

Etienne Rougeot, Henri Moskowitz et Marcel Miocque\*

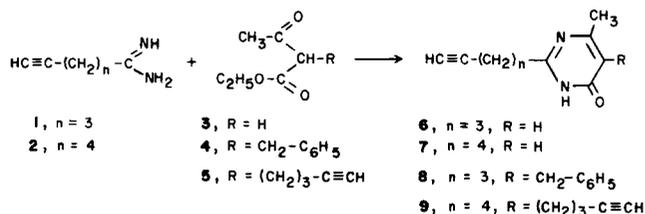
Laboratoire de Chimie Organique, ERA 3217, Faculté de Pharmacie,  
rue J. B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

Reçu le 25 octobre 1982

Les amidines acétyléniques  $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{NH})\text{NH}_2$  condensées avec des esters  $\beta$ -cétoniques, permettent d'accéder à des pyrimidones portant une chaîne acétylénique en 2. Le chauffage de ces composés entraîne deux types de cyclisation. La cyclisation par attaque nucléophile de l'azote amidé sur la triple liaison est très minoritaire. Une cyclo-addition mettant en jeu la triple liaison et un système azadiénique, formant un intermédiaire tricyclique peu stable et dont on isole les produits de rétrocyclisation, constitue la voie principale.

*J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 1407 (1983).

Poursuivant les travaux antérieurs sur des structures bicycliques dérivées de la pyrimidine [1], nous avons étudié les voies d'accès possibles à partir des pyrimidines **6** à **9** porteuses d'une chaîne pentynyle en position 2. Ces composés, facilement accessibles par condensation d'amidines acétyléniques avec des esters  $\beta$ -cétoniques, étaient susceptibles de constituer des intermédiaires commodes. Les amidines acétyléniques **1** et **2**, obtenues par réaction de Pinner [2], ont été condensées avec les esters  $\beta$ -cétoniques **3** à **5** pour former les pyrimidones **6** à **9**.



Diverses possibilités de cyclisation pouvaient, a priori, être envisagées pour ces pyrimidones, compte tenu des antécédents. Les exemples connus de cyclisation d'alcynylpyrimidones concernent des propargyl-5 pyrimidones; elles se cyclisent en furanopyrimidines [3].

On connaît d'autre part des cyclisations d'amides acétyléniques dont la fonction amide n'est pas engagée dans un cycle: en milieu acide, ils peuvent conduire à des oxazoles par attaque de l'oxygène sur la triple liaison [4 à 7]; en milieu basique, ils conduisent à des pyrrolones ou des dihydropyridinones par attaque de l'azote sur la triple liaison [8].

Enfin, on pouvait envisager la possibilité d'extension de réactions portant sur des pyrimidinediones qui se comportent comme des azadiènes cycliques: ces réactions portent soit sur des cyclo-additions intramoléculaires d'alcénylpyrimidinediones [9], soit sur la condensation d'une pyrimidinedione avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle [10]; dans ce dernier cas, la condensation est suivie de rétrocyclisation.

Après avoir tenté des cyclisations en milieu basique ou acide, nous avons centré notre étude sur des thermocycli-

sations en l'absence de tout catalyseur et isolé les produits bicycliques **10** à **15** (voir Tableau I).

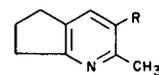
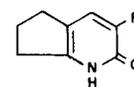
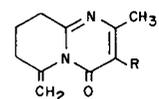
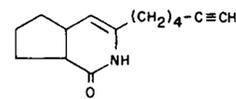
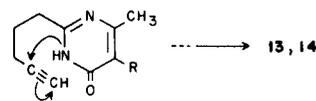
**10**,  $R = \text{H}$ **11**,  $R = \text{H}$ **12**,  $R = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ **13**,  $R = \text{H}$ **14**,  $R = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ **15**

