

# Réactivité des esters de la carboxyméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 vis-à-vis des aldéhydes aromatiques

Houria-Nacera Kherfi et Maâmar Hamdi

Institut de Chimie, Laboratoire des Composés Organiques Hétérocycliques, Université des Sciences et de la Technologie, Alger, Algérie

Vincent Spéziale\*

Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, UA CNRS n° 470, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex, France

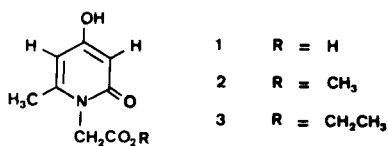
Reçu le 13 janvier 1989

Une nouvelle réaction de condensation d'aldéhydes aromatiques sur des pyridones-2 a été examinée. La carboxyméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **1** et les esters méthylique et éthylique correspondants **2** et **3** ont permis de synthétiser des arylméthanes par réaction entre une molécule d'aldéhyde et deux molécules de pyridone. L'étude spectroscopique des dérivés obtenus a été réalisée et un mécanisme réactionnel pour leur formation a été proposé.

*J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 1401 (1990).

L'action des aldéhydes aromatiques sur des pyrones-2 a fait l'objet de plusieurs travaux dans la littérature [1-5] mais peu se rapportent à des pyridones-2 [6,7]. Il nous a donc paru intéressant, dans le cadre de l'étude que nous avons entreprise sur ce type de molécule [8], d'examiner l'action de ces aldéhydes sur des pyridones-2 présentant un groupement fonctionnel sur l'atome d'azote dans le but de déterminer le ou les sites d'attaque nucléophile et de proposer un mécanisme réactionnel.

Nous avons choisi pour ce travail la carboxyméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **1** et les esters correspondants **2** et **3**.



La pyridone-2 **1** a été synthétisée par Garratt et Shemin [9] par deux voies différentes: condensation de la glycine sur le dicétène (Méthode A) ou sur l'hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2 (Méthode B), en milieu basique avec un rendement n'excédant pas 40%:

Nous avons retenu la méthode B et optimisé le rendement en faisant varier les conditions réactionnelles (temps de chauffage, concentration de la base) pour aboutir à un rendement de 85% (chauffage 3 heures, solution de soude 1M). Les esters **2** et **3** ont été préparés de manière classique, avec de bons rendements, par chauffage de **1** avec l'alcool correspondant en présence d'acide sulfurique. La pureté et la structure de ces différents composés ont été vérifiées par l'étude de leurs spectres de pmr et crm, de masse et ir.

Ces pyridones-2 présentent plusieurs sites de condensation avec un aldéhyde, en milieu basique, conduisant à des dérivés de structure différente:

Schéma 1

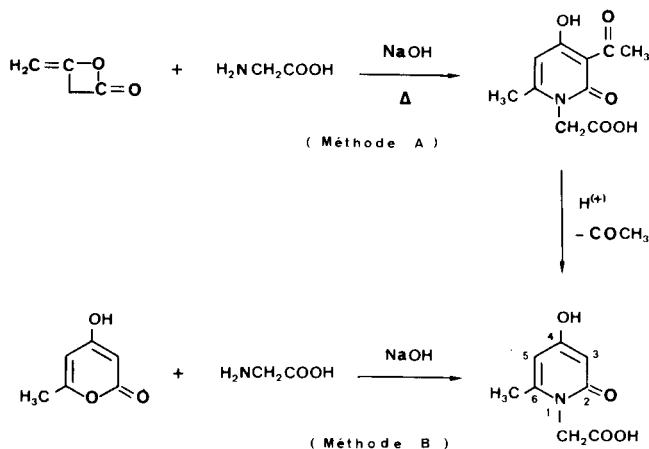
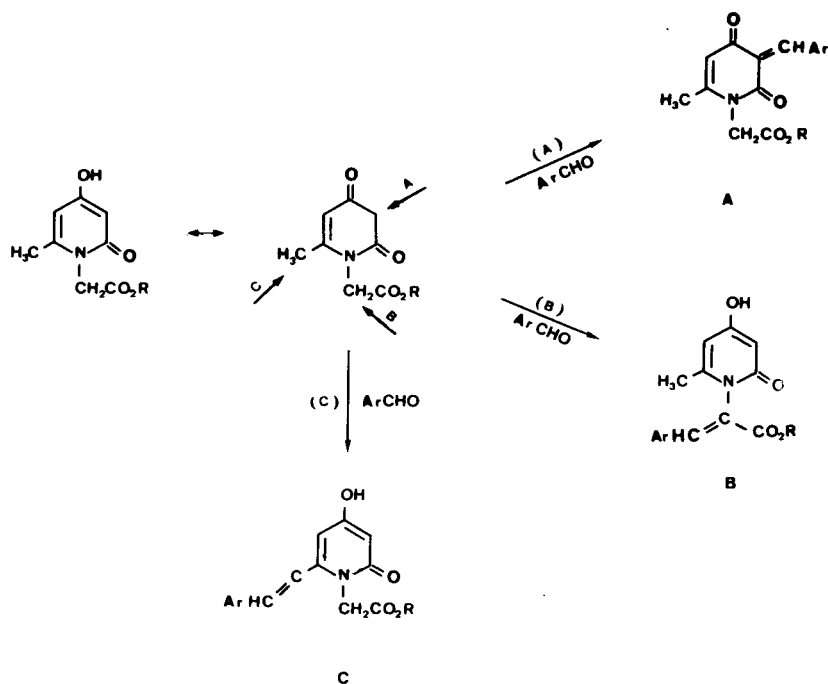
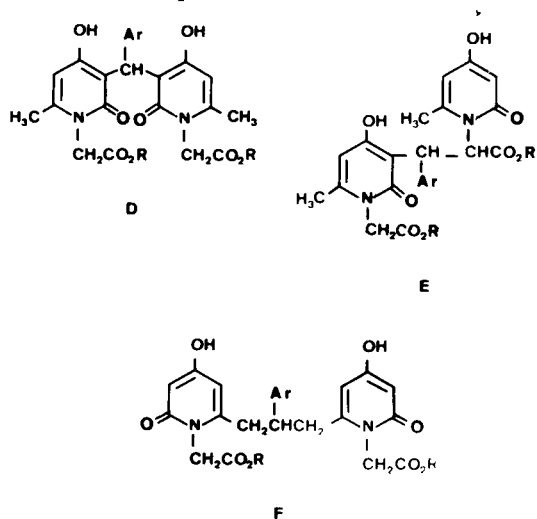


Schéma 2

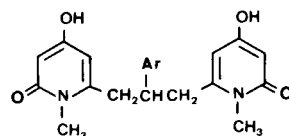


Les essais préliminaires effectués sur la pyridone **1** ont montré que, même en présence d'un excès de base ou d'aldéhyde, soit la pyridone se décompose soit elle ne réagit pas. La condensation a donc été réalisée sur les esters **2** et **3** en opérant dans un premier temps selon les conditions de la réaction de Knoevenagel [10] (présence d'une base faible) ou celles d'Erlenmeyer-Plöchl [11] (acétate de sodium + anhydride acétique).

Aucun des composés mentionnés dans le Schéma 2 n'a été isolé. La spectrométrie de masse montre que la réaction s'effectue entre une molécule d'aldéhyde et deux molécules de pyridone-2 laissant envisager une addition de type Michael sur les composés **A**, **B** ou **C** pour conduire aux dérivés correspondants **D**, **E** ou **F**:

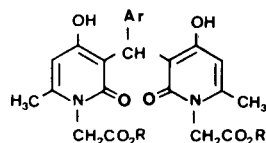


Vul'fson et Sukhotina [4], en étudiant la condensation du benzaldéhyde sur la diméthyl-1,6 hydroxy-4 pyridone-2 en présence de pipéridine et de pyridine, ont isolé le 1,3 bis (hydroxy-4 méthyl-1 oxo-2 pyridinyl-6) phényl-2 propane:



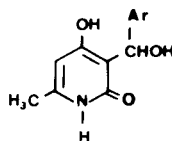
(correspondant à la structure **F**) résultant de l'action de l'aldéhyde sur le groupement méthyle en position 6 sur le noyau pyronique. En adoptant cette méthode de synthèse pour les esters **2** et **3**, nous n'avons jamais mis en évidence de composé du même type. En effet, l'analyse des spectres de crm montre la présence de signaux à environ 20 ppm et 46 ppm apparaissant sous la forme d'un quadruplet et d'un triplet dus au CH<sub>3</sub> en position 6 sur le cycle pyronique et au CH<sub>2</sub> en α de l'azote. Cette observation nous amène à éliminer les sites d'attaque **B** et **C** indiqués dans le Schéma 2 et à retenir l'hypothèse du site **A** comme site d'attaque de l'aldéhyde devant conduire au composé **A**. Or, l'analyse des spectres de prm ne montre pas de signaux relatifs à l'existence de deux protons éthyléniques du cycle pyridonique; de plus, l'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse font apparaître que la condensation s'effectue entre une molécule d'aldéhyde et deux molécules d'ester. Ce résultat est vérifié par l'étude des spectres de crm qui indiquent la présence d'un doublet à environ 35 ppm attribué au CH situé entre les deux cycles

