

ETUDE DE L'ISOMERIE DE N-(OXO-2-(1H)-PYRIDYL-6)AMINOMETHYLENE
 CYANACETATES, ET DE LEUR CYCLISATION EN PYRIDO[1,2-a] PYRIMIDINES

Francis POCHAT

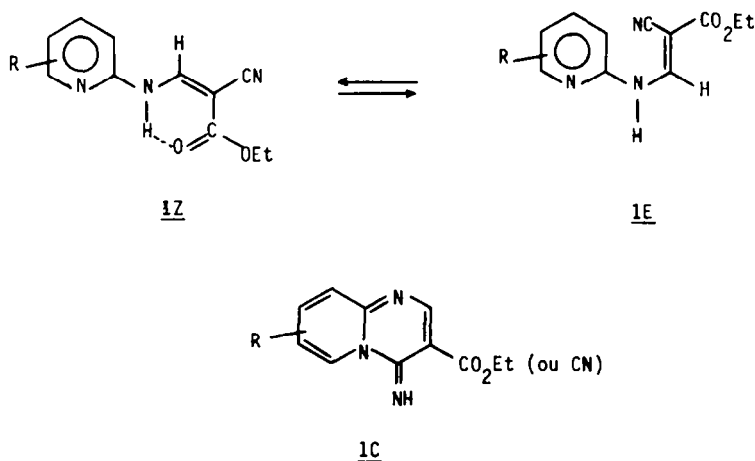
Laboratoire de Synthèse Organique - Université de Rennes I - Campus de Beaulieu - 35042 RENNES
 CEDEX - FRANCE.

(Received in France 14 March 1986)

Résumé - La condensation d'amino-6 (1H)-pyridones-2 substituées, avec l'éthoxy méthylène cyanacétate d'éthyle conduit non seulement aux deux oléfines correspondantes, comme attendu, mais également à une troisième forme bicyclique tautomère. L'équilibre entre ces 3 formes en solution est étudié par RMN. Ces composés sont d'excellents précurseurs pour la synthèse de pyrido[1,2-a] pyrimidines.

Abstract - The condensation of substituted 6-amino-2-(1H)-pyridones with ethylethoxymethylene cyanoacetate gives rise not only to the two corresponding olefins, as expected, but also to a third tautomeric fused form. The equilibrium between these 3 forms in solution is studied by NMR. These compounds are excellent precursors for the synthesis of pyrido [1,2-a] pyrimidines.

La réaction des amino-2 pyridines avec l'éthoxyméthylène cyanacétate d'éthyle (EMCA) est connue pour donner les deux isomères géométriques 1Z et 1E (1,2) :



Cependant certains auteurs (3) ont envisagé également une forme bicyclique imino-4 pyrido[1,2-a]pyrimidine 1C (cyclisé) sans pouvoir la mettre en évidence. Notons que la même hypothèse a été avancée dans le cas de N-pyridylaminométhylénemalonitriles (4,5).

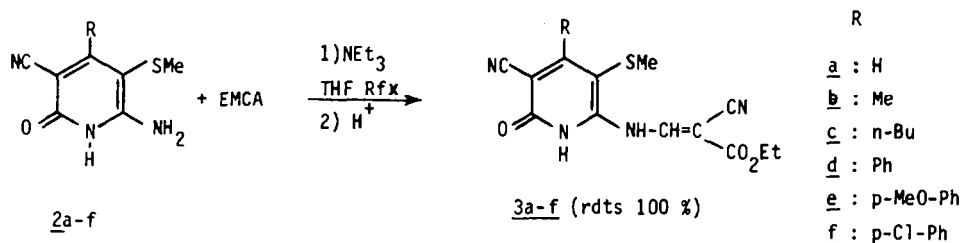
En poursuivant l'étude des amino-6 (1H) pyridones-2 polysubstituées 2 que nous avons récemment décrites (6), il nous a paru intéressant de les condenser avec l'EMCA, la présence d'un hydroxyle potentiel en α de l'azote cyclique de l'aminopyridine, étant, a priori, susceptible de stabiliser la forme cyclique par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire supplémentaire.

