

Youssef El-Ahmad et Pierre Reynaud\*

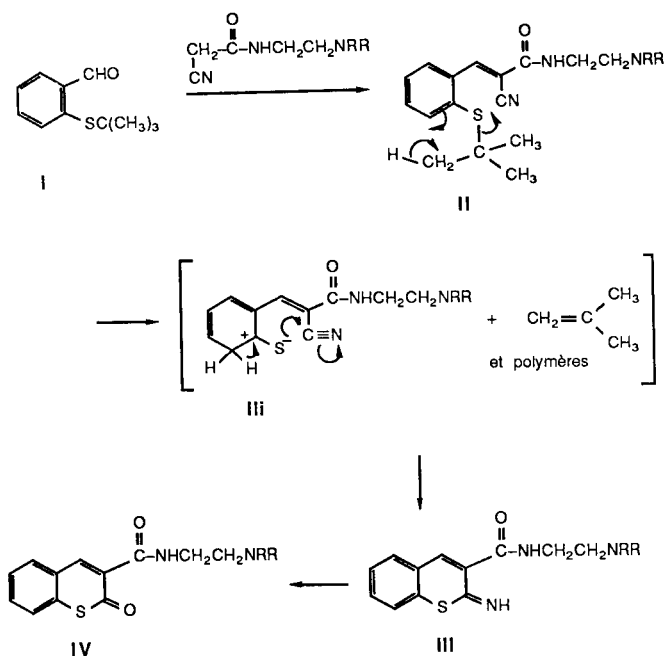
Laboratoire de Pharmacie Chimique, Faculté de Pharmacie, Université de Paris XI,  
92290 Chatenay-Malabry, France  
Reçu le 2 juin, 1987

La mise en oeuvre du *t*-butylthio-2 benzaldéhyde et la cyclisation par chauffage dans l'acide polyphosphorique des (*t*-butylthio-2 phényl)-3 cyano-2 acrylamides conduit intermédiairement aux carboxamido-3 imino-2 2*H*-(benzo[*b*]thiopyrane-1), hydrolysables en thiocoumarines. Les auteurs suggèrent la formation intermédiaire d'un ion thiophénate prenant naissance par un mécanisme électronique à six centres.

*J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 711 (1988).

Meth-Cohn et Tarnowski [1] ont proposé de remplacer avantageusement le thio-2 benzaldéhyde par le *t*-butylthio-2 benzaldéhyde pour préparer les thiocoumarines. En appliquant cette méthode à l'obtention des [*N*-(dialkylamino-2 éthyl)carboxamido]-3 2*H*-(benzo[*b*]thiopyrane-1)-one-2 (IV), on peut isoler les [*N*-(dialkylamino-2 éthyl)carboxamido]-3 imino-2 2*H*-(benzo[*b*]thiopyrane-1) (III).

Au cours du chauffage dans l'acide polyphosphorique des (*t*-butylthio-2 phényl)-3 cyano-2 acrylamides II on observe un dégagement gazeux formé d'isobutylène et de ses polymères qui permet de formuler la réaction comme suit:



La décomposition dans l'eau glacée du milieu réactionnel permet l'isolement de l'iminothiocoumarine III, montrant le mécanisme de la réaction et l'intervention d'un ion thiophénate III. Pour en montrer la généralité, un exemple décrit par Meth-Cohn-Tarnowski a été repris. C'est ainsi qu'en décomposant entre 0° et 5° le produit résultant

de la condensation du *t*-butylthio-2 benzaldéhyde avec le malononitrile on isole la carboxamido-3 imino-2 thiocoumarine.

