

VOIE D'ACCES ORIGINALE A DES ACETAMIDO-3 AMINO-4 (1H) PYRIDONES-2 PAR
 HYDROGENATION-REARRANGEMENT DES NITRO-3 AMINO-4 PYRIDINES

C. RIVALLE^a, E. BISAGNI^a, C. ROUSSEAU^{a,b} et A.L. CHARDON^{a,b}

^aLaboratoire de Synthèse Organique (GROSO CNRS), Institut Curie, Section de
 Biologie, Bât. 110, 91405 - ORSAY, FRANCE

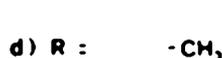
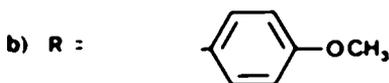
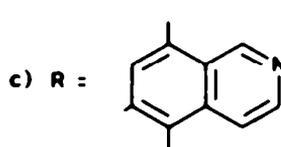
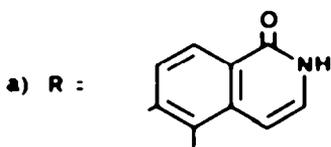
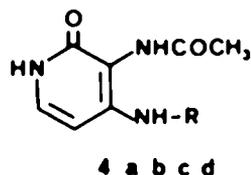
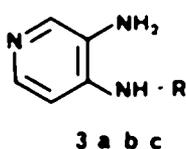
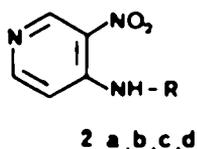
^bI.R.C.E.B.A., 28, rue de Téhéran, 75008 - PARIS, FRANCE

(Received in France 15 September 1983)

Abstract - 3-Nitro 4-alkyl (or aryl) amino pyridines were converted to
 3-acetamido 4-alkyl (or aryl) amino (1H) pyridine-2-ones by a catalytic
 hydrogenation-rearrangement in acetic acid medium.

Pour préparer le composé 1 dérivé de l'aza-9
 ellipticine 1 en vue d'études cliniques 2,
 nous avons été amenés à hydrogéner une quanti-
 té importante de l'arylamino-4 nitro-3 pyridi-
 ne 2a, dans l'acide acétique, en présence de
 charbon palladié. Cette réaction étant exo-
 thermique, la température du milieu réaction-
 nel s'est élevée à 60°C et nous avons alors
 isolé, à côté de l'amine 3a normalement atten-
 due, un sous produit que nous avons identifié
 comme étant l'acétamido-3 arylamino-4 (1H)-
 pyridone-2 4a.

S'agissant d'une transformation non décrite,
 nous avons étudié et cherché à optimiser la
 réaction mise en évidence à cette occasion.
 Pour cela nous avons plus particulièrement
 étudié l'hydrogénation de la p. méthoxy
 anilino-4 nitro-3 pyridine 2b ³ et avons fait
 varier trois facteurs : solvant, température
 et catalyseur. Dans le tableau ci-après sont
 résumés les conditions opératoires ainsi que
 les rendements enregistrés en produit de réduc-
 tion normale 3b et en produit issu du réarran-
 gement 4b.



Hydrogénation de <u>2b</u>					3b %	4b %
Catalyseur	Quantité en poids	Solvant	Température			
Pd/C 10 %	1/10	EtOH	20°	93	-	
" "	1/100	"	"	-	-	
" "	"	AcOH	"	66	29	
" "	2/100	"	80°	56	40	
Pd/C 5 %	1/100	"	"	47	51	
PtO ₂ -H ₂ O	1/10	"	20°	90	-	
Pt/C 5 %	1/100	"	85°	18	60	

Etant donné que deux réactions concurrentes peuvent avoir lieu à partir de l'hydroxylamine intermédiaire, la lecture de ce tableau suggère les observations suivantes :

1) L'acide acétique paraît nécessaire au réarrangement.

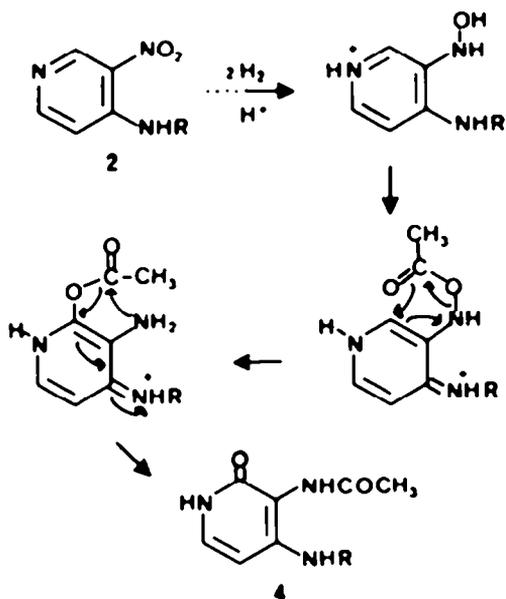
2) A température ambiante, la réduction normale est majoritaire ; sans doute beaucoup moins stable à température plus élevée, l'hydroxylamine (ou son ester acétique) conduit alors rapidement au produit réarrangé 4.

