



Synthèse de dérivés 11-hydroxylés de la 6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine

B. Trimeche ^a, R. Gharbi ^a, Z. Mighri ^{a*}, M.-T. Martin ^b

^a *Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et de Synthèse Organique
Faculté des Sciences de Monastir, 5000 Monastir, Tunisie*

^b *Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France*

(Reçu le 30 Mars 2003, accepté le 15 Septembre 2003)

RÉSUMÉ : L'action du *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal sur des 4-(2-hydroxyarylamino)coumarines **4** conduit à un intermédiaire énaminique **6** (non isolable) qui évolue en 11-hydroxy-6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine **8**. La cyclisation intramoléculaire de **6** vers une benzopyrano-benzoxazépinone **7** n'a, toutefois, pas pu être obtenue.

Mots clés : 4-hydroxycoumarine, 2-aminophénol, *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal, 6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine.

ABSTRACT : The reaction of 4-(2-hydroxyarylamino)coumarines **4** with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal **5** provided 11-hydroxy-6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoline derivatives **8** via intramolecular cyclisation of non-isolable enaminic intermediate **6**. Ring closure of **6** into benzopyrano-benzoxazépinone **7**, however, failed.

Key words : 4-hydroxycoumarine, 2-aminophenol, *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal, 6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoline.

INTRODUCTION.

La 4-hydroxycoumarine **1**, réputée pour la richesse de sa réactivité, a été opposée à divers réactifs permettant ainsi la préparation d'une multitude de synthons originaux qui ont été le point de départ pour la synthèse d'hétérocycles intéressants [1-3]. En particulier, **1** réagit avec la 1,2-phénylènediamine pour donner la 4-(2-hydroxyphényl)-1,5-benzodiazépin-2-one **2** après ouverture du cycle coumarinique [4]. D'un autre côté, la condensation de la 4-hydroxycoumarine avec le 2-aminothiophénol, menée sous des conditions opératoires particulières, évolue selon une cyclisation intramoléculaire, impliquant la participation de l'atome de soufre, vers des structures tétracycliques de type 6,12-dihydro-1-benzopyrano[4,3-*b*][1,4]benzothiazin-6-one **3** [5-7]. Néanmoins, et dans le cas où le binucléophile est l'*o*-aminophénol, la réaction s'arrête au stade de la 4-(2-hydroxyphénylamino)coumarine **4** (Figure 1) [8,9]

* correspondant

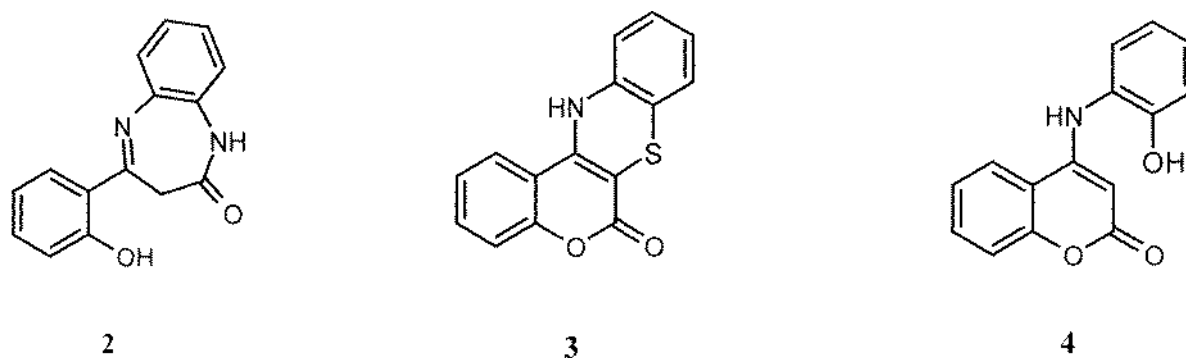


Figure 1. Structures des composés 2, 3 et 4.

