

A NEW ROUTE FOR THE SYNTHESIS OF 2-AMINOPYRIDINES[♦]

NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES

Zahira Kibou¹, Nawel Cheikh¹, Nouredine Choukchou-Braham^{1*},
Bachir Mostefa-Kara¹, Mohammed Benabdellah¹, Didier Villemin²

¹*Université de Tlemcen, Faculté des Sciences, Département de Chimie,
Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, B.P. 119,
13000 Tlemcen, Algérie*

²*LCMT, ENSICAEN, UMR CNRS 6507, 6 Bd du Maréchal Juin, 14050
Caen, France*

*Corresponding author: nbchoukchou@yahoo.fr

Received: June 28, 2010

Accepted: February 10, 2011

Abstract: The 2-aminopyridines constitute a very large class of nitrogen heterocycles, which have a great biological activity, such as the antibacterial, anti-inflammatory and analgesics activity, as well as the 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile has a antifungal activity. A new approach of synthesis of 2-amino-3-cyanopyridines was developed in our laboratory, based on the condensation of the intermediary of enaminonitrile with different primary amines in solvent-free environments.

Keywords: 2-amino-3-cyanopyridines, enaminonitriles, green chemistry, microwave, solvent-free

♦ Paper presented at the 6th edition of *Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, COFrRoCA 2010*, 7-10 July 2010, Orléans, France

INTRODUCTION

Le développement des nouvelles méthodes pour la synthèse des composés hétérocycliques azotés représente un grand challenge dans la synthèse organique et dans la chimie médicinale. En effet, la synthèse organique est confrontée ces dernières années à de nouveaux défis, il s'agit donc de mettre en oeuvre des séquences chimiques en respectant des critères économiques et écologiques. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse des 2-amino-3-cyanopyridines (Figure 1). Ces derniers sont des hétérocycles azotés appartenant à la famille des amidines hétérocycliques [1], qui possèdent des propriétés thérapeutiques et biologiques très importantes telles que les activités antibactériennes, anti-inflammatoires et analgésiques [2 – 4].

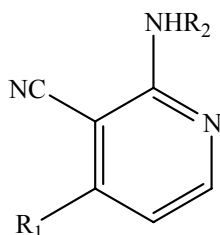


Figure 1. Structure de 2-amino-3-cyanopyridines

En raison de leurs intérêts pharmacologiques élevés, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse qui sont décrites dans la littérature, depuis longtemps [5 – 7].

De notre part, nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse simple, rapide et efficace dans des conditions douces, un chauffage classique et un chauffage sous irradiations sous micro-ondes sans solvant, respectueuses à l'environnement (chimie verte) ; elle repose sur l'utilisation de l'énaminonitrile, produit clé pour la synthèse de 2-amino-3-cyanopyridines [8].

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse de 2-amino-3-cyanopyridines (Schéma 1):

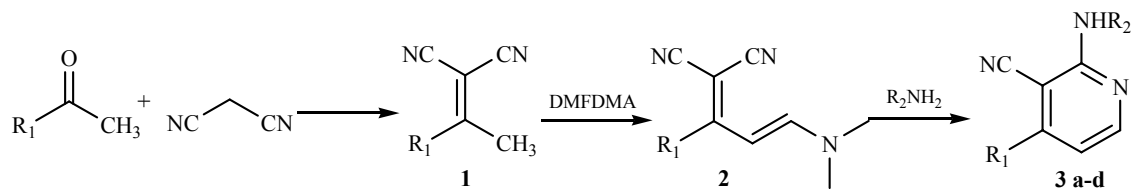


Schéma 1. Synthèse de 2-amino-3-cyanopyridines

Cette méthode de synthèse implique trois étapes pour la préparation des 2-amino-3-cyanopyridines.