3) En diminuant la quantité de palladium sur le charbon ou en prenant un catalyseur connu pour donner plutôt l'hydroxylamine (platine sur charbon), le réarrangement est favorisé. Il est donc nécessaire pour avoir le meilleur rendement en produit réarrangé 4 de faire la réaction dans l'acide acétique, à 85°C, en présence d'une faible quantité (1/100 en poids) de platine sur charbon à 5 %.

Pour montrer la généralité de cette réaction, nous l'avons appliquée à la réduction des amino-4 nitro-3 pyridines 2a, 2c et 2g⁵. On obtient ainsi les acétamido-3 amino-4 (1H) pyridones-2 4a, 4c et 4d avec respectivement un rendement de 61 %, 64 % et 45 %.

Dans les deux derniers cas (c et d) nous n'avons pas cherché à isoler les produits "normaux" d'hydrogénation 3c et 3d. Cette réaction s'effectue très rapidement (temps total inférieur à 30'). Elle peut être rapprochée de la réduction du nitrobenzène en para et orthoaminophénols, elle-même effectuée en milieu acide (réaction dite de Bamberger)⁶.

A titre d'hypothèse, en tenant compte du solvant "acide acétique" et de la forte basicité des amino-4 pyridines, nous proposons le mécanisme réactionnel suivant :



Ce mécanisme fait intervenir comme intermédiaires des hydroxylamino-3 pyridines dont l'apparition dans le milieu réactionnel s'explique de manière logique. A notre connaissance, aucune hydroxylamino-3 pyridine n'a été signalée dans la littérature.

Ce réarrangement présente un intérêt en synthèse. En effet, il nous a déjà permis, à partir de l'intermédiaire 4a, d'accéder à des pyrido [3',4':4,5] -pyrrolo [2,3-g] isoquinoléines disubstituées en 1,10 que nous décrivons ultérieurement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN 1H ont été enregistrés sur un spectromètre à impulsions Varian XL 100 dans le service de

Mr. J.M. Lhoste (Institut Curie à Orsay) que nous remercions à cette occasion.

Les nitropyridines 2a-d et aminopyridines 3a, c, d ont été préparées ou décrites selon les références suivantes : 2a, 3a¹ ; 2b³ ; 2c, 3c⁴ ; 2d⁵.

Hydrogénation-réarrangement des nitropyridines 2.

À une solution de la nitropyridine 2 dans l'acide acétique (1 g dans 100 ml) on ajoute 10 mg de Pt/C à 5 % et le mélange est agité à 80-85° sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier (temps de réaction inférieur à 30 mn). Après avoir filtré le catalyseur, la solution acétique est évaporée à sec. Le résidu est alors repris dans l'eau. Pour les pyridines 2a et 2b l'insoluble solide est essoré pour donner respectivement 4a et 4b. La neutralisation par l'ammoniaque de la phase aqueuse fournit les amino-3-pyridines 3a¹ et 3b que l'on purifie par recristallisation.

Pour les pyridines 2c et 2d la phase aqueuse homogène est alcalinisée par l'ammoniaque et le précipité solide essoré fournit après recristallisation les pyridines 4c et 4d.

Méthyl-5-acétamido-3-oxo-2-(1H)pyridylamino-4-6-isoquinoléine-(2H)-one-1 4a.

Recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaunes $F > 280^\circ$. $\text{nm}^1\text{H}\delta$: 2.08 (s, 3H, CH₃, CO), 2.33 (s, 3H, CH₃-5), 5.725 (d, 1H, H-5', J_{5',6'} = 7.2 Hz), 6.51 (d, 1H, H-4', J_{4',3'} = 7.5 Hz), 7.11 (d, 1H, H-6', J_{6',5'} = 7.2 Hz), 7.15 (d, 1H, H-7, J_{7,8} = 8.7 Hz), 7.17 (d, 1H, H-3, J_{3,4} = 7.5 Hz), 7.92 (s, 1H, ech. lent., H-1'), 8.03 (d, 1H, H-8, J_{8,7} = 8.7 Hz), 9.14 (s, 1H ech., NHAC), 10.5 (s large, 1H, NH). Anal. calc. pour C₁₇H₁₆N₄O₃·2H₂O : C, 56.66 ; H, 5.59 ; N, 15.55 ; trouvé C, 56.88 ; H, 5.52 ; N, 15.30.