Poursuivant nos travaux sur la recherche de synthons intéressants obtenus à partir de la 4-hydroxycoumarine et leur transformation vers de nouvelles structures hétérocycliques [10], nous avons envisagé la possibilité d'évolution des composés 4 vers des structures de type benzopyrano-benzoxazépinone. En effet, vu le caractère nucléophile du carbone en position 3 du cycle coumarinique [11], nous avons espéré que le traitement de 4 par le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA) 5 conduirait à la 3-(*N,N*-diméthylamino)méthylidène-4-(2-hydroxyaryle)iminocoumarine 6, qui évoluerait, alors, par cyclisation intramoléculaire vers une benzopyrano-benzoxazépinone stable.

RÉSULTATS ET DISCUSSION.

La réaction de condensation de la 4-hydroxycoumarine 1 avec l'*o*-aminophénol n'ayant été décrite que pour ce seul dérivé [8,9], nous l'avons étendue à une série de 2-aminophénols substitués sur le cycle benzénique (Figure 2). La réaction réalisée au reflux du xylène a permis d'isoler les 2-(2-hydroxyarylamino)coumarines 4a-d correspondantes. Les structures des composés 4 ont été établies, sans ambiguïté, à partir de leurs données spectroscopiques de masse et de RMN ^1H et ^{13}C . Ainsi, pour le dérivé 4a, les singulets à 4,78 ppm, 9,71 ppm et 9,98 ppm correspondent, respectivement, aux protons H_3 , NH et OH.

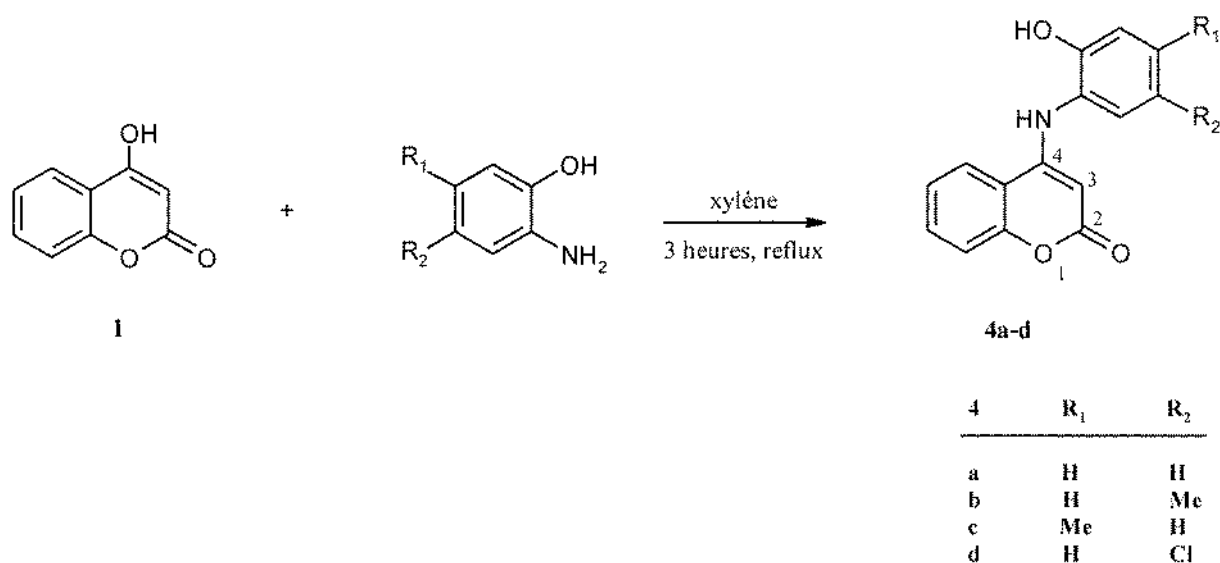


Figure 2. Synthèse des 4-(2-hydroxyarylamino)coumarines 4.