Synthèse de l'alcène par la condensation sur l'acétophénone via la réaction de Knoevenagel

Le fondement de la chimie organique repose sur la création de liaisons carbone-carbone [9]. A ce titre, la condensation de Knoevenagel est l'une des méthodes les plus importantes pour la préparation d'alcènes [10], aussi plusieurs méthodes de synthèses d'oléfines ont été effectuées, ces dernières sont de type accepteurs de Michael [11].

De notre part, nous avons préparé l'alcène **1** (Schéma 2) par une simple condensation de Knoevenagel, en utilisant l'acétophénone et le malononitrile avec l'acétate d'ammonium (AcONH₄) en absence de solvant (solvent-free), selon deux modes de chauffage, l'un classique et l'autre sous irradiations sous micro-ondes (critère de la chimie verte).

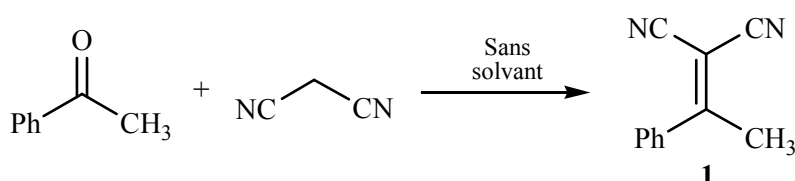


Schéma 2. Synthèse de 2-(1-phénylethylidène)malononitrile

Tableau 1. Condensation de l'acétophénone sur le malononitrile

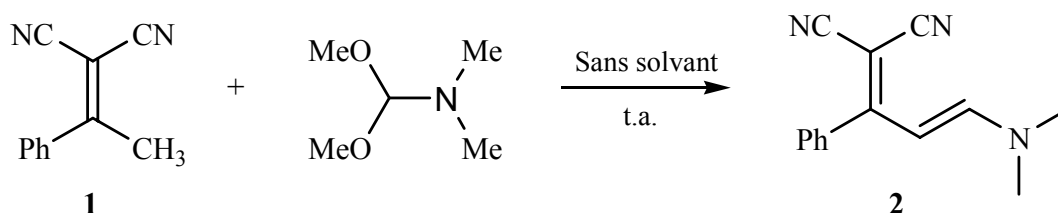
Base	Conditions	Rendements [%]
AcONH ₄	Sans solvant Chauffage classique (Δ)	70
AcONH ₄	Sans solvant Irradiation sous micro-ondes	78

Avec les deux conditions utilisées, nous avons obtenu de bons rendements. Toutefois, les temps de réactions ne sont pas équivalents. Pour la première méthode, la réaction s'effectue en trois heures. Alors qu'en utilisant le chauffage sous irradiation micro-ondes le temps se réduit jusqu'à 1 min.

Préparation de l'énaminonitrile par condensation de l'alcène avec le diméthylformamide-diméthylacétal

Les énamionitriles sont des bons synthons pour la synthèse organique. Elles sont utilisées pour la préparation de divers hétérocycles.

L'énaminonitrile **2** (Schéma 3) est obtenue avec un bon rendement (80%), par condensation de l'alcène **1** avec le diméthylformamide-diméthylacétal DMF-DMA en quantités stœchiométriques et sans utiliser de solvant (critère de la chimie verte) à température ambiante.

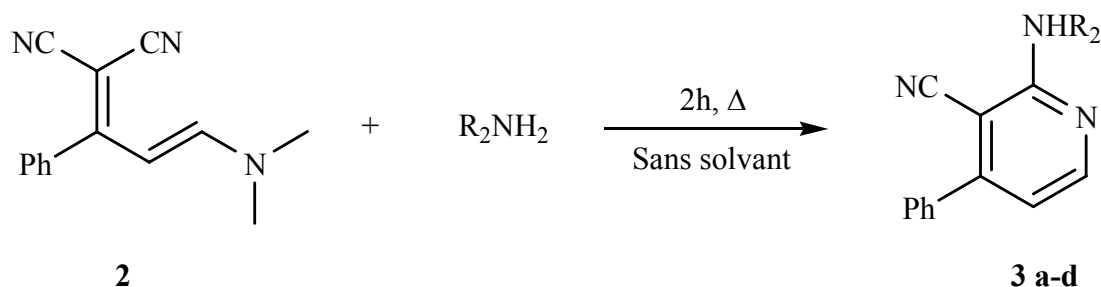
*Schéma 3. Synthèse de l'énaminonitrile*

