

Bellara Nedjar-Kolli et Maamar Hamdi

Laboratoire des hétérocycles, Institut de Chimie Université des Sciences et de la Technologie  
"Houari Boumedienne" Alger, Algerie

Jacques Périé (1) et Valentin Hérault

U.E.R. Physique Chimie Automatique (Chimie II R1B2) Université Paul Sabatier,  
31077 Toulouse Cédex, France

Reçu le 1er Juin 1980

L'étude de l'action des amines primaires et secondaires sur les dihydro-5,6, hydroxy-4 pyrones-2 a tout d'abord permis de corriger un résultat antérieur: l'attaque du nucléophile a lieu sur l'atome de carbone en 4, et non sur celui en position 2, trop peu électrophile. Une nouvelle famille de composés dont certains ont des propriétés pharmacologiques intéressantes est ainsi développée. Par ailleurs les réactivités des dihydro-5,6 pyrones et celles des pyrones parentes sont comparées.

*J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 543 (1981).

Dans un mémoire précédent (2) nous avons décrit la synthèse de dihydro-5,6 pyrone-2 et donné quelques résultats de l'action des amines primaires sur ces dérivés. Il nous a paru intéressant de compléter cette étude par d'autres amines primaires et de l'étendre à l'action des amines secondaires sur la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (**1**)

Les résultats préliminaires obtenus en présence de la morpholine et de la pyrrolidine ont montré la conservation du cycle dihydro-pyrone et le remplacement du groupe hydroxyle par le groupe amino. Le comportement particulier de ces deux amines nous a amenés à reprendre l'étude des amines aromatiques afin de déterminer de façon précise la structure des divers produits obtenus et de les comparer à celles obtenues avec la pyrrolidine et la morpholine.

- Action de la pyrrolidine et de la morpholine: Il a été établi que les amines secondaires réagissent avec les pyrones-2 et conduisent à des produits d'ouverture de l'hétérocycle par attaque nucléophile des sites 2 ou 6 (3). La morpholine et la pyrrolidine ont servi d'exemple pour l'étude de cette réaction.

La desmotropie du type  $\beta$ -dicétone que nous avons envisagée (2) permet de prévoir deux sites d'attaque possibles: pour la méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (**1**) l'amine peut attaquer soit en position 2 de l'hétérocycle pour donner un amide comparable à celui décrit précédemment pour la méthylamine (2) soit en 4 pour donner une dihydro-5,6 amino-4 pyrone-2:

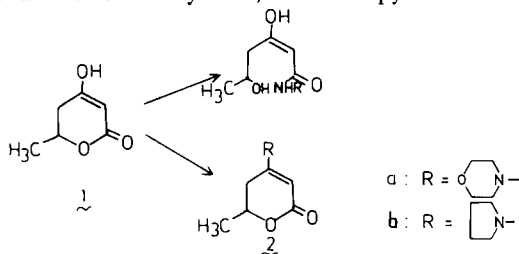


Figure 1

Quelle que soit la quantité de l'amine utilisée dans les conditions opératoires adoptées, nous avons toujours obtenu un seul produit dont l'analyse élémentaire correspond à la fixation d'une seule molécule d'amine avec perte du groupement hydroxyle. Seule l'attaque en 4 peut expliquer ce résultat et conduire suivant l'amine utilisée à la méthyl-6 dihydro-5,6 amino-4 pyrone-2 (**2b**). L'analyse spectroscopique et notamment la rmn confirme la structure de ces composés.

Afin d'apporter une preuve supplémentaire en faveur de cette structure  $\beta$ -énaminoester, nous avons repris l'acétylation de **2a** et **2b**. Cette réaction qui constitue une méthode indirecte d'alkylation des cétones (4) a été appliquée avec succès et dans les deux cas nous avons obtenu le même dérivé: la méthyl-6 dihydro-5,6 acétyl-3 pyrone-2 (**3**). La structure de ce dernier composé est confirmée sans ambiguïté d'une part par son étude spectroscopique et d'autre part par comparaison à un échantillon authentique que nous avons pu obtenir par deux méthodes différentes, l'une correspondant à l'acétylation de **1** et l'autre à la réduction partielle et contrôlée de l'acide déhydracétique.

