais celle-ci est très stable et ne conduit pas à la quinazoline attendue même dans des conditions drastiques (Schéma-2).



Plusieurs essais de cyclisation par chauffage des amidines N-acylées **1** dans divers solvants tels que le chlorobenzène, le xylène et le D.M.F. en milieu neutre, basique ou acide n'ont pas abouti aux produits attendus. On isole chaque fois soit le substrat de départ, soit des produits de décomposition, même quand l'amine aromatique de départ comporte en méta des groupements méthyle ou méthoxyle connus pour faciliter de telles cyclisations.

Le mélange d'iminoester N-acylé **1** et d'une orthoamino-benzophénone ne réagit pas à froid; mais contrairement à toute attente, le chauffage à reflux du xylène des deux réactifs engendre les quinazolines **4** différentes de celles attendues **3**.

Le processus réactionnel conduisant à **4** peut être représenté par le Schéma-3 voie-b.

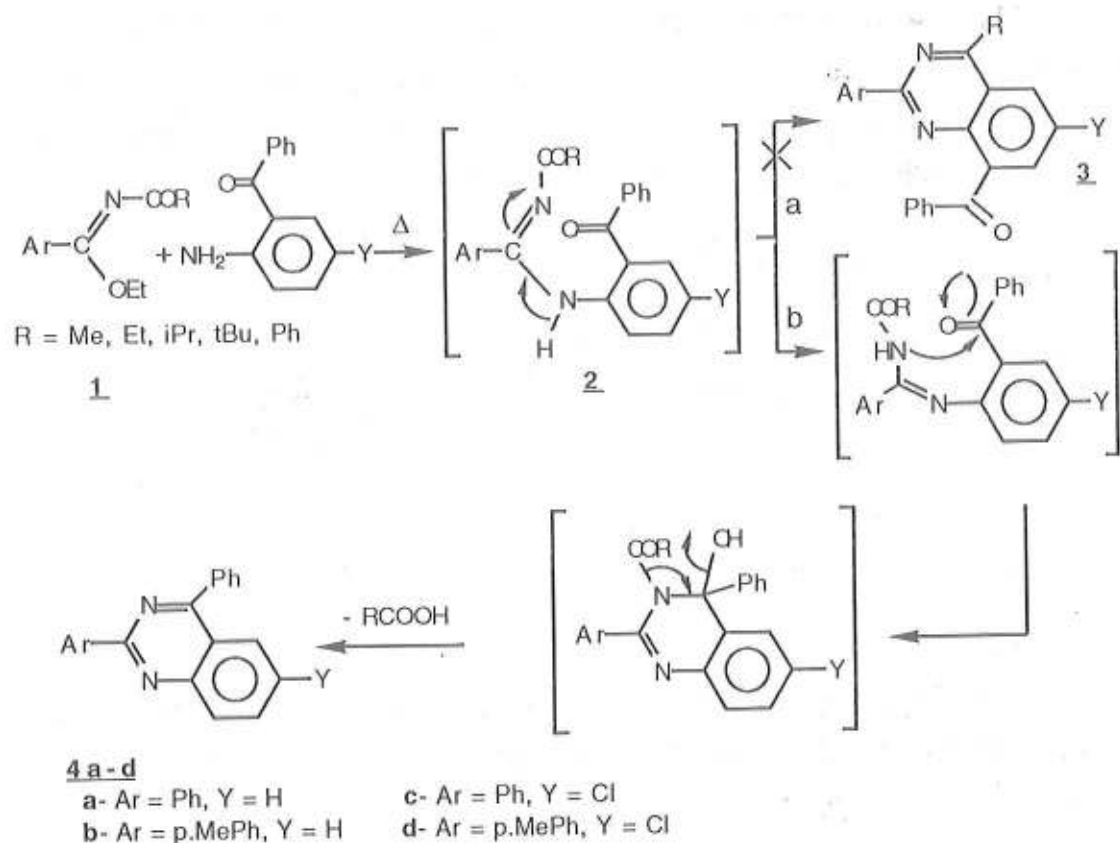


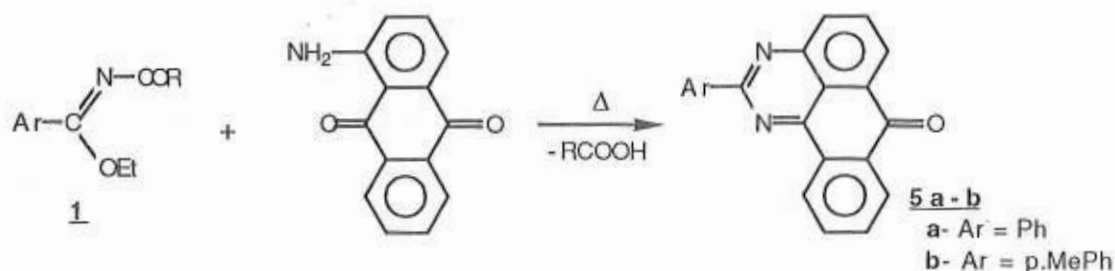
Schéma-3

Le passage de l'amidine N-acylée **2** à la quinazoline **4** fait intervenir l'élimination d'une molécule d'acide carboxylique résultant de l'élimination d'un groupement acyle porté par l'atome d'azote et d'un hydroxyle du carbone en  $\alpha$ . A notre connaissance aucune élimination de ce type ne semble pas avoir été signalée auparavant.

Pour un même radical Ar et une même aminobenzophénone le rendement en quinazoline dépend de la nature de R de l'acyle.

Il faut signaler que la réaction du *Schéma-3* n'est pas générale. Seul le substituant R peut être quelconque ( Me, Et, iPr, tBu, Ph ...). Les iminoesters et les aminocétones doivent être aromatiques. Plusieurs essais utilisant des imidates phénylacétiques ou aliphatiques et l'aminobenzophénone, n'ont pas abouti aux quinazolines attendues. De même la condensation de l'acétophénone avec les imidates du types **1** aromatiques ne permet pas d'accéder aux composés **4** correspondants.

On peut remplacer, cependant, dans la réaction du *Schéma 3* les aminobenzophénones par la 1-aminoanthraquinone. Dans les mêmes conditions expérimentales, la condensation des deux réactifs conduit aux dérivés quinazoliques correspondants **5** (*Schéma-4*).



*Schéma-4*

