

Louis Legrand et Noël Lozac'h*

Laboratoire de Chimie des Composés Thioorganiques, ISMRA,
Université de Caen, 14032 Caen Cedex, France
Reçu le 7 juillet 1983

L'hydroxylamine réagit sur les alkyl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 (**1**) en donnant des alkyl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**2**). En milieu neutre, le même réactif transforme les aryl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 (**3**) en aryl-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1 (**4**). En milieu acide, les mêmes produits conduisent aux aryl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**5**), généralement accompagnées de leurs isomères **4**. Les thiones **2** et **5**, ainsi que les oximes **4**, chauffées à 200°, se décomposent en donnant, en proportions variables, des 1*H*-quinazolinethiones-4 (**6**) ou (**7**), des 1*H*-quinazolinones-4 (**9**) et des dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**11**). Les 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**), par action de l'iode de méthyle, donnent des iodures de méthylthio-4 quinazolinium-1 (**12**) hydrolysables en 1*H*-quinazolinones-4 (**9**) qui peuvent aussi être obtenues par action du *N*-oxyde de benzonitrile sur les thiones correspondantes. Les aryl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**) réagissent aisément sur les nucléophiles XNH₂ pour donner divers dérivés de l'imino-4 dihydro-1,4 quinazoline. Tandis que par action de l'iode de méthyle les thiones **7** subissent une S-méthylation, par action du même réactif, les aryl-1 1*H*-quinazolinones-4 (**9**) donnent des iodures d'aryl-1 méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 quinazolinium-1 (**18**) par *N*-méthylation. Les structures proposées ont été confirmées par spectrométries uv et ir, ainsi que par rmn.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1615 (1984).

Nous avons précédemment décrit l'action des dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 sur les amines primaires aliphatiques et aromatiques [1,2], sur l'hydrazine [3] ainsi que sur la méthylhydrazine et la diméthyl-1,1 hydrazine [4]. Avec les alkyl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4, les dérivés hydraziniques, en présence d'éthanol bouillant, conduisent à une alkyl-1 amino-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 parfois accompagnée d'un composé correspondant à la perte du méthylène en **2**. Par contre, avec les aryl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4, on obtient une aryl-1 hydrazone-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazine-3,1.

Cependant, le résultat de la réaction des hydrazinecarboxylates d'alkyle sur les dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 n'est pas affecté par la nature aliphatique ou aromatique de leur substituant en position 1: dans tous les cas on obtient un (thioxo-4 tétrahydro-1,2,3,4 quinazolinyl-3) carbamate d'alkyle [5].

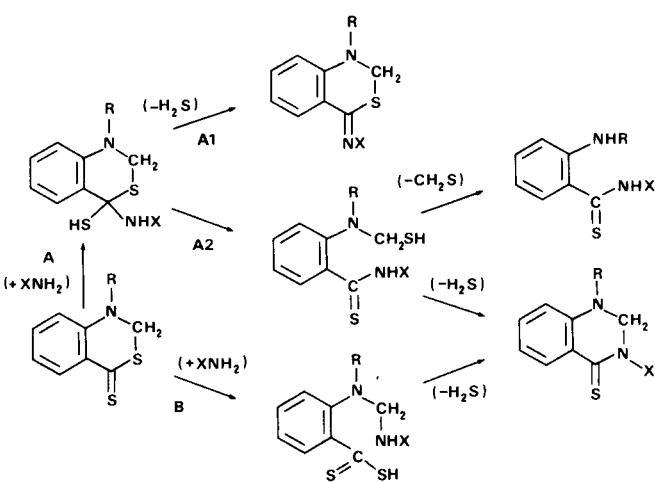
Les réactions précédentes, ainsi que la transformation thermique de certains des produits obtenus, constituent de bonnes méthodes de synthèse de tétrahydro-1,2,3,4 quinazolines diversement substituées et il est intéressant de préciser la nature des facteurs qui orientent, selon les cas, la réaction d'une aryl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thione-4, soit vers une imino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazine-3,1, soit vers la dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 isomère.

Pour ces diverses raisons, il nous a paru utile d'étudier l'action de l'hydroxylamine sur les dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 dans des milieux diversement acides. En effet, la formation de dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 peut s'expliquer de deux manières, selon le site de l'atta-

que initiale du composé azoté, comme il est indiqué dans le schéma 1:

-Mécanisme A: Initialement, l'atom d'azote du nucléophile attaque le carbone 4. Il peut alors se produire une élimination de sulfure d'hydrogène, avec conservation du cycle dihydrothiazinique (mécanisme A1). On peut aussi avoir rupture du cycle dihydrothiazinique conduisant finalement à une dihydroquinazolinethione (mécanisme A2).

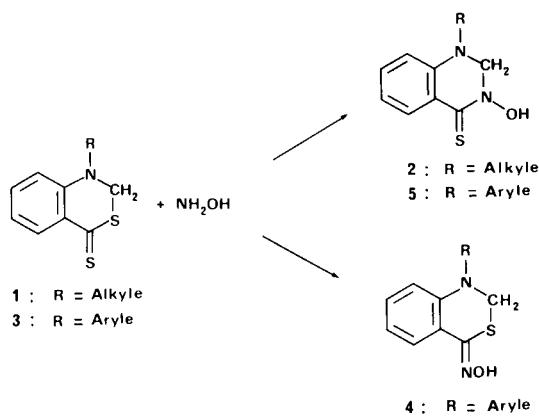
-Mécanisme B: En milieu acide, le thiocarbonyle est d'abord protoné, ce qui entraîne la coupure de la liaison S-CH₂, avec apparition d'un site carbénium sur le CH₂. Ce dernier fixe alors le nucléophile XNH₂ et la dihydroquinazolinethione se forme ensuite par élimination de sulfure d'hydrogène.



SCHEMA 1

Avec une alkyl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thione-4 (**1**), nous avons toujours obtenu une alkyl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**2**), ce qui est analogue aux réactions précédemment observées avec les composés **1**.

