

Nouvelle voie d'accès aux 1H-dihydro-2,3 pyridones-4

Christian Eskenazi, Gérard Lhommet, Marie-Geneviève Richaud et Pierre Maitte

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu
75230 Paris Cédex 05, FRANCE

Reçu le 8 septembre 1975

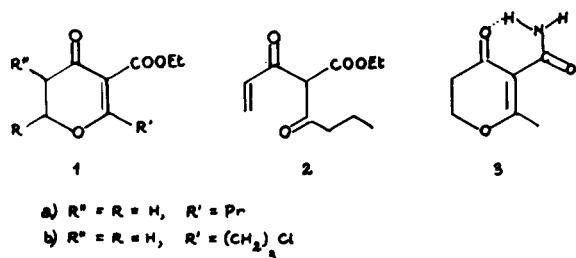
L'action de l'ammoniac et des amines primaires permet de transformer les dihydro-2,3 pyrones-4 en pyridones correspondantes, mais cette méthode n'est pas applicable aux éthoxycarbonyl-5 dihydro-2,3 pyrones-4.

J. Heterocyclic Chem., 13, 253 (1976).

R. et S. Gelin (1) ont montré qu'il était possible d'accéder aux éthoxycarbonyl-5 dihydro-2,3 pyrones-4 (1) par C-acylation de l'énolate magnésien d'un β -céto-ester par un chlorure d'acide α -éthylénique, suivie de cyclisation. Cette méthode s'avère délicate, en raison des polymérisation, lorsque $R = R'' = H$ (2).

Nous avons pensé qu'il serait possible de passer de telles dihydropyrones aux dihydropyridones correspondantes; on connaît, en effet, les passages des pyrones-4 aux pyridones-4 (3) et des tétrahydropyrones-4 aux tétrahydropyridones-4 (4).

Notre but était d'abord d'appliquer la méthode de Gelin à la synthèse de dihydropyrones telles que 1a et 1b



qui, après transformation en dihydropyridones, auraient permis l'accès à des indolizidines fonctionnelles. Lors de la synthèse du composé 1a, nous avons observé la présence du composé d'ouverture 2. Ce dernier se transforme lentement en 1a à température ambiante. Inversement, le composé 1a est totalement converti en 2 par action d'éthylate de sodium suivi d'acidification.

Les réactifs nucléophiles provoquent généralement une ouverture des composés pyraniques (5). Par action d'ammoniac, les composés 1a et 2 ont conduit uniquement à des produits de coupure. La présence du groupe carbéthoxy rend l'intermédiaire énamino β -ester cétonique très instable en milieu basique (6).

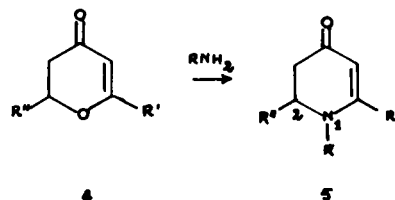
Remarque: Dans le cas du composé 1 ($R = R'' = H, R' = CH_3$) nous avons isolé l'amide 3 dont la chélation provoque un déblindage important du groupe méthyle en -5, par la proximité du groupe carbonyle de la fonction amide. Ce résultat est en accord avec celui observé sur l'acide correspondant (5).

Synthèse des 1-H dihydro-2,3 pyridones-4

Peu de synthèses de dihydro-2,3 pyridones-4 sont connues. La condensation des β -aminoesters (7 à 11) ou des β -aminonitriles (12) sur les cétones conduit souvent à des mélanges. Les dihydropyridones substituées en -5 sont accessibles par cyclisation de Dieckmann (13). D'autres types de synthèses conduisent soit à des rendements faibles (14,15), soit à des séparations délicates (16,17).

Les dihydro-2,3 pyrones-4, vinylogues de lactones, sont ouvertes plus facilement que les pyrones et les tétrahydropyrones.

