

Gilles Auzou et Loïc René*

Inserm U 98, 17 rue de Fer à Moulin,

F-75005 Paris, France

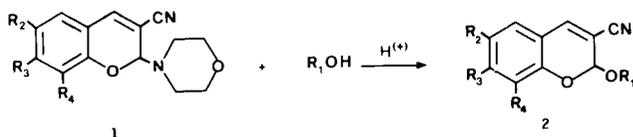
Reçu le 20 decembre 1985

Les alkoxy-2 cyano-3 2H chromènes sont obtenus par alcoolyse des morpholino-2 cyano-3 2H chromènes correspondants.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 1291 (1986).

Des travaux antérieurs nous ont permis de déterminer que certains dérivés dialkylaminés des 2H chromènes nitrés [1] ou cyanés [2] en position 3 étaient facilement accessibles à partir des aldéhydes salicyliques et des nitro-ou cyano-énamines. De plus les nitroacétaldéhydes diéthylacétal réagissent avec les aldéhydes salicyliques pour former des alkoxy-2 nitro-3 2H chromènes [3]. Cependant, malgré de nombreuses tentatives dans des conditions variées, nous n'avons pu obtenir les éthoxy-2 cyano-3 2H chromènes par réaction entre l'éthoxy-2 acrylonitrile et des aldéhydes salicyliques.

Par contre en traitant les morpholino-2 cyano-3 2H chromènes (**1**), dont la synthèse est très simple et rapide [2], par un alcool, en présence d'acide chlorhydrique, on forme très facilement les alkoxy-2 cyano-3 2H chromènes **2**.



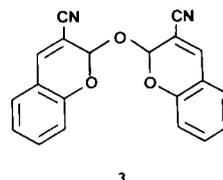
Dans un premier temps, nous avons étudié le comportement du morpholino-2 cyano-3 2H chromène (**1n**) vis à vis de différents alcools. Dans un second temps, cette même réaction a été effectuée avec le méthanol, en présence d'acide chlorhydrique, sur des aldéhydes salicyliques diversement substitués (cf Tableau).

Dans le cas particulier du phénol, la réaction est effectuée dans une solution dioxannique d'acide chlorhydrique; ce qui permet d'obtenir le phénoxy-2 cyano-3 2H chromène (**2k**) avec un rendement de 42%.

L'utilisation directe du chloro-4 butanol-1 chlorhydrique ne permet pas d'aboutir à la formation du (chloro-4 butoxy)-2 cyano-3 2H chromène (**2h**). Par contre sa formation "in situ" à partir de tétrahydrofuranne et d'acide chlorhydrique conduit au composé **2h** avec un rendement de 55%.

Lorsque l'on remplace l'alcool par de l'eau, trois équivalents pour un rendement optimum, il se forme le di(cyano-3 chroményl)-2,2 éther (**3**) au lieu de l'hydroxy-2 chromène attendu. Ce fait n'est pas surprenant car de tels

dimères sont aussi obtenus par hydrolyse alcaline des perchlorates de benzopyrillium [4] ou par réaction de dichlorocarbène avec le benzofuranne [5].



La structure de tous ces composés est confirmée par ir et rmn. En particulier, l'absence de couplage allylique entre les protons 2 et 4 semble indiquer que le groupement alkoxy est en position axiale [6].

Ces composés ont été soumis à un screening psychotrope mais n'ont montré aucune activité notable [7].

Conclusion.

Cette technique nous a permis d'obtenir des alkoxy-2 cyano-3 2H chromènes non accessibles par synthèse directe selon les procédés utilisés [3]. Par ailleurs, ce mode opératoire permet de faire varier les groupements alkoxy et d'accéder ainsi à une grande variété de composés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les morpholino-2 cyano-3 2H chromènes **1n** à **1s** (cf Tableau pour les substitutions) ont été préparés selon la technique précédemment décrite [2].

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil IR 450 Perkin Elmer en pastille de bromure de potassium ou sous forme de film pour les liquides et les spectres de rmn sur un appareil Jeol C60 HL, dans le deutériochloroforme, utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne.

Alkoxy-2 cyano-3 2H chromènes **2a** à **2m** (à l'exception de **2h** et **2k**).