### III - PARTIE EXPERIMENTALE

#### Appareillage:

**-Infrarouge:** L'enregistrement des spectres I.R. s'est fait à l'aide d'un appareil Perkin Elmer modèle 177 dont la précision est de  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$  dans le domaine 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Les composés ont été spectrographiés en dispersion dans un hydrocarbure perfluoré.

**-R.M.N. du  $^1\text{H}$  :** Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  ont été effectués dans le DMSO- $d_6$  à 90 MHz ou 60 MHz sur des appareils Bruker WH 90 / S.D. et Jeol-60 avec pour référence interne le TMS. Les déplacements chimiques sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au signal du TMS. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les observations suivantes: s: singulet et m: multiplet.

**-Masse:** Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe de type MS 50 AEI sous 70 eV.

**-Analyse élémentaire:** Les analyses élémentaires C, H, N, ont été effectuées au centre de microanalyse de l'Université Paul Sabatier à Toulouse.

**-Points de fusion:** Les points de fusion sont déterminés en capillaire sur un appareil Büchi.

#### Synthèse de dérivés quinazoliques 4 et 5

On mélange 0,01mole d'iminoester N-acylé et 0,01 mole d'aminobenzophénone (ou d'aminanthraquinone) dans 10 ml de xylène anhydre puis on chauffe à reflux 48 à 72 heures. On laisse refroidir la solution. Un précipité apparaît. Il est recristallisé dans un mélange xylène-méthanol dans les proportions 2/1. Le rendement dépend du radical acyl (R-CO) de l'imidate du départ.

**4a** Rdt: R = Me 80% R = Et : 73% R = iPr: 66% R = tBu : 92% F = 118 °C

IR.:  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1615 ;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1565, 1590 RMN  $^1\text{H}$ : 7,3-8,8 ppm (m, 14H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) Analyse élémentaire:  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2$  : Cal. (Tr) %C 85,11 (83,68) %H 4,96 (5,07) %N 9,93 (10,04)

Masse: m/e (%) 282( $\text{M}^+$ , 76), 281(100), 179(2), 76(27)

**4b** Rdt: R = Me 83% R = Et : 73% R = iPr: 69 R = tBu : 62% F = 159 °C IR:  $\nu_{\text{C=N}}$  =

1615 ;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1565, 1585 RMN  $^1\text{H}$ : 2,4 ppm (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 7,2-8,7 ppm (m, 13H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

Analyse élémentaire:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$  Cal. (Tr) %C 85,13 (84,64) %H 5,40 (5,50) %N 9,46

(9,71) Masse: m/e (%) 296( $\text{M}^+$ , 100), 295(100), 179(10), 76(15)