Nous avons observé qu'il était possible de transformer les dihydro-2,3 pyrones-4 en dihydropyridones correspondantes, rapidement et avec de bons rendements, par action d'amines en solution aqueuse ou toluénique. Les dihydropyridones du type 5, décrites en partie expérimentale, sont toutes distillables. Le tableau I donne leurs constantes physiques et spectrales.



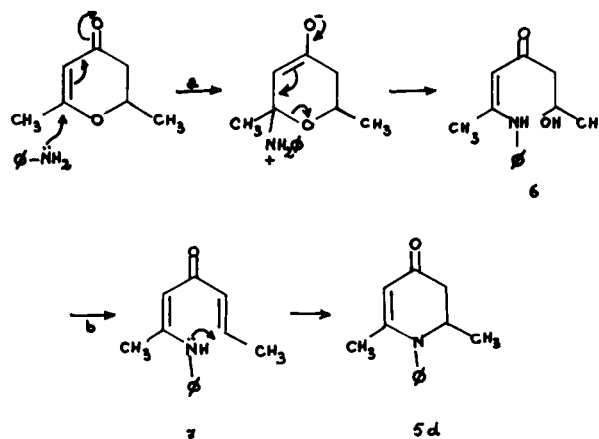
Dans le cas de 5d, nous avons pu isoler l'intermédiaire réactionnel 6. En solution aqueuse et en présence d'aniline en excès, nous avons mis en évidence par RMN,

Tableau I

| | R | R' | R'' | Eb. mmHg | λ max (ϵ max) nm | ν C=O | IR (cm ⁻¹) ν C=C | δ H-C=C | R | R' | R'' | RMN δ en ppm H ₅ | H ₂ | R'' |
|-----------|-------------|----|-----|---------------------|------------------------------------|-----------|-------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|----------|---------------------------------------|----------------|----------|
| 5a | H | Me | H | 95 _{0,1} | 302 (13600) | 1610 (F) | 1525 (F) | 750 (f) | 6 à 7 (massif) | 1,92 (s) | - | 4,98 (s) | 3,83 (t) | - |
| 5b | H | Me | Me | 105 _{0,1} | 303 (13200) | 1605 (F) | 1525 (F) | 750 (f) | vers 6 | 1,94 (s) 2,15 (t) | 1,19 (d) | vers 2,38 (d) | 4,21 (m) | 1,19 (d) |
| 5c | G | Pr | H | 134 _{0,4} | 304 (10600) | 1610 (F) | 1530 (F) | 770 (f) | vers 6,2 | 1,6 (m) 0,96 (t) | - | 5,05 (s) | 3,90 (t) | - |
| 5d | \emptyset | Me | Me | 143 _{0,07} | 322 (16300) | 1630 (F) | 1550 (F) 1495 (F) | 700 (m) 770 (m) | 7 à 7,6 | 1,76 (s) | 1,22 (d) | 5,18 (s) (a) | 4,03 (m) | 1,22 (d) |
| 5e | Me | Me | Me | 111 _{0,5} | 323 (13000) | 1620 (F) | 1550 (F) 1505 (m) | 730 (m) 765 (m) | 3,07 (s) | 2,00 (s) | 1,23 (d) | 4,92 (s) | 3,66 (m) | 1,23 (d) |

(a) Déblindage dû à la proximité du noyau (14,18). On note en IR que ν C=O est proche de celui des amides.

L'énaminocétone éthylénique **7** provenant d'une déshydratation du β -cétol **6**. D'après ces résultats, et dans ce cas particulier, il semble donc possible de proposer un mécanisme résumé dans le schéma ci-dessous:



L'aniline, moins nucléophile que les amines aliphatiques, ouvre plus difficilement la dihydropyrone (étape a), ce qui explique la lenteur de la réaction. Dans le toluène, solvant aprotique, la déshydratation du β -cétol **6** est difficile. C'est pourquoi l'adjonction d'acide paratoluène sulfonique accélère l'étape b. La cyclisation de **7** en **5d** ne peut s'effectuer que dans un milieu assez faiblement acide pour que le doublet de l'azote reste libre: une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique suffit. Nous étudions actuellement la possibilité de généralisation de ce mécanisme.