Le traitement des composés **4a-d** par le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal effectué dans le toluène à chaud, a conduit, dans chacun des cas, à un produit dont l'analyse en spectrométrie de masse a permis de calculer une masse moléculaire correspondant à la perte, par la 3-(*N,N*-diméthylamino)méthylidène-4-(2-hydroxyarylo)iminocoumarine, intermédiaire **6**, d'une molécule de diméthylamine (Figure 3). D'autre part, La comparaison des spectres de RMN ^1H du produit obtenu et celui du précurseur **4a**, a permis de constater la disparition du singulet relatif au proton porté par l'azote et celui du proton H_3 au profit d'un nouveau pic d'intégration un proton qui apparaît sous la forme d'un singulet à 9,23 ppm. De plus, le décompte de sept protons aromatiques (7,30-9,07 ppm) et la présence vers 9,70 ppm du signal relatif au proton phénolique, impliquent que la cyclisation intramoléculaire selon laquelle évolue l'intermédiaire **6a** n'engage pas l'hydroxyle et exclut la formation de la benzopyrano-benzoxazépinone **7** initialement visée mais conduit, plutôt, à une structure tétracyclique de type 11-hydroxy-6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléine **8a**.

Il semble, donc, que la nucléophilie de l'oxygène de l'hydroxyle soit nettement inférieure à celle du carbone en position ortho de l'azote sur le cycle aromatique et dont la réactivité se trouve, vraisemblablement, accrue par la conjugaison avec la double liaison $\text{C}=\text{N}$. La cyclisation intramoléculaire selon laquelle évolue l'intermédiaire **6** procède selon une substitution électrophile du carbone énaminique extracyclique sur le noyau benzénique [12]. Par ailleurs et malgré nos essais de modification des conditions de la réaction consistant à faire varier l'acidité du milieu; nous avons toujours abouti aux mêmes produits **8a-d**.

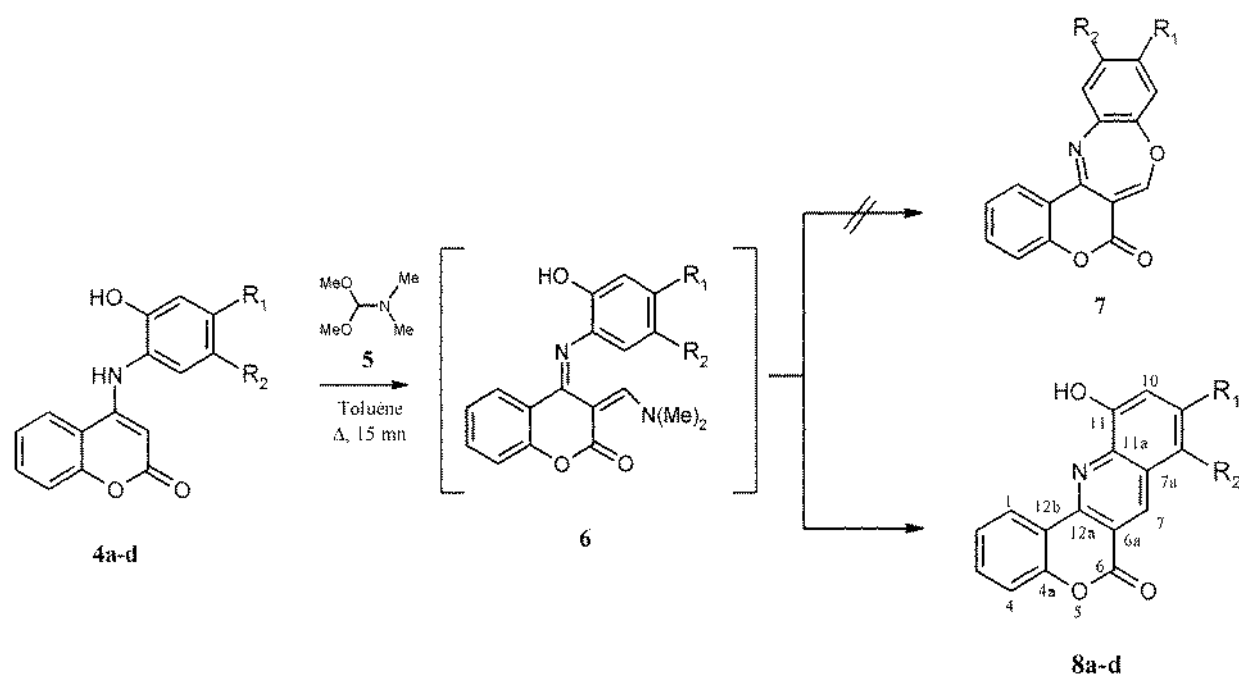


Figure 3. Obtention des 11-hydroxy-6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléines **8**.