Cyclisation de l'énaminonitrile par addition des amines primaire pour obtenir les 2-amino-3-cyanopyridines

Sachant que les enaminonitriles sont des diènes "push-pull" et des *synthons* potentiellement utiles, parce qu'ils peuvent réagir avec des nucléophiles et des électrophiles [11].

Dans la troisième étape de cette méthode de synthèse, dite l'étape de cyclisation et afin d'étudier la réactivité d'énaminonitrile, nous avons additionné différents types d'amines primaires (nucléophiles) sur l'énaminonitrile (Schéma 4).

Nous avons fait réagir en quantité stœchiométrique les deux réactifs et nous avons multiplié les exemples d'amines pour avoir de nouveaux 2-amino-3-cyanopyridines, en utilisant un chauffage classique avec des très bons rendements (Tableau 2).

*Schéma 4. Synthèse de 2-amino-3-cyanopyridines**Tableau 2. Synthèse de 2-amino-3-cyanopyridines*

$\text{R}_1\text{CH}_2\text{NH}_2$	Produits	Rdt [%]	$\text{R}_1\text{CH}_2\text{NH}_2$	Produits	Rdt [%]
Benzylamine		73	Méthylamine		66
Allylamine		70	Isopropylamine		48

CONCLUSION

Nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse qui répond au précepte de la chimie verte qui nous a permis de préparer une nouvelle série d'hétérocycles azotée des 2-amino-3-cyanopyridines substituées, selon trois étapes de synthèse simple, rapide et efficace avec de très bons rendements.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les réactions sont illustrées ci-dessous par quelques exemples:

Synthèse de 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **1**

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0.01 moles, 1.20 g) de l'acétophénone, (0.01 moles, 0.66 g) du malononitrile, (0.01 moles; 0.77 g) de l'acétate d'ammonium et quelques gouttes d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est chauffé à moins de 100 °C pendant 3 heures.

Après refroidissement, 30 mL du chlorométhylène sont ajoutés. La phase organique est lavée par de l'eau (3 × 20 mL), puis 20 mL d'eau saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Après cristallisation dans l'éther diéthylique, le 2-(1-phényléthylidène)malononitrile **1** est obtenu (70 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δppm: 2.64 (3H, s, CH₃); 7.48-7.58 (5H, m, H_{arom}); RMN ¹³C (CDCl₃) δppm: 24.27 (CH₃); 84.85 (CH₃-C=C); 112.84 (2×CN); 127.45 (2×C_{arom}); 129.25 (2×C_{arom}); 132.39 (C_{arom}); 135.99 (C_{arom}); 175.58 (CH₃-C=C); IR ν_{max} cm⁻¹: 1584 (C=C); 2227 (CN).

Synthèse de 2-(3-(diméthylamino)-1-phenylallylidene)malononitrile **2**

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits : (10 mmoles, 1.68 g) de 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **1** et (10 mmoles, 1.19 g) du DMF-DMA. L'ensemble est agité à température ambiante sans solvant pendant 24 h heures. Le solide violet obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique et quelques gouttes d'éthanol pour obtenir un solide vert, le 2-(3-(diméthylamino)-1-phenylallylidene)malononitrile **2**.

