

## 70. Sur une méthode générale de synthèse des pyridones-2 condensées

par F. Eloy et A. Deryckere

Union Carbide European Research Associates, s.a.  
95 rue Gatti de Gamond, 1180 Bruxelles, Belgique

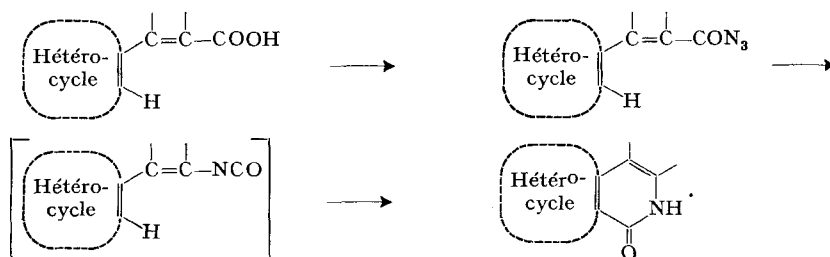
(8 III 70)

*Summary.* Condensed 2-pyridones have been prepared by thermal cyclization of vinyl isocyanates substituted in  $\beta$ -position with aromatic heterocyclic radicals.

La synthèse des thiénopyridones-2 [1] par cyclisation des isocyanato-1-thiényl-2-éthylènes a montré que le principe gouvernant la transformation des isocyanates de cinnaményle en isocarbostyriles [2] était applicable à la synthèse de pyridones-2 condensées.

Pour illustrer ce procédé par d'autres exemples, plusieurs systèmes polyhétérocycliques condensés sur le côté *c* de l'anneau pyridinique ont été synthétisés.

Les pyridones rassemblées dans le tableau correspondent aux isocarbostyriles par le remplacement de l'anneau benzénique par celui d'un hétérocycle. Elles ont été obtenues par cyclisation des isocyanates de vinyle correspondants préparés à partir des acides acryliques appropriés, selon le procédé décrit pour les thiénopyridones.

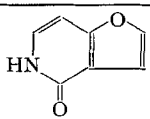
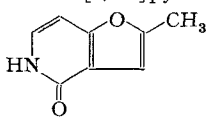
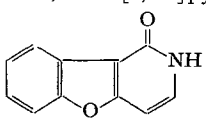
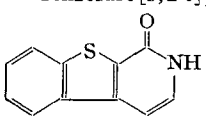
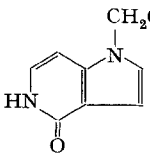
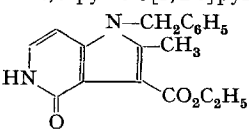
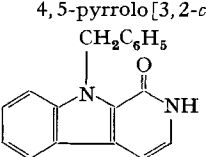


Alors que les pyridones elles-mêmes sont nouvelles, les systèmes hétérocycliques auxquels elles appartiennent sont connus. Cependant, il n'existait aucune méthode pratique pour les synthétiser, à l'exception toutefois des pyridindoles ou  $\beta$ -carbolines dont la chimie a été abondamment explorée.

La furo[3,2-*c*]pyridine non substituée n'est pas connue. Quelques dérivés caractérisés par la présence de radicaux alkyles ou aryles en position 4 ont été obtenus par la méthode de *Bischler-Napieralski* appliquée à la cyclisation d'(acylamido-2-éthyl)-2-furannes [3]. La sensibilité de l'anneau furannique à l'acidité du milieu réactionnel rend ce procédé peu utilisable.

La (triméthoxy-3,4,5-phényl)-1-benzofuro[3,2-*c*]pyridine [4] et quelques dérivés de la benzothiéno[2,3-*c*]pyridine [5] ont été synthétisés par le même procédé. Dans cette dernière série, l'hétérocycle non substitué a été obtenu par la méthode de *Pommeranz-Fritsch* de formation de l'isoquinoléine [6]. En plus de la cyclisation selon

## Pyridones-2 condensées

No.	Structure	Formule globale, F., solvant de crist., rendement*)	Analyses					
			% calculés			% trouvés		
			C	H	N	C	H	N
1	 Oxo-4-dihydro-4,5-furo[3,2-c]pyridine	$C_7H_7NO_2$ 202–204° toluène 45%	62,2	3,70	10,13	62,11	3,87	10,58
2	 Méthyl-2-oxo-4-dihydro-4,5-furo[3,2-c]pyridine	$C_8H_7NO_2$ 206–207° eau 20%	64,48	4,70	9,40	64,67	4,68	9,68
3	 Oxo-1-dihydro-1,2-benzofuro[3,2-c]pyridine	$C_{11}H_7NO_2$ 246–248° butanol 62%	71,35	3,78	7,57	71,35	3,89	7,55
4	 Oxo-1-dihydro-1,2-benzothiénylo[2,3-c]pyridine	$C_{11}H_7NOS$ 265–270° butanol 74%	65,70	3,48	6,96	65,30	3,80	7,56
5	 Benzyl-1-oxo-4-dihydro-4,5-pyrrolo[3,2-c]pyridine	$C_{14}H_{12}N_2O$ 202° eau 48%	75,00	5,35	12,50	75,22	5,39	12,49
6	 Benzyl-1-éthoxycarbonyl-3-méthyl-2-oxo-4-dihydro-4,5-pyrrolo[3,2-c]pyridine	$C_{18}H_{18}N_2O$ 224° eau 27%	69,68	5,80	9,03	69,72	5,98	8,76
7	 Benzyl-9-oxo-1-dihydro-1,2-pyrid[3,4-b]indole	$C_{18}H_{14}N_2O$ 290° dioxanne 40%	78,90	5,10	10,20	78,55	4,85	10,37

