

Synthèse de γ -lactames et de perhydro-1,2-pyridazin-3-ones polyfonctionnels.

H. AMRI*, M.M. EL GAIED*, T. BEN AYED* et J. VILLIERAS**

* Laboratoire de Chimie organique, Faculté des Sciences de Tunis - 1060 Tunisie.

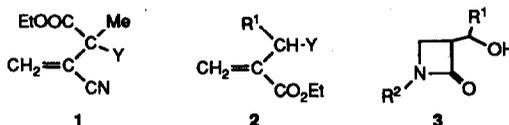
**Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS, Faculté des Sciences et des Techniques, F44072 Nantes Cedex 03-France.

Key Words : Amines, hydrazines, α -(hydroxyalkyl)acrylonitriles, conjugated addition, α,β -difunctionalized γ -butyrolactames, polyfunctionalized perhydro-1,2-pyridazin-3-ones.

Abstract : Direct condensation, in methanol, of primary amines on 2-(1-carbethoxy-1-hydroxyethyl)acrylonitrile yielded to α and β -functionalized γ -lactames 6(a-f). The same reaction with hydrazines gave perhydro-1,2-pyridazin-3-ones 7 and 8 when nitrogen is not dialkylated.

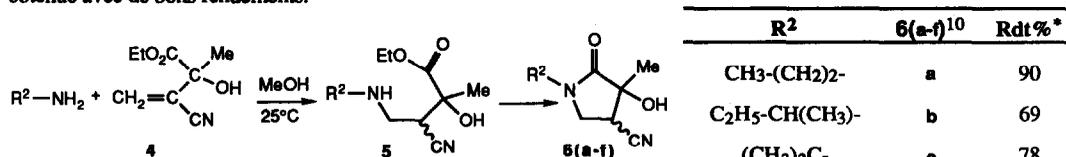
La remarquable réactivité des acrylates β -fonctionnels de type 1 a été maintes fois mise à profit, soit dans des réactions d'addition nucléophile conjuguée¹, soit dans des réactions d'addition électrophile² ou encore dans diverses synthèses³.

Dans le cadre d'un programme de synthèse de produits biologiquement actifs orienté vers les lactames, nous avons rapporté dans un premier article⁴, la mise au point d'une méthode simple pour préparer avec de bons rendements des β -lactames α -(1-hydroxy)alkylés 3 à partir d'acrylates β -hydroxyalkylés 2 (Y = OH).



Dans le même axe de recherche, nous proposons dans ce travail, la synthèse de γ -lactames α et β -fonctionnels et de perhydro-1,2-pyridazin-3-ones à partir de substrats du type 1 apparentés à 2.

Le 2-(1-carbéthoxy-1-hydroxyéthyl)acrylonitrile 4 (type 1 avec Y = OH), préparé selon la méthode de BASAVIAH et coll.⁵, est soumis, à température ambiante, à l'action d'un léger excès (1,1 éq.) d'amine primaire dans le méthanol. Une série de β -cyano- α -hydroxy- α -méthyl- γ -lactames 6 diastéréoisomères (environ 50/50) a été ainsi obtenue avec de bons rendements.

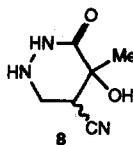
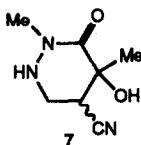
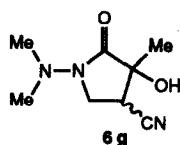


La formation de γ -lactames α et β -fonctionnels 6(a-f) fait intervenir deux réactions consécutives⁶ : addition conjuguée de l'amine primaire sur l'acrylonitrile polyfonctionnel 4 conduisant à l'intermédiaire 5 puis fermeture 5-exo-trig⁷ de 5 en pyrrolidin-2-ones 6(a-f). La vitesse de la réaction est influencée par la taille du groupe R² de l'amine. Elle est plus rapide quand celui-ci est cyclique.