pyridoniques. Tous ces résultats confirment la formation au cours de cette condensation de bis (éthoxy ou méthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 oxo-2 pyridinyl-3) arylméthane **5** ou **6**:



- 5** R = CH<sub>3</sub>                      **6** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**5 a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>                    **6 a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
    **6 b** Ar = p CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
    **6 c** Ar = p Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

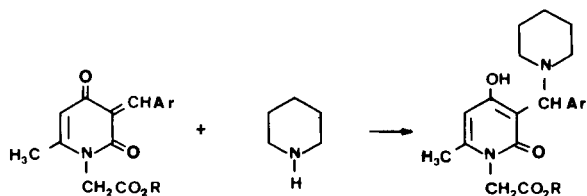
La structure des composés formés étant ainsi déterminée sans ambiguïté nous nous sommes proposés d'étudier le mécanisme de leur formation. Pour cela, nous avons réalisé la condensation dans différents solvants (éthanol, dioxanne, pyridine à froid) et à des températures variables afin d'essayer d'isoler le ou les intermédiaires susceptibles de se former et d'en déterminer les structures. La formation des dérivés **5** ou **6** peut être envisagée à partir du dérivé éthylénique A (Schéma 1) et/ou par l'intermédiaire signalé et isolé par Findlay et coll. [6]:



Ce dérivé a été obtenu par chauffage au reflux d'une solution éthanolique de benzaldéhyde et d'hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 en présence de pyridine et de pipéridine. Ces auteurs ont déterminé cette structure par l'étude des spectres de prm (présence d'un singulet à  $\delta = 4,6$  ppm attribué au CHO), de masse (pic 213 correspondant à M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) et ir.

Notre étude de solvants nous a permis de constater que c'est le dioxanne qui s'est avéré être le plus intéressant. A température ambiante, nous avons obtenu des composés cristallisés de structure différente à **5** ou **6**. L'examen des différents spectres (prm, crm, masse, ir) a permis de leur attribuer la structure **7** ou **8** résultant de la condensation de la pipéridine sur l'intermédiaire A:

Schéma 3



- 7** R = CH<sub>3</sub>  
**7 a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**7 b** Ar = p CH<sub>2</sub>O C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
  
**8** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
**8 a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**8 b** Ar = p CH<sub>2</sub>O C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**8 c** Ar = p Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

En spectrométrie de masse, nous constatons la présence du pic moléculaire correspondant et des pics M-84 et M-85 caractéristiques des cycles pyridoniques [12]. La crm montre l'existence de signaux entre 23 et 26 ppm, 51 et 55 ppm et à environ 70 ppm qui apparaissent sous forme de triplet et de doublet correspondants aux groupements CH<sub>2</sub> du cycle pipéridinique et au CH lié au cycle aromatique et au cycle pipéridinique. La prm confirme ces résultats. Par chauffage dans le dioxanne les composés **7** ou **8**, en présence de pyridone **2** ou **3**, se transforment directement en **5** ou **6**.

