

107. Alkylation des «malonyl- α -aminopyridines»

par **René Urban, Mireille Grosjean et Wolf Arnold**

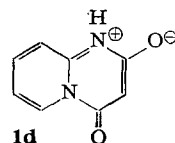
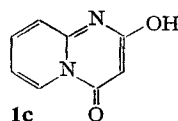
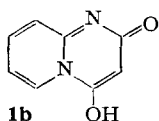
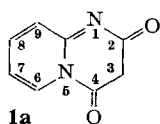
Départements de Recherches Chimiques et Physicochimiques
de *F. Hoffmann-La Roche & Cie, S.A.*, Bâle

En hommage au Dr *O. Isler* à l'occasion de son 60^e anniversaire

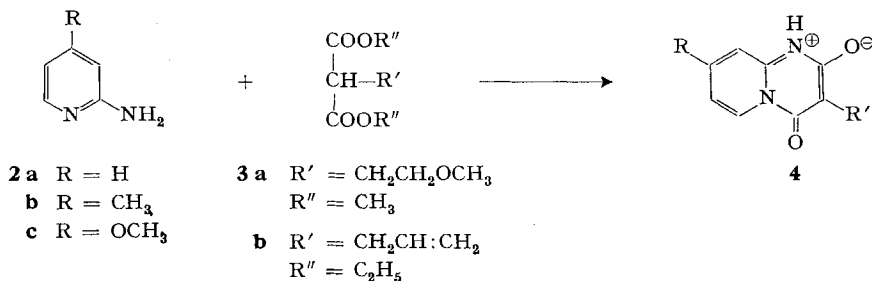
(6 IV 70)

Summary. The alkylation of the 'malonyl- α -aminopyridines' (**4**) gives mixtures of substitution products, mainly the N¹- and O²-alkyl derivatives. The IR., UV. and NMR. spectra are discussed.

Tchitchibabine [1] attribuée à la «malonyl- α -aminopyridine» (**1**), obtenue par condensation de l'amino-2-pyridine avec l'ester malonique, la formule **1a**, qui fut plus tard mise en question en raison notamment de l'impossibilité d'obtenir un dérivé disubstitué en position 3. *Snyder & Robison* [2] écartèrent également la forme tautomère **1b** au profit de **1c**, en admettant qu'il s'agissait en réalité d'un dimère susceptible d'expliquer les propriétés physiques de la substance. Enfin *Katritzky & Waring* [3] avancèrent des arguments en faveur du zwitterion **1d**.

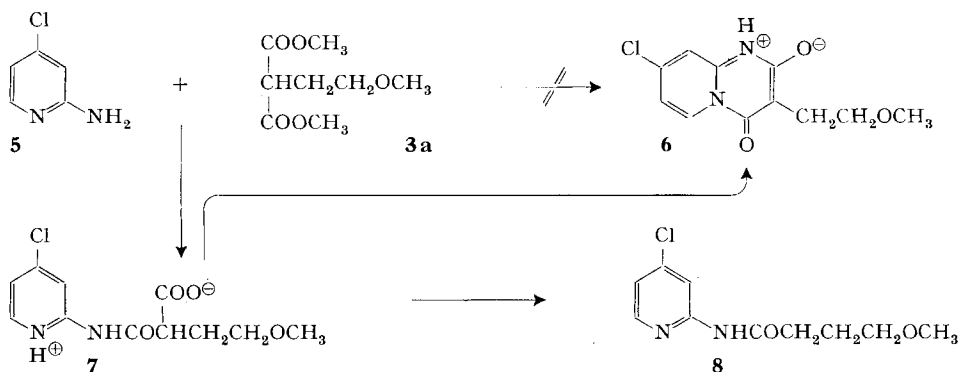


Préparation des «malonyl- α -aminopyridines». – La méthode habituelle de préparation des «malonyl- α -aminopyridines» consiste à chauffer à 180–200° le mélange de l'amine et de l'ester, soit sans solvant soit dans l'éther phénolique [4], [5]. Nous avons préféré recourir à des conditions plus douces, c'est-à-dire chauffer quelques heures à reflux, en solution alcoolique, une amino-2-pyridine **2** avec un ester malonique monosubstitué **3** en présence d'éthylate de sodium; dans certains cas on améliore le rendement en produit **4** en chauffant encore à 150° le résidu de l'évaporation à sec du mélange.



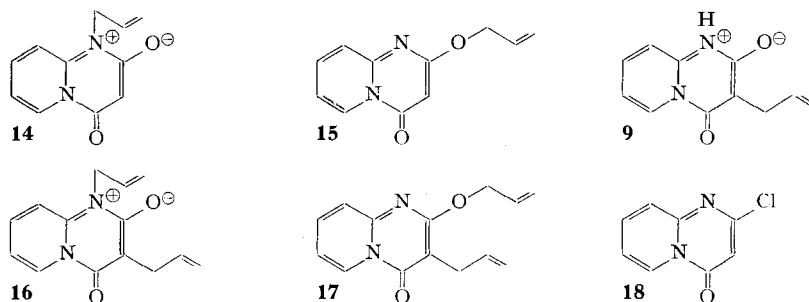
On sait que la présence d'un reste nitro ou d'un halogène en position 5 du noyau pyridique empêche, en général, la cyclisation en **4**, le produit de réaction étant alors

un mélange de dérivés de l'ester malonamique et du malonamide [6]. En faisant réagir l' amino-2-chloro-4-pyridine (**5**) et l'ester malonique **3a** dans les conditions décrites plus haut, nous n'avons pas non plus obtenu le dérivé bicyclique **6**, mais l'acide malonamique substitué **7**, qui par chauffage perd facilement CO_2 en se transformant en amide **8**. L'action du dicyclohexyl-carbodiimide sur l'acide **7** dans la pyridine, ou mieux dans le diméthylformamide, provoque finalement la cyclisation en le produit cherché **6**.



Les nouvelles «malonyl- α -aminopyridines» figurent dans le tableau 1.

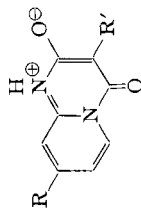
Alkylation des «malonyl- α -aminopyridines». - Les différentes formes tautomères **1a-1d** de la «malonyl- α -aminopyridine» permettent d'envisager la possibilité qu'une attaque nucléophile se porte soit sur l'azote en 1, soit sur l'un des deux oxygènes ou même sur le carbone en 3. Il existe déjà dans la littérature divers exemples de O- et N-alkylations [3], [5], [7]. Nos propres essais ont montré que l'alkylation - notamment l'allylation - de **1** et de ses dérivés substitués en 3 conduit toujours à des mélanges. C'est ainsi que l'allylation de la «malonyl- α -aminopyridine» elle-même nous a permis d'isoler les composés monoallylés **9**, **14**¹⁾ et **15** et diallylés **16** et **17**, la proportion des divers produits obtenus variant avec les conditions expérimentales.



Lorsqu'on fait réagir le bromure d'allyle sur **1** en présence de CH_3ONa dans le méthanol à reflux, on obtient - compte tenu du produit de départ récupéré - 12% du dérivé N-allylé **14**, dont la structure a été établie par hydrogénation catalytique et

¹⁾ Le n° **13** est omis par suite d'un remaniement du texte.

Tableau 1. «Malonyl- α -aminopyridines»



R	R'	Méthode	Rdt. ^{a)}	F.	Formule brute	Analyse
9	H	CH ₂ CH:CH ₂	A	55%	240-242° ^{b)}	Calc. C 65,33 H 4,98 N 13,86% Tr. C 65,15 H 5,06 N 14,11%
10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	B	73%	229-230° ^{c)}	Calc. C 59,99 H 5,49 N 12,72% Tr. C 59,94 H 5,54 N 12,76%
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	B	51%	258-259° ^{c)}	Calc. C 61,52 H 6,02 N 11,96% Tr. C 61,40 H 6,32 N 12,10%
12	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	B	68%	261-262° ^{c)}	Calc. C 57,59 H 5,64 N 11,20% Tr. C 57,83 H 5,74 N 11,36%
6	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	d)	70%	242-243° ^{b)}	Calc. C 51,87 H 4,35 Cl 13,92% Tr. C 51,86 H 4,40 Cl 14,04%

^{a)} Rendement en substance purifiée.

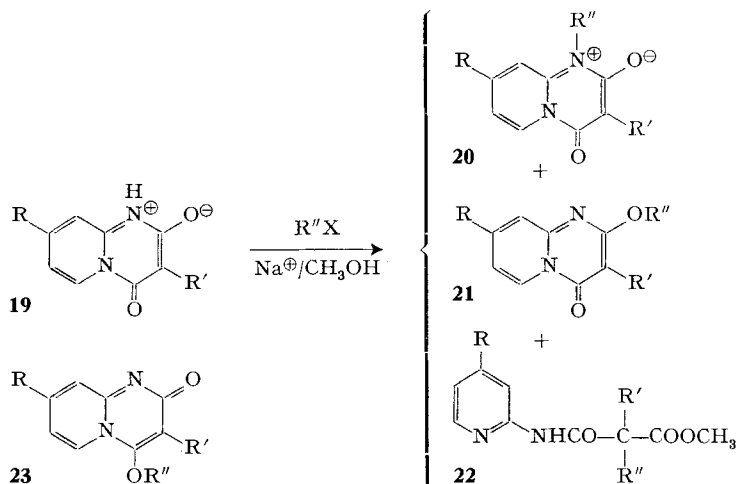
^{b)} Recristallisé dans l'éthanol.