L'objet de ce mémoire est :

- de mettre en évidence pour la première fois, en les isolant sous forme cristallisée, de tels dérivés cyclisés 4.
- d'étudier à l'aide de la RMN, les équilibres en solution entre ces différents isomères,
- de montrer que ces composés 3 et 4 sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse de pyridopyrimidines, molécules pouvant présenter un intérêt biologique (7).

I - REACTION DE CONDENSATION ET ETUDE DES ISOMERES

Cette étape a été réalisée avec un rendement quantitatif, à condition d'opérer en présence d'une quantité stoechiométrique de triéthylamine (ceci est dû à la très faible basicité des dérivés 2); on obtient, en fin de réaction, 3, principalement à l'état de sel de triéthylammonium soluble dans l'eau.



Formes isomères de 3

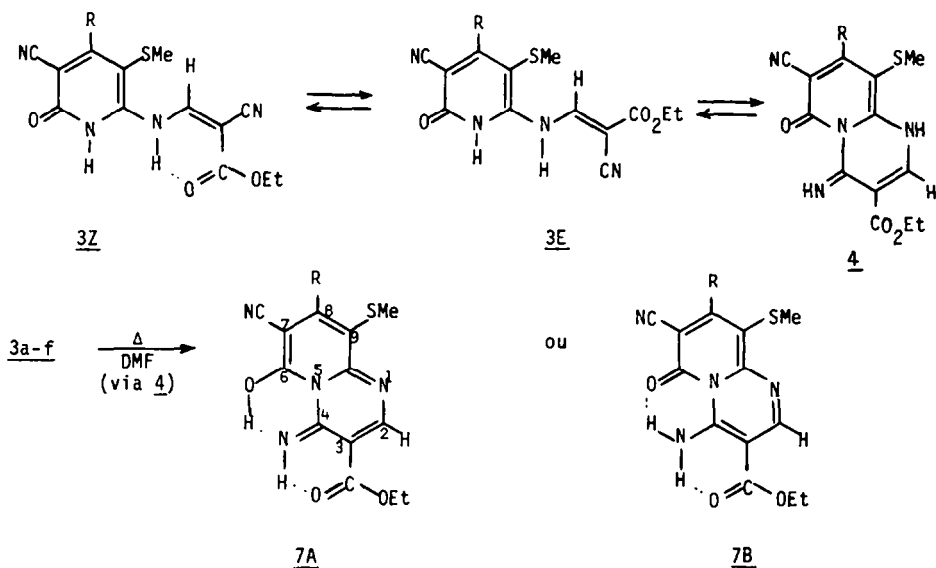


Schéma 1

Isolé après acidification 3 se présente en RMN ^1H sous 2 formes correspondant (schéma 1) aux isomères 3Z et 4 (15 à 50 % de 4). Cependant lors de la prise du spectre, dans $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, apparaît après une dizaine de mn à 40°, ou immédiatement par une ébullition de quelques secondes, une troisième forme 3E au détriment de 4 ; 3E s'atténuant à son tour assez rapidement au profit de 3Z.

Identification des isomères. Dans le cas du dérivé 3c ($\text{R} = \text{n-Bu}$) le produit brut de condensation étant riche en forme 4 (30 à 50 %) il nous a été possible d'isoler cet isomère à l'état pur, par sa solubilisation dans HCl concentré à température ordinaire puis précipitation par l'eau. Après recristallisation (très bref reflux dans CH_3CN) il se présente sous forme d'aiguilles jaune intense $F = 180-181^\circ$, tandis que l'isomère 3Z, insoluble dans HCl, recristallise sous forme d'aiguilles jaune très pâle $F = 213-215^\circ$.

L'étude par RMN ^{13}C (tableau III) nous a permis d'établir les structures de façon certaine. Alors que le dérivé 3Z présente les 2 $\text{C}\equiv\text{N}$ attendus (à 116 et 117 ppm), on n'en observe qu'un seul (à 116 ppm, celui du cycle pyridinique) pour 4, l'autre ayant fait place à un groupement $\text{C}=\text{NH}$ à $\delta = 152$ ppm, cette forme étant vraisemblablement stabilisée par chélation avec le carbonyle de la pyridone ou du groupe CO_2Et .