Avec les aryl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 (**3**), la réaction de l'hydroxylamine est différente. En présence d'un excès de triéthylamine ou d'acétate de sodium, il se forme en général uniquement une oxime **4**, selon le mécanisme A1. Par contre, si l'on ne met qu'une demi-mole d'acétate de sodium par mole de chlorhydrate d'hydroxylamine, on obtient souvent, en même temps, une aryl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**5**) dont la formation paraît attribuable au mécanisme B.



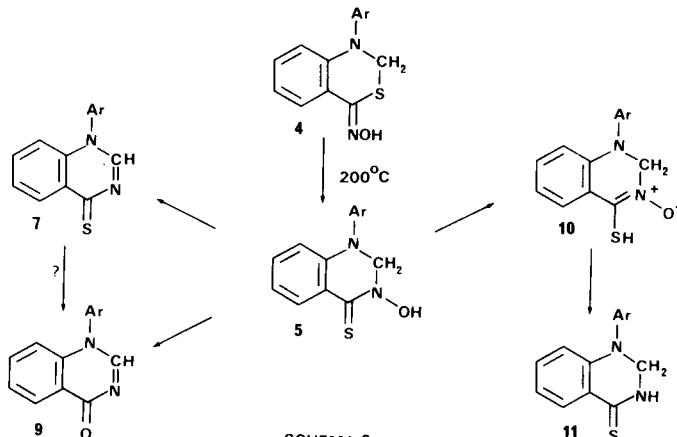
SCHEMA 2

Comme les imino-4 (ou hydrazone-4) dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1, les hydroximino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1 (**4**) sont thermiquement fragiles. Chauffées pendant 10 minutes à 200°, elles se décomposent en fournissant, en général, trois types de produits:

- une aryl-1 1*H*-quinazolinethione-4 (**7**);
- une aryl-1 1*H*-quinazolinone-4 (**9**);
- une aryl-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**11**)

Si l'oxime **4** est substituée en 7 par un atome de chlore, la décomposition est brutale et aucun produit défini n'a pu être isolé.

Les hydroxy-thiones **2** et **5** aussi sont thermiquement fragiles. Par chauffage, la méthyl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**2a**) se déhydrate en donnant la



SCHEMA 3

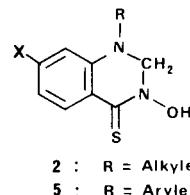
Tableau 1

Action de l'hydroxylamine sur les dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4

Modes opératoires: A - Avec un excès d'acétate de sodium (par rapport au chlorhydrate d'hydroxylamine)

B - Avec un défaut d'acétate de sodium

C - Avec un excès de triéthylamine



R	X	Réf	F°	Rdt %	Réf	F°	Rdt %
Méthyle	H				2a	93	A: 85
Ethyle	H				2b	49	A: 45
Méthyle	Cl				2c	140	A: 96
Ethyle	Cl				2d	114	A: 60
Phényle	H	4a	156	A: 80; B: 24	5a	153	B: 40
Méthyl-2 phényle	H	4b	185 déc	B: 33	5b	151	B: 20
Méthyl-4 phényle	H	4c	128	B: 40; C: 80	5c	87	B: 16
Diméthyl-2,3 phényle	H	4d	204 déc	B: 70	5d	124	B: 16
Diméthyl-2,4 phényle	H	4e	160	B: 50	5e	114	B: 20
Méthoxy-4 phényle	H	4f	133	A: 75; C: 78	5f	132	B: 45
Chloro-4 phényle	H	4g	198 déc	A: 85; B: 80			
Phényle	Cl	4h	168	A: 80			
Méthyl-4 phényle	Cl	4i	190 déc	A: 73			
Méthoxy-4 phényle	Cl	4k	175	A: 78; C: 80			

Tableau 1 (suite)

Analyses élémentaires des composés 2, 4 et 5

Ref	Formule	Calculé %				Trouvé %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
2a	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	55,65	5,19	14,42	—	55,89	4,98	14,58	—
2b	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	57,94	5,35	—	15,47	58,02	5,66	—	15,74
2c	C ₉ H ₉ CIN ₂ ONS	47,26	3,97	12,25	—	47,42	3,93	12,20	—
2d	C ₁₀ H ₁₁ CIN ₂ OS	49,48	4,57	11,54	—	49,56	4,57	11,55	—
4a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS	65,60	4,72	10,93	—	65,37	4,58	10,81	—
4b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	66,64	5,22	10,36	—	66,96	5,23	10,40	—
4c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	66,64	5,22	10,36	11,86	66,94	5,33	10,13	11,85
4d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS	67,57	5,67	9,85	—	67,43	5,66	9,75	—
4e	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS	67,57	5,67	—	11,27	67,34	5,68	—	10,98
4f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	62,91	4,93	9,78	—	63,04	4,97	9,56	—
4g	C ₁₄ H ₁₁ CIN ₂ OS	57,83	3,81	9,64	—	57,93	3,80	9,79	—
4h	C ₁₄ H ₁₁ CIN ₂ OS	57,83	3,81	9,64	—	57,97	3,83	9,87	—
4i	C ₁₅ H ₁₃ CIN ₂ OS	59,11	4,30	9,19	—	59,01	4,21	9,09	—
4k	C ₁₅ H ₁₃ CIN ₂ O ₂ S	56,16	4,08	8,73	—	56,10	4,00	8,78	—
5a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS	65,60	4,72	10,93	—	65,89	5,09	11,26	—
5b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	66,64	5,22	—	11,86	66,58	5,24	—	11,93
5c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	66,64	5,22	10,36	—	66,50	5,17	10,43	—
5d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS	67,57	5,67	—	11,27	67,70	5,62	—	11,12
5e	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ OS	67,57	5,67	—	11,27	67,47	5,69	—	10,98
5f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	62,91	4,93	—	11,19	62,84	5,04	—	10,98