^{c)} Recristallisé dans l'eau.

^{d)} Voir partie expérimentale.

hydrolyse acide en propylamino-2-pyridine (cf. [3]). Le produit principal de la réaction (46%) est le dérivé allyloxy-2 **15**, qu'on peut également obtenir à partir du produit chloré **18**. Enfin la C-allylation conduit à **9**, identique au produit de condensation de **2** ($R = H$) avec **3** ($R' = CH_2CH:CH_2$); la réaction se poursuit, et **9** est lui-même allylé en **16** ($\sim 3\%$) et **17** (traces). Si l'allylation est faite dans l'eau à 60° en présence de NaOH, les principales substances isolées sont **15** (24%) et **9** (10%).

Lors de l'alkylation d'une «malonyl- α -aminopyridine» substituée en 3 (**19**), on obtient généralement deux produits principaux solides: le dérivé N-substitué **20** et le dérivé O-substitué **21**. La chromatographie sur couche mince montre encore la présence de deux ou trois autres substances secondaires en faibles quantités. Au cours de la chromatographie sur colonne de silice, nous avons toujours isolé au début de l'élution une fraction liquide, l'amide **22**, ensuite **21** et finalement **20**. Les autres composants n'ont pas été obtenus à l'état pur.



Si le comportement chromatographique permet déjà de distinguer les composés **20** des dérivés **21**, cette distinction est confirmée par les spectres IR. et de RMN. (voir plus loin). La structure **21** découle de la comparaison avec les produits non substitués ($R = R' = H$) qu'on obtient directement à partir du dérivé chloré **18**. Les dérivés alkoxylés **21** sont des substances faiblement basiques, généralement incolores, à points de fusion peu élevés. L'hydrogénation catalytique provoque facilement une élimination du reste alkyle.

Les composés bétaïniques **20** sont des substances jaunes, dont les points de fusion sont également assez bas. Plus solubles dans l'eau que les dérivés **21**, ils se dissolvent, comme ceux-ci, très facilement dans la plupart des solvants organiques, même non polaires. Ces propriétés pouvaient faire croire qu'on avait affaire aux isomères O⁴-alkylés **23**, correspondant à la forme tautomérique **1b**, plutôt qu'à des sels internes. L'étude des spectres n'a pas permis d'écarter cette possibilité. Il a fallu, pour lever le doute, soumettre certaines de ces substances à une hydrolyse acide: la formation d'alkylamino-2-pyridine confirme la structure **20**. C'est ainsi que le dérivé méthylé **33** (**20**, $R = H$, $R' = CH_2CH_2OCH_3$, $R'' = CH_3$) fournit la méthylamino-2-pyridine,

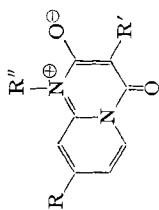


Tableau 2. Sels internes des *alkyl-1-hydroxy-2-oxo-4-4 H-pyrido[1,2-a]pyrimidiniums*

R	R'	R''	Méthode Agent d'alkylation	Rdt. ^{a)} F.	Formule brute	Analyse
30	H	H	b) R'I	54% ^{c)} (241-242° d) (déc.)	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ (176,17)	Calc. C 61,36 H 4,58 Tr. C 61,76 H 4,66
14	H	H	C R''Br	6,3% (205-206° d)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,21)	Calc. C 65,33 H 4,98 Tr. C 65,54 H 4,93
16	H	CH ₂ CH ₂ :CH ₂	C R''Br	22% (115-116° e)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ (242,27)	Calc. C 69,40 H 5,83 Tr. C 69,62 H 5,85
31	H	CH(CH ₃) ₂	D R''Br	22% (94-95° f)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ (244,28)	Calc. C 68,83 H 6,60 Tr. C 68,89 H 6,82
32	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	e) R''Br	18% (78-79° h)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ (258,31)	Calc. C 69,74 H 7,02 Tr. C 69,77 H 7,26
33	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R'I	56% (181-182° d)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ (234,25)	Calc. C 61,52 H 6,02 Tr. C 61,42 H 6,14
34	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R'I	9% (115-117° h)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ (248,27)	Calc. C 62,89 H 6,50 Tr. C 62,95 H 6,70
35	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R''Br	17% (95-96° e)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ (260,28)	Calc. C 64,60 H 6,20 Tr. C 64,63 H 6,32
36	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R'Cl	7% (121-122° e)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ (274,31)	Calc. C 65,67 H 6,61 Tr. C 65,60 H 6,57
37	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R''Br	4,6% (118-119° i)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ (288,34)	Calc. C 66,64 H 6,99 Tr. C 66,63 H 7,20
38	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R''Br	32% (171-173° h)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258,27)	Calc. C 65,10 H 5,46 Tr. C 65,33 H 5,46
39	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C R''Br	26% (109-110° h)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ (290,31)	Calc. C 62,05 H 6,25 Tr. C 62,30 H 6,25
40	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D R''Br	12% (130-131° h)	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ (294,73)	Calc. C 57,05 H 5,13 Tr. C 57,27 H 5,09
41	H	C ₆ H ₅	D R''Br	23% (159-160° j)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (278,30)	Calc. C 73,36 H 5,07 Tr. C 73,37 H 5,22

a) Rendement en substance isolée par chromatographie.

b) Préparé par la méthode de *Katritzky & Waring* [3].

c) Rendement en substance recristallisée dans le méthanol.

d) Recristallisé dans le méthanol.

e) Recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole.

f) Recristallisé dans un mélange d'alcool isopropylique et d'éther isopropylique.

g) Alkylation dans le méthanol à 50%.

h) Recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

i) Recristallisé dans l'hexane.

j) Recristallisé dans l'éthanol.

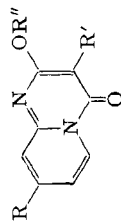


Tableau 3. Alkoxy-2-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinones-4

R	R'	R''	Méthode Agent d'alkylation	Rdt. ^{a)}	F.	Formule brute	Analyse
42	H	CH ₃	b)	R'I	14%	148-149° c)	Calc. C 61,36 Tr. C 61,37
15	H	CH ₂ CH:CH ₂	C	R''Br	25%	87-88° d)	Calc. C 65,33 Tr. C 65,25
17	H	CH ₂ CH:CH ₂	C	R''Br	21%	53-54° e)	Calc. C 69,40 Tr. C 69,35
43	H	CH(CH ₃) ₂	D	R''Br	38%	109-110° d)	Calc. C 68,83 Tr. C 69,07
44	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	f)	R''Br	19%	60-61° e)	Calc. C 69,74 Tr. C 69,96
45	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R'I	11%	95-96° d)	Calc. C 61,52 Tr. C 61,72
46	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R'I	31%	89-90° d)	Calc. C 62,89 Tr. C 62,97
47	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R''Br	28%	77-78° d)	Calc. C 64,60 Tr. C 64,73
48	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R''Cl	11%	55-56° e)	Calc. C 65,67 Tr. C 65,89
49	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R''Br	10%	90-91° d)	Calc. C 66,64 Tr. C 66,72
50	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R''Br	16%	157-158° h)	Calc. C 65,10 Tr. C 65,14
51	CH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	D	R''Br	23%	64-65° d)	Calc. C 65,67 Tr. C 65,96
52	OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	C	R''Br	22%	118-119° e)	Calc. C 62,05 Tr. C 62,23
53	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	D	R''Br	28%	86-87° e)	Calc. C 57,05 Tr. C 57,23
54	H	C ₆ H ₅	D	R''Br	27%	95-96° h)	Calc. C 73,36 Tr. C 73,52

a) Rendement en substance isolée par chromatographie.

b) Produit secondaire, isolé par chromatographie, de la méthylation de **1** par la méthode de *Katritzky & Waring* [3]; identique à la substance obtenue à partir du dérivé chloré **18**.

c) Recrystallisé dans le méthanol.

d) Recrystallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole.