En conclusion, on peut donc accéder aux dihydro-2,3 pyridones-4 à partir des dihydropyrones-4; ce procédé commode permet d'obtenir des produits purs par simple distillation, et avec des rendements intéressants.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 A. Les produits sont pris en solution dans le deutériochloroforme. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes ont été utilisées: s: singulet; d: doublet; t: triplet; q: quadraplet; m: multiplet. Les spectres IR ont été pris en film liquide sur appareil Perkin-Elmer 237. Les abréviations suivantes ont été utilisées: f: faible; m: moyenne; F: forte.

Les spectres UV ont été pris en solution dans l'éthanol sur appareil Perkin-Elmer 137. Les valeurs de λ max sont exprimées en nanomètres (nm).

Ethoxycarbonyl-5 dihydro-2,3 pyrone-4 (1).

On prépare l'énolate magnésien du cétoester selon Gelin (1), chasse l'excès d'éthanol et dilue dans le benzène anhydre. On ajoute alors sous azote une solution benzénique de chlorure d'acryloyle en présence de quinone. Dans le cas de **3a**, la distillation fournit l'éthoxycarbonyl-5 propyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**1a**), mélangée à l'éthoxycarbonyl-4 octène-1 dione-3,5

(2). Sous 0,05 mm Hg, la fraction 90-100° contient environ 70% de **2** la fraction 100-105° en contient 50%. En quatre jours, à 20°, **2** est complètement converti en **1a** (45%). IR: 1700-1710 (F); 1660 (m). RMN (deutériorchloroforme): 0,97 (t, J = 6,5); 1,30 (t, J = 7,5); 1,62 (m); 2,38 (t, J = 7); 2,49 (t, J = 6,5); 4,17 (q, J = 7,5); 4,48 (t, J = 6,5).

Anal. C₁₁H₁₆O₄: Calculé; C, 62,25; H, 7,60. Trouvé; C, 62,10; H, 7,70.

Ethoxycarbonyl-4 octène-1 dione-3,5 (**2**).

On ajoute goutte à goutte 10,6 g de **1a** à une solution d'éthylate de sodium, préparée à partir de 1,15 g de sodium et 50 ml d'éthanol. L'addition terminée, la solution jaune obtenue est évaporée à sec, le résidu repris par 50 ml d'eau acidifiée par 2 ml d'acide sulfurique. On extrait au chloroforme, sèche les extraits et distille. On obtient ainsi 9,5 g (90%) d'éthoxycarbonyl-4 octène-1 dione-3,5 (**2**). Eb_{0,05} = 84°. IR: 1700 (F); 1650 (m). RMN (deutériorchloroforme): 0,95 (t, J = 6,5); 1,34 (t, J = 7,5); 1,66 (m); 2,64 (t, J = 7,5); 4,32 (q, J = 7,5); 5,8 (d. dédoublé); 6,2 à 7,1 (m, J_{1-2 trans} = 13,5, J_{1-2 cis} = 1,5).

Anal. C₁₁H₁₆O₄: Calculé; C, 62,25; H, 7,60. Trouvé; C, 62,08; H, 7,72.

Propyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**4**) (R' = Pr, R'' = H).

On traite selon la méthode de R. et S. Gelin (1) 42,4 g d'éthoxycarbonyl-5 propyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**1a**) brute, obtenue après évaporation du solvant, mais le bain d'huile n'est chauffé que vers 120° au lieu de 130-135°

On recueille après distillation 9,8 g de propyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**4**) (R' = Pr, R'' = H) (35% à partir de l'oxo-3 hexanoate d'éthyle). Eb₁₄ = 110°. IR: 1665 (F), 1600 (F). 815 (f). UV (éthanol): λ max = 266,5 nm, ε = 9500. RMN (deutériorchloroforme): 0,96 (t, J = 8); 1,6 (M); 2,26 (t, J = 7); 2,53 (t, J = 7); 4,51 (t, J = 7); 5,40 (s).

