

TRANSFORMATION DE L'ACIDE DIMÉTHYL-2,6 DICYANO-3,5 DIHYDRO-1,4 PYRIDINE CARBOXYLIQUE—IV

J. F. BIELLMANN, H. J. CALLOT et M. P. GOELDNER

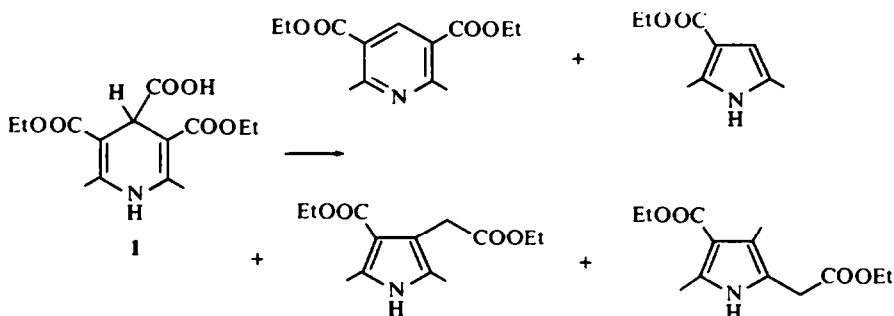
Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France

(Received in France 1 June 1970; Received in the UK for publication 8 June 1970)

Résumé—L'acide 2 a été synthétisé suivant la méthode de Hantzsch. La pyrolyse ou la décomposition dans différents solvants donnent la lactone 5, l'imide 6 et le lactame 7. La synthèse des produits 5 et 6 a été accomplie en faisant intervenir des réactions de voisinage. La synthèse de l'acide 3 a été effectuée par addition de méthyl lithium sur l'ester 15. La pyrolyse de cet acide 3 donne entre autres produits l'amide 20. L'ensemble des résultats peut être expliqué par l'interaction entre le groupe acide en C-4 et un des groupes nitriles, suivie de la réduction de la fonction portée en C-4 par la dihydro-1,4 pyridine, puis par des réactions de dismutations. A l'opposé de l'acide 1, aucun pyrrole n'a pu être détecté.

Abstract—The acid 2 was synthesised by the method of Hantzsch. Both pyrolysis of 2, and decomposition in various solvents at reflux, led to lactone 5, imide 6 and lactum 7. Synthesis of 5 and 6 were accomplished by making use of neighbouring group reactions. Synthesis of acid 3 was effected by the reaction of MeLi with ester 15. Pyrolysis of 3 gave, among other products, the imide 20. These results are explained by interaction between the carboxyl group at C-4 and one of the nitrile groups, and then reductions of the function at C₄ by the dihydro-1,4-pyridine, followed by a disproportionation reaction. In contrast with acid 1, no pyrrole could be detected among the products from acid 3.

DANS les publications précédentes nous décrivons la transformation de l'acide 1 en pyridine et en pyrroles.

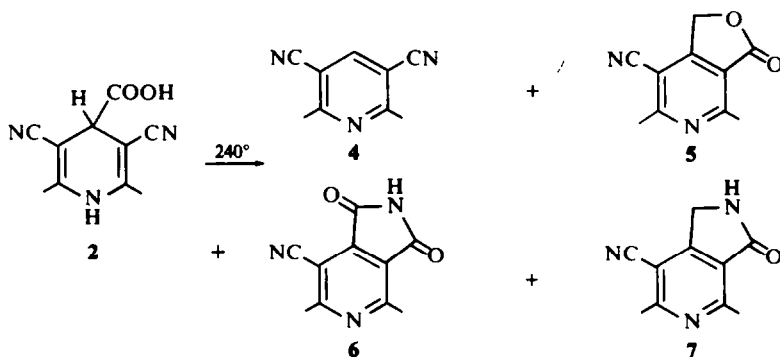


Au cours de l'étude de la généralité de cette transformation, nous avons préparé l'acide 2 correspondant à l'acide 1, les groupes carboéthoxy étant remplacés par des groupes cyano. La réactivité de cet acide 2 est tout à fait différente de celle de l'acide 1 et fait l'objet de la présente publication.

