

INTRODUCTION DE CHAINES LATERALES ALKYLIDENIQUES EN POSITION 3 DE PYRIDAZINES

S. RESTLE et C.G. WERMUTH

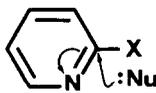
Laboratoire de Chimie Organique, Equipe de Recherche Associée
au C.N.R.S. - U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université
Louis Pasteur, 74, Route du Rhin 67400 ILLKIRCH GRAFFENSTADEN
FRANCE

Abstract - 3-Alkylidene dihydropyridazines are synthesized by coupling 3-thiomethylpyridazinium salts with active methylene compounds in the presence of K_2CO_3 in DMF.

Lors de la synthèse d'analogues structuraux de la minaprine (1,2) nous avons été confrontés au problème de l'introduction d'une chaîne carbonée en position 3 de diverses pyridazines. A notre connaissance la création d'une liaison carbone-carbone à ce niveau n'a été réalisée que dans le cas particulier de l'introduction d'une fonction nitrile (3). Toutes les autres synthèses de pyridazines-3 alkylées mettent en jeu des cyclisations avec des réactifs dans lesquels ce reste alkyle préexiste (4 - 8).

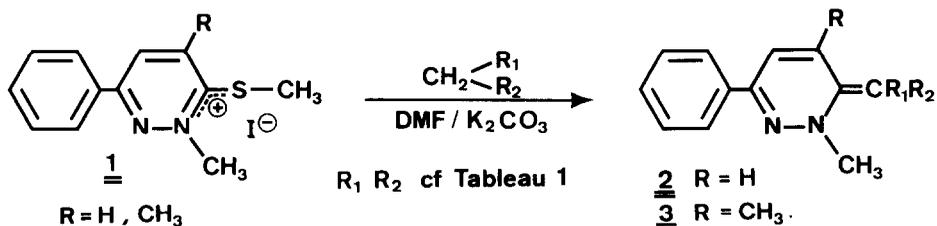
Nous proposons dans ce travail une méthode d'introduction à la fois souple et facile à mettre en oeuvre de restes carbonés fonctionnalisés par action de carboacides sur des iodométhylates de méthylthio-3 pyridazines.

Les substitutions nucléophiles des pyridazines portant un reste nucléofuge en position 3 sont relativement difficiles par rapport aux observations faites en série pyrimidique et pyridinique. En effet, l'attaque du reste nucléophile est contrariée par l'effet mésomère donneur de l'imine conjuguée voisine.



Nous avons pensé favoriser ces substitutions en quaternarisant l'azote en position 2 ce qui le rend déficient en électrons. Dans ce but nous avons utilisé des alkylthio-3 pyridazines quaternarisées qui possèdent un bon groupe nucléofuge et dont la synthèse à partir de pyridazines-thiones

est aisée (9). Effectivement l'action d'un équivalent d'iodométhylate de méthylthio-3 phényl-6 pyridazine 1 sur un équivalent d'un composé à méthylène activé en présence du système K_2CO_3 -DMF (10) conduit à température ambiante aux méthylène-dihydropyridazines correspondantes 2 et 3.

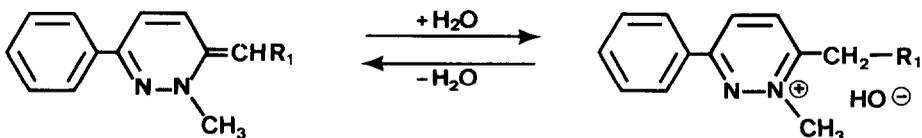


Ces composés se présentent sous la forme de cristaux intensément colorés en jaune ou en orange (Ex. : 2i λ max (log ϵ) 374 nm (4,54), 277 nm (4,17)).

Leurs constantes physicochimiques et les modalités de leur synthèse ont été rassemblées dans le tableau 1.

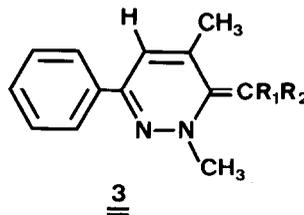
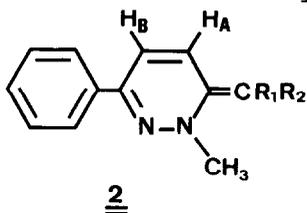
Nos résultats sont à comparer à ceux obtenus en série pyridinique par BOYD et EZEKIEL (11) qui ont condensé divers sels de N-méthylpyridines avec un large excès (1 : 100) de carboacides en présence d'éthylate de sodium. Le système K_2CO_3 -DMF que nous préconisons permet une réaction stoechiométrique et évite la compétition entre les anions éthylates et méthyléniques.