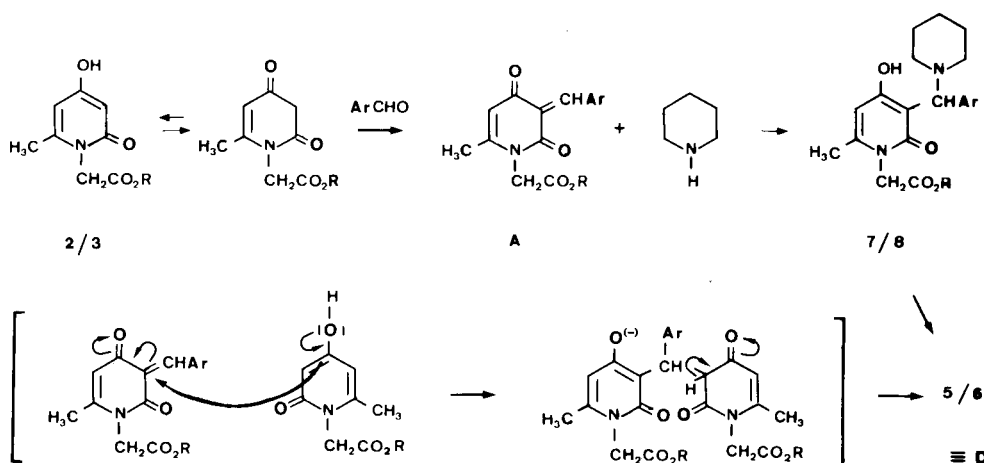
Par contre, l'utilisation de l'éthanol ou de la pyridine ne permet pas d'isoler les dérivés **7** ou **8**. L'intermédiaire éthylénique A n'a pas pu être mis en évidence probablement en raison de son instabilité et nous ne pouvons qu'émettre l'hypothèse de sa formation au cours de la réaction. Ces résultats sont analogues à ceux observés sur des pyrones-2 [5].

Toutes nos observations nous permettent de proposer le mécanisme réactionnel suivant:

Cependant, la formation de A peut s'expliquer également par l'attaque de l'iminium, formé à partir de l'aldéhyde et de la pipéridine directement sur **2** ou **3** pour donner **7** ou **8** dans lesquels la pipéridine, bon groupe partant, en s'éliminant conduirait à A sur lequel réagirait la deuxième molécule de pyridone-2.

Au cours de ce travail, nous avons examiné le mode d'action des aldéhydes aromatiques sur la carboxyméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **1** et les esters **2** ou **3**. Nous avons pu isoler et caractériser les intermédiaires  $\alpha$ -pipéridinobenzyl-3 pyridones-2 **7** ou **8** non décrits dans la littérature. Ces intermédiaires nous ont permis de proposer un mécanisme de formation de bis pyridinyl arylméthanes **5** et **6**. L'étude de ces nouveaux composés nous paraît d'autant plus intéressante que les pyridones-2 sont connues pour leur activité biologique [13,14].

Schéma 4



## PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de microanalyse du CNRS. Les points de fusion ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 683, ceux de masse sur un appareil Nermag R 1010 A (impact électronique, 60 eV). Les spectres de prm ont été réalisés sur un appareil Varian T60 (60 MHz) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne et ceux en crm sur un appareil Bruker AM 300 WB (300 MHz).

## Synthèse de pyridones-2.

a) Carboxyméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **1** [9].

A une solution basique de glycine (0,01 mole, 40 ml de solution de soude 1M) est ajouté l'hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 (0,01 mole) traitée au charbon actif. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, la pyridone-2 **1** est précipitée en acidifiant le mélange avec une solution d'acide chlorhydrique dilué. Le précipité est ensuite filtré séché et recristallisé en présence de 10% en poids sec de charbon actif. Le composé **1** est obtenu avec un rendement de 85%, F 258-260° (eau), Litt 248° [9]; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3400-2800(OH), 1670 (C=O); prm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,55 (s, 1H, CH), 5,85 (s, 1H, CH); crm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 19,70 (q, CH<sub>3</sub>), 44,18 (t, CH<sub>2</sub>-N), 95,22 (d, C<sub>3</sub>), 99,92 (d, C<sub>5</sub>), 147,32 (s, C<sub>6</sub>), 163,48 (s, C=O), 165,93 (s, C-OH), 169,94 (s, COOH); sm: 183 (54), 139 (8), 138 (9), 125 (7), 110 (75), 97 (16), 96 (80), 69 (61), 55 (100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>: C, 52,45; H, 4,91; N, 7,65. Trouvé: C, 52,27; H, 4,98; N, 7,71.

b) Esters de **1**.

Le mélange pyridone-2 **1** (0,01 mole), éthanol ou méthanol (60 ml), acide sulfurique à 97-98% (10 gouttes) est porté au reflux pendant 8 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dissous dans du chloroforme. La phase organique est lavée par une solution de carbonate de sodium jusqu'à neutralité, puis séchée. Le solide blanc obtenu après évaporation du solvant est recristallisé dans l'eau.

Méthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **2**.