Synthèse et pyrolyse de l'acide 2

L'acide 2 préparé par synthèse de Hantzsch à partir de β -amino crotonitrile² et

d'acide glyoxylique est chauffé à 240° pendant 5 mn sous azote. A côté de produits polaires fortement colorés que nous n'avons pas étudiés, on isole quatre produits : la pyridine **4** (10%); la lactone **5** (5%); l'imide **6** (23 %) et le lactame **7** (14%).

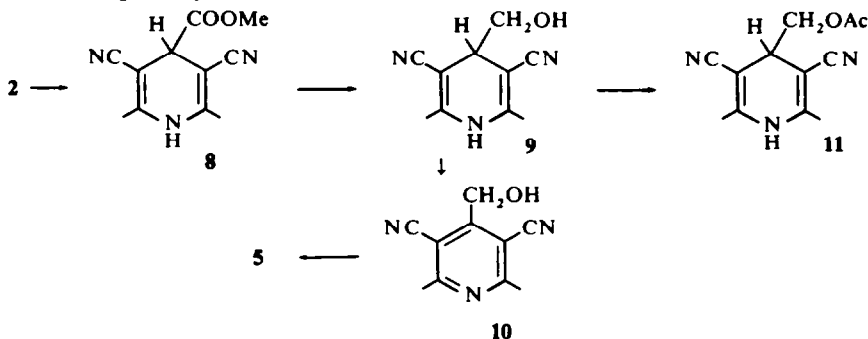


La diméthyl-2,6 dicyano-3,5 pyridine **4** est connue.³ Nous avons identifié le produit de la pyrolyse à un échantillon de cette pyridine préparé par oxydation de l'acide **2**.³

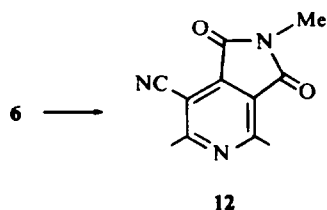
Lactone 5. Les données spectroscopiques ne nous permettent pas de discerner entre les deux structures suivantes (a) et (b) en tenant compte de la structure du produit de départ. Nous avons synthétisé la lactone (b) qui est identique au produit isolé de la pyrolyse de l'acide **2**.



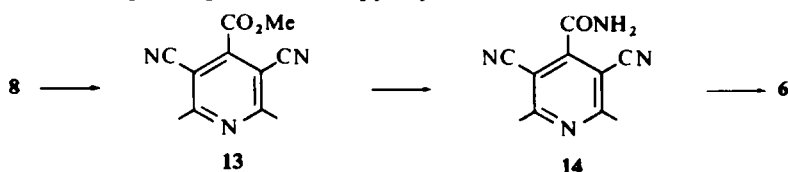
Cette synthèse utilise des réactions de voisinage. L'ester méthylique **8** préparé par action du diazométhane sur l'acide **2** est réduit en alcool **9** par le borohydrure de lithium. Les spectres UV et RMN confirment que seul le groupe ester a été modifié dans cette réaction. L'oxydation de la dihydropyridine **9** par le nitrite de sodium dans l'acide acétique⁴ donne la pyridine **10** dont le traitement par des traces d'acide trifluoracétique conduit à la lactone **5**. Cette lactone a été obtenue dans quelques cas directement par oxydation de l'alcool **9** sans traitement acide ultérieur.



Imide 6. La présence postulée d'après les données spectroscopiques d'un groupe imide dans le produit 6 est en accord avec la formation de son dérivé N-méthyle 12.



Nous avons préparé l'imide 6 par la suite de réactions: on oxyde l'ester dihydro-pyridine 8 en ester pyridine 13 qui par réaction avec l'ammoniac méthanolique donne l'amide 14; le traitement de cette amide 14 par l'acide trifluoracétique conduit à l'imide 6 identique au produit de la pyrolyse.



Lactame 7. La structure du lactame 7 est en accord avec les données analytiques et spectroscopiques. La très grande ressemblance des spectres RMN et la quasi-identité du spectre d'absorption dans l'UV du lactame 7 et de la lactone 5 nous permettent d'admettre avec beaucoup de certitude cette structure.