D'autre part, dans le cas où nous utilisons l'acétylacétone, l'acétylacétate d'éthyle ou la dibenzoyl-cétone comme méthylènes activés la substitution est accompagnée d'une déacylation (2c, 2f, 2i). Les méthylène-dihydropyridazines monosubstituées obtenues montrent en RMN un proton vinylique échangeable avec D_2O . Cette mobilité peut être expliquée par l'équilibre méthylène dihydropyridazine \rightleftharpoons hydroxyde d'alkyl-3 pyridazinium existant en solution aqueuse.



Les produits obtenus, notamment les composés 2c, 2f, devraient permettre la synthèse des carbaisostères de la minaprine.

Tableau 1



Méthylène de départ	Produits de réaction			Rdt	F	¹ H-RMN (ppm, CDCl ₃)		
		R ₁	R ₂			Système AB	δ N-CH ₃	
Malonitrile	<u>2a</u>	C ≡ N	C ≡ N	75 %	216°	ν=7,75 ν _A =7,85	4,40	
Malonate d'éthyle	<u>2b</u>	CO ₂ Et	CO ₂ Et	46 %	102°	ν=8,00 ν _A =8,45	3,90	
	<u>3b</u>	CO ₂ Et	CO ₂ Et	28 %	164°			4,40
Cyanoacétate d'éthyle	<u>2c</u>	C ≡ N	CO ₂ Et	54 %	122°	ν=8,30 ν _A =8,95	4,30	
	<u>3c</u>	C ≡ N	CO ₂ Et	32 %	124°			4,25
Acétylacétate d'éthyle	<u>2d</u>	COCH ₃	CO ₂ Et	30% ^β	112°	ν=8,10 ν _A =8,40	4,10	
	<u>3d</u>	COCH ₃	CO ₂ Et	36 %	158°			4,45
	<u>2e</u>	H	CO ₂ Et	35% ^β	90°			ν=8,05 ν _A =8,90
Acétylacétone	<u>2f</u>	H	COCH ₃	33 %	104°	ν=8,30 ν _A =9,30	3,70	
Cyanure de benzyle	<u>2g</u>	C ≡ N	C ₆ H ₅	16% ^α	174°	ν _A =7,80	4,20	
Dibenzoyl-méthanecétone	<u>2h</u>	COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	3% ^β	216°	ν _A =8,35	4,00	
	<u>2i</u>	H	COC ₆ H ₅	47% ^β	174°			ν _A =9,55
Cyanoacétamide	<u>2j</u>	C ≡ N	CONH ₂	66 %	228°	ν=8,35 ν _A =9,05	4,30	
	<u>3j</u>	C ≡ N	CONH ₂	61 %	206°			4,30

α Réaction menée au reflux du DMF pendant six heures

β Séparé par chromatographie sur gel de silice (hexane - acétate d'éthyle)

REFERENCES

- 1) C.G. WERMUTH et A. EXINGER, *Agressologie*, **13**, 2815 (1972).
- 2) H. LABORIT, M. BRUNAUD, J.M. SAVY, C. BARON, E. VALLEE, C. LAMOTHE, F. THURET, J.P. MUYARD et B. CALVINO, *Agressologie*, **13**, 291 (1972).
- 3) E. OCHIAI et I. NAKAYAMA, *J. Pharm. Soc. Japan*, **65**, 7 (1945).
- 4) W.L. MOSBY, *J. Chem. Soc.*, 3997 (1967).

- 5) P. BARANGER et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France, 704 (1957).
- 6) B.T. GILLIS et P.E. BECK, J. Org. Chem., 27, 1947 (1962).
- 7) Références supplémentaires : M. TISLER et B. STANOVNIK "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 9 éd. par A.R. KATRITZKY et A.J. BOULTON, Academic Press, New York et Londres, 1968, p. 211.
- 8) A. OHSAWA, T. UEZU et H. IGETA, Chem. Pharm. Bull., 26, 2428 (1978).
- 9) G.F. DUFFIN et J.D. KENDALL, J. Chem. Soc., 2789 (1959).
- 10) D.A. WHITE, Synthetic Comm., 7, 559 (1977).
- 11) G.V. BOYD et A.D. EZEKIEL, J. Chem. Soc. (C) 1866 (1967).

(Received in France 27 July 1979)