

Djamel Chergui et Maâmar Hamdi

Institut de chimie, Laboratoire des Composés Organiques Hétérocycliques,
 Université des Sciences et de la Technologie,
 Alger, Algérie

Michel Baboulène, Vincent Spéziale et Armand Lattes

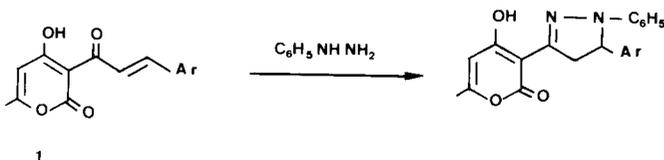
Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, UA CNRS n° 470,
 Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne,
 31062 Toulouse Cedex, France

Reçu le 24 Mars 1986

L'action d'amines primaires (méthylamine, isopropylamine, benzylamine) en milieu neutre, sur des cinnamoyl-3 pyrones-2 s'effectue avec ouverture du cycle suivie d'une décarboxylation. La structure des amino-7 dioxo-3,5 octadiènes-1,6 (**2**) ainsi obtenus a été déterminée par différentes méthodes: analyse élémentaire, spectrométrie de masse, rmn^1H et ^{13}C .

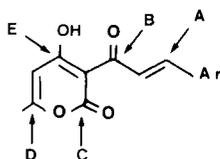
J. Heterocyclic Chem., **23**, 1721 (1986).

L'action des amines primaires sur les pyrones-2, et plus particulièrement l'acétyl-3 hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2 (DHA) et l'hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2 (triacétique acide lactone TAL), a fait l'objet de plusieurs travaux [1-5]. Le mécanisme qui permet le passage de la pyrone-2 à la pyridone-2 reste controversé et des intermédiaires aliphatiques différents ont été caractérisés [4,5]. Les cinnamoyl-3 hydroxy-4 méthyl-6 pyrones-2 (**1**), reconnues comme anticoagulants [6], donnent en milieu acétique, en présence de phénylhydrazine des pyrazolines dont l'activité fongicide a été testée avec succès [7,8]:



L'action des amines primaires en général sur **1** et en milieu neutre n'ayant pas été signalée dans la littérature, il nous a paru intéressant d'étudier cette réaction.

En effet, les (aryl-3 oxo-1 propenyl-2)-3 hydroxy-4 méthyl-6H pyranones-2 **1** présentent cinq sites d'attaque nucléophile dont trois sont portés par le cycle pyronique:



Les produits susceptibles de se former sous l'action d'une seule molécule d'amine sont donc nombreux.

Pour réaliser cette étude, nous avons retenu deux

pyrones-2 **1a** (Ar = C_6H_5) et **1b** (Ar = $p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) et trois amines: la méthylamine, l'isopropylamine et la benzylamine.

Au reflux de l'éthanol, nous obtenons dans chaque cas un produit solide purifié par recristallisation dans l'éthanol (la CCM avec révélation au réactif de Droggendorf confirme la présence d'un produit aminé pur).

Les rendements ne sont pas très élevés en raison d'un manque de réactivité des pyrones-2 vis à vis des amines primaires, mais il n'y a pas formation de sous-produits.

Le composé obtenu par action de la benzylamine sur **1a** n'a pas été retenu dans notre étude en raison d'un mauvais rendement de la réaction; nous n'avons conservé que les exemples les plus significatifs.

Les analyses élémentaires [Tableau 1] et les données en spectrométrie de masse [Tableau 2] ne confirment aucune des structures possibles à partir des sites d'attaque mais elles permettent de remarquer la fixation d'une seule molécule d'amine avec perte de gaz carbonique.

Tableau 1

Analyse élémentaire des composés **2**

Réf		% calculé			% trouvé		
		C	H	N	C	H	N
2a	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	74,07	6,99	5,76	74,03	6,95	5,72
2b	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	70,33	6,96	5,15	69,83	7,09	5,07
2c	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	75,27	7,75	5,16	75,24	7,69	5,12
2d	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	71,76	7,64	4,65	71,71	7,75	4,64
2e	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	75,64	6,59	4,01	75,90	6,56	3,99

En effet, seule l'attaque en 6 peut conduire à un intermédiaire pouvant subir une décarboxylation pour donner **2**.