R ²	6(a-f) ¹⁰	Rdt %*
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	a	90
C ₂ H ₅ -CH(CH ₃)-	b	69
(CH ₃) ₃ C-	c	78
c-C ₆ H ₁₁ -	d	80
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	e	98
pClC ₆ H ₄ -CH ₂ -	f	94

*Rdt en produits isolés

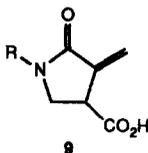
Nous avons par ailleurs testé sur l'acrylonitrile 4 l'action de quelques hydrazines ; elles ont révélé un comportement comparable à celui des amines primaires. Ainsi avec la *N,N*-diméthylhydrazine, seul l'atome d'azote non substitué est impliqué dans les deux processus d'addition et de cyclisation conduisant au γ -lactame 6. Par contre, dans les cas de la *N*-méthylhydrazine et de l'hydrazine non substituée, les deux atomes d'azote participent l'un, au processus d'addition conjuguée (atome d'azote le moins substitué), le second à la cyclisation uniquement de type 6-exo trig⁸ conduisant respectivement aux perhydro-1,2-pyridazin-3-ones 7 et 8.



Produit	Rdt %*
6 g	72
7	58
8	74

*Rds en produits isolés

La méthode que nous décrivons ici permet d'accéder à une nouvelle famille de γ -lactames polyfonctionnels précurseurs potentiels de composés à propriétés pharmacologiques intéressantes telles que les azasarkomycines 9⁹. D'autre part l'action des substrats polyamines sur les accepteurs de type 4 constitue une voie prometteuse pour accéder à d'autres systèmes hétérocycliques. Cet aspect est actuellement à l'étude.



Nous remercions le FNRST et le CNRS pour leur soutien financier.

Références et notes

- Amri, H. ; Rambaud, M. ; Villieras, J., *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 1-11 et références citées.
- Ben Ayed, T. ; Amri, H. ; El Galed, M.M., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9621-9628.
- Drewes, S.E. ; Roos, G.H.P., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670.
- Amri, H. ; El Galed, M.M. ; Ben Ayed, T. ; Villieras, J., *Tetrahedron Lett.* (Publication en cours).
- Basavaiah, D. ; Bharati, T.K. ; Gowriswari, V.V.L., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4351-4352.
- a) - Wu Yao-Hua ; Felkamp, R.F., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1519-1524
b) - Mansour, T.S. ; Jin, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 757-760.
- a) - Baldwin, J.E. ; Cutting, J. ; Dupont, W. ; Kruse, L. ; Silberman, L. ; Thomas, R.C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736-738.
b) - Pellaga, R. ; Pinza, M. ; Pifferi, G., *Synthesis* **1978**, 614-616.
- Baldwin, J.E. ; Reiss, J.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 77.
- Tarnchompoo, B. ; Thebtaranonth, C. ; Thebtaranonth, Y., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6675-6678.
- Les différentes structures des γ -lactames 6(a-f) purs ont été déterminées par spectrométries : IR, RMN¹H, RMN¹³C, SM et par analyse élémentaire.

11 - Mode opératoire type :

A un mélange de 2-(1-carbéthoxy-1-hydroxyéthyl)acrylonitrile 4 (3,38g, 20 mmol.) dans 3ml de méthanol absolu et agité magnétiquement, sont ajoutés à 0°C et à l'abri de la lumière (2,35g, 22mmol.) de benzylamine fraîchement distillée. Le mélange est ensuite abandonné à la température ambiante pendant 5 heures. Le solvant et l'éthanol formé sont chassés sous vide et le résidu obtenu est lavé à l'hexane (2x15ml). La recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol absolu, fournit le γ -lactame 6e cristallisé (4,51g, 98%).

IR (film): 1670 (C=O), 2260 (C≡N), 3260 (O-H).

RMN¹H(CDCl₃/TMS) : 1,56 (s), 3H ; 3-3,62 (m), 3H ; 4,46 (s), 2H ; 7,34 (m fin), 5H aromatiques.

RMN¹³C (DMSO-d₆/TMS) : 22,0 (CH₃) ; 35,6 (CH-CN) ; 45,2 (CH₂-CN) ; 73,4 (C-OH) ; 117,9 (CN) ; 127,5 ; 127,6 ; 128,6 ; 136,0 (5H aromatiques) ; 172,3 (CO).

SM (m/e) : 39 (16) ; 43 (39) ; 91 (100) ; 106 (17) ; 132 (9) ; 212 (32) ; 230 (M⁺, 25).

(Received in France 17 June 1992)