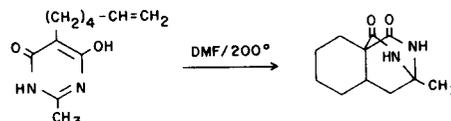
Tableau I

Composés de départ	Composés isolés	Rdt %
<b>6</b>	<b>10</b>	53
	<b>11</b>	5
	<b>13</b>	6
<b>8</b>	<b>12</b>	39
	<b>14</b>	5
<b>9</b>	<b>15</b>	42

Ces résultats impliquent deux possibilités de comportement: [1. Cyclisation par attaque nucléophile d'un azote amidé sur la triple liaison. Ce mécanisme rend compte de la formation des composés **13** et **14**.

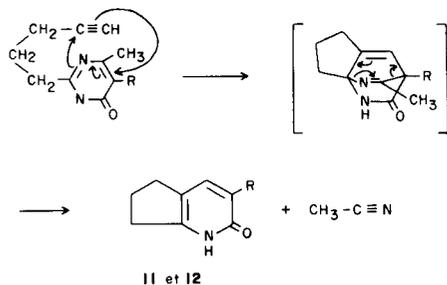


Cette évolution est nettement minoritaire (Tableau I). [2. Cyclo-addition intramoléculaire suivie de rétrocyclisation. On sait que les alcénylpyrimidinediones [9] subissent, par chauffage en DMF à 200°, des cyclo-additions du type:

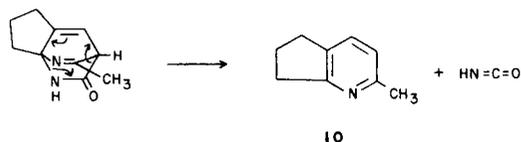


La nature des composés formés à partir des alcynylpyrimidines, dans des conditions voisines (chauffage au voisinage de 240°) suggère une hypothèse analogue.

Les alcynylpyrimidones **6** et **8** donneraient un dérivé pluricyclique non isolable, livrant par rétrocyclisation les dérivés **11** et **12**.



Une autre mode de rétrocyclisation rend compte de la formation de **10** à partir de **6**, l'acide cyanique formé est identifié sous la forme de son trimère l'acide cyanurique recueilli dans le réfrigérant.



Au total, les pentynyl-2 pyrimidinones sont cyclisables par chauffage selon deux voies: l'une, très minoritaire, procède par attaque nucléophile d'un azote amidé sur la triple liaison; l'autre, largement prépondérante, comporte une cyclo-addition mettant en jeu la triple liaison non activée de la chaîne et une fraction azadiénique du noyau, rappelant les observations faites sur des homologues éthyléniques [9]. Les produits de cyclisation, non isolés, conduisent, par rétrocyclisation, principalement à des structures cyclopentanopyridiques.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### 1. Méthodes générales et appareils utilisés.

Les analyses pondérales élémentaires ont été effectuées sur appareil Perkin Elmer 240 [11]. Les points de fusion ont été déterminés au banc de Köffler. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 137 E. Les spectres de <sup>1</sup>H rmn (réf TMS, δ ppm) ont été établis sur spectrophotomètre Varian T 60 et les spectres de <sup>13</sup>C rmn sur spectromètre Varian CFT 20 [12].

### 2. Chlorhydrate d'hexyn-5-yl amidine **1**.

On fait barboter dans une solution de 10 g (0,068 M) de chlorhydrate d'hexyn-5 imidoate d'éthyle dans 80 ml d'éthanol absolu de l'ammoniac anhydre jusqu'à dissolution complète du précipité de chlorure d'ammonium. On évapore l'éthanol et le résidu est repris par 10 ml d'acétate d'éthyle et du butanol chaud. On filtre à chaud: les cristaux obtenus après refroidissement sont lavés à l'éther; F = 110°; rdt = 90%; ir (bromure de potassium): ν cm<sup>-1</sup> 3320 (≡CH), 3260 (NH), 3090 (NH), 2110 (C≡C), 1690 (amidinium); <sup>1</sup>H rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm, n protons, 8,90 (singulet, 1, échangeable par eau lourde), 3,40 (singulet, 3, échangeable par eau lourde), 2,85 (triplet, 1), 2,65-1,50 (multiplet, 6).