Tableau 2

Spectrométrie de masse des composés **2** m/e (%)

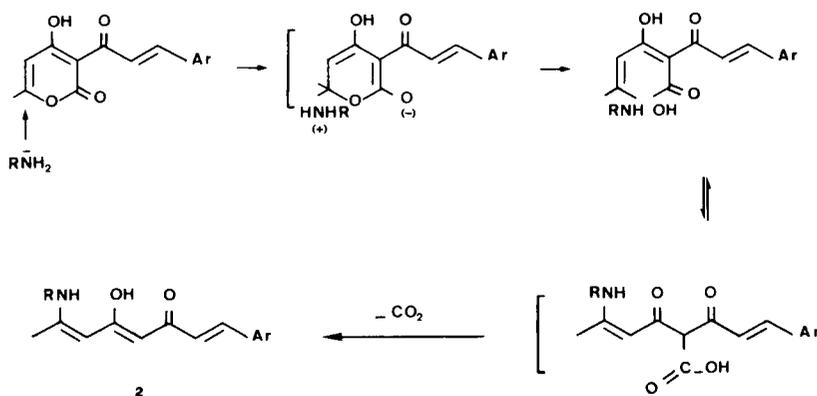
2a	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	243 (38)	173 (50)	131 (55)	103 (40)	98 (100)
2b	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	273 (20)	254 (13)	203 (17)	161 (72)	
		133 (20)	111 (20)			
2c	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	271 (26)	201 (23)	139 (14)	131 (45)	
		126 (100)	110 (28)	103 (34)	98 (20)	
		84 (38)				
2d	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	301 (5)	161 (55)	126 (100)	98 (17)	
		84 (48)				
2e	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	349 (5)	115 (7)	103 (7)	91 (100)	
		174 (17)	161 (20)	146 (27)	133 (17)	

Tableau 3

Caractéristiques physiques et spectrales des composés **2**

R	Ar	Réf.	F°	Rdt. %	IR cm ⁻¹ (KBr)	UV λ nm (log ε) éthanol
CH ₃	C ₆ H ₅	2a	132	30	1520-1600	406 (4,56) 334 (4,06)
CH ₃	pCH ₃ OC ₆ H ₄	2b	145	35	1530-1600	412 (4,48) 328 (4,34)
(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	2c	153	25	1520-1600	404 (4,57) 334 (4,00)
(CH ₃) ₂ CH	pCH ₃ OC ₆ H ₄	2d	143	30	1520-1600	412 (4,56) 330 (4,28)
CH ₂ C ₆ H ₅	pCH ₃ OC ₆ H ₄	2e	109	20	1520-1600	4,12 (4,56) 3,30 (4,24)

Schéma 1



En spectroscopie ultraviolette les valeurs des λ maximaux et des λ minimaux sont nettement différentes de celles obtenues avec les pyrones-2 **1**; de même les basses fréquences observées dans le domaine des doubles liaisons $>\text{C}=\text{C}<$ et $>\text{C}=\text{O}$ suggèrent une forte conjugaison de ces liaisons [Tableau 3].

Spectroscopie de ^1H (Tableau 4).

Dans le domaine des protons éthyléniques les pics

observés ne sont pas dans le même rapport d'intensité ce qui laisse supposer l'existence d'une autre forme. La structure **2** peut en effet présenter plusieurs formes tautomères imine-énamine, dione-énol par exemple: dans chaque cas nous obtenons deux pics pour le groupe méthyle qui apparaissent au voisinage de 2 ppm. Ainsi, par exemple pour **2d**, nous établissons aisément l'existence d'un pic méthyle qui est dans le même rapport d'intensité que le signal du CH_2 à 3,60 ppm et du proton éthylénique à

5,00 ppm; ils appartiennent tous à une forme minoritaire. La présence des signaux du NH en rmn et l'absence des fréquences ν C=N en ir permettent d'envisager les deux

