

à noyaux accolés en série pyrrolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*]pyridines

Marie Odile Monnet, Thierry Fauret, Vincent Levacher, Georges Dupas,

Jean Bourguignon* et Guy Quéguiner

Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, INSA-IRCOF,

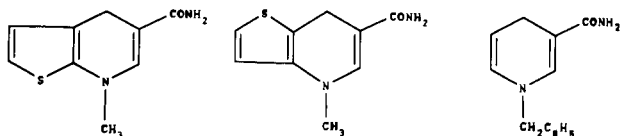
76130 Mont Saint Aignan, France

Reçu le 31 Mai 1988

Des dérivés pyrrolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*]pyridiniques précurseurs de modèles annelés du NADH ont été préparés. Plusieurs méthodes de construction d'un cycle pyridinique accolé ont été utilisées au départ de dérivés de l'amino-2 ou -3 pyrrole. Le passage aux structures dihydropyridiniques correspondantes a permis d'obtenir des réactifs modèles du NADH possédant une excellente réactivité et beaucoup plus stables que les modèles habituellement utilisés.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1029 (1989).

Les dérivés du dihydro-1,4 nicotinamide à noyaux condensés présentent l'avantage par rapport aux dérivés simples (par exemple le N. Benzyl dihydro-1,4 nicotinamide ou BNAH) d'être des modèles du NADH utilisables dans des conditions beaucoup moins rigoureuses. Ainsi les dérivés thiéno dihydropyridiniques possèdent une excellente réactivité dans des solvants non hyper secs. Dans les mêmes conditions le BNAH voit ses performances considérablement altérées par la présence de traces d'eau: celles-ci provoquent des réactions parasites qui détruisent le modèle [1] et font chuter les rendements.



Les modèles à structure thiéno dihydro pyridinique ont cependant, dans des conditions rigoureusement anhydres une réactivité légèrement inférieure à celle du BNAH. Il est probable que l'effet d'annélation par le cycle thiophénique diminue l'aptitude de la partie dihydronicotinamide à céder l'hydrogène qui est impliqué dans la réduction d'un substrat. L'effet électrodonneur du thiophène est insuffisant pour conférer aux modèles correspondants une réactivité équivalente à celle du BNAH. On peut penser par contre, que des modèles à structure pyrrolo dihydropyridine pourraient posséder une réactivité plus élevée, l'effet électrodonneur du cycle pyrrolique étant nettement supérieur à celui du cycle thiophénique [2].

Nous avons choisi d'accéder aux pyrrolopyridines précurseurs des modèles du NADH en accolant un cycle pyridinique portant un substituant carbamoylé (ou une fonction dérivée) à un cycle pyrrolique.

1) Obtention de pyrrolo[3,2-*b*]pyridines.

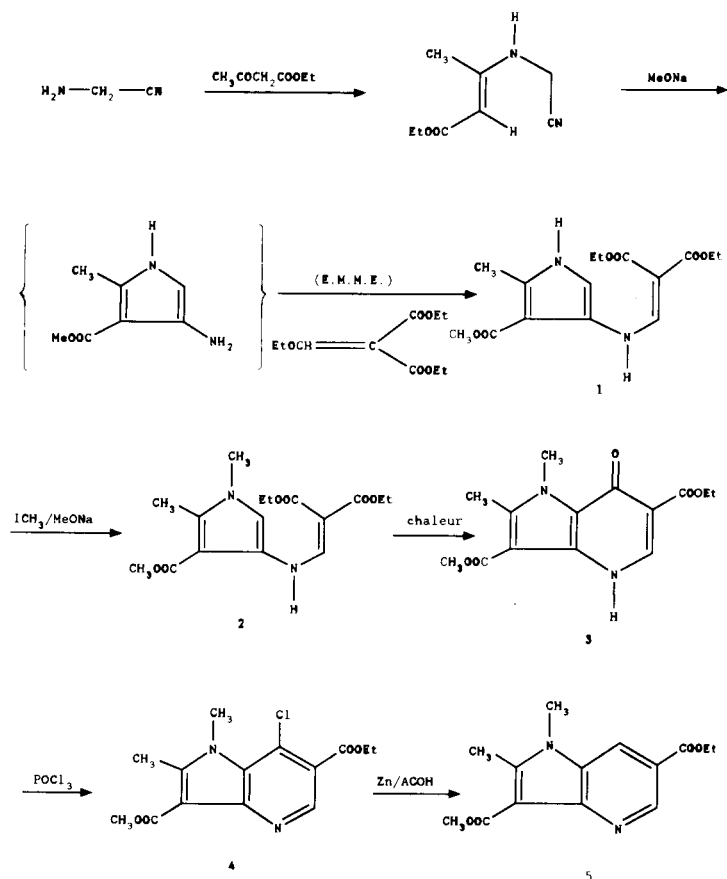
Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à cette série car nous pensons ultérieurement installer une

copule chirale sur l'atome d'azote du cycle pyrrolique, c'est à dire dans le voisinage immédiat du sommet d'où est transféré l'hydrogène impliqué dans une réduction avec un modèle du NADH.

La littérature fait mention de très peu de méthodes permettant de préparer des composés de ce type. Pour notre part nous avons fait réagir l'éthoxy méthylène malonate de diéthyle (EMME) sur un dérivé de l'amino-3 pyrrole. Ce dernier a été obtenu par la méthode de Bayomi et il n'est pas isolé car il est trop instable [3] (pendant la cyclisation l'ester éthylique est transformé en ester méthylique). La condensation sur l'EMME a lieu *in-situ*. L'étape délicate du procédé est la cyclisation permettant d'accéder à la pyrrolopyridone **3**. En utilisant le procédé décrit dans la littérature [3] la reproductibilité de cette étape est très aléatoire. Une étude détaillée sur produit sec a montré que la température minimum pour cette réaction était de 270°. Nous l'avons finalement réalisée dans l'oxyde de diphényle, dans lequel la pyridone **3** précipite, cependant que le produit non cyclisé **2** reste en solution. Il est à noter qu'il faut alkyler l'azote pyrrolique préalablement à la cyclisation, celle-ci échouant sur le dérivé **1** non *N*-substitué. Le passage à la diméthyl-1,2, carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine **5** se fait ensuite par les méthodes classiques (schéma 1).