Décomposition de l'acide 2 dans des solvants

Ces décompositions ne conduisent pas à la formation de produits nouveaux. Nous observons uniquement une variation des pourcentages des produits obtenus (cf. Tableau ci-dessous). Les produits ne sont plus accompagnés que de traces colorées qui sont présentes à raison d'environ 50% lors de la pyrolyse et le rendement en produits caractérisés est augmenté.

Solvants (à reflux)	Durée	Produits obtenus				
		2	4	5	6	7
Dioxanne	11 jours	42%	4%	2%	28%	12%
Acide acétique	5 h	—	—	—	47.5%	24%
Pyridine	5 jours	61%	27%	—	2%	4%
DMF	18 h	20%	10%	—	35%	15%
Diglyme	18 h	30%	10%	—	30%	25%

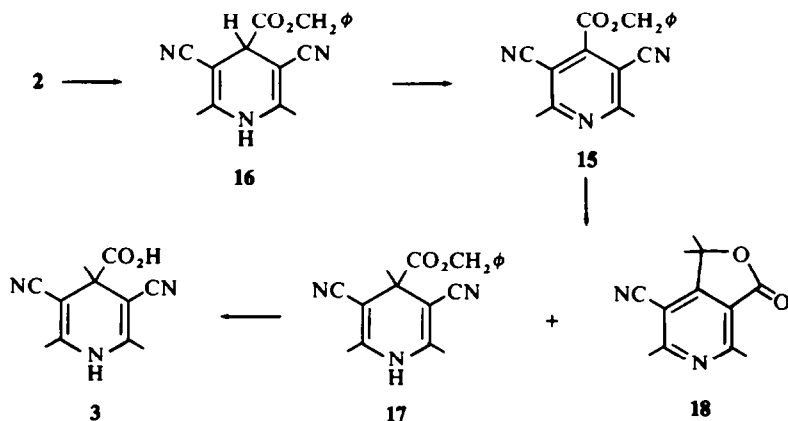
La transformation semble être favorisée en milieu acide.

Synthèse et décomposition de l'acide 3

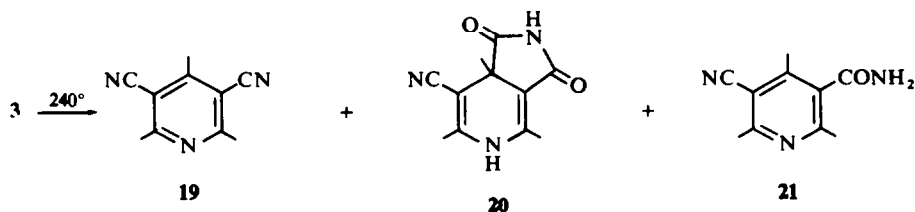
Les produits de pyrolyse de l'acide 2 étant tous des pyridines, nous pouvions empêcher cette "aromatisation" par l'introduction d'un groupement méthyle en position C-4 du cycle et saisir un intermédiaire où les fonctions acide et nitrile ont

réagi et où le noyau dihydropyridine est toujours présent. A nouveau la pyrolyse donne lieu à des réactions de cyclisation entre les fonctions acide et nitrile, puis à des produits d'ouverture.

Les essais de synthèse par condensation de Hantzsch avec le β -amino crotonitrile et l'acide pyruvique ont échoué. Nous avons alors utilisé une suite de réactions employées lors de la synthèse d'un acide¹ de même type de structure. L'addition de iodure de méthylmagnésium ou d'autres organométalliques sur des pyridines substituées par des groupes fortement attracteurs d'électrons se fait partiellement sur le noyau.⁵ Dans la synthèse précédente,¹ nous avons montré qu'une telle addition pouvait se faire en présence d'un groupe ester en C-4. Après plusieurs essais d'addition d'iodure de méthylmagnésium sur l'ester benzylique **15**, qui se sont soldés dans cette série par des échecs, nous avons eu recours au méthyllithium qui donne de façon capricieuse le produit d'addition sur le noyau avec un rendement maximum de 15%. A côté du produit **17**, on isole un produit pour lequel les données spectroscopiques sont en accord avec la structure **18**. L'hydrogénolyse de l'ester benzylique **17** donne l'acide **3**.

