

Marie-Claude Bellassoued-Fargeau et Pierre Maitte*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Université Pierre et Marie Curie,
4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France
Reçu le 16 novembre 1983

La cycloaddition thermique d'un système α -énone avec l'oxyde de vinyle et d'éthyle conduit à un éthoxy-2 dihydropyranne aisément transformé en pyridine par action du chlorhydrate d'hydroxylamine. Ce schéma réactionnel a permis de réaliser la synthèse de benzopyrannopyridines et de dihydrobenzoquinoléines.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1549 (1984).

Les benzopyrannopyridines et les benzoquinoléines sont connues pour avoir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Ainsi des 5*H*-benzopyranno[1][3,4-*d*]pyridines substituées sont des analgésiques, et des benzopyranno[1][4,3-*b*]pyridines sont anti-inflammatoires [1]. Dans le domaine des benzoquinoléines, des propriétés variées ont été trouvées [2]: par exemple des dérivés de la benzof[*j*]quinoléine possèdent des propriétés antibactériennes [2a].

Nous nous sommes proposés de donner une synthèse générale de composés appartenant aux deux séries précédentes, en créant le cycle pyridinique à partir de substrats convenables.

Le mode d'annélation retenu est résumé par le schéma 1. La cycloaddition d'un système α -énone avec un oxyde vinylique est une condensation de Diels-Alder à "caractère électronique inverse", et elle conduit à un alcoxy-2 dihydro-2, 3-pyranne, qui constitue un excellent précurseur du cycle pyridinique [3]. En effet, l'ouverture de ce cycle en milieu acétique suivie de l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine [4] ou l'action du mélange éthanol aqueux chlorhydrate d'hydroxylamine [5] conduit à la pyridine attendue.

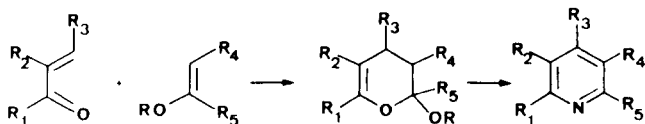


Schéma 1

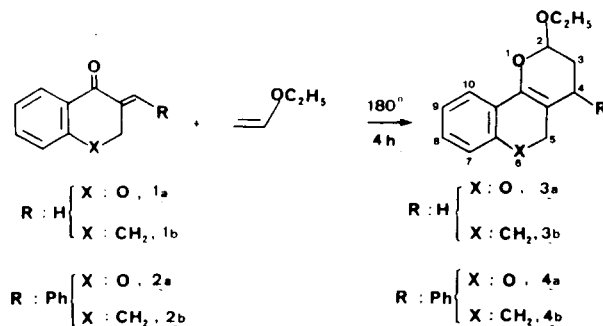
Cette séquence réactionnelle, qui a déjà été utilisée pour préparer des pyridines substituées par des groupes alkyles en positions variées [3 à 6], ne semble pas avoir été appliquée à la synthèse de pyridines condensées à un autre système cyclique. Nous décrivons ici la synthèse de quelques pyridines accolées à un système chromannique ou tétralinique.

1 - Synthèse des alcoxy-2 dihydropyrannes.

Les synthèses de l'éthoxy-2 pyranno[3,2-*c*]benzopyrannone (**3a**) [1] et de l'éthoxy-2 naphtho[1,2-*b*]pyrannone (**3b**) ont déjà été décrites [7,8]. Le benzopyrannone **4a** et le naphthopyrannone **4b** sont obtenus par chauffage de la benzylidène-3 chro-

manone-4 (**2a**) [9] ou de la benzylidène-2 tétralone-1 (**2b**) [10] avec un excès d'oxyde de vinyle et d'éthyle (schéma 2). Ces réactions de cycloaddition se font de façon quantitative; le rendement, indiqué dans la partie expérimentale, est relatif au produit purifié. Dans le cas du composé **4b**, il est plus faible en raison d'un début de polymérisation lors de la distillation.