Tableau 2

Signaux caractéristiques, en rmn du proton, de composés 2, 4 et 5

R	X	Réf	CH ₂ [a]	H(5)	OH [b]	Réf	CH ₂ [a]	H(5)	OH [b]
Méthyle	H					2a	4,88	8,12-8,27 [c]	9,75 (15 Hz)
Ethyle	H					2b	4,98	8,17-8,30 [c]	10,23 (9 Hz)
Méthyle	Cl					2c	4,90	7,96 et 8,13 [d]	10,50 (6 Hz)
Ethyle	Cl					2d	5,06	8,15 et 8,37 [d]	10,53 (9 Hz)
Phényle	H	4a	4,93	7,97-8,10 [c]	9,20 (10 Hz)	5a	4,97	8,33-8,47 [c]	9,17 (7 Hz)
Méthyl-2 phényle	H	4b	4,77	7,97-8,12 [c]	8,86 (8 Hz)	5b	5,33	8,23-8,39 [c]	8,43 (3 Hz)
Méthyl-4 phényle	H	4c	4,90	7,95-8,08 [c]	8,83 (20 Hz)	5c	5,33	8,17-8,30 [c]	8,92 (10 Hz)
Diméthyl-2,3 phényle	H	4d	4,77	7,97-8,10 [c]	9,60 (5 Hz)	5d	5,26	8,17-8,32 [c]	10,40 (5 Hz)
Diméthyl-2,4 phényle	H	4e	4,76	7,96-8,13 [c]	9,46 (7 Hz)	5e	5,26	8,17-8,30 [c]	10,03 (8 Hz)
Méthoxy-4 phényle	H	4f	4,83	7,90-8,04 [c]	9,36 (10 Hz)	5f	5,33	8,20-8,33 [c]	10,43 (10 Hz)
Chloro-4 phényle	H	4g	4,90	8,06-8,20 [c]	11,40 (2 Hz)				
Phényle	Cl	4h	5,06	8,20 et 8,36 [d]	9,14 (2 Hz)				
Méthyl-4 phényle	Cl	4i	4,88	7,91 et 8,06 [d]	[e]				
Méthoxy-4 phényle	Cl	4k	4,82	7,92 et 8,06 [d]	[e]				

[a] Singulet. [b] Les valeurs en hertz données entre parenthèses indiquent la largeur à mi-hauteur d'un singulet élargi. [c] Multiplet. [d] Doublet.
[e] Signal non discernable.

méthyl-1 *1H*-quinazolinethione-4 (**6a**). Les hydroxy-thiones arylées **5** donnent les mêmes produits de thermolyse que les oximes arylées isomères **4**. Il semble donc probable que la thermolyse d'une oxime **4** fournit d'abord une hydroxy-thione (**5**) qui peut ensuite évoluer de plusieurs manières comme l'indique le schéma 3.

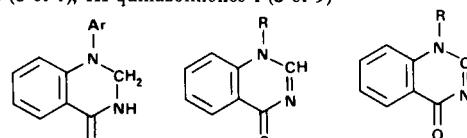
D'une part, la *1H*-quinazolinethione-4 **7** provient, très vraisemblablement, de la déshydratation de l'hydroxy-thione **5**. On peut envisager que l'eau ainsi libérée hydrolyse du composé **7** pour donner la *1H*-quinazolinone-4 **9**. Toutefois, vu la température de pyrolyse, l'eau libérée s'échapperait sans doute très vite du milieu réactionnel

Tableau 3

Dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**11**); 1*H*-quinazolinethiones-4 (**6** et **7**); 1*H*-quinazolinones-4 (**8** et **9**)

Modes opératoires correspondant aux rendements indiqués:

- D - Thermolyse des hydroxyimino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1
 E - Thermolyse des hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4
 F - Action du N-oxyde de benzonitrile sur une 1*H*-quinazolinethione-4
 G - Hydrolyse des iodures de méthylthio-4 quinazolinium-1



6 : R = Alkyle
7 : R = Aryle
8 : R = Alkyle
9 : R = Aryle

R	Réf	F°	Rdt %	Réf	F°	Rdt %	Réf	F°	Rdt %	ν C=O cm ⁻¹
Méthyle										
Phényle	11a	158 [4]	D: 36	6a	196 [7]	E: 35	8a	135 [8]	G: 36	
Méthyl-2 phényle	11b	198 et 201 [4]	D: 22	7a	178	D: 36	9a	184 [10]	D10; F: 96	1640
Méthyl-4 phényle	11c	190 [4]	D: 25; E: 12	7c	179	D: 7; E: 36	9c	160 et 178	D: 8; E: 15; F: 95	1640
Diméthyl-2,3 phényle	11d	197	D: 8	7d	187	D: 48	9d	172	D: 5; F: 90	1654
Diméthyl-2,4 phényle	11e	139	D: 48; E: 34	7e	194	D: 44; E: 27	9e	[a]	D: 15; E: 31	1670
Méthoxy-4 phényle	11f	144 [4]	D: 26	7f	222	D: 24	9f	192	D: 12; G: 70	1632
Chloro-4 phényle	11g	184 [4]	D: 45	7g	237	D: 8	9g	216	D: 16	1630

[a] N'a pas été obtenu cristallisé.

sans avoir pu hydrolyser le composé **7**. Un mécanisme n'impliquant pas la formation intermédiaire d'eau semble plus probable. On peut envisager par exemple que l'hydroxy-thione **5** s'isomérise d'abord en hydroxy-4 mercapto-4 dihydro-1,4 quinazoline qui perdait ensuite une molécule de sulfure d'hydrogène pour donner le composé **9**.

Un autre mécanisme comporterait l'isomérisation de l'hydroxythione (**5**) en mercapto-nitronne (**10**) qui perdrat alors un atome d'oxygène en fournissant une dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**11**). La réduction de nitrones par perte d'oxygène a déjà été signalée [6].

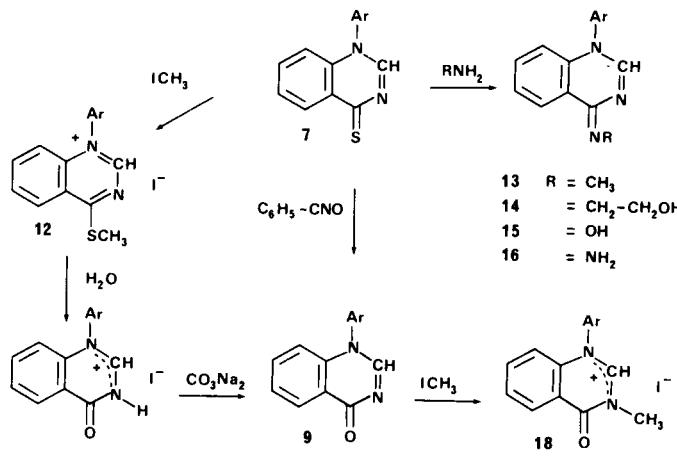
Les thiones **7** peuvent aussi être transformées en dérivés carbonylés **9** par action du *N*-oxyde de benzonitrile.