Ce dérivé a été obtenu avec un rendement de 70%, F 204-206°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-2000 (OH), 1740, 1250 (COOCH<sub>3</sub>), 1660 (C=O); prm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 1H, CH), 5,85 (s, 1H, CH); crm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 19,69 (q, CH<sub>3</sub>), 44,28 (t, CH<sub>2</sub>-N), 51,93 (q, CH<sub>3</sub> ester), 95,20 (d, C<sub>3</sub>), 100,18 (d, C<sub>5</sub>), 147,26 (s, C<sub>6</sub>), 163,51 (s, C=O), 166,12 (s, C-OH), 169,00 (s, COOCH<sub>3</sub>); sm: 197 (100), 165 (62), 139 (16), 111 (7), 110 (54), 108 (22), 97 (14), 96 (77), 55 (46).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 54,82; H, 5,58; N, 7,10. Trouvé: C, 54,73; H, 5,68; N, 6,90.

Ethoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 pyridone-2 **3**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, F 162-163°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-2000 (OH), 1740, 1250, (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1660 (C=O); prm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1,2 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,58 (s, 1H, CH), 5,86 (s, 1H, CH); crm (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 13,8 (q, CH<sub>3</sub> ester), 19,68 (q, CH<sub>3</sub>), 44,43 (t, CH<sub>2</sub>-N), 60,76 (t, CH<sub>2</sub>), 95,18 (d, C<sub>3</sub>), 100,18 (d, C<sub>5</sub>), 147,26 (s, C<sub>6</sub>), 163,51 (s, C=O), 166,13 (s, C-OH), 168,50 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 211 (36), 166 (22), 165 (44), 139 (35), 125 (4), 110 (37), 96 (78), 55 (100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 56,87; H, 6,16; N, 6,63. Trouvé: C, 56,65; H, 6,07; N, 6,84.

Synthèse des composés **7** et **8**.

Le mélange équimoléculaire de pyridone **2** ou **3** (4,7 mmoles), d'aldéhyde (4,7 mmoles), de pipéridine (4,7 mmoles) dans le dioxane (20 ml) en présence de quelques gouttes d'acide acétique conduit, après 48 heures d'agitation à température ambiante, au composé attendu. Le précipité blanc obtenu et lavé avec le dioxane puis l'éther est recristallisé.

Méthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 ( $\alpha$ -pipéridino-benzyl-3) pyridone-2 **7a**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%, F 198-200° (éthanol-acétone); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3700-3100 (OH), 1750 (COOCH<sub>3</sub>), 1640 (C=O), 1590 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,7 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,00 (s, 1H, CH), 7,33 (m, 5H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 20,32 (q,

CH<sub>3</sub>), 23,49 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 25,38 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 44,8 (t, CH<sub>2</sub>-N) 51,13 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 52,42 (q, CH<sub>3</sub>), 54,11 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 70,15 (d, CH), 103,46 (d, C<sub>s</sub>), 107,17 (s, C<sub>3</sub>), 126-128,71 (d, C<sub>ar</sub>), 138,38 (s, C<sub>ar</sub>), 144,78 (s, C<sub>ar</sub>), 165,15 (s, C=O), 167,95 (s, C-OH), 169,00 (s, COOCH<sub>3</sub>); sm 299 (60), 298 (85), 270 (20), 254 (5), 212 (16), 198 (15), 170 (8), 128 (8), 115 (10), 96 (100), 85 (38), 84 (80), 67 (14), 57 (38), 56 (64), 55 (72).

*Anal.* Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68,10; H, 7,02; N, 7,56. Trouvé: C, 68,33; H, 7,24; N, 7,34.

**Méthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 (méthoxy-4 α-pipéridinobenzyl)-3 pyridone-2 7b.**

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%, F 200-202° (éthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3100 (OH), 1750, 1250 (COOCH<sub>3</sub>), 1650 (C=O), 1580 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,8 (s, 1H, CH), 7,4 (m, 4H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 20,31 (q, CH<sub>3</sub>), 23,77 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 25,63 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 44,70 (t, CH<sub>2</sub>-N), 51,01 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 54,31 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 55,16 (q, CH<sub>3</sub>), 70,00 (d, CH), 103,28 (d, C<sub>s</sub>), 105,94 (s, C<sub>s</sub>), 129-131,00 (d, C<sub>ar</sub>), 144,36 (s, C<sub>ar</sub>), 159,19 (s, C<sub>ar</sub>), 162,99 (s, C=O), 167,66 (s, C-OH), 169,15 (s, COOCH<sub>3</sub>); sm: 316 (2), 315 (5), 314 (11), 242 (3), 96 (9), 86 (6), 85 (56), 84 (100), 55 (18).