Schéma 2



La rmn du proton à 60 MHz nous a permis, pour les dihydropyrannes **4a** et **4b**, de caractériser les isomères issus d'une approche exo (dérivé trans) ou d'une approche endo (dérivé cis) dans leur conformation privilégiée par la mesure de la largeur à mi-hauteur du signal du proton anomère. En effet, lorsque l'un des protons en -3 se trouve en position trans diaxiale par rapport au proton en -2 (proton anomère), la somme des constantes de couplage $J_{23} + J_{23'}$ est de l'ordre de 10 Hz et le dérivé correspondant, qui possède les groupes éthoxyle et phényle tous deux en position équatoriale, est cis, et non soumis à l'effet anomère. Cette somme n'est plus que de 6,5 Hz lorsque le dérivé est trans et possède le groupe éthoxyle en position axiale et le groupe phényle en position équatoriale; l'effet anomère est alors conservé. Cette analyse est en accord avec une étude de Descotes effectuée sur des méthoxy-2 méthyl-4 dihydropyrannes [11]. La proportion relative de ces diastéréoisomères a pu être déterminée par l'intégration des signaux du proton en -2. La cycloaddition conduit approximativement aux mêmes résultats pour les composés **4a** et **4b**: 40% de dérivé trans et 60% de dérivé cis.

La condensation du formyl-3 chromène (5) [12] avec un excès d'oxyde de vinyle et d'éthyle fournit le benzopyranne 7. Dans les mêmes conditions la cycloaddition du benzoyl-3 chromène (6) [12] avec l'oxyde de vinyle et d'éthyle conduit au benzopyranne 8. L'étude rmn à 60 MHz du proton anomère en -2 des benzopyranes 7 et 8 nous permet de déterminer les conformations privilégiées des diastéréoisomères par la même analyse que celle menée sur les benzopyranes 4. Dans le dérivé cis, la somme des constantes de couplage $J_{12} + J_{1'2}$ est de 11,9 Hz: l'éthoxyyle et la liaison C_{10a}-C_{10b} sont en position équatoriale. Dans le dérivé trans, cette somme est voisine de 5 Hz: l'éthoxyyle est en position axiale, la liaison C_{10a}-C_{10b} en position équatoriale. Le benzopyranne 7 contient 72% de dérivé cis et 28% de dérivé trans; le benzopyranne 8 contient 76% de dérivé cis et 24% de dérivé trans.

Les spectres rmn à 250 MHz de ces deux composés nous permettent:

- de confirmer les résultats obtenus à 60 MHz en ce qui concerne la structure des dérivés: l'allure des signaux du proton anomère est la même à 60 MHz et à 250 MHz.

- de préciser de façon immédiate la stéréochimie de la jonction: à 250 MHz, le proton benzylique en -10b étant isolé des protons méthyléniques de l'éthoxyyle, nous pouvons déterminer ses constantes de couplage avec les protons en -1. Que le dérivé soit cis ou trans, nous observons toujours que l'une de ses constantes est voisine de 12 Hz, valeur caractéristique d'un couplage entre protons axiaux. Nous en déduisons que le proton en -10b de ces diastéréoisomères est toujours pseudoaxial.

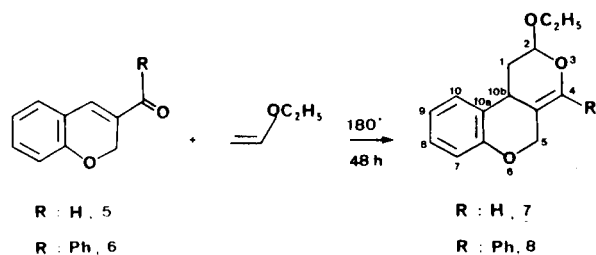


Schéma 3

2 - Synthèse des dérivés pyridiniques.

Les alcoxy-2 dihydropyranes précédemment obtenus nous ont permis d'accéder aux benzopyrannopyridines et aux dihydrobenzo[h]quinoléines. L'alcoxy-2 dihydropyranne est chauffé en présence d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine, dans un mélange éthanol-eau. En milieu aqueux, le chlorhydrate d'hydroxylamine provoque l'ouverture du dihydropyranne en dérivé dicarbonylé 1-5 transformé en pyridine *via* la dioxime, selon Paul et Tchelitcheff [5]. Les rendements de transformation en pyridine sont assez faibles mais de l'ordre de ceux observés dans la littérature sur des alkylpyridines [3,4]. Nous notons cependant que les dérivés pyridiniques 11 et 12 sont obtenus

avec de meilleurs rendements que les dérivés pyridiniques 9 et 10. En effet, lors de la transformation des dihydropyranes 7 et 8, la polymérisation semble moins importante, car la plus grande proximité des groupes réactifs dans les intermédiaires ouverts facilite la cyclisation en pyridine. Les structures des pyridines obtenues (schéma 4) sont confirmées par rmn du proton.

