

Voie d'accès aux amino-6 cyano-3-1H-pyridones-2
 substituées en 5 par un groupement SR

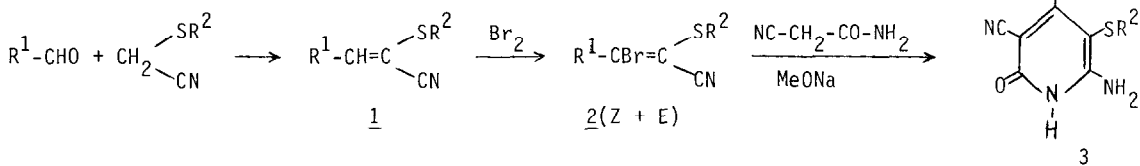
F. POCHAT

Laboratoire de Synthèse Organique - Université de Rennes I - Campus de Beaulieu
 35042 - RENNES CEDEX

The reaction with cyanacetamide of bromoderivatives 2, obtained from aldehydes, gives access to 6-amino-3-cyano-2 (1H) pyridones 3. A non cyclized intermediate was isolated; ¹³C NMR data are reported.

On ne connaît qu'un nombre restreint de voies d'accès aux amino-6 cyano-3-1H-pyridones-2 faisant appel à l'hétérocyclisation de la cyanacétamide avec les nitriles Ph-C(CN)=CH-OR et Ph-C(CN)=C(Me)-OR^(1,2,3) ou les dithioacétals Ar-C(CN)=C(SMe)₂, ces derniers conduisant aux dérivés thiométhylés en 4⁽⁴⁾.

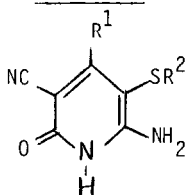
Nous voulons décrire une nouvelle méthode d'accès, à partir des aldéhydes, aux aminocyanopyridones 3 thioalkylées ou thioarylées en 5, composés pouvant servir éventuellement de point de départ pour la synthèse de médicaments antithrombotiques⁽⁵⁾.



Les dérivés 2 sont préparés avec des rendements de 80 à 95 % comme nous l'avons récemment montré⁽⁶⁾. Leur cyclisation avec la cyanacétamide par MeONa se fait avec de bons rendements sauf lorsque R₁ est un groupe encombrant (par exemple iso-Pr ou o-Cl-Ph) ou lorsque R₂ est aromatique (formation de résines).

Du point de vue pratique il suffit d'ajouter, au mélange agité vers 10° du dérivé bromé 2 (0,030 mole) et de cyanacétamide (0,040 mole) dans EtOH absolu (60 ml), du méthylate de sodium (0,075 mole), puis d'agiter 2 heures à reflux. Après évaporation du solvant, dissolution du résidu dans l'eau, et extraction à l'éther, l'addition de HCl à la solution aqueuse précipite la pyridone dissoute sous forme de sel de sodium.

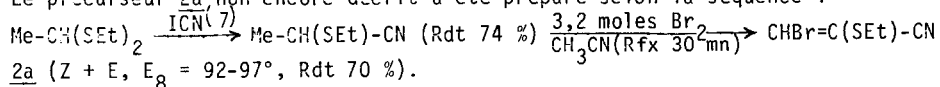
TABLEAU I

3

	R ¹	R ²	Rdt %	F(°C) ^{a)}	Solvant de recristallisation
<u>3a</u> ^{b)}	H	Et	91	270-271	MeCN
<u>3b</u>	Me	Me	78	321-323	Pyridine/MeOH
<u>3c</u>	Me	Et	80	288-290	MeOH
<u>3d</u>	iso-Pr	Et	22	283-285	MeOH
<u>3e</u>	n-Bu	Et	72	259-261	EtOH/H ₂ O
<u>3f</u> ^{c)}	Me	p-Br-Ph	53	338-340	Pyridine/MeOH/éther
<u>3g</u>	o-Cl-Ph	Et	15	346-348	MeCN
<u>3h</u>	Ph	Et	42	326-328	MeOH
<u>3i</u>	p-MeOPh	Et	42	321-323	MeCN
<u>3j</u>	p-Cl-Ph	Ph	20	312-314	MeCN

