

Ethyynylogues du nicotinamide et de l'isoniazide

Pierre Babin (avec la collaboration d'Annie Cassagne)

Laboratoire de pharmacie chimique, Université de Bordeaux II,
Place de la Victoire 33000 Bordeaux, France

Jacques Dunoguès* et Françoise Duboudin

(avec la collaboration technique de Paulette Lapouyade)

Laboratoire de chimie organique et laboratoire associé au C.N.R.S. No. 35,
Université de Bordeaux I, 33405 Talence, France

Reçu le 24 Avril 1980

Deux voies d'éthynylation ont été mises en oeuvre en série nicotinique et isonicotinique, ce qui a permis de préparer pour la première fois les éthyynylogues du nicotinamide et de l'isoniazide: le (pyridyl-3)propynyl amide **1** et le (pyridyl-4)propynyl hydrazide **2**, respectivement. Ces synthèses utilisent comme intermédiaire les chlorures de nicotinoyle et d'isonicotinoyle dont nous avons proposé une synthèse de mise en oeuvre beaucoup plus simple et rapide que les méthodes déjà existantes.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 519 (1981).

Dans le cadre de nos recherches sur la synthèse d'éthyynylogues de médicaments (1) en raison de la potentialité éventuelle apportée par la triple liaison (2), nous avons été conduits à mettre en oeuvre deux voies d'éthynylation: (a) la création de la triple liaison à partir d'un dérivé acétyle (3); (b) la décomposition thermique d'un céto-ylure résultant de la condensation du triphényl (carbométhoxyméthylène) phosphoranne sur un chlorure d'acide (4).

Nous rapportons ici l'ensemble de nos résultats.

Signalons que Won Nam Lok et Ward (5) ont effectué des recherches parallèles aux nôtres en ce qui concerne la deuxième voie, publiées récemment.

Nos recherches, qui apportent des améliorations d'une part et des études complémentaires à celles du travail précité d'autre part, nous ont conduits à proposer une voie d'accès aux produits **1** et **2**, éthyynylogues du nicotinamide et de l'isoniazide, qui n'avaient jamais été décrits auparavant.

1. Synthèses d'éthyynylogues en série nicotinique (6).

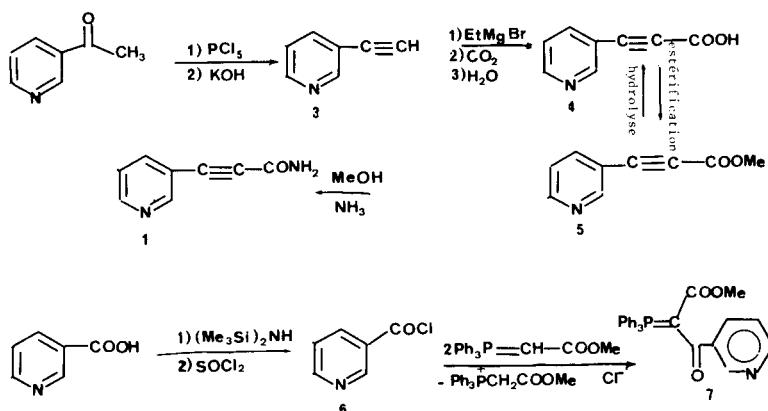


Schéma 1 - Synthèse d'éthyynylogues en série nicotinique.

Nous proposons une synthèse nouvelle, rapide et quasi-quantitative du chlorure de nicotinoyle sans qu'il y ait formation de chlorhydrate toujours difficile à éliminer totalement. Il faut signaler que la synthèse utilisée par Won Nam Lok et Ward consistait en l'action du nicotinate de sodium sur le chlorure d'oxalyle (10), ou à condenser le chlorure de thionyle sur l'acide nicotinique, en présence du triphényl(carbéthoxyméthylène)phosphoranne (formation d'un sel de phosphonium quaternaire).