\*) Les rendements sont calculés à partir des acides acryliques.

*Bischler-Napieralski* d'(acylamido-2-éthyl)-2 pyrroles [7], d'autres méthodes utilisant des pyridines substituées comme intermédiaires [8] ont permis la synthèse de quelques pyrrolo[3,2-c]pyridines.

Beaucoup plus nombreux sont les dérivés de la  $\beta$ -carboline dont la structure se rencontre dans des alcaloïdes tels que la réserpine et l'harmine. Bien que cet hétérocycle ait fait l'objet de nombreux travaux, la pyridone correspondante **7** n'avait pas encore été préparée.

Les exemples du tableau ne sont pas limitatifs et tous les acides acryliques à substitution hétérocyclique convenable sont les précurseurs de nouvelles pyridones-2 condensées. Celles-ci sont les intermédiaires à partir desquels les propriétés chimiques fondamentales des cycles qu'elles représentent sont actuellement étudiées dans ce laboratoire.

**Partie expérimentale.** – 1. *Aldéhydes hétérocycliques.* Les aldéhydes hétérocycliques de départ sont déjà décrits à l'exception du benzyl-1-formyl-2-pyrrole obtenu de la manière suivante:

Dans un mélange bien agité de 15,7 g de benzyl-1-pyrrole et 7,3 g de diméthylformamide maintenu à température ordinaire, on introduit 15,3 g d'oxychlorure de phosphore. Après 1 h de chauffe au bain-marie, la solution refroidie est versée sur de la glace. Le mélange est amené au pH 8 par addition de soude caustique diluée et extrait à l'éther. La solution étherée est séchée et évaporée. Le résidu est distillé sous vide. Le benzyl-1-formyl-2-pyrrole passe à 168–170°/14 Torr.

2. *Acides acryliques substitués.* Les acides acryliques intermédiaires ont généralement été préparés selon *Knoevenagel & Doebner* [9] par condensation des aldéhydes hétérocycliques avec l'acide malonique. Ils ont été décrits à l'exception des acides suivants:

*Acide (benzyl-1-pyrrolyl-2)-3-acrylique* (transformé directement en pyridone **5**).

*Acide (benzyl-1-éthoxycarbonyl-3-méthyl-2-pyrrolyl-5)-3-acrylique.* F. 206° (éthanol). Rendement: 70%.

$C_{18}H_{19}NO_4$  Calc. C 69,01 H 6,07 N 4,47% Tr. C 68,62 H 6,13 N 4,25%

*Acide (benzyl-1-indolyl-3)-3-acrylique*, préparé par condensation de l'aldéhyde approprié avec le diéthylphosphono-acétate d'éthyle (méthode de *Wadsworth & Emmons* [10]). F. 191° (benzène). Rendement: 80%.

$C_{18}H_{15}NO_2$  Calc. C 78,00 H 5,42 N 5,06% Tr. C 77,68 H 5,62 N 5,31%

3. *Pyridones condensées* (voir tableau). Dans un mélange, refroidi à 0°, de 0,85 mole d'acide acrylique substitué, 1 mole de triéthylamine et 400 ml d'acétone, on introduit 1,1 mole de chloroformiate d'éthyle dissoute dans 400 ml d'acétone. Après une demi-heure d'agitation on ajoute goutte à goutte une solution de 1,3 mole d'azide de sodium dans 300 ml d'eau, en maintenant la température en-dessous de 10°. Après 1 h de repos à la température ordinaire, on verse sur de la glace. L'azide organique formé est extrait au chlorure de méthylène ou au benzène. La solution d'azide convenablement séchée est introduite dans un appareil à distiller renfermant un mélange bouillant de 1000 ml de diphenyléther et 1 mole de tributylamine, de telle manière que le solvant léger soit éliminé au fur et à mesure de l'addition. On maintient ensuite la température 1 h à 220–240° puis on concentre la solution sous vide et précipite par addition d'éther la pyridone formée qui, après filtration, est cristallisée du solvant convenable.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] *F. Eloy & A. Deryckere*, Bull. Soc. chim. belges (sous presse).
- [2] *F. Eloy & A. Deryckere*, Helv. 52, 1755 (1969).
- [3] *W. Herz & S. Tocker*, J. Amer. chem. Soc. 77, 3554 (1955); *T. Kametani, Y. Ito & H. Isaka*, J. pharm. Soc. Japan 74, 1298 (1954) [Chem. Abstr. 49, 15896<sup>c</sup> (1955)]; *T. Kametani & Y. Nomura*, *ibid.* 76, 753 (1956) [Chem. Abstr. 51, 404<sup>e</sup> (1957)].
- [4] *M. Descamps & F. Binon*, Bull. Soc. chim. belges 71, 579 (1962).
- [5] *W. Herz*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4999 (1950); *H. Kotake & T. Sakan*, J. Inst. polytech. Osaka City Univ. Ser. C, 2, no. 1, 25 (1951) [Chem. Abstr. 46, 6121<sup>b</sup> (1952)].

