

Réactivité de β -énaminones cycliques. II. Cyclocondensation directe d'amidines, d'hydrazines et de l'hydroxylamine sur la pyrrolidinométhylène-3 chromanone-4

Bernadette Graffe, Marie-Claude Sacquet,

Marie-Claude Bellassoued-Fargeau et Pierre Maitte*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu,
75252 Paris Cedex 05, France
Reçu le 5 Décembre 1985

La réaction de la pyrrolidinométhylènechromanone **1** avec la guanidine et les amidines conduit avec de bons rendements aux benzopyrannopyrimidines **5**. Le traitement de l'énaminone **1** par l'hydroxylamine en présence d'acide chlorhydrique conduit à la formation de l'isoxazole **9**. L'emploi de l'hydrazine et de la phénylhydrazine comme agents de condensation, en milieu acide, donne les benzopyrannopyrazoles **11a** et **11b**; avec la méthylhydrazine il se forme un mélange de méthylpyrazoles isomères **11c** et **11'e**.

J. Heterocyclic Chem., 23, 1753 (1986).

Récemment, nous avons décrit l'action de dérivés maloniques sur des aminométhylène-3 chromanones-4 [1]. Nous étudions maintenant la cyclocondensation de dinucléophiles azotés sur ces énaminones et nous rapportons ici les premiers résultats concernant la pyrrolidino méthylène-3 chromanone-4 (**1**). Cette réaction conduit à des produits dont le squelette se retrouve dans de nombreuses molécules qui présentent des activités biologiques intéressantes [2-6]. Par exemple, certaines benzopyrannopyrimidines possèdent des propriétés analgésiques [2], des benzopyrannopyrazoles agissent sur le système nerveux central [3], enfin des benzopyrannoisoaxazoles sont utilisés comme antiinflammatoires [4]. De tels pyrazoles et isoxazoles sont fréquemment obtenus à partir de formyl-3 chromanones-4 [3,5,7-11] alors que nous n'avons noté qu'un seul exemple de préparation de benzopyrannopyrimidine par cette voie [12].

Ces résultats ainsi que différents travaux sur les β -énaminocétones linéaires [13-17] nous ont incités à utiliser les aminométhylène-3 chromanones-4 comme intermédiaires pour la synthèse de tous ces composés.

Pour synthétiser le cycle pyrimidinique, la guanidine (**2a**) et des amidines **2b-d** sont opposées à la pyrrolidinométhylène-3 chromanone-4 (**1**) (schéma 1).

Si la guanidine est utilisée sous forme de sel (carbonate ou chlorhydrate), la réaction n'est jamais complète. Avec le carbonate, nous isolons deux produits: l'amino-2 *5H*-benzopyranno[1][4,3-*d*]pyrimidine attendue (**5a**) et une autre pyrimidine **6** (dans le rapport 60/40); avec le chlorhydrate, le seul produit formé est la pyrimidine **6**. L'analyse spectrale nous a permis d'identifier cette dernière comme étant l'amino-2 pyrrolidinométhyl-5 [hydroxy-2'] phénol-6 pyrimidine (**6**). Ce composé **6** pourrait résulter d'une ouverture préalable de l'aminométhylène-3 chromanone-4 par le sel de guanidinium. Nous avons par ailleurs vérifié que cette pyrimidine **6** est un sous-produit de la réaction et non un intermédiaire, puisque traitée soit thermiquement, soit en milieu acide ou basique, elle ne se cyclise jamais en benzopyrannopyrimidine **5a** (schéma 2).

Si la guanidine est libérée de son sel, l'ouverture du cycle chromannique n'a plus lieu; la guanidine, plus nucléophile, réagit sur l'énaminone **1** pour conduire uniquement à la pyrimidine attendue **5a** avec un rendement de 90%.