Ici encore l'acide pyridyl-3 propiolique que nous avons obtenu possède un point de fusion plus élevé que celui obtenu par Won Nam Lok et Ward (210° au lieu de $148\text{--}150^\circ$ (5)). En particulier, nous n'observons qu'une seule bande ν ($C\equiv C$) à 2240 cm^{-1} et non deux (2240 et 2200 cm^{-1}) comme indiqué par ces auteurs. En outre, nous avons identifié 4 non seulement par analyse élémentaire et ir comme ces auteurs, mais aussi par rmn du ^{13}C et spectrométrie de masse.

Nous avons synthétisé **1**, précédemment non décrit, qui constituait l'objectif final de notre travail. L'activité vitaminique de **1** en comparaison avec celle du nicotinamide est en cours d'étude.

2. Synthèses d'éthyynylogues en série isonicotinique.

Seule la deuxième voie d'éthynylation a été utilisée ici, en raison des problèmes posés par la synthèse du pyridyl-4-acétylène.

Le schéma 2 rapporte l'ensemble de nos résultats.

Au niveau de la synthèse de l'éthynelogue de l'acide isonicotinique, notre travail apporte les mêmes améliorations à la méthode de Won Nam Lok et Ward (5) qu'en série

nicotinique. Nous proposons une voie beaucoup plus pratique d'accès au chlorure d'acide **9** et avons obtenu **12** à l'état pur, F ~ 200°, au lieu de 123-127° par ces auteurs qui n'avaient pu recristalliser leur produit (5). De plus nous avons préparé **2**, produit nouveau, éthynelogue de l'isoniazide, (ce dernier étant un produit antituberculeux majeur), identifié en tant que tel et après transformation quantitative en hydrazone dérivée de l'acétone, **13**, très stable, qui a permis de confirmer sans ambiguïté sa structure.

En ce qui concerne **13** précisons qu'en rmn du proton, on observe la présence d'un proton rapidement échangeable à l'eau lourde vers 11,2 ppm. La mobilité et le déplacement chimique de ce proton paraissent exclure son attribution à un NH lié à un carbonyle (12).

En outre, en rmn du ^{13}C , on note l'existence de deux composés similaires (*cf.* partie expérimentale). En spectrométrie de masse, on observe les spectres de deux produits présentant le même pic moléculaire et les mêmes fragmentations (mais avec des intensités différentes), ce qui exclut deux formes tautomères, le pourcentage des deux produits variant avec le temps au bout duquel est enregistré le spectre après introduction directe (*cf.* partie expérimentale). Seules les deux formes **13a** et **b** (formes Z et E) sont en accord avec tous ces critères. En particulier, dans l'hypothèse d'une libre rotation générée autour de la liaison C-N, les deux rotamères de la forme amide ne présenteraient pas deux spectres de masse différents.

Il faut signaler que le groupe hydrazide n'a qu'une très faible tendance à se tautomériser mais qu'il existe des hydrazides conjugués pouvant se trouver sous la forme

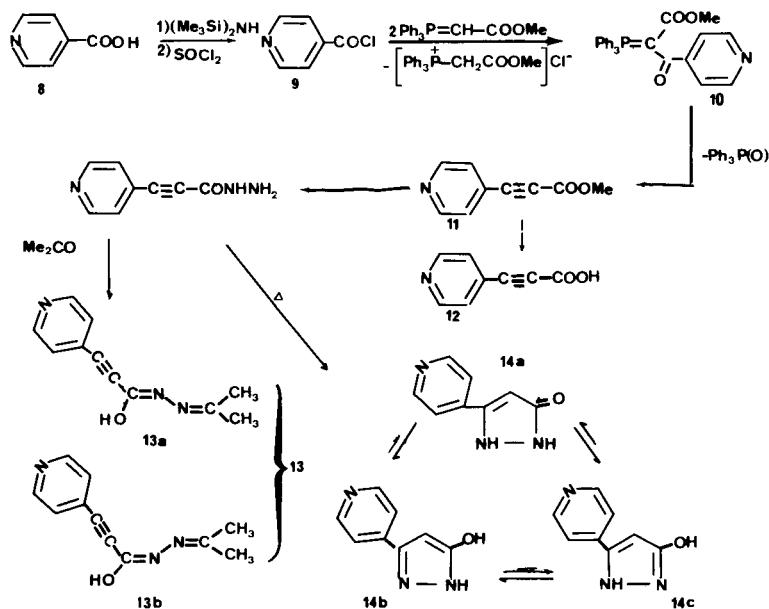
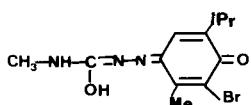


Schéma 2 - Synthèse d'éthyynylogues en série isonicotinique

imino-alcool lorsque cette forme est fortement conjuguée (11). Dans notre cas la tautométrie renforce considérablement la conjugaison qui peut alors s'exercer sur toute la longueur de la chaîne, ce qui expliquerait l'existence de **13a** et **13b**.