Afin de confirmer la structure proposée, nous avons établi, à partir du spectre de RMN bidimensionnelle HMBC de **8a**, un ensemble de corrélations longue distance carbone-proton. Ainsi, à partir des signaux facilement repérables correspondant à H_1 (9,07 ppm, d) et H_7 (9,23 ppm, s), nous avons relevé les corrélations qui suffisent à prouver le squelette tétracyclique de **8a**; à savoir celle de H_1 avec C_{12a} et celles de H_7 avec les carbones C_6 , C_{6a} , C_{11a} et C_{12a} . (Figure 4).

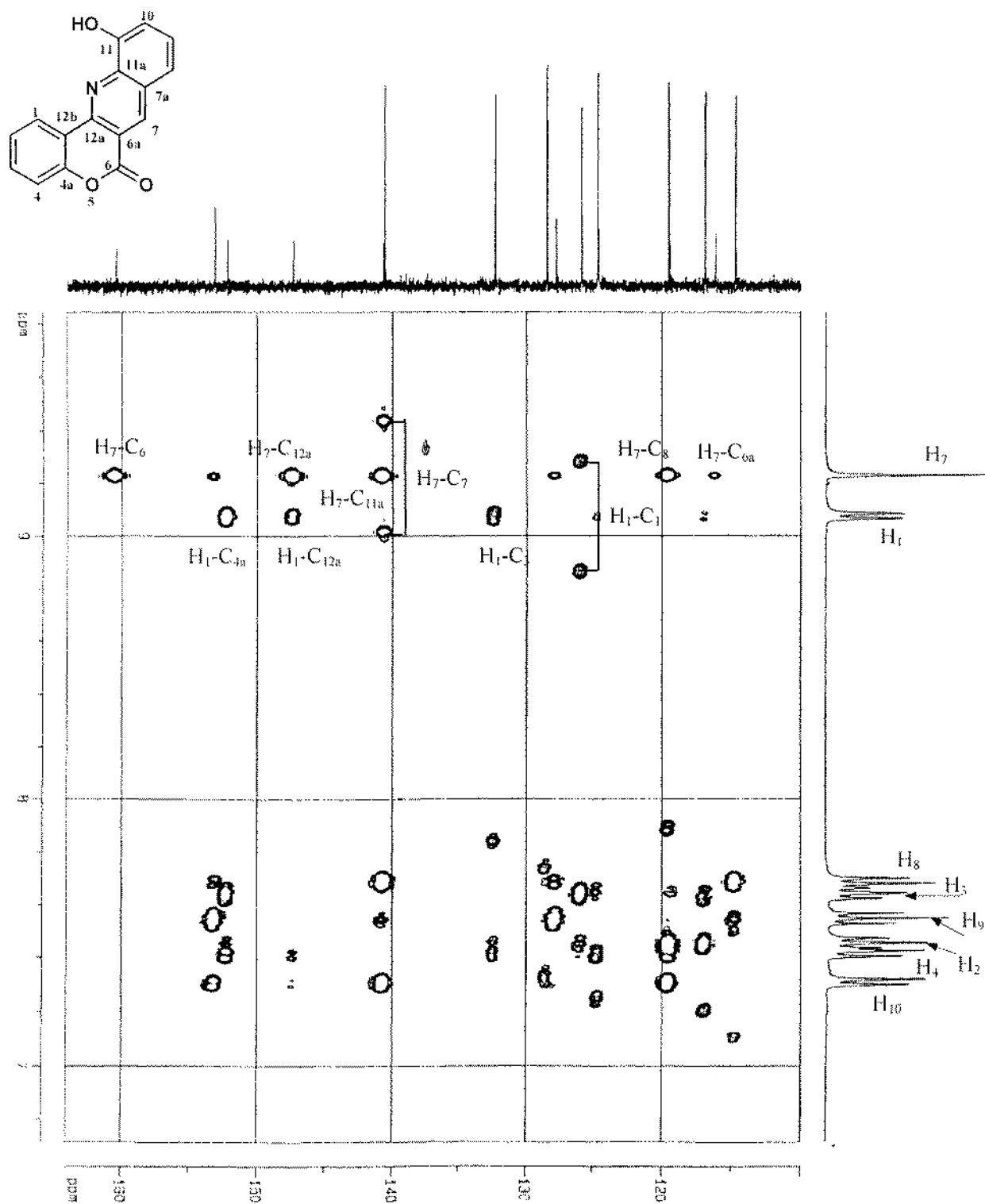


Figure 4. Spectre HMBC de 8a.

Conclusion :

Les 6-oxo-6*H*-[1]-benzopyrano[4,3-*b*]quinoléines ont, d'une manière générale, déjà fait l'objet d'approches synthétiques différentes en chimie hétérocyclique [12-15]. Néanmoins, l'obtention de leurs analogues hydroxylés en position 11 à partir de la 4-hydroxycoumarine et du 2-aminophénol n'ont pas été décrits dans la littérature.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres de RMN des composés **4a-d** et **8a-d** ont été enregistrés à 400 MHz pour le ^1H et à 100,86 MHz pour le ^{13}C sur un spectromètre Brüker AC-400; le solvant est, en fonction de la solubilité de l'échantillon, le diméthylsulfoxyde deutérié (**4a-d** et **8a-c**) ou l'acide trifluoroacétique deutérié (**8d**). Les expériences 2D ont été réalisées sur ce même spectromètre. Les spectres de masse ont été obtenus, selon les cas, par impact électronique à 70 eV (**4a-c**) sur un spectromètre Kratos modèle MS25 ou selon la technique électrospray (mode positif) (**4d** et **8a-d**) sur un appareil Shimadzu QP-1000 EX. Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaires Büchi-510.