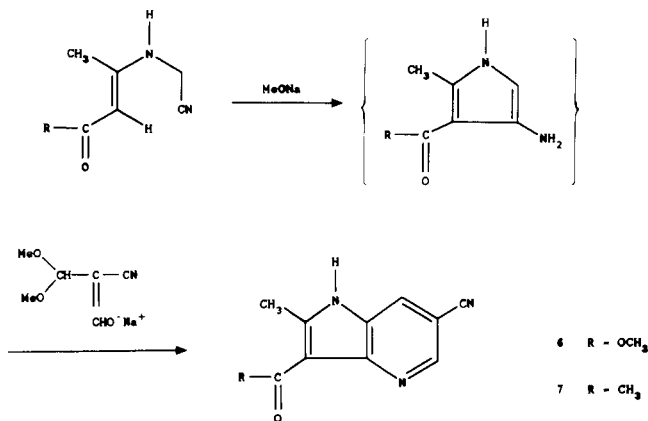
Les inconvénients de cette méthode sont évidents, aussi avons nous utilisé une autre voie pour accéder à des pyrrolo[3,2-*b*]pyridines. Celle-ci consiste à condenser un synthon, le diméthoxy-3,3 formyl-2 propionitrile (obtenu à partir du diméthoxy-3,3 propane nitrile commercial) sur une amine pyrrolique [4]. Les deux étapes de la réaction sont effectuées successivement et la méthode constitue un procédé "one-pot" permettant d'accoler aisément un cycle pyridinique portant un substituant nitrile (facilement transformable en amide) à un cycle aromatique pi-excédentaire. Nous l'avons appliquée au méthoxycarbonyl-3 (et à l'acétyl-3) méthyl-2 amino-4 pyrrole [5] que l'on fait réagir *in-situ* sur le synthon. Nous avons ainsi obtenu les pyrrolo[3,2-*b*]pyridines **6** et **7** avec de bons rendements et

Schéma 1



dans des conditions beaucoup plus faciles que celles nécessitées par la méthode à l'EMME. De plus cette méthode est utilisable sur des dérivés où le N-H pyrrolique est libre (ce qui permettrait plus tard de fixer une copule chirale).

Schéma 2

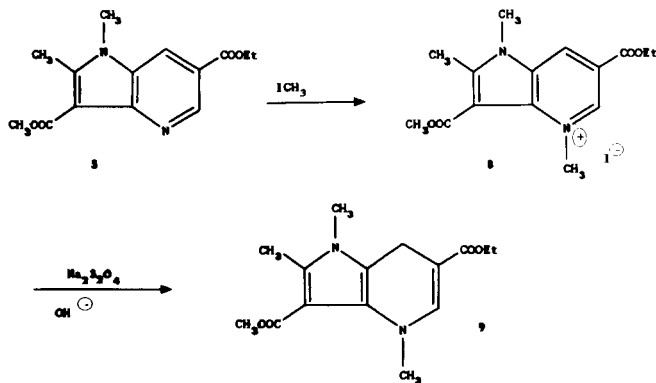


Passage aux structures pyrrolo dihydropyridines.

Les tentatives d'hydrolyse sélective de la fonction portée par le cycle pyridinique des dérivés 5 et 6 nous ont

conduit majoritairement aux diacides correspondants, même en utilisant dans le cas du dérivé 6 la méthode à l'eau oxygénée et à la soude réputée efficace pour transformer un nitrile en amide [6]. Nous avons décidé de transformer le diester 5 en dérivé dihydropyridinique, en partant du fait que des modèles du NADH tel que l'ester de Hantzsch sont utilisés en synthèse [7]. Le passage au sel de pyridinium puis la réduction régiosélective par le dithionite de sodium se font dans les conditions habituelles (schéma 3).

Schéma 3



Au départ du dérivé acétylé **7**, l'hydrolyse du groupement nitrile en amide **10** n'a pas posé de problème, non plus que la transformation en sel de pyridinium **11**. Par contre lors de la réduction par le dithionite de sodium en milieu basique, on observe que le proton porté par le pyrrole présente une certaine mobilité qui conduit à un anion, stabilisé sous forme du produit **12** [8]. Ce dernier a été mis en évidence par le fort blindage observé pour les protons de la pyridine par rapport aux déplacements chimiques des mêmes protons dans le produit **11**. De plus la vibration caractéristique du N-H a disparu dans le spec-

tre infra-rouge.

Nous avons mis à profit ce comportement du sel de pyridinium **11** pour alkyler l'azote pyrrolique, juste avant d'effectuer la réduction en dihydro pyridine. Nous avons opéré dans le DMF qui permet de réaliser la quaternarisation de l'azote pyridinique par l'iodure de méthyle, puis d'alkyler l'azote pyrrolique, toujours par l'iodure de méthyle, en présence d'hydrure de sodium. Le sel de pyridinium **13** est ensuite réduit sans difficultés en acétyl-3 carbamoyl-6 triméthyl-1,2,4 dihydro-4,7 pyrrolo-[3,2-*b*]pyridine **14**.