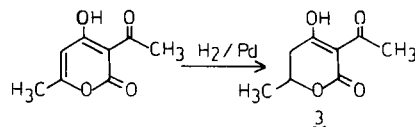


Figure 2

Cette réaction met en évidence la grande réactivité du site 4 et permet d'obtenir des dérivés de substitution avec conservation du cycle dihydropyrone-2. Elle nous a permis d'accéder à une série de composés encore inconnus qui ont retenu toute notre attention et c'est pourquoi nous avons repris l'action des amines primaires aromatiques sur **1**.

Action des amines primaires aromatiques:

En plus de la benzylamine et de l'aniline, nous avons

fait réagir une série d'anilines diversement substituées. Dans chaque cas et dans les conditions opératoires choisies, nous avons isolé un seul produit avec un rendement allant de 50 à 80%. Dans un article précédent (2), à l'issue de l'étude de l'action de quatre amines seulement sur **1** et par analogie avec les résultats obtenus pour les pyrones-2 (5-9), nous avons supposé l'attaque de l'amine en position 2 de l'hétérocycle **1** pour conduire aux dihydropyridones-2 **4**:

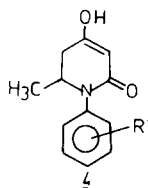


Figure 3

En fait, l'attaque en position 4, comme nous venons de voir ci-dessus est aisée dans ce cas également et peut conduire aux dihydropyrones de structure **5**.

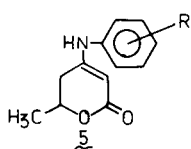


Figure 4

L'analyse élémentaire est compatible dans l'ensemble des cas avec la fixation d'une molécule d'amine sur **1** suivie de l'élimination d'une molécule d'eau. Mais elle ne permet pas de différencier entre les composés de structure **4** ou **5**. Le spectre ir réalisé sur pastille en bromure de potassium ne permet pas de trancher entre **4** et **5**. L'étude en rmn du proton montre un doublet méthyle en 6 de l'hétérocycle hydrogéné en 5,6; mais il n'est pas possible de distinguer sans ambiguïté le méthyle de la structure **4** et celui de **5**. Il en est de même du proton échangeable qui peut être attribué soit au groupement hydroxyle de **4** soit au groupe N-H de la forme **5**. Les spectres uv de tous les dérivés réalisés dans des solvants de polarités différentes (méthanol, chloroforme, tétrachlorure de carbone) ne subissent pas de variation notable et permettent d'exclure la forme énolique **4**. Mais ce résultat à lui seul ne permet pas de conclure sans risque d'erreur à la forme dihydropyrone **5**.

Les spectres de masse réalisés pour ces composés sont en bon accord avec ceux des dihydropyrones-2 (10). En outre, les différentes fragmentations observées d'une part pour **1** et d'autre part pour ces dérivés sont comparables notamment par les pics successifs correspondant à la perte du CH<sub>3</sub>, CO puis CO<sub>2</sub>. De plus la perte de CO<sub>2</sub> est bien en accord avec les structures proposées.

Etant donnée l'homogénéité des résultats spectroscopiques obtenus pour ces dérivés nous avons entrepris l'étude en radiocristallographie (11) de l'un des composés de cette série obtenu à partir de l'action de la *p*-toluidine sur **1**. La résolution de cette structure a permis d'établir de façon certaine la formule développée et la conformation spatiale de cette nouvelle molécule: méthyl-6 dihydro-5,6 *para*-méthylphénylamino-4 pyrone-2 (**5e**).

Avec la paraphénylène diamine la réaction réalisée dans les conditions équimolaires puis en doublant la proportion de **1**, conduit à chaque fois à un produit insoluble dans les solvants usuels de rmn, mais la structure est confirmée par analyse élémentaire, uv, ir et spectroscopie de masse. Dans le premier cas elle conduit à un produit de type **5** et dans le second cas au dérivé **6** suivant:

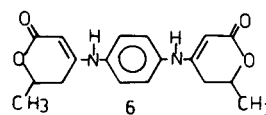


Figure 5

Compte tenu de ces résultats, nous avons tenté d'orienter l'attaque de l'amine en position 2 ou 6 de l'hétérocycle **1** en diminuant la densité électronique sur le carbone 2 par un réaction de *O*-acylation en 4. Mais les différents essais dans ce domaine ont conduit plutôt à la formation de **3**. L'action de l'aniline sur **3** correspond à l'attaque du carbonyle du groupe acétyle conduisant ainsi au composé **7**.

