

LES DERIVES ISONITROSO-TOSYLES DE LA  
 SERIE MALONIQUE, REACTIFS POLYVALENTS  
 POUR LA SYNTHESE D'HETEROCYCLES AZOTES

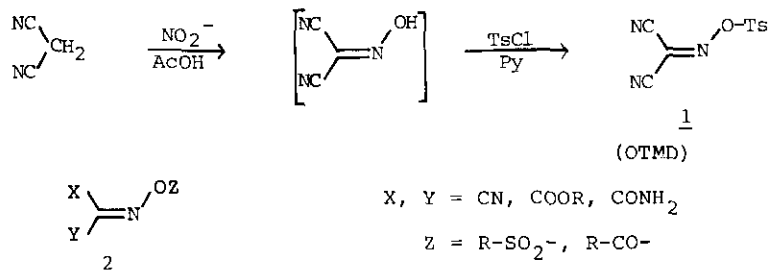
Jean-Pierre Fleury

Laboratoire Associé au C.N.R.S., n°135

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Mulhouse - F.

I - Introduction

C'est en 1968 que l'un d'entre nous (1) a pour la première fois isolé l'O-tosylisonitroso-malodinitrile 1 (en abrégé OTMD). Ce solide incolore de point de fusion 114°C est obtenu par nitrosation et tosylation du malonitrile (Rdt : 70 %), l'oxime intermédiaire n'étant pas isolée dans le milieu réactionnel. A l'état solide cette oxime tosylée se conserve indéfiniment, sa commercialisation est actuellement en cours.



La motivation initiale de ce travail a été la synthèse d'azométhines appauvries en électrons, par exemple l'aza-analogue du tétracyano-éthylène, dont l'extraordinaire palette réactionnelle (addition AH au substituant nitrile, addition - éliminations de nucléophiles, cycloadditions, complexes par transfert de charge, etc...) a été largement examinée dans les années 1960 (2). Nos tentatives de synthèse de la tricyano-azométhine n'ont pas abouti jusqu'à présent, par contre nous avons accédé à toute une série de dérivés isonitroso-maloniques 2 en utilisant le même

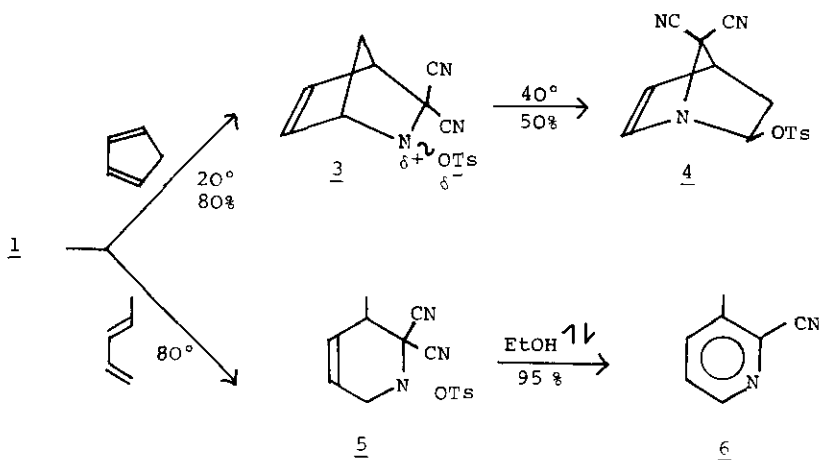
schéma de synthèse que celui proposé pour l'OTMD. De ces derniers, le plus utilisé sera le nitrile-ester Ts-O-N=C(CN)-COOMe.

Dans l'exposé qui suit je donnerai un aperçu succinct des multiples possibilités réactionnelles de ces synthons et de leur utilisation pour l'élaboration de systèmes hétérocycliques complexes.

## II - Cycloadditions

Nous examinerons pour débiter, les cycloadditions [4 + 2].

A température ambiante le cyclopentadiène se condense de façon pratiquement quantitative avec l'OTMD pour former l'aza-2 norbornène 3. Fonctionnellement il s'agit d'une hydroxylamine tosylée, dont l'instabilité est notoire (3). Pour la structure 3 la nature bicyclique et la présence de substituants électro-attracteurs en  $\alpha$  de l'azote entraîne une certaine stabilité de l'édifice. Pourtant le caractère d'ions nitrénium (4) de cet adduit est très prononcé, ce qui conduit à la transposition aisée en aza-1 norbornène 4 (5, 6). Les diènes aliphatiques se

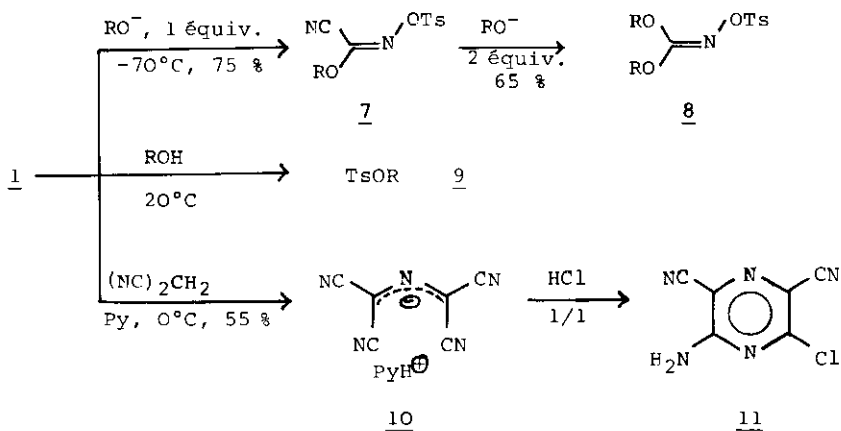


comportent de façon analogue, mais nécessitent des températures de réaction supérieures. Ainsi le pentadiène fournit l'adduit 5 dont l'aromatisation en cyano-2 pyridine est extrêmement aisée. La régiosélectivité de cette réaction s'interprète sur la base de

facteurs orbitaux : l'azote azométhinique de l'OTMD apparaît ainsi comme un centre mou par rapport au carbone et qui réagit préférentiellement avec le carbone terminal du système diénique (7). De nombreuses autres cycloadditions (dipôle-1,3 en particulier) sont possibles et ont été examinées dans notre laboratoire (7) ou ailleurs (8).

Ce premier contact avec l'OTMD nous a permis de prendre conscience de la sensibilité de ce réactif vis à vis d'agents nucléophiles (9) :

- l'éthylate réagit dès  $-70^{\circ}\text{C}$  ; avec un équivalent on obtient les oximino-cyanoformiates 7 ; un deuxième équivalent conduit aux oximino-carbonates 8.
- en milieu neutre l'OTMD réagit vis à vis des dérivés hydroxylés comme agent de tosylation.
- un troisième centre réactif apparaît avec les nucléophiles carbonés mous (méthylènes actifs). L'anion malodinitrile par exemple conduit aux sels d'aza-2 propénure 10. Ces sels correspondent à un acide fort hypothétique instable, car se cyclisant spontanément en une pyrazine polyfonctionnelle 11.