Schéma 4

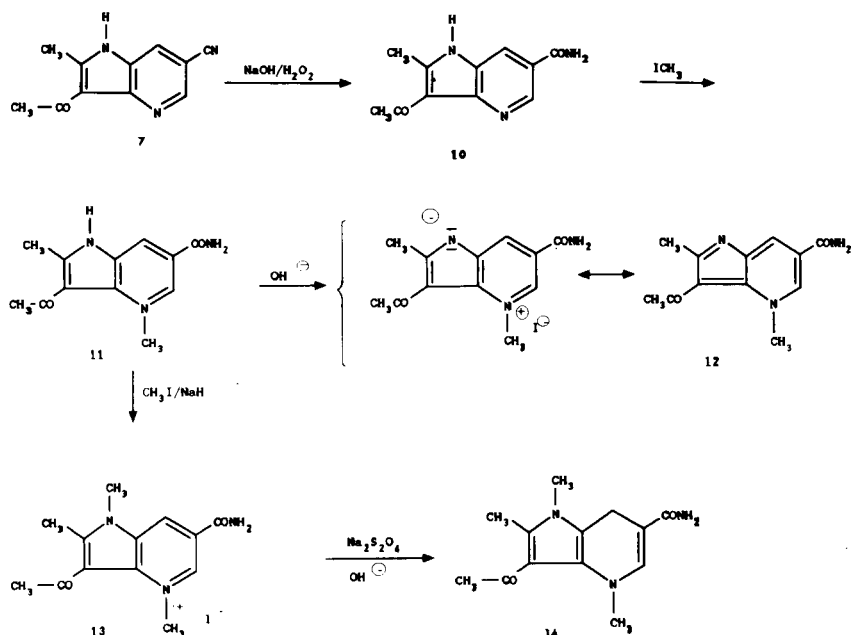
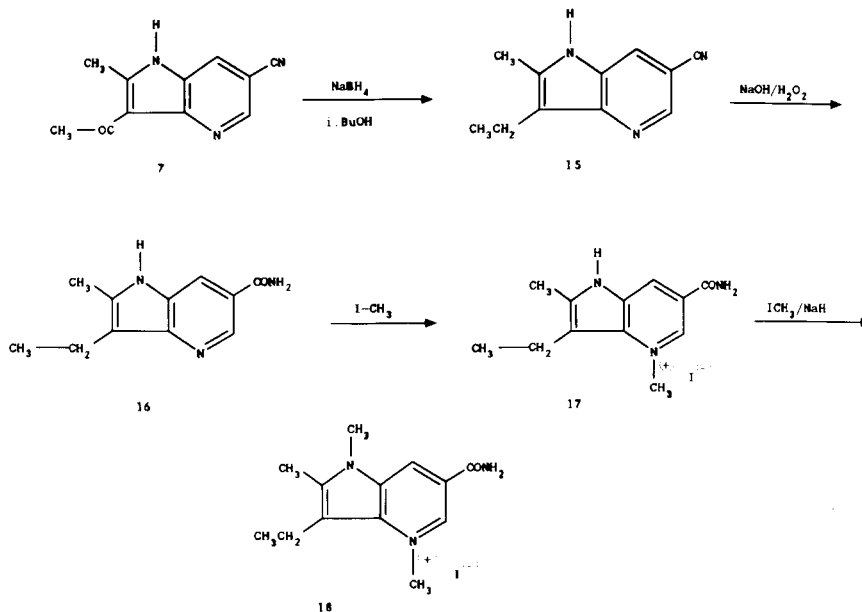


Schéma 5



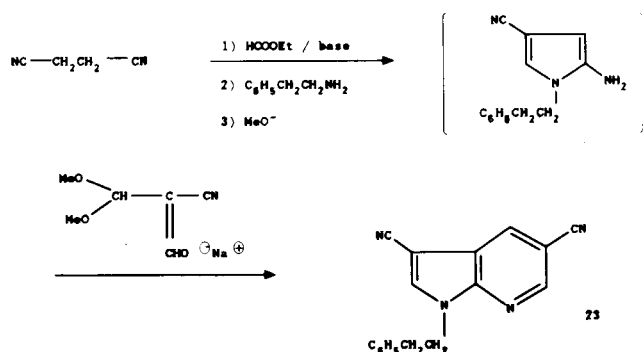
La présence d'un groupe carbonyle dans le modèle **14** est susceptible de perturber l'influence du magnésium dans l'établissement du complexe ternaire qui gouverne le transfert de l'hydrogène entre le modèle et un substrat. Il est, de plus, surtout susceptible de diminuer, à cause de son effet électroattracteur, l'aptitude du modèle à céder cet hydrogène. C'est pourquoi nous avons préparé le composé **15** par réduction sélective du groupe acétyle de **7** par le borohydrure de sodium [9]. Nous avons ensuite tenté de préparer la dihydropyridine correspondante en utilisant la même méthode que précédemment. Malheureusement la réduction du sel de pyridinium **18** conduit à un composé trop instable pour être isolé. Ceci semble indiquer que l'effet électrodonneur très élevé du cycle pyrrolique doit être atténué par la présence d'un substituant électroattracteur si l'on veut aboutir à une dihydropyridine accolée suffisamment stable.

II) Obtention de pyrrolo[2,3-*b*]pyridines.

Très peu de méthodes sont décrites dans la littérature pour accéder à des composés de ce type. Là encore, la stratégie consistant, à accoler un cycle pyridinique à un cycle pyrrolique impose de partir d'un amino-2 pyrrole stabilisé par un substituant électroattracteur. Nous avons utilisé la méthode de A. Brodrick et D. G. Wibberley [10] qui part de l'amino-2 cyano-4 pyrrole comme produit de départ. Par condensation avec l'EMME puis cyclisation on obtient la pyrrolo[2,3-*b*]pyridone **20**. La cyclisation est cette fois moins aléatoire que dans la série précédente. Elle conduit cependant à un produit qu'il faut transformer en deux étapes supplémentaires en dérivé **22** non substitué en 4 sur le cycle pyridinique.

Au départ du produit **22** nous verrons plus loin que nous n'avons pu quaternariser l'azote pyridinique. Il nous fallait disposer d'un dérivé portant, sur le cycle pyrrolique, un groupe phényléthyle moins encombrant que le groupe benzyle pour permettre l'attaque ultérieure de l'azote pyridinique (voir plus loin). Pour obtenir ce dérivé phényléthylé nous avons cette fois utilisé la méthode mettant en oeuvre le synthon décrit précédemment. Nous avons ainsi obtenu la dicyano 3,5-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine **23** selon une voie plus simple et plus rapide que celle conduisant au composé **22** (schéma 7).

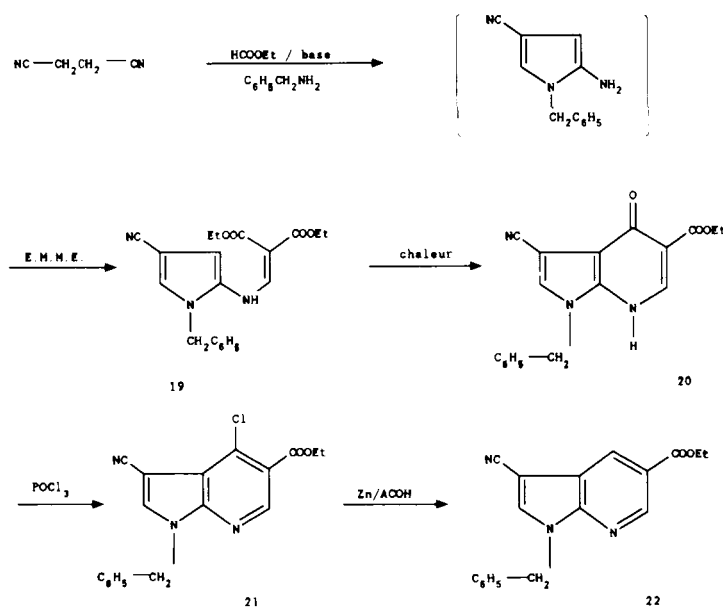
Schéma 7



Passage à la structure pyrrolo dihydropyridinique.

