



REACTIVITE DES PYRANES - SYNTHÈSE DE NOUVEAUX HÉTÉROCYCLES POLYNUCLÉAIRES CONDENSÉS: PYRIDINOPYRANES FONCTIONNALISÉS ET PYRIMIDINOPYRIDINOPYRANES♦

Afifa Hafidh*, Neji Gharbi

Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée, Institut Préparatoire aux Etudes d'Ingénieurs de Tunis, 1008 Montfleury Tunis Tunisie

*Correspondance: afifa.hafidh@ipeit.rnu.tn

Abstract: Aminocyanopyranes **1** react respectively with diethylmalonate, acetylacetone and ethylacetoacetate to give the corresponding functional pyranopyridines **2**, **3** and **4**. The reaction of the compounds **2**, **3** and **4** with orthoesters then with primary amines affords respectively the pyranopyridinopyrimidines **5**, **7** and **8**. Refluxing of the functional pyranopyridines **2** with hydrazine in ethanol leads to the pyrimidinohydrazinopyridinopyranes **6**. The structures of all prepared products were determined on the basis of their IR, ¹H and ¹³C NMR spectra.

Keywords: *pyrane, pyranopyridine, pyrimidine, pyridinopyrimidine, pyranopyridinopyrimidine, aminopyridopyrane.*

Résumé: Le couplage des aminocyanopyranes **1** avec respectivement le malonate de diéthyle, l'acétylacétone et l'acétoacétate d'éthyle délivre les pyranopyridines fonctionnalisées correspondantes **2**, **3** et **4**. Traités dans un premier temps par des orthoesters puis par des amines primaires en excès sous reflux d'éthanol absolu, les composés **2**, **3** et **4** engendrent respectivement les pyranopyridinopyrimidines **5**, **7** et **8**. La condensation

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

des pyridinopyranes fonctionnalisés **2** avec l'hydrazine dans l'éthanol absolu fournit les pyrimidinohydrazinopyridinopyranes **6**. Les structures des divers composés obtenus sont confirmées par les données de spectroscopie IR et de RMN ^1H et ^{13}C .

Mots clés: *pyrane, pyranopyridine, pyrimidine, pyridinopyrimidine, pyranopyridinopyrimidine, aminopyridopyrane.*

INTRODUCTION

Dans le cadre des travaux de recherches réalisés dans notre laboratoire et relatifs à la mise au point de nouveaux composés hétérocycliques, nous avons montré que l'utilisation des pyranes offre une nouvelle approche vers la synthèse de molécules hétérocycliques polynucléaires condensées. Les aminocyanopyranes **1** (Figure 1) conduisent avec de bons rendements à des pyranopyrimidines et des pyranopyrimidinotriazoles [1-5].

Nous souhaitons reporter dans ce travail que le couplage des aminocyanopyranes **1** avec respectivement le malonate de diéthyle, l'acétylacétone et l'acétoacétate d'éthyle délivre les pyranopyridines fonctionnalisées correspondantes **2**, **3** et **4** (Figure 1).

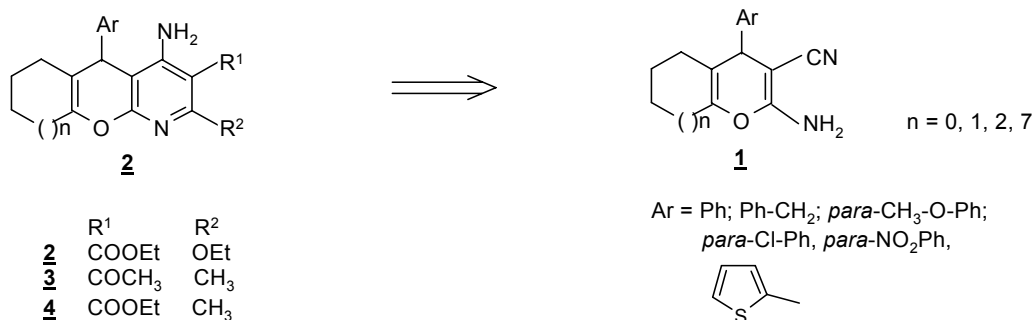


Figure 1. Squelette des aminocyanopyranes **1**
et des pyranopyridines fonctionnalisées ciblées **2**, **3** et **4**

Traités dans un premier temps par l'orthoacétate d'éthyle ou l'orthopropionate d'éthyle, puis par des amines primaires en excès sous reflux d'éthanol, les composés **2**, **3** et **4** engendrent respectivement les pyranopyridinopyrimidines **5**, **7** et **8**. La condensation des pyranopyridines fonctionnalisées **2** avec l'hydrazine dans l'éthanol absolu fournit des iminopyrimidinohydrazinopyridinopyranes **6** (Figure 2).