L'isomère 3E n'a pu être isolé, car il ne semblerait apparaître qu'en solution. Sa présence est observée lors de la prise des spectres de 3c Z et 4c (établissement d'un équilibre) où il présente bien deux groupes $\text{C}\equiv\text{N}$ (δ à 115 et 116 ppm).

Corrélativement, la constante de couplage $^3J_{\text{C}\equiv\text{N},\text{H}}$ du groupe $\text{NH}-\text{CH}=\text{C}\begin{matrix} \text{CN} \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{matrix}$ est en accord avec les structures proposées : forme 3Z (H et $\text{C}\equiv\text{N}$ cis) $^3J = 5,5$ Hz ; forme 3E (H et $\text{C}\equiv\text{N}$ en trans) $^3J = 11,2$ Hz ; tautomère 4 (couplage trans $^3J_{\text{C}=\text{N},\text{H}}$) $^3J = 14$ Hz ; ceci concorde avec les valeurs des constantes de couplage observées avec les dérivés de l'éthylène (8).

En RMN du proton. Les trois isomères ont à chaque fois été observés (aucune impureté n'est par ailleurs détectable sur le spectre du produit brut obtenu quantitativement).

En accord avec les déplacements chimiques calculés avec la formule de PASCUAL (9), le proton méthylénique $\text{CH}=\text{}$ de l'isomère 3Z se situe de 8,3 à 8,5 ppm et de 9 à 9,1 ppm pour l'isomère 3E.

La structure de 3Z est confirmée par le couplage $^3J_{\text{NH}-\text{CH}} = 12,5$ Hz déjà observé (1) qui n'existe pas pour les isomères 3E et 4 (échange avec D_2O du proton NH beaucoup plus rapide pour ces 2 formes).

Equilibre entre les formes $3Z \rightleftharpoons 3E \rightleftharpoons 4$

Les composés 3c Z et 4c ayant été isolés purs, nous avons étudié par RMN ^1H , leur évolution au sein de la pyridine D_5^* .

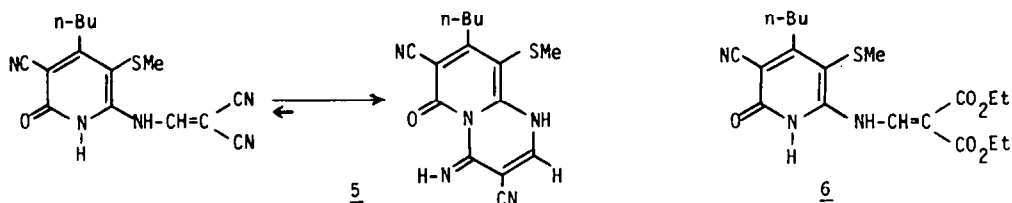
* - Ce solvant basique permet une prototypie plus facile. La solubilité dans CDCl_3 est toujours trop faible, excepté pour ce dérivé n-butyle ; une étude comparative à 60° pendant 2 h, montre que l'équilibre est atteint dans la pyridine, à partir des formes 3Z et 4 alors que dans CDCl_3 ces formes restent inchangées. Dans le DMSO, médiocre solvant à température ordinaire, à 60° évolution analogue à celle observée dans la pyridine, l'inconvénient étant que tous les SME sortent au même endroit.

On observe que la solution de 3Z pur et 4 pur, dans ce solvant, conduit à température ordinaire (20-23°) au bout de quelques jours (4 jours pour 3Z, 8 pour 4) à un même mélange en équilibre renfermant environ 88 % 3Z, 8 % 3E et 4 % 4. Au reflux du solvant l'équilibre est atteint très rapidement (3 mn).

La forme 3E peut être observée en quantité plus importante, par bref chauffage (10 secondes de Rfx dans la pyridine) de la forme 4 ; elle apparaît alors approximativement à égalité avec les 2 autres formes. Cependant, contrairement à l'isomère 4, elle s'équilibre rapidement à 40° (température sonde RMN) avec la forme 3Z.

