

SYNTHESE DE DIACYL-1,4 ALCOYL-4 DIHYDROPYRIDINES

P.M. ATLANI et J.F. BIELLMANN

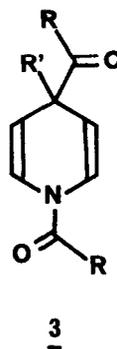
Laboratoire de Chimie Organique Biologique\*  
Institut de Chimie, rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France.

(Received in France 22 October 1969; received in the UK for publication 25 October 1969)

La synthèse du diacétyl-1,4 tétrahydrodipyridyl-4,4 1 effectuée par Dimroth et Heene (1) en 1921, puis reprise par Wibaut et Arens (2), consiste à faire réagir l'anhydride acétique sur la pyridine en présence de zinc.



1 R=H  
2 R=CH<sub>3</sub>

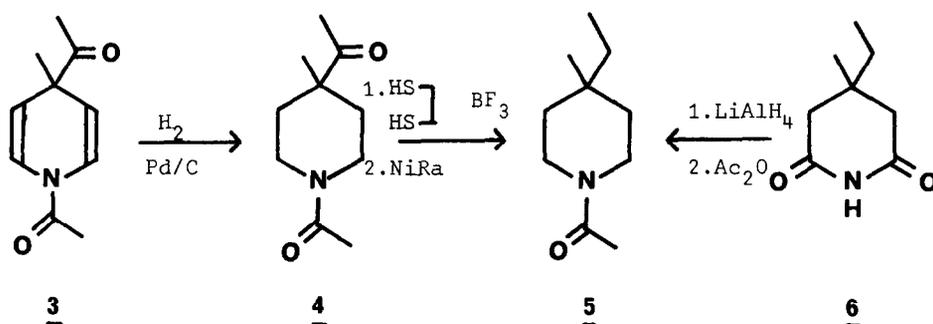


3

Nous avons voulu utiliser cette méthode pour préparer l'homologue 2 à partir de la 4-picoline. Mais, à 20°, nous n'observons pas de réaction; par contre, après 1h à 80°, au lieu du produit 2, nous avons obtenu la dihydropyridine 3 (R=R'=CH<sub>3</sub>) avec un rendement de 50 % qui n'a pas pu être augmenté. La picoline restante, qui est récupérable, échappe probablement à la réaction sous forme de complexe avec l'acétate de zinc.

\* Laboratoire associé au C.N.R.S.

La diacétyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridine 3 ( $R=R'=CH_3$ ) présente les caractéristiques suivantes :  $F=80-81^\circ C$ ; UV(MeOH):  $\lambda_{max}=254$  nm;  $\epsilon=17\ 000$ ; le spectre de RMN( $CDCl_3$ ) est en accord avec la structure ( $\delta=75$ Hz, s (3H): méthyle C-4;  $\delta=131$ Hz, s (3H) et  $\delta=134$ Hz, s (3H): groupes acétyles;  $\delta=295$ Hz, m : protons en C-3 et C-5; 2 d élargis à  $\delta=405$ Hz et à  $\delta=438$ Hz ( $J=8$ Hz): protons en C-2 et C-6<sup>\*</sup>. La corrélation de la structure de 3 ( $R=R'=CH_3$ ) a été faite suivant le schéma :



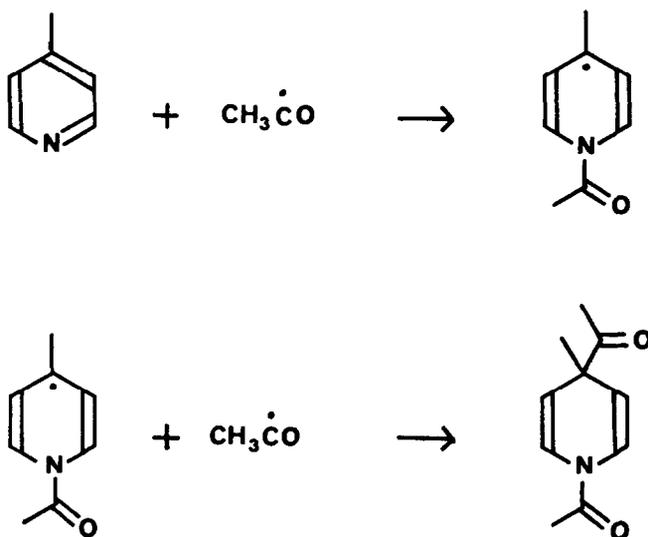
L'amide 5 obtenue à partir du produit 3 ( $R=R'=CH_3$ ) a été, par ailleurs, synthétisée en partant de la  $\beta$ -méthyl,  $\beta$ -éthyl glutarimide 6 suivant les réactions ci-dessus.

La synthèse de telles dihydropyridines a pu être étendue à des pyridines diversement substituées: éthyl-4, propyl-4, phényl-4 et diméthyl-3,4 pyridine. Par contre, nous n'avons pas observé de réactions dans nos conditions avec la triméthyl-2,4,6 pyridine et la méthyl-2 pyridine. Cette absence de réaction pour les pyridines substituées en  $\alpha$  est en accord avec les observations faites antérieurement (4).

\* Les protons en C-2 et C-6 sont différents à cause de l'empêchement à la rotation du groupe amide:  $\Delta G^\ddagger=14,7$  kcal/mol à la température de coalescence ( $t=50^\circ$ ) (3)

L'emploi d'autres anhydrides d'acides fournit les diacyl-1,4 méthyl-4 dihydropyridines avec la 4-picoline. Ainsi les anhydrides propionique et butyrique donnent les produits 3 (R=Et, R'=CH<sub>3</sub>) et 3 (R=n-Prop., R'=CH<sub>3</sub>).

Nous avons également obtenu 3 (R=R'=CH<sub>3</sub>), bien qu'avec un faible rendement (5%), en faisant réagir de l'acétaldéhyde sur la 4-picoline en présence de peroxyde de ditert-butyle (5). Cette réaction est analogue à celle de Kharasch et de ses collaborateurs (6) qui font réagir du benzaldéhyde sur la pyridine en présence d'un initiateur de radicaux. Le mécanisme de la formation de 3 (R=R'=CH<sub>3</sub>) dans ces conditions de réaction peut s'écrire :



Nous étudions le mécanisme de ces réactions et la réactivité de ces diacyl-1,4 alcoyl-4 dihydropyridines.

Références :

- (1) O. DIMROTH et R. HEENE, Ber., 54, 2934 (1921).
- (2) J.P. WIBAUT et J.F. ARENS, Rec. Trav. Chim., 60, 119 (1941).
- (3) D.G. GEHRING, W.A. MOSHER et G.S. REDDY, J. Org. Chem., 31, 3436 (1966);  
H.G. KUIVILA et E.J. WALSH, Jr., J. Amer. Chem. Soc., 88, 571 (1966).
- (4) W. SOLOMON, J. Chem. Soc., 934 (1946); J.P. WIBAUT et D. VAN DER VENNEN,  
Rec. Trav. Chim., 66, 236 (1947).
- (5) P.M. ATLANI, Travaux non publiés.
- (6) M.S. KHARASCH, D. SCHWARTZ, M. ZIMMERMANN et W. NUDENBERG, J. Org. Chem.,  
18, 1051 (1953).