Schéma 2

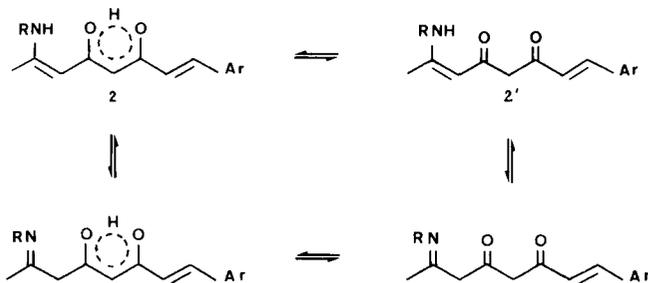


Tableau 4

rmn¹H des composés **2** deutériochloroforme, δ ppm
(multiplicité, nombre de protons, attribution) [a]

- 2a** 2,00 (s, 3H, CH₃) 2,95 (d, 3H, N-CH₃) 3,62 (s, 2H, CH₂)* 4,83 (s, 1H, =CH) 5,10 (s, 1H, =CH)* 5,30 (s, 1H, =CH) 7,40 (m, 7H, HC=CH-C₆H₅) 10,9 (l, 1H, NH) 15,7 (l, 1H, OH)
- 2b** 1,98 (s, 3H, CH₃) 2,98 (d, 3H, NCH₃) 3,60 (s, 2H, CH₂)* 3,82 (s, 3H, OCH₃) 4,82 (s, 1H, =CH) 5,10 (s, 1H, =CH)* 5,25 (s, 1H, =CH) 7,00 (m, 6H, HC=CH-C₆H₄) 10,8 (l, 1H, NH) 15,8 (l, 1H, OH)
- 2c** 1,30 (d, 6H, (CH₃)₂C) 2,00 (s, 3H, CH₃) 3,6 (l, 3H, NCH, CH₂) 4,75 (s, 1H, =CH) 5,00 (s, 1H, =CH)* 5,30 (s, 1H, =CH) 7,40 (l, 7H, HC=CHC₆H₅) 11 (l, 1H, NH) 15,7 (l, 1H, OH)
- 2d** 1,25 (d, 6H, (CH₃)₂C) 2,00 (s, 3H, CH₃) 3,6 (l, 3H, NCH, CH₂) 3,83 (s, 3H, OCH₃) 4,90 (s, 1H, =CH) 5,00 (s, 1H, =CH)* 5,30 (s, 1H, =CH) 7,00 (m, 6H, HC=CHC₆H₄) 11 (l, 1H, NH) 15,8 (l, 1H, OH)
- 2e** 2,05 (s, 3H, CH₃) 3,82 (s, 3H, OCH₃) 3,70 (s, 2H, CH₂) 4,56 (d, 2H, NCH₂) 4,98 (s, 1H, =CH) 5,25 (s, 1H, =CH)* 5,40 (s, 1H, =CH) 7,30 (m, 11H, HC=CHC₆H₄, C₆H₅) 11,42 (l, 1H, NH) 15,80 (l, 1H, OH)

[a] s: singulet, d: doublet, l: large, m: multiplet. * forme minoritaire dioxo-3,5.

seules formes **2** et **2'**. Par ailleurs, nous avons constaté que la forme minoritaire **2'** qui existe dans une proportion de 20% après mise en solution dans du deutériochloroforme se stabilise dans le temps à 40%. Pour vérifier l'existence et la structure de ces deux formes nous avons soumis le composé **2d** à une étude en spectroscopie de rmn ¹³C.

Spectroscopie de rmn ¹³C.

Le spectre de **2d** découplé et étalé indique la présence de 30 raies au lieu des 36 attendues. Cette disparité est due à l'équivalence de certains carbones qui ont alors le même déplacement chimique; c'est le cas des quatre carbones non substitués du noyau aromatique qui résonnent en ne donnant que deux raies alors que ceux des méthyles du groupement isopropyle n'en donnent qu'une seule.

Cette remarque est valable pour les deux formes tautomères supposées et ainsi pour douze carbones nous n'avons que six raies de résonance.

Compte tenu de ces observations, nous avons pu attribuer toutes les raies de résonance des différents carbones du composé **2d**; l'interprétation totale du spectre est donnée dans le Tableau 5.