Un certain nombre de dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**11**) ont été précédemment obtenues par thermolyse de diméthylhydrazone-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1 [4]. Par ailleurs, deux alkyl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**6a**: R = CH₃ et **6b**: R = C₂H₅) avaient été préparées par action du pentasulfure de phosphore sur les quinazolinones correspondantes [7]. Certaines alkyl-1 1*H*-quinazolinones-4 (**8**) ont été obtenues par action du formamide sur des acides alkylamino-2 benzoïques [8]. Par contre, la formation d'aryl-1 quinazolinones-4 (**9**) à partir d'acides arylamino-2 benzoïques et de formamide [9] a été admise à tort. En effet, il a été par la suite établi que l'acide phénylamino-2 benzoïque conduit ainsi à la phényl-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinone-4 [10]. Ce dernier composé fournit la phényl-1 1*H*-quinazolinone-4 par déshydrogénération à l'aide de charbon palladié dans le xylène. Nous avons vérifié que par action du formamide sur les acides (méthyl-4 phényle)amino-2 benzoïque et chloro-4 (méthyl-2 phényle)amino-2 benzoïque ce sont effectivement des dihydro-2,3 1*H*-quinazolinones-4 qui se forment.

Les quinazolinethiones **6** et **7** sont peu stables et noircissent par exposition à la lumière. Comme l'ont précédemment montré Fry et Kendall [7] pour les alkyl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**6**), les aryl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**) réagissent avec l'iodure de méthyle en donnant des iodures d'aryl-1 méthylthio-4 quinazolinium-1 (**12**).

Par ébullition dans l'éthanol aqueux, les sels **12** s'hydrolysent en perdant du méthanethiol et en donnant l'iodhydrate d'une aryl-1 1*H*-quinazolinone-4 (**9**) que l'on peut libérer par action du carbonate de sodium (schéma 4).

Les aryl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**) réagissent aisément sur des nucléophiles comportant un groupe NH₂ suffisamment réactif, tels que les alkylamines, l'hydroxylamine et l'hydrazine. On obtient ainsi des imines **13** et **14**, des oximes **15** et des hydrazones **16** (schéma 4). Ces dernières ont été caractérisées par formation d'une *N*-phényl thiose-



SCHEMA 4

Tableau 3 (suite)

Analyses élémentaires des composés 6, 7, 8, 9 et 11

Réf	Formule	Calculé %				Trouvé %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
6a	C ₉ H ₈ N ₂ S	61,34	4,57	15,90	18,19	61,37	4,75	15,99	17,96
7a	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ S	70,56	4,23	11,76	13,45	70,71	4,41	11,82	13,52
7b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S	71,39	4,80	11,10	—	71,23	4,72	11,05	—
7c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S	71,39	4,80	11,10	—	71,25	4,98	11,06	—
7d	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S	72,14	5,29	—	12,04	71,98	5,18	—	11,91
7e	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S	72,14	5,29	—	12,04	72,32	5,42	—	11,88
7f	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	67,14	4,51	10,44	—	67,13	4,48	10,35	—
7g	C ₁₄ H ₉ N ₂ SCl	61,65	3,33	—	11,75	61,52	3,64	—	11,76
8a	Composé connu [8]								
9a	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O	75,66	4,53	12,61	—	75,81	4,40	12,68	—
9b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	76,25	5,12	11,86	—	76,20	5,10	11,86	—
9c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	76,25	5,12	11,86	—	76,55	5,15	11,62	—
9d	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	76,77	5,64	11,19	—	76,66	5,63	11,50	—
9e	Caractérisé par rmn								
9f	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	71,41	4,80	11,11	—	71,41	4,96	10,96	—
9g	C ₁₄ H ₉ N ₂ OCl	65,50	3,53	10,91	—	65,67	3,62	10,89	—
11a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S	69,97	5,03	11,65	—	69,76	5,10	11,71	—
11b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S	70,83	5,55	—	12,60	71,13	5,62	—	12,57
11c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S	70,83	5,55	11,02	—	71,09	5,52	11,03	—
11d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S	71,60	6,01	10,44	—	71,58	6,00	10,64	—
11e	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S	71,60	6,01	10,44	—	72,00	6,15	10,79	—
11f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	66,64	5,22	10,36	—	66,74	5,02	10,09	—
11g	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ SCl	61,20	4,04	—	11,67	61,17	4,08	—	11,63

Tableau 4

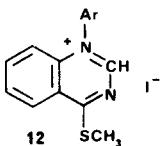
Principaux signaux caractéristiques des 1*H*-quinazolinethiones-4 (6 et 7) et des 1*H*-quinazolinones-4 (9) en rmn du proton

R	Réf	H(2) (s)	H(5) (m)	H(8) (m)	Réf	H(2) (s)	H(5) (m)	H(8) (m)
Méthyle	6a	8,05	8,68-8,83	[a]				
Phényle	7a	8,11	8,68-8,83	6,86-7,03	9a	8,31	8,33-8,50	6,86-7,02
Méthyl-2 phényle	7b	8,10	8,91-9,06	6,68-6,83	9b	8,30	8,31-8,48	6,86-7,02
Méthyl-4 phényle	7c	8,13	8,86-9,03	6,88-7,05	9c	8,23	8,26-8,42	6,87-7,02
Diméthyl-2,3 phényle	7d	8,06	8,76-8,95	6,66-6,95	9d	8,21	8,30-8,46	6,63-6,76
Diméthyl-2,4 phényle	7e	8,06	8,73-8,90	6,66-6,83	9e	8,23	8,33-8,50	6,67-6,83
Méthoxy-4 phényle	7f	8,13	8,66-8,83	6,92-7,06	9f	8,31	8,25-8,42	6,85-7,01
Chloro-4 phényle	7g	8,12	8,69-8,86	6,86-7,02	9g	8,24	8,30-8,45	6,85-7,01

[a] Non discernable du massif principal des protons aromatiques.