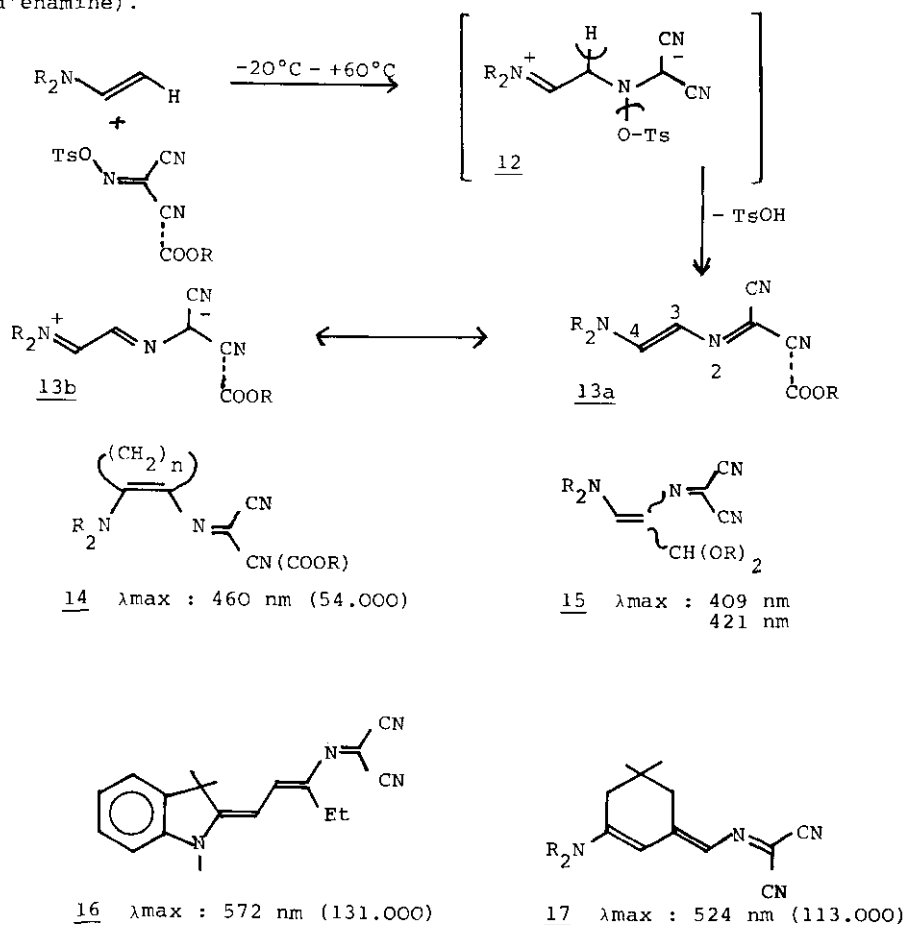


De cet ensemble réactionnel la réactivité des méthylènes actifs nous a semblé la partie la plus intéressante : c'est une méthode originale de création d'une liaison carbone-azote dans des conditions opératoires particulièrement douces. Nous avons donc testé d'autres centres carbonés nucléophiles, les énamines

en particulier.

### III - Réaction de l'OTMD avec les énamines

Avec les énamines le domaine d'application de la réaction avec l'OTMD s'est révélé particulièrement vaste puisque la quasi-totalité de ces réactifs fournissent des dialcoylamino-4-dicyano-1,1 aza-2 diène-1,3 13. On opère dans un solvant aprotique ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) à des températures variant entre  $-20^\circ\text{C}$  et  $+60^\circ\text{C}$  en fonction des réactants engagés. Comme beaucoup d'addition [2+2] il se forme vraisemblablement un intermédiaire zwitterionique 12 qui élimine une molécule d'acide p.toluène-sulfonique : pour la fixer on additionne par conséquent au milieu réactionnel une base (pyridine, triéthylamine ou un excès d'énamine).



Nous avons ainsi pu accéder (10, 11, 12, 13, 14) à une série d'azadiènes ou d'azapolyènes très variés : dérivés linéaires 13 ou 15 éventuellement porteurs de groupements fonctionnels, azadiènes 14 dérivés de cyclanones, azatriènes 16 et 17 dérivés de la base de Fischer, de bases méthyléniques analogues ou d'isophorone. Ces azapolyènes se distinguent par une absorption intense dans le visible : leur  $\lambda_{\max}$  se situe aux environs de 460 nm pour les diènes, 550 nm pour les triènes ; leurs coefficients d'absorption molaire sont souvent très élevés. Mais ces propriétés ne sont pas suffisantes pour envisager des applications tinctoriales, la solidité à la lumière de ces structures étant très mauvaise.

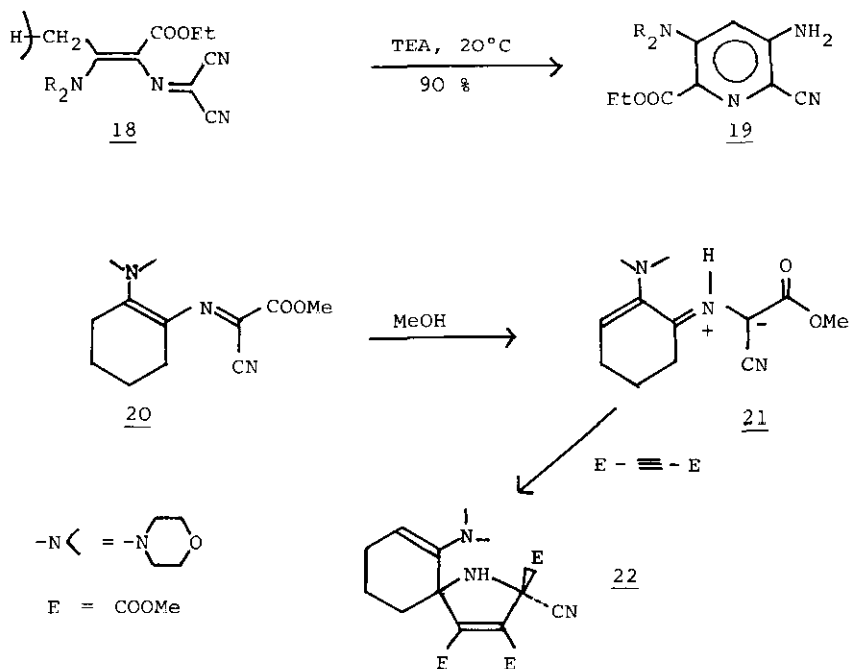
#### IV - Propriétés chimiques des azadiènes

C'est pour le moment par leurs propriétés chimiques que ces azadiènes sont intéressants, et pour mieux comprendre leur réactivité il est nécessaire de les examiner plus en détail. Fonctionnellement, les azadiènes 13 sont apparentées à des mérocyanines, c'est-à-dire des systèmes non saturés porteurs d'un groupement donneur (ici  $R_2N$ ) et d'un groupement accepteur ( $C(CN)_2$ ). Il en résulte une forte délocalisation des électrons  $n$  et  $\pi$  (13b) avec les conséquences suivantes : coloration du système, stabilité conformationnelle de certaines liaisons simples ( $N-C_4$ ), mobilité de certaines liaisons doubles ( $C_4-C_3$ ). Du point de vue chimique nous pouvons nous attendre à trois types de réactions :

- des déprotonations quand il existe dans l'azadiène un groupe  $-CH_2-$  en position convenable (sur le carbone  $C_4$  par exemple).
- l'attaque de réactifs nucléophiles sur le carbone 4 porteur de l'azote énaminique.
- une réactivité en milieu acide sur le groupement dicyano-méthylénique.