Synthèse des 4-(2-hydroxyarylamino)coumarines **4a-d**

A une solution de 1,62 g (0,01 mole) de 4-hydroxycoumarine **1** dans 30 mL de xylène on additionne 1 équivalent de 2-aminophénol. Au bout de trois heures de reflux sous agitation magnétique, un solide précipite dans le milieu réactionnel. On refroidit le brut, filtre puis on lave le solide formé avec de l'éther diéthylique. Les 4-(2-hydroxyarylamino)-coumarines **4a-d** ainsi obtenues, sont purifiées par recristallisation dans un mélange hexane-éthanol (v:v).

4-(2-hydroxyphénylamino)coumarine **4a**

Rdt = 75%, cristaux jaunes, F = 260 °C, SM (IE) (m/z, int. Rel.): 253 ($[\text{M}^+]$, 63), 211 ($[\text{M}^+ - \text{C}=\text{C}=\text{O}]$, 100). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 4,78 (s, 1H, H₃), 6,89-8,26 (m, 8H, H_{arom}), 8,98 (s, 1H, NH), 9,71 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (75,47 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 83,9 (C₃), 153,1 (C₄), 114,6-153,9 (12C_{arom}), 161,5 (C₂).

4-(2-hydroxy-4-méthylphénylamino)coumarine **4b**

Rdt = 56%, cristaux jaunes, F = 268 °C, SM (IE) (m/z, int. rel.): 267 ($[\text{M}^+]$, 58), 225 ($[\text{M}^+ - \text{C}=\text{C}=\text{O}]$, 100). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 2,28 (s, 3H, CH₃), 4,76 (s, 1H, H₃), 6,70-8,28 (m, 7H, H_{arom}), 8,95 (s, 1H, NH), 9,63 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (75,47 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 20,8 (C-Me), 83,7 (C₃), 152,6 (C₄), 114,6-153,3 (11C_{arom}), 161,5 (C₂).

