

NOUVELLE VOIE D'ACCES AU DIETHYLACETAL DE
L'AMINO-2 CYANO-3 FORMYL-5 PYRAZINE

Jean-Philippe MAYER et Jean-Pierre FLEURY

Laboratoire Associé au C.N.R.S. n°135

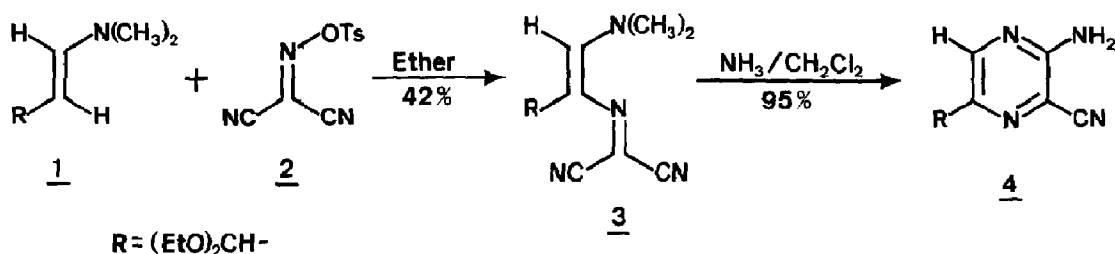
Ecole Nationale Supérieure de Chimie - 68093 MULHOUSE CEDEX - F

Abstract : An unequivocal two step synthesis of 2-amino-3-cyano-5-formylpyrazine diethylacetal, starting from dimethylaminoacrolein and O-tosylisonitrosomalondinitrile, is described. This pyrazine is a key intermediate for the preparation of folic acid and various analogues.

Le diéthylacétal de l'amino-2 cyano-3 formyl-5 pyrazine 4 est l'un des synthons possibles pour la préparation de la formyl-6 ptérine (1), elle-même intermédiaire-clé dans la synthèse de l'acide folique ou de ses analogues (2a,b) dont l'activité potentielle dans la chimiothérapie des cancers est bien connue. La voie d'accès à cette pyrazine proposée par E.C. Taylor et ses collaborateurs (1,3) nécessite six étapes, au départ d'amino-malodinitrile et de β -chloropyruv-aldoxime.

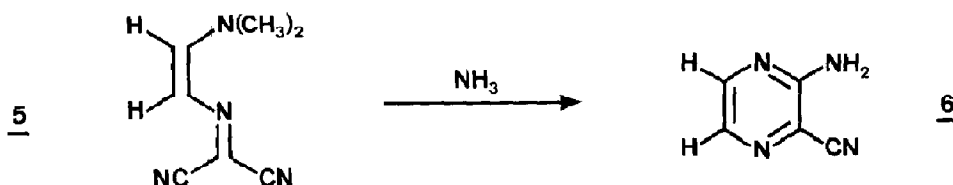
Nous avons récemment proposé l'utilisation de l'O-tosylisonitrosomalodinitrile 2 pour la synthèse univoque d'amino-2 cyano-3 pyrazines substituées (4,5,6). Nous décrivons ici l'obtention en deux étapes du diéthylacétal 4 de

l' amino-2 cyano-3 formyl-5 pyrazine par la même réaction. L'énamine 1 est facilement accessible à partir de diméthylaminoacroléine selon une variante du procédé décrit antérieurement par Jutz (7). Elle réagit sur l'oxime tosylée 2 dissoute dans l'éther sec pour fournir l'azadiène 3 (9). Le traitement de ce

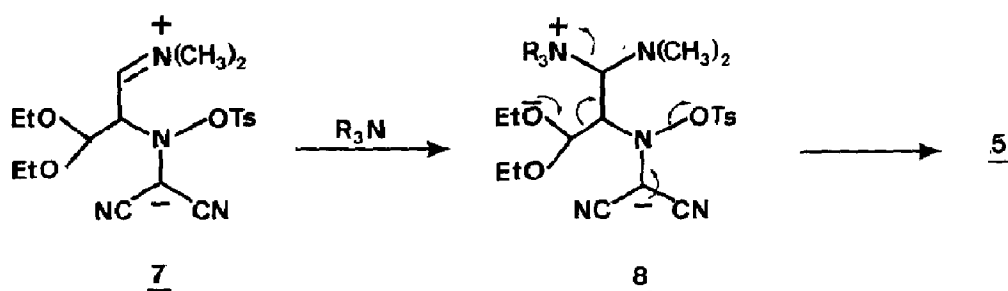


dernier par l'ammoniac conduit par transamination et cyclisation au diéthylacétal 4 (9) de la formylpyrazine souhaitée. Le passage ultérieur à la formyl-6 ptérine s'effectue dans des conditions déjà précisées dans la littérature (1).