Compte tenu de la mobilité de la chaîne mentionnée plus haut, ces trois types de réactions pourront conduire à des cyclisations.

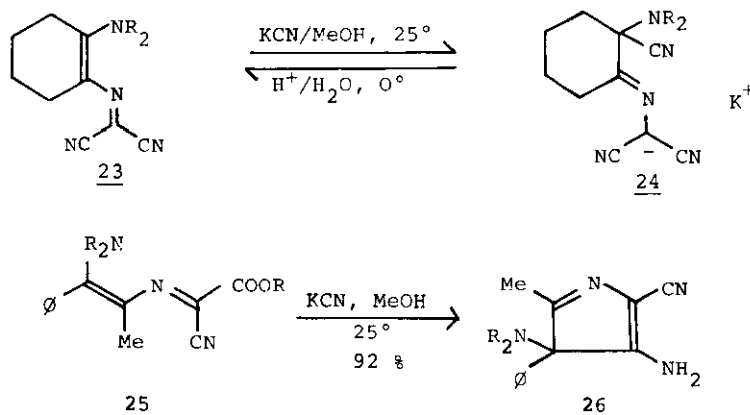
a) Déprotonation



Pour l'azadiène 18 la déprotonation s'effectue déjà à température ambiante par la triéthylamine, le carbanion ainsi formé trouve dans l'un des groupes nitrile un partenaire électrophile pour la formation de la pyridine polyfonctionnelle 19. Dans le cas d'azadiènes cyclaniques cette cyclisation n'est plus possible pour des raisons stériques. Dans certains cas, on s'oriente alors vers un tautomère 21 stable et isolable (15). Cette structure inhabituelle d'ylure d'azométhine avec une liaison N-H nous a conduit à des examens spectroscopiques approfondis. Les couplages  $^{15}\text{N-H}$  (86 Hz) et  $^{13}\text{C-}^{15}\text{N}$  observés en RMN (16) et plus récemment une analyse aux RX (17) confirment sans ambiguïté la structure proposée. En tant que dipôle-1,3 cet ylure réagit avec de nombreux dérivés non saturés : avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle par exemple on aboutit à la cyclohexène-spiro-pyrroline 22.

b) Attaque nucléophile du carbone 4

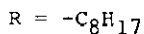
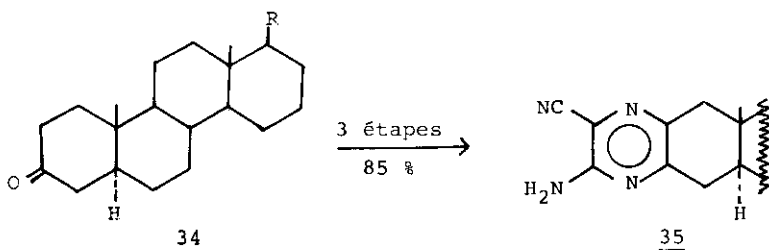
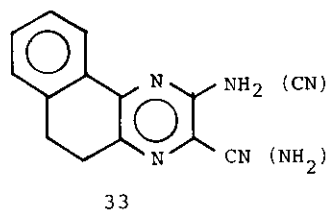
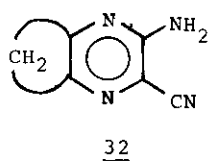
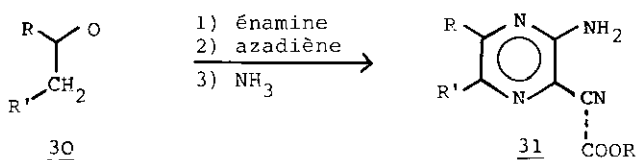
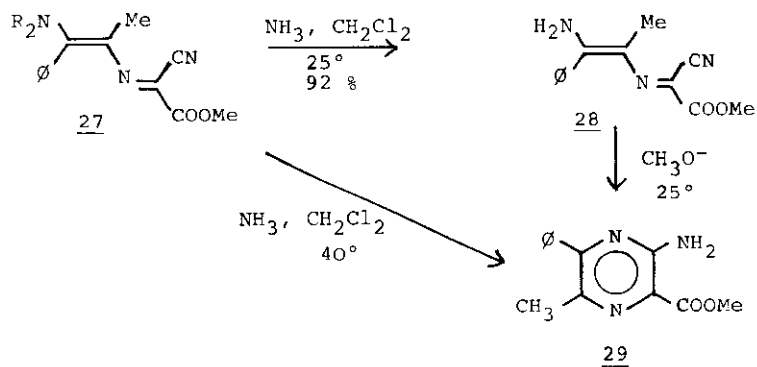
L'attaque nucléophile du carbone 4 est illustrée sur le dinitrile 23 par l'addition réversible d'ions cyanure. Les sels 24 qui précipitent sont stables à l'état solide et leur solution régénèrent par acidification l'azadiène. Leur structure, le carbone ayant fixé l'ion cyanure en particulier, découle des produits de dégradation (dialcoylaminocyanhydrine de la cyclo-



hexanedione-1,2) obtenus après méthylation et hydrolyse. Dans d'autres cas, par exemple pour le nitrile-ester 25, ce sel n'est pas isolable et l'on aboutit au 3H-pyrrol 26. Celui-ci résulte de la cyclisation du sel intermédiaire et de la décarboxylation du  $\beta$ -imino-ester ainsi formé.

Si la réaction du cyanure, par son analogie à la formation des cyanhydrines, présente un certain intérêt mécanistique, l'action des nucléophiles azotés offre des possibilités de synthèse plus vastes.

Ainsi, l'ammoniac réagit déjà à basse température. Dans certains cas on isole le produit transaminé. Cet aminoazadiène non substitué 28 est peu stable et se cyclise rapidement à température ambiante en amino-2 alcoxycarbonyl-3 pyrazine. Mais en général on opère à température plus élevée, transamination et cyclisation se font alors en une seule étape. Rappelons que l'azadiène 27 est obtenu en deux étapes à partir de propiophénone.



La généralisation de ce schéma conduit en trois étapes, au départ d'une cétone 30 portant un groupe méthylène en  $\alpha$ , à une pyrazine 31 substituée de façon régiosélective par les restes R et R' de la cétone initiale (18). Le caractère univoque de cette voie de synthèse est particulièrement remarquable.