**4c** Rdt: R = Me 88% R = iPr 86% R = tBu: 89% R = Ph: 80% F = 186 °C

IR:  $\nu_{C=N}$  = 1605 ;  $\nu_{C=C}$  = 1560, 1585 RMN<sup>1</sup>H: 7,6-8,6 ppm (m, 13H, H<sub>arom.</sub>) Analyse élémentaire: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl Cal. (Tr) %C 75,82 (75,85) %H 4,11 (4,08) %N 8,85 (8,94) %Cl 11,22 (11,12) Masse: m/e (%) 318((M+2),32), 317((M+1),53), 316(M<sup>+</sup>,96), 315(100), 281(98), 178(23), 76(51), 75(17)

**4d** Rdt: R = Me 72% R = Et : 74% R = iPr: 71 R = tBu : 87% F = 172 °C

IR:  $\nu_{C=N}$  = 1615 ;  $\nu_{C=C}$  = 1560, 1585 RMN<sup>1</sup>H: 7,2-8,6 ppm (m, 12H, H<sub>arom.</sub>) Analyse élémentaire: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>Cl Cal. (Tr) %C 76,25 (75,72) %H 4,54 (4,78) %N 8,47 (8,40) %Cl 10,74(10,73) Masse: m/e (%) 332 ((M+2),35), 331((M+1),52), 330(M<sup>+</sup>,100), 329(92), 295(88), 110(12), 75(23)

**5a** Rdt R = Me: 78% F = 186 °C IR:  $\nu_{C=O}$  = 1680 RMN<sup>1</sup>H: 7,0-8,8 (m, 12H, H<sub>arom.</sub>) Analyse élémentaire: C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O Cal. (Tr) %C 81,81 (81,14) %H 3,90 (3,83) %N 9,09 (8,93)

**5b** Rdt R = Me: 75% F = 192 °C IR:  $\nu_{C=O}$  = 1680 RMN<sup>1</sup>H: 2,3 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 6,9 - 8,7 (m, 11H, H<sub>arom.</sub>) Analyse élémentaire: C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O Cal. (Tr) %C 81,98 (81,29) %H 4,34 (4,19) %N 8,69 (8,43)

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. A. PARTYKA et R. R. CRENSHAW; U. S. 4, 001, 238 (1977)  
Chem. Abst. 86, 155661 r (1977)
- (2) P. M. MANOURY et Coll.; J. Med. Chem. 29, 19 (1986)
- (3) Y. KEIICHI, K. KOJI, K. TAKUMI, O. HIROYASU, N. TAKASHI, K. MIKIO, A. AKIRA et N. TAKUO; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 61, 140, 568 (1986)  
Chem. Abst. 106, 18629 d (1987)
- (4) K. AKIYOSHI, I. YASVO et M. YASVO; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 61, 225, 122 (1986) Chem. Abst. 106, 107916 r (1987)
- (5) K. H. KOGYO; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP. 60, 120, 872 (1985)  
Chem. Abst. 104, 19604 m (1986)
- (6) GARCIA-JUNCEDA et Coll. Span. Es. 515, 688 (1984)  
Chem. Abst. 104, 88582 r (1986)
- (7) Z. BUDESINSKY, P. LEDERER et F. ROUBINEK; Collect. Czech. Chem. Commun.; 4, 3405 (1976) Chem. Abst. 86, 89752 t (1977)
- (8) E. F. ELSLAGER et Coll.; J. Med. Chem. 26, 1763 (1983)

- (9) E. G. FISCHER et Coll.; Ber. 85, 752 (1952)
- (10) M. LORA-YAMAYO et Coll.; Ber. 94, 208 (1961)
- (11) M. OKLOBDZIJA et Coll.; J. Heterocyclic Chem. 9, 161 (1972)
- (12) S. CHORBADJIEV et Coll.; Synth. Commun. 15, 451 (1985)
- (13) E. ROSSI et R. STRADI; Synthesis 1, 214 (1989)
- (14) E. ROSSI, D. CALABRESE et F. FARMA; Tetrahedron 47, 5819 (1991)
- (15) J. J. V. EYNDE, J. GODIN, A. MAYENCE, A. MAQUESTRAU et E. ANDERS;  
Synthesis 9, 867 (1993)
- (16) B. BACCAR; C. R. Acad. Sci. Paris 264, 352 (1967)
- (17) B. BACCAR et J. BARRANS; C. R. Acad. Sci. Paris 259, 1340 (1964)
- (18) M. L. EL EFRIT, B. HAJJEM et B. BACCAR; J. Soc. Chim. Tunisie  
2, 23 (1985)
- (19) B. HAJJEM, M. T. KADDACHI et B. BACCAR; J. Soc. Chim. Tunisie  
2, 15 (1985)
- (20) M. T. KADDACHI, B. HAJJEM et B. BACCAR; J. Soc. Chim. Tunisie  
2, 17 (1988)
- (21) M. T. KADDACHI, B. HAJJEM et B. BACCAR; J. Soc. Chim. Tunisie  
2, 9 (1989)