Cette synthèse simplifie l'accès aux dérivés foliques, mais sa mise en oeuvre nécessite l'observation de conditions opératoires bien définies (8). En effet on constate, à côté de l'azadiène 3 qui reste soluble dans le milieu réactionnel étheré, la décantation d'une huile colorée. Celle-ci contient des quantités notables d'azadiène 5, qui conduit par traitement ammoniacal à l' amino-2 cyano-3 pyrazine non substituée 6.



L'apparition de cet azadiène 5 inattendu, responsable des faibles rendements de la première étape, s'explique de la manière suivante : l'intermédiaire zwitterionique 7, issu de l'addition de l'énamine 1 sur l'oxime tosylée 2 peut



réagir avec une molécule d'amine tertiaire. Le zwitterion 8 qui en résulte conduit par fragmentation à l'azadiène 5 observé.

L'existence de cette réaction parasite, particulière à l'énamine 1 et à son substituant acétalique, a les conséquences pratiques suivantes :

- 1) Il faut, dans la première étape, éviter l'utilisation d'une base d'appoint pour neutraliser l'acide p-toluène sulfonique formé. La pyridine, par exemple, diminue considérablement les rendements et nos meilleurs résultats en azadiène 3 ont été obtenus en utilisant deux équivalents d'énamine 1 par molécule d'oxime tosylée 2.
- 2) Il est nécessaire de choisir un solvant de réaction qui sépare les deux azadiènes 3 et 5. Le chlorure de méthylène étant solvant des deux espèces, fournit par transamination directe du milieu réactionnel un mélange des deux pyrazines 4 et 6, difficiles à séparer. L'éther, par contre, convient parfaitement dans la mesure où il dissout sélectivement 3.

Nous continuons nos travaux dans le sens suivant : minimisation de la formation d'azadiène 5 par utilisation d'énamines du type 1 encombrées (dérivés di-butylaminés par exemple), transamination de l'azadiène 3 par des amines primaires qui doit nous conduire à des pyrazones-imines et des alcoyl-8 formyl-6 ptérines.

Références et notes

- 1) E.C. TAYLOR, R.N. HENRIE II et R.C. PORTNOY, J. Org. Chem., 1978, 43, 736
- 2) a) E. KHALIFA, P.K. SENCUPTA, J.H. BIERI et M. VISCONTINI, Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 242
 b) Y. NAKAHARA, I. SEKIKAWA et S. KAKIMOTO, J. Heterocyclic Chem., 1073 (1975)
- 3) E.C. TAYLOR et T. KOPAYASHI, J. Org. Chem., 1973, 38, 2817
- 4) J.P. SCHOENI et J.P. FLEURY, Tetrahedron, 1975, 31, 671
- 5) M. LANG et J.P. FLEURY, Tetrahedron Letters, 3967 (1974)
- 6) D. CLERIN, A. LACROIX et J.P. FLEURY, Tetrahedron Letters, 2899 (1976)
- 7) Ch. JUTZ, R.M. WAGNER, A. KRAATZ et H.G. LÖBERING, Liebigs Ann. Chem., 874 (1975)
- 8) A 2,46 g (0,01 mole) d'oxime tosylée 2 dans 200 ml d'éther sec, on ajoute lentement (5 h) à 20°C, 3,46 g (0,02 mole) d'énamine 1 dans 40 ml d'éther sec. On laisse réagir pendant 12 heures. On sépare la phase étherée de l'huile colorée qui décanse, évapore l'éther, reprend le résidu solide par 250 ml d'éther de pétrole bouillant, décanse la solution à chaud. L'azadiène 3 brut (F : 100-101°C) cristallise à froid. Rdt : 1,05 g (42 %)
 A 1 g d'azadiène dans 40 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute 100 ml de chlorure de méthylène saturé d'ammoniac. Après une nuit (T° ambiante) on évapore le solvant. On obtient 0,820 g (92 %) de pyrazine brute (F : 120-121°C).
- 9) Caractéristiques de l'azadiène 3 : F : 106-107°C (éther de pétrole) ; UV (EtOH) $\lambda_{\max} (\epsilon) = 421 \text{ nm} (41200)$; IR (KBr) 2210 et 2185 cm^{-1} (-CN) ; $^1\text{H-RMN}/(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ $\delta/\text{TMS} = 7,5$ (H vinylique), 5,6 (H acétal), 3,5 (CH₃-N)
Caractéristiques de la pyrazine 4 : F : 126-127°C (éther de pétrole/benzène) UV(EtOH), $\lambda_{\max} (\epsilon) = 353 \text{ nm} (6850)$ et 250 (15850) ; IR (KBr) 2240 cm^{-1} (-CN) et 3180, 3230, 3410 cm^{-1} (NH₂) ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃), $\delta/\text{TMS} = 8,45$ (H arom.), 5,45 (NH₂), 5,4 (H acétal).

(Received in France 17 June 1980)