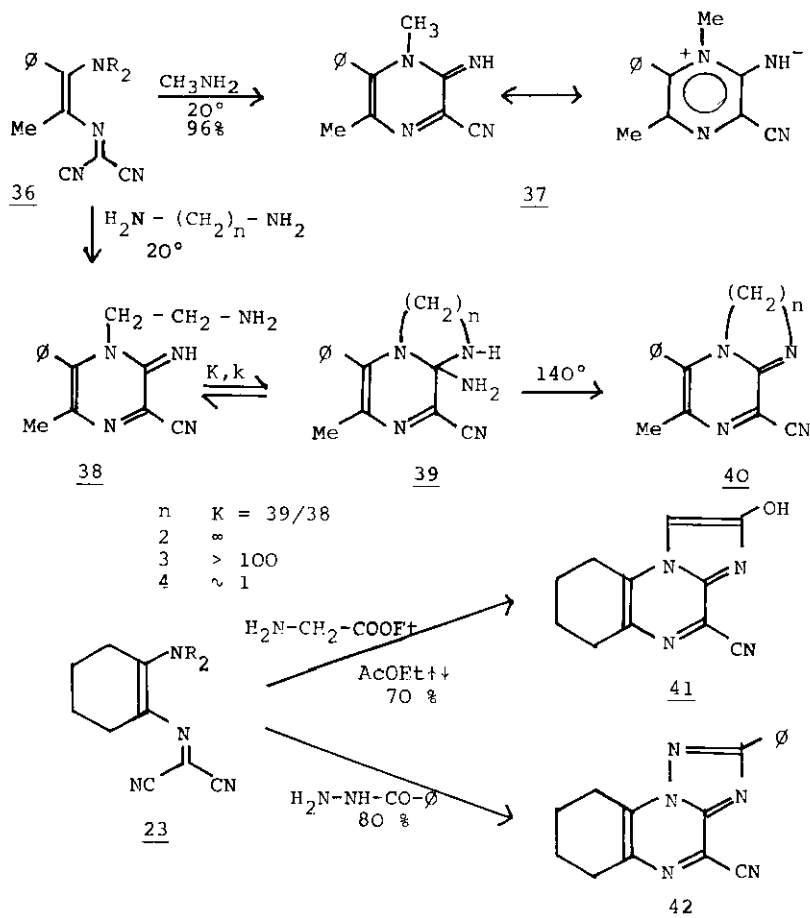
Cette figure rappelle quelques unes des nombreuses



pyrazines obtenues de cette manière :

- cycloalcénopyrazines 32 à partir de cétones cyclaniques,
  - benzo[5,6] guinoxalines 33 issues d' $\alpha$ - ou de  $\beta$ -tétralone.
- Dans ce cas on peut interchanger l'emplacement des substituants  $\text{NH}_2$  et  $\text{CN}$  en partant de l'une ou de l'autre cétone.
- pyrazino-cholestane 35 obtenu en 3 étapes (Rdt global 85 %) à partir de cholestanone-3.

Les énamines primaires se montrent tout aussi réactives que l'ammoniac et conduisent à des pyrazone-imines 37 dont le caractère zwitterionique est bien connu. Les deux formules limites 37 nous permettront de mieux comprendre les réactions qui



interviennent quand on ramplace la méthylamine par une amine primaire fonctionnalisée. Si ce groupe fonctionnel présente un

caractère nucléophile une addition cyclisante pourra se produire sur le carbone 2 de la pyrazine. Si le groupe fonctionnel est à caractère électrophile l'azote imino interviendra pour former un 2e cycle.

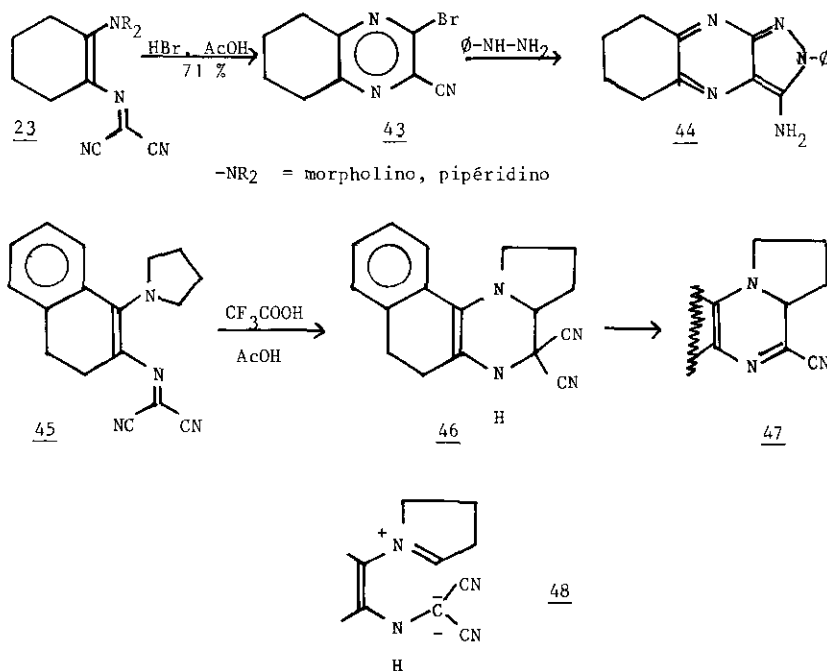
L'exemple des diaminoalcanes relève du premier type : la transamination par l'éthylène-, la propylène- ou la butylène-diamine se passe dans les conditions habituelles. On isole des solides cristallisés qui ont en général une structure bicyclique 39 à l'état solide. Mais en solution elles sont en équilibre avec les structures ouvertes 38 : constantes d'équilibres K et vitesses d'équilibration sont fonctions du nombre n de maillons de la chaîne hydrocarbonée. Pour n = 2 la forme ouverte 38 n'est pas observable en solution alcoolique, mais en milieu acide l'équilibre est rapidement déplacé en sa faveur. Pour n = 3 on entrevoit en solution alcoolique des traces de structure ouverte. Pour n = 4 la constante d'équilibre est voisine de 1. Les deux tautomères peuvent même être séparés sur la base de solubilités très différentes et purifiés par recristallisation sans isomérisation apparente. L'équilibration des tautomères en solution est donc très lente. Mais quel que soit le nombre n de maillons, l'élimination thermique d'ammoniac vers les pyrazones-imines bicycliques 40 est réalisable.

Le deuxième type de bicyclisation est illustré par la réaction du glycinate d'éthyle. Au reflux de l'acétate d'éthyle celui-ci conduit avec de l'azadiène 23 à l'imidazolo-pyrazine 41. On réalise donc en une seule opération la transamination, la cyclisation en pyrazine-imine et l'attaque du carbonyle par le groupe imino. La triazolo-pyrazine 42 s'échafaude selon un principe analogue et de nombreuses variantes sont possibles avec des dérivés azotés  $H_2N-CH_2-X$  ou  $H_2N-NH-X$  (19).

#### c) Réactivité des azadiènes en milieu acide

La réactivité des azadiènes en milieu acide dépend de la nature du reste énaminiques  $NR_2$  (19). Ainsi les morpholino- ou pipéridino-azadiènes 23 sont transformés par l'acide bromhydrique en milieu acétique en  $\alpha$ -bromopyrazines 44. Il s'agit vraisemblablement

blement dans ce cas d'une addition d'acide bromhydrique sur l'un des groupes nitrile ; l'imino-bromure d'acide ainsi formé se cyclise par la suite avec expulsion du reste énaminique  $\text{NR}_2$ . Les bromopyrazines ainsi formées possèdent un halogène très habile et sont disponibles pour des hétérocyclisations ultérieures. La phénylhydrazine par exemple conduit à la pyrazolo-pyrazine 44, mais d'autres variantes sont possibles avec ce réactif.