Tableau 5

Iodures d'aryl-1 méthylthio-4 quinazolinium-1 (12)



Ar	Réf	F°	Signaux de rmn (singulets)			C	Calculé %			Analyses élémentaires Trouvé %		
			SCH ₃	H(2)	Formule		H	N	C	H	N	
Phényle	12a	193	3,00	9,56	C ₁₅ H ₁₃ IN ₂ S	47,37	3,44	7,37	47,68	3,74	7,36	
Méthyl-2 phényle	12b	230	3,03	9,51								
Méthyl-4 phényle	12c	258	3,02	9,60								
Diméthyl-2,3 phényle	12d	230	3,03	9,65	C ₁₇ H ₁₇ IN ₂ S	50,00	4,20	6,80	50,10	4,26	7,01	
Diméthyl-2,4 phényle	12e	239	3,05	9,47								
Méthoxy-4 phényle	12f	196	3,00	9,42	C ₁₅ H ₁₅ IN ₂ OS	46,84	3,69	7,81	47,34	3,92	7,51	
Chloro-4 phényle	12g	224	3,00	9,57	C ₁₅ H ₁₂ CHN ₂ S	43,44	2,92	7,73	44,00	2,91	7,31	

Tableau 6

Dérivés de l'imino-4 dihydro-1,4 quinazoline: **13** ($R = \text{CH}_3$)
14 ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
15 ($R = \text{OH}$)
16 ($R = \text{NH}_2$)
17 ($R = \text{NH-CS-NH-C}_6\text{H}_5$)



R	Ar	Réf	F°	Rdt %	H(2) [a]	H(5) [b]	Signaux de rmn H(8) [b]	R [c]
CH_3	Phényle	13a	151	85	7,53	8,17-8,40	6,56-6,80	CH_3 : 3,40
	Méthyl-2 phényle	13b	140	60	7,66	8,17-8,40	6,33-6,51	3,40
	Méthyl-4 phényle	13c	104	40	7,33	8,15-8,33	6,56-6,80	3,40
	Diméthyl-2,4 phényle	13e	98	45	7,62	8,23-8,37	6,33-6,53	3,40
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Méthyl-4 phényle	14c	179	60	7,73	8,26-8,43	6,57-6,80	3,86 [d]; 3,73 [e]
	Diméthyl-2,3 phényle	15d	77	82	[f]	7,93-8,13	6,27-6,46	OH : 8,43 (20 Hz)
NH_2	Phényle	16a	186	78	[f]	7,85-8,10	6,46-6,70	NH_2 : 5,57 (3 Hz)
	Méthyl-2 phényle	16b	117	66	[f]	7,85-8,03	6,17-6,33	5,50 (1 Hz)
	Méthyl-4 phényle	16c	151	80	7,46	7,85-8,10	6,45-6,70	5,50 (10 Hz)
$\text{NH-CS-NH-C}_6\text{H}_5$	Diméthyl-2,3 phényle	16d	146	75	7,36	7,86-8,03	6,14-6,33	5,46 (4 Hz)
	Méthoxy-4 phényle	16f	171	73	7,42	7,73-8,00	6,36-6,60	5,37 (5 Hz)
	Phényle	17a	226	95	[f]	8,10-8,30	6,60-6,80	NH: 9,36 (6 Hz) et 10,36 (6 Hz)
	Méthyl-2 phényle	17b	190	90	[f]	8,08-8,25	6,48-6,62	9,35 (5 Hz) et 10,33 (6 Hz)
	Méthyl-4 phényle	17c	219	92	[f]	8,00-8,20	6,56-6,73	9,33 (5 Hz) et 10,28 (5 Hz)

[a] Singulets. [b] Multiplets. [c] Singulets dont certains sont notablement élargis. Dans ce cas, la largeur à mi-hauteur, exprimée en hertz, est indiquée entre parenthèses. [d] Singulet (CH_2CH_2). [e] Singulet (OH). [f] Ce signal n'a pu être distingué parmi les signaux aromatiques voisins.

Tableau 6 (suite)

Réf	Formule	Analyses élémentaires					
		Calculé %			Trouvé %		
		C	H	N	C	H	N
13a	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$	—	—	17,86	—	—	17,83
13b	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$	—	—	16,86	—	—	16,96
13c	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$	77,08	6,06	16,86	77,12	6,00	16,91
14c	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	71,88	6,41	15,72	71,70	6,11	15,55
15d	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	72,43	5,70	15,83	72,35	5,85	15,99
16a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$	—	—	23,72	—	—	23,73
16b	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$	—	—	22,39	—	—	22,17
16c	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$	—	—	22,39	—	—	22,28
16d	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$	72,70	6,10	21,20	72,54	6,08	21,44
16f	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	67,66	5,30	21,04	67,94	5,31	20,02
17a	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$	—	—	18,85	—	—	18,75
17b	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$	68,54	4,97	18,17	68,65	5,01	18,26
17c	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$	68,54	4,97	18,17	68,64	5,00	18,13

micarbazone (**17**) sous l'action de l'isothiocyanate de phényle.

Ces diverses réactions sont résumées dans le schéma 4.

Les aryl-1 *1H*-quinazolinones-4 (**9**) réagissent sur l'iodure de méthyle en donnant un iodure d'aryl-1 méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 quinazolinium-1 (**18**) (schéma 4). Les spectres ir (bromure de potassium): de ces derniers composés comportent une bande, située entre 1695 et 1715 cm^{-1} , attribuable au carbonyle.

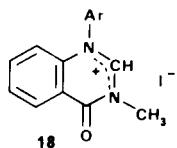
Spectrométries rmn et uv.