(Méthoxy-4-anilino)-4-acétamido-3-(1H)pyridone-2 4b.

Recristallise dans le méthanol, $F = 216^\circ$. $\text{nm}^1\text{H}\delta$: 2.02 (s, 3H, CH₃CO), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.79 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 7.5 Hz), 6.97 (2xd, 4H, H benz.), 7.07 (d, 1H, H-6), 7.61 (s large, 1H, NH aniline), 8.79 (s large, 1H, NH COCH₃), 10.93 (s large, 1H, H-1). Anal. calc. pour C₁₄H₁₅N₃O₃·H₂O : C, 57.72 ; H, 5.88 ; N, 14.43 ; trouvé C, 58.08 ; H, 6.03 ; N, 14.39.

Acétamido-3-(diméthyl-5,8-isoquinoléinylamino-6)-4-(1H)pyridone-2 4c.

Recristallise du dioxanne en cristaux jaunes, $F = 222^\circ$. $\text{nm}^1\text{H}\delta$: 2.07 (s, 3H, CH₃-CO), 2.43 et 2.69 (2s, 2x3H, CH₃-1' et 4'), 5.68 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 7.5 Hz), 7.10 (d, 1H, H-6, J_{6,5} = 7.5 Hz), 7.20 (s large, 1H, H-7'), 7.95 (d, 1H, H-4', J_{4',3'} = 6.0 Hz), 8.00 (s large, 1H ech, H-1), 8.51 (d, 1H, H-3', J_{3',4'} = 5.9 Hz), 9.16 (s large, 1H ech, NH-COCH₃), 9.33 (s, 1H, H-1'), 11.2 (s large, 1H, NH). Anal. Calc. pour C₁₈H₁₈N₄O₂·H₂O : C, 63.81 ; H, 5.92 ; N, 16.46 ; trouvé C, 64.16 ; H, 5.92 ; N, 16.33.

Acétamido-3-méthylamino-4-(1H)pyridone-2 4d.

Recristallise du méthanol, $F = 261^\circ$. $\text{nm}^1\text{H}\delta$: 2.77 (d, 3H, CH₃-NH, J_{CH₃-NH} = 5 Hz), 5.72 (q, 1H, NH-CH₃), 5.85 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 7.3 Hz), 7.14 (d, 1H, H-6), 8.49 (s large, 1H, NH-COCH₃), 10.75 (s large, 1H, H-1). Anal. calc. pour C₈H₁₁N₃O₂·H₂O : C, 48.23 ; H, 6.58 ; N, 21.10 ; trouvé C, 47.97 ; H, 6.65 ; N, 20.84.

(Méthoxy-4-anilino)-4-amino-3-pyridine 3b.

L'hydrogénation de 1,25 g de la nitropyridine 2b dans 100 ml d'éthanol absolu en présence de 125 mg de Pd/C 10 % fournit après recristallisation dans le xylène 1 g (R = 93 %) des cristaux jaunes correspondant à la formule 3b. $F = 171^\circ$. $\text{nm}^1\text{H}\delta$: 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.75 (s large, 2H, NH₂), 6.66 (d, 1H, H-5, J_{5,6} = 5.2 Hz), 6.99 (dxd, 4H, H benz.), 7.21 (s large, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, H-6), 7.88 (s, 1H, H-2). Anal. calc. pour C₁₂H₁₃N₃O : C, 66.95 ; H, 6.09 ; N, 19.52 ; trouvé C, 67.04 ; H, 6.10 ; N, 19.24.

REFERENCES

1. C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J.M. Lhoste, J. Chem. Soc. Perkin I, 142 (1979).
2. M. Marty, C. Jasmin, P. Pouillart, C. Gisselbrecht, G. Gouvela et H. Magdelenat, Réunion A.S.C.O. 1981, Abstract 3496.
3. M.G.W. Bell, W. Day et A.T. Peters, J. Chem. Soc. (C) 132 (1967).
4. C. Rivalle, C. Ducrocq et E. Bisagni, J. Chem. Soc. Perkin I, 138 (1979).
5. O. Bremer, Annalen, 518, 274 (1935).
6. P. Rylander, "Catalytic hydrogenation in organic Syntheses" 1979, p. 115, Acad. Press.