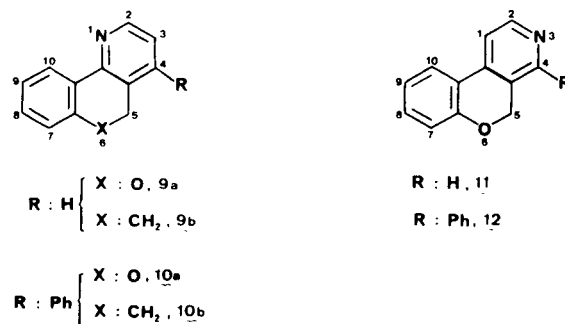


Schéma 4

Ce travail nous a permis d'accéder à de nouveaux hétérocycles dont certains, fondamentaux, comme la 5H-benzopyrannopyridine (9a) et la benzopyrannopyridine (11).

Les alcoxy-2 dihydropyranes étant de préparation aisée, la méthode de synthèse pyridinique proposée semble susceptible de généralisation, ce qui peut être intéressant pour l'accès à des pyrannopyridines décrites comme analgésiques [1b].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au capillaire sur appareil Büchi et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été pris sur appareil Beckman IR 20. Les spectres rmn ont été enregistrés sur appareil Varian A60 A à 60 MHz et sur appareil Bruker à 250 MHz; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm en prenant le TMS comme référence interne ($\delta = 0$) et les constantes de couplage sont en Hertz. Les analyses ont été réalisées au Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

1 - Alcoxy-2 dihydropyranes.

Ils ont été obtenus par la technique générale suivante: on dissout 0,01 mole d'hétérodiène, 0,03 g d'hydroquinone dans 0,08 mole d'oxyde de vinyle et d'éthyle. On chauffe dans un autoclave Prolabo de 125 ml, agité par balancement, 4 heures dans le cas des hétérodiènes 2a et 2b, 48 heures dans le cas hétérodiènes 5 et 6. L'excès d'oxyde de vinyle et d'éthyle est chassé sous vide et le produit brut est purifié par distillation ou cristallisation.

Ethoxy-2 phényl-4 dihydro-3,4 2H,5H-pyranno[3,2-c] benzopyranne (4a) [1].

Ce composé a été purifié par cristallisation dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 80%; le dérivé trans est séparé du dérivé cis par cristallisation fractionnée dans l'éthanol, $F_{trans} = 64^\circ$, $F_{cis} = 78^\circ$; ir: ν cm⁻¹ 1685 (C=C) éther d'énol dérivé trans, 1670 (C=C) éther d'énol dérivé cis; rmn (deutériorchloroforme): 1,26 (triplet, CH₃, J = 7 Hz), 1,73-2,60 (multiplet, H-3), 3,23-4,23 (multiplet, CH₂ éthoxyyle, H-4 dérivé trans, $J_{4ax\ 3ax} = 10,6$ Hz, $J_{4ax\ 3eq} = 5,6$ Hz), dérivé cis, $J_{4ax\ 3ax} = 9,2$ Hz, $J_{4ax\ 3eq} = 6,1$ Hz), 4,50 (doublet, H-5), 5,24 (3 raies, doublet de doublet,

H-2, dérivé trans, $J_{2eq\ 3ax} + J_{2eq\ 3eq} = 6,6$ Hz), 5,17 (4 raies, doublet de doublet, H-2, dérivé cis, $J_{2ax\ 3ax} + J_{2ax\ 3eq} = 10,2$ Hz), 6,66-7,58 (multiplet, H aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}O_3$: C, 77,90; H, 6,56. Trouvé: C, 77,98; H, 6,45.