4-(2-hydroxy-5-méthylphénylamino)coumarine **4c**

(Rdt = 65%, cristaux jaunes, F = 264 °C, SM (IE) (m/z, int. rel.): 267 ($[\text{M}^+]$, 52), 225 ($[\text{M}^+ - \text{C}=\text{C}=\text{O}]$, 100). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 2,25 (s, 3H, CH₃), 4,75 (s, 1H, H₃), 6,89-8,27 (m, 7H, H_{arom}), 8,99 (s, 1H, NH), 9,52 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (75,47 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 19,9 (C-Me), 83,9 (C₃), 153,0 (C₄), 114,5-153,2 (11C_{arom}), 161,4 (C₂).

4-(2-hydroxy-5-chlorophénylamino)coumarine **4d**

Rdt = 62%, cristaux jaunes, F = 258 °C, SM (ESI+) (m/z, int. rel.): 288 ($[\text{MH}^+]$, 100). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 4,79 (s, 1H, H₃), 7,01-8,22 (m, 7H, H_{arom}), 9,03 (s, 1H, NH), 10,06 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (75,47 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 84,9 (C₃), 152,6 (C₄), 114,5-153,3 (11C_{arom}), 161,4 (C₂).



Synthèse des 11-hydroxy-6-oxo-6H-[1]-benzopyrano[4,3-b]quinoléines 8a-d.

Dans un bicol de 50 mL on introduit 1 mmole de 4-(2-hydroxyarylamino)-coumarine 4 dans 20 mL de toluène anhydre puis on additionne 2 mmoles de *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le suivi de l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince (acétate d'éthyle-hexane 9:1) indique la disparition des réactifs après, environ, un quart d'heure. La solution est refroidie à la température ambiante et les produits **8**, qui précipitent dans le milieu réactionnel, sont filtrés et lavés avec de l'éther diéthylique puis recristallisés dans du toluène.

11-hydroxy-6-oxo-6H-[1]-benzopyrano[4,3-b]quinoléine 8a

Rdt = 80%, cristaux jaunes, F = 256 °C, SM (ESI+) (m/z, int. rel.): 266 ([MH⁺]), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 7,30-7,70 (m, 6H, H_{arom}), 9,07 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=6,17 Hz), 9,23 (s, 1H, H₇), 9,70 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (100,86 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 125,8 (C₁), 124,7 (C₂), 132,3 (C₃), 116,8 (C₄), 152,9 (C_{4a}), 160,5 (C₆), 116,1 (C_{6a}), 140,5 (C₇), 127,7 (C_{7a}), 119,5 (C₈), 128,4 (C₉), 114,7 (C₁₀), 153,1 (C₁₁), 140,6 (C_{11a}), 147,3 (C_{12a}), 119,7 (C_{12b}).

11-hydroxy-8-méthyl-6-oxo-6H-[1]-benzopyrano[4,3-b]quinoléine 8b

Rdt = 65%, cristaux jaunes, F = 266 °C, SM (ESI+) (m/z, int. rel.): 278 ([MH⁺]), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm): 2,53 (s, 3H, CH₃), 7,23-7,69 (m, 5H, H_{arom}), 9,13 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=6,21 Hz), 9,20 (s, 1H, H₇), 9,66 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (100,86 MHz, DMSO-*d*6), (δ ppm): 126,0 (C₁), 124,8 (C₂), 132,5 (C₃), 117,0 (C₄), 152,5 (C_{4a}), 160,8 (C₆), 115,2 (C_{6a}), 137,2 (C₇), 126,8 (C_{7a}), 126,1 (C₈), 17,6 (C_{Me}), 128,6 (C₉), 114,2 (C₁₀), 151,6 (C₁₁), 141,4 (C_{11a}), 147,3 (C_{12a}), 119,7 (C_{12b}).