*Anal.* Calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 67,03; H, 7,16; N, 6,70. Trouvé: C, 66,99; H, 6,79; N, 6,79.

**Ethoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 (α-pipéridinobenzyl)-3 pyridone-2 8a.**

Ce dérivé a été obtenu avec un rendement de 55%, F 188-190° (acétone); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3600-3100 (OH), 1740, 1250 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1670 (C=O), 1590 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,21 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,7 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,8 (s, 1H, CH), 7,26 (m, 5H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 14,07 (q, CH<sub>3</sub> ester), 2,36 (q, CH<sub>3</sub>), 23,78 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 25,65 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 44,81 (t, CH<sub>2</sub>-N), 51,24 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 54,37 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 61,47 (t, CH<sub>2</sub> ester), 70,62 (d, CH), 103,15 (d, C<sub>s</sub>), 105,89 (s, C<sub>s</sub>), 127,83-128,63 (d, C<sub>ar</sub>), 139,03 (s, C<sub>ar</sub>), 144,57 (s, C<sub>ar</sub>), 163,03 (s, C=O), 167,75 (s, C-OH), 168,63 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 300 (17), 299 (60), 298 (85), 96 (100), 86 (4), 85 (39), 84 (80), 55 (73).

*Anal.* Calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68,75; H, 7,29; N, 7,29. Trouvé: C, 68,80; H, 7,25; N, 7,30.

**Ethoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 (méthoxy-4 α-pipéridinobenzyl)-3 pyridone-2 8b.**

Ce dérivé a été obtenu avec un rendement de 50%, F 180-182° (éthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3100 (OH), 1750, 1250 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1650 (C=O), 1580 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,71 (s, 1H, CH), 8,83 (m, 4H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 14,01 (q, CH<sub>3</sub> ester), 20,31 (q, CH<sub>3</sub>), 23,79 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 25,64 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 44,61 (t, CH<sub>2</sub>-N), 50,97 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 54,30 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 55,17 (q, CH<sub>3</sub>O), 61,40 (t, CH<sub>2</sub> ester), 69,98 (d, CH), 103,13 (d, C<sub>s</sub>), 105,99 (s, C<sub>s</sub>), 131,08 (d, C<sub>ar</sub>), 144,39 (s, C<sub>ar</sub>), 159,17 (s, C<sub>ar</sub>), 162,98 (s, C=O), 167,68 (s, C-OH), 168,63 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 330 (5), 329 (13), 328 (18), 284 (2), 257 (1), 243 (3), 110 (2), 96 (60), 86 (25), 85 (33), 84 (97), 55 (60).

*Anal.* Calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 66,99; H, 6,79; N, 6,79. Trouvé: C, 67,03; H, 7,16; N, 6,70.

**Ethoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 (chloro-4 α-pipéridinobenzyl)-3 pyridone-2 8c.**

Ce dérivé a été obtenu avec un rendement de 50%, F 172-174° (méthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3100 (OH), 1740, 1190, 1230 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1650 (C=O), 1590 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,21 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,75 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,6 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,66 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,86 (s, 1H, CH), 7,36 (m, 4H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 14,00 (q, CH<sub>3</sub> ester), 20,35 (q, CH<sub>3</sub>), 23,77 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 25,66 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 44,88 (t, CH<sub>2</sub>-N), 51,41 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 54,37 (t, CH<sub>2</sub> pipéridine), 61,50 (t, CH<sub>2</sub> ester), 102,63 (d, C<sub>s</sub>), 105,64 (s, C<sub>s</sub>), 128,76 (d, C<sub>ar</sub>), 137,78 (s, C<sub>ar</sub>), 144,65 (s, C<sub>ar</sub>), 162,90 (s, C=O), 167,18 (s, C-OH), 168,47 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 334 (22), 333 (28), 332 (41), 288 (5), 261 (4), 247 (2), 233 (9), 219 (2), 150 (2), 111 (2), 86 (16), 85 (42), 84 (100), 55 (65).