- [6] *W. Herz & L. Tsai*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5122 (1953).  
 [7] *W. Herz & S. Tocker*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6355 (1955).  
 [8] *E. Koenigs & H. Kantrowitz*, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 2097 (1927); *G. Cleme & G. Swan*, J. chem. Soc. **1948**, 198; *K. Möller & O. Süs*, Liebigs Ann. Chem. **612**, 153 (1958); *S. Okuda & M. Robinson*, J. org. Chemistry **24**, 1008 (1959); *R. Lorenz, B. Tullar, C. Koelsch & S. Archer*, *ibid.* **30**, 2531 (1965); *L. Yakhontov, M. Uritskaya & M. Rubstsov*, Khim. Geterotsikl, Soedin. Akad. Nauk. Latv. SSR, **1965** (6), 912 [Chem. Abstr. **64**, 17563<sup>c</sup> (1966)]; *S. Pietra & J. Tacconi*, Il Farmaco **19** (9) 741 [Chem. Abstr. **62**, 637<sup>e</sup> (1965)]; *K. Tsuda & S. Saeki*, J. org. Chemistry **23**, 91 (1958).  
 [9] *G. Jones*, «The Knoevenagel Condensation», in Organic Reactions, *R. Adams* Ed., Vol. 15, p. 204, John Wiley, New York 1967.  
 [10] *W. S. Wadsworth & W. D. Emmons*, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1733 (1961).

## 71. C-Glycosides II<sup>1)</sup>. Synthèse d'un analogue de la pyrazomycine

Communication préliminaire<sup>2)</sup>

par **J.M.J. Tronchet** et **Mlle F. Perret**

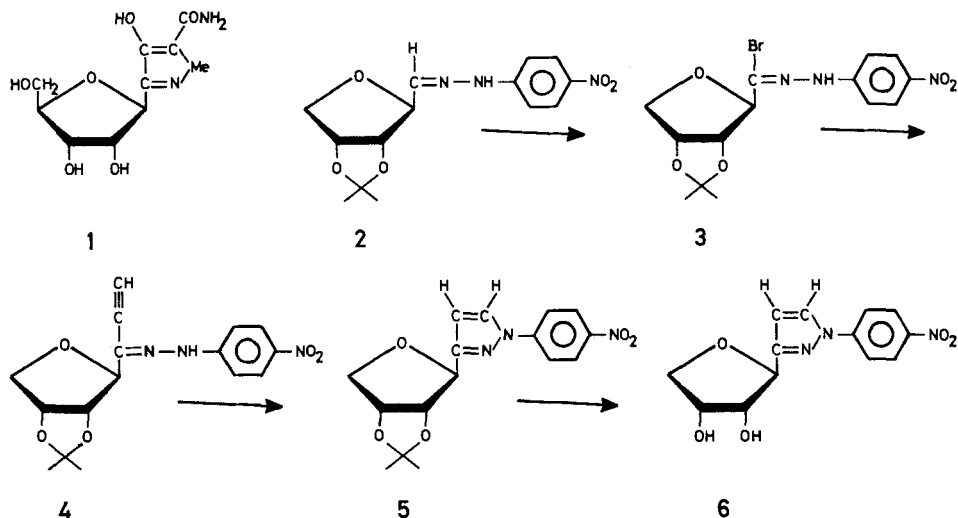
Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10, boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(23 III 70)

*Summary.* A synthesis of 3-β-D-erythro-furanosyl-1-*p*-nitrophenyl-pyrazole is described.

L'isolement, tout récent [1], depuis une culture de *Streptomyces candidus*, d'un C-nucléoside pyrazolique à activité antivirale, la pyrazomycine (**1**), nous incite à décrire la synthèse d'un analogue (**6**) de ce composé.

Cette synthèse est basée sur la méthode générale de préparation de C-glycosides pyrazoliques précédemment décrite par notre laboratoire [2].



<sup>1)</sup> La référence [2] constitue la première communication de cette série.

<sup>2)</sup> Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.