En faisant réagir la formamidine (**2b**), l'acétamidine (**2c**) et la benzamidine (**2d**) sur l'énaminone **1**, dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la guanidine, nous obtenons les benzopyrannopyrimidines correspon-

Schéma 1

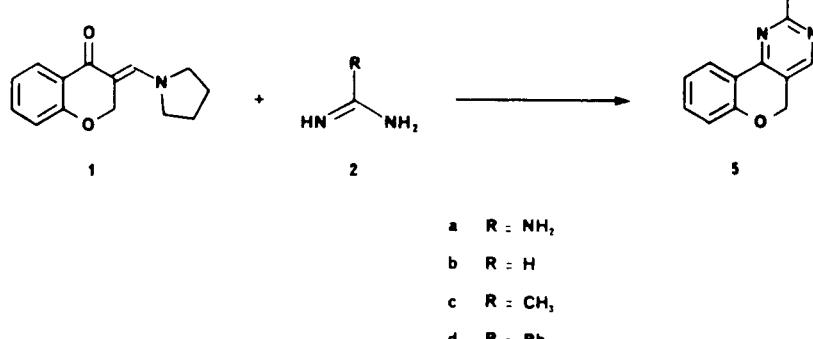
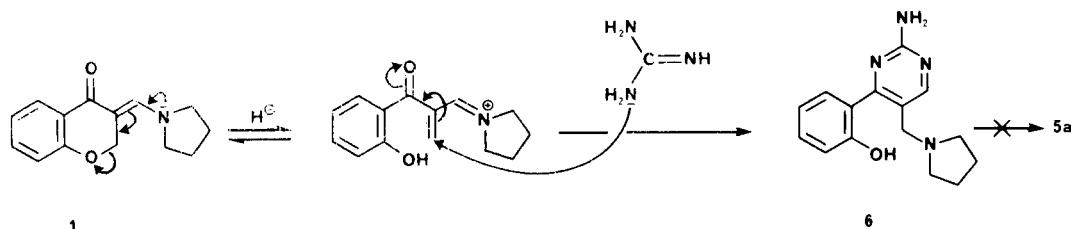


Schéma 2



dantes **5b**, **5c** et **5d** avec des rendements supérieurs à 75%. La synthèse de telles pyrimidines a déjà été tentée à partir de formylchromanones [9,12]. Seuls F. Korte et coll. [12] signalent la formation d'une pyrimidine par cette voie mais ils ne décrivent pas les caractéristiques physiques du produit obtenu. Nous avons nous-mêmes opposé les formylcétones **7a** et **7b** [1] aux amidines et à la guanidine: nous n'obtenons jamais de pyrimidines. Cet échec est sans doute dû à la basicité du milieu, puisque comme G. H. Birnberg et coll. [9], nous observons un retour aux chromanones-4 par rétroaldolisation. De plus, dans le cas du composé **7a**, la chromanone-4 est accompagnée du produit d'autocondensation **8** [11].

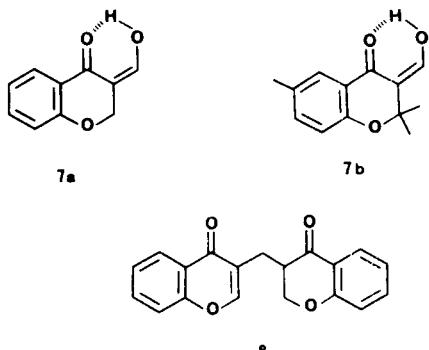


Figure 1

La réaction de la pyrrolidinométhylène-3 chromanone-4 (**1**) avec l'hydroxylamine (**3**) conduit en milieu acide au *4H*-benzopyranno[1][3,4-*d*]isoxazole (**9**) à l'exclusion de son isomère **9'**. Ce résultat est vérifié par la formation d'une seule oxime intermédiaire **10**. Celle-ci peut être obtenue quantitativement en utilisant les réactifs (énaminone **1** et chlorhydrate d'hydroxylamine) en quantité stoechiométrique. L'oxime **10** se cyclise en isoxazole **9** par simple chauffage en milieu acide (schéma 3).

La synthèse de benzopyrannoisoxazoles a souvent été réalisée à partir de formyl-3 chromanones-4 [7-10]. Une structure de type **9** est toujours attribuée à ces isoxazoles [7,9,10]; seuls R. C. Anand et coll. [8] décrivent un isomère de type **9'**. Nous avons nous-mêmes obtenu, par cette voie, contrairement à F. Dean et coll. [11] l'isoxazole **9** avec un très bon rendement, sans formation du produit d'autocondensation **8** ni retour à la chromanone-4.

