

Joëlle Mayrargue, Serge Labidalle, Jean Randriatsoa,

Henri Moskowitz et Marcel Miocque*

Laboratoire de Chimie Organique, ERA 317, Centre d'Etudes Pharmaceutiques,
rue J. B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

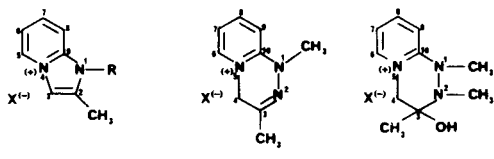
Reçu le 4 juin 1983

Les propargyl-1 pyridiniums substitués en 2 par un reste hydroxylamine ou hydrazine se cyclisent par chauffage en imidazopyridiniums. Les analogues substitués par la méthylhydrazine ou la *N,N'*-diméthylhydrazine sont, dans les mêmes conditions, cyclisés avec formation de pyridino-*as*-triaziniums. Cette différence de réactivité est discutée.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1765 (1984).

Divers systèmes pluricycliques condensés dérivés de la pyridine manifestent des activités biologiques intéressantes: activités antiparasitaires ou bactériostatiques [1,2] des imidazo[1,2-*a*]pyridines, activités antiinflammatoires des pyrazolo[4,3-*c*]pyridines [3] et de pyrido[1,2-*a*]pyrimidines [4] partiellement hydrogénées.

C'est donc une motivation biologique qui a suscité le présent travail avec des visées particulièrement orientées vers les domaines antiparasitaire [1,2] et cardiovasculaire (parenté avec le groupe des hydralazines). Nous avons synthétisé des imidazo[1,2-*a*]pyridiniums de type **1** et des pyridino[2,1-*c*]-*as*-triaziniums de type **2**, à partir de pyridiniums substitués en position 2.



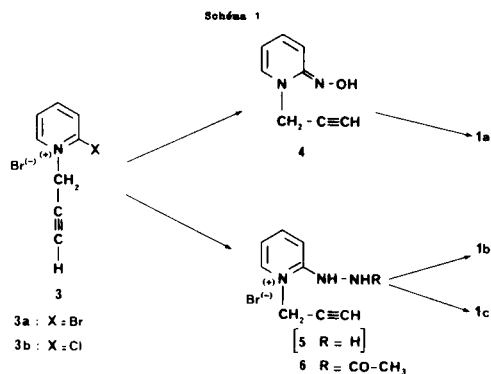
1
1a: R = OH; X = OH, Cl, I.
1b: R = NH₂; X = Br
1c: R = NH-CO-CH₃; X = Br

X: ClO₄

X: Br

1. Imidazopyridiniums **1**.

Nous avons étudié pour ces synthèses une approche utilisant des cyclisations d'acétyléniques. Une halogéno-2 pyridine, quaternarisée par le bromure de propargyle **3** est traitée par l'hydroxylamine, l'hydrazine ou son dérivé



3a: X = Br
3b: X = Cl

5 R = H
6 R = CO-CH₃

acétylé.

La substitution de l'halogène par l'hydroxylamine livre le composé **4** qui est cyclisé par chauffage en milieu éthanolique. Dans le cas de l'hydrazine, l'intermédiaire **5** n'est pas isolable.

La réaction de **3** avec l'acétylhydrazine permet d'obtenir le bromure de pyridinium **6** qu'un chauffage en milieu acide transforme en **1c**. L'identité des composés **1** a été vérifiée grâce à la spectrographie de ¹H, de ¹³C et à l'analyse élémentaire pondérale.

Alors que le composé **1a** ne paraît pas connu, ses homologues aminés **1b** et **1c** avaient, avant ce travail, été préparés avec des rendements respectifs de 55 et 78% selon la séquence suivante [5].