Etant donné sa plus grande stabilité, nous avons pu isoler, pour chaque dérivé (3a-f) la forme Z par recristallisation. Cette forme chauffée quelques minutes dans C₅D₅N conduit à un équilibre dont les proportions se situent toujours aux environs de 85 % 3Z, 10 % 3E et 5 % 4.

Pour compléter cette étude, il nous a semblé intéressant de préparer le dérivé "dicyané" 5 et le dérivé dicarbéthoxylé 6 ;



6 comme attendu n'est observé que sous une seule forme ; mais le trinitrile 5 existe essentiellement sous la forme bicyclique n-butyl-8 dicyano-3,7 imino-4 méthylthio-9 oxo-6 pyrido[1,2-a] pyrimidine (type 4, établie par RMN ¹³C, tableau III) facile à isoler, il s'équilibre en solution dans la pyridine (à 40°) en 20 mn avec une petite quantité de la forme linéaire (environ 5 %).

II - CYCLISATION IRREVERSIBLE EN PYRIDO [1,2-a] PYRIMIDINE

Les pyridopyrimidines 7 sont facilement obtenues par reflux pendant 4 h 30 dans le DMF des N(oxo-2 pyridyl-6) aminométhylèncyanoacétates 3 (mélange de tautomères).

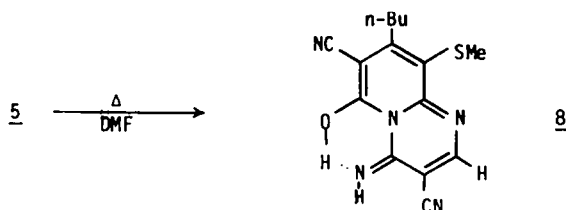
Le groupement CO₂Et étant présent sur les cycles condensés, seule la fonction nitrile* est engagée dans la cyclisation. Ce résultat attendu, étant donné l'existence du précurseur 4, conduit à envisager les structures 7A ou 7B comme également possibles (schéma 1).

La spectrographie RMN du proton ne permet pas d'élucider ce problème car on observe dans tous les cas 2 singulets élargis, échangeables par D₂O, situés vers 9 et 11 ppm, compatibles avec les 2 protons mobiles des structures 7A et 7B.

En RMN ¹³C cependant, l'apparition d'un couplage ²J_{C₆-O-H} de 3 Hz (couplage inexistant dans la structure 4) permet d'attribuer à ces pyrimidopyrimidines la structure 7A.

Signalons que la cyclisation du "dinitrile" 5 s'obtient dans des conditions analogues

* - Signalons que la thermocyclisation par le CN ou le CO₂Et a été observée pour des structures apparentées (10,11).



mais que le diester 6 demeure inchangé.

Hormis un essai de cyclisation en milieu chlorhydrique (1), qui s'est traduit par la dégradation en aminopyridone 2c, nous n'avons pas essayé les autres conditions (POCl_3 -PPA ou NaOEt-EtOH) (12,13) de cyclocondensation des diesters de ce type ; en effet les (hydroxy-2 pyridyl-6) aminométhylènemalonates sont connus pour se décomposer dans ces conditions (13).

En conclusion, la condensation des amino-6 (1H) pyridones-2 avec l'éthoxyméthylènenecyanacétate d'éthyle ou l'éthoxyméthylènemalonitrile nous a permis de mettre en évidence une forme tautomère bicyclique 4. C'est vraisemblablement cette forme, qui, par chauffage prolongé dans le DMF, conduit irréversiblement aux pyridopyrimidines tautomères 7A ou 8.

Nous remercions S. SINDBANDHIT (Centre de Mesures Physiques de l'Ouest) pour son assistance en RMN ^{13}C .

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN EM 3601 (60 MHz), les spectres RMN ^{13}C ont été réalisés sur BRUCKER WP 80 DS (75 MHz), référence : TMS.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN MAT 311, les spectres IR sur PERKIN-ELMER 237. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un microscope à platine chauffante KOFER. Les produits nouveaux indiqués par leur formule moléculaire présentent une analyse centésimale correcte (C, H, N et S à $\pm 0,35$ % au plus).

