

## Réaction du malononitrile avec quelques cinnamonnitriles

María del Carmen Chacón, María del Carmen Pardo et José Luis Soto\*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas,  
Universidad Complutense, Madrid-3, Espagne

Antonio Lorente et Luis Fuentes

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alcalá de Henares,  
(Madrid), Espagne

Reçu le 10 Juillet 1980

La réaction de certains cinnamonnitriles *para*-substitués avec le malononitrile en milieu méthanol-méthylate de sodium conduit aux dihydropyridines **5**, dont l'aromatisation fournit les pyridines **6**. Dans le cas du *p*-nitrocinnamonnitrile on obtient directement la pyridine **6d**.

*J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 421 (1982).

Nous avons étudié précédemment (2 à 5) la réactivité de différents benzylidenemalononitriles et de produits similaires vis à vis de composés comportant des groupements méthylène acides, dans différents milieux alcool-alcoolate, comme méthodes de synthèse de systèmes hétérocycliques. L'objet de ce mémoire est d'étudier la réactivité des cinnamonnitriles **1** avec le malononitrile.

Les benzylidenemalononitriles réagissent avec le malononitrile en milieu méthanol-méthylate de sodium pour donner des dihydropyridines; cependant ces dernières sont oxydées dans le milieu réactionnel par le benzylidenemalononitrile, et le seul produit isolé est la

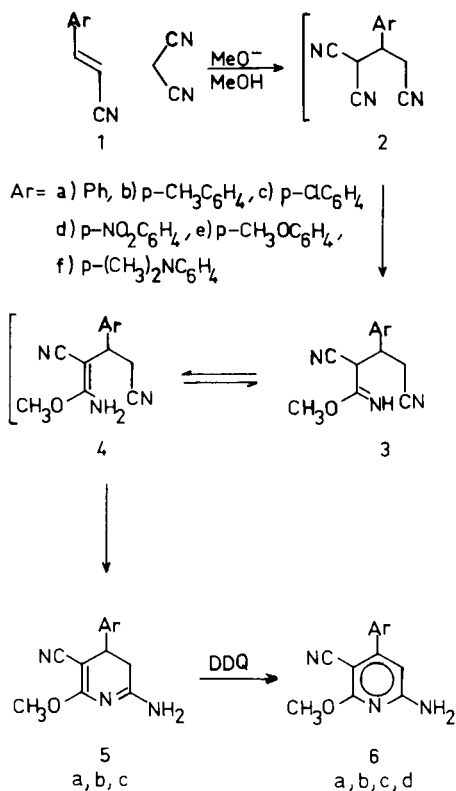


Schéma I

pyridine correspondante (2,5,6). D'après ces résultats on s'attendait à ce que le cinnamonnitrile **1a** réagisse avec le malononitrile dans les mêmes conditions pour conduire soit à la pyridine **6a** soit à la dihydropyridine **5a** (Schéma I), suivant la capacité oxydante du cinnamonnitrile. L'obtention de la pyridine isomère, l'amino-2 cyano-3 méthoxy-6 phényl-4 pyridine, ou de son dihydrodérivé semble moins probable si l'on admet que la cyclisation de l'adduct **2a**, formé lors de l'addition de Michael préliminaire, doit passer par la forme énamine **4a**, beaucoup plus basique que l'iminoéther **3a** (7).

En effet le seul composé isolé de la réaction est une dihydropyridine dont la structure **5a**, conforme aux données spectroscopiques, a été démontrée par voie chimique (Schéma II).

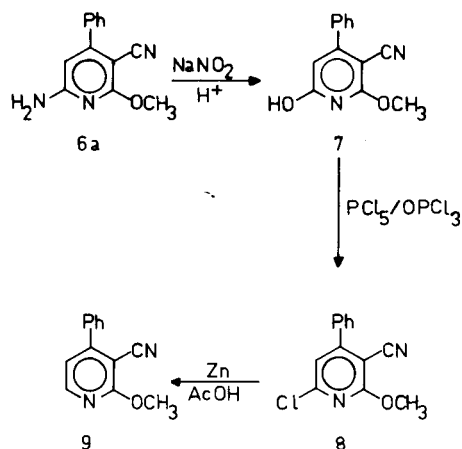


Schéma II

L'aromatisation de la dihydropyridine **5a** avec la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone -1,4 (DDQ) conduit à la pyridine **6a**, dont la diazotation suivie de l'halogénéation et de l'hydrogénolyse du produit chloré donne la pyridine **9**. Le spectre de rmn du proton de **9** montre l'apparition des signaux correspondants aux deux atomes d'hydrogène de la pyridine ( $\delta_{H5} = 7,1$  et  $\delta_{H6} = 8,3$ ) sous forme de doublets avec une constante de couplage de 5

Hz, dont l'ordre de grandeur correspond à un couplage *ortho* (12). D'autre part la pyridine **9** a été synthétisée par voie univoque par cyclisation de l' amino-1 benzoyl-2 éthylène avec le cyanacétate d'éthyle (13), suivie de méthylation par l'iodure de méthyle en présence de carbonate d'argent (14).