*Anal.* Calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: C, 63,08; H, 6,45; N, 6,69; Cl, 8,48. Trouvé: C, 62,90; H, 6,48; N, 6,57; Cl, 8,35.

**Synthèse des composés 5 et 6.**

Le mélange de pyridone-2 (4,7 mmoles), d'aldéhyde (2,35 mmoles), de pipéridine (39 ml), d'acide acétique (quelques gouttes) est chauffé à reflux. En refroidissant la solution un précipité blanc est obtenu.

**Bis(méthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 oxo-2 pyridinyl-3) phénylméthane 5a.**

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%, F 176-178° (éthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3700-3300 (OH), 1750, 1250 (COOCH<sub>3</sub>), 1650 (C=O), 1580 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 2,26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,76 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 6,0 (s, 3H, CH), 7,16 (m, 5H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 20,15 (q, CH<sub>3</sub>), 36,10 (d, CH), 45,33 (t, CH<sub>2</sub>-N), 45,93 (t, CH<sub>2</sub>-N), 52,66 (q, CH<sub>3</sub> ester), 52,72 (q, CH<sub>3</sub> ester), 104,59 (d, C<sub>s</sub>), 109,56 (s, C<sub>s</sub>), 125,64-127,96 (d, C<sub>ar</sub>), 137,56 (s, C<sub>ar</sub>), 144,04 (s, C<sub>s</sub>), 164,97 (s, C<sub>4</sub>), 166,82 (s, C<sub>2</sub>), 168,33 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 482 (74), 326 (24), 298 (22), 284 (25), 226 (14), 198 (25), 156 (25), 110 (12), 96 (100), 84 (28), 83 (56), 67 (29), 55 (70).

*Anal.* Calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 62,23; H, 5,39; N, 5,80. Trouvé: C, 62,14; H, 5,11; N, 5,98.

**Bis(éthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 oxo-2 pyridinyl-3) phénylméthane 6a.**

Ce dérivé est obtenu avec un rendement de 50% après un chauffage au reflux de 3 heures, F 174-176° (méthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3300 (OH), 1770-1720, 1240-1170 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1670 (C=O), 1590 (C=C); prm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,30 (t, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,73 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 6,06 (s, 3H, CH), 7,16 (m, 5H, ar); crm (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 14,11 (q, CH<sub>3</sub> ester), 20,15 (q, CH<sub>3</sub>), 36,14 (d, CH), 45,44 (t, CH<sub>2</sub>-N), 61,62 (t, CH<sub>2</sub> ester), 104,56 (d, C<sub>s</sub>), 109,67 (s, C<sub>s</sub>), 125,81-127,93 (d, C<sub>ar</sub>), 137,60 (s, C<sub>ar</sub>), 143,67 (s, C<sub>ar</sub>), 165,00 (s, C<sub>4</sub>), 166,61 (s, C<sub>2</sub>), 167,62 (s, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); sm: 510 (16), 299 (7), 254 (4), 227 (2), 213 (2), 139 (6), 110 (6), 96 (51), 56 (100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 63,52; H, 5,88; N, 5,49. Trouvé: C, 63,26; H, 5,96; N, 5,45.

**Bis(éthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 oxo-2 pyridinyl-3) 4-méthoxyphénylméthane 6b.**

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50% après un

chauffage au reflux de 1.15 heures, F 212-214° (éthanol-chloroforme); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3600-3100 (OH), 1740, 1280-1200 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 1660 (C=O), 1580 (C=C); prn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 1,26 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,25 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,21 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4,7 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6,05 (s, 3H, CH), 6,95 (m, 4H, ar); crm (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 4,11 (q,  $\text{CH}_3$  ester), 14,11 (q,  $\text{CH}_3$  ester), 20,14 (q,  $\text{CH}_3$ ), 35,36 (CH), 45,40 (t,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 55,12 (q,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 61,61 (t,  $\text{CH}_2$  ester), 104,51 (d,  $\text{C}_s$ ), 109,89 (s,  $\text{C}_3$ ), 127,58-129,46 (d,  $\text{C}_{ar}$ ), 143,90 (s,  $\text{C}_6$ ), 157,59 (s,  $\text{C}_{ar}$ ), 164,95 (s,  $\text{C}_4$ ), 165,65 (s,  $\text{C}_2$ ), 168,02 (s,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ); sm; 540 (20), 330 (8), 328 (7), 211 (4), 110 (5), 96 (30), 85 (67), 84 (12), 83 (100), 55 (17).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$ : C, 62,22; H, 5,92; N, 5,18. Trouvé: C, 62,19; H, 6,14; N, 5,10.