Dans le cas de dérivés arylés **4** et **5**, la comparaison des spectres de rmn du proton permet d'établir sans ambiguïté que les composés **4** sont des oximes et que les composés **5** sont des thiones. En effet, le signal du proton 5, en péri du groupe thione ou hydroxyimino, est caractéristique quand on compare deux isomères semblablement substitués par ailleurs. Comme l'indique le tableau 2, pour une thione **5**, ce signal est déplacé de 0,2 à 0,3 ppm vers les champs faibles, par rapport au signal observé pour l'oxime **4** isomère. Un déplacement analogue est aussi observé pour les signaux des méthylènes en 2.

Les comparaisons précédentes ne peuvent pas être invoquées à l'appui de la structure des thiones alkylées **2** puisque l'on ne dispose pas des oximes isomères. Par ailleurs, la comparaison des spectres des composés alkylés **2** avec ceux des composés arylés **4** et **5** n'est pas concluante car le remplacement, en position 1, d'un substituant alkyle par un substituant aryle affecte trop l'ensemble du spectre.

La spectrométrie uv permet par contre d'établir sans doute possible la structure thione des composés **2**. En effet, les hydroxy-3 dihydro-2,3 *1H*-quinazolinethiones-4 (**2**) ou (**5**) possèdent deux bandes d'absorption intenses, l'une entre 318 et 320 nm, l'autre entre 370 et 380 nm. Par contre, les oximes **4** possèdent deux bandes d'absorption, l'une vers 285 nm, l'autre vers 340 nm. La figure 1 permet la comparaison des spectres uv des trois composés suivants:

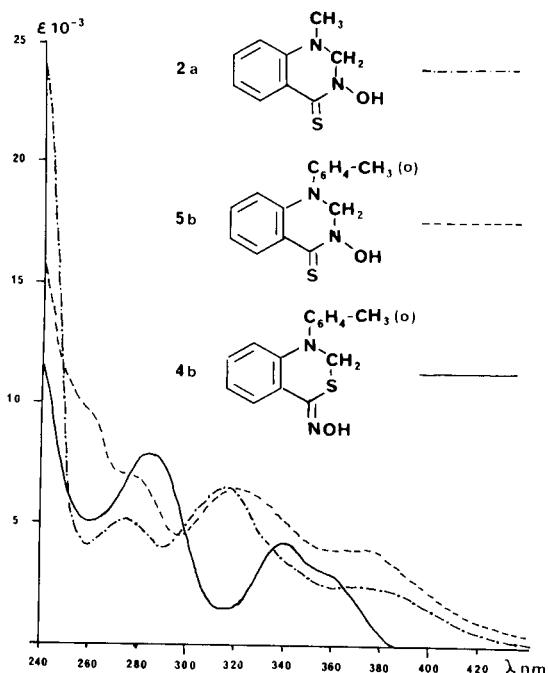
Tableau 7

Iodures d'aryl-1 méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 quinazolinium-1 (**18**)

Ar	Rjf.	F°	ν C=O cm ⁻¹	Signaux rmn (DMSO-d ₆)			Formule	Analyses élémentaires:					
				H(2) [a]	H(5) [b]	N-CH ₃ [a]		Calculé %	C	H	N	Trouvé %	
Phényle	18a	~ 300 [c]	1708	10,16	8,33-8,52	3,73	C ₁₅ H ₁₃ IN ₂ O, 1/2C ₆ H ₆	53,60	4,00	6,95	53,98	3,88	7,50
Méthyl-2 phényle	18b	264	1725	10,33	8,33-8,54	3,90	C ₁₆ H ₁₅ IN ₂ O	50,80	3,99	7,41	50,71	4,14	7,31
Méthyl-4 phényle	18c	270	1710	10,17	8,35-8,53	3,87	C ₁₆ H ₁₅ IN ₂ O	50,80	3,99	7,41	50,91	3,91	7,55
Diméthyl-2,3 phényle	18d	> 300 [c]	1715				C ₁₇ H ₁₇ IN ₂ O, 1/2C ₆ H ₆	55,69	4,67	6,49	55,63	4,83	6,50
Méthoxy-4 phényle	18f	248 [c]	1712	10,40	8,40-8,57	3,73 ou 3,93 [d]	C ₁₆ H ₁₅ IN ₂ O ₂ , 1/2C ₆ H ₆	52,06	4,18	6,47	52,01	4,32	6,48
Chloro-4 phényle	18g	267 [c]	1695	10,18	8,40-8,57	3,77	C ₁₅ H ₁₂ ClIN ₂ O, 1/2C ₆ H ₆	48,43	3,39	6,27	48,60	3,28	6,28

[a] Singulets. [b] Multiplets. [c] Produit contenant une demi-mole de benzène de cristallisation. [d] Incertitude dans l'attribution au méthyle en 3 et au groupe méthoxy.

2a: Hydroxy-3 méthyl-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4; **5b:** Hydroxy-3 (méthyl-2 phényle)-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4; **4b:** Hydroxyimino-4 (méthyl-2 phényle)-1 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazine-3,1.

Figure 1. Spectres uv des composés **2a**, **5b** et **4b**.

Les spectres de composés **2a** et **5b** sont très analogues et rappellent ceux de dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 dont nous avons précédemment établi la structure [11]. De

même, le spectre du composé **4b** est très voisin de ceux des imino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1 précédemment décrites [11,12].

Des déplacements chimiques caractéristiques, en rmn du proton, sont rassemblés, dans le tableau 4, pour diverses 1*H*-quinazolinethiones-4 (**6** et **7**) et 1*H*-quinazolinones-4 (**9**). En plus des remarques toujours valables concernant la position du signal du proton 5, il faut noter un net déplacement vers les champs forts du massif attribuable au proton 8, par rapport aux autres protons aromatiques. Les mêmes constatations peuvent être faites sur les spectres des imines diversement substituées **13**, **14**, **15**, **16** et **17**, ainsi que le montre le tableau 6.

Les spectres de rmn du proton des iodures d'aryl-1 méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 quinazolinium-1 (**18**) sont caractérisés par:

- un pic attribuable au méthyle en 3, entre 3,73 et 3,93 ppm;

- le déplacement habituel vers les champs faibles du signal attribuable au proton 5 (en péri du carbonyle);

- un très net déplacement vers les champs faibles du signal attribuable au proton 2, situé entre 10,16 et 10,40 ppm.