SYNTHESE DES N-(ALKYL (ou ARYL)-4 CYANO-3 OXO-2-(1H) METHYLTHIO-5 PYRIDYL-6) AMINOMETHYLENE CYANOACETATES D'ETHYLE :

Méthode générale

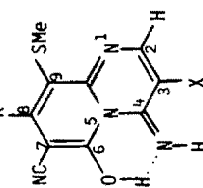
La suspension de 14 mmole d'aminopyridone 2 dans 50 ml de dioxane, additionnée de 21 mmole d'éthoxyméthylènenecyanoacétate d'éthyle 1 et de 14 mmole de triéthylamine, est portée à reflux sous agitation pendant 2 h 30. Puis on verse la solution obtenue dans 700 ml d'eau glacée et acidifie par HCl dilué (env. 0,5 N) ; après saturation par NaCl, le précipité est filtré et bien lavé à l'eau. Après séchage sous vide P_{20} une nuit, puis 4 h à 80° en étuve, on obtient 3 quantitativement sous forme d'isomères. L'isomère 3Z peut être isolé par recristallisation dans CH_3CN ou un autre solvant (tableau I). (Rdt 60 à 80 %).

N-(n-BUTYL-4 CYANO-3 OXO-2-(1H)-METHYLTHIO-5 PYRIDYL-6) AMINOMETHYLENEMALONONITRILE : 5

A partir de 2c, mode opératoire identique au précédent en remplaçant 1 par l'éthoxyméthylènemalononitrile et en portant à reflux 3 heures. Rdt brut quantitatif, (aucune impureté visible en RMN) après recristallisation rdt 85 %, $F = 193-195^\circ$ (EtOH) forme bicyclique de type 4.

N-(n-BUTYL-4 CYANO-3 OXO-2-(1H)-METHYLTHIO-5 PYRIDYL-6) AMINOMETHYLENE MALONATE D'ETHYLE : 6

A partir de 2c, préparation analogue à la méthode générale en remplaçant 1 par l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle (24 mmole/14 mmole 2c) et un temps de reflux de 6 heures. Rdt brut quantitatif (aucune impureté en RMN) ; $F = 168-169^\circ$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). Rdt 90 %.

TABLEAU II - Caractéristiques des pyridopyrimidines 7Z : X = CO₂Et ; 8 : X = CN

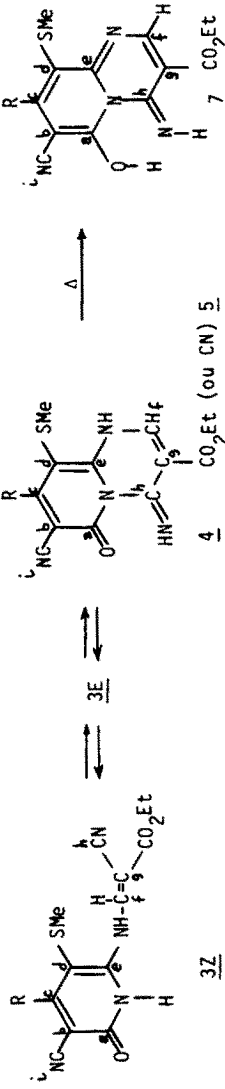
Com- posés	R	Rdt _% (a)	F ^c (b) (solvant)	IR Nujol (C=O C=N C=C) ester	νC≡N	RMN C ₅ D ₅ N OH NH	δ ppm/TMS(c)	autres pics	Formule brute (M ⁺)
<u>7a</u>	H	85	241-242 (pyridine, EtOH)	2219	1644 1569	10,90 9,14	9,69 2,32	8,14(1H) ; 4,27q(2H) ; 1,14t(3H)	C ₁₃ ^H ₁₂ ^N ₄ ^O ₃ (304,063)
<u>7b</u>	Me	60	275-276 (pyridine)	2222	1670 1648	10,83 8,96	9,71 2,24	4,28q(2H) ; 2,78(3H) ; 1,17t(3H)	C ₁₄ ^H ₁₄ ^N ₄ ^O ₃ (318,078)
<u>7c</u>	n-Bu	63	229-230 (EtOH)	2222	1674 1650	10,86 9,10	9,73 2,28	4,26q(2H) ; 3,24t(2H) ; 1,62m(4H) ; 1,13t(3H) ; 0,94t(3H)	C ₁₇ ^H ₂₀ ^N ₄ ^O ₃
<u>8</u>	n-Bu	65	305-308 (dioxane, iso- PrOH, H ₂ O)	2221 2252	1698 1650	11,12 10,02	10,07 2,32	3,24t(2H) ; 1,63m(4H) ; 0,96t(3H)	C ₁₅ ^H ₁₅ ^N ₅ ^O ₃ (313,099)
<u>7d</u>	Ph	65	270-272 (EtOH)	2220	1713 1660 1644	11,04 9,23	9,87 2,14	7,60m(5H) ; 4,31q(2H) ; 1,19t(3H)	C ₁₉ ^H ₁₆ ^N ₄ ^O ₃ (380,094)
<u>7e</u>	p-MeO-Ph	76	248-250 (EtOH)	2222	1715 1647 1616 1582	11,00 9,22	9,86 2,17	7,58"q"(2H) ; 7,08"q"(2H) ; 4,28q(2H) ; 3,69(3H) ; 1,15t(3H)	C ₂₀ ^H ₁₈ ^N ₄ ^O ₃
<u>7f</u>	p-Cl-Ph	68	267-269 (pyridine, EtOH, H ₂ O)	2220	1660 1600 1647	11,07 9,27	9,84 2,16	7,60(4H) ; 4,31q(2H) ; 1,18t(3H)	C ₁₉ ^H ₁₅ ^{Cl} ^N ₄ ^O ₃