Les pyrrolidino-azadiènes (45 par exemple) quant à elles présentent un comportement tout à fait surprenant : en milieu acide ( $\text{CF}_3\text{COOH}$  ou  $\text{HBr}$ ) on constate la formation d'une liaison C-C entre le carbone dicyanométhylénique et le carbone  $\alpha$  du cycle pyrrolidine. Le mécanisme de cette cyclisation n'est pas connu, mais des exemples analogues d'attaque du carbone  $\alpha$  d'un cycle pyrrolidine sont connus dans la littérature (20). On peut supposer qu'un intermédiaire clé est la structure immonium 48, qui n'est qu'une forme tautomère de l'azadiène de départ. Des études sont actuellement en cours sur d'autres azadiènes pour explorer les limites de cette réaction (formation éventuelle de

diazacyclopentaphénanthrène à partir de  $\beta$ -tétralone).

En conclusion les azadiènes 13 se révèlent comme des matières premières très intéressantes pour l'accès à des hétérocycles très variés et le plus souvent porteurs de poignées fonctionnelles permettant des réactions ultérieures. De cet ensemble de potentialités, je citerai les amino-2 cyano-3 pyrazines 31 que nous avons utilisées pour la synthèse de squelettes ptéridine et flavine.

#### V - Utilisation des azadiènes pour la synthèse de ptéridines et de flavines

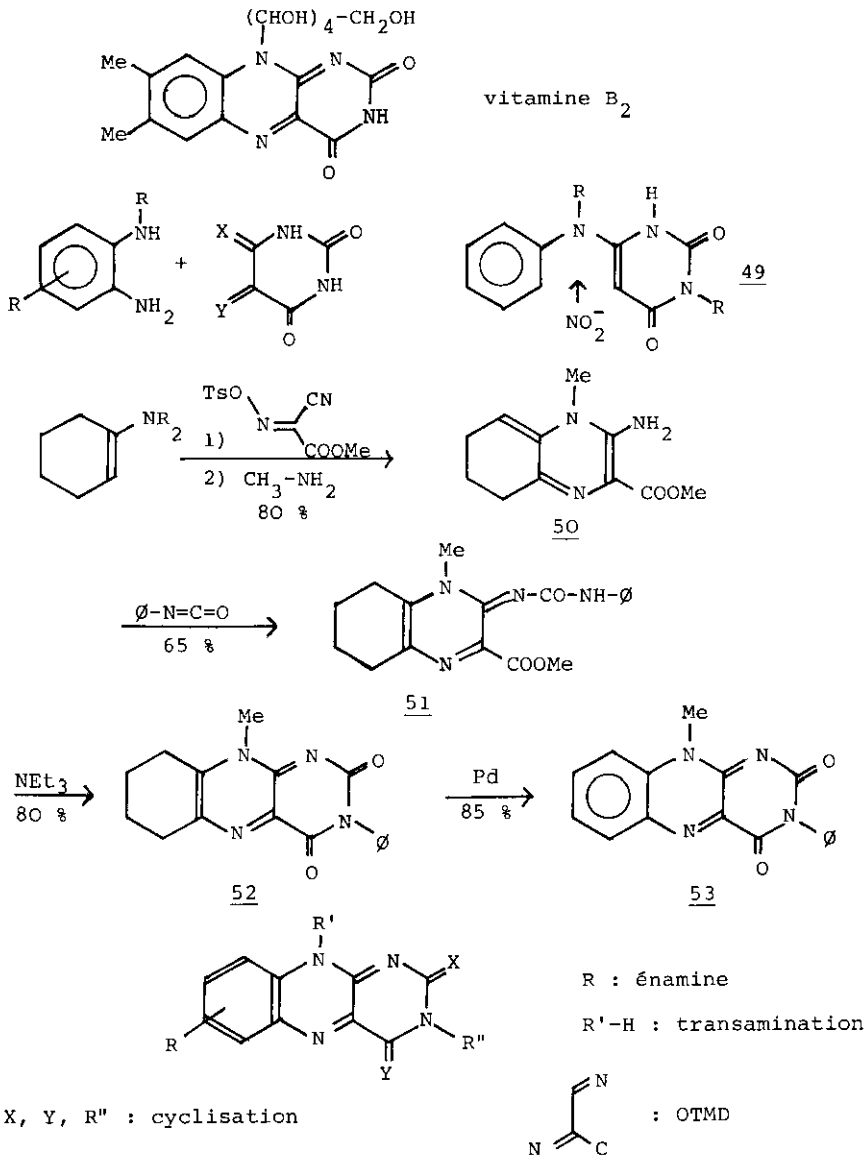
Les dérivés aromatiques ou hétéroaromatiques porteurs en position ortho de groupements amino d'une part et de substituants nitrile, carbamoyle ou alcoxycarbonyle d'autre part, sont des substances de départ importantes pour l'élaboration de squelettes pyrimidine. Parmi les nombreux réactifs possibles, je citerai la guanidine (+ diamino-2,4 pyrimidines), les isocyanates (+ hydroxy-2 amino-4 pyrimidines), le sulfure de carbone (+ dithio-2,4 pyrimidines), le chlorformiate d'éthyle (dihydroxy-2,4 pyrimidines), les formiates (hydroxy-4 pyrimidines). On trouvera dans une monographie récente de E.C. Taylor et A. Mc Killop, une revue d'ensemble de ces méthodes (21).

L'élaboration de flavines a tout d'abord retenu notre attention. Dans ce domaine, la vitamine B<sub>2</sub> (riboflavine) est le représentant le plus connu. Sa synthèse par voie chimique n'est pas très attractive, car elle est aisément obtenue par des procédés de fermentation. Par contre, elle participe dans un nombre important de processus rédox enzymatiques en tant que coenzyme. C'est ce qui explique l'intérêt de différents groupes de recherche pour la synthèse de flavines différemment substituées pouvant servir de modèles d'oxydo-réduction.

Les plus anciennes voies d'accès aux flavines ont été décrites par Kuhn (22) ; leur principe consiste à construire le cycle pyrazinique central à partir de matériaux benzéniques et pyrimidiniques convenablement substitués : la condensation

d'orthophénylènediamines avec l'alloxane ou des dérivés de l'alloxane a conduit aux premières flavines. Mais ce type de réaction peut produire des mélanges d'isomères dont les structures ne sont pas évidentes et dont la séparation pose des problèmes difficiles.

Plus récemment Yoneda (23) a décrit une nouvelle synthèse utilisant un arylamino-6 uracile 49 comme produit de départ. L'atome d'azote nécessaire au cycle pyrazine est amené

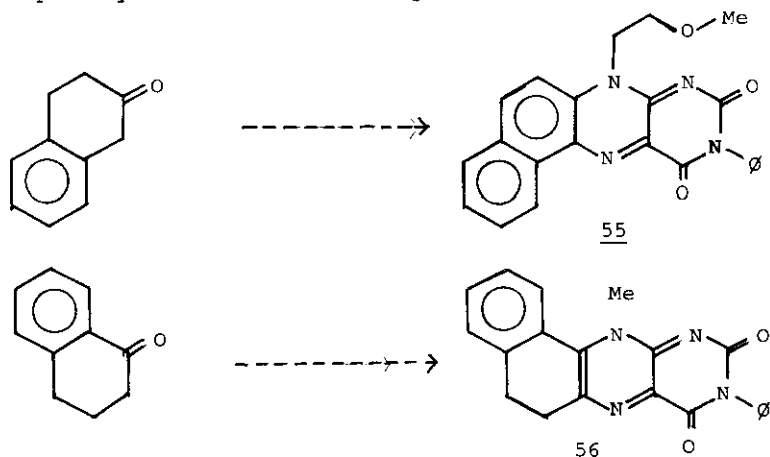


par de l'acide nitreux (nitrosation et cyclisation dans les deux positions ortho au pontage N-R). Les rendements de cette synthèse sont intéressants, mais le domaine d'application semble restreint.