Les hydrazines **4a-c** réagissent avec l'énaminone **1** pour donner directement en milieu acide les pyrazoles attendus **11** (schéma 4). L'hydrazine (**4a**) et la phénylhydrazine (**4b**) mènent respectivement au benzopyrannopyrazole **11a** et au phényl-1 benzopyrannopyrazole **11b**. Par contre, la méthylhydrazine (**4c**) conduit au mélange des méthylbenzopyrannopyrazoles **11c** et **11'c** (75/25). Les pyrazoles **11a** et **11'c** ont déjà été obtenus par cycloadditions intramoléculaires [18,19].

Schéma 3

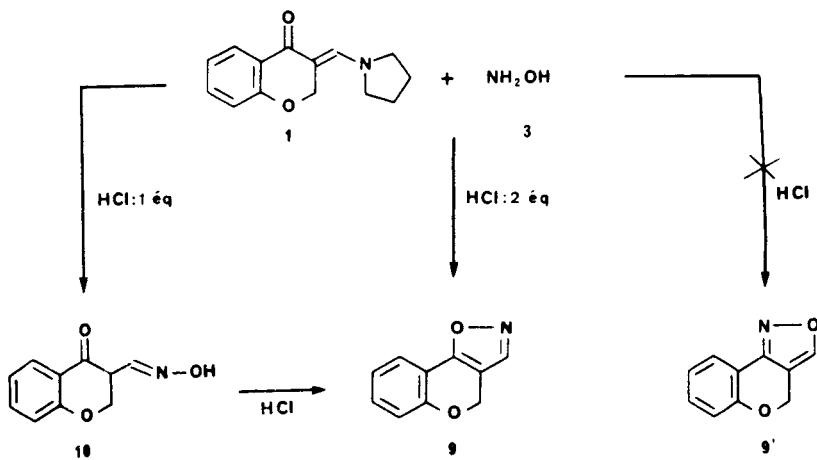
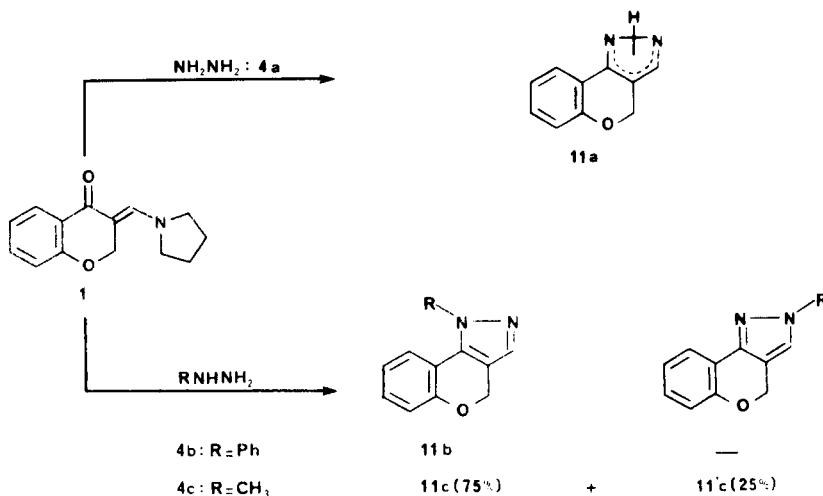


Schéma 4



L'ensemble de ces résultats met en évidence la réactivité intéressante de la pyrrolidinométhylène-3 chromanone-4 (**1**). En effet, elle se condense aussi bien avec l'hydroxylamine et les hydrazines en milieu acide, qu'avec la guanidine et les amidines en milieu basique alors que la formyl-3 chromanone-4 (**7a**) se décompose ou s'autocondense en milieu basique.

Pour réaliser la synthèse des benzopyrannopyrimidines, -isoxazole et -pyrazoles à partir de l'énaminone **1**, la guanidine et les amidines doivent être libérées de leurs sels alors que l'hydroxylamine et les hydrazines doivent obligatoirement être utilisées en milieu acide.