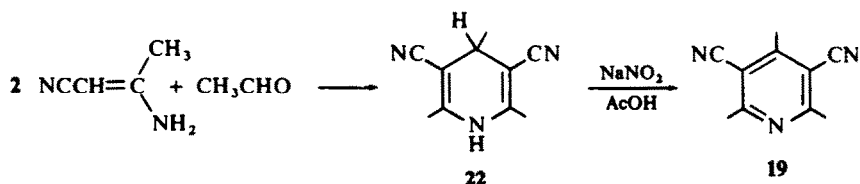


La pyrolyse de cet acide à 240° sous azote pendant 5 mn conduit à la formation d'un mélange de trois produits: la pyridine **19** (20%) qui correspond à la pyridine **4** de la série précédente, l'imide **20** (23%) et l'amide **21** (30%) à côté de produits colorés non identifiés.



La décomposition de l'acide **3** par reflux dans l'acide acétique (30 mn) donne les mêmes produits dans les proportions suivantes: **19**: 8%; **20**: 55%; **21**: traces.

La pyridine **19** est connue.⁴ Nous l'avons identifiée à un échantillon de référence synthétisé par condensation de Hantzsch entre le β -amino crotonitrile et l'acétaldéhyde suivie d'une oxydation par le nitrite de sodium.



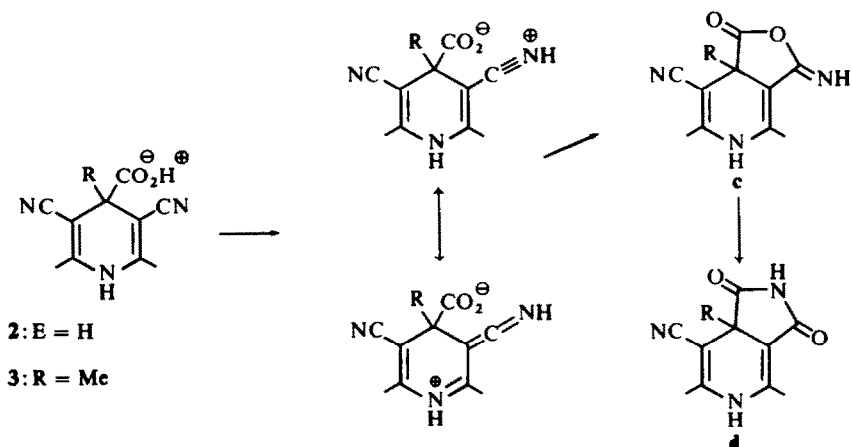
La structure de l'imide **20** est en accord avec les données spectroscopiques et analytiques.

La spectroscopie RMN montre la présence des groupes méthyles en C-2 et C-6 (2.16 ppm, 2s) et en C-4 (1.27 ppm, 1s). En infra-rouge (KBr), les bandes observées à 3290 cm^{-1} , 1760 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} et 2190 cm^{-1} correspondent aux groupes imide et nitrile. Le spectre d'absorption dans l'ultra violet: λ_{max} 342 nm ($\epsilon = 4040$) et λ_{max} 223.5 nm ($\epsilon = 27,600$) (MeOH) est celui attendu pour une dihydro-1,4 pyridine. Enfin la masse du composé nous est fournie par la spectrométrie de masse, les diverses fragmentations observées sont en accord avec la structure proposée, bien qu'à partir de ces données on ne puisse pas fixer la position des divers substituants. Les tentatives de synthèse par addition de méthyllithium ou de l'iodure de méthyl magnésium sur l'imide **6** ont échoué.

Amide 21. Les données physiques (RMN, UV, IR, SM) et la déshydratation par l'oxychlorure de phosphore en pyridine **19** confirment la structure de l'amide **21**.