Ce résultat peut être rapproché d'une étude récente concernant le squelette du réactif de Sakaguchi où la présence de la forme imino-alcool a pu être montrée par la structure suivante (12).

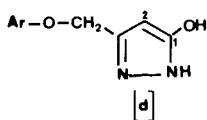


Notons que plusieurs hydrazides α,β -acétyléniques étaient connus (13) et que **2** se cyclise aisément, ce qui nécessite de conserver **2** dans un congélateur. Précisons que la cyclisation intramoléculaire de **2** est plus rapide que celle de l'hydrazide de l'acide phénylpropionique (13).

En ce qui concerne le dérivé **14** il faut souligner qu'une autre voie d'accès avait été proposée pour ce produit (14), qui consistait en la condensation de l'hydrazine sur l'isonicotinoyl acétate d'éthyle mais que sa structure n'avait alors pas été étudiée.

Précisons que le spectre rmn du ^{13}C de **14** est en accord avec la structure proposée pour d'autres produits (15,16,17).

Nous sommes aussi en accord plus particulièrement avec celle d'Auzou et al (18) pour des dérivés de la même famille; les déplacements chimiques de carbones 1 et 2 (cf. partie expérimentale) étant pratiquement identiques à ceux donnés par ces auteurs pour les mêmes carbones de [d] amènent à exclure la forme cétonique **14a**.



PARTIE EXPERIMENTALE

Série nicotinique.

a) Essais à partir du pyridyl-3 acétylène.

Le bromure de (pyridyl-3)éthylnylmagnésium, préparé par action du bromure d'éthylmagnésium (obtenu à partir de 0,4 mol de bromure d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane) sur le pyridyl-3 acétylène (15 g, 0,14 mole), est ajouté lentement, avec agitation, à un énorme excès de carboglace introduite dans 100 ml de tétrahydrofurane; l'agitation est poursuivie après la durée de l'addition jusqu'à ce que la température remonte à 20°. Après élimination du tétrahydrofurane libre sous pression réduite, le milieu réactionnel est versé sur 200 g environ de glace pilée. Par extraction à l'éther on récupère environ 7,4 g de pyridyl-3 acétylène n'ayant pas réagi.

La solution alcaline, amenée à $p\text{H} = 8$, est concentrée sous vide jusqu'à apparition d'un précipité. Le milieu refroidi est acidifié lentement jusqu'à $p\text{H} = 2,9$. L'acide **4** est filtré puis séché (7,2 g; rdt: 70%) et ensuite recristallisé dans un mélange benzène/alcool 1/4 (en volume).

b) Essais à partir de l'acide nicotinique.

L'acide nicotinique (12,3 g, 0,1 mol) est traité par un excès d'hexaméthylsilazane au reflux. On observe une solubilisation progressive. Lorsque celle-ci est complète on chauffe encore au reflux pendant quelques heures, puis l'excès de silazane est éliminé sous vide. On traite alors par un excès de chlorure de thionyle (17 g, 0,15 mol) ajouté goutte à goutte à température ambiante. L'anhydride sulfureux se dégage, la réaction est complétée en distillant le triméthylchlorosilane formé et le chlorure de thionyle n'ayant pas réagi.

La formation de **6** est quantitative, celui-ci étant purifié par distillation ($E_{1,2}: 85^\circ$). La transformation de **6** en **7** (F (benzène), 215°) a été effectuée dans les conditions données par Won Nam Lok et Ward (5); le rendement est de 80%, mais avec le triphényle (carbométhoxyméthylène) phosphoranne et non le triphényle(carbéthoxyméthylène)phosphoranne. La thermolyse de **7** conduit à **5** (60% en produit cristallisé), hydrolysable en **4** (par traitement avec la potasse méthanolique suivie d'acidification (70%)). Le produit est recristallisé comme précédemment.