Avec l'OTMD, les aza-diènes et les pyrazines mentionnées précédemment nous pensions être bien placés pour proposer une nouvelle voie d'accès aux flavines. Le principe de cette méthode (24) est illustré par l'exemple de la figure précédente : à partir de la morpholino-énamine de cyclohexanone on accède en deux étapes et avec d'excellents rendements à la cyclohexène-pyrazone-imine 50 ; celle-ci réagit avec l'isocyanate de phényl pour former la phényluréido-pyrazine 51. On remarquera dans les structures 50 et 51 des problèmes de tautomérie inattendus : ainsi la pyrazine non substituée adopte la structure amino-2 et alcoylidène-6, alors que le dérivé uréido se trouve sous une forme imino-2 alcoyl-6. La cyclisation du dérivé uréido 51 est effectuée par la triéthylamine et la tétrahydroflavine 52 ainsi formée s'aromatise sans difficultés sur charbon palladié. Ce schéma de synthèse comporte un très vaste champ d'application qui est résumé dans la formule 54 :

- les substitutions R du cycle benzénique seront amenées par l'énamine engagée, des diméthyl-6,7 flavines seront obtenues à partir de diméthyl-3,4 cyclohexanone, des benzo[5,6] flavines à partir de  $\beta$ -tétralone ;
- le substituant R' est fourni par le réactif de transamination. Dans la phase exploratoire de cette synthèse nous nous sommes jusqu'à présent, limités à la méthylamine ( $R' = \text{CH}_3$ ) et la méthoxyéthylamine ( $R' = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$ ). Cette dernière substitution amène un élément de solubilité aux structures flavines qui sont relativement peu solubles dans les solvants usuels pour la spectroscopie RMN. On peut penser que des aminosucres protégés (ribitylamine par exemple) permettraient des synthèses de riboflavine ou d'analogues ;
- la structure centrale  $\text{N} = \text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{N} \\ \searrow \text{C} \end{array}$ , qui réalise la jonction des cycles pyrazine et pyrimidine est fournie par l'OTMD ou par son analogue nitrile-ester ;

- enfin sur la pyrazone-imine intermédiaire, on pourra choisir le réactif approprié qui conduira aux substitutions X, Y et R" désirées dans la structure pyrimidine finale ;
- l'aromatisation de la tétrahydroflavine peut être réalisée sur charbon palladié, par le triphénylcarbinol en milieu d'acide trifluoroacétique (25) ou, dans certains cas, par simple oxydation à l'air. Elle peut aussi intervenir avant

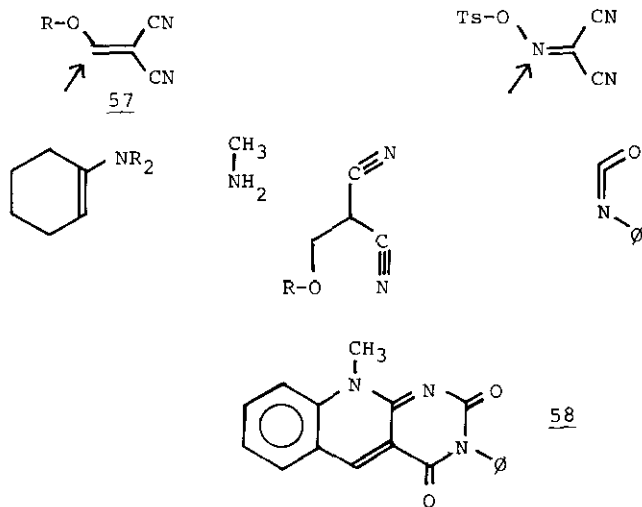


la formation du cycle pyrimidine. Dans la synthèse de la benzo[5,6] flavine 55 par exemple l'aromatisation du cycle benzénique intervient déjà au stade de l'amino-pyrazine (de type 50) par oxydation spontanée à l'air ; par contre tous nos essais d'aromatisation de la dihydro-benzo[7,8] flavine 56 ont jusqu'à présent échoué.

Il apparaît donc que l'élaboration de flavines au départ d'énamines et d'OTMD permet d'innombrables variantes tout en utilisant des produits de départ relativement simples. Dans la majorité des cas les structures obtenues sont univoques. Mais comme le montre l'exemple de l' $\alpha$ -tétralone des substituants sur le cycle benzénique ou dans la partie pyrimidique pourront conduire à des incidents de parcours.

Au cours de ces travaux nous avons été rendus attentifs à une publication de Kurihara (26) qui propose une synthèse de dialcoylamino-1 dicyano-4,4 diènes à partir de méthoxyméthylène-malodinitrile et d'énamines. Ces auteurs utilisent par la suite

ces diènes pour la synthèse d' amino-2 cyano-3 pyridines par transamination à l'ammoniac. Les alcoxy-méthylènemalodinitriles apparaissent ainsi comme des réactifs analogues à l'OTMD. En 1966 Wallenfels (27) avait comparé l'effet structural du groupement dicyanométhylène à celui de l'oxygène. Dans ce formalisme les



alcoxy-méthylènemalodinitriles peuvent être assimilés à des esters formiques H-COOR et la réactivité des nucléophiles (énamines en particulier) se comprend aisément. Dans cet éclairage on pourrait assimiler l'OTMD à un anhydride mixte hypothétique Ts-O-N=O d'acide p.toluènesulfonique et d'acide nitreux. L'action des énamines sur l'OTMD et la réalisation inattendue d'une liaison C-N avec ce réactif peut alors être interprétée comme une nitrosation cachée.