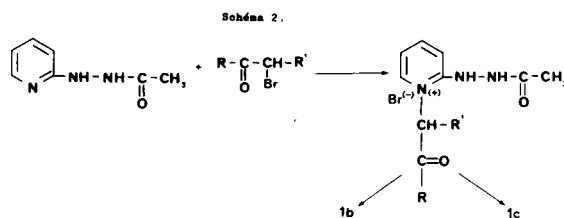


Schéma 2.

Nous avons obtenu, pour notre part, des rendements bruts du même ordre, mais la purification abaisse ces rendements à 20%.

2. Pyridinotriazininiums **2**.

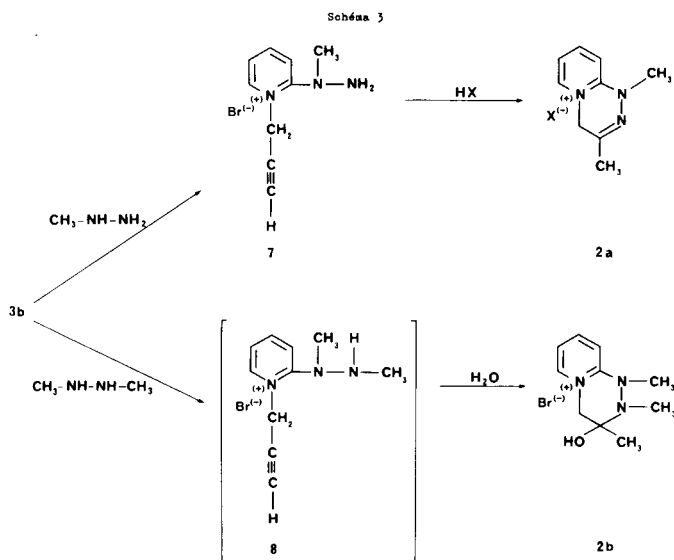
Le remplacement de l'hydrazine par la méthyl ou la *N,N'*-diméthylhydrazine, dans la réaction qui conduit au dérivé **1b**, entraîne un autre type de cyclisation avec formation respectivement des dérivés **2a** et **2b**, selon le schéma 3.

Alors que l'intermédiaire **7** est isolable lorsque la réaction est conduite à froid, il n'a pas été possible de caractériser le bromure **8**. L'identité des composés **2a**, **2b** et **7** est prouvée par l'étude des spectres de ¹H et de ¹³C.

3. Discussion des résultats.

La cyclisation pentagonale de **6** en **1c** s'explique facile-

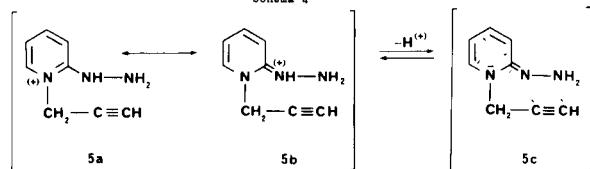
Schéma 3



ment puisque l'un des azotes est désactivé par acylation. En revanche, dans le cas des composés **4** et **5**, l'azote qui réalise l'attaque nucléophile de la triple liaison est l'azote juxta-nucléaire dont le doublet peut être partiellement délocalisé.

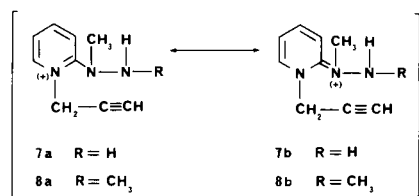
La cyclisation hexagonale observée dans le cas de **7** → **2a** repose sur une double sélectivité. Dans un premier temps, l'hydrazino-2 pyridinium formé **7** implique l'attaque nucléophile du chloro-2 pyridinium par l'azote méthylé, le plus nucléophile. La deuxième attaque qui porte sur la triple liaison est réalisée préférentiellement par l'azote non substitué, le moins nucléophile en principe, mais aussi le moins encombré.