Tableau 5
rmn¹³C du composé **2d** [a]

ppm	attributions	ppm	attributions
18,22	C ₈ (m)	123,72	C ₂ (m)
18,60	C ₈ (M)	126,85	C ₁ (m)
23,25	C(CH ₃) ₂ (m)	128,29	C' ₂ et C' ₆ (M)
23,42	C(CH ₃) ₂ (M)	128,46	C _{1'} (M)
44,50	N-CH (m)	129,82	C' ₂ et C' ₆ (m)
44,62	N-CH (M)	133,36	C ₁ (M)
54,86	OCH ₃ (M)	143,34	C ₁ (m)
54,92	OCH ₃ (m)	159,73	C ₃ (M)
55,03	C ₄ (m)	161,19	C-OCH ₃ (m)
94,25	C ₆ (m)	161,66	C-OCH ₃ (M)
94,38	C ₆ (M)	172,96	C ₇ (m)
101,60	C ₅ (M)	167,28	C ₇ (M)
113,77	C _{3'} et C _{5'} (M)	187,75	C ₅ (m)
113,92	C _{3'} et C _{5'} (m)	189,48	C ₅ (M)
121,02	C ₂ (M)	195,13	C ₃ (m)

[a] deutériochloroforme; M: forme majoritaire; m: forme minoritaire.

Une étude plus approfondie du spectre couplé dans la zone où résonnent les carbones des groupements méthyles montre l'existence de plusieurs quadruplets [figure 1]:

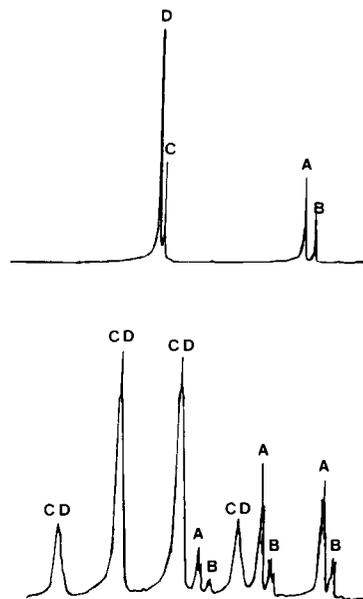


Figure 1. Spectre de rmn ¹³C de **2d** (découplé, couplé et étalé, carbones des groupements méthyles).

– deux [A et B] d'intensité différente et légèrement décalés correspondent aux carbones du groupement méthyle en position 7.

– un autre, qui en réalité en contient deux [C et D], est à attribuer aux carbones des méthyles du groupement isopropyle.

Ces quadruplets par leur dédoublement montre bien l'existence de deux formes isomères avec prédominance de l'une d'elles.

Ce résultat apparaît également lorsqu'on examine les signaux d'autres carbones et notamment ceux du CH et du OCH₃ [figure 2]:

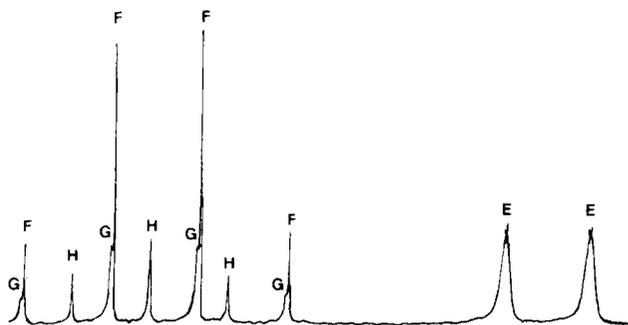


Figure 2. Spectre ^{13}C de **2d** (couplé, étalé, carbones des groupements CH, CH₂ et OCH₃).

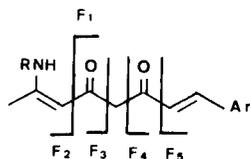
– le premier donne deux doublets confondus [E].
– le second fait apparaître deux quadruplets légèrement décalés [F].

Par contre, la présence d'un triplet non dédoublé à 55,03 ppm, attribué à un carbone d'un groupement CH₂, ne peut appartenir qu'à la forme minoritaire dione, ce qui est confirmé par l'intensité de ces raies.

Spectrométrie de masse.