Signalons que **4** est converti pratiquement en **5** (par le diazométhane dans le méthanol (19), rdt: 70%) et que **5** issu de la thermolyse de **7** donne l'amide **1** par action classique de l'ammoniac dans le méthanol (20) (rdt: 85%).

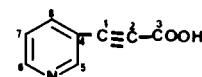
Caractéristiques physico-chimiques des produits préparés.

Nous respectons la nomenclature habituelle pour désigner les produits, la numérotation n'ayant rien à voir avec la désignation des carbones en rmn du ^{13}C .

En rmn, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Dans la rmn du ^{13}C , P sera mis pour: carbone primaire, S: secondaire, T: tertiaire, Q: quaternaire.

Acide (pyridyl-3) propiolique **4**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70% (7,2 g), F (début de décomposition) 210° (noircissement instantané au-dessus de 225°); uv: λ_{max} nm 210 (ϵ , 12054), 244 (ϵ , 9187,5), 250 (ϵ , 9114), et 280 (ϵ , 6689); rmn ^1H (DMSO-d₆): δ = multiplets entre 7,30 et 7,67 (1H), 7,87 et 8,14 (1H) (protons aromatiques proches de l'azote) et entre 8,50 et 8,90 (2H) (autres protons aromatiques) signal élargi (1H) (COOH) échangeable à l'eau lourde, centré à 9,54; rmn ^{13}C (DMSO-d₆): les carbones pyridiniques ont été attribués par comparaison à ceux habituels du groupe pyridyle m-substitué, δ = signaux à 154,1 (Q) (C₃), 152,6 (T) (C₆), 150,8 (T) (C₅), 140,1 (T) (C₈), 124,3 (T) (C₇), 116,4 (Q) (C₄), 84,5 et 81,2 (Q) (C₁ et C₂ non attribués); ir ν cm⁻¹ 3350-3100 (COOH), 2350-2700 (élargie COOH associé (7), 2240 (C≡C), 1710 (C=O).



Anal. Calculé pour C₉H₈NO₂: C, 65,30; H, 3,40; O, 21,76. Trouvé: C, 64,35; H, 3,52; O, 21,86.

(Pyridyl-3) propiolate de méthyle **5**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%, F (pentane/acétone 50/50), 52°; rmn ^1H (tétrachlorure de carbone): δ = un singulet à 3,79 (3H) (COOMe), trois multiplets entre 7,10 et 7,47 (1H), 7,63 et 7,97 (1H) et entre 8,40 et 9,00 (2H) (protons aromatiques); ir: ν cm⁻¹ 2240 (épaulement à 2200) (C≡C), 1710 (COOMe).

Anal. Calculé pour C₉H₈NO₂: C, 67,08; H, 4,34; O, 10,95. Trouvé: C, 67,40; H, 4,15; O, 10,55.

(Pyridyl-3) propynyl amide **1**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%, F (benzène), 160°; rmn ^1H (DMSO-d₆): δ = massifs entre 6,95 et 7,15 (1H), 7,20 et 7,40 (1H) et 8,43 et 8,63 (2H) (protons aromatiques). Les protons NH₂ échangeables à l'eau lourde apparaissent sous la forme d'un signal très large entre 6,70 et 8,50 ppm; ir: ν cm⁻¹ 3400-2900 (NH₂), 2230 (C≡C), 1670 et 1630 (CONH₂); spectre de masse: 130 (M-15), 146 (pic moléculaire).

Anal. Calculé pour $C_8H_6N_2O$: C, 65,75; H, 4,10; O, 10,95. Trouvé: C, 65,15; H, 4,25; O, 10,57.

Série isonicotinique.