Schéma 4



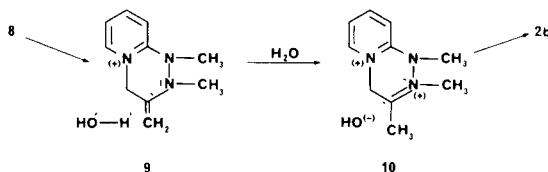
La différence de réactivité entre l'hydrazine et la méthyl ou la *N,N'*-diméthylhydrazine peut s'expliquer en considérant les intermédiaires **5**, **7** et **8**. On peut penser, en effet, que la cyclisation de l'ammonium **5**, dérivé de l'hydrazine, porte sur la forme hydrazone de pyridone **5c**, réagissant à la manière d'une amidine.

Schéma 5



Cette hypothèse est confortée par l'isolement de l'intermédiaire hydroxyaminé **4** dont la structure α -pyridonique a pu être établie. D'autre part, le spectre de ^1H du mélange réactionnel de **3b** avec l'hydrazine présente des signaux correspondant à la structure **5c** (multiplets entre 5,9 et 6,8 ppm). Ce type de cyclisation n'est pas possible dans le cas des dérivés **7** et **8** dont l'azote amidinique a une tendance positive (**7b** et **8b**).

Schéma 6



On peut invoquer d'autre part un contrôle cinétique qui conduirait dans tous les cas à un intermédiaire pentagonal; lorsque celui-ci ne peut se stabiliser par perte d'un proton (azote juxta-nucléaire méthylé), la réversibilité de cette cyclisation permet la formation d'un cycle hexagonal.

L'obtention du composé **2b** s'explique par la formation d'une ènehydrazine transitoire **9**, qui attaque une molécule d'eau pour former l'imonium **10**, isolable sous la forme de l' α -hydrazinoalcool **2b** (schéma 6).

Les carbinolamines sont généralement instables et leur isolement rarement possible [6,7,8]. Les carbinolhydrazines étant encore moins connues, il est intéressant de signaler la bonne stabilité du composé **2b** qui résiste aux acides forts à froid et supporte la recristallisation dans le 2-propanol à chaud.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de ^1H et de ^{13}C ont été effectués sur spectromètres Varian T 60 et CFT 20 (référence TMS δ ppm). Les analyses pondérales élémentaires ont été réalisées avec un appareil Perkin Elmer 240 [10]. Les points de fusion ont été mesurés sur banc de Köfler ou Mettler FP5.

Bromures d'halogéno-2 propargyl-1 pyridinium (**3**).

Un mélange équimoléculaire d'halogéno-2 pyridine et de bromure de propargyle est maintenu au reflux pendant 24 heures. Le précipité formé est décanté, séché puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

Le bromure **3a** est ainsi obtenu avec un rendement de 42%, $F = 222^\circ$; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,15 (triplet, 1H), 5,85 (doublet, 2H), 8,3 (multiplet, 1H), 8,6 (deux doublets larges, 2H), 9,5 (doublet large, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}$: C, 34,7; H, 2,6; N, 5,1. Trouvé: C, 34,8; H, 2,7; N, 5,3.

Le bromure **3b** est obtenu avec un rendement de 34%, $F = 207^\circ$; ir (bromure de potassium): 3280 cm^{-1} et 2115 cm^{-1} ; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,15 (triplet, 1H), 5,85 (doublet, 2H), 8,2 à 8,6 (multiplet, 4H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClN}$: C, 41,3; H, 3,0; N, 6,0. Trouvé: C, 38,9; H, 3,1; N, 5,9 [11].

Hydroxyimino-2 propargyl-1 dihydropyridine-1,2 (**4**) [12].