Encouragés par notre schéma de synthèse de flavines nous avons exploré la possibilité d'utiliser le même principe pour accéder à des déaza-5 flavines. En cinq étapes nous avons ainsi obtenu (28) à partir d'une énamine cyclohexénique la déaza-5 flavine 58 avec un rendement global de 73 % par rapport au diène déjà décrit (26). La figure ci-dessus esquisse les différentes phases de ce jeu de construction :

- condensation de l'énamine et de l'alcoxyméthylène-malodinitrile et formation du diène déjà décrit par les auteurs japonais ;

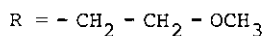
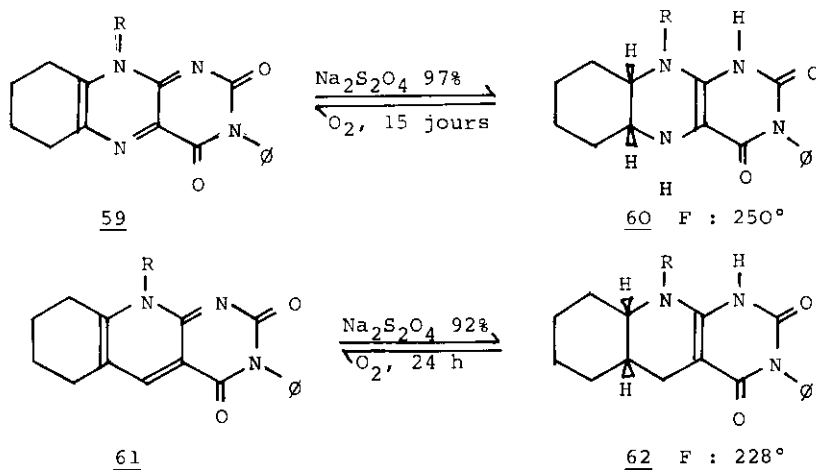


- transamination par la méthylamine avec cyclisation simultanée en pyridone-imine ;
- réaction de l'isocyanate de phényle, formation de l'uréido-pyridine et fermeture du cycle pyrimidine en présence de tri-éthylamine ;
- hydrolyse de l'imino-4 pyrimidine obtenue dans l'étape précédente ;
- aromatisation du cycle benzénique sur charbon palladié.

En principe cette méthode permet les mêmes variantes que celles suggérées dans le domaine des flavines par le schéma 54.

Je ne voudrais pas quitter le domaine des flavines sans fournir quelques informations préliminaires sur le comportement de certaines de ces molécules modèles :

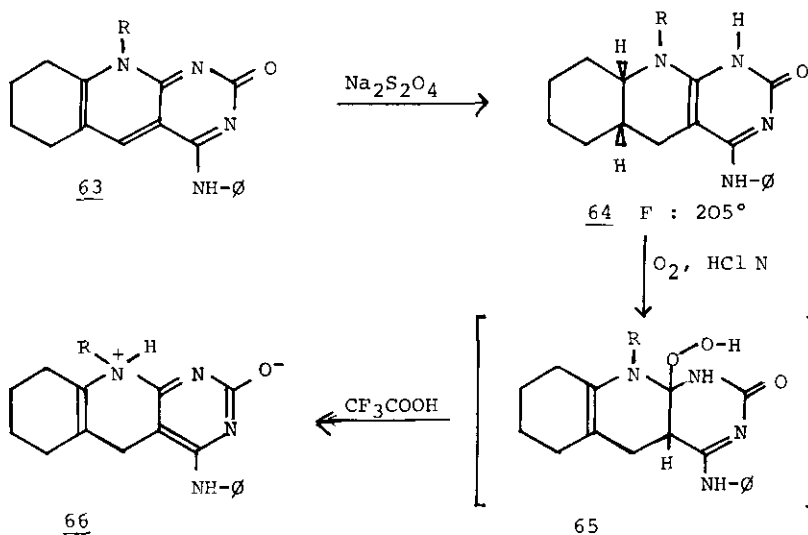
- la tétrahydroflavine 59 (R = CH<sub>3</sub>) a présenté une activité initiale vis à vis de leukemia P-388 qui a conduit à un screening plus large de son activité antitumorale. Ces essais n'ont pas été concluents et il faudrait probablement introduire des groupements solubilisants dans cette structure.



- son analogue méthoxyéthylé 59 (R = CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) fournit par traitement au dithionite un produit de réduction 60 stable et isolable, dont la structure cis au niveau de la jonction

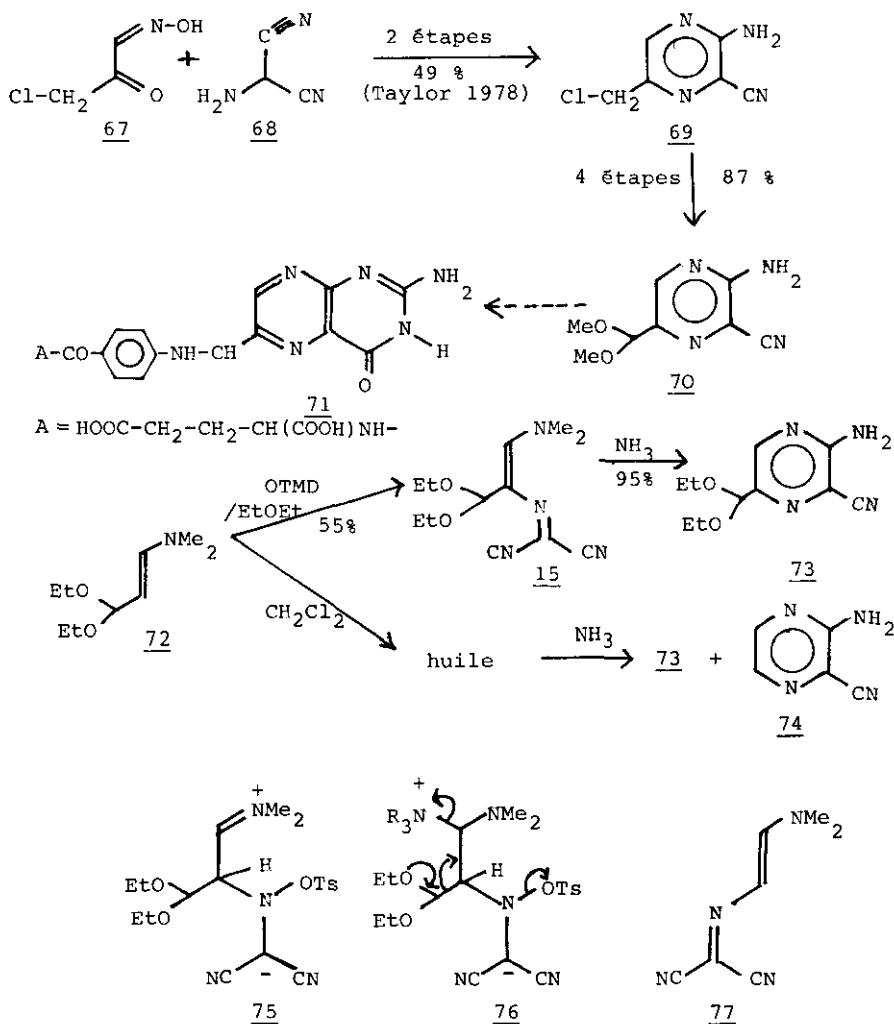
cyclohexanique résulte des données spectroscopiques. Il s'agit en fait d'une octahydroflavine : en plus de la réduction classique il intervient donc une saturation de la double liaison cyclohexénique. Vraisemblablement cette double réduction n'est qu'un phénomène accessoire dû à des tautoméries imine-énamine possibles dans ce modèle particulier. La réoxydation par l'air est possible, mais est très lente et son mécanisme devrait donc pouvoir être étudié de façon aisée ;

- l'analogue déaza-5 61 fournit un produit de réduction 62 analogue ; mais son étude structurale est nettement plus laborieuse, car sa réoxydation intervient rapidement ;
- enfin, la tétrahydrodéaza-5 flavine 63, fournit également un dérivé tétrahydré 64. Dans sa réoxydation en milieu chlorhydrique on soupçonne un hydroperoxyde intermédiaire de structure hypothétique 65 qui est décomposé en milieu trifluoroacétique en un dérivé hexa-hydré 66 de nature zwitter-ionique. La structure de ce dernier s'appuie sur les données en  $^{13}\text{C}$ -RMN : la semi-deutériation montre en effet sans ambiguïté qu'un hydrogène est fixé sur l'azote porteur de la chaîne méthoxyéthyle.