Anal. C₈H₁₂O₂: Calculé; C, 68,54; H, 8,63. Trouvé; C, 68,30; H, 8,75.

Carbamoyl-5 méthyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**3**).

On porte à reflux une heure 18,4 g d'éthoxycarbonyl-5 méthyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**1a**) dans 20 cm³ d'ammoniaque concentrée. Après refroidissement dans la glace, on isole par filtration 12,5 g de carbamoyl-5 méthyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**3**). Par concentration des eaux-mères, on recueille encore 2 g de produit (90%). F = 161° (chloroforme). IR: 3230 (m); 3090 (m); 1660 (F); 1600 (F). RMN (deutériorchloroforme): 2,56 (s); 2,60 (t, J = 6,5); 4,31 (t, J = 6,5); 7,4 et 11,7 (massifs).

Anal. C₇H₉O₃N: Calculé; C, 54,19; H, 5,85; N, 9,03. Trouvé; C, 53,90; H, 5,75; N, 9,20.

Synthèse des dihydro-2,3 pyridone-4 (**5**).

L'action d'ammoniaque ou de méthylamine en solution aqueuse sur les dihydro-2,3 pyridones peut être menée soit en autoclave, soit dans un ballon monocol, muni d'un réfrigérant ascendant terminé par un ballon de boudruche.

1H-Méthyl-6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5a**).

Dans un autoclave de 125 cm³, on introduit 7,5 g de méthyl-5 dihydro-2,3 pyrone-4 et 20 ml d'ammoniaque concentrée. Le mélange est chauffé à 85° pendant 2 heures. On extrait en continu au chloroforme, sèche les extraits et distille. On recueille 6,3 g de 1H-méthyl-5 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5a**) (86%). Eb_{0,1} = 95°. F = 45° (éthanol).

Anal. C₆H₉ON: Calculé; C, 64,84; H, 8,16; N, 12,60. Trouvé; C, 64,58; H, 8,25; N, 12,80.

1H-Diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5b**).

Suivant le même mode opératoire que précédemment, on recueille, à partir de 9 g de diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyrone-4, 6,4 g de 1H-diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5b**) (71%). E_{0,1} = 105°. F = 69° (éther).

Anal. C₇H₁₁ON: Calculé; C, 67,17; H, 8,86; N, 11,19. Trouvé; C, 66,95; H, 8,78; N, 11,30.

1H-Propyl-6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5c**).

Dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'un ballon de boudruche, on introduit 5 g de propyl-6 dihydro-2,3 pyrone-4 (**4**) (R' = Pr, R'' = H) et 25 ml d'ammoniaque concentrée. Le mélange est chauffé 4 heures par un bain-marie à l'ébullition de l'eau. On extrait au chloroforme en continu pendant 24 heures, sèche les extraits et distille. On obtient 4 g de 1H-propyl-6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5c**) (81%). E_{0,4} = 134°.

Anal. C₈H₁₃ON: Calculé; C, 69,03; H, 9,41; N, 10,06. Trouvé; C, 69,20; H, 9,36; N, 10,20.

1H-Diméthyl-2,6 phényl-1 pyridone-4 (**5d**).

Dans un ballon de 100 ml muni d'un appareil Dean et Stark, on introduit 1,86 g d'aniline, 2,52 g de diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyrone-4 et 50 ml de toluène. On chauffe à vive ébullition 24 heures. Au bout de 4 heures de chauffe, on ajoute une pincée d'acide paratoluène sulfonique. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé. On recueille 2,3 g de 1H-diméthyl-2,6 phényl-1 pyridone-4 (**5d**) (60%).

Anal. C₁₃H₁₅ON: Calculé; C, 77,58; H, 7,51; N, 6,96. Trouvé; C, 77,35; H, 7,60; N, 7,04.