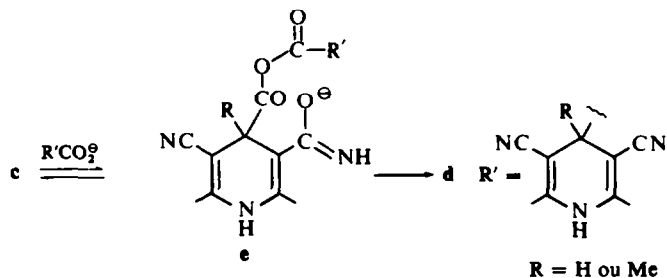
Mécanisme de décomposition des acides **2** et **3**

Nous proposons le mécanisme suivant: dans une première étape par réaction de voisinage entre les groupes nitrile et acide se forme l'isoimide (c).

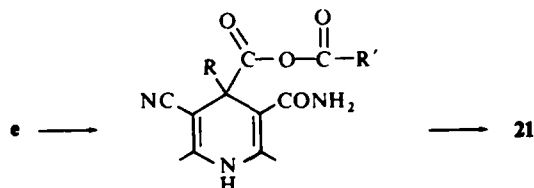


Cette isoimide (c) peut se transformer ensuite en imide (d). Le réarrangement d'isoimide en imide est connu.^{6, 7}

Nous pouvons adopter dans notre cas un schéma d'ouverture de cycle semblable sous l'action d'un anion carboxylate. Nous obtenons l'intermédiaire (e) qui conduit à la formation de (d):

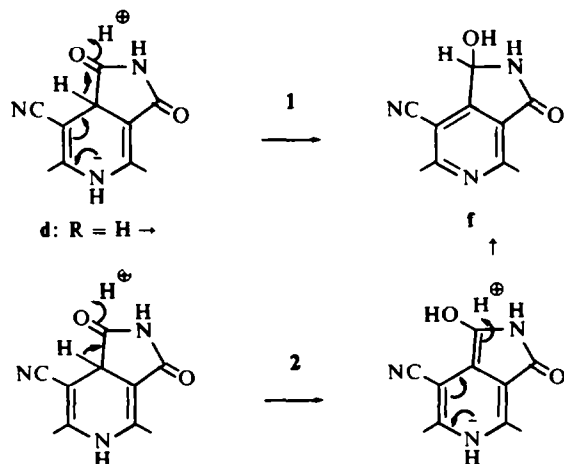


En série 4-Méthyle, nous isolons le produit **20** correspondant à l'imide (d).
La pyridine **21** peut provenir de la décomposition de l'intermédiaire précédent (e):



Des fragmentations analogues ont été observées en série dihydrobenzène⁸ et dihydropyridine.¹ Notons que la pyridine **21** n'est présente qu'à l'état de trace dans les décompositions effectuées sous reflux dans l'acide acétique. En série 4-H nous n'avons pas pu isoler le produit de structure (d), même dans des conditions douces de réaction.

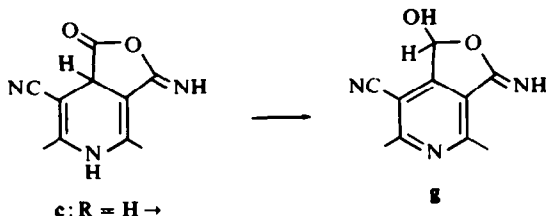
La réduction du groupe imide par le cycle dihydropyridine donne probablement le lactame alcool (f).