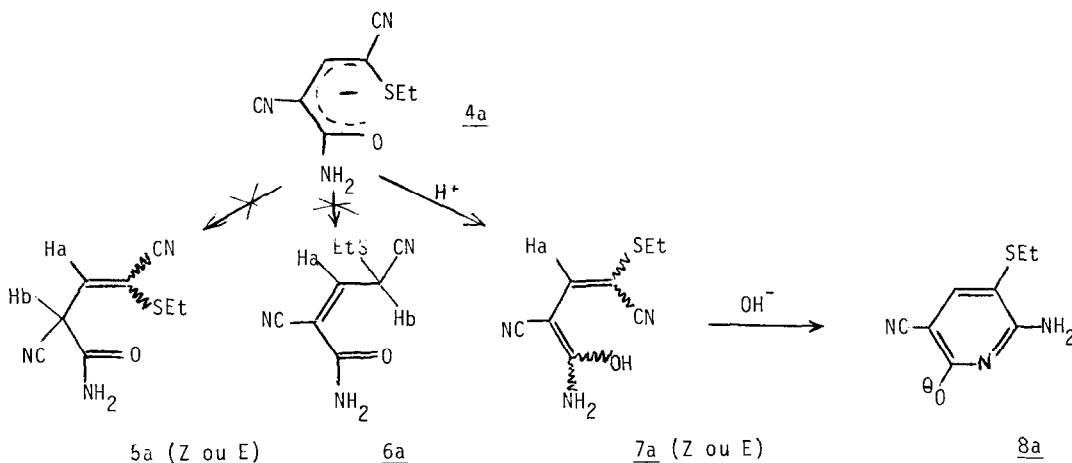
a) Fusion avec décomposition

b) Le précurseur 2a, non encore décrit a été préparé selon la séquence :



c) Le sel de Na de 3f, particulièrement peu soluble dans l'eau, peut précipiter au cours de l'extraction à l'éther. Filtré, après refroidissement, il est dissous dans l'eau bouillante avant acidification.

Mécanisme de la réaction : Dans le cas de la préparation de 3a, il est possible, en diminuant la proportion de méthylate (1,90 mole/mole 2a) d'obtenir en milieu méthanolique (reflux 1 heure), un intermédiaire correspondant vraisemblablement à la structure acyclique 7a. Il a pu être isolé (après évaporation de MeOH et addition d'eau) par acidification jusqu'à pH 5-6, saturation par NaCl et refroidissement à -5°. Le mélange de 7a et de NaCl ainsi précipité est purifié par dissolution dans l'acétone, filtration, évaporation, redissolution dans AcOEt et enfin précipitation sous forme pâteuse par Et₂O. Par trituration, la masse se transforme peu à peu en un solide cristallin, F = 118-123° (Rdt 80 %).



L'anion 4a résultant de la condensation en milieu basique peut donner par protonation 5a, 6a et 7a.

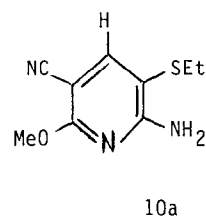
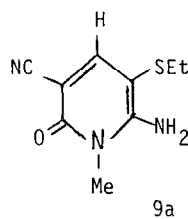
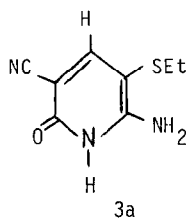
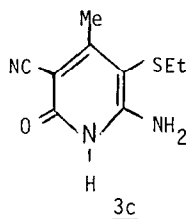
Les formules 5a et 6a ont été rejetées en raison de l'absence en RMN ^1H du couplage Ha-Hb et en RMN ^{13}C du couplage C-Hb. Une recristallisation de 7a dans AcOBu (bref reflux) donne une seule forme qui se transforme peu à peu en un mélange en équilibre de deux isomères probablement les 2 isomères pour lesquels SEt est en cis ou en trans par rapport à Ha (dans $\text{CD}_3\text{-CO-CD}_3$, équilibre au bout de 1h30 à 40° , instantané en présence d'une trace de HCl) avec apparition en RMN de nouveaux signaux (soulignés-spectres dans l'acétone d_6 , δ ppm/TMS) : $\delta = 7,46$ et 7,53 (Ha), 2,51 et 2,59 (CH_2S), 1,19 et 1,24 (Me), 5,9 (NH_2), 3,9 (OH) ; en IR (nujol), bandes $\text{C}\equiv\text{N}$ conjugués à 2207 et 2185 cm^{-1} .