Les molécules hétérocycliques synthétisées **2-8** sont prometteuses dans le domaine médical, pharmaceutique et pharmacologique.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les pyranes et leurs dérivés sont des composés biologiquement intéressants de par leurs activités antibactériennes [6], fongicides [7], antitumorales [8], anti-arythmiques et anesthésiques locales [9]. De plus ils présentent des effets hypotensifs [10], anti-allergiques [11] et antiprolifératifs [12]; certains pyranes ont par ailleurs des activités hypolipidémiques [13]. Les pyranes fonctionnalisés sont l'unité structurale d'un grand nombre de produits naturels [14, 15]. Compte tenu de leur grande réactivité, les pyranes polyfonctionnalisés peuvent conduire à des systèmes pyridiniques polycycliques jouant un rôle pharmacologique important puisqu'on les retrouve dans plusieurs composés pharmaceutiques [16-18].

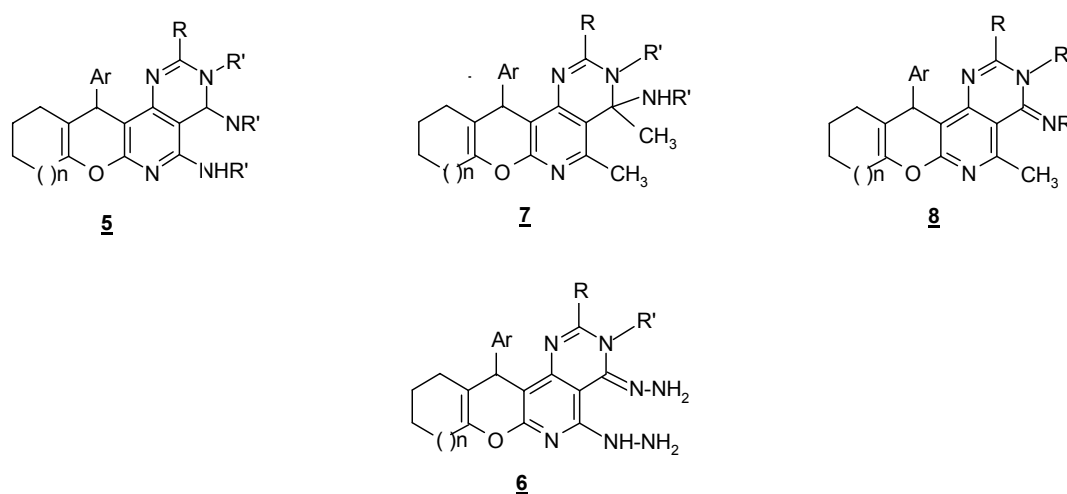


Figure 2. Structures des pyranopyridinopyrimidines **5**, **6**, **7** et **8**.

Les hétérocycles comportant un système pyrimidinique ont donné lieu, au cours de ces dernières années, à des recherches intenses. Ils se sont avérés actifs dans les domaines médical et pharmaceutique et sont connus notamment pour leurs activités antibactériennes [19], antitumorales [20], antivirales [21], anti-inflammatoires [22], antimicrobiennes [23] et antihistaminiques [24]. Ils montrent aussi une activité analgésique [25] et on les retrouve dans certains médicaments pour le traitement de l'insomnie [26].

Toutes ces raisons nous ont incités à étudier la réactivité des aminocyanopyranes **1** avec pour objectif la synthèse de nouveaux composés hétéropolycycliques. Dans la continuité de nos recherches orientées vers la synthèse de nouveaux composés cycliques polynucléaires condensés et comportant les systèmes pyraniques, pyridiniques et pyrimidiniques avec des activités biologiques et pharmacologiques potentielles, nous reportons dans ce travail la synthèse d'une nouvelle série d'hétérocycles non décrits dans la littérature.