La méthylamine en présence de ce dernier dérivé permet de séparer un composé correspondant à une réaction de transamination accompagnée d'une déshydrogénation en 5-6.

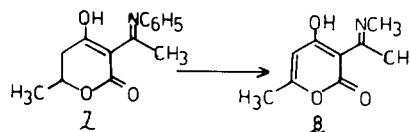


Figure 6

Le produit **8** a été identifié par comparaison à un échantillon authentique obtenu par action directe de la méthylamine sur l'acide déshydroacétique (9). Les réactions de transamination observées également avec les dérivés **5** seront développées dans un prochain travail.

Par ailleurs, en opérant dans des conditions plus énergiques (12) dans un autoclave avec un excès d'amine par rapport à la dihydropyrone-2 **1** et à une température seuil de 120° nous avons toujours obtenu des dérivés de type **5**. Au-delà de cette température les résultats sont inexploitable et les résidus résineux obtenus correspondent probablement à une décomposition du produit.

Cette étude nous permet d'établir que, contrairement aux pyrones-2, les dérivés du type **1** ne se prêtent pas facilement aux attaques nucléophiles permettant l'obtention de dihydropyridones-2 correspondantes. La nucléophilie de l'azote ne semble pas jouer un rôle prédominant compte tenu des rendements obtenus pour chacun des dérivés. Il est cependant important de noter le cas particulier des amines aliphatiques primaires qui ne semblent pas, d'après certains essais préliminaires, conduire aux mêmes résultats (2).

Avec le méthylamine le produit obtenu à basse température (0°C) s'hydrolyse rapidement à l'air libre et se décompose progressivement en libérant de la méthylamine. Avec les autres amines plus basiques il n'a pas été possible d'isoler de produits, ce qui est vraisemblablement dû à la plus grande instabilité de ces dérivés.

Par ailleurs et dans le but de réaliser ultérieurement des calculs de structure en relation avec l'activité biologique de ces composés, il nous a paru nécessaire de connaître, outre les paramètres physiques déterminés par diffraction de rayons X, leur conformation. La série de ces composés étant homogène, nous nous sommes contentés de décrire la conformation par rmn du seul dérivé: méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-phénylamino-4 pyrone-2 (**5a**).

Le couplage  $^4J$  de l'ordre de  $\pm$  Hz entre  $H_3$  et l'un des protons en 5 s'accorde avec la configuration dans laquelle ces deux protons ont une disposition "zig-zag" plane (13) et est donc particulièrement favorable à la conformation privilégiée pour laquelle  $H_5$  est en position pseudo-équatoriale.

L'observation d'un triplet ( $J = 7$  Hz) par irradiation du proton en 6 est la preuve que  $J_{6,5}$  est égale à  $J_{6,5}'$ . La valeur de ce couplage correspond à un angle de torsion compris entre 30 et 40°, et est donc compatible avec la conformation où le méthyle en 6 est en position pseudo-équatoriale (14).

Sur la base de ces indications nous pouvons distinguer dans l'hétérocycle deux fragments de géométrie différentes: l'un relativement plan et correspond au système conjugué - C = C - C = O et l'autre déformé et correspond à l'enchaînement - C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>.

Contrairement à ce qui a été observé pour le composé **1**, les spectres de ces dérivés réalisés dans des solvants variés (DMSO, deutériochloroforme, acétonitrile) montrent par la constance des signaux que ces produits se présentent dans tous les cas sous la seule forme **5**. Cependant nous constatons qu'il n'y a pas de variation sensible de conformation entre **5** et **1** quand celui-ci est placé dans le DMSO (2).

Par ailleurs, cette déformation du cycle entraînée par l'hydrogénation en 5-6 est certainement à l'origine de la réactivité particulière de **1** vis à vis des agents nucléophiles comme les amines étudiées. Une étude théorique,

actuellement en cours, de **1** et de son homologue insaturé nous permettra de mieux connaître les différences de réactivité de ces composés.