a) Rdt par rapport à l'aminopyridone 2 en produit recristallisé ; la formation concomitante d'une petite quantité de produit de dégradation 2 est cause de la limitation du rdt.b) F avec décomposition, excepté pour 7c.

c) sans autre indication les signaux représentés correspondent à des singulets (élargis dans le cas de NH et OH) ; d = doublet ; t = triplet ; q = quartet ; m = multiplet.

TABLEAU III
(comparatif)

R M N ¹³C C₅D₅N ; δ ppm/TMS ; J Hz



Com- posés	Forme	Ca	Cb	Cc	Cd	Ce	Cf	Cg	Ch	CNi	CO ₂	CH ₂	CH ₃	SMe	CH ₂	CH ₃	CH ₂	CH ₃
3b*	Z	164,4 s	91,5	161,1	108,8	152,0 t(J=4)	149,5 d(J=176)	79,5	116,8 d(J=5,8)	115,1	165,4	61,5	14,0	17,8				19,6
3c	Z	167,0 s	92,7	165,5	108,4	153,1 t(J=4)	149,7 d(J=176)	80,7	117,3 d(J=5,5)	116,0	166,3	61,9	14,2	19,1	33,8	32,7	23,6	13,8
3c	E**	167,2 s		107,9			150,2 d(J=178)		115,0 d(J=11,2)									
4c	4	164,4 s	93,9	166,0	111,1	158,9 m	157,3 d(J=186)	95,6	152,4 d(J=14)	116,6	165,6	61,7	14,1	18,8	35,2	32,3	23,1	13,8
5	4	163,7 s	94,4	166,4	111,4	159,4 d(J=3)	158,1 d(J=189)	83,0	151,9 d(J=14)	116,4	CH à 114,7 d(J=3)			18,7	35,2	32,3	23,2	13,8
7b*		156,0 d (J = 3)	85,3	160,6	104,0	158,0 d(J=7)	141,0 d(J=190)	104,0	151,4 q(J=2 et 3)	117,3	163,2	62,0	13,8	18,1			21,4	
7c		157,1 (J=3)	86,9	166,5	104,4	159,2	141,6 d(J=190)	104,6	152,3 q(J=2 et 3)	117,7	164,1	62,5	14,0	18,9	35,5	32,6	23,1	13,9

* - Spectres dans le DMSO d₆

** - 3c E apparu en faible quantité sur les spectres de 3c Z et 4c ; les autres pics n'apparaissent pas isolément.

SEPARATION DES ISOMERES 4c et 3cZ : (R=n-Bu)

4 g de 3c brut (constitué d'environ 60 % de forme Z et 40 % de forme 4, sont additionnés de 40 ml de HCl concentré et laissés au repos 30 h à température ambiante. Après addition d'un égal volume d'eau on filtre et lave abondamment à l'eau (env. 200 ml).