Le composé **6b** a pu être également préparé par chauffage à reflux pendant 2 heures d'un mélange de pyridone-2 (4,7 mmoles), d'aldéhyde (2,35 mmoles), de pyridine (10 ml) et de pipéridine (quelques gouttes). Après évaporation de la pyridine, le résidu visqueux obtenu est dissous dans du chloroforme. L'addition d'éther permet la précipitation du composé **6b**. Le rendement est de 40%.

Bis(éthoxycarbonylméthylène-1 hydroxy-4 méthyl-6 oxo-2 pyridinyl-3) 4-chlorophénylméthane **6c**.

Ce dérivé a été obtenu après un chauffage au reflux de 45 minutes avec un rendement de 30%, F 214-216° (méthanol); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3600-3200 (OH), 1740, 1280 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 1680 (C=O), 1580 (C=C); prn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 1,28 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,27 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,21 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4,73 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6,05 (s, 3H, CH), 7,16 (m, 4H, ar); crm (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 14,06 (q,  $\text{CH}_3$  ester), 20,14 (q,  $\text{CH}_3$ ), 35,78 (d, CH), 45,45 (t,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 61,86 (t,  $\text{CH}_2$  ester), 104,164 (d,  $\text{C}_s$ ), 109,43 (s,  $\text{C}_3$ ), 128,02-131,44 (d,  $\text{C}_{ar}$ ), 136,29 (s,  $\text{C}_{ar}$ ), 144,13 (s,  $\text{C}_{ar}$ ), 164,88 (s,  $\text{C}_4$ ), 166,77 (s,  $\text{C}_2$ ), 167,72 (s,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ); sm; 547 (1), 545 (3), 336 (1), 335 (3), 334 (8), 333 (6), 332 (12), 139 (19), 125 (7), 110 (19), 96 (100), 55 (98).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$ : C, 59,50; H, 5,32; N, 5,14; Cl, 6,51. Trouvé: C, 59,23; H, 5,34; N, 5,00; Cl, 6,56.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. de March, M. Moreno-Mañas, R. Pi, et A. Trius, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 335 (1982).
- [2] P. de March, M. Moreno-Mañas, J. Casado, R. Pleixats, J. L. Roca, et A. Trius, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 85 (1984).
- [3] P. de March, M. Moreno-Mañas, et J. L. Roca, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1371 (1984).
- [4] N. S. Vul'fson et G. M. Sukhotina, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 682 (1967).
- [5] M. Moreno-Mañas, E. Papell, R. Pleixats, J. Ribas, et A. Virgili, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 413 (1986).
- [6] J. A. Findlay, J. Krepinsky, F. Y. Shum, et W. H. J. Tam, *Can. J. Chem.*, **54**, 270 (1976).
- [7] J. A. Findlay et F. Y. Shum, *Synth. Commun.*, **3**, 355 (1973).
- [8] D. Chergui, M. Hamdi, M. Baboulène, V. Spéziiale, et A. Lattes, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1721 (1986).
- [9] S. Garrat et D. Shemin, *J. Org. Chem.*, **28**, 1372 (1963).
- [10] E. Knoevenagel, *Ber.*, **37**, 4461 (1904).
- [11] Erlenmeyer-Plöchl, *Ber.*, **17**, 1616 (1883); *Liebigs Ann. Chem.*, **275**, 1 (1893).
- [12] A. M. Duffield, C. Djerassi, G. Schroll, et S. O. Lawesson, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 361 (1966).
- [13] B. Witzel, T. Y. Shen, P. Graham, R. Clark, et A. Pessolano, *German Offen.*, 2,055,513, 19 Mai 1971; *Chem. Abstr.*, **75**, 76621x (1971).
- [14] J. Cros, V. Hérault, et M. Hamdi, travaux non publiés.

## English Summary.

A novel condensation of aromatic aldehyde with 2-pyridone: the 4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone-1-acetate **1** and its esters **2** and **3** has been explored. It leads to the formation of arylmethanes **7** or **8** obtained by the reaction of one molecule of aldehyde with two molecules of 2-pyridone-2. The structure of all compounds was determined by pmr, cmr, mass spectra and ir. A reaction mechanism is proposed.