Par ce travail, nous avons fait un parallèle entre le comportement des pyrones-2 et des dihydropyrones-2 vis à vis des amines primaires et secondaires. Le structure dihydropyronique a été établie sans ambiguïté et la conformation de ces hétérocycles a été déterminée de façon précise. Les nouveaux produits obtenus ont fait l'objet d'une étude pharmaceutique générale et les résultats obtenus montrent que ces produits sont peu toxiques et certains d'entre eux ont révélé une activité analgésique et anti-inflammatoire digne d'intérêt. Le travail dans ce domaine se poursuit avec surtout l'utilisation des méthodes d'optimisation.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) sont pris en tube capillaire. Les analyses ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Enregistrement des spectres: ir sur appareil Perkin-Elmer 125 et 127; uv sur spectrophotomètre Beckmann Acta III; rmn sur Varian T 60 et HA 100, avec le tétraméthyl-silane comme référence interne.

##### Méthyl-6 dihydro-5,6 morpholino-4 pyrone-2 (**2a**).

Dans un ballon muni d'un séparateur d'eau du type Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant, on chauffe à reflux et jusqu'à ce que la quantité d'eau séparée ne varie plus, un mélange de 6,4 g (0,05 mole) de **1**, 8,6 g (0,1 mole) de morpholine et 300 ml de benzène préalablement séché sur du sodium. Après évaporation à sec du solvant puis élimination sous vide de l'amine, le solide **2a** est séparé par purification à partir d'un mélange dichlorométhane-éther de pétrole, rendement, 6,69 g (34%),  $F = 105-106^\circ$ ; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,20 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,38 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 3,28 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, multiplet), 3,72 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, multiplet), 4,42 (H<sub>6</sub>, multiplet), 4,82 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1575, (C=C), 1670 (C=O); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 284 ( $\epsilon$ , 50300).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 60,91; H, 7,61; N, 7,10. Trouvé: C, 60,83; H, 7,77; N, 6,97.

##### Méthyl-6 dihydro-5,6 pyrrolidino-4 pyrone-2 (**2b**).

Ce dérivé est obtenu par la même technique que **2a** avec un rendement de 25%,  $F = 122-123^\circ$  (éther-éther de pétrole); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,38 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,02 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, multiplet), 2,38 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 3,26 (CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,50 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 4,54 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1585 (C=C), 1665 (C=O); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 285 ( $\epsilon$ , 27100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 66,29; H, 8,28; N, 7,73. Trouvé: C, 66,36; H, 8,49; N, 7,70.

##### Acétyl-3 méthyl-6 dihydro-5,6 hydroxy-4 pyrone-2 (**3**).

a) - Par hydrolyse de **2**.

On place 0,05 mole de **2** et 0,055 mole d'anhydride acétique dans 15 ml de dioxanne sous agitation et à température ambiante pendant 6 heures. On ajoute 3 ml d'eau et on laisse le mélange à reflux pendant 30 minutes. Après évaporation du solvant on extrait le mélange à l'éther diéthylique. La solution étherée lavée à l'acide chlorhydrique à 5% et à l'eau est séchée sur du sulfate de sodium. Par évaporation de l'éther et recristallisation dans le tétrachlorure de carbone on recueille un solide sous forme d'aiguilles oranges, rendement, 30%,  $F = 97-98^\circ$ ; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,28 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,68 (CH<sub>3</sub>, singulet), 2,58 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,56 (H<sub>6</sub>, multiplet), 17,50 (OH, large); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (C=C) 1630 (C=O), 1720, 1778 (OH), 3400.

*Anal.* Calculé pour  $C_8H_{10}O_4$ : C, 56,46; H, 5,92. Trouvé: C, 56,50; H, 5,80.

b) - Par acétylation de **1**.

On introduit dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, 12,8 g (0,1 mole) de **1**, 150 ml de chloroforme et 0,12 mole de triéthylamine. On ajoute 0,1 mole de chlorure d'acétyle à ce mélange placé sous agitation et chauffage à reflux pendant 4 heures. La solution est filtrée à chaud. Le filtrat lavé plusieurs fois à l'eau est séché sur du sulfate de sodium. L'évaporation à sec du solvant donne un résidu solide qui, purifié sur alumine neutre avec chloroforme comme éluant, s'identifie à **3**.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-phénylamino-4 pyrone-2 (**5a**).