L'hydrolyse du groupe nitrile du composé **22** en amide conduit à **24** facilement par la méthode à la soude et à l'eau oxygénée. Par contre dans le cas du composé **23** cette même méthode a conduit à un mélange d'acides et d'amides difficilement exploitable. Nous avons préféré réaliser une hydrolyse totale en diacide **25** que nous avons

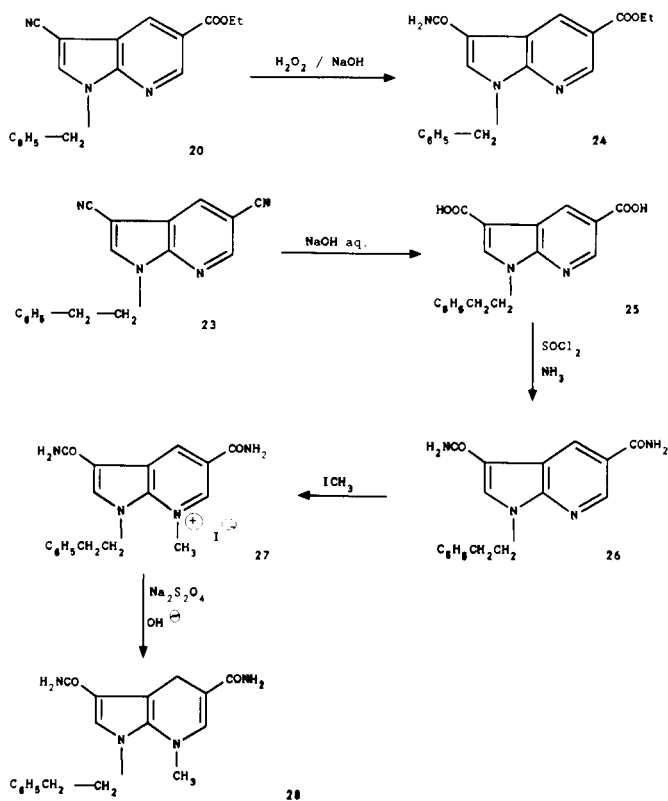
Schéma 6



ensuite transformé aisément en diamide **26** (schéma 8).

La quaternarisation du composé **24**, même en opérant avec des temps de réaction très longs n'a pas lieu. Il est probable que l'encombrement stérique engendré par le groupe benzyle porté par le cycle pyrrolique gêne l'accès à l'azote pyridinique et empêche la réaction d'avoir lieu. Un examen des modèles moléculaires montre que si on ajoute un atome de carbone supplémentaire le substituant phényle se retrouve plus éloigné de l'atome d'azote pyridinique. Effectivement nous avons observé qu'avec le composé **26** la quaternarisation avait lieu. Nous avons ainsi obtenu le sel de pyridinium **27** qui est ensuite transformé en phényléthyl-1 méthyl-7 dicarboxamide 3,5-dihydro-4,7 pyrrolo[2,3-b]pyridine **28**.

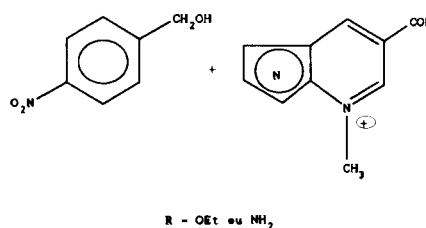
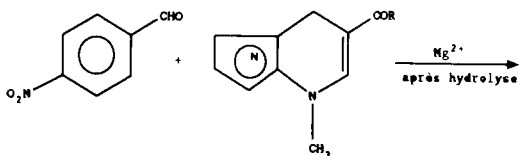
Schéma 8



III) Réactivité des modèles du NADH à structure pyrrolo[2,3-b]pyridine.

Nous avons effectué la réduction du para nitrobenzaldéhyde, substrat que nous utilisons habituellement pour tester la réactivité d'un modèle du NADH [1]. La réaction peut être représentée par le schéma ci-dessous:

Schéma 9

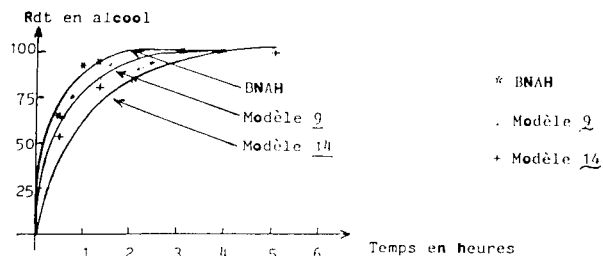


R - OEt ou NH₂

Les réductions ont lieu en présence de perchlorate de magnésium qui joue un rôle fondamental dans le transfert de l'hydrogène lorsqu'on réalise la réduction d'un substrat par un modèle du NADH [11]. Le magnésium est complexé à la fois par le substrat et par le modèle.

Avec le modèle **28** le rôle de cette complexation, qui est assurée par l'intermédiaire des fonctions amides, est particulièrement mis en évidence: il faut utiliser 2 équivalents de magnésium pour solubiliser convenablement le modèle dans l'acétonitrile. Dans ces conditions le modèle **28** possède un comportement particulier qui sera décrit plus tard.

Les modèles **9** et **14** ont donné les résultats représentés sur la courbe ci-dessous:



Conditions: température 65°, [Modèle], [Mg²⁺], [p.NBA] = 1/1/1 solvant CH₃CN.

On peut remarquer que les modèles **9** et **14** réduisent quantitativement le p.N.B.A. en 4 heures. Avec les modèles isostères en série thiéno[2,3]pyridinique le même résultat n'est atteint qu'après 8 heures [4]. Les modèles **9** et **14** possèdent une réactivité élevée, très voisine de celle du BNAH, mais avec ce dernier, il faut travailler en milieu hyper-sec [12]. Dans les conditions utilisées avec les modèles annelés ci-dessus la réactivité du BNAH est considérablement diminuée (rendement maximum de l'ordre de 70%). Les modèles du NADH à structure pyrrolo pyridinique semblent donc être des réactifs prometteurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées au laboratoire de micro-analyse de l'INSA. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 3 et les spectres de rmn sur un appareil varian EM 360L. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

En ce qui concerne les spectres de rmn les multiplicités de bande sont indiquées en utilisant les symboles habituels: d, doublet; t, triplet *etc.* Les constantes de couplage observées entre les protons α et γ des cycles pyrindiques sont d'environ 2 Hz. Quelques constantes particulières sont signalées. Les autres constantes possèdent les valeurs habituelles ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ par ex.).