La préparation de **9** à partir de l'acide isonicotinique a été conduite en respectant le mode opératoire utilisé pour obtenir **6** à partir de l'acide nicotinique. Ici encore le rendement est quasi quantitatif. Les synthèses de **10** F (benzène), 180°, (rdt 80%) puis de **11** (rdt 55%) puis **12** (50%) ont été réalisées selon (5) mais avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$ au lieu de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$.

La préparation de **2** (rdt, 85%) a été effectuée selon la méthode préconisée par Curtius et Kenngott (11) dans le cas du phénylpropiolate de méthyle.

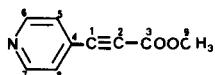
L'hydrazone **13** a été obtenue par simple mélange de **2** avec un excès d'acétone et cristallisation dans l'acétone.

Le composé **2** se cyclise très lentement à température ambiante lorsqu'il est en solution dans l'alcool, ou en chauffant légèrement le produit en suspension dans l'éther.

Caractéristiques physico-chimiques des produits préparés.

(Pyridyl-4)propionate de méthyle **11**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 55%, F (pentane), 46° (après passage sur silice); rmn ^1H (tétrachlorure de carbone): $\delta = 1$ singulet à 3,90 (3H), (COOMe), 1 massif complexe (4H) ayant l'allure générale d'un spectre AA'BB' avec épaulements au niveau des 4 principaux signaux situés à 7,40, 7,53, 8,70 et 8,83 les deux signaux à 7,40 et 8,83 ayant une intensité presque équivalente à celle des deux autres; rmn ^{13}C (deutériochloroforme): $\delta = 153,7$ (Q) (C_3), 150,3 (2T) (C_6 et C_7), 127,9 (Q) (C_4), 126,2 (2T) (C_5 et C_8), 83,6 (Q) (C_1), 82,6 (Q) (C_2) et 53,1 (P) (C_9). L'attribution de C_1 et C_2 a pu être réalisée grâce à l'off résonance: C_1 donne un couplage ^3J avec les protons portés par les carbones 5 et 8;

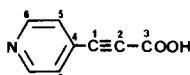


ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2250 ($\text{C}=\text{C}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}$).

Anal. Calculé pour $C_8H_7NO_2$: C, 67,08; H, 4,34; O, 19,80. Trouvé: C, 67,65; H, 4,55; O, 20,0.

Acide(pyridyl-4)propionique **12**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%, F (alcool méthylique), 200° déc; rmn ^1H (DMSO-d₆): δ = autre signal très large correspondant à l'hydrogène acide (H échangeable à l'eau lourde) on observe pour les 4 protons aromatiques un spectre semblable à celui de l'ester **11**; rmn ^{13}C (DMSO-d₆): $\delta = 153,8$ (Q), (C_3), 150,1 (2T) (C_6 et C_7), 127,9 (Q) (C_4), 125,9 (2T) (C_5 et C_8), 83,6 (Q) (C_1), 82,2 (Q) (C_2);



ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3340 (OH), 2230 ($\text{C}=\text{C}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$); spectre de masse: le pic parent se situe à 103 (M-44) (perte de CO_2). On observe aussi des signaux à 74,76 et 77 et un pic très faible à 149 (M + 2) habituel pour ce type de composés.

Anal. Calculé pour $C_8H_7NO_2$: C, 65,30; H, 3,40; O, 21,76. Trouvé: C, 64,87; H, 3,17; O, 21,58.

Hydrazide de l'acide (pyridyl-4)propionique **2**.

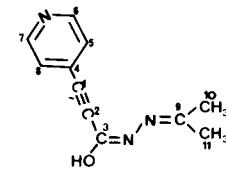
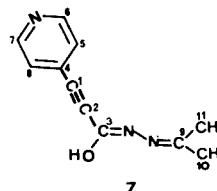
Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%, F = 132° (le produit a seulement été lavé à l'éther); rmn ^1H lorsque le spectre est effectué dans le DMSO-d₆, les 3 protons liés à l'azote donnent un signal très large et aplati (des protons sont échangeables à l'eau lourde), alors que les protons aromatiques donnent un spectre à allure de type AA'BB', des couplages à longue distance étant perceptibles sous chacun des signaux, l'allure du spectre étant semblable à celle de **11** et **12**. Dans le benzène deutérié, la partie AA' du spectre se dédouble (le spectre est