*Anal.* Calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 49,15; H, 7,56; N, 19,11. Trouvé: C, 49,00; H, 7,41; N, 19,10.

### Chlorhydrate d'heptyn-5-yl amidine **2**.

On utilise le même protocole opératoire que pour **1** à partir de 11 g (0,068 M) de chlorhydrate d'heptyn-6 imidoate d'éthyle; F = 118°, rdt = 85%. Les spectres ir et rmn sont analogues à ceux de l'amidine **1**.

*Anal.* Calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 52,34; H, 8,16; N, 17,44. Trouvé: C, 52,28; H, 8,17; N, 17,55.

### 3. Méthyl-6 (pentyn-4'-yl)-2 pyrimidone-4 **6**.

On laisse en contact pendant 24 heures un mélange de 10 g (0,068 M) du composé **1**, 9 g (0,069 M) d'acétylacétate d'éthyle et 3 g (0,075 M) de pastilles de soude en solution dans 3 ml d'éthanol absolu. On dessèche pendant 48 heures sous vide sulfurique, pulvérise et ajoute 6,5 g (0,077 M) de carbonate acide de sodium et 6,5 g (0,0625 M) de carbonate de sodium. On extrait au Soxhlet par 150 ml de benzène. On refroidit, filtre et cristallise dans le benzène; F = 137°, rdt = 52%; ir (bromure de potassium): ν cm<sup>-1</sup>: 3300 (≡CH), 3250 et 2760 (NH), 2120 (C≡C), 1665 (C=O), 1610 (C=C); <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm, n protons, 12,95 (singulet, 1, échangeable par eau lourde), 6,20 (singulet, 1), 2,80 (triplet, 2, J = 6 Hz), 2,35 (singulet, 3), 2,53-1,85 (multiplet, 4), 1,95 (triplet, 1, J = 3 Hz).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C, 68,16; H, 6,86; N, 15,90. Trouvé: C, 68,24; H, 6,88; N, 15,70.

Les composés **7**, **8** et **9** sont préparés selon un protocole analogue. Les spectres ir et rmn sont semblables à ceux du dérivé **6**. Le composé **7** a été obtenu avec un rendement de 49% (F = 148°).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: C, 69,45; H, 7,42; N, 14,72. Trouvé: C, 69,30; H, 7,31; N, 14,55.

Le composé **8** a été obtenu avec un rendement de 57% (F = 145°).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52. Trouvé: C, 76,44; H, 6,97; N, 10,35.

Le composé **9** a été obtenu avec un rendement de 64% (F = 129°).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: C, 74,97; H, 7,86; N, 10,93. Trouvé: C, 74,86; H, 7,83; N, 11,08.

### 4. Traitement de la méthyl-6 (pentyn-4' yl)-2 pyrimidone-4 **6**.

On porte à reflux pendant 2 heures 2,5 g (0,0142 mole) du composé **6** dans 6 g de naphthalène. Après refroidissement, on ajoute 10 ml d'oxyde de dibutyle puis 300 ml d'éther de pétrole. On filtre et dissout le précipité dans du benzène chaud, filtre puis ajoute de l'éther de pétrole, et filtre à nouveau. Après évaporation du filtrat, le résidu est lavé à l'éther et livre 90 mg du composé **11**.

### Cyclopentano[b]pyridone-2 **11**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 5% (F > 260°), <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm, n protons, 13,7 (singulet, 1, échangeable par eau lourde), 7,44 (doublet, 1, J = 9 Hz), 6,45 (doublet, 1, J = 9 Hz), 3,10-2,67 (massif, 4), 2,40-1,88 (massif, 2).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO: C, 71,09; H, 6,71; N, 10,36. Trouvé: C, 70,89; H, 6,68; N, 10,31.