Synthèse des aminopyridinopyranes **2-4**

Les pyranes difonctionnalisés **1** présentent des groupements amino (NH₂) et cyano (CN) vicinaux et sont donc susceptibles de réagir avec une large variété de réactifs électrophiles suivis d'autres réactifs nucléophiles pour conduire à des molécules hétérocycliques, comportant un système pyranopyridinique, qui sont prometteuses dans le domaine médical et pharmaceutique.

Nous avons appliqué la méthode de Veronese [27] pour la synthèse des aminopyridinopyranes **2** et **4** (Figure 3). Nous avons donc mis en réaction les aminocyanopyranes **1** avec le malonate de diéthyle sous reflux d'éthanol en présence de tétrachlorure d'étain (SnCl₄). L'emploi du tétrachlorure d'étain lors de la condensation est nécessaire car il renforce la nucléophilie des composés β-dicarbonylés et l'électrophilie du groupe nitrile des aminocyanopyranes **1**. L'intermédiaire réactionnel n'est pas isolable car il se cyclise très rapidement en aminopyridinopyrane. Les produits formés sont des aminopyridinopyranes fonctionnalisés **2** (Figure 4). En opérant selon les mêmes conditions expérimentales mais en échangeant le malonate de diéthyle avec l'acétoacétate d'éthyle les aminopyridinopyranes fonctionnalisés **4** peuvent être obtenus sans difficulté (Figure 4).

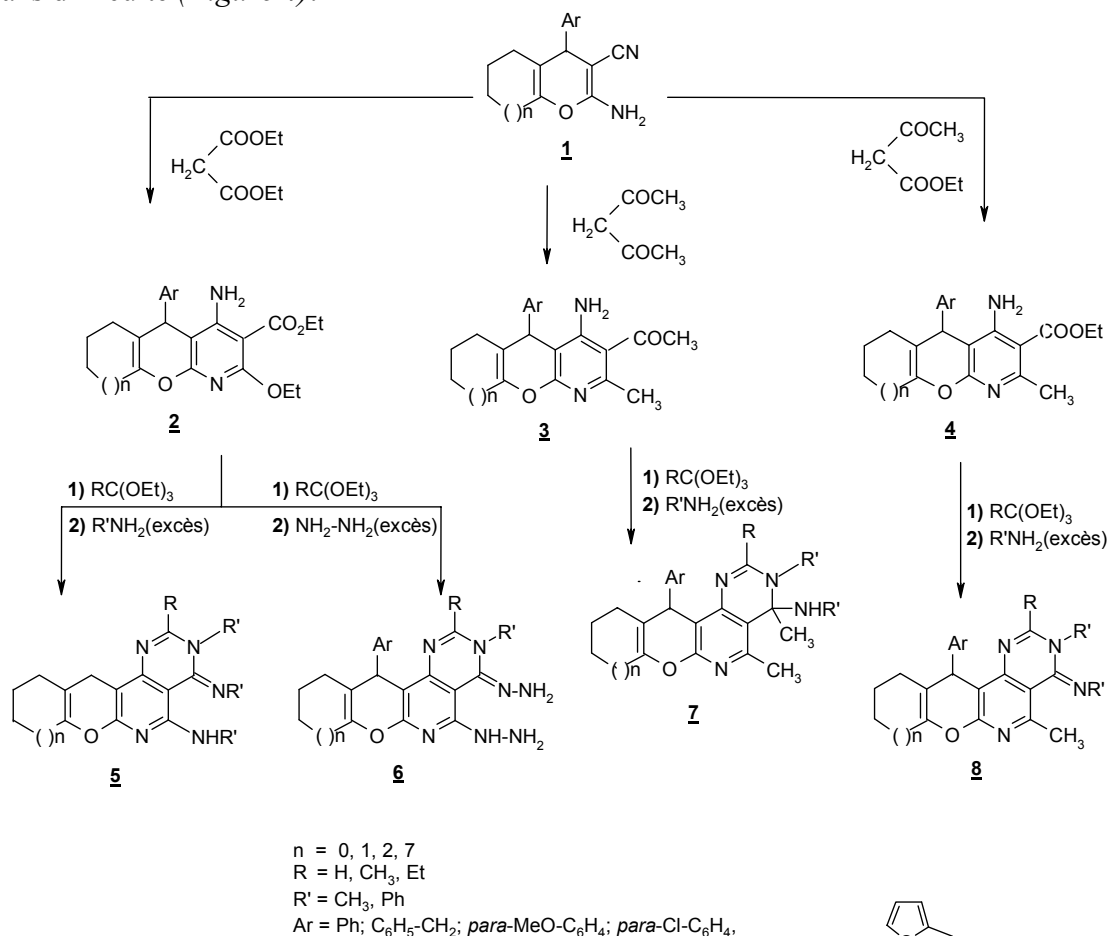


Figure 3. Schéma réactionnel conduisant aux pyranopyridines fonctionnalisées **2, 3, 4** puis aux pyranopyridinopyrimidines **5, 6, 7** et **8**