Il est bien évident que ces iminothiocoumarines ne se forment que lorsqu'on traite par l'acide polyphosphorique des (*t*-butylthio-2 phényl)-3 cyano-2 acrylamides. Il n'en reste pas moins que lorsque le groupement nitrile est remplacé par un groupe carboxyle, carboxamide, carboxylate d'éthyle, etc. l'intermédiaire doit rester l'ion thiophénate; l'on peut remarquer que le rendement de formation de la thiocoumarine est toujours plus petit dans ces cas.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Tout au long de ce travail: Les points d'ébullition sont représentés par le symbole  $E_{\text{ioir}}^{\circ}$ . Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Buchi-Tottoli. Les poids moléculaires sont représentés par le symbole P. M. Les spectres infrarouge (ir) ont été réalisés entre deux lames de chlorure de sodium sous forme de film ou en solution chloroformique ou en pastille de bromure de potassium Merck suivant l'état liquide ou solide des produits; ils ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 117, la position des bandes est exprimée en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres de  $\text{rnm}^1\text{H}$  ont été enregistrés en solution dans le deutériochloroforme sur un spectromètre Varian T60, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm; s, d, t, m, l, signifiant singulet, doublet, triplet, quadruplet et large.

*N*-(Dialkylamino-2 éthyl) cyanacétamides 2.

Ils sont obtenus en mettant en contact sous agitation magnétique pendant 24 heures à 40°, des quantités équimoléculaires de cyanacétate d'éthyle et de *N,N*-dialkylaminoéthylènediamine et en distillant le mélange réactionnel. Dans le cas de la (morpholino-1)-2 éthylamine la masse réactionnelle solide est triturée, divisée, avec de l'éther de pétrole et essorée. Rendements,  $\text{rnm}^1\text{H}$  et ir sont indiqués dans les tableaux A et B.

Tableau A



NRR	Rendement %	$E_{\text{ioir}}^{\circ}$ ou P.F.	Formule brute	P.M.
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	87	$E_{0,07}^{117}$	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	155,20
$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	90	$E_{0,15}^{128,5}$	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	183,25
	98	P.F. 73°	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	197,24

Tableau B

$$\text{CN}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NRR}$$

[c]            [b]            [a]

NRR	CH <sub>2</sub> [a]	CH <sub>2</sub> [b]	NH	CH <sub>2</sub> [c]	$\nu$ N-H	$\nu$ CN	$\nu$ C=O
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2,25 (s)	2,43 (t)	3,39 (q)	7,50 (l)	3,61 (s)	3500-3200	2250	1670
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> 1,00 (t) 2,50 (m)	2,50 (m)	3,27 (q)	7,50 (l)	3,57 (s)	3500-3200	2255	1665
 2,50 (m) 3,67 (m)	2,50 (m)	3,36 (q)	7,13 (l)	3,46 (s)	3500-3200	2255	1670


*t*-Butylthio-2 benzaldéhyde (I) [1].

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant, 100 g (0,66 mole) d'*o*-nitrobenzaldéhyde, 125 ml de *t*-butylthiol, 100 g de carbonate de potassium et 125 ml de diméthylformamide anhydre sont maintenus 30 heures sous agitation à 100°. Après 12 heures de repos à la température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans 1000 ml d'eau et extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'eau puis avec une solution de soude à 2% et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre l'éther est chassé et le résidu distillé. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 111,5 g (87%),  $E_{0,015\text{torr}} = 170^\circ$ ; ir (sous forme de film): 1698 cm<sup>-1</sup> (C=O); rmn:  $\delta$  ppm 1,3 (singulet, 9H), 7,6 (multiplet, 3H), 8 (multiplet, 1H), 10,83 (singulet, 1H, CHO).

*N*-(Dialkylamino-2 éthyl)(*t*-butylthio-2 phényl)-3 cyano-2 acrylamides II.

Dans un ballon de 500 ml muni d'un tube Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant, 0,05 mole de *t*-butylthio-2 benzaldéhyde, 0,05 mole de *N*-(dialkylamino-2 éthyl)cyanoacétamide en solution dans 250 ml de benzène

Tableau C

NRR	Temp de Reflux	Rendement %	P.F. <sup>o</sup>	Formule brute	P.M.	Analyses					
						C%		H%		N%	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> IIa	24	94	70	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS	331,46	65,25	65,02	7,55	7,31	12,69	12,49
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> IIb	60	85	huileux	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> OS	359,51	66,81	66,73	8,13	8,09	11,68	10,72 [a]
 IIc	27	91	63	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	373,50	64,31	64,10	7,28	7,29	11,25	11,50

[a] produit brut.