Nous appliquons actuellement ces réactions à d'autres β -énaminochromanones-4 diversement substituées afin d'obtenir des molécules d'intérêt biologique telles que des azacannabinoïdes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés dans des tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi-Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur spectromètres Beckman IR 20 ou Perkin-Elmer 21. Les spectres rmn ¹H ont été obtenus sur un spectromètre Varian A 60 et les déplacements chimiques sont rapportés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane en référence interne. Les analyses ont été réalisées au Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

Préparation des pyrimidines **5**: mode opératoire général.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 10 mmol de sodium et 10 ml d'éthanol absolu, on ajoute le sel de guanidine ou d'amidine (10 mmol dans le cas d'un chlorhydrate ou d'un acétate, 5 mmol dans le cas d'un carbonate). On agite le mélange pendant 15 mn puis on filtre le sel de sodium formé; celui-ci est rincé avec 5 ml d'éthanol absolu. Au filtrat ainsi obtenu, on ajoute une solution de 5 mmol d'énaminone **1** (1,15 g) dans 15 ml d'éthanol absolu. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. On laisse revenir à la température ambiante puis on chasse l'éthanol sous pression réduite. On ajoute alors au résidu 30 ml d'eau et on agite pendant environ 1 heure; la benzopyrimidine **5**

solide ainsi obtenue est filtrée, séchée et recristallisée dans le solvant approprié.

Amino-2 5H-benzopyranno[1][4,3-d]pyrimidine (**5a**).

Ce composé, recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 90%, F = 209°; ir (bromoforme): ν cm⁻¹ 3170 et 3320 (N-H); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 5,05 (singulet, 2H, H-5), 6,60 (singulet large, 2H, NH₂), 6,80-7,56 (multiplets, 3H, H-7, H-8, H-9), 7,96 (4 raies, 1H, H-10), 8,10 (singulet, 1H, H-4); spectre de masse: m/e 199.

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₂O: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,24; H, 4,68; N, 20,96.

5H-Benzopyranno[1][4,3-d]pyrimidine (**5b**).

Ce composé, recristallisé dans l'éther de pétrole, est obtenu avec un rendement de 72%, F = 99°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 5,19 (singulet, 2H, H-5), 6,75-7,55 (multiplets, 3H, H-7, H-8, H-9), 8,17 (4 raies, 1H, H-10), 8,35 (singulet, 1H, H-4), 9,05 (singulet, 1H, H-2); spectre de masse: m/e 184.

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₂O: C, 71,72; H, 4,38; N, 15,21. Trouvé: C, 71,96; H, 4,20; N, 15,13.

Méthyl-2 5H-benzopyranno[1][4,3-d]pyrimidine (**5c**).

Ce composé, recristallisé dans un mélange d'eau et d'éthanol (3:1) est obtenu avec un rendement de 88%, F = 82°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 2,69 (singulet, 3H, CH₃), 5,15 (singulet, 2H, H-5), 6,72-7,50 (multiplets, 3H, H-7, H-8, H-9), 8,22 (4 raies, 1H, H-10), 8,25 (singulet, 1H, H-4); spectre de masse: m/e 198.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₀N₂O: C, 72,71; H, 5,09; N, 14,13. Trouvé: C, 72,62; H, 4,98; N, 14,26.

Phénol-2 5H-benzopyranno[1][4,3-d]pyrimidine (**5d**).

Ce composé, recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 86%, F = 114°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 5,08 (singulet, 2H, H-5), 6,70-7,55 (multiplets, 6H, H-7, H-8, H-9, H-3', H-4', H-5'), 8,12-8,68 (multiplets, 3H, H-10, H-2', H-6'), 8,25 (singulet, 1H, H-4); spectre de masse: m/e 260.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₂N₂O: C, 78,44; H, 4,65; N, 10,76. Trouvé: C, 78,62; H, 4,48; N, 10,81.

Amino-2 pyrrolidinométhyl-5 [hydroxy-2'] phénol-6 pyrimidine (**6**).

Ce sous-produit est obtenu par chauffage, 3 heures à reflux, d'un mélange d'énaminone **1** (5 mmol, 1,15 g) et de sel de guanidine (10 mmol de chlorhydrate ou 5 mmol de carbonate) dans l'éthanol absolu (30 ml).

