

NOUVELLE SYNTHÈSE UNIVOQUE D'AMINOPYRAZINES

Marc Lang et Jean-Pierre Fleury

Laboratoire de Chimie Organique Générale

Ecole Supérieure de Chimie - 68093 - MULHOUSE - F

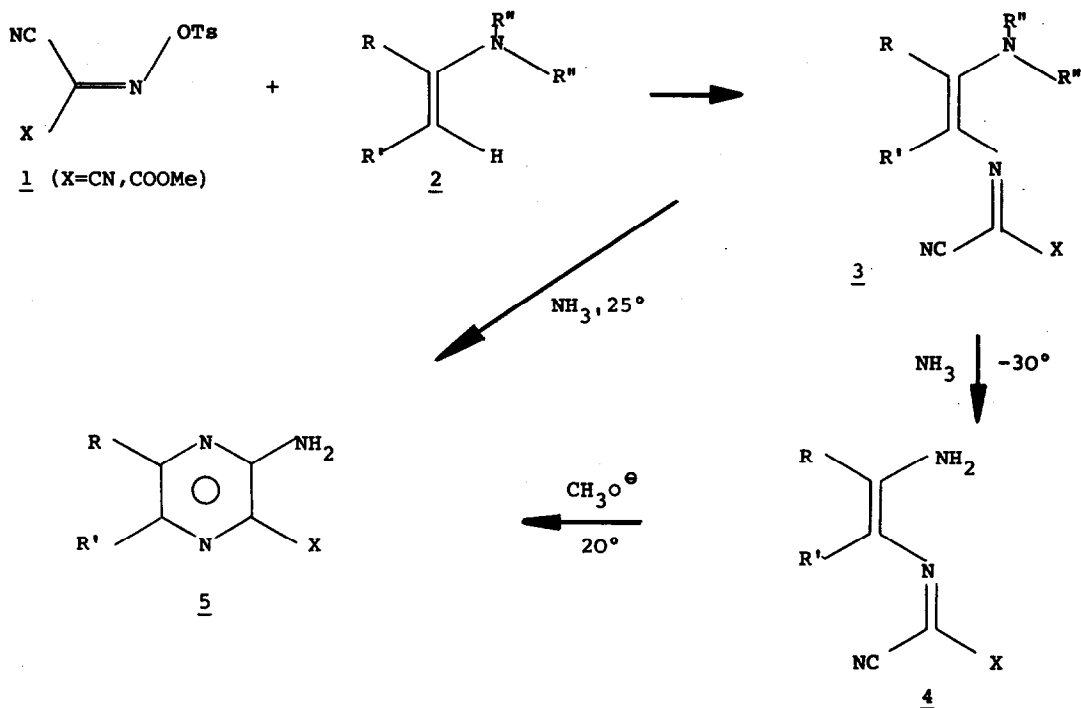
(Received in France 29 April 1974; received in UK for publication 7 October 1974)

Les aminopyrazines substituées présentent un grand intérêt par leurs propriétés pharmacodynamiques (1,2,3) (tuberculostatique, diurétique,...) et leur qualité d'intermédiaires dans la synthèse de ptéridines (4,5,6).

Les synthèses connues conduisent souvent difficilement à des pyrazines substituées de façon spécifique en 5 et 6 (7) ou nécessitent des produits de départ complexes et parfois délicats à mettre en oeuvre (5,6).

L'un d'entre nous (8) a récemment décrit la synthèse générale d'aza-2 butadiènes 3 à partir d'oximes tosylées 1 ($X = \text{CN}, \text{COOR}$) et d'énamines 2. Les structures 3 sont d'excellents produits de départ pour l'accès à des amino-2 pyrazines substituées de façon non ambiguë en position 5 et 6 et portant une fonction nitrile ou ester en position 3.

Ainsi, le traitement (9) de l'azadiène 3 ($R = \text{C}_6\text{H}_5, R' = \text{CH}_3, \text{NR}''_2 = \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}, X = \text{COOCH}_3$) par l'ammoniac en excès conduit à -30° à une substitution du groupement dialkylamino par un groupement NH_2 . L'azadiène 4 ($R = \text{C}_6\text{H}_5, R' = \text{CH}_3, X = \text{COOCH}_3$) est obtenu avec un rendement de 82 % (F : 145°).