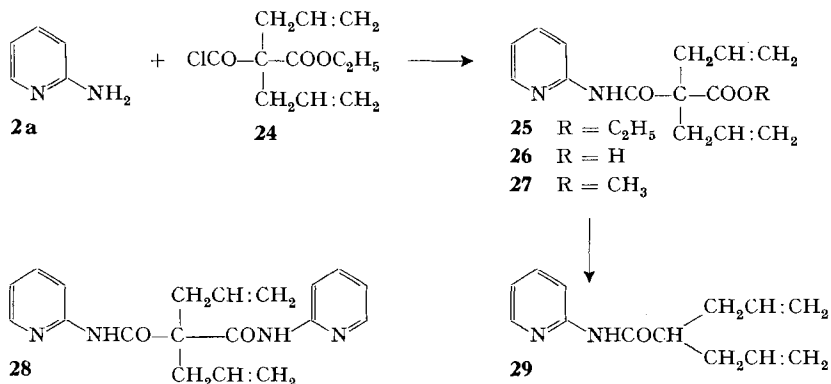
e) Recrystallisé dans l'hexane.

f) Alkylation dans le méthanol à 50%.

g) Recrystallisé dans l'éther isopropylique.

h) Recrystallisé dans l'acétate d'éthyle.

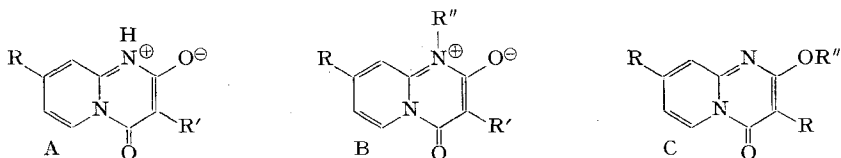
tandis que le produit propylé (**20**, R = H, R' = CH₂CH₂OCH₃, R'' = CH₂CH₂CH₃), obtenu par hydrogénation de **35**, permet d'isoler la propylamino-2-pyridine (cf. [3]).



La structure des produits secondaires **22**, déduite des spectres de RMN., a été confirmée par une synthèse indépendante. La condensation de l'amino-2-pyridine (**2a**) avec le chlorure d'acide **24** a fourni l'ester malonamique **25**, ainsi qu'une faible quantité du diamide **28**. L'ester éthylique **25** se laisse saponifier en acide **26**, qui perd facilement CO₂ pour fournir l'amide **29**. Traité par le diazométhane, **26** conduit à l'ester méthylique **27**, identique au produit **22** (R = H, R' = R'' = CH₂CH:CH₂) obtenu lors de l'allylation de **9**. La présence de **22** dans le mélange de réaction montre qu'une dialkylation sur le carbone 3 entraîne une ouverture du cycle, ce qui explique l'impossibilité d'obtenir une «malonyl- α -aminopyridine» 3,3-disubstituée par condensation de l'amino-2-pyridine avec un ester malonique disubstitué.

Le tableau 2 mentionne une série de sels internes d'hydroxydes d'alkyl-1-hydroxy-2-oxo-4-4 *H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinium, tandis que dans le tableau 3 figurent les alkoxy-2-4 *H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinones-4 correspondantes. A titre d'exemples, la préparation des substances **16** et **17** (méthode C), et celle de **38** et **50** (méthode D) sont décrites dans la partie expérimentale.

Etude des spectres. – Les dérivés du système bicyclique pyrido[1,2-*a*]pyrimidine étudiés dans ce travail sont de trois types:



A «malonyl- α -aminopyridines» pouvant être substituées en positions 3 et 8; B dérivés N(1)-alkylés; C dérivés C(2)-O-alkylés.

Spectres infrarouges. Relevés à l'état solide (pastilles de KBr), ces spectres sont trop complexes pour se prêter à une interprétation bande par bande et ne permettent pas de préciser la structure des composés étudiés. En comparant les domaines compris entre 1750 et 1450 cm⁻¹, on peut néanmoins distinguer clairement les trois

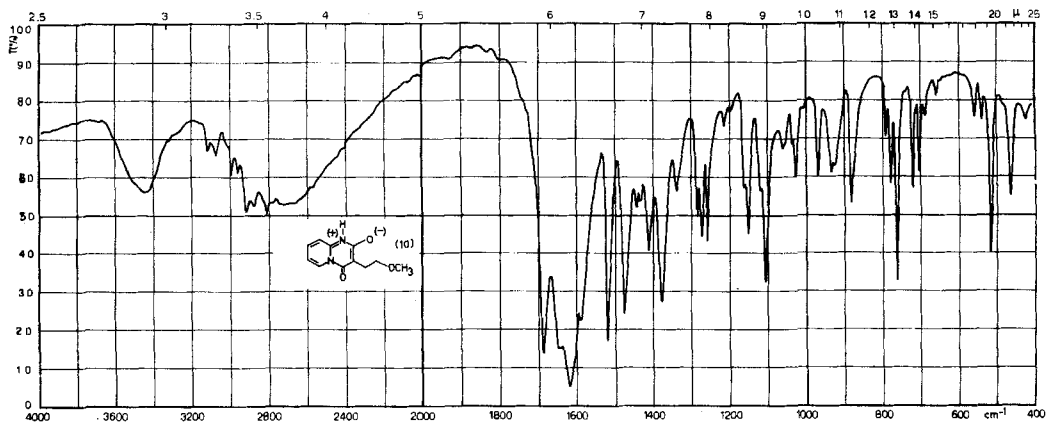


Fig. 1. Spectre infrarouge de 10 relevé à l'état solide

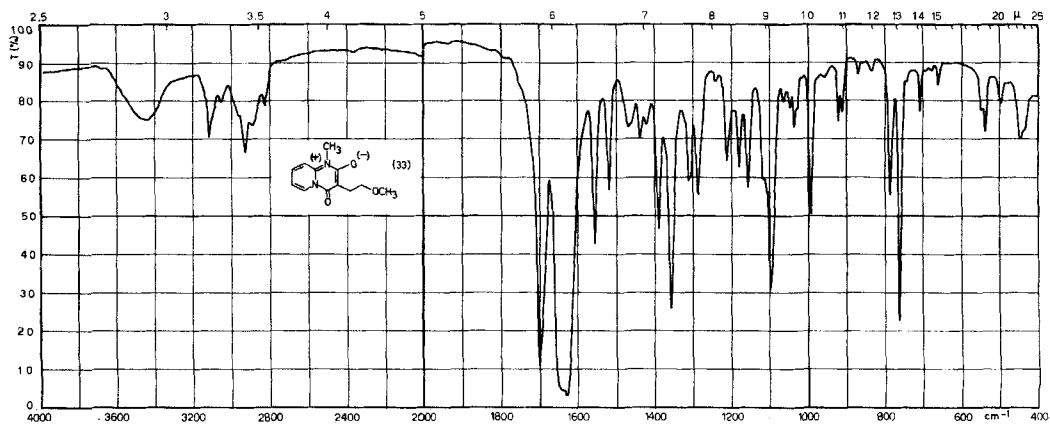


Fig. 2. Spectre infrarouge de 33 relevé à l'état solide

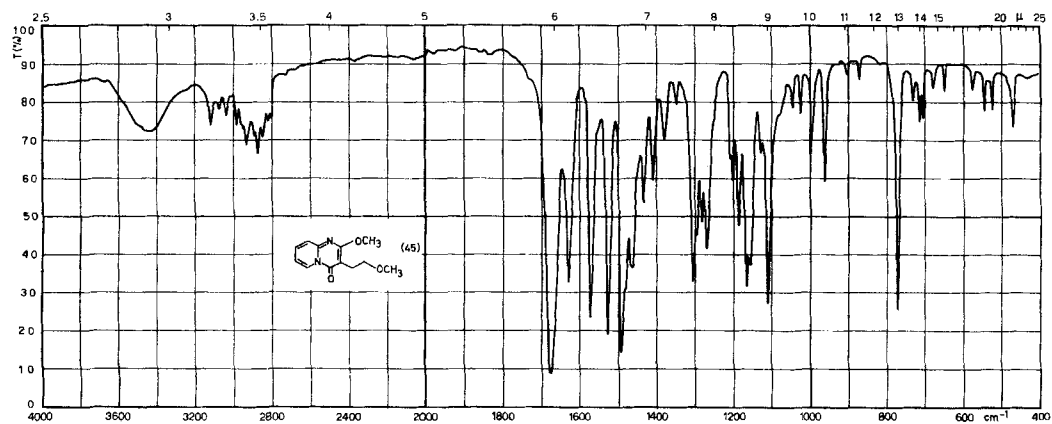


Fig. 3. Spectre infrarouge de 45 relevé à l'état solide

types de pyridopyrimidines définis ci-dessus et constater l'homogénéité des spectres dans chacun de ces groupes. Les figures 1, 2 et 3 reproduisent les spectres d'une «malonyl- α -aminopyridine» (**10**) et de ses dérivés alkylés **33** et **45**. Dans la figure 1 (type A) on remarque la forte absorption vers 2650 cm^{-1} , qui se maintient lorsqu'on relève le spectre en solution dans le chloroforme (conc.: $5 \cdot 10^{-3}\text{ M}$); cette large bande correspond probablement à une vibration de valence $\overset{+}{\text{N}}\text{-H}$.

Spectres ultraviolets. La comparaison a porté sur un certain nombre des pyridopyrimidines étudiées dans la partie chimique. Les spectres, relevés en solution dans l'alcool, sont caractéristiques pour chacun des trois groupes A, B et C, pour autant que ces substances ne soient pas substituées en position 8 ($\text{R} = \text{H}$).