Un mélange constitué de 0,02 mole du morpholino-2 cyano-3 2H chromène dans 50 cm³ d'une solution molaire d'acide chlorhydrique de l'alcool impliqué est maintenu au reflux pendant une heure. Après refroidissement, on dilue à l'eau glacée puis neutralise à l'aide d'une solution 1M de bicarbonate de sodium. Le chromène est extrait par le dichlorométhane. Après lavage à l'eau puis séchage, la solution organique est évaporée sous pression réduite. L'alkoxy-2 cyano-3 2H chromène est ensuite soit distillé soit purifié sur une colonne de silice 40 x 2 cm (élution au dichlorométhane) puis recristallisé (cf Tableau).

Tableau

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt%	F ^o * ou E _b ^{o**} (mm)	'H RMN δ ppm	Formule brute	Analyse		calculée % trouvée %	
									C	H	N	X
2a	C ₂ H ₅	H	H	H	62	70 [a]	7,1 (m, 5H), 5,7 (s, 1H), 3,8 (q, 2H), 1,1 (t, 3H)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,63 71,81	5,51 5,33	6,96 6,80	
2b	CH ₂ -CF ₃	H	H	H	71	70 [a]	7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 4,1 (q, 2H)	C ₁₂ H ₈ F ₃ NO ₂	56,48 56,29	3,16 2,95	5,49 5,23	22,33 22,03
2c	CH ₂ -CCl ₃	H	H	H	60	92 [a]	7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 6 (s, 1H), 4,3 (s, 2H)	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ NO ₂	47,32 47,14	2,65 2,49	4,60 4,56	34,92 35,11
2d	CH ₂ -CH ₂ -Cl	H	H	H	77	78 [b]	7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 4 (m, 2H), 3,7 (m, 2H)	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₂	61,16 61,42	4,28 4,25	5,94 5,83	15,04 15,36
2e	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	70	142-144 [d] (0,6)	7,2 (s, 1H), 7 (m, 4H), 5,9 (m, 1H), 5,7 (s, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,2 (d, 2H)	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂	73,23 73,50	5,20 5,16	6,57 6,41	
2f	CH ₂ -C≡CH	H	H	H	83	84 [b]	7,4 (s, 1H), 7,1 (m, 4H), 5,9 (s, 1H), 4,3 (d, 2H), 2,6 (t, 1H)	C ₁₃ H ₉ NO ₂	73,92 73,65	4,29 4,28	6,64 6,62	
2g	C(CH ₃) ₃	H	H	H	55	85-87 [a]	7 (m, 5H), 5,9 (s, 1H), 1,2 (s, 9H)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	73,34 73,58	6,59 6,62	6,11 6,06	
2h	(CH ₂) ₄ -Cl	H	H	H	55	160-165 [e] (0,5)	7 (m, 5H), 5,6 (s, 1H), 3,5 (m, 4H), 1,7 (m, 4H)	C ₁₄ H ₁₃ ClNO ₂	63,76 63,86	5,35 5,34	5,31 5,09	13,44 13,21
2i	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	H	H	H	52	71 [b]	7,3 (s, 1H), 7,1 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 3,8 (m, 8H), 2,2 (s, 1H)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄	64,36 63,99	5,79 5,78	5,36 5,18	
2j	C ₆ H ₁₁	H	H	H	50	98 [a]	7,2 (s, 1H), 7 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 3,8 (m, 1H), 1,5 (m, 10H)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	75,27 75,46	6,71 6,89	5,48 5,44	
2k	C ₆ H ₅	H	H	H	42	117-119 [c]	7,5 (s, 1H), 7,2 (m, 9H), 6,2 (s, 1H)	C ₁₆ H ₁₁ NO ₂	77,10 77,39	4,45 4,30	5,62 5,65	
2l	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	H	80	185-187 [f] (0,2)	7,3 (s, 1H), 7 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 4,8 (s, 2H)	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,55 77,80	4,98 4,77	5,32 5,07	
2m	C(CH ₃) ₂ C ₂ H ₅ -C≡CH	H	H	H	60	87 [a]	7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,3 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1 (m, 3H)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	75,87 76,22	5,97 5,99	5,53 5,50	
2n	CH ₃	H	H	H	73	90 [a]	7 (m, 5H), 5,6 (s, 1H), 3,5 (s, 1H)	C ₁₁ H ₉ NO ₂	70,58 70,40	4,85 4,94	7,48 7,55	
2o	CH ₃	H	OCH ₃	H	72	95 [b]	7,5 (s, 1H), 6,8 (m, 3H), 5,5 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (s, 3H)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	66,35 66,57	5,10 5,06	6,45 6,22	
2p	CH ₃	H	H	OCH ₃	76	126 [b]	7,4 (s, 1H), 7 (m, 3H), 5,8 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (s, 3H)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	66,35 66,63	5,10 5,11	6,45 6,10	
2q	CH ₃	Cl	H	H	58	90 [b]	7,2 (m, 4H), 5,6 (s, 1H), 3,5 (s, 3H)	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂	59,61 59,52	3,64 3,54	6,32 6,16	16,00 15,96
2r	CH ₃	Br	H	H	70	90 [b]	7,2 (m, 4H), 5,7 (s, 1H), 3,5 (s, 3H)	C ₁₁ H ₈ BrNO ₂	49,65 49,63	3,03 2,89	5,26 5,06	30,03 29,90
2s	CH ₃	Br	H	OCH ₃	64	138 [b]	7,2 (s, 1H), 7 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (s, 3H)	C ₁₂ H ₁₀ BrNO ₃	48,67 48,51	3,40 3,23	4,73 4,61	26,98 26,90