- l'insoluble 2,9 g constitué de la forme Z à 90-95 %, est purifié par recristallisation dans CH_3CN (60 ml) : 2,1 g aiguilles crème, F = 213-215°.

- l'isomère 4c apparu dans le filtrat par dilution est filtré, lavé à l'eau et séché : 0,85 g (pur en RMN) ; il est recristallisé dans 25 ml de CH_3CN (dissolution par bref reflux de 30 secondes maximum, suivi d'un refroidissement immédiat vers 50° par un bain d'eau). On filtre (encore tiède) après 5 mn à température ordinaire, et rince par CH_3CN à -25° : 0,47 g aiguilles jaune orange vif, F = 180-181°.

Notons que cette méthode appliquée à 3b (R=Me) (14 h dans HCl) permet d'isoler 3b Z (pur dans ce cas) mais pas l'isomère 4b qui subit une hydrolyse importante en amide (4,14).

OBTENTION DES ALKYL (ou ARYL)-8 CYANO-7 ETHOXYCARBONYL (ou CYANO)-3 HYDROXY-6 IMINO-4 METHYLTHIO-9 PYRIDO [1,2-a] PYRIMIDINES : 7a-e et 8

On porte à reflux, 5 g de 3 (ou 5) dans 75 ml de DMF, pendant 4 h 30. Puis on verse la solution dans l'eau (env. 600 ml) et sature par NaCl. Obtenue après filtration et lavage à l'eau, la pyridopyrimidine est séchée une nuit à 80° puis recristallisée (tableau II).

Cas de 7f. Ce composé n'étant obtenu par la méthode précédente qu'avec un faible rendement (24 %) nous avons amélioré celui-ci en procédant sans solvant : 2 g de 3f sont portés, dans une enceinte (en 30 mn environ) de 20° jusqu'à 235° ; on arrête alors immédiatement le chauffage et, la résine obtenue est cristallisée par trituration avec de l'alcool ; puis filtrée et recristallisée (tableau II). Rdt 68 %, F = 267-269° déc.

REFERENCES

- 1 - S. NISHIGAKI, M. ICHIBA, K. SHINOMURA et F. YONEDA, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 759 (1971)
- 2 - J.Y. MEROUR, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 1425 (1982)
- 3 - H. ANTAKI; *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3066 (1958)
- 4 - H.W. SCHMIDT et H. JUNEK, *Monatsh. Chem.*, **108**, 5A (1977)
- 5 - H. STERK et H.W. SCHMIDT, *Z. Naturforsch.*, **30A**, 1185 (1975)
- 6 - F. POCHAT, *Tetrahedron Letters*, **24**, 5073 (1983)
- 7 - P.F. JUBY, *Brevet U.S.* 4,122,274 (1978) ; *Chem. Abst.*, **90** : 103998 n (1979)
- 8 - U. VOGELI et W. PHILIPSBORN, *Org. Magn. Res.*, **7**, 617 (1975)
- 9 - C. PASCUAL, J. MEIR et W. SIMON, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 164 (1966)
- 10 - A.W. CHOW, D.R. JAKAS, B.P. TROTTER, N.M. HALL et R.E. HOOVER, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 71 (1973)
- 11 - K.D. KAMPE, *Angew. Chemie*, **7**, 540 (1982)
- 12 - L. VASVARI-DEBECZY, I. HERMECZ et Z. MESZAROS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **8**, 1799 (1984)
- 13 - I. HERMECZ, A. HORVATH, L. VASVARI-DEBECZY et Z. MESZAROS, *Synthese*, **2**, 152 (1984)
- 14 - F. FREEMAN, *Chem. Reviews*, **4**, 332 (1980).