D) Synthèse des pyrrolo[3,2-*b*]pyridines.

[(Méthyl-2 carbométhoxy-3)pyrrolyl-4] amino méthylène malonate de diéthyle (**1**).

Le (cyanométhylamino)-3 butène-2 oate d'éthyle est obtenu par la méthode de Tarzia et Panzone [5], au départ d'acéto-nitrile et d'acétoacétate d'éthyle. Neuf g (0,054 mole) de ce composé sont ajoutés à une solution de méthylate de sodium obtenue à partir de 1,5 g de sodium (0,065 mole) et 50 ml de méthanol. L'ensemble est chauffé 1 heure à reflux sous argon. Après refroidissement, on ajoute 4 ml d'acide acétique glacial, 13 ml d'éthoxyméthylène malonate de diéthyle (0,064 mole) (E.M.M.E.) et 50 ml de méthanol. Après une nuit de repos le composé **1** est isolé par filtration puis séchage, (rendement 70%), $F = 191^\circ$ litt [3], $F = 187\text{-}188^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1730 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 11,5 (d, J = 14, 1H, NH en 4), 8,2 (d, J = 14, 1H vinylique), 6,5 (s, 1H, H₂), 4,2 (q, 4H, CH₂ ester éthylique), 3,9 (s, 3H, CH₃ ester en 3), 2,5 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,3 (t, 6H, CH₃ ester éthylique).

[(Diméthyl-1,2 carbométhoxy-3)pyrrolyl-4]amino méthylène malonate de diéthyle (**2**).

Le composé précédent (6 g, 0,019 mole) en solution dans 40 ml de diméthylformamide est traité par une solution de méthylate de sodium obtenue à partir de 0,5 g de sodium (0,022 mole) et 15 ml de méthanol. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 1,8 ml d'iodure de méthyle (0,029 mole). L'ensemble est agité pendant 1 heure, puis versé dans 150 ml d'eau glacée. Le composé **2** est isolé après filtration et séchage, (rendement 65%), $F = 97^\circ$ litt [3], $F = 98,5\text{-}99,5^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1690 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 11,6 (d, J = 16, 1H, NH), 8,3 (d, J = 16, 1H, H vinylique), 6,5 (s, 1H, H₂), 4,3 (q, 4H, 2CH₂ ester éthylique), 3,9 (s, 3H, CH₃ ester en 3), 3,6 (s, 3H, CH₃ en 1), 2,5 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,4 (t, 6H, 3CH₃ éthylique).

Diméthyl-1,2 carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 oxo-7, dihydro-4,7 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**3**).

Une solution de 1 g du composé **2** (0,003 mole) dans 10 ml d'oxyde de diphényle est chauffée à 270° pendant 30 minutes sous argon. Après refroidissement, la solution est versée dans 100 ml d'éther de pétrole. Le précipité obtenu est filtré et séché, (rendement 40%), $F = 191^\circ$ litt [3], $F = 191\text{-}192^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1700 et 1680 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 8,3 (s, 1H, H₂), 4,4 (q, 2H, CH₂ ester en 6), 4,1 (s, 3H, CH₃ ester en 3), 3,9 (s, 3H, CH₃ en 1), 2,6 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,3 (t, 3H, CH₃ ester en 6).

Diméthyl-1,2 carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 chloro-7 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**4**).

Une solution de 3,1 g du composé **3** (0,011 mole) dans 75 ml de chlorure de phosphore est chauffée à reflux pendant 24 heures. Le réactif en excès est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 100 ml de chloroforme, puis neutralisé par de l'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé et le solide résiduel est séché, (rendement 97%), $F = 135^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1730 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm

8,9 (s, 1H, H₂), 4,4 (q, 2H, CH₂ ester), 4,1 (s, 3H, CH₃ en 3), 4,0 (s, 3H, CH₃ en 1), 2,8 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,4 (t, 3H, CH₃ ester en 6).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₅ClN₂O₂: C, 54,10; H, 4,86; N, 9,01. Trouvé: C, 53,92; H, 5,01; N, 9,4.

Diméthyl-1,2 carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**5**).

Un mélange de 3,2 g (0,010 mole) du composé **4** et de 0,1 g de zinc en poudre dans 35 ml d'acide acétique glacial est chauffé à 80° pendant 5 heures. La solution est refroidie sur bain de glace puis neutralisée par 150 ml d'une solution de soude 4M. On filtre le précipité qui est repris par du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite, elle aussi, par du dichlorométhane. Les phases organiques sont reprises, séchées, évaporées. Le solide résiduel est séché, (rendement 98%), $F = 182^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1710 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 9,2 (d, 1H, H₂), 8,1 (d, 1H, H₂), 4,4 (q, 2H, CH₂ ester en 6), 4,0 (s, 3H, CH₃ ester en 3), 3,8 (s, 3H, CH₃ en 1), 2,8 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,4 (t, 3H, CH₃ ester en 6). Ce produit n'a pu être obtenu analytiquement pur.

Méthyl-2 carbométhoxy-3 cyano-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**6**).

L'énoate du diméthoxy-3,3 formyl-2 propanonitrile est préparé à partir de 20 ml de diméthoxy-3,3 propanonitrile selon la méthode de R. Benoit [4]. (Ce composé est appelé synthon dans la suite).

Le (cyanométhylamino)-3 butène-2 oate d'éthyle (10 g, 0,059 mole) est traité par le méthylate de sodium comme décrit précédemment. Après refroidissement, on neutralise la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré. On ajoute alors 15,7 g (0,095 mole) du synthon ci-dessus, dissous dans 100 ml de méthanol légèrement acidifié par l'acide chlorhydrique. L'ensemble est porté une nuit à reflux, acidifié jusqu'à pH = 3-4 et remis une journée à reflux. Après neutralisation par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10% et évaporation du méthanol, le composé **6** est isolé par filtration. Le produit brut est purifié par chromatographie sur alumine neutre en éluant avec un mélange THF/méthanol (99/1), (rendement 53%), $F > 260^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2230 (C \equiv N), 1710 (C=O); rmn (DMSO-*d*₆): δ ppm 12,5 (m, 1H, NH), 8,6 (d, 1H, H₂), 8,1 (d, 1H, H₂), 3,8 (s, 3H, CH₃ ester en 3), 2,7 (s, 3H, CH₃ en 2).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃O₂: C, 61,39; H, 4,21; N, 19,53. Trouvé: C, 61,60; H, 4,41; N, 19,43.