Ethoxy-2 phényl-4 tétrahydro-3,4,5,6 2*H*-naptho[1,2-*b*]pyranne (**4b**).

Après distillation ce composé a été obtenu avec un rendement de 55%; le dérivé trans est séparé du dérivé cis par chromatographie sur colonne (gel de silice, éther à 5% dans le pentane), $E_{trans\ 0.07} = 137^\circ$, $E_{cis\ 0.07} = 139^\circ$; ir: $\nu\ cm^{-1}$ 1665 (C=C) dérivé trans, 1650 (C=C) dérivé cis; rmn (de u -

tériochloroforme): 1,27 (triplet, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,81-2,90 (multiplet, H-3, H-5, H-6), 3,25-4,25 (multiplet, CH_2 éthoxy, H-4, dérivé trans, $J_{4ax\ 3ax} = 10,7$ Hz, $J_{4ax\ 3eq} = 5,5$ Hz dérivé cis, $J_{4ax\ 3ax} = 9,2$ Hz, $J_{4ax\ 3eq} = 6,0$ Hz), 5,19 (3 raies, doublet de doublet H-2, dérivé trans, $J_{2eq\ 3ax} + J_{2eq\ 3eq} = 6,5$ Hz), 5,12 (4 raies, doublet de doublet, H-2, dérivé cis, $J_{2ax\ 3ax} + J_{2ax\ 3eq} = 10,3$ Hz), 6,90-7,71 (multiplet, H aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{22}O_2$: C, 82,35; H, 7,19. Trouvé: C, 82,42; H, 7,13.

Ethoxy-2 tétrahydro-1,2,5 10*b* pyranno[3,4-*c*]benzopyranne (**7**) [1].

Ce composé a été recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 95%; la cristallisation fractionnée a permis de séparer les dérivés cis et trans, $F_{trans} = 62,5^\circ$, $F_{cis} = 89^\circ$; dérivé trans ir (bromoforme): $\nu\ cm^{-1}$ 1681 (C=C); rmn à 60 MHz (deutériochloroforme): 1,22 (triplet, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,29-1,78 (8 raies, partie A d'un spectre AMXY, H-1 axial), 2,20-2,60 (8 raies, partie M d'un spectre AMXY, H-1 équatorial [11]), 3,29-4,15 (multiplet, CH_2 éthoxy, H-10*b*), 4,32-4,41 (multiplet, H-5 $J_{5ax\ 5eq} = 12$ Hz), 5,11 (3 raies, doublet de doublet, H-2 $J_{1ax\ 2eq} + J_{1eq\ 2eq} = 4,6$ Hz), 6,37-6,47 (multiplet, H-4), 6,63-7,23 (multiplet, H aromatiques); rmn: à 250 MHz $J_{10b\ 1ax} = 12,0$ Hz; dérivé cis ir (bromoforme): $\nu\ cm^{-1}$ 1675 (C=C); rmn à 60 MHz (deutériochloroforme): 1,21 (triplet, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,37-1,98 (8 raies, partie A d'un spectre AMXY, H-1 axial), 2,30-2,70 (8 raies, partie M d'un spectre AMXY, H-1 équatorial), 3,27-4,21 (multiplet, CH_2 éthoxy, H-10*b*), 4,32-4,41 (multiplet, H-5 $J_{5ax\ 5eq} = 12$ Hz), 5,00 (4 raies, doublet de doublet, H-2, $J_{1ax\ 2ax} + J_{1eq\ 2ax} = 11,9$ Hz), 6,43-6,53 (multiplet, H-4), 6,63-7,23 (multiplet, H aromatiques); rmn: à 250 MHz $J_{10b\ 1ax} = 11,5$ Hz, $J_{10b\ 1eq} = 4,7$ Hz.

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{16}O_3$: C, 72,38; H, 6,94. Trouvé: C, 72,29; H, 7,10.

Ethoxy-2 phényl-4 tétrahydro-1,2,5, 10*b* pyranno[3,4-*c*]benzopyranne (**8**) [1].