Les aminopyridinopyranes **3**, quant à eux, sont obtenus par chauffage des aminocyanopyranes **1** avec les β -dicétones dans l'acide acétique. Nous avons en effet constaté que la réaction ne fonctionne pas lors de l'utilisation de β -dicétone à la place de β -cétoester ou de malonate de diéthyle. Les aminocyanopyranes **1** de départ sont récupérés inchangés accompagnés d'un produit résultant d'une auto condensation de la β -dicétone sur elle même. Ce résultat est prévisible car les β -dicétones étant plus réactives que les β -cétoesters et le malonate de diéthyle vis-à-vis des agents nucléophiles, l'attaque du carbone central, rendu fortement nucléophile sous l'effet de SnCl_4 , se fera préférentiellement et rapidement sur le carbone électrophile cétonique d'une autre molécule de β -dicétone plutôt que sur celui de la fonction nitrile des aminocyanopyranes **1**. En conséquence, nous avons fait des essais de condensation de l'acétylacétone sur les aminocyanopyranes **1** par simple chauffage à reflux dans l'acide acétique ce qui nous a permis de récupérer les acétylaminopyridinopyranes **3**, produits d'addition attendus (Figure 4).

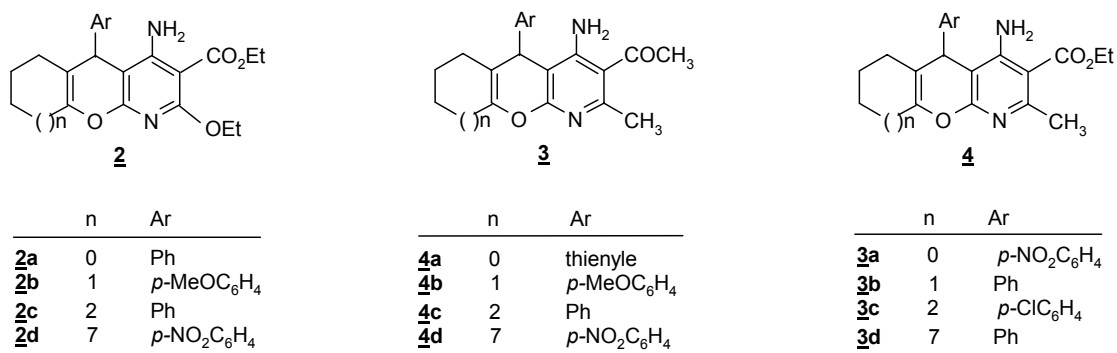


Figure 4. Aminopyridinopyranes fonctionnalisés synthétisés **2**, **3** et **4**

En IR nous avons constaté la disparition de la bande de vibration de valence ν_{CN} vers 2215cm^{-1} (relative à la fonction nitrile dans les aminocyanopyranes **1**) et observé les bandes de vibration correspondant aux fonctions NH_2 et CO nouvellement formées, respectivement vers $3510\text{--}3400\text{cm}^{-1}$ et 1680cm^{-1} .

La cyclisation des aminocyanopyranes **1** s'accompagne en RMN du proton par l'apparition de nouveaux signaux correspondant aux hydrogènes des groupements éthoxyles introduits par le malonate de diéthyle et les β -cétoesters et à ceux des groupements alkyles introduits par les β -dicétones. Par ailleurs, les protons mobiles NH_2 résonnent sous forme d'un singulet large vers 7 ppm.

La disparition du signal relatif à la fonction nitrile vers 115 ppm et l'apparition de nouveaux signaux correspondant aux carbones des cycles pyridiniques dans la région de 150-160 ppm confirment la formation des aminopyridinopyranes **2**, **3** et **4**.