Après refroidissement, on chasse l'éthanol sous pression réduite, on ajoute 30 ml d'eau au résidu et on agite pendant 1 heure environ. On filtre la partie solide qui est soit de l'énaminone **1** dans le cas du chlorhydrate, soit un mélange d'énaminone **1** et de benzopyrannopyrimidine **5a** dans le cas du carbonate. Le filtrat est extrait au chlorure de méthylène et séché sur sulfate de sodium; le solvant est évaporé sous pression réduite et le composé **6** (0,38 g) ainsi isolé est recristallisé dans un mélange d'éthanol et de cyclohexane (2:1), $F = 196^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3540 (O-H), 3300 et 3200 (N-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,89 (massif, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 2,69 (massif, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$), 3,55 (singulet, 2H, N-CH₂-pyr), 5,72 (singulet large, 2H, NH₂), 6,79-7,54 (multiplets, 4H, H aromatiques), 8,23 (singulet, 1H, H-4), 12,81 (singulet très large, 1H, O-H); spectre de masse: m/e 270.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 66,66; H, 6,71; N, 20,73. Trouvé: C, 66,53; H, 6,83; N, 20,81.

4H-Benzopyranno[1][3,4-d]isoxazole (9).

On chauffe 3 heures à reflux un mélange de 5 mmol d'énaminone **1** (ou de 5 mmol de formylchromanone **7a**), de 5 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,35 g) et de 5 mmol d'acide chlorhydrique 12 *N* (0,42 ml) dans 50 ml d'éthanol absolu. Après avoir laissé revenir à la température ambiante, on évapore l'alcool sous pression réduite et on ajoute 30 ml d'eau. On laisse sous agitation pendant 1 heure et on filtre l'isoxazole **9** qui, recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 86%, $F = 58^\circ$; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 5,31 (singulet, 2H, H-4), 6,68-7,37 (multiplets, 3H, H-6, H-7, H-8), 7,48 (4 raies, 1H, H-9), 7,96 (singulet, 1H, H-3); spectre de masse: m/e 173.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 69,36; H, 4,07; N, 8,09. Trouvé: C, 69,42; H, 4,22; N, 8,15.

Hydroxyiminométhylène-3 chromanone-4 (10).

Ce composé est obtenu en chauffant 3 heures à reflux un mélange de 5 mmol d'énaminone **1** (1,15 g) et de 5 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,35 g) dans 50 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement et évaporation sous pression réduite de l'éthanol, on dilue le liquide jaune résiduel par 20 ml d'éther et on lave 3 fois à l'eau. La phase éthérrée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le composé **10**, recristallisé dans un mélange d'eau et d'éthanol (2:1), est obtenu avec un rendement de 82%, $F = 94^\circ$; ir (nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3175 (O-H), 1680 (C=O, C=N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 3,47-3,88 (massif, 1H, H-3), 4,20-4,92 (massif, 2H, H-2), 6,78-7,75 (massif, 4H, H éthylénique, H-6, H-7, H-8), 7,87 (4 raies, 1H, H-5), 8,80 (singulet large, 1H, OH); spectre de masse: m/e 191.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 62,82; H, 4,75; N, 7,33. Trouvé: C, 62,96; H, 4,66; N, 7,25.

1H,4H-benzopyranno[1][4,3-c]pyrazole (11a).

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 5 mmol d'énaminone **1** (1,15 g) et de 5 mmol de dichlorhydrate d'hydrazine (0,53 g) dans 50 ml d'éthanol absolu. Après avoir laissé revenir à la température ambiante, on évapore l'alcool sous pression réduite. Le résidu est traité par 30 ml d'eau et neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium. On extrait à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. Le composé **11a**, recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 95%, $F = 172^\circ$. Les caractéristiques physiques et les données spectrales sont en accord avec la littérature [11,18].

Phénol-1 1H,4H-benzopyranno[1][3,4-d]pyrazole (11b).

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 5 mmol d'énaminone **1** (1,15 g) et de 5 mmol de chlorhydrate de phénylhydrazine (0,72 g) dans 50 ml d'éthanol absolu. Après avoir laissé revenir à la température ambiante, on évapore l'alcool sous pression réduite et on ajoute 30 ml d'eau. On extrait à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. Le pyrazole **11b**, recristallisé dans l'éthanol, est obtenu avec un rendement de 95%, $F = 141$ -142°. Les caractéristiques physiques et les données spectrales sont en accord avec la littérature [11].

Méthyl-1 1H,4H-benzopyranno[1][4,3-c]pyrazole (**11c**) et méthyl-2 1H,4H-benzopyranno[1][4,3-c]pyrazole (**11'c**).