Tableau D

$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{SiBu})-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NRR}$$

[b]            [a]


NRR	CH <sub>2</sub> [a]	CH <sub>2</sub> [b]	NH	H	<i>t</i> -Bu	4H aromatiques	$\nu$ N-H	$\nu$ CN	$\nu$ C=O
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2,30 (s)	2,50 (t)	3,50 (q)	7,05 (l)	9,13	1,30 (s)	7,50 (m, 3H) 8,17 (m, 1H)	3500-3300	2210	1670
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> 1,07 (t) 2,60 (m)	2,60 (m)	3,40 (q)	7,13 (l)	9,03	1,30 (s)	7,50 (m, 3H) 8,07 (m, 1H)	3500-3300	2220	1680
 2,50 (m) 3,70 (m)	2,50 (m)	3,50 (q)	7,13 (l)	9,17	1,27 (s)	7,50 (m, 3H) 8,20 (m, 1H)	3500-3300	2220	1680

Tableau E


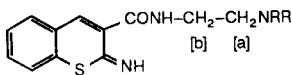
NRR	Rendement %	P.F. <sup>o</sup>	Solvent de recriss.	Formule brute	P.M.	Analyses						
						C%		H%		N%		
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70	96	Benzène	Base	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	275,36	61,06	61,18	6,22	6,37	15,29	15,15
	84	223	EtOH	Chl	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	311,82	53,92	53,71	5,81	5,98	13,47	13,26
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	75	80	éther	Base	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	303,40	63,33	63,37	6,98	6,94	13,85	13,76
	87	184	EtOH	Chl	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS	339,88	56,54	56,46	6,52	6,43	12,36	12,20
	80	132	ACOEt	Base	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	317,39	60,54	60,51	6,03	6,09	13,24	13,16
	91	231	EtOH	Chl	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	353,86	54,30	54,04	5,70	5,89	11,87	11,65

Tableau F





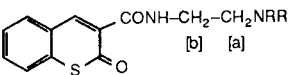

NRR	CH <sub>2</sub> [a]	CH <sub>2</sub> [b]	NH	=NH	H	4H aromatiques	$\nu$ N-H	$\nu$ N-H	$\nu$ C(=O)NH et C=N
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2,17 (s)	2,60 (l)	3,50 (q)	9,20 (l)	10,30 (l)	8,43 (s)	7,20 (m, 3H) 7,47 (m, 1H)	3400	3200	1655
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> 1,00 (t) 2,60 (m)	2,60 (m)	3,40 (q)	9,20 (l)	10,30 (l)	8,47 (s)	7,20 (m, 3H) 7,50 (m, 1H)	3460	3245	1655
 2,50 (m) 3,63 (m)	2,50 (m)	3,50 (q)	9,17 (l)	10,30 (l)	8,43 (s)	7,20 (m, 3H) 7,50 (m, 1H)	3460	3230	1650

Tableau G

NRR	Rendement %	P.F.°	Solvent de recrís.	Formule brute	P.M.	Analyses					
						C%		H%		N%	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	85	86	EtOH	Base C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	276,35	60,84	60,91	5,83	5,99	10,14	10,25
	85	198	EtOH	Chl C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	312,82	53,75	53,82	5,48	5,71	8,95	8,79
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	82	91	Benzène	Base C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	304,40	63,12	63,10	6,62	6,66	9,20	9,34
	78	164	EtOH éther	Chl C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	340,87	55,37	55,87	6,21	6,22	8,22	8,52
	80	118	Benzène	Base C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	318,38	60,37	60,34	5,66	5,79	8,80	8,75
	92	267	EtOH	Chl C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	354,85	54,15	53,97	5,39	5,45	7,59	7,73