Condensation conduisant aux pyranopyridinopyrimidines **5-8**

Le chauffage des composés **2** s'effectue tout d'abord dans un excès d'orthoester (orthoacétate d'éthyle ou l'orthopropionate d'éthyle) en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial. L'intermédiaire de réaction obtenu n'est pas isolé

mais il est mis en réaction avec des amines primaires en excès, à reflux de l'éthanol pendant six heures. Cette condensation fournit alors les iminopyrimidinoaminopyridinopyranes **5** (Figure 3; Figure 5).

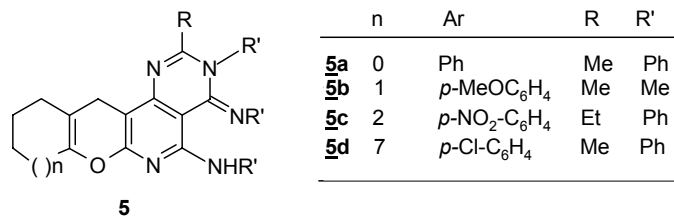


Figure 5. Iminopyrimidinoaminopyridinopyranes synthétisés **5**

En adoptant le même mode opératoire pour les composés **3** et **4** la condensation délivre les aminopyrimidinopyridinopyranes **7** et les iminopyrimidinopyridinopyranes **8** (Figure 3; Figure 6).

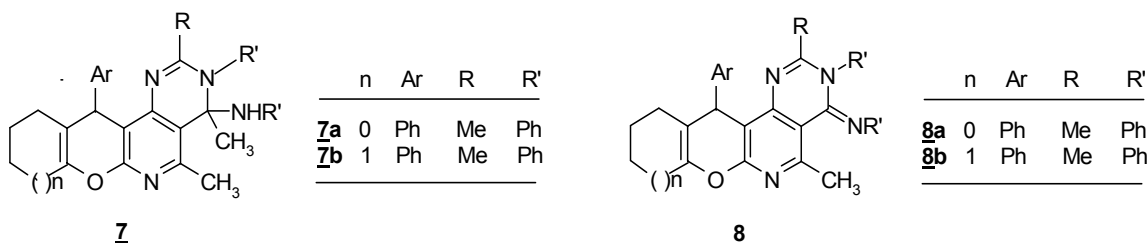


Figure 6. Aminopyrimidinopyridinopyranes **7** et iminopyrimidinopyridinopyranes **8**

Les pyrimidinohydrazinopyridinopyranes **6** (Figure 7) sont obtenus par chauffage des aminopyridinopyranes fonctionnalisés **2** tout d'abord dans un orthoester, ensuite en présence d'hydrazine dans l'éthanol absolu (Figure 3).

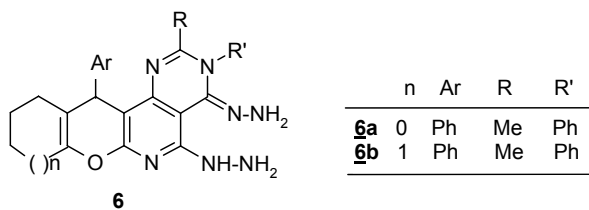


Figure 7. pyrimidinohydrazinopyridinopyranes **6**

L'action des orthoesters (orthoacétate d'éthyle ou orthopropionate d'éthyle), en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial, sur les composés **2**, **3** et **4** conduit dans un premier temps aux imidates. Sur le plan mécanistique, le chauffage dans l'éthanol absolu pendant quelques heures du mélange équimoléculaire d'imidate et d'amine primaire ou d'hydrazine pourrait correspondre à une attaque de l'amine ou de l'hydrazine, soit sur le carbone de la fonction carbonyle du groupement CO₂Et (ou COCH₃), soit sur celui de la fonction imidate pour conduire respectivement au système iminopyrimidine ou hydrazinopyrimidine. Dans tous les cas une cyclisation intramoléculaire complète la formation des composés tétrahétérocycliques **5**, **6**, **7** et **8**.

Pour les composés **5** et **6**, la réaction s'accompagne d'une substitution de type S_NAr du groupe éthoxyle situé en position α sur le noyau pyridinique.

Les spectres IR et de RMN du proton et de ^{13}C corroborent la structure proposée en montrant notamment la disparition des groupements carbonyle et la présence du motif $=NH$ ou $=NR$ dans les composés formés.

CONCLUSION

Les molécules hétérocycliques obtenues appartiennent à la famille des pyranopyridines qui sont d'une importance capitale dans les domaines médical et pharmaceutique notamment dans le traitement des maladies d'Alzheimer et de l'insomnie.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les aminocyanopyranes **1** sont préparés selon le mode opératoire décrit dans la référence [1].