1H-Triméthyl-1,2,6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5e**).

Dans un ballon monocol de 100 ml, on introduit 6,3 g de diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyrone-4 et 25 ml de monométhylamine en solution aqueuse à 40%. Le mélange est chauffé deux heures au bain-marie. Après extraction en continu au chloroforme pendant 24 heures, lavage, séchage et évaporation du solvant, le résidu est distillé. On recueille 3 g de 1H-triméthyl-1,2,6 dihydro-2,3 pyridone-4 (**5e**) (43%). E_{0,5} = 111°.

Anal. C₈H₁₃ON: Calculé; C, 69,03; H, 9,41; N, 10,06. Trouvé; C, 68,90; H, 9,27; N, 10,10.

Phénylamino-2 oxo-4 ol-6 heptène-2 (**6**).

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 3,7 g d'aniline et 5 g de diméthyl-2,6 dihydro-2,3 pyrone-4 dans 50 ml de toluène. On chauffe à reflux pendant 15 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé. On recueille 4,7 g de phénylamino-2 oxo-4 ol-6 heptène-2 (**6**) (60%). E_{0,6} = 40°. RMN (tétrachlorure de carbone) δ: CH₃-1 1,90; NH et OH 3,6; C₆H₅ entre 6,4 et 7,2; CH₂-5 2,22 (doublet J = 8); H-6 4,35 (multiplet); CH₃-7 1,34 (doublet J = 6). IR (pur):

Anal. C₁₃H₁₅ON: Calculé; C, 77,6; H, 7,5; N, 6,96. Trouvé; C, 77,4; H, 7,7; N, 6,9.

ν: 3440 (f); 3350 (F) et 3230 (m); 1660 (F); 1600 (F).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. et S. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, 288 (1968).
- (2) R. et S. Gelin, *ibid.*, 1384 (1969).
- (3) H. King, L. L. Ware, *J. Chem. Soc.*, 873 (1939).
- (4) S. A. Vartanyan, A. S. Noravyan et V. N. Zhamagortsyan, *Armysansk. Khim. Zh.*, 19, 447 (1966); *Chem. Abstr.*, 66, 10634 (1967).
- (5) S. et R. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, 4091 (1969).

- (6) L. Bouveault et A. Bongert, *ibid.*, 1088 (1902).
(7) R. Bohlmann, E. Winterfeldt, O. Schmidt et W. Reusche, *Chem. Ber.*, **94**, 1767 (1961).
(8) Z. Horii, C. Iwata, Y. Tamura, N. A. Nelson, G. H. Rossmusson, *J. Org. Chem.*, **29**, 2768 (1964).
(9) Z. Horii, C. Iwata, I. Ninomiya, N. Imamura, M. Ito, Y. Yamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1405 (1964).
14 (10) Z. Horii, K. Morikawa, Y. Tamura et I. Ninomiya, *ibid.*, **14**, 1399 (1966).
(11) U. K. Pandit, K. de Jonge, G. J. Koomen et H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters*, **36**, 3529 (1967).
(12) A. I. Meyers, A. H. Reine, J. C. Sircar, K. B. Rao, S. Singh, H. Weidmann et M. Fitzpatrick, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 151 (1968).
(13) Von Heinz G. O. Becker, *J. Prakt. Chem.*, **12**, 294 (1961).
(14) N. Sugiyama, M. Yamamoto, C. Kashima, *Bull. Soc. Chim., Japan*, **42**, 1357 (1969).
(15) N. Sugiyama, M. Yamamoto, C. Kashima, *ibid.*, **43**, 901 (1970).
(16) E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **97**, 2463 (1964).
(17) Y. Tamura, M. Kunitomo, T. Masui et M. Terashima, *Chim. Ind.*, 168 (1972).
(18) I. Jirkovsky, *Can. J. Chem.*, **52**, 55 (1974).