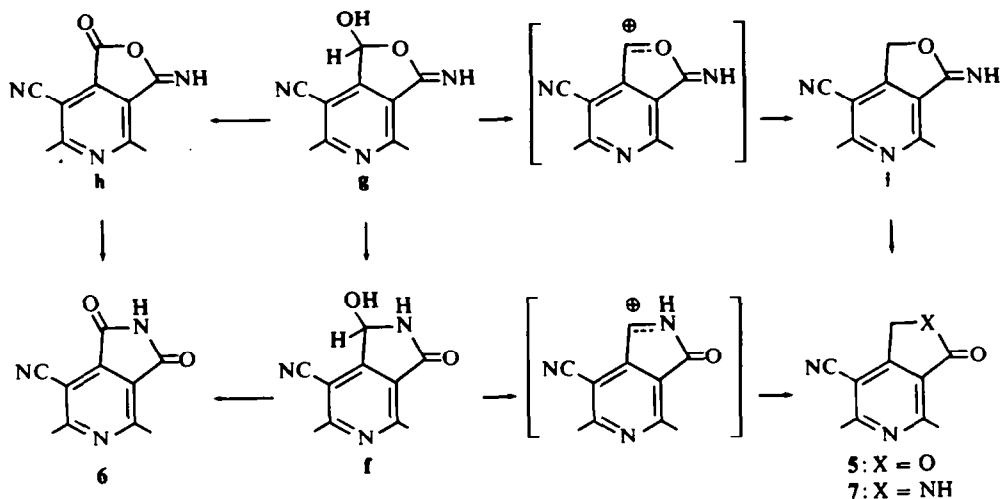
Nous n'avons actuellement pas de moyen pour décider si cette réduction se fait par migration d'ion hydruire (équation 1) ou bien si elle passe par une anhydrobase (équation 2).

Un des moyens de répondre à cette question qui serait d'utiliser un acide 2 deutérié en C-4 est exclus par l'échange rapide des hydrogènes sur les carbones en α du cycle en C-2, C-4 et C-6.

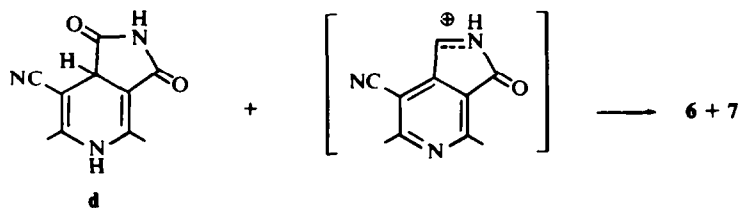
Cette réaction de réduction peut être également écrite pour le passage de l'isoimide (c) à l'imino ester (g):



La suite des réactions peut s'expliquer par la dismutation de la fonction aldéhyde dissimulée dans les produits (f et g).

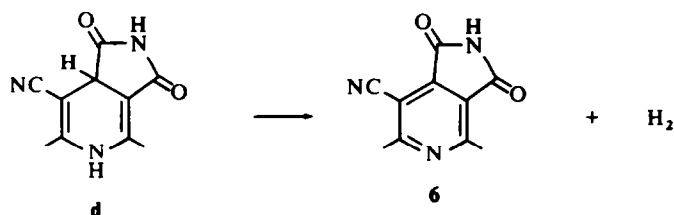


L'isoimide (h) se transforme en imide 6 (cf. précédemment). L'iminoester (i) est hydrolysé en lactone 5 soit au cours de la réaction de décomposition de l'acide, soit durant la séparation. On peut également admettre que le réducteur est le noyau dihydro-1,4 pyridine présent dans (c et d). Les dihydro-pyridines possèdent en effet la propriété de réduire par migration d'hydrure de nombreux systèmes insaturés (9).



Le mécanisme de dismutation permet de prévoir que la somme des rendements en lactone et lactame formés doit être égale à celui en imide. En fait il se forme un peu

plus d'imide qu'ainsi prévu. L'excédent d'imide peut en effet se former par oxydation de l'imide (d) ou de l'isoimide (c) ou par décomposition de dihydro-1,4 pyridine en pyridine et hydrogène.



Ce mécanisme n'est pas sans rappeler la décomposition de dihydro-1,4 benzène en benzène et hydrogène, à des températures certes plus élevées que celles utilisées ici.¹⁰

Nous proposons pour la formation des pyridines 4 et 19 deux mécanismes: décarboxylation d'acide $\beta\gamma$ -insaturé en dihydro-pyridine-1,2 facilement oxydable¹¹ ou oxydation en pyridine suivie de décarboxylation de l'acide en C-4, assez facile.¹² Nous n'avons pas essayé dans le cadre de ce travail de déterminer le mécanisme de cette transformation.