d'ailleurs très différent). Cette identification étant insuffisante et n'ayant pu réaliser le spectre rmn du ^{13}C dans de bonnes conditions, à cause de l'instabilité de **2** celui-ci a été identifié par spectrométrie de masse et par rmn ^{13}C de l'hydrazone **13** plus stable; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3600-3100 bande large (NH_2), 3330 bande plus étroite (NH), 2220 ($\text{C}=\text{C}$), 1660-1630 (deux ν ($\text{C}=\text{N}$)) (21); spectre de masse: le produit **2** enregistre le plus rapidement possible après introduction directe donne notamment un signal à 161 (pic moléculaire) (intensité relative 6,8) un signal plus faible à 162 (M + 1), le pic parent se situant à 129 (M-32); par contre lorsque le spectre est enregistré plusieurs minutes après l'injection ou après chauffage préalable le pic 161 devient le pic parent alors que le signal à 129 devient alors très faible ce qui correspond à la cyclisation intramoléculaire de **2** (Appareil utilisé: VG Micromass 16 F couplé à un traitement de données Data System 2040).

Anal. Calculé pour $C_8H_7N_2O$: C, 59,62; H, 4,34; O, 9,93. Trouvé: C, 59,86; H, 4,18; O, 9,56.

Diméthylhydrazone de l'hydrazide dérivé de l'acide (pyridyl-4) propionique **13**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F (acétone), 171°; rmn ^1H (DMSO-d₆): δ = autre le proton OH (vers 11,2), on observe le même spectre que pour **11**, **12** et **2** pour les protons aromatiques et deux singulets (3H) à 1,77 et 1,80 (CH_3)₂C=N-; rmn ^{13}C (DMSO-d₆):

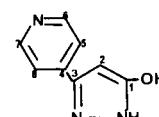


$\delta = 159,8$ (Q) (C_3), 154,2 (Q) et 148,0 (Q) (C_6 de chacune des formes Z et E, non attribués), 150,2 (2T) (C_6 et C_7), 128,2 et 128,0 (Q) (C_4 de chacune des formes, non attribués) 125,7 (2T) (C_5 et C_8), 87,0 (Q), 86,6 (Q), 86,2 (Q) et 81,5 (Q) (C_1 et C_2 de chacune des deux formes, non attribués), 25,0 (P) (C_{11}), 18,1 (P) et 17,6 (P) (C_{10} de chacune des deux formes, non attribués). Notons que l'attribution de C_3 et C_6 a été effectuée par comparaison du spectre du produit donné dans la réf. (12) (mais n'a pas été établie avec une absolue certitude) et que les imines aliphatiques présentent généralement un carbone sp² vers 150 ppm; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3200 (OH), 2240 ($\text{C}=\text{C}$), 1660 et 1635 ($\text{HO}-\text{C}=\text{N}$ et $\text{C}=\text{N}$, non attribués); spectre de masse: pic moléculaire à 201, pic parent à 200 (M-1) notamment. Au fur et à mesure du temps, le spectre évolue: signaux dont l'intensité relative augmente pour m/z = 161 ou m/z = 104 et diminue pour m/z = 130, etc...: ceci confirme la présence de deux formes dans le produit **13**.

Anal. Calculé pour $C_{11}H_{11}N_3O$: C, 65,67; H, 5,47; O, 7,96. Trouvé: C, 65,34; H, 5,35; O, 7,88.

Hydroxy-5 (pyridyl-4)-1 H pyrazole **14**.

Ce composé a été obtenu avec un rendement quasi quantitatif.



F: sublimation vers 330°; rmn ^1H (DMSO-d₆): δ = un signal très large entre 2,5 et 4,2 (2H, NH et OH), un singulet à 5,92 (1H) (H éthylénique) et deux massifs entre 7,35 et 7,62 (2H) et entre 8,24 et 8,80 (2H) (H aromatiques); rmn ^{13}C (DMSO-d₆): $\delta = 160,0$ (Q) (C_1), 105,1 (2T) (C_6 et C_7), 142,3 (Q) (C_3), 138,3 (Q) (C_4), 119,0 (2T) (C_5 et C_8), 87,4 (T) (C_2). Nous avons numéroté les carbones de **14**, numéros qui restent valables quelle que soit la formule adoptée; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3150 (OH), 1625 (NH); spectre de masse: rappelons que la formule brute de **14** a été confirmée par spectrométrie de masse (pic moléculaire à 161 notamment).