L'addition de soude concentrée à une solution aqueuse de 7a donne rapidement un précipité du sel de sodium de la pyridone 8a.

Signalons qu'un intermédiaire n'a pu être isolé lorsque $\text{R}_1 = \text{Me}$ (à partir de 2b ou de 2c) : par diminution de la proportion de MeONa, on obtient uniquement la pyridone accompagnée d'une importante quantité d'éther d'énol $\text{R}^1\text{-C(OMe)=C(SEt)-CN}$.

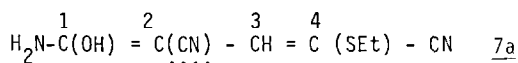
Structure des pyridones : Elle a été vérifiée par spectrographie de masse, infra-rouge ($\bar{\nu} \text{C}\equiv\text{N}$ vers 2225 cm^{-1} , $\bar{\nu} \text{C=O}$ et $\bar{\nu} \text{NH}_2$ vers 1675 et 1640 cm^{-1}) RMN ^1H (δNH_2 vers 8 et δNH vers 13 ppm). Une étude par RMN ^{13}C des pyridones 3c, 3a et des dérivés N-méthylé 9a et O-méthylé 10a de 3a confirme comme attendu la structure de pyridone-2 (et non d'hydroxy-2 pyridine) de ces composés.

TABLEAU II

RMN ^{13}C (DMSO ; δ ppm/TMS)

	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	$\text{C}\equiv\text{N}$	Me	S- CH_2	— CH_3
<u>3c</u>	160,11	87,24	163,32	91,03	156,57	117,87	20,48	28,74	14,13
<u>3a</u>	160,74	85,40	155,40	90,02	157,44	117,97		29,17	14,22
<u>9a</u> *	160,21	83,70	152,05	90,83	158,02	118,41	29,91	29,18	14,13
<u>10a</u> *	164,63	81,32	149,34	102,73	161,76	116,71	53,99	28,11	14,32

* 9a et 10a ont été préparés par action de Me_2SO_4 sur 3a, et séparés par chromatographie sur SiO_2 (éluants 50/50 : CHCl_3 + Et_2O puis CHCl_3 + MeOH) ; on obtient d'abord 10a F = 86-88°, Rdt 13 %, puis 9a, F = 182-183°, Rdt 66%.



	C_1	C_2	C_3	C_4	$\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{CN}}$	CN	S - CH_2	— CH_3
*	169,29	67,43	153,03	64,67	122,20	121,90	30,10	13,93
	169,43	68,60	150,45	66,37	124,04	125,94	29,91	13,79

* forme majoritaire à l'équilibre.

Nous remercions S. SINDBANHIT pour son assistance en spectrographie RMN ^{13}C .

Références :

- 1) B.H. CHASE et J. WALKER, *J. Chem. Soc.*, 3548 (1953).
- 2) J.A. MOORE et H.H. PÜSCHNER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 6041 (1959).
- 3) A. LORENTE et J.L. SOTO, *An. Quím.*, ser. C, **76**, 242 (1980).
- 4) R.R. RASTOGI, A. KUMAR, H. ILA et H. JUNJAPPA, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, p. 549,554 (1978).
- 5) J. ROCH et al. Brevet allemand, 1978, 2 643 753 ; *Chem. Abstr.*, **89**, 6322r (1978).
- 6) F. POCHAT, *Tetrahedron Letters*, 19 (1979).
- 7) F. POCHAT et E. LEVAS, *Tetrahedron Letters*, 1491 (1976).

(Received in France 20 June 1983)