Les résultats obtenus pour ces composés **18** sont donnés dans le tableau 7.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Les spectres de rmn (60 MHz) ont été enregistrés sur appareils Varian A-60D ou EM-360. Sauf indication contraire (DMSO-d₆), le solvant est le deutériochloroforme. Le tétraméthylsilane est pris comme référence interne.

Dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4.

Ces produits ont été préparés selon une méthode déjà décrite [3,12].

Action de l'hydroxylamine sur les alkyl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 (**1**).

Mode opératoire A - La thione **1** est dissoute dans le minimum d'éthanol bouillant et l'on ajoute peu à peu une solution aqueuse saturée d'un mélange contenant 1,5 mole d'acétate de sodium pour 1 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine. Quand la teinte rouge a disparu, on laisse refroidir et l'on ajoute de l'eau. L'alkyl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**2**) qui précipite est purifiée par chromatographie sur alumine d'activité 4 ou sur silice, en éluant avec un mélange benzène-acétate d'éthyle (95:5). Les composés ainsi obtenus sont cristallisés dans l'éthanol. Ils sont décrits dans le tableau 1 et leurs signaux de rmn sont indiqués dans le tableau 2.

Action de l'hydroxylamine sur les aryl-1 dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 (**3**).

Mode opératoire A - En appliquant ce mode opératoire, décrit dans le paragraphe précédent, on obtient une aryl-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazine-3,1 (**4**).

Mode opératoire B - On opère comme dans le cas précédent, sauf que la solution aqueuse saturée contient 0,5 mole d'acétate de sodium pour 1 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine. On obtient alors, en général, un mélange d'oxime **4** et d'aryl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**5**) qui est chromatographié sur alumine d'activité 4 en éluant par un mélange benzène-acétate d'éthyle (95:5). L'oxime **4** passe en premier et la thione **5** est ensuite élue à l'éthanol. Si la chromatographie est effectuée sur silice, l'ordre d'élution est inversé. Les produits obtenus sont cristallisés dans l'éthanol.

Mode opératoire C - Une solution aqueuse saturée de chlorhydrate d'hydroxylamine (1 mole), additionnée de triéthylamine (1,2 mole), est ajoutée peu à peu à une solution éthanolique bouillante de thione **3**. Après décoloration, l'éthanol est chassé sous vide et le résidu repris par du benzène. La solution est lavée à l'eau, le benzène est chassé et l'oxime **4** obtenue est cristallisée dans l'éthanol.

Les oximes **4** et les thiones **5** obtenues selon les trois modes opératoires précédents sont indiquées dans le tableau 1. Les signaux de rmn les plus caractéristiques de ces composés sont donnés dans le tableau 2.

Thermolyse des aryl-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 2*H*-benzothiazines-3,1 (**4**).

Mode opératoire D - L'oxime **4** est chauffée sans solvant à 200° avec un bain d'huile. Une vive réaction se produit et le chauffage est maintenu 15 minutes. Après refroidissement vers 80°, le produit de thermolyse est repris par du benzène et chromatographié sur alumine d'activité 4.

L'élution, commencée avec du benzène, fournit d'abord une aryl-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**11**), composé jaune cristallisé dans l'éthanol. L'élution est poursuivie avec un mélange benzène-acétate d'éthyle (80:20), donnant une fraction jaune-orangé contenant une aryl-1 1*H*-quinazolinethione-4 (**7**), composé rouge recristallisé dans l'éthanol. L'élution est terminée par le l'éthanol, fournissant une aryl-1 1*H*-quinazolinone-4 (**9**), composé incolore recristallisé dans un mélange benzène-éthanol (50:50).

Aucun produit identifiable n'a pu être obtenu à partir des oximes **4** substituées en 7 par un atome de chlore.

Les composés **7**, **9** et **11** obtenus par thermolyse sont indiqués dans le tableau 3 qui donne aussi les nombres ν C=O attribuables, dans les spectres ir, à la vibration de valence du carbonyle des composés **9**. Les signaux de rmn les plus caractéristiques des composés **7** et **9** sont indiqués dans le tableau 4.

Thermolyse des hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethiones-4 (**2** et **5**).

Mode opératoire E - Celui-ci ne diffère du mode opératoire D que par la nature des produits de départ: hydroxy-3 méthyl-1 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**2a**) ou aryl-1 hydroxy-3 dihydro-2,3 1*H*-quinazolinethione-4 (**5a**).

Les produits obtenus sont indiqués dans le tableau 3. Les signaux de rmn les plus caractéristiques des composés **6**, **7** et **9** sont donnés dans le tableau 4.

Transformation des thiones **6** ou **7** en dérivés carbonylés **8** ou **9**.

Mode opératoire F - La thione **6** ou **7** (200 mg) est dissoute dans du benzène bouillant. On ajoute 1 cm³ de triéthylamine puis, peu à peu, une solution benzénique de chlorure de benzohydroximoyle jusqu'à décoloration. La solution benzénique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de magnésium et chromatographiée sur alumine. Une première élution par du benzène élimine des impuretés. On élue ensuite à l'éthanol la 1*H*-quinazolinone-4 (**8** ou **9**) qui est cristallisée dans un mélange benzène-cyclohexane (50:50). Les composés ainsi obtenus sont indiqués dans le tableau 3.

Méthylation des aryl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**).

La quinazolinethione (**7**) est dissoute dans le minimum d'iodure de méthyle. Au bout de quelques minutes, des cristaux d'iodure d'aryl-1 méthylthio-4 quinazolinium-1 (**12**) apparaissent. Après repos d'une heure à la température ambiante, les cristaux sont essorés puis lavés au benzène. Si la réaction est effectuée dans un mélange de benzène et d'iodure de méthyle, les cristaux obtenus contiennent le plus souvent du benzène de cristallisation.

Les iodures **12** ainsi préparés, ainsi que leurs signaux de rmn les plus caractéristiques, sont indiqués dans le tableau 5.

Hydrolyse des iodures de méthylthio-4 quinazolinium-1.