Anal. Calculé pour C₈H₇N₃O: C, 65,67; H, 5,47; O, 7,96. Trouvé: C, 65,11; H, 5,33; O, 7,87.

Remerciements.

Nous tenons à remercier MM. B. Barbe et M. Pétraud (C.E.S.A.M.O., 351, Cours de la Libération 33405 Talence) qui ont enregistré et interprété nos spectres rmn du ¹³C.

REFERENCES ET NOTES

- (1) P. Babin, P. Bourgeois et J. Dunoguès, *C. R. Acad. Sci., Sér. C*, **283**, 149 (1972).
- (2) T. F. Rutledge, "Acetylenic Compounds", Reinhold Book Corp., 1968, p. 314; K. E. Schulte, *Chim. Ther.*, **4**, 496 (1969); *Progr. Drug. Res.*, **14**, 387 (1970).
- (3) A. A. Alberts et G. B. Bachman, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1284 (1935).
- (4) G. Märkl, *Chem. Ber.*, **94**, 3005 (1961).
- (5) Won Nam Lok et A. D. Ward, *Aust. J. Chem.*, **31**, 617 (1978).
- (6) Récemment une synthèse comparable à celle donnée dans la réf. 4 a été publiée (J. Cossy et J.-P. Pête, *Bull. Soc. Chim. France*, 559 (1979)).
- (7) S. D. L'vova et V. J. Gunar, *Zh. Org. Khim.*, **12**, 443 (1976).
- (8) S. D. L'vova, Y. P. Koslov et V. I. Gunar, *Zh. Obshch. Khim.*, **47**, 1251 (1977).
- (9) E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 866 (1962); *idem. ibid.*, **87**, 1345 (1965).
- (10) H. N. Wingfield, W. R. Harlan et H. R. Hanmer, *ibid.*, **75**, 4364 (1953).
- (11) Voir l'ouvrage "The Chemistry of Amides", J. Zabicki, Editeur, Interscience Publishers Londres-New-York-Sydney-Toronto, 1970, chap. 10, 546 et réf. citées.
- (12) J.-P. Dupin, F. Casadebaig, J.-P. Pometan, M. Pétraud, B. Barbe et J. Moulines, *Ann. Pharm. France*, **37**, 523 (1979).
- (13) Th. Curtius et E. Kenngott, *J. Prakt. Chem.*, **112**, 320 (1926); (a) H. Al-Jallo, M. Shandala, F. Al-Hajjar et N. Al-Jabour, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 455 (1976).
- (14) H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Ferry et J. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1933 (1953).
- (15) J. Feeney, G. A. Newmann et P. J. S. Pauwells, *J. Chem. Soc. (C)*, 1842 (1970).
- (16) J. Elguero, R. Jacquier et J. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. France*, 3372 (1967).
- (17) Voir aussi l'ouvrage de J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, New York, N.Y., 1976.
- (18) G. Auzou, R. Rips et J. Likforman, *Tetrahedron Letters*, 2245 (1976).
- (19) H. Schlenk et J. L. Gellerman, *Ann. Chem.*, **32**, 1412 (1960).
- (20) A. O. Zoss et G. F. Hennion, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1151 (1941).
- (21) P. A. S. Smith, "Open-chain Nitrogen Compounds", W. A. Benjamin, Inc., New York, N.Y., Amsterdam, 1966, p. 176.

English Summary.

Two routes have been used for the ethynylation in the nicotine and isonicotine series permitting the first preparation of nicotinamide and isoniazide ethynylogues: 3-(3-pyridyl)propynamide (**1**) and 2-(4-pyridyl)-ethyne-1-carboxhydrazide (**2**) respectively. Nicotinoyl and isonicotinoyl chlorides involved in these reactions have been synthesized according to a process more convenient than those previously used.