Les composés du type A (**9**, **10** et **4**; $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ont des spectres d'absorption pratiquement identiques, présentant 4 maximums: $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 28700 \pm 300$); $266\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 9500 \pm 200$); $325\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 4200 \pm 200$); $344\text{ nm} \pm 3$ ($\epsilon = 4200 \pm 100$).

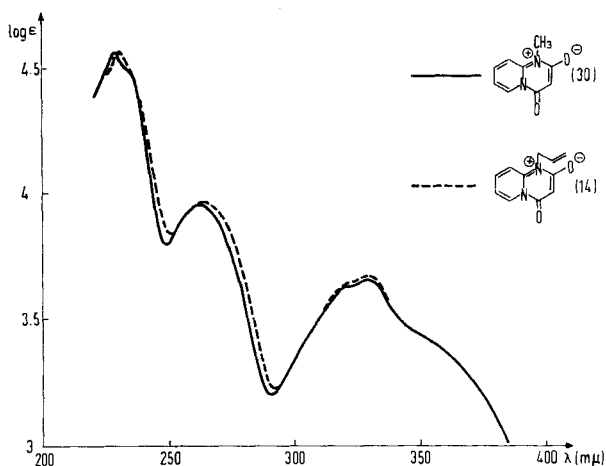


Fig. 4. Spectres ultraviolets de **14** et **30** relevés dans l'alcool

Les spectres des dérivés N-alkylés (type B) diffèrent légèrement entre eux selon la nature du substituant R' . Pour les composés **14** et **30** (fig. 4), où $\text{R}' = \text{H}$, on a: $\lambda_{\text{max}} = 229\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 36000 \pm 400$); $263\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 9100 \pm 100$); $329\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 4600 \pm 100$).

Pour $\text{R}' = \text{alkyle}$ (**16**, **31**, **33** et **35**) (fig. 5), les maximums sont: $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 32300 \pm 600$); $270\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 8500 \pm 200$); $331\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 3800 \pm 200$); $362\text{ nm} \pm 3$ ($\epsilon = 4100 \pm 300$).

Dans le cas des dérivés O-substitués (type C), on constate également de légères différences dans les spectres selon qu'il s'agit de produits substitués ou non en position 3. Ainsi pour $\text{R}' = \text{H}$ (**15** et **42**): $\lambda_{\text{max}} = 223\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 26000 \pm 1700$); $261\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 11300 \pm 100$); $333\text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 7300 \pm 200$); et pour $\text{R}' = \text{alkyle}$

²⁾ En raison de son insolubilité dans l'alcool, le spectre de la «malonyl- α -aminopyridine» (**1**) n'a pas pu être relevé dans des conditions comparables.

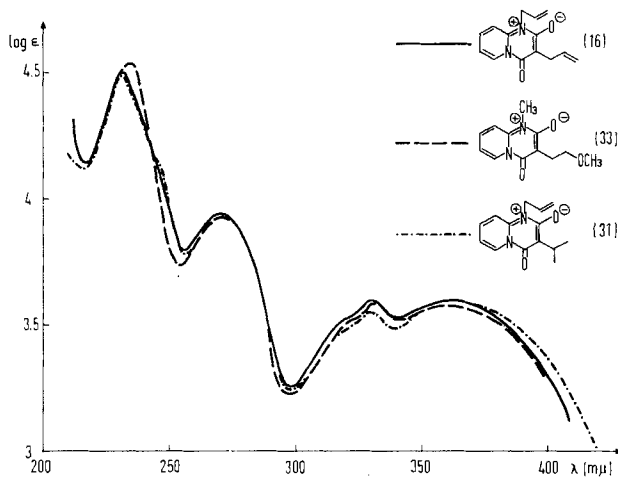


Fig. 5. Spectres ultraviolets de **16**, **31** et **33** relevés dans l'alcool

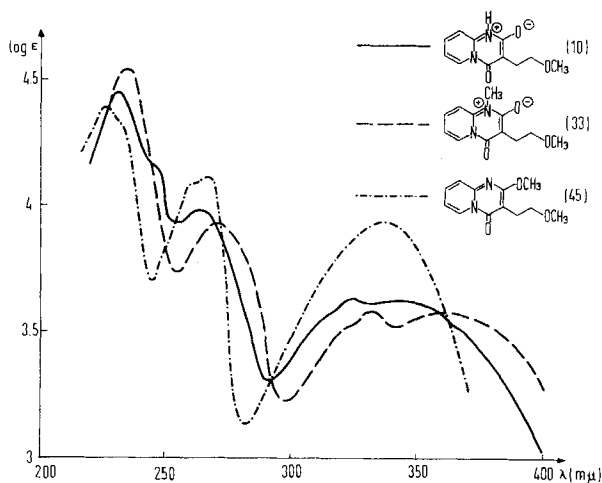
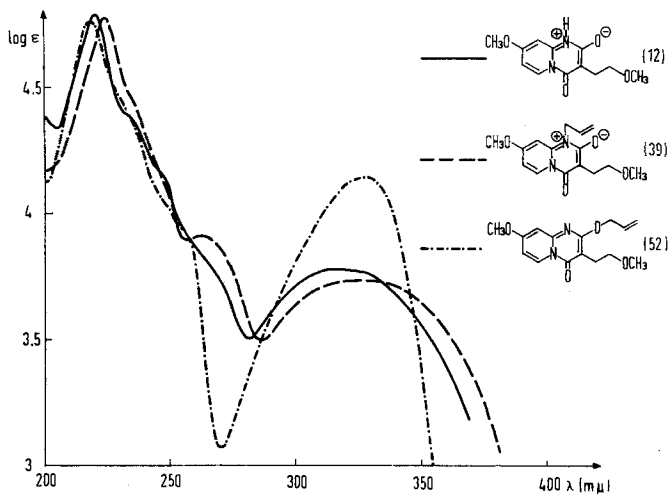


Fig. 6. Spectres ultraviolets de **10**, **33** et **45** relevés dans l'alcool

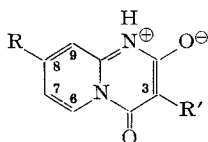
(**17**, **43**, **45** et **47**): $\lambda_{max} = 226 \text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 27000 \pm 1500$); $260 \text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 12200 \pm 600$); $267 \text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 13400 \pm 400$); $335 \text{ nm} \pm 1$ ($\epsilon = 8800 \pm 300$).

Les trois spectres reproduits sur la figure 6 permettent de comparer une substance du type A (**10**) avec ses dérivés méthylés des types B (**33**) et C (**45**). La ressemblance entre les deux premiers est d'autant plus frappante que le spectre du dérivé C(2)-O-alkylé **45** est très différent. Ce résultat concorde avec la structure de zwitterion admise pour les «malonyl- α -aminopyridines» par analogie avec leurs dérivés N(1)-alkylés.

L'introduction d'un substituant en position 8 du cycle pyridopyrimidique modifie considérablement l'aspect des spectres, surtout s'il s'agit d'un groupement méthoxyle (fig. 7: **12**, **39** et **52**). Mais dans ce cas également, l'analogie entre le spectre de la «malonyl- α -aminopyridine» et celui du dérivé N(1)-alkylé est frappante.


 Fig. 7. Spectres ultraviolets de **12**, **39** et **52** relevés dans l'alcool

Spectres de RMN. Les déplacements chimiques des protons directement liés au cycle pyridopyrimidique sont groupés dans les tableaux 4, 5 et 6: le tableau 4 concerne les «malonyl- α -aminopyridines» du type A, c'est-à-dire non substituées sur l'azote ou l'oxygène, le tableau 5, les dérivés N-alkylés du type B, et le tableau 6, les dérivés O-substitués du type C. Enfin le tableau 7 contient quelques exemples caractéristiques de constantes de couplage. Toutes ces valeurs, qu'il s'agisse des déplacements chimiques ou des constantes de couplage, sont si semblables d'une série à l'autre, que les spectres de RMN. ne permettent pas à eux seuls de savoir, dans le cas des produits d'alkylation, s'il s'agit de dérivés N(1)-, C(2)-O- ou même C(4)-O-substitués. Les déplacements chimiques des protons du reste R'' ne fournissent pas non plus d'indication à ce sujet.

 Tableau 4. Spectres de RMN. des «malonyl- α -aminopyridines» (Type A)^{a)}


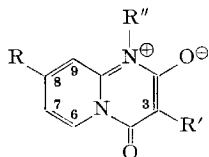
	R	R'		H-C(3)	H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	H-C(9)
1	H	H	b)	4,98	8,92	7,32	8,08	7,40
9	H	CH ₂ CH:CH ₂		–	8,98	7,36	8,09	7,45
4	H	CH(CH ₃) ₂	c)	–	9,00	~7,34	8,06	~7,42
4	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	c)	–	8,99	7,33	8,07	~7,42
10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		–	8,95	7,33	8,06	7,42
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		–	8,85	~7,23	–	~7,20
12	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		–	8,82	7,02	–	6,73
6	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃		–	8,82	7,26	–	7,40
4	H	C ₆ H ₅	c)	–	9,07	d)	8,10	d)

a) Solvant: diméthylsulfoxyde-d₆.

c) Préparation: *Tchichibabine* [1].

b) Préparation: *Buu-Hoï & Leclercq* [4].