11-hydroxy-9-méthyl-6-oxo-6H-[1]-benzopyrano[4,3-b]quinoléine 8c

Rdt = 70%, cristaux jaunes, F = 250 °C, SM (ESI+) (m/z, int. rel.): 278 ([MH⁺]), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm): 2,46 (s, 3H, CH₃), 7,18-7,67 (m, 5H, H_{arom}), 9,07 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=6,24 Hz), 9,12 (s, 1H, H₇), 9,60 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (100,86 MHz, DMSO-*d*6, δ ppm): 125,7 (C₁), 124,6 (C₂), 132,1 (C₃), 116,7 (C₄), 152,0 (C_{4a}), 160,5 (C₆), 116,1 (C_{6a}), 139,6 (C₇), 127,7 (C_{7a}), 118,3 (C₈), 138,5 (C₉), 21,5 (C_{Me}), 116,8 (C₁₀), 152,7 (C₁₁), 139,5 (C_{11a}), 146,5 (C_{12a}), 119,5 (C_{12b}).

8-chloro-11-hydroxy-6-oxo-6H-[1]-benzopyrano[4,3-b]quinoléine 8d

Rdt = 72%, cristaux jaunes, F = 272 °C, SM (ESI+) (m/z, int. rel.): 301 ([MH⁺]), RMN ¹H (400 MHz, TFA), (δ ppm): 7,04-7,46 (m, 5H, H_{arom}), 8,09 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=8,04 Hz), 9,68 (s, 1H, H₇), 10,07 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (100,86 MHz, TFA), (δ ppm): 128,1 (C₁), 130,7 (C₂), 142,0 (C₃), 122,8 (C₄), 158,2 (C_{4a}), 162,3 (C₆), 120,5 (C_{6a}), 152,8 (C₇), 129,7 (C_{7a}), 129,7 (C₈), 135,2 (C₉), 126,1 (C₁₀), 149,1 (C₁₁), 135,1 (C_{11a}), 150,0 (C_{12a}), 113,6 (C_{12b}).

Remerciements.

Une partie de ce travail a été réalisée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette en France. Nous remercions Messieurs les Professeurs Pierre Potier, Yves Lallemand et Christian Marazano pour leur aide.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. El Kihel, M. Benchimdi, E. M. Essassi, P. Bauchat and R. Danion-Bougot, *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 2435-2445.
- [2] H. Junek, C. Reidlinger, *Monatsh. Chem.*, **1995**, 126, 579-586.
- [3] R. Y. Lee, B. S. Kim, H. C. Wang, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12215-12222.
- [4] M. Hamdi, O. Grech, R. Sakellariou, V. Speziale, *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31, 509-511.
- [5] R. R. Gupta, R. K. Gautam, and R. Kumar, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 24, 171-174.
- [6] K. Tabaković, I. Tabaković, M. Trkovnik, A. Jurić and N. K. Trinajstić, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 801-803.



- [7] Y. Jacquot, L. Bermont, H. Giorgi, B. Refouvelet, L. G. Adessi, E. Daubrosse and A. Xicluna, *Eur. J. Chem. Chim. Ther.*, **2001**, 36, 127-136.
- [8] M. M. Badran, A. K. El-Ansari and S. El-Melligie, *Revue Roumaine de Chimie*, **1990**, 35, 777-783.
- [9] M. M. Badran, A. K. El-Ansari and S. El-Melligie, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **1989**, 30, 379-387.
- [10] R. Gharbi, B. Trimech, M. T. Martin and Zine Mighri, *Het. Commun.*, **2002**, 8, 335-338.
- [11] V. Spéziale, R. Sakellariou, M. Hamdi, *Synthesis*, **1992**, 921-922
- [12] K. Tabaković, I. Tabaković, N. Ajdini and O. Leci, *Synthesis*, **1987**, 3, 308-310.
- [13] W. Stadlbauer, *Monasth. Chem.*, **1987**, 118, 1297-1300.
- [14] D. Herber, *Arch. Pharm.*, **1987**, 320, 595-599.
- [15] J. L. Asherson, O. Bilgic, D. W. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2, 522-528.