* Solvants de recristallisation: [a] éther de pétrole, [b] cyclohexane, [c] éthanol.

** Indices de réfraction: [d] n_D²⁰ = 1,5821, [e] n_D²⁰ = 1,5712, [f] n_D²⁰ = 1,6065.

(Chloro-4 butoxy)-2 cyano-3 2H chromène (2h).

On procède comme ci-dessus en utilisant le tétrahydrofurane au lieu de l'alcool.

Phénoxy-2 cyano-3 2H chromène (2k).

Le mélange constitué de 4,8 g (0,02 mole) de morpholino-2 cyano-3 2H chromène (1n) 1,9 g (0,02) mole de phénol dans 50 cm³ de dioxanne chlorhydrique molaire est maintenu une heure au reflux puis après refroidissement traité au bicarbonate de sodium 1M, puis à l'eau. Après évaporation on procède comme précédemment.

Di(cyano-3 chromenyl)-2,2 ether (3).

On maintient au reflux pendant une heure un mélange de 4,8 g (0,02 mole) de morpholino-2 cyano-3 chromène (1n) dans 50 cm³ de dioxanne chlorhydrique molaire et 1 cm³ d'eau. Après refroidissement on poursuit comme dans les cas précédents. On obtient ainsi 1,2 g (18%) du composé 3, F = 192° (éthanol); ir: 2205 ν C=N, 1620 ν C=C; ¹H rnm: 7,3 (s, 2H), 7,1 (m, 8H), 6,2 (s, 2H).

Anal. Calculée pour C₂₀H₁₂N₂O₃ = 328,33: C, 73,17; H, 3,68; N, 8,53. Trouvé: C, 73,25; H, 3,82; N, 8,90.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] L. René et R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **17**, 89, (1982).
- [2] G. Auzou et L. René, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
- [3] L. René, M. Faulques et R. Royer, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 691, (1982).
- [4] J. Dejadi, R. Fochi et G. Spunta, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Univ. Bologna*, **23**, 151, (1965); *Chem. Abstr.*, **63**, 13198, (1965).
- [5] A. Reiche et P. Dietrich, *Chem. Ber.*, **96**, 3044, (1963).
- [6] H. Aft, R. R. Grant et R. J. Molyneux, *Tetrahedron*, **23**, 1963, (1967).
- [7] Nous remercions Mesdames V. Reny-Palasse et C. Monier qui ont effectué cette étude.

English Summary.

2-Alkoxy-3-cyano-2H-chromenes were prepared by the action of an alcohol on 2-morpholino-3-cyano-2H-chromenes in the presence of hydrochloric acid.