A une suspension de 3 g (11 mmoles) de **3a** dans 40 ml d'éthanol absolu, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution alcoolique d'hydroxylamine libre (2,31 g, 70 mmoles) dans 40 ml d'éthanol absolu. Le précipité se dissout. On poursuit l'agitation une heure à température de la pièce. Après évaporation de l'éthanol, le résidu est repris par 50 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium et extrait par du chloroforme. La phase organique est séchée et le chloroforme évaporé. Le précipité obtenu est cristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient 1 g de **4** (rendement = 62%, $F = 140^\circ$); ir (bromure de potassium): 3260 cm^{-1} et 2115 cm^{-1} ; rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,3 (triplet, 1H), 4,4 (doublet, 2H), 5,5 (doublet doublet doublet $J_1 = 7\text{ Hz}$, $J_2 = 6\text{ Hz}$, $J_3 = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 6,7 (doublet et multiplet $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 7,2 (doublet $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 8,4 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_8H_8N_2O$: C, 64,8; H, 5,4; N, 18,8. Trouvé: C, 64,7; H, 5,5; N, 18,8.

Hydroxy-1 méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridinium (**1a**, X = OH).

On porte à reflux pendant deux heures 1 g (6,7 mmoles) de **4** en solution dans 35 ml d'un mélange éthanol-eau (20/15). Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré et évaporé à sec. Le résidu est dissout dans le minimum de méthanol et chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un gradient chloroforme/méthanol. On obtient après cristallisation dans l'acétone 0,78 g de **1a** (X = OH), (rendement = 63%, $F = 80^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,4 (doublet, 3H), 7,0 (multiplet, 1H), 7,25 (doublet doublet, 1H), 7,6 (doublet, 1H), 7,8 (quadruplet, 1H), 8,5 (doublet, 1H); rnm ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 8,5 (quadruplet), 106 (doublet), 111 (doublet), 113 (doublet), 124 (doublet), 126 (doublet), 132 (deux singulets).

Anal. Calculé pour $C_8H_{10}N_2O_2$: C, 52,1; H, 6,6; N, 15,2. Trouvé: C, 52,3; H, 6,5; N, 15,2.

Hydroxy-1 méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridinium (**1a**, X = Cl).

On dissout 0,7 g (3,8 mmoles) de **1a** (X = OH) dans 30 ml d'éthanol absolu. On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec jusqu'à décoloration. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et le résidu cristallisé dans l'éther éthylique anhydre. On obtient 600 milligrammes de **1a** (X = Cl), (rendement = 86%, $F = 180^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,6 (doublet, 3H), 7,5 (multiplet, 1H), 8,0 (doublet large, 2H), 8,2 (quadruplet, 1H), 9,0 (doublet, 1H); rnm ^{13}C (deutériochloroforme): δ ppm 7,9 (quadruplet), 108 (doublet), 109 (doublet), 115 (doublet), 127 (doublet), 131 (doublet), 132 (singulet), 135 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_8H_8ClN_2$: C, 52,0; H, 4,9; N, 15,2. Trouvé: C, 51,9; H, 4,8; N, 15,1.

Hydroxy-1 méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridinium (**1a**, X = I).

On dissout 0,6 g (3,25 mmoles) de **1a** (X = OH) dans 20 ml d'éthanol absolu. On ajoute 1 g d'une solution à 57% d'acide iodhydrique et on évapore à sec. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. On obtient 600 milligrammes de **1a** (X = I), (rendement = 67%, $F = 160^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,6 (doublet, 3H), 7,3 (multiplet, 1H), 7,8 (doublet large, 2H), 8,1 (quadruplet, 1H), 8,3 (singulet, 1H), 8,8 (doublet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_8H_8IN_2$: C, 34,8; H, 3,3; N, 10,1. Trouvé: C, 34,8; H, 3,5; N, 9,9.

Bromure d'amino-1 méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridinium (**1b**).

A une solution de 23,3 g (0,1 mole) de **3b** dans 50 ml d'éthanol absolu, on ajoute goutte à goutte 10 g (0,2 mole) d'hydrate d'hydrazine et on maintient l'agitation à température ambiante pendant environ 12 heures. L'alcool est alors éliminé, puis le mélange repris par l'eau est extrait par le chloroforme. La phase aqueuse résiduelle est évaporée à sec et la cristallisation du résidu solide dans l'alcool absolu donne 5 g de **1b** (rendement = 22%, $F = 225^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,55 (doublet, 3H), 6,65 (singulet, 2H), 7,5 (multiplet, 1H), 8,05 (doublet, 2H), 8,25 (quadruplet, 1H), 8,85 (doublet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_8H_{10}BrN_3$: C, 42,1; H, 4,4; N, 18,4. Trouvé: C, 42,0; H, 4,6; N, 18,3.