Synthèse des aminopyridinopyranes **2** et **4**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une entrée d'azote et contenant 10 mmol d'acétylacétate d'éthyle ou de malonate de diéthyle dans 20 mL d'éthanol absolu on ajoute sous agitation 10 mmol d'aminocyanopyrane **1** dissous dans 10 mL d'éthanol absolu puis 20 mmol de $SnCl_4$. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 min puis chauffé à reflux pendant 6 heures. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu est traité avec 50 mL d'une solution saturée en Na_2CO_3 . Après extraction au chloroforme (3×25 mL) les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite pour donner les aminopyridinopyranes **2** et **4** qui sont purifiés ensuite par recristallisation dans l'éthanol absolu.

Composé	2a	2b	2c	2d	4a	4b	4c	4d
Rendement (%)	78	68	70	68	70	68	76	68
F °C	125	186	180	188	165	172	168	192

Synthèse des aminopyridinopyranes **3**

Une solution d'aminocyanopyrane **2** (10 mmol), d'acétylacétone (10 mmol), d'acide acétique (5 mL) dans l'éthanol (20mL) est portée à reflux pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, dilution avec 20 mL d'eau et neutralisation avec une solution de soude 10%, la phase organique est extraite à l'éther (3×25 mL), séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous vide. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Composé	3a	3b	3c	3d
Rendement (%)	70	75	68	78
F °C	178	145	190	148

Synthèse des pyranopyridinopyrimidines **5**, **6**, **7** et **8**

On porte à reflux pendant 6 heures 10 mmol d'aminocyanopyrane **2** et 50 mmol d'orthoacétate d'éthyle ou d'orthopropionate d'éthyle, en présence de quelques gouttes d'acide acétique glacial. A la fin de la réaction l'excès d'orthoester et l'alcool libéré sont évaporés sous pression réduite. Après refroidissement, le brut réactionnel se présente soit sous forme d'un produit visqueux, soit sous forme solide. Le solide est lavé à l'éther de pétrole, séché sous vide puis recristallisé dans l'éthanol absolu. Le brut huileux ou le produit recristallisé est ensuite porté à reflux avec 15 mmol d'amine primaire ou d'hydrazine dans 20 mL d'éthanol absolu en présence de quelques gouttes d'acide acétique glacial. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est traité avec 20 mL d'éther de pétrole et laissé au repos dans le réfrigérateur. Le précipité qui apparaît est isolé par filtration puis recristallisé dans l'éthanol.

Composé	5a	5b	5c	5d
Rendement (%)	76	70	72	68
F °C	148	152	160	156

Composé	6a	6b	7a	7b	8a	8b
Rendement (%)	80	78	63	65	68	70
F °C	201	215	138	146	164	170

REFERENCES

1. Hafidh, A., Baccar, B. : Action des énamines sur les ylidènemalononitriles: synthèse d'amino-cyanopyrano-cycloalcanes et d'imino-pyrimidopyranocycloalcanes, *Journal of the Algerian Chemical Society*, **2001**, 11 (2), 167-173.
2. Hafidh, A., Zantour, H., Jouini, T.: Synthèse et étude cristallographique du 6-amino-1-benzylidène-5,7-dicyano-4-phénylindane, *Journal of the Algerian Chemical Society*, **2002**, 12, 171-176.
3. Hafidh, A., Baccar, B.: Synthèse de nouveaux hétérocycles polynucléaires: pyranopyrimidines et pyranopyrimidotriazoles, *Journal of the Algerian Chemical Society*, **2002**, 12 (1), 89-97.
4. Hafidh, A., Zantour, H.: Action des énamines et des cycloalcanones sur les arylmethylènemalononitriles: synthèse des amino-dicarbonitriles et des iminoester-dicarbonitriles, *Journal of the Algerian Chemical Society*, **2003**, 13 (1), 1-11.
5. Hafidh, A., Gharbi, N.: Synthèse de nouveaux hétérocycles polynucléaires condensés, SFC-Eurochem-Nancy-**2005**, CA02/19, page 140.

