

Gilles Auzou et Loïc René*

Unité 98 Inserm 17, rue du Fer à Moulin F-75005

Paris, France

Reçu le 9 Septembre 1985

Les dialkylamino-2 cyano-3 chromènes-2H sont obtenus en un seul stade par condensation de β -cyanoenamines et d'aldéhydes salicyliques substitués ou non, en présence d'acide *para* toluène sulfonique.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 955 (1986).

Les enamines ont été souvent utilisées en synthèse hétérocyclique [1,2,3]. Les 2H-chromènes portant un groupe électro attractif en position 3 peuvent être obtenus par condensation d'aldéhydes ortho hydroxylés et de composés éthyléniques portant ce groupement fonctionnel en alpha [4,5].

De la même manière, les β -cyanoenamines **2** peuvent être impliquées dans de telles hétérocyclisations avec les

différents aldéhydes salicyliques **1** pour conduire aux dialkylamino-2 cyano-3 2H-chromènes **3**, avec de bons rendements (Tableau 1).

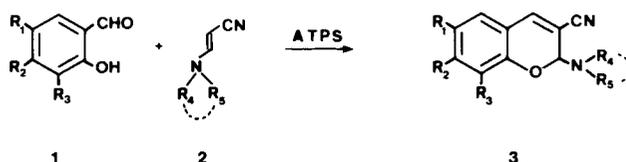


Tableau 1

| No. R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | Rdt(%) | F° C [°] | IR ν (cm ⁻¹) CN | -O. [**] | ¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS) δ ppm | formule brute | C | Analyse % | | X |
|--------------------|----------------|------------------|---|-------------------------------|--------|-------------|------------------------------------|----------|--|---|----------------|--------------|----------------|----------------|
| | | | | | | | | | | | | H | N | |
| 3a | H | H | CH ₃ | CH ₃ | 50 | 108 [a] | 2205 | 1220 | 7,2 (m, 5H), 5,7 (s, 1H), 2,5 (s, 6H) | C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O | 71,98 71,80 | 6,04 6,16 | 13,99 13,74 | |
| 3b | H | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 78 | 117 [a] | 2210 | 1220 | 7,25 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 3,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H) | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 69,41 69,44 | 5,82 5,65 | 11,56 11,79 | |
| 3c | H | H | -(CH ₂) ₂ - | | 70 | 114 [a] | 2210 | 1220 | 7,2 (m, 5H), 5,6 (s, 1H), 2,8 (m, 4H), 1,5 (m, 6H) | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O | 74,97 75,20 | 6,71 6,79 | 11,66 11,64 | |
| 3d | H | H | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 40 | 126 [b] | 2205 | 1220 | 7,3 (m, 10H), 6,5 (s, 1H), 2,8 (s, 3H) | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O | 77,84 77,93 | 5,38 5,27 | 10,68 10,59 | |
| 3e | Cl | H | CH ₃ | CH ₃ | 54 | 83-85 [a] | 2205 | 1210 | 7 (m, 4H), 5,7 (s, 1H), 2,5 (s, 6H) | C ₁₁ H ₁₁ N ₂ ClO | 61,42 61,27 | 4,72 4,49 | 11,94 11,84 | 15,11 14,95 |
| 3f | Br | H | CH ₃ | CH ₃ | 46 | 87-89 [c] | 2205 | 1205 | 7,1 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 2,35 (s, 6H) | C ₁₁ H ₁₁ N ₂ BrO | 51,63 51,81 | 3,97 4,00 | 10,04 9,92 | 28,63 28,39 |
| 3g | Cl | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 79 | 132-134 [a] | 2210 | 1215 | 7,2 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 2,8 (m, 4H) | C ₁₄ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ | 60,77 60,64 | 4,74 4,58 | 10,12 9,92 | 12,81 12,84 |
| 3h | Br | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 76 | 143-145 [a] | 2205 | 1215 | 6,9 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 3,5 (m, 4H), 2,7 (m, 4H) | C ₁₄ H ₁₄ BrN ₂ O ₂ | 52,36 52,64 | 4,08 4,06 | 8,72 8,66 | 24,88 24,75 |
| 3i | H | OCH ₃ | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 71 | 93-95 [a] | 2200 | 1210 | 7 (m, 4H), 5,6 (s, 1H), 3,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H) | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 66,16 65,89 | 5,92 5,71 | 10,29 10,15 | |
| 3j | H | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 67 | 118 [a] | 2200 | 1210 | 7,1 (m, 4H), 5,7 (s, 1H), 3,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H) | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 66,16 66,15 | 5,92 5,63 | 10,29 10,51 | |
| 3k | H | H | -(CH ₂) ₂ - | | 40 | 134 [a] | 2205 | 1225 | 7 (m, 4H), 5,7 (s, 1H), 2,7 (m, 4H), 1,5 (m, 6H) | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 71,09 71,21 | 6,71 6,95 | 10,36 10,48 | |
| 3l | Br | H | CH ₃ | CH ₃ | 50 | 114-116 [a] | 2205 | 1220 | 7 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 2,5 (s, 6H) | C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ | 50,50 50,23 | 4,24 3,94 | 9,06 8,91 | 25,68 25,85 |
| 3m | Br | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | 65 | 129-131 [a] | 2205 | 1220 | 7,2 (m, 3H), 5,6 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 2,6 (m, 4H) | C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ | 51,30 51,49 | 4,31 4,28 | 7,98 7,78 | 22,75 22,49 |