Le deuxième problème qui nous a préoccupé depuis quelques années est la synthèse de l'amino-2 cyano-3 formylpyrazine

ou de sa forme protégée acétalique 70. Cette pyrazine est une des matières premières possibles pour la synthèse d'acide folique 71 ou d'analogues foliques, séries très étudiées actuellement pour leurs propriétés antitumorales. Plusieurs synthèses existent pour cette pyrazine ; la plus récente décrite par le groupe d'E.C. Taylor (29), utilise l'amino-malodinitrile et la  $\beta$ -chloro-pyruvaldoxime 67 (30) comme produit de départ. En deux étapes on obtient la chlorométhylpyrazine 69 qui est convertie en dérivé formylé selon une procédure décrite antérieurement par Kröhnke (31). La construction du cycle pyrimidine et la jonction du reste arylamino se font par la suite par des méthodes classiques.



Nous sommes actuellement en mesure de proposer une procédure simplifiée et en deux étapes pour cette pyrazine de départ (11). Partant de l'acétal de la diméthylaminoacroléine 72 facilement accessible nous obtenons par action de l'OTMD l'azadiène 15 qui fournit par transamination à l'ammoniac la pyrazine souhaitée 73 avec un excellent rendement. Cette synthèse d'une très grande simplicité nous a pourtant causé de gros soucis et le rendement modeste en azadiène n'est pas l'effet d'un simple hasard.

En effet, nos premiers essais de synthèse de l'azadiène s'étaient effectués dans le chlorure de méthylène et les produits huileux issus de cette réaction, n'ayant pu être cristallisés, avaient été soumis à la transamination sans purification particulière. Dans ces conditions nous isolions après action de l'ammoniac deux pyrazines, l'une (73) souhaitée, et l'autre, 74, ayant perdu le groupement formyle. Nous pensons interpréter ce résultat de la manière suivante : l'intermédiaire zwitterionique 75 issu de l'addition de l'OTMD sur l'énamine de départ peut réagir de deux manières avec la base présente. Celle-ci peut déprotoner l'intermédiaire et conduire ainsi par élimination d'acide p.toluène sulfonique à l'azadiène souhaité. Mais la base  $R_3N$  peut également s'additionner sur le groupement immonium et fournit ainsi l'intermédiaire 76. La fragmentation de ce dernier sous l'influence du bon partant  $R_3N^+$  conduit à un deuxième azadiène 77 duquel est issu l'amino-2 cyano-3 pyrazine 74. Il en résulte que cette réaction parasite ne peut être évitée, la condensation de l'OTMD nécessitant un équivalent de base. Mais la conduite de la réaction dans l'éther, solvant dans lequel l'azadiène 77 est insoluble, permet une bonne séparation du dérivé 15, lui-même soluble dans l'éther.

Nous pensons que le comportement "anormal" de l'énamine 72 n'est en fait pas tellement isolé et que l'utilisation d'énamines fonctionnalisées peut en général poser un certain nombre de problèmes analogues.

Conclusions

Les oximes tosylées de la série malonique apparaissent comme des réactifs de choix permettant la réalisation de liaisons carbone-azote sur des structures suffisamment nucléophiles comme les énamines par exemple. Les intermédiaires azadiéniques ainsi formés sont des points de départ intéressants pour la synthèse d'hétérocycles variés, le squelette ptéridine en particulier. Les oximes tosylées sont également de bons philodienes permettant l'accès à des cycles azotés à 6 maillons.

Bibliographie

- 1) J.M. BIEHLER, J. PERCHAIS et J.P. FLEURY, *Bul. Soc. Chim.*, 1971, 2711
- 2) E. CIGANEK, W.J. LINN et O. WEBER, *The chemistry of the cyano group*, p. 423-638, Interscience, 1970
- 3) M. DESBOIS et J.P. FLEURY, *Bul. Soc. Chim.*, 1974, p. 1956
- 4) P.G. GASSMAN, *Accounts of Chemical Research*, 1970, 3, 26
- 5) J.M. BIEHLER et J.P. FLEURY, *Tetrahedron*, 1971, 27, 3171
- 6) J.P. FLEURY et M. DESBOIS, *J. Heterocyclic Chemistry*, 1978, 5, 1005
- 7) J.P. FLEURY, M. DESBOIS et J. SEE, *Bul. Soc. Chim.*, 1978, II-147
- 8) J. PERROCHEAU, Thèse Dr. 3ème cycle, Rennes, 1979
- 9) J. PERCHAIS et J.P. FLEURY, *Tetrahedron*, 1972, 28, 2267 et 1974, 30, 999
- 10) J.P. SCHOENI et J.P. FLEURY, *Tetrahedron*, 1975, 31, 671
- 11) A. CHRISTEN, Thèse Dr.-Ing., Mulhouse, 1975
- 12) C. HUBSCHWERLEN, *Tetrahedron*, 1976, 32, 303
- 13) M. LANG, Thèse Dr.ès Sciences, Mulhouse, 1975
- 14) J.P. MAYER, Communication privée
- 15) J.P. FLEURY, J.P. SCHOENI, D. CLERIN et H. FRITZ, *Helv. Chimica Acta*, 1975, 58, 2018
- 16) H. FRITZ, D. CLERIN et J.P. FLEURY, *Organic Magnetic Resonance*, 1976, 8, 269
- 17) L. TOUPET et Y. DELUGEARD, *Acta Cryst.*, 1979, B35, 1935

- 18) M. LANG et J.P. FLEURY, *Tetrahedron Letters*, 1974, 3967
- 19) D. LEGROUX, Diplôme Ingénieur CNAM, Paris
- 20) D.N. REINHOUDT, W.P. TROMPENAARS et J. GEEVERS, *Tetrahedron Letters*, 1976, 51, 4777
- 21) E.C. TAYLOR, A. Mc KILLOP, *The chemistry of cyclic enaminonitriles and o-aminonitriles*, Interscience, 1970
- 22) R. KUHN, *Chem. Ber.*, 1934, 67, 1460
- 23) F. YONEDA, Y. SAKUMA, M. ICHIBA et K. SHINOMURA, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, 98, 830
- 24) D. CLERIN, A. LACROIX et J.P. FLEURY, *Tetrahedron Letters*, 1976, 2899
- 25) P. FU et R.G. HARVEY, *Tetrahedron Letters*, 1974, 3217
- 26) H. KURIHARA et H. MISHIMA, *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14, 1077
- 27) K. WALLENFELS, *Chimia (Aarau)*, 1966, 20, 303
- 28) A. LACROIX et J.P. FLEURY, *Tetrahedron Letters*, 1978, 3469
- 29) E.C. TAYLOR, R.N. HENRI II et R.C. PORTNOY, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 736
- 30) E.C. TAYLOR and T. KOBAYASHI, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2817
- 31) F. KRÖHNKE, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, 2, 380