Un élément supplémentaire à la structure proposée est apporté par l'étude de la fragmentation du composé **2** en spectrométrie de masse.

Ainsi, en faisant correspondre à chaque mode de fragmentation le fragment qui en résulte on obtient:



	2a	2b	2c	2d	2e
F ₁	173	203	—	—	—
F ₂	—	—	98	98	146
F ₃	98	98	126	126	174
F ₄	131	161	131	161	161
F ₅	103	133	103	133	133

Les valeurs théoriques retrouvées dans leur majorité dans le Tableau 2 permettent de déterminer la position du groupement amine.

Notons par exemple que les fragments F₁ ne sont pas observés pour **2c**, **2d** et **2e** mais la présence du fragment F₂ peut être invoquée à l'appui de la structure proposée.

Cette étude nous permet de montrer qu'en milieu neutre l'attaque nucléophile des amines primaires sur les cinnamoyl-3 pyrones-**2** **1** s'effectue sur le carbone 6 avec ouverture du cycle suivie d'une décarboxylation. Les composés ainsi obtenus **2a-e** sont tous originaux et comportent deux groupements carbonyles α,β insaturés. Ils constituent un squelette parfait pour accéder à de nouveaux hétérocycles azotés par condensation avec la phénylhydrazine (pyrazoline), l'urée et ses dérivés (pyrimidine).

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS. Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman IR 20. Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Riber Q.S.M. (70 eV, 0,5 mA10⁻⁵ à 10⁻⁶ Torr). Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés sur des appareils Varian T 60 ou EM 360, ceux en RMN ¹³C sur un appareil Bruker WM; le solvant employé est le deutériochloroforme et la référence interne le tétraméthylsilane.

Dioxo-3,5 méthylamino-7 phényl-1 octadiène-1,6 (**2a**).

La pyrone **1a** (0,01 mole) est versée dans 20 ml d'éthanol; à cette solution est ajouté 0,01 mole de méthylamine (40% dans l'eau). Le mélange est chauffé au reflux pendant une heure. On laisse au repos pendant 24 heures. Le produit solide est filtré puis recristallisé dans l'éthanol. La chromatographie sur couche mince avec révélation au réactif de Dragendorff a été utilisée pour confirmer la pureté du produit.

Amino-7 aryl-1 dioxo-3,5 octadiène-1,6 **2b**, **2c** et **2d**.

Pour la synthèse de ces trois composés, on applique le même mode opératoire avec les pyrones **1a** et **1b** en présence de méthylamine ou d'isopropylamine en milieu éthanolique.

Benzylamino-7 dioxo-3,5 p. méthoxyphényl-1 octadiène-1,6 **2e**.

Un temps de chauffage prolongé (3 heures) est nécessaire pour la formation de ce composé.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. P. Sedgwick et N. Collie, *J. Chem. Soc.*, **65**, 399 (1895).
- [2] C. S. Wang et J. P. Easterly, *Tetrahedron*, **27**, 2581 (1971).
- [3] M. Hamdi et V. Héroult, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **284**, 73 (1977).
- [4] A. K. Kiang, S. F. Tan et W. S. Wong, *J. Chem. Soc.*, 2721 (1971).
- [5] S. Castillo, H. Ouadahi et V. Héroult, *Bull. Soc. Chim. France*, 257 (1982).
- [6] K. Rehse, W. Schinkel et U. Siemann, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **313**, 344 (1980).
- [7] V. K. Mahesh et R. S. Gupta, *Indian J. Chem.*, **12**, 956 (1974).
- [8] S. K. Mohanty, R. Sridhar, S. Y. Padmanavan, S. Rao et A. S. Mitra, *Indian J. Chem.*, 1146 (1977).

English Summary.

The reaction of primary amines (methylamine, isopropylamine, benzylamine) in neutral medium, on 3-cinnamoyl-2-pyrones gave 7-amino-3,5-dioxo-1,6-octadienes **2**. The formation of these compounds is presumed to occur *via* nucleophilic attack of amines with a ring opening reaction followed by decarboxylation. Their structures were determined unambiguously by ¹H, ¹³C nmr spectroscopy, elemental analysis and mass spectrometry.