Méthyl-2 acétyl-3 cyano-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**7**).

La (cyano méthylamino-4 pentène-3 one-2 est obtenue par la méthode de Tarzia et Panzone au départ d'acétoacéto-nitrile et d'acétylacétone [5].

La condensation de ce composé sur le synthon est conduite comme ci-dessus. Purification par chromatographie sur alumine neutre en éluant avec de l'acétate d'éthyle, (rendement 63%), $F > 250^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2220 (C \equiv N), 1640 (C=O); rmn (DMSO-*d*₆): δ ppm 8,6 (d, 1H, H₂), 8,1 (d, 1H, H₂), 2,7 (s, 3H, CH₃ acétyle), 2,6 (s, 3H, CH₃ en 2).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃O: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,09. Trouvé: C, 66,04; H, 4,41; N, 20,74.

Méthyl-2 éthyl-3 cyano-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**15**).

On met en solution 1 g (0,005 mole) du composé **7** dans 50 ml de butanol-2. On ajoute 150 mg de borohydrure de sodium (0,004 mole) et on porte à reflux pendant 3 heures. On laisse refroidir, on ajoute à nouveau 150 mg de borohydrure avant de porter à nouveau à reflux. L'opération est répétée plusieurs fois pendant 2 jours, l'évolution de la réaction étant suivie en C.C.M.

(Kieselgel Merk Art 5567, éluant: hexane-acétate d'éthyle, 3/2; Rf: **15**, 0,65; **7**, 0,35). Le mélange froid est ensuite dilué dans l'eau, le produit est extrait par du dichlorométhane, puis le solvant évaporé sous vide. Le composé **15** est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange hexane/acétate d'éthyle, 3/2, (rendement 80%), F = 211°; ir: ν cm⁻¹ 2220 (C≡N); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 8,5 (d, 1H, H_a), 8,0 (d, 1H, H_b), 2,4 (m, 2H, CH₂ éthyle), 2,3 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,1 (t, 3H, CH₃ éthyle).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃: C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69. Trouvé: C, 71,51; H, 5,64; N, 22,73.

II) Synthèse des pyrrolo[2,3-*b*]pyridines.

L' amino méthylènesuccinonitrile précurseur est obtenu selon la méthode de A. Brodrick et D. G. Wibberley [10] en faisant réagir le sel de potassium du formyl succinonitrile sur la benzylamine. L' amino-2 pyrrole correspondant est obtenu par cyclisation en milieu basique puis condensée *in situ* avec l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle pour conduire au composé **19** qui est cyclisé par chauffage dans l'oxyde de diphenyle. On obtient ainsi le benzyl-1 cyano-3 oxo-4 dihydro-4,7 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine carboxylate d'éthyle **20**, F > 250° [litt [19] F = 307°], ir: ν cm⁻¹ 1700 (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 8,7 (s, 1H, H_a), 8,45 (s, 1H, H_b), 7,25 (s, 5H, C₆H₅), 5,45 (s, 2H, CH₂Ph), 4,33 (q, 2H, CH₂ ester), 1,3 (t, 3H, CH₃ ester).

Benzyl-1 cyano-3 chloro-4 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine carboxylate d'éthyle (**21**).

On porte à reflux 1 g (0,003 mole) du composé précédent dans 25 ml de chlorure de phosphoryle fraîchement distillé, pendant 18 heures. Après refroidissement, on concentre sous vide puis le résidu est repris par 50 ml de chloroforme sec. On ajoute 1 g de d'hydrogénocarbonate de sodium, filtre et évapore le solvant. On obtient un solide brun que l'on recristallise dans un mélange acétate d'éthyle-hexane 1/3, (rendement 90%), F = 128°; ir: ν cm⁻¹ 2230 (C≡N), 1720 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 8,9 (s, 1H, H_a), 7,75 (s, 1H, H_b), 7,3 (s, 5H, C₆H₅), 5,5 (s, 2H, CH₂Ph), 4,45 (q, 2H, CH₂ ester), 1,10 (t, 3H, CH₃ ester).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₄ClN₂O₂: C, 63,62; H, 4,15; N, 12,36. Trouvé: C, 63,24; H, 3,86; N, 12,27.

Benzyl-1 cyano-3 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine carboxylate d'éthyle-5 (**22**).

Un mélange de 0,34 g (0,001 mole) du composé **21** précédent, 4 ml d'acide acétique glacial et 0,1 g de poudre de zinc est chauffé à 80° pendant 5 heures. La solution froide est traitée par une solution de soude 4N jusqu'à redissolution du précipité d'hydroxyde de zinc. On extrait par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée (rendement 70%), F = 120°; ir: ν cm⁻¹ 2230 (C≡N), 1720 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 9,1 (d, 1H, H_a), 8,7 (d, 1H, H_b), 8,33 (s, 1H, H_c), 7,35 (s, 5H, C₆H₅), 5,55 (s, 2H, CH₂Ph), 4,45 (q, 2H, CH₂ ester), 1,45 (t, 3H, CH₃ ester).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₅N₃O₂: C, 70,81; H, 4,94; N, 13,76. Trouvé: C, 70,80; H, 4,93; N, 13,47.

(Phényl-2 éthyl)-1 dicyano-3,5 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**23**).

La condensation de la phényl-2 éthylamine sur le sel de potassium du formyl succinonitrile est réalisée dans les conditions décrites précédemment [10]. L' amino-2 pyrrole correspondant est condensé *in situ* sur l'énolate du diméthoxy-3,3 formyl-2

propionitrile dans les conditions décrites habituelles. On obtient ainsi la (phényl-2 éthyl)-1 dicyano-3,5 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**23**), (rendement 59%), F = 128°; ir: ν cm⁻¹ 2230 (C≡N); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 8,70 (d, 1H, H_a), 8,4 (d, 1H, H_b), 7,55 (s, 1H, H_c), 6,9 à 7,45 (m, 5H, C₆H₅), 4,65 (t, 2H, CH₂), 3,2 (t, 2H, CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₂N₄: C, 74,98; H, 4,44; N, 20,57. Trouvé: C, 75,04; H, 4,48; N, 20,36.