Nous avons essayé la réaction du malononitrile avec le *p*-méthyl (**1b**), *p*-chloro (**1c**), *p*-nitro (**1d**), *p*-méthoxy (**1e**) et *p*-diméthylamino (**1f**) cinnamonitriles. Les composées **1b** et **1c** se comportent de façon analogue au cinnamonitrile lui-même, tandis que **1e** et **1f** ne réagissent pas; on récupère les produits de départ inchangés. Le *p*-nitrodérivé **1d** conduit directement à la pyridine **6d** avec un rendement faible. Dans tous les cas le rendement est environ 50%, ce qui est en accord avec la formation simultanée de l'iminoéther isomère de **3**, formé par l'attaque de l'ion méthylate sur l'autre groupement cyano de l'adduct **2**, dont la cyclisation conduirait aux amino-2 aryl-4 cyano-3 méthoxy-6 pyridines, mais sa forme énamine n'étant pas stabilisée, l'iminoéther ne se cyclise pas (7). Dans le cas du *p*-nitrocinnamonitrile (**1d**) la réaction est compliquée par l'action oxydante du groupement nitro et on arrive à un mélange plus compliqué (15).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont indiqués sans correction. Les spectres ir sont enregistrés en pastille de bromure de potassium sur un appareil Perkin-Elmer 237 où Pye-Unicam SP-1100. Les spectres rmn <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été effectués dans le DMSO-d<sub>6</sub>, sur un appareil Varian T 60-A où Varian CFT-20, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS et les constantes de couplage en Hertz (Hz). Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil Varian-Mat 711.

Le cinnamonitrile est un produit commercial EGA-CHEMIE.

Le *p*-méthylcinnamonitrile a été synthétisé par la méthode décrite par Dolter et Curran pour le *p*-diméthylaminocinnamonitrile (17), le *p*-chlorocinnamonitrile par la méthode de Schiemenz et Engelhard (18) et le *p*-nitrocinnamonitrile par la méthode de Feltenstein (19).

Réaction des cinnamonitriles avec le malononitrile.

On dissout, sous agitation, 0,01 at-g de sodium (0,23 g) dans 40 ml de méthanol anhydre, puis on ajoute 0,01 mole (0,66 g) de malononitrile et finalement 0,01 mole du cinnamonitrile dissout dans 25 ml de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé entre 50° et 60° pendant 8 heures. L'agitation est continuée pendant 12 heures à température ambiante, puis on verse le mélange sur de l'eau et on recristallise le produit brut ainsi obtenu.

Amino-2 cyano-5 méthoxy-6 phényl-4 dihydro-3,4 pyridine (**5a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%, F = 181-182° (éthanol); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3320 et 3160 (NH<sub>2</sub>), 2180 (CN), 1670 (flexion NH<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H rmn:  $\delta$  ppm 2,6 (multiplet, 2H, H-3), 3,72 (multiplet, 1H, H-4), 3,7 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,13-7,19 (multiplet, 5H, phényle), 7,82 et 7,97 (deux singulets larges, 2H, NH<sub>2</sub>); spectre de masse: m/e (abondance relative) 227 (M<sup>+</sup>, 85,7); <sup>13</sup>C rmn:  $\delta$  ppm 34,1, C-3 (triplet dans le spectre "off resonance"); 37,7, C-4 (doublet "off resonance"); 62,1, C-5; 122,4, CN; 127,8, 129,6, C<sub>o,m,p</sub> du phényle; 143,8, C<sub>i</sub> du phényle; 167,9, C-2; 170,0, C-6.

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 68,70; H, 5,76; N, 18,48. Trouvé: C, 68,56; H, 5,60; N, 18,56.

Amino-2 cyano-5 méthoxy-6 *p*-tolyl-4 dihydro-3,4 pyridine (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 48%; F = 160-161° (acétate d'éthyle); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3370 et 3340 (NH<sub>2</sub>), 2180 (CN), 1675 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 2,23 (singulet, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 2,5 (multiplet, 2H, H-3), 3,63 (multiplet, 1H, H-4), 3,66 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,96 (singulet 4H, phényle), 7,66 et 7,86 (deux singulets larges, 2H, NH<sub>2</sub>); spectre de masse m/e (abondance relative): 241 (M<sup>+</sup>, 95).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 69,68; H, 6,27; N, 17,42. Trouvé: C, 69,41; H, 6,38; N, 17,15.