Mode opératoire G - 100 mg d'iodure sont chauffés sous reflux dans 5 cm³ d'éthanol aqueux (95:5) pendant une heure. La solution contient alors l'iodhydrate d'une 1*H*-quinazolinone-4. Ce sel cristallise parfois par refroidissement. Il est insoluble dans le benzène.

A la solution éthanolique, on ajoute 2 cm³ d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. On extrait au benzène et par concentration de la solution benzénique on obtient des cristaux incolores de 1*H*-quinazolinone-4 (**8** ou **9**). Les produits ainsi obtenus sont indiqués dans le tableau 3.

Action de composés XNH₂ sur les aryl-1 1*H*-quinazolinethiones-4 (**7**).

Méthylamine - La thione **7** est dissoute dans de l'éthanol bouillant et l'on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de méthylamine jusqu'à décoloration. La réaction est rapide. Après évaporation du solvant, l'aryl-1 méthylimino-4 dihydro-1,4 quinazoline (**13**) est dissoute dans un mélange benzène-éther de pétrole (50:50) puis chromatographiée sur alumine. L'imine **13** et finalement cristallisée dans le cyclohexane.

Amino-2 éthanol - La thione **7c** (0,01 mole) et l'amino-2 éthanol (0,02 mole) sont chauffés sous reflux dans l'éthanol. La décoloration est complète après 15 minutes environ. Après élimination du solvant, le produit est dissous dans du benzène et chromatographié sur alumine. L'élution par l'éthanol donne l'(hydroxy-2 éthyl)imino-4 (méthyl-4 phényl)-1 dihydro-1,4 quinazoline (**14c**) qui est cristallisée dans un mélange benzène-cyclohexane (50:50).

Hydroxylamine - La thione **7** est dissoute dans le minimum d'éthanol bouillant et l'on ajoute goutte à goutte un solution aqueuse saturée d'un mélange équimoléculaire de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium. L'aryl-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinazoline (**15**) est précipitée par addition d'eau, essorée et cristallisée dans un mélange benzène-cyclohexane (50:50).

Hydrazine - Le mode opératoire est celui utilisé pour la méthylamine. Les aryl-1 hydrazono-4 dihydro-1,4 quinazolines (**16**) ainsi obtenues réagissent sur l'isothiocyanate de phényle dans l'éthanol bouillant. On obtient ainsi presque quantitativement des aryl-1 (phényl-4 thiocarbonylazo)-4 dihydro-1,4 quinazolines (**17**) qui, après cristallisation dans un mélange benzène éthanol (50:50), se présentent sous la forme de cristaux jaune pâle.

Les composés **13**, **14**, **15**, **16** et **17** qui ont été préparés sont indiqués dans le tableau 6, ainsi que leurs signaux de rmn les plus caractéristiques.

Iodures d'aryl-1 méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 quinazolinium-1 (**18**).

L'aryl-1 *1H*-quinazolinone-4 (**9**) est dissoute à froid dans le minimum de benzène et l'on ajoute un volume égal d'iode de méthyle. Après un repos de 24 heures à la température ambiante, l'iode **18** qui a cristallisé est essoré, lavé au benzène et séché sous vide. Le rendement est presque quantitatif. Les cristaux ainsi obtenus retiennent souvent du benzène de cristallisation. Les iodures **18** qui ont été préparés, ainsi que certaines de leurs caractéristiques physiques sont indiqués dans le tableau 7.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] L. Legrand et N. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. France*, 3892 (1972).
- [2] L. Legrand et N. Lozac'h, *ibid.*, 3905 (1972).
- [3] L. Legrand et N. Lozac'h, *ibid.*, II, 139 (1982).
- [4] L. Legrand et N. Lozac'h, *ibid.*, II, 217 (1983).
- [5] L. Legrand et N. Lozac'h, *ibid.*, II, 226 (1983).
- [6] H. Quiniou, *ibid.*, 47 (1960).
- [7] D. J. Fry, J. D. Kendall et A. J. Morgan, *J. Chem. Soc.*, 5062 (1960).
- [8] N. J. Leonard et W. V. Ruyle, *J. Org. Chem.*, 13, 903 (1948).
- [9] M. Shah et S. L. Mukherjee, *Current Sci. (India)*, 521 (1964).
- [10] W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 353 (1972).

[11] L. Legrand, *Bull. Soc. Chim. France*, 1857 (1976).

[12] L. Legrand et N. Lozac'h, *ibid.*, 2067 (1967).

English Summary.

Hydroxylamine reacts with 1-alkyl-1,2-dihydro-3,1-benzothiazine-4-thiones (**1**), giving 1-alkyl-3-hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-quinazoline-4-thiones (**2**). The same reagent, in neutral medium, converts 1-aryl-1,2-dihydro-3,1-benzothiazine-4-thiones (**3**) into 1-aryl-4-hydroxyimino-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzothiazines (**4**). In acidic medium, the same starting materials lead to 1-aryl-3-hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-quinazoline-4-thiones (**5**), generally with some quantity of the isomer **4**. Thiones **2** and **5**, as well as oximes **4**, heated at 200°, decompose, yielding, in varying proportions, *1H*-quinazoline-4-thiones (**6** or **7**), *1H*-quinazoline-4-ones (**9**) and 2,3-dihydro-*1H*-quinazoline-4-thiones (**11**). Reacting with methyl iodide, *1H*-quinazoline-4-thiones (**7**) give 4-methylthioquinazolin-1-iium iodides (**12**) which can be hydrolysed into *1H*-quinazolin-4-ones (**9**). The latter are also obtained by reacting benzonitrile *N*-oxide with the corresponding thiones. 1-Aryl-*1H*-quinazoline-4-thiones (**7**) react readily with nitrogen nucleophiles XNH₂ to give 1-aryl-4-imino-1,4-dihydro-quinazolines diversely substituted on the imino group. While thiones **7** are *S*-methylated by methyl iodide, the corresponding 1-aryl-*1H*-quinazolin-4-ones (**9**), with the same reagent, undergo a *N*-methylation, yielding 1-aryl-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1-iium iodides (**18**). Structures have been confirmed by uv, ir and nmr spectra.