(Phényl-2 éthyl)-1 dicarbamoyl-3,5 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**26**).

Une solution de 1 g (0,0037 mole) du dérivé **23** dans 10 ml d'éthanol est ajoutée à une solution aqueuse de soude à 25%. Le mélange est chauffé à 80° pendant 24 heures. Après refroidissement, on acidifie par de l'acide chlorhydrique 1N. Le diacide **25** est filtré puis recristallisé dans un mélange eau/méthanol, 1/3, (rendement 70%). Un g du diacide brut dissous dans 20 ml de chlorure de thionyle est porté à reflux pendant 12 heures. Après élimination des produits volatils, le résidu est repris par 20 ml de benzène, puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 25 ml de dichlorométhane. On refroidit à 5° et on fait barbotter de l'ammoniac pendant 10 minutes. Le diamide **26** est filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans un mélange eau/méthanol, 4/1, (rendement 60%), F > 250°; ir: ν cm⁻¹ 1650 (C=O); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 8,85 (d, 1H, H_a), 8,7 (d, 1H, H_b), 8,2 (s, 1H, H_c), 7,1 (s, 5H, C₆H₅), 4,5 (t, 2H, CH₂), 3,1 (t, 2H, CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆N₄O₂: C, 66,22; H, 5,19; N, 18,18. Trouvé: C, 65,69; H, 5,21; N, 18,02.

III Passage aux structures dihydro pyridiniques.

Cas des pyrrolo[3,2-*b*]pyridines.

Iodure de triméthyl-1,2,4 carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**8**).

On porte à reflux un mélange de 1,2 g (0,004 mole) du composé **5** et de 3 ml d'iodure de méthyle (large excès) dans 50 ml d'acétonitrile pendant 12 heures. Après élimination des produits volatils, le sel de pyridinium **8** est isolé avec un rendement de 93%, F = 202°; ir: ν cm⁻¹ 1710 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 9,3 (s, 1H, H_a), 9,0 (s, 1H, H_b), 4,8 (s, 3H, CH₃ en 4), 4,5 (q, 2H, CH₂ ester éthylique), 4,2 (s, 3H, CH₃ ester méthylique), 4,0 (s, 3H, CH₃ en 1), 2,9 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,5 (t, 3H, CH₃ ester éthylique).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₉IN₂O₄: C, 43,08; H, 4,58; N, 6,70. Trouvé: C, 43,01; H, 4,92; N, 7,01.

Triméthyl-1,2,4 carbométhoxy-3 carboéthoxy-6 dihydro-4,7 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**9**).

Une solution de 1,6 g (0,004 mole) de sel de pyridinium **8** dans 100 ml d'eau chaude est versée dans une solution de 4 g de dithionite de sodium (0,023 mole) et 5 g de carbonate de sodium décahydrate (0,017 mole) dans 40 ml d'eau. Après 15 minutes le composé **9** est isolé par filtration puis séché, (rendement 72%), F = 109°. Nota: Les dérivés dihydro pyridiniques sont difficilement purifiables en raison de leur instabilité. Nous avons en général vérifié que ces composés possédaient les caractéristiques spectrales attendues en enregistrant les spectres des produits bruts soigneusement séchés; ir: ν cm⁻¹ 1700 (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 7,2 (s, 1H, H_a), 4,2 (q, 2H, CH₂ ester éthylique), 3,8 (s, 3H, CH₃ ester méthylique), 3,7 (s, 2H, H_c), 3,4 (s, 3H, N-CH₃), 3,3 (s, 3H, N-CH₃), 2,4 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,2 (t, 3H, CH₃ ester éthylique).

Méthyl-2 acétyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**10**).

A une solution de 0,8 g du nitrile **7** (0,004 mole) dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 2 ml d'eau oxygénée (0,020 mole) à 30% et 0,5 ml d'une solution de soude 3*N* (0,06 mole) et on maintient à 40-50° pendant 10 heures. On neutralise alors avec de l'acide sulfurique 1*N*. Après centrifugation, le solvant est décanté puis le solide résiduel est lavé à l'eau froide, avant d'être séché, (rendement 70%), $F > 250^\circ$; ir: ν cm^{-1} 1685 et 1635 (C=O amide et acétyl); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 8,9 (d, 1H, H₅), 8,2 (d, 1H, H₇), 7,8 (m, 2H, NH₂ amide), 2,8 (s, 3H, CH₃ acétyl), 2,7 (s, 3H, CH₃ en 2).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃O₂: C, 60,82; H, 5,10; N, 19,34. Trouvé: C, 60,81; H, 4,84; N, 19,13.

Iodure de diméthyl-2,4 acétyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridinium (**11**).

On chauffe à 75° pendant 24 heures, une solution de 0,5 g d'amide (0,002 mole) **10** dans 5 ml de diméthylformamide et 2 ml d'iodure de méthyle (large excès). Après refroidissement on précipite le composé **11** par ajout d'éther. On filtre et sèche, (rendement 94%); ir: ν cm^{-1} 1680 et 1655 (C=O amide et acétyl); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,2 (d, 1H, H₅), 8,8 (d, 1H, H₇), 8,2 (m, 2H, NH₂ amide), 4,4 (s, 3H, N-CH₃), 2,85 (s, 3H), 2,7 (s, 3H). Ce produit n'a pu être obtenu analytiquement pur.

Iodure de triméthyl-1,2,4 acétyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridinium (**13**).

A une solution de 0,7 g du sel de pyridinium (0,002 mole) **11** dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,1 g d'hydrure de sodium à 50% (0,002 mole) et un excès d'iodure de méthyle. L'ensemble est agité 24 heures à température ambiante. Après ajout d'éther le précipité est filtré, puis séché, (rendement 100%); ir: ν cm^{-1} 1680 et 1660 (C=O amide et acétyl); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,2 (s, 2H, H₅), 8,1 (m, 2H, H₇), 4,3 (s, 3H, N-CH₃), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 2,85 (s, 3H), 2,7 (s, 3H). Ce produit n'a pu être obtenu analytiquement pur.

Triméthyl-1,2,4 acétyl-3 dihydro-4,7 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**14**).