Après isolement du précipité indiqué plus haut, le filtrat est passé sur colonne de silice (40 g) et lavé avec 200 ml d'éther de pétrole puis élué à l'acétate d'éthyle. Le traitement des fractions recueillies sur colonne de silice permet d'obtenir 1 g du composé **10** et 150 mg du composé **13**.

### Méthyl-2 cyclopentano[b]pyridine **10**.

Ce composé est un liquide trop volatil à la pesée pour obtenir une analyse élémentaire correcte, rdt = 53%; <sup>1</sup>H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm, n protons, 7,30 (doublet, 1, J = 8 Hz), 6,75 (doublet, 1, J = 8 Hz), 3,72-3,08 (2 triplets, 4, J = 7 Hz), 2,53 (singulet, 3), 2,77-2,30 (multiplet, 2); <sup>13</sup>C rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 163,4 (singulet), 154,8 (singulet), 132,5 (singulet), 131,3 (doublet), 119,4 (doublet), 33,3 (triplet), 29,4 (triplet), 23,0 (quadruplet), 22,2 (triplet).

Ce composé a été synthétisé selon une autre voie [13,14].

### Méthylène-6 méthyl-2 oxo-4 pipéridino[1,2-a]pyrimidine **13**.

Ce composé est un liquide trop volatil à la pesée pour obtenir une analyse élémentaire correcte, rdt = 6%; spectre de masse:  $M^+$  = 176;  $M(100\%) = 175$ ; ir (pur):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1695 (CO d'amide tertiaire);  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm, n protons, 6,22 (singulet, 1), 5,62 (singulet, 1), 5,40 (triplet, 1,  $J < 1$  Hz), 2,90-2,47 (2 triplets, 4,  $J = 7$  Hz), 2,25 (singulet) et 2,35-1,75 (multiplet), le tout comptant pour 5 protons;  $^{13}\text{C}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 161,9 (singulet), 160,4 (singulet), 159,4 (singulet), 136,1 (singulet), 112,3 (triplet), 111,1 (doublet), 31,2 (triplet), 29,3 (triplet), 23,4 (quadruplet), 18,2 (triplet).

#### 5. Traitement de la benzyl-5 méthyl-6 (pentyn-4' yl)-2 pyrimidone-4 **8**.

On chauffe au reflux, durant 1 heure 30, 2 g (0,0075 mole) du composé **8** dans 5 g de naphthalène. On refroidit partiellement et ajoute 30 ml d'oxyde de dibutyle puis 500 ml d'éther de pétrole. La solution est filtrée sur colonne de silice (40 g, lavage par 100 ml d'éther et élution au chloroforme). On observe en CCM (acétate d'éthyle) la présence de deux composés: **14** (Rf = 0,7) et **12** (Rf = 0,3). Les premières fractions sont passées sur colonne de silice (20 g, élution par le chloroforme), et livrent 100 mg du composé **14**. Les fractions suivantes sont évaporées et le résidu est lavé à l'éther pour obtenir 500 mg du composé **12**.

#### Benzyl-3 méthyl-2 méthylène-6 oxo-4 pipéridino[1,2-a]pyrimidine **14**.

Ce composé (huile) a été obtenu avec un rendement de 5%;  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm, n protons, 7,30 (massif, 5), 5,68 (singulet, 1), 5,40 (triplet, 1,  $J < 1$  Hz), 3,93 (singulet, 2), 2,85-2,46 (multiplet, 4), 2,33 (singulet) et 2,37-1,63 (multiplet) comptant en tout pour 5 protons.

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76,66; H, 6,81; N, 10,52. Trouvé: C, 76,51; H, 6,76; N, 10,62.