NRR	CH <sub>2</sub> [a]	CH <sub>2</sub> [b]	NH	H	4H aromatiques	$\nu$ N-H	$\nu$ C(=O)NH et C(=O)S
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2,27 (s)	2,50 (l)	3,50 (q)	9,00 (l)	8,90 (l)	7,37 (m, 3H) 7,80 (m, 1H)	3500-3300	1665
N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> 1,10 (t) 2,60 (m)	2,60 (m)	3,50 (q)	9,00 (l)	8,90 (l)	7,32 (m, 3H) 7,80 (m, 1H)	3500-3300	1660
	2,33 (m) 3,50 (m)	2,57 (m)	3,60 (q)	9,06 (m)	8,96 (m)	7,45 (m, 3H) 7,85 (m, 1H)	3500-3300 1655

anhydre et quelques gouttes de pipéridine, sont chauffées au reflux durant 24 à 60 heures (cf. tableau C). Après distillation du benzène et refroidissement, le produit se prend en masse (**IIa** et **IIc**) ou reste huileux (**IIb**); **IIa** et **IIc** sont triturés avec de l'éther de pétrole et essorés. Le composé **IIb** qui est décomposé par distillation-est cyclisé directement. Les  $\text{rmn } ^1\text{H}$  et  $\text{ir}$  se trouvent sur le tableau D.

[N-(Dialkylamino-2 éthy)carboxamido]-3 imino-2 2H-[benzo[b]thiopyranne-1] (**III**).

Mode opératoire général.

Le N-(dialkylamino-2 éthy)(t-butylthio-2 phényl)-3 cyano-2 acrylamide provenant de la réaction précédente (0,01 mole) est chauffé 2 heures à 100° en agitant avec 100 g d'acide polyphosphorique (Janssen Chimica). Après refroidissement le milieu réactionnel est additionné de glace pilée, neutralisé avec de la lessive de soude sans laisser la température dépasser 15°, et extrait au chloroforme. Après séchage au sulfate de sodium, le solvant est éliminé et le résidu cristallise (voir tableau E). Les  $\text{rmn } ^1\text{H}$  et  $\text{ir}$  se trouvent sur le tableau F.

[N-(Dialkylamino-2 éthy)carboxamido]-3 2H-[benzo[b]thiopyranne-1]-one-2 **IV**.

Dans un ballon de 100 ml, 10<sup>-2</sup> mole d'imino-2 thiocoumarine précédente sont chauffés au reflux avec 15 ml d'acide chlorhydrique 2N pendant 2 heures. Après refroidissement du milieu réactionnel, le chlorhydrate de la thiocoumarine correspondante cristallise. Après dilution dans l'eau, addition de 15 ml de soude 2N et extraction au chloroforme, la thiocoumarine est obtenue par évaporation du solvant et recristallisation dans le solvant convenable (cf. tableau G). Les  $\text{rmn } ^1\text{H}$  et  $\text{ir}$  se trouvent sur le tableau H.

Préparation des chlorhydrates.

L'imino-2 thiocoumarine ou la thiocoumarine précédemment décrites (10<sup>-2</sup> mole) sont dissoutes dans le chloroforme et l'on ajoute à la solution 10<sup>-1</sup> mole d'acide chlorhydrique en solution alcoolique; toutes fournissent un chlorhydrate qui précipite aussitôt et que l'on recristallise. Les tableaux E et G indiquent les points de fusion et les analyses de ces sels.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] O. Meth-Cohn et B. Tarnowski, *Synthesis*, 56 (1978).  
[2] T. S. Osden, to American Home Corp, U. S. Patent 3,122,540 (1964); *Chem. Abstr.*, **69**, 12029g (1964).

## English Summary.

Reaction of 2-*t*-butylthiobenzaldehyde with *N*-(2-dialkylaminoethyl)-

cyanacetamides followed by heating of the resulting 3-(2-*t*-butylthiophenyl)-2-cyanoacrylamides in polyphosphoric acid leads to the formation of 3-carboxamido-2-imino-2*H*-benzo[*b*]thiopyran intermediates which afford thiocoumarins on hydrolysis. The authors postulate the intermediate formation of a thiophenate ion by an electronic mechanism involving six centers.