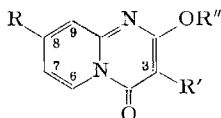
d) Signaux cachés sous ceux des autres H aromatiques.

Tableau 5. Spectres de RMN. des dérivés N-alkylés (Type B)^{a)}

R	R'	R''	H-C(3)	H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	H-C(9)	
30	H	H	CH ₃	4,90	9,15	7,45	8,32	7,78
14	H	H	CH ₂ CH:CH ₂	5,12	9,13	7,43	8,25	7,63
16	H	CH ₂ CH:CH ₂	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,24	7,48	8,29	7,69
31	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,28	7,46	8,28	7,66
32	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,42	7,63	8,43	7,82
33	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	—	9,20	7,47	8,29	7,78
34	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	—	9,24	7,49	8,31	7,89
35	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,25	7,48	8,29	7,68
36	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ C(CH ₃):CH ₂	—	9,07	7,35	8,11	7,42
37	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:C(CH ₃) ₂	—	9,23	7,48	8,31	7,60
38	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ C≡CH	—	9,15	7,48	8,32	7,77
39	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,10	7,11	—	6,85
40	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,10	7,50	—	7,76
41	H	C ₆ H ₅	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,32	b)	8,26	b)

^{a)} Solvant: (CD₃)₂SO, à l'exception de **14** (CDCl₃ + (CD₃)₂SO).

^{b)} Signaux cachés sous ceux des autres H aromatiques.

Tableau 6. Spectres de RMN. des dérivés O-alkylés (Type C)^{a)}

R	R'	R''	H-C(3)	H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	H-C(9)	
42	H	H	CH ₃	5,65	8,93	7,31	8,00	7,53
15	H	H	CH ₂ CH:CH ₂	5,70	9,00	7,37	8,06	7,61
17	H	CH ₂ CH:CH ₂	CH ₂ CH:CH ₂	—	8,99	7,33	7,99	7,55
43	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,00	7,30	7,93	7,51
44	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,11	7,43	8,09	7,64
45	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	—	8,90	7,26	7,91	7,48
46	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅	—	8,90	7,28	7,91	7,48
47	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	8,98	7,33	8,00	7,55
48	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ C(CH ₃):CH ₂	—	8,78	7,17	7,78	7,38
49	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:C(CH ₃) ₂	—	8,93	7,30	7,95	7,53
50	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ C≡CH	—	8,85	7,27	7,91	7,50
51	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂ ^{b)}	—	8,85	7,18	—	7,35
52	CH ₃ O	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,00	6,95	—	6,81
53	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH:CH ₂	—	8,79	7,27	—	7,53
54	H	C ₆ H ₅	CH ₂ CH:CH ₂	—	9,06	c)	8,05	c)

^{a)} Solvant: (CD₃)₂SO.

^{b)} L'isomère N-allylé correspondant n'a pas été isolé.

^{c)} Signaux cachés sous ceux des autres H aromatiques.

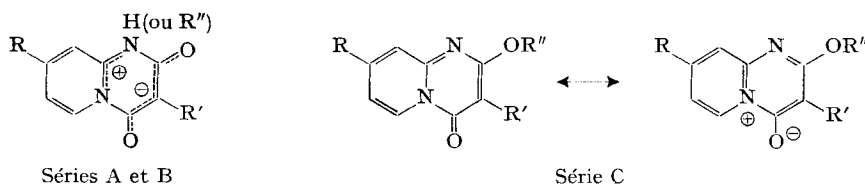
Tableau 7. Exemples de constantes de couplage^{a)}

	$J_{6,7}$	$J_{7,8}$	$J_{8,9}$	$J_{6,8}$	$J_{7,9}$	$J_{6,9}$
9 (Série A)	6,5	6,5	8,5	1,5	1,0	1
14 (Série B)	6,5	6,5	9,0	1,7	1,1	1
42 (Série C)	7,0	6,5	9,0	1,6	1,6	1

^{a)} Solvant (CD₃)₂SO, J en Hz (précision $\pm 0,5$ Hz).

On constate, il est vrai, que la position du signal H-C(6) des composés du type B varie de 9,1 à 9,4 ppm, tandis que le même signal dans la série C est situé entre les valeurs 8,8 et 9,1 ppm. Du moment qu'on a pu par d'autres méthodes (voir la partie chimique) déterminer la structure de quelques-unes de ces substances, il devient possible à l'aide des spectres de RMN. – en considérant le déplacement chimique du proton en C(6) – d'assigner à d'autres représentants de cette classe de composés leur appartenance aux séries B ou C. Un cas apparemment contradictoire est celui des substances du type A, dont le signal H-C(6) se trouve placé entre 8,8 et 9,1 ppm, c'est-à-dire au voisinage du signal correspondant des dérivés de la série C, et non pas, comme on aurait pu s'y attendre, de ceux de la série B.

La résonance du proton H-C(6) à des champs étonnamment faibles ne résulte sans doute pas uniquement de la proximité du groupement CO en position 4. Il est probable qu'une certaine localisation de la charge positive sur l'azote en 5, telle qu'elle apparaît dans les formules mésomériques ci-dessous, accentue ce déblindage. On aurait ainsi une situation comparable à celle des cations pyridinium, qui provoquent, comme on le sait (cf. [8]), un fort déplacement chimique des protons en α .



Propriétés pharmacologiques. – Les dérivés de la «malonyl- α -aminopyridine» décrits dans ce travail ont fait l'objet d'une étude pharmacologique approfondie. Les propriétés les plus fréquemment observées sont: l'antipyrèse, l'analgésie et l'action antiinflammatoire. Les «malonyl- α -aminopyridines» du type A sont généralement moins actives que leurs dérivés alkylés B et C; les composés **9** et **10** cependant ont une activité antipyrétique marquée. Parmi les dérivés N-substitués B et O-substitués C les plus actifs dans les différents tests utilisés, signalons les produits **15**, **16**, **33**, **36**, **38**, **44**, **45** et **47**. Bien qu'il n'ait pas été possible de déduire de ces résultats une relation entre l'activité pharmacologique et la structure chimique, on peut noter toutefois que l'introduction d'un substituant sur le noyau pyridique a toujours eu une influence défavorable.

Ces essais ont été effectués dans notre Département de Recherche Médicale par les Drs H. P. Bächtold et K. M. Strub.

Partie expérimentale

Les F. (appareil *Tottoli*) ne sont pas corrigés.

Les spectres UV. ont été relevés sur un spectromètre *Cary*, modèle 14. Les spectres IR. ont été enregistrés avec un appareil *Beckman* IR 9.

Les spectres de RMN. ont été déterminés sur des appareils *Varian* A 60 et A 60 D (référence interne: tétraméthylsilane); les déplacements chimiques sont indiqués en valeurs δ et se rapportent, dans le cas des multiplets, au centre du signal (précision: $\pm 0,02$ ppm); les constantes de couplage sont données en Hz (précision: $\pm 0,5$ Hz). Abréviations: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet, *m* = multiplet.

Les analyses ont été faites dans notre département de microanalyses sous la direction du Dr *A. Dirscherl*.

Préparation des «malonyl- α -aminopyridines» 4. – Méthode A: On agite et chauffe à reflux pendant 3–6 h un mélange de 0,1 mole d'une amino-2-pyridine **2**, 0,105 mole d'un ester malonique **3** et une solution de 2,5 g de sodium dans 50 ml d'alcool absolu. On évapore à sec, reprend le résidu par l'eau et acidifie par l'acide acétique. Le précipité obtenu est essoré, dissous dans NaOH dilué, et la solution est traitée au noir puis précipitée par CO₂ ou CH₃COOH 3*N*. On peut recristalliser dans l'eau, l'alcool ou dans un mélange des deux.

Méthode B: Même procédé que A, sauf qu'on chauffe encore 12–15 h à 150° le résidu de l'évaporation de la solution alcoolique.

Acide N-(chloro-4-pyridyl-2)-(méthoxy-2-éthyl)-2-malonamique (7). On dissout 2,5 g de sodium dans 50 ml d'alcool absolu, ajoute 12,85 g (0,1 mole) d'amino-2-chloro-4-pyridine et 20 g (0,105 mole) de (méthoxy-2-éthyl)-malonate de méthyle, et chauffe sous agitation 3 h à reflux. Après refroidissement, on essore le sel sodique précipité, on le dissout dans l'eau et précipite l'acide libre par neutralisation avec l'acide acétique dilué. On obtient ainsi 15 g (55%) d'un produit incolore, recristallisable dans le benzène; F. 124–125° (déc.). RMN. (CDCl₃): δ 2,33 (2 H, *q*, large, *J* = 6,5 Hz) CHCH₂; 3,33 (*s*), 3,54 (*t*, *J* = 6 Hz), 3,72 (*t*, *J* = 6,6 Hz) (6 H) CH₃O, CH₂O, COCH; 7,09 (1 H) H-C(5), 8,06 (1 H) H-C(6), 8,41 (1 H) H-C(3) (*J*_{3,5} = 2,0 Hz, *J*_{5,6} = 5,6 Hz); $\sim 10,4$ (~ 1 H, large), $\sim 12,9$ (~ 1 H, large) CONH, N⁺H.