Bromure d'(acétyl-2 hydrazino-1)-2 propargyl-1 pyridinium (**6**).

Une solution de 8,2 g (30 mmoles) de **3b** et de 4,5 g (60 mmoles) d'acétylhydrazine dans 30 ml d'éthanol absolu est portée au reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, la solution laisse apparaître des cristaux qui sont isolés puis recristallisés dans l'éthanol. On obtient ainsi 3,8 g de **6** (rendement = 47%, $F = 185^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,1 (singulet, 3H), 3,73 (triplet, 1H), 3,8 (massif, 1H), 5,43 (doublet, 2H), 7,3 (multiplet, 2H), 8,2 (multiplet, 1H), 8,6 (doublet, 1H), 10,75 (singulet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{12}BrN_3O$: C, 44,5; H, 4,5; N, 15,5. Trouvé: C, 44,6; H, 4,5; N, 15,5.

Bromure d'acétylamino-1 méthyl-2 imidazo[1,2-*a*]pyridinium (**1c**).

Une solution de 11 g (40 mmoles) de **6** dans 2 ml d'acide bromhydrique à 20% et 2 ml d'éthanol est portée au reflux sous agitation pendant 24 heures. Après refroidissement, le précipité formé au sein de la solution est recueilli, desséché et recristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient 2 g du bromure **1c** (rendement = 18%, $F = 215^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,3 (singulet, 3H), 2,43 (singulet élargi, 3H), 6,7 (singulet, 1H), 7,7 (multiplet, 1H), 8,1 (multiplet, 2H), 8,5 (quadruplet, 1H), 9,1 (doublet, 1H).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{12}BrN_3O$: C, 44,5; H, 4,5; N, 15,5. Trouvé: C, 44,4; H, 4,5; N, 15,6.

Perchlorate de diméthyl-1,3 dihydro-1,4 pyridino[2,1-*c*]-*as*-triazin-5 ium (**2a**).

On dissout 18,6 g (80 mmoles) du bromure **3b** dans 5 ml d'éthanol absolu, puis on ajoute lentement 7,4 g (160 mmoles) de méthylhydrazine. La réaction est exothermique. Quand le mélange est refroidi, on évapore l'alcool et on précipite du mélange pâteux obtenu le perchlorate **2a** par addition d'une quantité suffisante d'acide perchlorique. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 15 g de produit (rendement = 71%, $F = 136^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,18 (singulet, 3H), 3,6 (singulet, 3H), 4,9 (singulet, 2H), 7,5 (multiplet, 2H), 8,15 (multiplet, 2H); rnm ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 20,0 (quadruplet), 40,0 (quadruplet), 49,2 (triplet), 111,6 (doublet), 117,6 (doublet), 139,3 (doublet), 144,5 (doublet), 145,4 (singulet), 148,4 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_8H_{11}ClN_3O_4$: C, 41,3; H, 4,6; N, 16,0. Trouvé: C, 41,4; H, 4,6; N, 15,7.

Bromure de (méthyl-1 hydrazino-1)-2 propargyl-1 pyridinium (**7**).

On ajoute lentement, à froid, 3,16 g (68 mmoles) de méthylhydrazine dans une solution de 8 g (34 mmoles) de **3b** dans 5 ml d'éthanol absolu. Après 24 heures d'agitation, la solution visqueuse obtenue laisse apparaître quelques cristaux qui sont isolés. Leur recristallisation dans l'éthanol livre 1,25 g de **7** (rendement = 15%, $F = 171^\circ$); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,37 (singulet, 3H), 3,8 (triplet, 1H), 5,6 (doublet, 2H), 5,66 (singulet, 2H), 7,4 (multiplet, 2H), 8,3 (multiplet, 2H).