RMN ¹H (CDCl₃) δppm : 3.00 (3H, s, CH₃); 3.03 (3H, s, CH₃); 5.83 (1H, d, J_{H-H} = 12.0 Hz, CH=CH-N); 6.62 (1H, d, J_{H-H} = 12.0 Hz, CH=CH-N); 7.26-7.46 (5H, m, H_{arom}); RMN ¹³C (CDCl₃) δppm: 37.79 (NCH₃); 45.91 (NCH₃); 65.14 (C(CN)₂); 98.16 (C=CN); 116.09 (CN); 116.61 (CN); 128.73 (4×C_{arom}); 130.06 (C_{arom}); 134.8 (C_{arom}); 155.96 (C=C-N); 171.86 (C=C-CN); IR ν_{max} cm⁻¹: 1511(C=C); 1601 (C=C); 2193 (CN); 2203 (CN). MS m/z (% relative abundance): 224 (M+H, 74), 209 (37), 195 (56), 193 (48), 181 (100), 121(27); Masse exacte (ESI-TOF): calculée pour C₁₄H₁₄N₃ M+H 224.188; trouvée 224.1194.

Synthèse de 2-(benzylamino)-3-cyano-4-phenylpyridine 3a

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté, de l'énaminonitrile **3** (0.50 g, 2 mmoles) et de la benzylamine (0.21 g, 2 mmoles) sont introduits. Le mélange est chauffé pour quelques heures. Après refroidissement, on ajoute le chlorométhylène au mélange réactionnel, la phase organique est lavée par l'eau puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, hexane/acétate d'éthyle 80/20).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 4.76 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 5.2 \text{ Hz}$, NH-CH $_2$); 5.60 (1H, t, $J_{\text{H-H}} = 4.6 \text{ Hz}$, NH-CH $_2$); 6.69 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 4.6 \text{ Hz}$, CH=CH); 7.28-7.56 (5H, m, H_{arom}); 8.30 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 4.6 \text{ Hz}$, CH=CH). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm : 45.60 (CH $_2$); 90.16 (C=C-CN); 113.14 (CH=CH); 116.92 (CN); 127.56-128.21 ($5\times\text{C}_{\text{arom}}$); 128.76-129.81 ($5\times\text{C}_{\text{arom}}$); 136.78 (C_{arom}); 138.49 (C_{arom}); 152.07 (CH=CH); 154.50 (C=C-CN); 159.26 (N=C-NH). IR ν_{max} cm^{-1} : 1575; 1531 (C=C); 2215 (CN); 3361 (NH). MS m/z (% relative abundance): 286 (M+H, 100), 208 (23), 91 (93); Masse exacte (ESI-TOF): calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$ M+H 286.1344; trouvée 286.1345.

REFERENCES

1. Bourotte, M.: Thèse Doctorat, Université de Louis Pasteur, Strasbourg, **2004**;
2. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Bizzarri, B., Filippelli, W., Filippelli, A., Gagliardi, L.: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic 4,6-disubstituted 3-Cyano-2-aminopyridines, *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34 (3), 245;
3. Alaa, A.M.A., Hussein, I.E., Takehisa, K.: Lewis acid-promoted transformation of 2-alkoxypyridines into 2-aminopyridines and their antibacterial activity. Part 2: Remarkably facile C–N bond formation, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 4929;
4. Atul, R.G., Kiran, S.T., Fazal, S., Ratna, K., Manoj, K.B., Muhund, V.D., Kumar, V.S.: Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6705;
5. Kai, G., Mark, J.T., Tummala, R.K.R., Reddy, R.M., Beining, C.: Mechanistic studies leading to a new procedure for rapid, microwave assisted generation of pyridine-3,5-dicarbonitrile libraries, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5300;
6. Bhaskar, P., Wonken, C., Michael, H.N.: A mild, catalyst-free synthesis of 2-aminopyridines, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10798;
7. Tu, S., Jiang, B., Zhang, Y.: An efficient and chemoselective synthesis of *N*-substituted 2-aminopyridines via a microwave-assisted multicomponent reaction, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 355;
8. Kibou, Z.: *Mémoire de Magister*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2009**;
9. Zahouily, M., Salah, M., Bahlaouane, B.: *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1631;
10. Bigi, F., Chesini, L., Maggi, R.: *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1033;
11. Cheikh, N.: *Thèse de Doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2008**.