C₁₁H₁₃ClN₂O₄ (272,69) Calc. C 48,45 H 4,81 Cl 13,00% Tr. C 48,70 H 4,97 Cl 13,06%

N-(Chloro-4-pyridyl-2)-méthoxy-4-butyramide (8). On chauffe à 130° 5,45 g (0,02 mole) d'acide **7** jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On reprend par le benzène, lave avec une solution de Na₂CO₃ puis H₂O, sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans l'hexane: 3,9 g (85%), aiguilles incolores, F. 55–56°.

C₁₀H₁₃ClN₂O₂ (228,68) Calc. C 52,52 H 5,73 Cl 15,51% Tr. C 52,38 H 5,55 Cl 15,45%

*Chloro-8-(méthoxy-2-éthyl)-3-hydroxy-2-4 H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone-4 (6).* On agite 12–15 h à 20° une solution de 10,9 g (0,04 mole) d'acide **7** et 8,4 g (0,041 mole) de dicyclohexyl-carbodiimide dans 200 ml de diméthylformamide. La suspension obtenue est évaporée sous vide. On reprend le résidu par NaOH dilué, sépare la dicyclohexylurée non dissoute et acidifie la solution avec l'acide acétique. Le produit précipité est essoré, dissous dans NaOH dilué, et la solution traitée au noir puis précipitée par CH₃COOH 3*N*. On obtient 7,1 g (70%) d'une substance jaune, qu'on recristallise dans l'alcool: F. 242–243°. RMN. ((CD₃)₂SO): δ 2,50 (2 H, $\sim t$, large, *J* = 7 Hz) CH₂CH₂O; 3,18 (3 H, *s*) OCH₃; 3,36 (2 H, $\sim t$, large, *J* = 7 Hz) CH₂CH₂O; δ de H-C(6), H-C(7) et H-C(9): voir tableau 4.

Allylation de la «malonyl- α -aminopyridine». – 1. En solution méthanolique. On dissout 9,6 g de sodium dans 720 ml de méthanol absolu, ajoute 60 g de «malonyl- α -aminopyridine» (**1**) puis, goutte à goutte, 45 g de bromure d'allyle. On agite et chauffe 5 h à reflux. Après refroidissement, on essore le précipité (**1** n'ayant pas réagi) et évapore le filtrat à sec. On reprend le résidu par l'eau et le chlorure de méthylène et sépare les phases. L'acidification de la solution aqueuse par l'acide acétique fait précipiter une deuxième fraction du produit de départ; on récupère au total 27,8 g (46%) de **1**.

On évapore la phase organique et chromatographie le résidu (26 g) sur gel de silice (1200 g), en éluant avec CH₂Cl₂, d'abord pur puis additionné de 2 à 5% de méthanol. On isole ainsi successivement des traces de **17**, 18,5 g (25%) de **15**, 1,5 g (1,7%) de **16**, 4,7 g (6,3%) de **14** et des traces de **9**.

Le dérivé *O*-allylé **15** est recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole: cristaux incolores, F. 87–88°. RMN. ((CD₃)₂SO): δ 4,88 (2 H, $\sim d$, large, $J = 5,5$ Hz) OCH₂CH; 5,15–5,60 (2 H, m) =CH₂; 5,80–6,55 (1 H, m) CH=CH₂ ($J_{cis} = 9,8$ Hz, $J_{trans} = 17,0$ Hz); δ de H–C(3), H–C(6), H–C(7), H–C(8) et H–C(9): voir tableau 6. Il est identique au produit obtenu à partir du dérivé chloré **18** (voir plus bas).

Le dérivé *N*-allylé **14** est recristallisé dans l'eau ou le méthanol: prismes jaunes, F. 205–206°. RMN. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): δ 4,85–5,45 (4 H, m) N–CH₂–CH=CH₂; 5,12 (1 H, s) H–C(3); δ de H–C(6), H–C(7), H–C(8) et H–C(9): voir tableau 5.

L'identité des autres fractions (**9**, **16** et **17**) a été établie par comparaison des F., des chromatogrammes et des spectres IR. avec ceux de ces substances obtenues par d'autres voies.

2. En solution aqueuse. On dissout 40 g de «malonyl- α -aminopyridine» dans 200 ml de NaOH 1,5 N. On porte cette solution à 60° et on y ajoute goutte à goutte, sous agitation, 60 g de bromure d'allyle puis 100 ml de NaOH 3 N. Après avoir chauffé 3 h à 60°, on extrait au benzène une huile colorée (env. 20 g). On la dissout dans HCl dilué puis, après extraction par l'éther d'une fraction insoluble et décoloration par le noir animal, on alcalinise avec NaOH 3 N et on essore le précipité: 11,9 g (24%) du dérivé *O*-allylé **15**, qu'on purifie comme ci-dessus.

La solution aqueuse lavée par le benzène est acidifiée par CH₃COOH 3 N, ce qui fait précipiter 4,8 g (10%) du dérivé *C*-allylé **9**. On le purifie soit par dissolution dans NaOH dilué et précipitation par CO₂, soit par recristallisation dans l'alcool: aiguilles jaune clair, F. 240–242°. RMN. ((CD₃)₂SO): δ 3,14 (2 H, $\sim d$, large, $J = 6$ Hz) CH₂CH=; 4,85–5,25 (2 H, m) =CH₂, 5,65–6,33 (1 H, m) CH=CH₂ ($J_{cis} = 9,5$ Hz, $J_{trans} = 17,2$ Hz); δ de H–C(6), H–C(7), H–C(8) et H–C(9): voir tableau 4.

Chloro-2-4 H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone-4 (**18**). Obtenue par traitement de la «malonyl- α -aminopyridine» avec POCl₃ [2]; cristaux jaunes, F. 155–157°. RMN. (CDCl₃): δ 6,45 (1 H, s) H–C(3); 7,26 (1 H, m) H–C(7), 7,65 (1 H, m) H–C(9), 7,91 (1 H, m) H–C(8), 9,00 (1 H, m) H–C(6); $J_{6,7} = 7,0$ Hz, $J_{7,8} = 6,3$ Hz, $J_{8,9} = 8,9$ Hz, $J_{6,8} = 1,8$ Hz, $J_{7,9} = 2,0$ Hz, $J_{6,9} = \sim 1$ Hz.

Allyloxy-2-4 H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone-4 (**15**). On dissout 1,0 g de sodium dans 50 ml d'alcool allylique, ajoute 6,4 g de dérivé chloré **18** et chauffe 5 h à reflux. Après refroidissement on sépare NaCl et évapore la solution à sec. Le résidu (7,5 g) est dissous dans HCl dilué, traité par le noir animal et précipité par alcalinisation avec NaOH conc. On obtient 5,0 g (70%) de **15**, F. 87–88°, identifié par l'épreuve du mélange et le spectre IR. au produit correspondant obtenu à partir de **1**.

Alkylation des «malonyl- α -aminopyridines» substituées en 3. – Méthode C: Allylation de l'allyl-3-hydroxy-2-4 H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone-4 (**9**). On dissout 2,55 g de sodium dans 55 ml de méthanol, ajoute 20,2 g (0,1 mole) de **9** puis goutte à goutte 13,1 g (0,108 mole) de bromure d'allyle. Après avoir agité et chauffé 3 h à 60°, on évapore le mélange qui laisse se déposer un précipité. On reprend le résidu par l'eau et le benzène, lave la phase organique avec NaOH dilué et H₂O, sèche sur Na₂SO₄ et chasse le benzène. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice (1 kg), en éluant d'abord avec le chlorure de méthylène pur (5 l) puis avec du CH₂Cl₂ contenant 3% de CH₃OH (10 l). La première fraction isolée est l'ester malonamique **22** (R = H, R' = R'' = CH₂CH:CH₂): 1,9 g (7%), huile jaunâtre qu'on peut distiller à 118°/0,01 Torr; $n_D^{20} 1,5339$. RMN. (CDCl₃): δ 2,75 (4 H, large) 2 CH₂–CH=, centre de la partie AB d'un spectre partiel ABX ($J_{AX} = 7$ Hz, $J_{BX} = 6,2$ Hz, $J_{AB} = 14,5$ Hz); 3,76 (3 H, s) COOCH₃; 4,85–6,05 (6 H, m) 2 CH=CH₂; 7,00 (1 H, m) H–C(5); 7,64 (1 H, m) H–C(4); 8,10–8,35 (2 H, m) H–C(3) et H–C(6); 9,7 (1 H, s , large) NH. L'identité avec le produit **27** a été établie par les spectres IR.