[*] Solvant de recristallisation. [a] EtOH. [b] Diisopropoxyde. [c] Ether de pétrole. [**] = C-O-C. du 2H-Chromène.

La structure chroménique des composés est confirmée par:

– les bandes ir: 2205-2210 cm^{-1} (ν CN) et 1215-1220 cm^{-1} ($\nu = \text{C} - \text{O} - \text{C} -$)

– les signaux rmn: entre 6,9 et 7,3 ppm (massif aromatique) et entre 5,5 et 5,7 ppm pour le singulet du proton en 2 (ces déplacements avaient déjà été observés pour des chromènes de structure semblable [5e,5f]).

Tous les composés ont été soumis à un screening toxicité-comportement mais n'ont montré aucune activité notable.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les β -cyanoamines **2** ont été préparées à partir d'acide cyanoacétique, d'orthoformiate d'éthyle et d'amine secondaire selon la méthode que nous venons de mettre au point [6].

Dialcoylamino-2 cyano-3 2H-chromènes **3**.

Un mélange constitué de 0,1 mole de l'aldéhyde salicylique **1**, 0,1 mole de la cyanoamine **2** et de 0,1 g d'acide *para* toluène sulfonique, en solution dans 100 ml de toluène est maintenu au reflux pendant 15 heures avec distillation azéotropique de l'eau formée (Dean-Stark). Après évaporation du solvant le résidu obtenu est repris par du dichlorométhane et purifié sur colonne de silice 20 x 200 mm (élution au dichlorométhane). Le

dialcoylamino-2 cyano-3 2H-chromène **3** obtenu est ensuite recristallisé (Tableau 1).

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil IR 450 Perkin Elmer en pastilles de bromure de potassium. Les spectres de rmn ont été enregistrés dans le deutériochloroforme en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne, sur un appareil Jeol C 60 HL (Tableau 1).

English Summary.

2-Alkylamino-3-cyano-2H-chromenes have been obtained by the reaction of β -cyanoamines with some salicylic aldehydes in the presence of *p*-toluenesulfonic acid.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. G. Cook, "Enamines", Marcel Dekker, New-York, 1969.
- [2] P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 1975 (1982).
- [3] P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 3363 (1982).
- [4] C. D. Deboer (Eastman Kodak), Brevet américain 3, 796,727 du 12 Mars 1974.
- [5a] L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 72 (1975); [b] L. René, L. Blanco, R. Royer, R. Cavier et J. Lemoine, *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 383 (1977); [c] D. Averbek, S. Averbek, L. René, J-P. Buisson et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **15**, 539 (1980); [d] L. René, M. Faulques et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1149 (1980); [e] L. René, M. Faulques et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 691 (1982); [f] L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **17**, 89 (1982).
- [6] L. René, J. Poncet et G. Auzou, *Synthesis*, sous presse