On porte à reflux pendant 5 heures 1,28 g de **1** (0,01 mole) et 1 ml d'amine dans 30 ml de méthanol. Le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol, rendement, 1,55 g (76%),  $F = 180-181^\circ$ ; rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,29 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 6$ ), 2,45 (CH<sub>2</sub>, m), 4,40 (CH<sub>6</sub>, q,  $J = 6$ ), 4,98 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 2$ ) 7,29 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, m), 8,92 (N-H) (disparaît par deutériation); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1590, 1570 (C=C), 1629 (C=O), 3200 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm = 296 ( $\epsilon$ , 13800).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{13}NO_2$ : C, 70,93; H, 6,40; N, 6,83. Trouvé: C, 70,73; H, 6,47; N, 6,78.

Nous avons ainsi synthétisé et avec la même technique chacun des dérivés de la série **5** suivante:

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-paratolylamino-4 pyrone-2 (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%,  $F = 210-212^\circ$  (méthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,49 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 6$ ), 2,38 (CH<sub>3</sub> sur phényl, s), 2,52 (CH<sub>2</sub>, m,  $J = 8$  et 2), 4,40 (H<sub>6</sub>, m,  $J = 6$ ), 5,0 (H<sub>3</sub>, d,  $J = 2$ ), 7,20 (phényl, m), 8,9 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1558 (C=C); 1650 (C=O), 3480 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 295 ( $\epsilon$ , 20000), 220 ( $\epsilon$ , 8500).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{15}NO_2$ : C, 71,89; H, 6,91; N, 6,45. Trouvé: C, 71,70; H, 6,85; N, 6,40.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-métatolylamino-4 pyrone-2 (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 78%,  $F = 185-187^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,30 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 6$ ), 2,28 (CH<sub>3</sub> sur phényl, singulet), 2,45 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 5,0 (CH<sub>3</sub>, doublet  $J = 2$ ), 7,18 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, multiplet), 8,70 (N-H), large; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1600 (C=C), 1660 (C=O), 3280 (N-H), uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 297 ( $\epsilon$ , 23000).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{15}NO_2$ : C, 71,89; H, 6,91; N, 6,45. Trouvé: C, 71,29; H, 7,03; N, 6,40.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-paranitrophenylamino-4 pyrone-2 (**5d**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 74%,  $F = 199-200$  (acétonitrile); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,45 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,62 (CH<sub>2</sub>, multiplet,  $J = 8$ ,  $J = 2$ ), 4,64 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 5,61 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 7,84 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, quadruplet,  $J = 10$ ), 9,27 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1615 (C=C), 1660 (C=O), 3220 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 355 ( $\epsilon$ , 21300), 265 ( $\epsilon$ , 13900).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{12}N_2O_4$ : C, 57,81; H, 4,84; N, 11,56. Trouvé: C, 57,81; H, 4,87; N, 11,00.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-métanitrophenylamino-4 pyrone-2 (**5e**).

Ce composé préparé selon la même méthode est obtenu avec un rendement de 80%,  $F = 213-214^\circ$  (acétonitrile); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm (1,40 (doublet,  $J = 6$ ), 2,58 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,58 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 5,26 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 7,82 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 9,38 (N-H, large); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1590 (C=C), 1652 (C=O), 3280 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 278 ( $\epsilon$ , 24100), 241 ( $\epsilon$ , 8000).

*Anal.* Calculé pour C, 57,81; H, 4,84; N, 11,56. Trouvé: C, 57,79; H, 4,91; N, 11,71.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-parabromophénylamino-4 pyrone-2 (**5f**).