6. Zamocka, J., Misikova, E., Durinda, J.: *Pharmazie*, **1991**, **41**, 610 [*Chemical Abstracts*, **1992**, **116**, 106031q].
7. Ohira, T., Yatagai, M.: *Journal of the Japan Wood Research Society*, **1993**, **39**, 237 [*Chemical Abstracts*, **1993**, **119**, 19585d].
8. Mohr, S.J., Chirigos, M.A., Fuhrman, F.S., Pryor, J.W.: *Cancer Research* **1975**, **35**, 3750.
9. Longobardi, M.A., Bargania, E., Mariana, P., Schenone, E.: 2*H*-[1]benzo thiepino[5,4-*b*]pyran derivatives with local anesthetic and antiarrhythmic activities, *Il Farmaco*, **1990**, **45**, 399.
10. Tandon, V.K., Vanish, M., Jain, S., Bhakuni, D.S, Srimal, R.C.: *Indian Journal of Pharmacology and Science*, **1991**, **53**, 22.
11. Coudert, P., Coyquelet, J.M., Bastide, J.Y., Fialip, M.J.: *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **1988**, **46**, 91.
12. Brunavs, M., Dell, C.P., Gallagher, P.T., Owton, W.M., Smith, C.W.: *EP* 557075 (*Chemical Abstracts*, **1994**, **120**, 106768t).
13. Banzatti, C., Branzoli, U., Lovisolo, M.P., Melloni, P., Salvador, P.: *Arzneimittel Forschung*, **1984**, **4**, 864.
14. Hatakeyana, S., Ochi, N., Numata, H., Takano, S.: *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1988**, 1202.
15. O'Callaghan, C.N., McMurphy, T.B.H.: *Journal of Chemical Research, Synopses*, **1995**, 214.
16. Ciller, J.A., Martin, N., Seoane, C., Soto, J.: *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1985**, 2581.
17. Marugan, M., Martin, N., Seoane, C., Soto, J.: *Liebigs Annalen der Chemie*, **1989**, 45.
18. Gonzalez, R., Martin, N., Seoane, C., Macro, J.L., Albert, A., Cano, F.H.: *Tetrahedron Letters*, **1993**, **33**, 3809.
19. Kumar, A., Sinha, S., Chauhan, M.S.: Synthesis of novel antimicro-bacterial combinatorial libraries of structurally diverse substituted pyrimidines by three-component solid phase reactions, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2002**, **12**, 667-670.
20. Baraldi, P.G., Pavani, M.G., Nunetz, M., Brigidi, P., Vitali, B., Gambari R., Romagnoli, R.: Anti-microbial and antitumor activity of N-heteroimine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo- and pyrazolo pyrimidines, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, **10**, 449-456.
21. Nasr, M.N., Gineinah, M.M.: Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido [5',4':5,6]pyrido [2,3-*d*] pyrimidines as new antiviral agents: Synthesis and biological activity, *Archiv der Pharmazie*, **2002**, **335**, 289-295.
22. Sondhi, S.M., Johar, M., Rajvanshi, S., Dastidar, S.G., Shukla, R., Raghbir, R., Lown, J.W.: Anticancer, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of heterocyclic compounds, *Australian Journal of Chemistry*, **2001**, **54**, 69-74.
23. Kumar, N., Singh, G., Kadav, A.K.: Synthesis of some new pyrido[2,3-*d*] pyrimidines and their ribofuranosides as possibles antimicrobial agents, *Heteroatomic Chemistry*, **2001**, **12**, 52-56.
24. Shishoo, C.J., Shirsath, V.S., Rathod, I.S., Patil, M.J., Bhargava, S.S.: Design, synthesis and antihistaminic (H₁) activity of some condensed 2-(substituted

- arylaminoethyl-pyrimidin-4(3H)-ones, *Arzneimittel Forschung*, **2001**, **51**, 221-231.
25. Bruno, O., Brullo, C., Shenone, S., Ranise, A., Bondavalli, F., Barocelli, E., Tognolini, M., Magnanini, F., Bollabeni, V.: Progress in 5H-[1]benzopyran[4,3-*d*]pyrimidin-5-amine series: 2-methoxyderivatives effective as antiplatelet agents with analgesic activity, *Il Farmaco*, **2002**, **57**, 753-758.
26. Mustazza, C., Guidice, M.R.D., Borioni, A., Gatta, F.: Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] and imidazo[1,2-*a*] pyrimidines related to Zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2001**, **38**, 1119-1130.
27. Veronese, A.C., Callegari, R., Morelli, C.F.: *Tetrahedron*, **1995**, **51**(45), 12277.