C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,31) Calc. C 65,67 H 6,61 N 10,21% Tr. C 65,58 H 6,59 N 10,37%

En poursuivant l'éluion, on isole 5,1 g (21%) du dérivé *O*-allylé **17**, qu'on recristallise dans l'hexane: cristaux légèrement jaunâtres, F. 53–54°. RMN. ((CD₃)₂SO): δ 3,32 (2 H, $\sim d$, large, $J = 6$ Hz) C–CH₂–CH=; 4,8–6,45 (8 H, m) OCH₂–CH=CH₂ et C–CH₂–CH=CH₂; δ de H–C(6), H–C(7), H–C(8) et H–C(9): voir tableau 6.

Finalement on obtient 5,3 g (22%) du produit *N*-allylé **16**; recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, il forme des cristaux jaunes, F. 114–115°. RMN. ((CD₃)₂SO): δ 3,20 (2 H, $\sim d$, large, $J = 6$ Hz) C–CH₂–CH=; 4,75–5,32 (6 H, m) N–CH₂–CH= et 2 CH=CH₂; 5,6–6,4 (2 H, m) 2 CH=CH₂; δ de H–C(6), H–C(7), H–C(8) et H–C(9): voir tableau 5.

Méthode D: Propargylation de la (méthoxy-2-éthyl)-3-hydroxy-2-4 H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone-4 (**10**). On dissout 2,4 g de sodium dans 50 ml d'éthanol, ajoute 22 g (0,1 mole) de **10**, puis suffisam-

ment d'eau (env. 15 ml) pour tout dissoudre. On agite et ajoute goutte à goutte 11,9 g (0,1 mole) de bromure de propargyle. On chauffe 3 h à 60°, évapore et reprend le résidu par l'eau et CH_2Cl_2 . Le produit de départ **10** qui n'a pas réagi reste non dissous: env. 4 g. L'extrait organique est lavé avec NaOH dilué et H_2O , séché sur Na_2SO_4 et évaporé. Le résidu est chromatographié sur 800 g de gel de silice. L'éluion par le chlorure de méthylène contenant 3% de méthanol permet d'isoler deux substances solides: 4,1 g (16%) de **50** et 8,3 g (32%) de **38**. Le dérivé *O*-substitué **50** cristallise dans l'acétate d'éthyle en aiguilles incolores, F. 157–158°. Le dérivé *N*-propargylé **38**, également recristallisé dans l'acétate d'éthyle, forme des aiguilles jaunes, F. 171–173°.

Sel interne de l'hydroxyde de propyl-1-hydroxy-2-oxo-4-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinium. On hydrogène à froid 1,9 g du dérivé allylé **14** dans 100 ml de méthanol, en présence de 0,2 g de charbon palladié à 5%. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, on sépare le catalyseur, chasse le solvant et recristallise le résidu dans l'alcool isopropylique: 1,5 g (78%), aiguilles jaunâtres, F. 199–200°³⁾.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204,22) Calc. C 64,69 H 5,92 N 13,72% Tr. C 64,50 H 5,85 N 13,48%

Par hydrolyse acide selon *Katritzky & Waring* [3], on obtient la propylamino-2-pyridine, que nous avons identifiée par le chlorhydrate et non pas par le picrate (voir plus bas).

Sel interne de l'hydroxyde de propyl-1-hydroxy-2-(méthoxy-2-éthyl)-3-oxo-4-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidinium. On hydrogène à froid 4,6 g du dérivé *N*-allylé **35** dans 50 ml de méthanol, en présence de 0,3 g de charbon palladié à 5%. On interrompt l'hydrogénation quand la quantité théorique d'hydrogène est absorbée, on sépare le catalyseur, évapore la solution et recristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle: 3,8 g (82%), aiguilles jaunes, F. 135–136°. RMN. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 0,95 (3 H, *t*, large, $J = 7,5$ Hz) CH_2CH_3 ; 1,25–1,9 (2 H, *m*) CH_2CH_3 ; 2,7 (2 H, *m*, $\sim t$) $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$; 3,28 (3 H, *s*) OCH_3 ; 3,43 (2 H, *m*, $\sim t$) $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$; 4,23 (2 H, *m*, $\sim t$) $\text{N}-\text{CH}_2$; 7,49 (1 H, *m*) $\text{H}-\text{C}(7)$; 7,89 (1 H, *m*) $\text{H}-\text{C}(9)$; 8,30 (1 H, *m*) $\text{H}-\text{C}(8)$; 9,25 (1 H, *m*) $\text{H}-\text{C}(6)$; $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 7$ Hz, $J_{8,9} = 8,8$ Hz, $J_{6,8} = 1,5$ Hz, $J_{7,9} = 1,5$ Hz, $J_{6,9} = 0-0,5$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (262,30) Calc. C 64,10 H 6,92 N 10,68% Tr. C 64,29 H 7,01 N 10,81%

Allylamino-2-pyridine. Cette amine a été préparée par la méthode de *Mikhant'ev* et coll. [9], par action du bromure d'allyle l'amino-2-pyridine dans l'éther, en présence de NaNH_2 : huile jaune, Eb. 102°/13 Torr, $n_D^{20} = 1,5698$. Le chlorhydrate, obtenu par addition d'une solution alcoolique de HCl à une solution de la base dans l'éther, forme des cristaux incolores, F. 145–146°.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ (170,64) Calc. C 56,31 H 6,50 N 16,41% Tr. C 56,57 H 6,47 N 16,29%

Propylamino-2-pyridine. – 1. On hydrogène à froid 1,2 g de chlorhydrate d'allylamino-2-pyridine dans 35 ml de méthanol, en présence de 0,2 g de charbon palladié à 5%. L'absorption de la quantité théorique d'hydrogène se fait en 1 h. On sépare le catalyseur, chasse le méthanol et cristallise le résidu dans l'éther. Le chlorhydrate brut est recristallisé dans le dioxanne: 1,0 g (82%), cristaux incolores, F. 155–156°.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ (172,66) Calc. C 55,65 H 7,59 N 16,23% Tr. C 55,32 H 7,59 N 15,90%

2. On chauffe 20 h à reflux un mélange de 1,0 g du sel interne de l'hydroxyde de propyl-1-hydroxy-2-(méthoxy-2-éthyl)-3-oxo-4-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinium et 30 ml de HCl à 20%. Après alcalinisation avec NaOH 3N, on extrait la base par l'éther. On en prépare le chlorhydrate, qu'on recristallise dans le dioxanne: 0,5 g (76%). L'identité avec le produit obtenu sous 1. est établie par les F., l'épreuve du mélange et les spectres IR.

Méthylamino-2-pyridine. – 1. On chauffe 24 h à 150° en tube scellé un mélange de 11,35 g (0,1 mole) de chloro-2-pyridine, 6 g de méthylamine et 40 ml de méthanol. On évapore et on reprend le résidu par l'eau et l'éther. Après avoir séparé les phases, on sèche la solution éthérée, chasse l'éther puis distille l'huile résiduelle à 86–87°/9 Torr. Rendement: 5,5 g (51%), liquide incolore, $n_D^{21} = 1,5740$. Cette base fournit un chlorhydrate, qu'on recristallise dans l'alcool isopropylique ou dans un mélange de méthanol et d'éther absolus: cristaux incolores, F. 171–172°.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ Calc. C 49,84 H 6,27 N 19,37 Cl 24,52 %
(144,61) Tr. ,, 49,98 ,, 6,38 ,, 19,55 ,, 24,35 %

³⁾ *Katritzky & Waring* [3] indiquent F. 203,5–206,5°.

2. On chauffe 20 h à reflux un mélange de 2,34 g (0,01 mole) du dérivé N-méthylé **33** et 75 ml de HCl 6N. Après refroidissement et alcalinisation par NaOH, on extrait par l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et ajoute une solution alcoolique de HCl. On obtient ainsi 1,3 g (90%) de *chlorhydrate*, qu'on purifie comme sous 1. L'identité avec le produit obtenu à partir de chloro-2-pyridine a été établie par les F., l'épreuve du mélange et les spectres IR.