Amino-2 *p*-chlorophényl-4 cyano-5 méthoxy-6 dihydro-3,4 pyridine (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 46%, F = 215-216° (éthanol); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3350 et 3150 (NH<sub>2</sub>), 2200 (CN), 1660 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 2,5-2,8 (multiplet, 2H, H-3), 3,8 (multiplet, 1H, H-4), 3,8 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,1-7,45 (multiplet, 4H, phényle), 7,85 et 8,05 (deux singulets larges, 2H, NH<sub>2</sub>); spectre de masse: m/e (abondance relative) 263 (M<sup>+</sup>, 28).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>OCl: C, 59,60; H, 4,62; N, 16,06; Cl, 13,55. Trouvé: C, 59,45; H, 4,90; N, 16,31; Cl, 13,28.

Amino-6 cyano-3 méthoxy-2 *p*-nitrophényl-4 pyridine (**6d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 8%, F = 290-291° (éthanol); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3460 et 3350 (NH<sub>2</sub>), 2220 (CN), 1635 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 4,0 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,15 (singulet, 1H, H-5), 7,23 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,55-8,35 (multiplet, 4H, phényle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 270 (M<sup>+</sup>, 100).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 57,77; H, 3,73; N, 20,74. Trouvé: C, 57,85; H, 3,99; N, 20,45.

Amino-6 cyano-3 méthoxy-2 phényl-4 pyridine (**6a**).

On porte à reflux pendant une heure une solution de 0,002 mole (454 mg) de **5a** et 0,002 mole (454 mg) de DDQ dans 35 ml de benzène anhydre. On évapore le solvant et on chromatographie le brut de réaction sur colonne de gel de silice Merck (type 60), éluant: benzène-acétate d'éthyle 9:1. Rendement: 95%, F = 139-140° (benzène); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3500 et 3430 (NH<sub>2</sub>), 2220 (CN), 1660 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 3,87 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,07 (singulet, 1H, H-5), 7,0 (singulet large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,37 (singulet, 5H, phényle); spectre de masse: m/e (abondance relative) 225 (M<sup>+</sup>, 100).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: C, 69,33; H, 4,89; N, 18,67. Trouvé: C, 69,10; H, 4,95; N, 18,50.

Amino-6 cyano-3 méthoxy-2 *p*-tolyl-4 pyridine (**6b**).

On porte à reflux pendant 5 heures une solution de 0,029 mole (7 g) de **5b** et 0,029 mole (6,6 g) de DDQ dans 700 ml de benzène anhydre. On filtre à chaud et on évapore le solvant; on dissout le résidu noir dans le méthanol et on précipite par l'eau un solide blanc. Rendement: 65%, F = 153-154° (méthanol-eau); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3330 et 3210 (NH<sub>2</sub>), 2200 (CN), 1640 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 2,33 (singulet, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 3,83 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 5,98 (singulet, 1H, H-5), 7,17 (multiplet, 6H, phényle et NH<sub>2</sub>).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 70,29; H, 5,44; N, 17,57. Trouvé: C, 70,20; H, 5,22; N, 17,71.

Amino-6 *p*-chlorophényl-4 cyano-3 méthoxy-2 pyridine (**6c**).

Ce composé a été obtenu comme **6b** mais on recristallise directement le résidu. Rendement: 77%, F = 195-196° (méthanol); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3460 et 3320 (NH<sub>2</sub>), 2210 (CN), 1630 (flexion NH<sub>2</sub>); rmn:  $\delta$  ppm 3,83 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,0 (singulet, 1H, H-5), 7,0 (signal très large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,37 (singulet, 4H, phényle).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 60,12; H, 3,86; Cl, 13,65; N, 16,18. Trouvé: C, 59,97; H, 4,16; Cl, 13,72; N, 16,47.

Cyano-3 Hydroxy-6 méthoxy-2 phényl-4 pyridine (**7**).

A une suspension de 0,017 mole (3,8 g) de **4a** dans 195 ml d'acide acétique glacial, refroidie par un bain de glace et sel, on ajoute, peu à peu sous agitation, une solution de 1,47 g de nitrite de sodium dans 204,4 ml d'acide sulfurique monohydraté (acide nitrosylsulfurique). Le mélange est agité pendant 2 heures dans le bain de glace, puis 2 heures à température ambiante; on verse sur un mélange d'eau-glace, on filtre et

on sèche sous vide à 90°, rendement: 87%, F = 169-170° (sublimé à 120-130°/0,1 mm de Hg); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3500-2500 (large (OH)), 2210 et 2215 (CN), 1660 (CO et flexion NH); rmn:  $\delta$  ppm 3,92 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,27 (singulet, 1H, H-5), 7,40 (singulet, 6H, phényle et OH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69,03; H, 4,42; N, 12,39. Trouvé: C, 69,36; H, 4,43; N, 12,66.