A 5 mmol d'énaminone **1** dans 50 ml d'éthanol absolu on ajoute 10 mmol d'acide chlorhydrique 12 *N* (0,84 ml) puis 5 mmol de méthylhydrazine dans 20 ml d'éthanol absolu. La solution est agitée 3 heures à reflux puis on chasse l'alcool sous pression réduite; le résidu solide est repris par 30 ml d'eau et on extrait à l'éther. La phase éthérrée est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide partie. On obtient un mélange des méthylbenzopyrannopyrazoles **11c** et **11'c** avec un rendement de 92%; un dosage rmn ¹H basé sur l'intégration des groupements méthyles permet d'établir la composition du mélange: 75% de **11c** et 25% de **11'c**; les deux isomères ont pu être séparés par chromatographie sur couche mince (silice, éther).

Composé **11c**.

$F = 162^\circ$, rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 4,06 (singulet, 3H, CH_3), 5,17 (singulet, 2H, H-4), 6,68-7,28 (multiplets, 3H, H-6, H-7, H-8), 7,08 (singulet, 1H, H-3), 7,31-7,53 (multiplet, 1H, H-9); spectre de masse: m/e 186.

Composé (**11'c**).

Les caractéristiques observées sont en accord avec la littérature [19].

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] M. C. Bellassoued-Fargeau, B. Graffe, M.-C. Sacquet et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 713 (1985).
- [2] G. Haas, A. Sele, K. A. Jaeggli et K. Eichenberger, *Eur. Pat. Appl. EP 51,177; Chem. Abstr.*, **97**, 92313h (1982).
- [3] R. E. Brown et J. Shavel, U. S. Patent 3,624,102; *Chem. Abstr.*, **76**, 59618e (1972).
- [4] J. Freedman, U. S. Patent 3,825,539; *Chem. Abstr.*, **82**, 43396u (1975).
- [5] M. T. Di Parsia, C. Suarez, M. J. Vitolo, V. E. Marquez, B. Beyer, C. Urbina et I. Hurtado, *J. Med. Chem.*, **24**, 117 (1981).
- [6] F. Eiden et I. Breugst, *Ger. Offen.* 2,917,575; *Chem. Abstr.*, **94**, 139801w (1981).
- [7] L. Chiodini, M. Di Ciommo et L. Merlini, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 23 (1981).
- [8] R. C. Anand et H. Ranjan, *Indian J. Chem.*, **22B**, 827 (1983).
- [9] J. B. Press et G. H. Birnberg, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 561 (1985).
- [10] T. R. Kasturi et K. M. Damodaran, *Tetrahedron*, **22**, 1027 (1966).
- [11] F. M. Dean et S. Murray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1706 (1975).
- [12] W. Greb, D. Bieniek et F. Korte, *Tetrahedron Letters*, 545 (1972).
- [13] K. V. Auwers, H. Stuhlmann, *Chem. Ber.*, **59**, 1043 (1926).
- [14] N. K. Kochetkov, *Chem. Abstr.*, **49**, 6090i (1955).
- [15] H. Bredereck, F. Effenberger, H. Botsch et H. Rehn, *Chem. Ber.*, **98**, 1081 (1965) et réf. citées.
- [16] C. Kashima, Y. Yamamoto, Y. Omote et Y. Tsuda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50**, 543 (1977) et réf. citées.
- [17] C. Deshayes, M. Chabannet et S. Gelin, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 301 (1984).
- [18] T. Shimizu, Y. Hayashi, Y. Nagano et K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **53**, 429 (1980).
- [19] A. Padwa, S. Nahm, et E. Sato, *J. Org. Chem.*, **43**, 1664 (1978).

English Summary.

The reaction of pyrrolidinomethylenechromanone **1** with guanidine and amidines gave benzopyrannopyrimidines **5** in good yields. Treatment of enaminone **1** with hydroxylamine in the presence of hydrochloric acid afforded the isoxazole **9**. When hydrazine and phenylhydrazine were used as the condensing agents under acidic conditions, benzopyrannopyrazoles **11a** and **11b** formed similarly; with methylhydrazine, a mixture of methyl isomers **11c** and **11'c** formed in a ratio of 75:25.