Ce composé préparé selon la méthode est obtenu avec un rendement

de 70%,  $F = 257-258^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,29 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,45 (CH<sub>2</sub>, multiplet,  $J = 8$  et 2), 4,42 (H<sub>6</sub>, multiplet), 5,13 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 7,40 (phényl, quadruplet,  $J = 10$ ), 9,18 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1570 (C=C), 1635 (C=O), 3335 (N-H) uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 302 ( $\epsilon$ , 21900), 223 ( $\epsilon$ , 9500).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{12}BrNO_2$ : C, 51,06; H, 4,25; Br, 28,37; N, 4,96. Trouvé: C, 50,95; H, 4,20; Br, 28,40; N, 4,85.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-parachlorophénylamino-4 pyrone-2 (**5g**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 52%,  $F = 240-241^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,28 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,58 (CH<sub>2</sub>, multiplet,  $J = 8$ ,  $J = 2$ ), 4,32 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 5,18 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 7,42 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet,  $J = 10$ ), 9,96 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1610 (C=C), 1650 (C=O), 3240 (N-H); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 300 ( $\epsilon$ , 29000).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{12}ClNO_2$ : C, 60,75; H, 5,06; N, 5,90. Trouvé: C, 60,41; H, 5,28; N, 5,80.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-métachlorophénylamino-4 pyrone-2 (**5h**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 64%,  $F = 172-173^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,40 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,48 (CH<sub>2</sub> multiplet), 4,45 (H<sub>6</sub> multiplet,  $J = 6$ ), 5,16 (H<sub>3</sub> doublet  $J = 2$ ), 7,34 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 9,96 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1600 (C=C), 1650 (C=O), 3260 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 299 ( $\epsilon$ , 23000).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{12}ClNO_2$ : C, 60,75; H, 5,06; N, 5,90. Trouvé: C, 60,37; H, 5,18; N, 5,77.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-parahydroxyphénylamino-4 pyrone-2 (**5i**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 42%,  $F = 260^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,27 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,42 (CH<sub>2</sub>, multiplet,  $J = 10$ ,  $J = 2$ ), 4,39 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 4,68 (H<sub>3</sub> doublet  $J = 2$ ), 6,90 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 8,68 (N-H), 9,36 (OH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1500 (C=C), 1590 (C=O), 3240 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 290 ( $\epsilon$ , 60200), 225 ( $\epsilon$ , 28300).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{13}NO_3$ : C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Trouvé: C, 65,86; H, 5,84; N, 6,28.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-métahydroxyphénylamino-4 pyrone-2 (**5j**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 65%,  $F = 196-197^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,35 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,50 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,45 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 5,16 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 6,95 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 8,45 (N-H), 9,15 (OH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1570 (C=C), 1600 (C=O), 3260 (N-H), uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 301 ( $\epsilon$ , 41500).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{13}NO_3$ : C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Trouvé: C, 65,47; H, 6,06; N, 6,28.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-paraméthoxyphénylamino-4 pyrone-2 (**5k**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 60%,  $F = 196-198^\circ$  (éthanol); rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,32 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,45 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 3,15 (OCH<sub>3</sub>, singulet), 4,38 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 4,78 (H<sub>3</sub>, doublet), 6,96 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 8,50 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1590 (C=C), 1640 (C=O), 3240 (N-H), uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 292 ( $\epsilon$ , 22600), 227 ( $\epsilon$ , 9900).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{15}NO_3$ : C, 66,93; H, 6,47; N, 6,01. Trouvé: C, 66,61; H, 6,51; N, 6,04.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-métaméthoxyphénylamino-4 pyrone-2 (**5l**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 62%,  $F = 174-175^\circ$  rmn (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,38 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,54 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 3,56 (OCH<sub>3</sub>, singulet), 4,46 (H<sub>6</sub>, multiplet), 5,08 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 7,02 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 10,70 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1600 (C=C), 1650 (C=O), 3265 (N-H); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 291 ( $\epsilon$ , 21700).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{15}NO_3$ : C, 66,93; H, 6,47; N, 6,01. Trouvé: C, 66,59; H, 6,48; N, 5,91.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-benzylamino-4 pyrone-2 (**5m**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 60%,  $F = 165-166^\circ$  (éthanol): rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,15 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ) 2,11 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 2,41 (NCH<sub>2</sub>, multiplet), 3,22 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 4,20 (H<sub>6</sub>, multiplet), 4,51 (N-H), 7,29 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, multiplet); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1590 (C=C), 1640 (C=O), 3220 (N-H); uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 270 ( $\epsilon$ , 5200).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 71,88; H, 6,91; N, 6,45. Trouvé: C, 72,10; H, 6,92; N, 6,44.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *p*-sulfanylanilino-4 pyrone-2 (**5n**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 58%,  $F = 220-221^\circ$  (éthanol): rmn (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1,38 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,59 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,50 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 8$ ), 7,28 (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 9,38 (N-H) ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1590 (C=C), 1640 (C=O), 3340 (N-H) uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 323 ( $\epsilon$ , 24500), 224 ( $\epsilon$ , 10900).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51,06; H, 5,00; N, 9,93. Trouvé: C, 51,08; H, 5,07; N, 9,82.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-paraaminonilino-4 pyrone-2 (**5o**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 61%,  $F = 260^\circ$  (éthanol): ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1580 (C=C), 1635 (C=O) 3340-3360 (N-H); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 297 ( $\epsilon$ , 20000), 241 ( $\epsilon$ , 12200).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84. Trouvé: C, 65,59; H, 6,48; N, 12,55.