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 91%; les dérivés cis et trans ont été séparés par cristallisation fractionnée dans l'éthanol, $F_{trans} = 142^\circ$, $F_{cis} = 107^\circ$; dérivé trans ir (bromoforme): $\nu\ cm^{-1}$ 1675 (C=C); rmn à 60 MHz (deutériochloroforme): 1,28 (triplet, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,50-2,03 (8 raies, partie A d'un spectre AMXY, H-1 axial [11]), 2,35-2,78 (8 raies, partie M d'un spectre AMXY, H-1 équatorial), 3,53-4,18 (multiplet, CH_2 éthoxy, H-10*b*), 4,23-4,91 (6 raies, partie AB d'un spectre ABX, H-5, $J_{5ax\ 5eq} = 12$ Hz, $J_{5ax\ 10b} \approx 0$, $J_{5eq\ 10b} = 1,1$ Hz), 5,28 (3 raies, doublet de doublet H-2, $J_{1ax\ 2eq} + J_{1eq\ 2eq} = 5$ Hz), 6,68-7,58 (multiplet, H aromatiques); rmn à 250 MHz: $J_{10b\ 1ax} = 12,0$ Hz, $J_{10b\ 1eq} = 5,0$ Hz; dérivé cis ir (bromoforme): $\nu\ cm^{-1}$ 1667 (C=C); rmn à 60 MHz (deutériochloroforme): 1,26 (triplet, CH_3 , $J = 7$ Hz), 1,48-2,20 (8 raies, partie A d'un spectre AMXY, H-1 axial), 2,48-2,90 (8 raies, partie M d'un spectre AMXY, H-1 équatorial), 3,51-4,23 (multiplet, CH_2 éthoxy, H-10*b*), 4,25-4,95 (6 raies, partie AB d'un spectre ABX, H-5, $J_{5ax\ 5eq} = 12$ Hz, $J_{5ax\ 10b} \approx 0$, $J_{5eq\ 10b} = 1,2$ Hz), 5,25 (4 raies, doublet de doublet, H-2, $J_{1ax\ 2ax} + J_{1eq\ 2ax} = 11,9$ Hz), 6,68-7,58 (multiplet, H aromatiques); rmn à 250 MHz: $J_{10b\ 1ax} = 11,5$ Hz, $J_{10b\ 1eq} = 4,7$ Hz.

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}O_3$: C, 77,90; H, 6,54. Trouvé: C, 77,95; H, 6,40.

2-Dérivés pyridiniques.

Procédé général: on additionne 0,015 mole de chlorhydrate d'hydroxy-

lamine à une solution de 0,005 mole d'acétal dans 40 cm^3 d'un mélange éthanol-eau (50-50). On porte à reflux durant 24 heures. Après refroidissement, on ajoute 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 1*N* et on extrait 3 fois à l'éther. A la phase aqueuse précédente, on additionne de la soude 3*N* jusqu'à pH = 10, puis on extrait le dérivé pyridinique à l'éther. On sèche sur carbonate de potassium et on évapore le solvant. Le produit brut ainsi obtenu est d'abord purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, chloroforme) avant d'être distillé ou recristallisé.

5*H*-Benzopyranno[1][4,3-*b*]pyridine (**9a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%, $E_{0.1} = 110^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 5,03 (singulet, H-5), 6,73-7,38 (multiplet, H-3, H-4, H-7, H-8, H-9), 8,01-8,23 (6 raies, H-10), 8,44 (2 doublets, H-2, $J_{2,3} = 5,2$ Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_8ON$: C, 78,69; H, 4,92; N, 7,65. Trouvé: C, 78,77; H, 4,83; N, 7,59.

Dihydro-5,6 benzo[*h*]quinoléine (**9b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%, $E_{0.05} = 96^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 2,87 (singulet, H-5, H-6), 6,82-7,47 (multiplet, H-3, H-4, H-7, H-8, H-9), 8,17-8,35 (multiplet, H-10), 8,40 (2 doublets, H-2, $J_{2,3} = 5,2$ Hz, $J_{2,4} = 2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{11}N$: C, 86,18; H, 6,08; N, 7,73. Trouvé: C, 86,10; H, 6,17; N, 7,68.