Une solution de 0,7 g du sel de pyridinium (0,0017 mole) **13** dans 10 ml d'eau est ajoutée à une solution de 1,1 g de dithionite de sodium (0,0063 mole) et 1,3 g de carbonate de sodium décahydrate (0,0045 mole) dans 15 ml d'eau. L'ensemble est agité à l'abri de la lumière pendant 45 minutes. Le composé **14** est isolé par filtration puis séché, (rendement 67%); ir: cm^{-1} 1670 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 6,85 (s, 1H, H₅), 6,5 (m, 2H, NH₂ amide), 3,45 (m, 2H, H₇), 3,2 (s, 3H, N-CH₃), 2,9 (s, 3H, N-CH₃), 2,25 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

Méthyl-2 éthyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridine (**16**).

L'hydrolyse du nitrile **15** est réalisée dans les conditions décrites ci-dessus, (rendement 81%); ir: ν cm^{-1} 1660 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 8,7 (d, 1H, H₅), 8,0 (d, 1H, H₇), 7,6 (m, 2H, NH₂ amide), 2,6 (q, 2H, CH₂ éthyle), 2,3 (s, 3H, CH₃ en 2), 1,1 (t, 3H, CH₃ éthyle).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃N₃O: C, 65,01; H, 6,45; N, 20,67. Trouvé: C, 65,16; H, 6,75; N, 20,78.

Iodure de diméthyl-2,4 éthyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridinium (**17**).

La réaction est réalisée dans les conditions décrites précédemment, rendement quantitatif; ir: ν cm^{-1} 1680 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,0 (1H, H₅), 8,7 (d, 1H, H₇), 8,0 (m, 2H, NH₂ amide),

4,5 (s, 3H, N-CH₃), 2,7-2,5 (m, 5H, CH₂ éthyle et CH₃ en 2), 1,15 (t, 3H, CH₃ éthyl).

Iodure de triméthyl-1,2,4 éthyl-3 carbamoyl-6 pyrrolo[3,2-*b*]pyridinium (**18**).

Obtenu dans les mêmes conditions que le composé **13** (rendement quantitatif); ir: ν cm^{-1} 1680 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,0 (m, 2H, H₅ et H₇), 8,0 (m, 2H, NH₂ amide), 4,5 (s, 3H, N-CH₃), 3,9 (s, 3H, N-CH₃), 2,7-2,5 (m, 5H, CH₂ éthyl et CH₃ en 2), 1,15 (t, 3H, CH₃ éthyl).

Cas des pyrrolo[2,3-*b*]pyridines.Iodure de (phényl-2 éthyl)-1 dicarbamoyl-3,5 méthyl-7 pyrrolo[2,3-*b*]pyridinium (**27**).

On met en solution 1 g de diamide **26** (0,0033 mole) dans 10 ml de diméthylformamide à 80°. On ajoute 5 ml d'iodure de méthyle (large excès) et on maintient à reflux pendant 24 heures. On ajoute à nouveau 5 ml d'iodure de méthyle et on maintient le reflux pendant 2 jours. Le diamide **27** précipite par addition d'acétonitrile. On filtre, lave à l'acétonitrile et sèche, (rendement 80%), $F = 218^\circ$; ir: ν cm^{-1} 1680 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 9,40 (d, 1H, H₅), 9,0 (d, 1H, H₇), 8,30 (s, 1H, H₂), 7,15 (s, 5H, C₆H₅), 4,7 (m, 2H, CH₂), 4,6 (s, 3H, N-CH₃), 3,15 (m, 2H, CH₂).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₉N₄O₂: C, 48,00; H, 4,22; N, 12,44. Trouvé: C, 47,76; H, 4,13; N, 12,28.

(Phényl-2 éthyl)-1 dicarbamoyl-3,5 dihydro-4,7 méthyl-7 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**28**).

Une solution de 0,6 g de sel de pyridinium (0,0013 mole) dans 10 ml d'eau est additionnée à une solution de 1,6 g de dithionite de sodium (0,009 mole) et 2 g de carbonate de sodium décahydrate (0,007 mole) dans 20 ml d'eau. Le mélange est agité à l'abri de la lumière sous argon pendant 45 minutes. On amène alors à pH = 8 par de l'acide chlorhydrique 0,5 *N*. Le dérivé **28** est filtré, puis lavé abondamment à l'eau et séché, (rendement 90%), F avec déc 210° ; ir: ν cm^{-1} 1660 (C=O); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 7,2 (s, 5H, C₆H₅), 6,9 (s, 1H, H₅), 6,8 (s, 1H, H₂), 6,6 (m, 4H, NH₂ amide), 4,1 (m, 2H, CH₂), 3,5 (s, 2H, H₄), 3,2 (s, 3H, N-CH₃), 3,0 (m, 2H, CH₂).

BIBLIOGRAPHIE

[1a] J. Cazin, G. Dupas, J. Bourguignon et G. Quéguiner, *Tetrahedron Letters*, **27**, 2375 (1986). [b] J. Cazin, T. Trefouel, G. Dupas, J. Bourguignon et G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **44**, 1079 (1988).

[2] A. R. Katritzky, C. W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol 4, Pergamon Press, 1984, Chapter 2, p 39.

[3] S. M. Bayomi, K. E. Price et J. W. Sowell, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 83 (1985).

[4] R. Benoit, G. Dupas, J. Bourguignon et G. Quéguiner, *Synthesis*, 1124 (1987).

[5] G. Tarzia et G. Panzone, *Ann. Chim.*, **64**, 807 (1974).

[6] *Org. Synth.*, Coll Vol 2, p 586.

[7a] D. M. Stout et A. I. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 233 (1982). [b] S. Zehani et G. Gelbard, *Nouv. J. Chim.*, **10**, 511 (1986).

[8] R. E. Willette dans "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol 9, A. R. Katritzky et A. J. Boulton, eds, Academic Press, 1968, p 27.

[9] R. Greenhouse, C. Ramirez et J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **50**, 2961 (1985).

[10] A. Brodrick et D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1910 (1975).

[11] A. Ohno, S. Ushuda, "Mechanistic Models of Asymmetric Reductions", Lectures en Bio-organic Chemistry, édité par Springer-Verlag,

1986.

[12] P. Tintillier, G. Dupas, J. Bourguignon et G. Quéguiner, *Tetrahedron Letters*, **27**, 2357 (1986).

English Summary.

Pyrrolo[2,3-*b*] and [3,2-*b*]pyridines derivatives, precursors for

annelated NADH models have been prepared. Several methods for building a pyridinic annelated ring have been used starting from 2- or 3-aminopyrrole. The corresponding dihydropyridine structures leads to highly reactive NADH models compounds and are very much more stable than common models.