Méthyl-6 dihydro-5,6 *N*-orthoaminophénylamino-4 pyrone-2 (**5p**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 61%,  $F = 206-208^\circ$  (éthanol) rmn (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1,28 (CH<sub>3</sub>, doublet,  $J = 6$ ), 2,49 (CH<sub>2</sub>, multiplet), 4,40 (H<sub>6</sub>, multiplet,  $J = 6$ ), 4,30 (H<sub>3</sub>, doublet,  $J = 2$ ), 4,98 (NH<sub>2</sub> sur phényl), 6,80 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, multiplet), 8,28 (N-H); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1620 (C=C), 1655 (C=O), 3360-3440 (N-H); uv (éthanol 95%):  $\lambda$  max nm 274 ( $\epsilon$ , 20200), 237 ( $\epsilon$ , 107200).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84. Trouvé: C, 65,97; H, 6,52; N, 12,73.

*N,N'*(Méthyl-6 dihydro-5,6 pyronyl)phénylène-diamine (**6**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 72%,  $F = 260^\circ$

(acétonitrile): ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1610 (C=C), 1650 (C=O) 3280 (N-H).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,84; H, 6,14; N, 8,53. Trouvé: C, 66,03; H, 6,08; N, 8,34.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Correspondance à adresser à J. Périé.
- (2) B. Nedjar, M. Hamid, J. Périé et V. Hérault, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1153 (1978).
- (3) Hohm F. Stephen et E. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.*, **34**, 2527 (1969).
- (4) G. Stork, A. Brizzolorat et H. Landesman, *ibid.*, **85**, 1788 (1963).
- (5) J. R. Bertels-Keith et W. B. Turner, *J. Chem. Soc.*, 3413 (1960).
- (6) S. Garrat et D. Shemin, *J. Org. Chem.*, **37**, 1372 (1972).
- (7) H. Meishish, "Chemistry of Heterocyclic Compounds", Part 3, Chap. XII, Interscience Publishers, New York, N.Y., 1962.
- (8) C. Morin et R. Beugelmans, *Tetrahedron*, **33**, 3183 (1977).
- (9) M. Hamdi, Thèse è-Sciences, Alger (1975).
- (10) M. Mailer, G. Schaden et R. Hänsel, *Monatsch. Chem.*, **96**, 1842 (1965).
- (11) A. Laïdoudi, K. Boubekeur et Nedjar-Kolli, *Acta Crystallogr.*, (sous presse).
- (12) A. A. Avetisyan et S. Kh. Karagez et M. T. Dangyan, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, 452 (1978).
- (13) M. L. Martin et G. J. Martin, "Manuel de RMN", Ad. Azoulay, Paris, 1971.
- (14) M. Chabre, D. Gagnaire et C. Nofre, *Bull. Soc. Chim. France*, 108 (1966).

## English Summary.

Primary and secondary amines react with 4-hydroxy-5,6-dihydro-2-pyrones at position 4, and not at position 2 as previously indicated. However, a new series of compounds is obtained by this reaction, some of them exhibiting therapeutic properties. Reactivities of dihydropyrones and pyrones are compared.