Phényl-4 5*H*-benzopyranno[1][4,3-*b*]pyridine (**10a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30% après recristallisation dans l'éthanol, $F = 93^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 5,10 (singulet, H-5), 6,72-7,53 (multiplet, H aromatiques, H-7, H-8, H-9, H-4), 8,13-8,36 (multiplet, H-10), 8,51 (doublet, H-2 $J_{2,3} = 5,1$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{13}ON$: C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40. Trouvé: C, 83,46; H, 4,97; N, 5,32.

Phényl-4 dihydro-5,6 benzo[*h*]quinoléine (**10b**).

Ce composé a été recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 35%, $F = 102^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 2,78 (singulet, H-5, H-6), 6,88-7,47 (multiplet, H-3, H aromatiques), 8,23-8,42 (multiplet, H-10), 8,45 (multiplet, H-2, $J_{2,3} = 5,2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{15}N$: C, 88,71; H, 5,83; N, 5,45. Trouvé: C, 88,79; H, 5,75; N, 5,40.

5*H*-Benzopyranno[1][3,4-*c*]pyridine (**11**).

Après recristallisation dans l'éthanol, ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%, $F = 158^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 5,08 (singulet, H-5), 6,78-7,77 (multiplet, H-1, H aromatiques), 8,30 (singulet, H-4), 8,47 (doublet, H-2, $J_{2,1} = 5,2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_8ON$: C, 78,69; H, 4,92; N, 7,65. Trouvé: C, 78,63; H, 4,86; N, 7,71.

Phényl-4 5*H*-benzopyranno[1][3,4-*c*]pyridine (**12**).

Ce composé a été recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 63%, $F = 163^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): 5,14 (singulet, H-5), 6,83-7,85 (multiplet, H-1, H aromatiques), 8,67 (doublet, H-2, $J_{2,1} = 5,2$ Hz).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{13}ON$: C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40. Trouvé: C, 83,28; H, 5,12; N, 5,49.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1a] S. Beranger et H. Pinhas, Brevet, allemand 2.345.924 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 25568b (1974); [b] Lee Cheuk M. Brevet, U. S. 4.254.116 (1981); *Chem. Abstr.*, **94**, 208842z (1981).
[2a] G. Y. Leshner, Brevet U. S. 3.324.003 (1967); *Chem. Abstr.*, **67**, 108566m (1967); [b] H. Johnston et S. H. Ructman, Brevet allemand 1.911.023 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 31692 (1971).
[3a] F. Brody et P. R. Ruby, "Pyridine and its Derivatives" Part 1, E. Klingsberg, Interscience, New York, 1960, p 172 et réf citées;

[b] N. S. Boodman, J. O. Hawthorne, P. X. Masciantonio et A. W. Simon, "Pyridine and its Derivatives", supplement Part 1, Abramovitch, Interscience, New York, 1974, p 235 et réf citées.

[4] Y. J. Chumakov et V. P. Sherstyuk, *Tetrahedron Letters*, 129 (1965).

[5] R. Paul et S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. France*, 1139 (1954).

[6] D. Tatone, Tran Cong Dich, R. Nacco et C. Botteghi, *J. Org. Chem.*, **40**, 2987 (1975).

[7] D. Couturier, M. C. Fargeau et P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. France*, 4777 (1972).

[8] J. Brugidou, H. Christol et J. P. Sachetto, *Bull. Soc. Chim. France*, 2579 (1967).

[9] O. Dann et H. Hofmann, *Chem. Ber.*, **95**, 1446 (1962).

[10] W. S. Rapson et R. G. Shuttleworth, *J. Chem. Soc.*, 636 (1940).

[11] G. Descotes, J. C. Martin et N. Mathicoulis, *Bull. Soc. Chim. France*, 1077 (1972).

[12] C. D. De Boer, *J. Org. Chem.*, **39**, 2426 (1974).

English Summary.

Cycloaddition between α,β -unsaturated ketones and vinyl ethers gave 2-alkoxydihydropyrans. On treatment with hydroxylamine hydrochloride, these adducts afforded the corresponding substituted pyridines in good to moderate yields. By applying this scheme we could obtain benzopyranopyridines and dihydrobenzoquinolines. Structures have been studied by spectroscopic methods.