Anal. Calculé pour $C_8H_{12}BrN_3$: C, 44,6; H, 5,0; N, 17,3. Trouvé: C, 44,7; H, 5,0; N, 17,2.

Bromure d'hydroxy-3 triméthyl-1,2,3 tétrahydro-1,2,3,4 pyridino[2,1-*c*]-*as*-triazin-5 ium (**2b**).

A 8 g (30 mmoles) du composé **3b**, on ajoute lentement 4 g (60 mmoles) de *N,N'*-diméthylhydrazine en solution aqueuse. La réaction est très exothermique. Après refroidissement, l'agitation est maintenue jusqu'à cristallisation du mélange. Celui-ci est alors recristallisé dans l'isopropanol à chaud. On obtient 4 g de **2b**, (rendement = 44%); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 1,5 (singulet, 3H), 2,66 (singulet, 3H), 3,46 (singulet, 3H), 4,4 (singulet, 2H), 6,52 (singulet, 1H), 7,3 (multiplet, 2H), 8,1 (multiplet, 2H); rnm ^{13}C (DMSO- d_6): δ ppm 23,9 (quadruplet), 39,55 (quadruplet), 40,88 (quadruplet), 52,7 (triplet), 78,9 (singulet), 112,7 (deux doublets), 141,0 (doublet), 142,2 (doublet), 148,3 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{16}BrN_3O$: C, 43,8; H, 5,8; N, 15,3. Trouvé: C, 43,4; H, 6,0; N, 14,8.

Sous l'action de l'acide iodhydrique, le bromure **2b** est transformé en iode ($F = 206^\circ$).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{16}IN_3O$: C, 37,4; H, 5,0; N, 13,1. Trouvé: C, 37,6; H, 5,0; N, 13,1.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] M. H. Fisher, *J. Med. Chem.*, **15**, 982 (1972).
[2] G. Grassy, J. C. Teulade, J. P. Chapat, M. Simeon de Buochberg et M. Attisso, *Eur. J. Med. Chem.*, **17**, 109 (1982).
[3] J. Krapcho et C. F. Turk, *J. Med. Chem.*, **22**, 207 (1979).
[4] J. Knoll, K. Gyires et Z. Meszaros, *Arzneim.-Forsch.*, **29**, 766 (1979).
[5] E. E. Glover et M. Yorke, *J. Chem. Soc., (C)*, 3280 (1971).
[6] A. G. Cook, "Enamines", Marcel Dekker, New York et Londres, 1969, Chapter 7.
[7] E. J. Poziomek, D. N. Kramer, B. W. Fromm et W. A. Mosher, *J. Org. Chem.*, **26**, 423 (1961).
[8] D. Dvornik et O. E. Edwards, *Tetrahedron*, **14**, 54 (1961).
[9] M. F. Ismail et N. G. Kandile, *Indian J. Chem.*, **21B**, (5), 462 (1982); *Chem. Abstr.*, **98**, 107109t (1983).
[10] Nous remercions Madame Mahuteau qui a réalisé les spectres de rmn ¹³C et Mademoiselle S. Mairesse-Lebrun qui a affectué les analyses.
[11] Plusieurs recristallisations n'ont pas permis de réduire l'écart analytique sur le carbone. Toutefois l'intermédiaire **3b** utilisé tel quel permet de préparer des dérivés cycliques purs.
[12] A. Tomazic, M. Tisler et B. Stanovik, *Tetrahedron*, **37**, 1787 (1981).

English Summary.

Propargylpyridiniums 2-substituted by hydroxylamine or hydrazine moieties cyclize by heating to imidazopyridiniums whereas derivatives substituted by methylhydrazine or *N,N'*-dimethylhydrazine lead to pyridino-*as*-triaziniums. These differences are discussed.