#### Benzyl-3 cyclopentano[b]pyridone-2 **12**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 39% (F = 169°); ir (pur):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  2800 (NH du lactame), 1655 (CO), 1600 (phényle);  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm, n protons, 12,60 (singulet, 1, échangeable par eau lourde), 7,30 (massif, 5), 7,10 (singulet, 1), 3,90 (singulet, 2), 2,97-2,53 (multiplet, 4), 2,37-1,88 (multiplet, 2).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ : C, 79,97; H, 6,71; N, 6,22. Trouvé: C, 79,83; H, 6,82; N, 6,41.

#### 6. Traitement de l'(hexyn-5' yl)-2 méthyl-6 (pentyn-4'' yl)-5 pyrimidone-4 **9**.

On chauffe à reflux durant 1 heure, 1 g (0,004 mole) du composé **9** dans 5 g de naphthalène. Après refroidissement partiel, on ajoute 20 ml d'oxyde de dibutyle puis, à froid, 200 ml d'éther de pétrole. On filtre, lave à l'éther de pétrole le précipité qui est ensuite dissous dans du

benzène à chaud. On filtre la solution chaude, refroidit, filtre et lave les cristaux à l'éther pour obtenir 350 mg du composé **15**, F = 139°, rdt = 42%; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3300, 2130 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 3270 et 2820 (NH de lactame), 1640 (CO);  $^1\text{H}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm, n protons, 12,7 (singulet, 1, échangeable par eau lourde), 6,05 (singulet, 1), 2,95-2,52 (massif) et 2,30-1,20 (massif) comptant au total pour 15 protons;  $^{13}\text{C}$  rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 161,8 (singulet), 155,6 (singulet), 146,0 (singulet), 126,9 (singulet), 101,5 (doublet), 82,4 (singulet), 66,7 (doublet), 32,5 (doublet), 30,6 (doublet), 27,5 (doublet), 26,0 (2 doublets), 21,8 (doublet), 16,3 (doublet).

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] M. G. Karmouta, O. Lafont, C. Combet Farnoux, M. Miocque, M. C. Rigother, B. Louchon et P. Gayral, *Eur. J. Med. Chem.*, **15**, 341 (1980).

[2] A. Pinner, *Die Imidoaether und ihre Derivate*, Oppenheim, Berlin (1892).

[3] J. Reisch, *Arch. Pharm.*, **297**, 754 (1964).

[4] K. E. Schulte, J. Reisch et M. Sommer, *ibid.*, **299**, 107 (1966).

[5] Y. Yura, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1087 (1962).

[6] J. Robin, *J. Chem. Soc.*, **95**, 2167 (1909).

[7] S. Gabriel, *Ber.*, **43**, 134 et 1283 (1910).

[8] K. E. Schulte et J. Reisch, *Arch. Pharm.*, **292**, 51 (1959).

[9] P. G. Sammes et R. A. Watt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 502 (1975).

[10] P. J. Machin, A. E. A. Porter et P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 404 (1973).

[11] Nous remercions Mademoiselle S. Mairesse Lebrun qui a exécuté les analyses élémentaires.

[12] Nous remercions Madame J. Mahuteau pour les spectres de  $^{13}\text{C}$  rmn.

[13] H. Suzumura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 1846 (1961).

[14] J. Epszajn, W. Hahn et B. K. Tosik, *Rocz. Chem.*, **44**, 431 (1970).

English Summary.

Acetylenic amidines  $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{NH})\text{NH}_2$  give, by condensation with  $\beta$ -ketoesters, pyrimidones substituted on carbon 2 by an acetylenic chain. Two types of evolution are observed when compounds are heated without any catalyst. The minor route is a cyclization by attack on a triple bond by the amidic nitrogen atom. The main reaction is a cycloaddition involving the non activated triple bond and an azadienic system, leading to non isolated tricyclic intermediates which retrocyclize to stable bicyclic compounds.