Diallyl-2,2-N-(pyridyl-2)-malonamate d'éthyle (25). On ajoute 15 g de diallylmalonate d'éthyle à une solution de 5,1 g de KOH dans 85 ml d'éthanol à 60%. On laisse reposer 4 jours à température ambiante, neutralise avec HCl 3N et chasse l'alcool. Après dilution avec 50 ml d'eau et alcalinisation par NaOH 3N, on lave avec de l'éther, qui dissout le diester (env. 2 g) n'ayant pas réagi. On acidifie la solution aqueuse par l'acide chlorhydrique, extrait à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et évapore. L'huile résiduelle (env. 12 g *d'ester monoéthylrique de l'acide diallylmalonique*) mélangée à 5 ml de chlorure de thionyle est chauffée successivement 1 h à 80°, 1 h à 100°, 1 h à 120° et 1 h à 140°, puis distillée. On sépare la fraction passant à 104–106°/10 Torr: 10 g (69%) de *chlorure de l'ester monoéthylrique de l'acide diallylmalonique (24)*; liquide incolore. Ce chlorure, dissous dans 50 ml d'éther absolu, est ajouté goutte à goutte à une solution de 8,2 g d' amino-2-pyridine dans 230 ml d'éther absolu. On agite 1 h à température ambiante puis on essore le précipité de *chlorhydrate de 2a*: 5,5 g, F. 87–88°. On lave la solution à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et chasse l'éther. Le résidu (env. 12 g), repris dans l'hexane, dépose lentement 0,3 g du *malonamide 28*, qu'on purifie par recristallisation dans le même solvant: aiguilles incolores, F. 101–102°. RMN. (CDCl_3): δ 2,90 (4 H, *d*, large, $J = 6$ Hz) 2 $\text{CH}_2\text{-CH=}$; 5,1–6,25 (6 H, *m*) 2 CH=CH_2 ; 7,09 (2 H, *m*) 2 H-C(5), 7,71 (2 H, *m*) 2 H-C(4), 8,10–8,4 (4 H, *m*) 2 H-C(3) et 2 H-C(6); constantes de couplage du spectre à 100 MHz: $J_{3,4} = 8,4$ Hz, $J_{3,5} = 1$ Hz, $J_{4,5} = 8,5$ Hz, $J_{4,6} = 2$ Hz, $J_{5,6} = 5,0$ Hz, $J_{3,6} = 1$ Hz. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (336,39) Calc. C 67,84 H 5,99 N 16,66% Tr. C 68,00 H 6,14 N 16,48%

Ce qui reste après la séparation de **28** est chromatographié sur 600 g de silice, avec élution par le chlorure de méthylène. On isole 11 g (88%) du produit **25** chromatographiquement pur, qui, pour l'analyse, a été distillé à 143°/0,35 Torr: huile jaunâtre, $n_D^{21} 1,5242$. RMN. (CDCl_3): δ 1,29 (3 H, *t*, $J = 7$ Hz) CH_2CH_3 ; 2,78 (4 H, large) 2 $\text{CH}_2\text{-CH=}$, centre de la partie *AB* d'un spectre partiel *ABX* ($J_{AX} = 7$ Hz, $J_{BX} = 6,5$ Hz, $J_{AB} = 14,0$ Hz); 4,25 (2 H, *q*, $J = 7$ Hz) CH_2CH_3 ; 4,9–6,1 (6 H, *m*) 2 CH=CH_2 ; 7,00 (1 H, *m*) H-C(5), 7,66 (1 H, *m*) H-C(4), 8,15–8,4 (2 H, *m*) H-C(3) et H-C(6); 9,92 (1 H, *s*, large) NH.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288,34) Calc. C 66,64 H 6,99 N 9,72% Tr. C 66,47 H 6,95 N 9,83%

Acide diallyl-2,2-N-(pyridyl-2)-malonamique (26). On chauffe 1 h sur le bain de vapeur un mélange de 5,0 g d'ester **25**, 35 ml de NaOH 1N et 10 ml d'éthanol. On chasse l'alcool puis, après refroidissement, on acidifie prudemment avec CH_3COOH 3N. Le produit précipité est essoré et lavé à l'eau: 4,0 g (88%) de cristaux incolores, F. 108–109° (déc.). Pour l'analyse, on a recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (260,28) Calc. C 64,60 H 6,20 N 10,76% Tr. C 64,30 H 6,17 N 10,64%

Diallyl-2,2-N-(pyridyl-2)-malonamate de méthyle (27). On ajoute goutte à goutte 30 ml d'une solution à 1% de diazométhane dans l'éther à une solution agitée et maintenue entre 0° et 5° de 1,5 g d'acide **26** dans 40 ml de méthanol. Après avoir laissé réchauffer à la température ambiante, on évapore, reprend le résidu par l'éther, qu'on lave avec une solution de Na_2CO_3 et H_2O . On sèche sur Na_2SO_4 , chasse l'éther et distille le résidu à 115–118°/0,01 Torr: 1,0 g (64%) d'huile jaunâtre, dont l'identité avec **22** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_2\text{CH:CH}_2$), obtenu par allylation de **9**, a été établie par les spectres IR.

Diallylacétamido-2-pyridine (29). On chauffe 5,0 g d'acide **26** à 100° jusqu'à cessation du dégagement de CO_2 . On dissout le résidu dans l'éther absolu et on ajoute une solution de HCl dans l'éthanol. Le *chlorhydrate* précipité est essoré et recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther absolus. On obtient 3,9 g (80%), cristaux incolores, F. 137–138°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252,75) Calc. C 61,78 H 6,78 N 11,08% Tr. C 61,62 H 6,87 N 11,12%

Allyl-2-(méthoxy-2-éthyl)-2-N-(méthoxy-4-pyridyl-2)-malonamate de méthyle (22, R = OCH_3 , R' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R'' = $\text{CH}_2\text{CH:CH}_2$). Produit secondaire de la préparation de **39** et **52**; on l'isole, avec 19% de rendement, au cours de la chromatographie du produit d'allylation de **12**; huile incolore. RMN. (CDCl_3): δ 2,32 (2 H, *t*, large, $J = 6$ Hz) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$; 2,77 (2 H) C- $\text{CH}_2\text{-CH=}$, centre de la partie *AB* d'un spectre partiel *ABX* ($J_{AX} = 6,2$ Hz, $J_{BX} = 7,0$ Hz, $J_{AB} = 13,2$ Hz);

3,25 (3 H, s) CH_2OCH_3 ; 3,43 (2 H, t, $J = 6$ Hz) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$; 3,78 (3 H, s) et 3,88 (3 H, s) pyr.- OCH_3 et COOCH_3 ; 4,9–6,2 (3 H, m) $-\text{CH}=\text{CH}_2$; 6,60 (1 H, dd) H-C(5), 7,87 (1 H, d) H-C(3), 8,12 (1 H, d) H-C(6) ($J_{3,5} = 2,5$ Hz, $J_{5,6} = 5,8$ Hz); 10,23 (~ 1 H, large) NH.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (322,35) Calc. C 59,61 H 6,88 N 8,69% Tr. C 59,62 H 7,01 N 8,65%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. E. Tschitschibabin, Ber. deutsch. chem. Ges. 57, 1168 (1924).
- [2] H. R. Snyder & M. M. Robison, J. Amer. chem. Soc. 74, 4910 (1952).
- [3] A. R. Katritzky & A. J. Waring, J. chem. Soc. 1962, 1544.
- [4] N. P. Buu-Hoi & M. de Leclercq, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 73, 376 (1954); J. Klosa, J. prakt. Chem. [4] 26, 150 (1964).
- [5] K. E. Schulte & J. Witt, Arch. Pharmaz. 291, 298 (1958).
- [6] N. F. Kucherova, V. F. Kucherov & K. A. Kocheshkov, Ž. obšč. Chim. 16, 1706 (1946); E. A. Ingalls & F. D. Popp, J. heterocyclic Chemistry 4, 523 (1967).
- [7] T. P. Pruss & J. Hidalgo, J. pharmaceut. Sci. 54, 888 (1965).
- [8] P. F. Cox & A. A. Bothner-By, J. physic. Chemistry 73, 2466 (1969).
- [9] B. I. Mikhant'ev & E. I. Fedorov, Ž. obšč. Chim. 30, 586 (1960).

108. α -Oximierung von gesättigten Ketonen durch das photochemisch angeregte Nitrit-Ion

von K. Pfoertner

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. IV. 70)

Summary. The photochemical behaviour of the nitrite ion must be considered as being similar to that of the carbonyl group. Like the carbonyl group, the nitrite ion in n, π^* excitation is capable of abstracting hydrogen atoms from various compounds. During this reaction the nitrite ion is reduced to NO. The radicals obtained by abstracting α -H atoms from saturated ketones then react with the NO to give nitroso derivatives which undergo a rearrangement to the corresponding oximes – provided that the same carbon bears further hydrogen atoms.

Dimethylformamide and probably also acetylacetone act as quenchers in this photoreaction, whereas aromatic aldehydes and excess NO do not.

Werden anorganische Anionen in wässriger Lösung mit Licht hinreichender Quantenenergie ($\lambda \leq 265$ nm) bestrahlt, so spalten sie Elektronen ab [1], z. B.



Die Photoreaktion des Nitrit-Ions, über die im folgenden berichtet wird, läuft dagegen bei Anregung mit wesentlich geringeren Quantenenergien ($\lambda = 366$ nm) ab. Diese Tatsache scheint eine primäre Elektronenspaltung auszuschliessen und macht statt dessen eine unmittelbare Beteiligung des elektronisch angeregten Nitrit-Ions an der photochemischen Reaktion wahrscheinlich.

Dabei sind gewisse Analogien im Verhalten des Nitrit-Ions, sowohl bei der Lichtabsorption als auch bei der photochemischen Reaktion, mit dem Verhalten von Carbonylverbindungen nicht zu übersehen. Schon die UV.-Absorptionsspektren