Chloro-6 cyano-3 méthoxy-2 phényl-4 pyridine (8).

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et protégé de l'humidité on place 0,04 mole (1 g) de 5, 0,05 mole (11,1 g) de chlorure de phosphore (per) et 60 ml de oxychlorure de phosphore. On porte à reflux le mélange pendant 37 heures et on verse, en agitant, sur un mélange d'ammoniaque concentré-glace. On chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du benzène, rendement: 50%, F = 114-115° (éthanol); ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2210 (CN); rmn:  $\delta$  ppm 3,97 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,27 (singulet, 1H, H-5), 7,43 (singulet, 5H, phényle).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O: C, 63,80; H, 3,68; Cl, 14,52; N, 11,45. Trouvé: C, 63,52; H, 3,73; Cl, 14,83; N, 11,65.

Cyano-3 méthoxy-2 phényl-4 pyridine (9).

On porte à reflux pendant 110 minutes un mélange de 0,0035 mole (0,83 g) de 6, 1,35 g de zinc en poudre, 12 ml d'acide sulfurique 2N, 3 g d'acide acétique glacial et 25 ml de méthanol. On filtre à chaud, on verse sur de l'eau et on chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du benzène, rendement: 43%, F = 99-100°; ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2220 (CN); rmn:  $\delta$  ppm 4,0 (singulet, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,13 (doublet, J = 5 Hz, 1H, H-5), 7,48 (singulet, 5H, phényle), 8,32 (doublet, J = 5 Hz, 1H, H-6).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 74,29; H, 4,76; N, 13,33. Trouvé: C, 74,58; H, 4,63; N, 13,58.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Partie XIX: C. Seoane, J. L. Soto et M. P. Zamorano, *Heterocycles*, **14**, 693 (1980).
- (2) M. A. Cabrerizo et J. L. Soto, *An. Quim.*, **70**, 951 (1974).
- (3) M. Quinteiro, C. Seoane et J. L. Soto, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 57 (1978).
- (4) L. Fuentes, A. Lorente et J. L. Soto, *ibid.*, **16**, 273 (1979).

(5) L. Fuentes, A. Lorente et J. L. Soto, *An. Quim.*, **75**, 150 (1979).

(6) L. Fuentes et J. L. Soto, *ibid.*, **73**, 1349 (1977).

(7) La régiosélectivité observée dans toutes les cyclisations de ce type, tant dans la cyclisation des adducts du malononitrile avec les  $\alpha,\beta$ -diphénylacrylonitriles (8), que dans la formation de cyano-5 pyrimidines par réaction du cyanamide avec les  $\alpha$ -cyano  $\beta$ -alcoxyacrylonitriles (9), peut s'interpréter de la même façon. Même dans la formation de 4H-pyranes à partir de malononitrile et de  $\alpha$ -benzoylcinnamonnitriles (3,10) - où la réaction doit passer par une forme énolique - la réaction n'a pas lieu si on élimine dans le benzoylcinnamonnitrile de départ le groupement cyano qui stabilise l'énol (11).

(8) L. Fuentes, A. Lorente et J. L. Soto, *An. Quim.*, **73**, 1359 (1977).

(9) M. A. Pérez et J. L. Soto, Communication au 75 Anniversaire de la Real Soc. Esp. de Fis. y Quim., Madrid, Octobre 1978, et M. A. Pérez, Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid, (1978).

(10) M. Quinteiro, C. Seoane et J. L. Soto, *Tetrahedron Letters*, 1835 (1977).

(11) J. L. Soto, C. Seoane et J. A. Ciller, *An. Quim.*, **76c**, 281 (1980).

(12) L. M. Jackman et S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2<sup>ème</sup> ed., Pergamon Press, 1969, chap. 4-3.

(13) J. C. Powers et I. Ponticello, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7102 (1968).

(14) N. M. Chung, *J. Org. Chem.*, **35**, 2517 (1970).

(15) Les sous produits des réactions n'ont pas été étudiés, mais cela a été fait dans d'autres cas similaires (16).

(16) L. Fuentes, J. J. Vaquero et J. L. Soto, *An. Quim.*, **76c**, 68 (1980).

(17) R. J. Dolter et C. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4153 (1960).

(18) G. P. Schiemenz et H. Engelhard, *Chem. Ber.*, **95**, 967 (1962).

(19) E. Feltenstein, *Ann. Chim.*, **2**, 587 (1957).

#### English Summary.

Reaction of cinnamonnitriles with malononitrile, in methanol-methoxide, yield dihydropyridines, which by aromatisation give pyridines. Pyridine is directly obtained when *p*-nitrocinnamonnitrile is used.