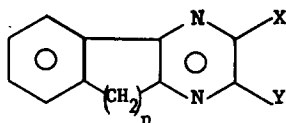
Les propriétés spectrales montrent l'analogie de structure des azadiènes 3 et 4 :

	IR (cm^{-1})	UV λ en nm (ϵ), EtOH
<u>4</u> (R = C_6H_5^- , R' = CH_3^- , X = COOCH_3)	2190 (\rightarrow CN) 1695 (\rightarrow COOR)	455 (31500)
<u>3</u> (R = C_6H_5^- , R' = CH_3^- , X = COOCH_3 , $\text{NR}''_2 = \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$)	2200 (\rightarrow CN) 1695 (\rightarrow COOR)	463 (37800)

Par ailleurs, l'analyse élémentaire, l'absorption IR à 3400 cm^{-1} et le spectre de R.M.N. sont en accord avec la structure 4 proposée.

La cyclisation de l'azadiène 4 ($R = C_6H_5$, $R' = CH_3$, $X = COOCH_3$) par le méthylate de sodium (10) conduit à la pyrazine 5 ($R = C_6H_5$, $R' = CH_3$, $X = COOCH_3$) avec un rendement de 75 % ($F : 162^\circ$). Les propriétés spectrales et l'analyse élémentaire confirment la structure 5. On constate en effet l'absence de la bande nitrile en I.R. et une absorption U.V. conforme à une structure pyrazine : λ max en nm (ϵ) : 372 (12090), 258 (15160). L'analyse élémentaire et le spectre de R.M.N. sont également en accord avec la structure 5 proposée.

Nous remarquerons que la position des substituants en 5 et 6 du cycle pyrazine est fonction de la structure du dérivé carbonylé conduisant à l'énamine de départ 2. Ainsi les tétralones-1 et -2 et les indanones-1 et -2 conduisent aux pyrazines tricycliques 6.

6Amino-2 pyrazines 5 et 6

	R	R'	X	Y	n	F°C	Rendement*
5a	C_6H_5	CH_3	$COOCH_3$			162	61
5b	C_6H_5	CH_3	CN			168	91
5c	C_6H_5	H	$COOCH_3$			230	56
5d	CH_3	$COOC_2H_5$	CN			191	50
5e	$-(CH_2)_4-$		CN			208	84
5f	$-(CH_2)_4-$		$COOCH_3$			156	49
5g	$-(CH_2)_6-$		CN			206	98
5h	$-(CH_2)_6-$		$COOCH_3$			169	52
6a			NH_2	CN	1	286	90
6b			CN	NH_2	1	257	67
6c			NH_2	CN	2	241	56**
6d			CN	NH_2	2	247	81

* en % molaire par rapport à l'azadiène 3** en % molaire par rapport à l'oxime tosylée 1 ($X = CN$)

Dans tous ces cas, les pyrazines possèdent les substitutions NH_2 et CN (respectivement COOR) nécessaires pour la synthèse de ptéridines. Nous donnons dans le tableau quelques exemples de pyrazines obtenues qui illustrent la généralité de la méthode. Dans la majorité des cas (5b, 5d-h, 6a-d) le dérivé aminé 4 n'a pas été isolé, la pyrazine se formant spontanément dans la transamination.

Bibliographie

- 1) "British Pharmaceutical Codex" p. 692, Pharmaceutical Press, Londres 1968.
- 2) S. Yoshida, Jap. Patent 6843 (1962), Chem. Abstr., 1963, 58, 13969.
- 3) C.O. Wilson, T.E. Jones, "American Drug Index" Pitman Medical Publ., Londres 1969.
- 4) A. Albert, D.J. Brown, G. Cheeseman, J. Chem. Soc., 1951, 474.
- 5) E.C. Taylor, K.L. Perlman, I.P. Sword, M. Séquin-Frey, P.A. Jacobi, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 6407.
- 6) E.C. Taylor, K.L. Perlman, Y.H. Kim, I.P. Sword, P.A. Jacobi, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 6407.
- 7) G.W.H. Cheeseman, E.S.G. Werstiuk, Advan. Heterocycl. Chem., 1972, 14, 99.
- 8) J.P. Schoeni, J.P. Fleury, Tetrahedron 1974, sous presse.
- 9) A. 3,13 g d'azadiène 3 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{NR}''_2 = \text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$, $\text{X} = \text{COOCH}_3$) dissous dans du chlorure de méthylène, on ajoute un excès d'ammoniac sous forme de solution dans le méthanol. Après 72 heures à -30° on recueille, après distillation des solvants sous vide, 1,98 g d'azadiène 4 correspondant ($F : 145^\circ$; recristallisation MeOH).
- 10) A 4 g d'azadiène 4 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{COOCH}_3$) dissous dans du chlorure de méthylène sec, on ajoute une solution contenant 0,9 g de méthylate de sodium dans du méthanol. Au bout de 15 mn, la cyclisation est terminée, et après distillation sous vide des solvants on récupère 3 g de pyrazine 5a ($F : 162^\circ$; recristallisation MeOH).