La décomposition des acides 2 et 3 prend donc un tout autre cours que celle de l'acide 1. L'absence de pyrroles n'est absolument pas certaine (présence à l'état de trace, polymérisation rapide). Cette dernière possibilité nous semble assez surprenante dans ce cas, puisque les pyrroles attendus seraient stabilisés par le groupe nitrile substituant fortement attracteur d'électrons. Le groupe ester présent dans les pyrroles obtenus à partir de l'acide 1 suffit à stabiliser ceux-ci pour leur permettre une survie en milieu acide.

Notons dès à présent que la différence entre les deux modes de décomposition des acides 1 et 2 provient du site de la protonation. D'après notre mécanisme la protonation en C-3 des acides 1 et dérivés conduit à la formation des pyrroles, alors que pour les acides 2 et 3 c'est la N protonation du groupe nitrile qui détermine le cours de la réaction.¹³

Les réactions rappellent celles décrites en série aromatique: saponification de l'o-cyanobenzamide en phthalimide et l'hydrolyse du groupe nitrile de l'acide o-cyanobenzoïque par l'eau sous reflux donnant le diacide correspondant.¹⁴

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales: voir publication.¹

Synthèse de l'acide 2. On ajoute un équivalent d'une solution à 40 % d'acide glyoxylique (12.5 g à 80 % dissout dans 15 ml d'eau) à deux équivalents de β -amino-crotonitrile (21.65 g). On opère dans un bain de glace avec agitation. La réaction a lieu de suite, la solution se colore en jaune, puis en rouge. On observe une prise en masse de cristaux jaunes peu solubles dans l'eau. On acidifie par HCl dilué, on filtre sur Büchner. On précipite encore de l'acide des eaux-mères en acidifiant légèrement (12.65 g d'acide). On purifie l'acide en le dissolvant dans une solution aqueuse de CO_3HNa , puis en acidifiant légèrement par HCl dilué.

On obtient 12 g d'acide (Rdt.: 45 %).

F: 215° se décompose à partir de 190°. (Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 203$) Calc: C, 59.11; H, 4.46; N, 20.68. Tr: C, 58.95; H, 4.70; N, 20.90 %); UV (MeOH): λ_{max} 336 nm, $\epsilon = 4800$; 266 nm, $\epsilon = 23,540$; IR (Nujol): 1660 cm^{-1} doubles liaisons; 1725 cm^{-1} Acide; 2210 cm^{-1} $\text{—C}\equiv\text{N}$; RMN (DMSO d_6 réf. DMSO d_4): $\delta = 2.08$ ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s. $\delta = 4.10$ ppm proton en C-4 (1H) s.

Pyrolyse de l'acide 2. On chauffe pendant 5 mn à 240° l'acide 2 (1.5 g) sous azote dans un tube à essai. Des cristaux blancs se subliment sur les parois du tube. Après refroidissement, on dissout le produit dans du chlorure de méthylène. Il y a formation d'un précipité floconneux que l'on élimine par filtration. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits de pyrolyse sur une colonne de silice (80 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue la pyridine 4 (93 mg; 10%); Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7.5: 2.5) élue la lactone 5 (60 mg; 5%); le mélange (7: 3) élue l'imide 6 (270 mg; 22%) et l'acétate d'éthyle élue la lactame 7 (153 mg; 14%). Le méthanol élue 560 mg de résidu non identifié.

Diméthyl-2,6 dicyano-3,5 pyridine 4. F_K 117–118°; ³ UV (MeOH): λ_{max} 289 nm, $\epsilon = 3030$; λ_{max} 280 nm, $\epsilon = 3442$; λ_{max} 235 nm, $\epsilon = 10,420$; IR (KBr): 2225 cm⁻¹, —CN; RMN (CDCl₃): $\delta = 2.83$ ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s, $\delta = 8.05$ ppm proton en C-4 (1H) s.

Lactone 5. F_K 172–173°, recristallisation dans le cyclohexane. (Analyse: C₁₀H₈N₂O₂ ($M = 188$). Calc: C, 63.83; H, 4.28; N, 14.89. Tr: C, 63.40; H, 4.54; N, 15.01%); UV (MeOH): $\lambda = 279$ nm, $\epsilon = 1575$ (épaulement); $\lambda = 270$ nm, $\epsilon = 2030$ (épaulement); λ_{max} = 238 nm, $\epsilon = 11,400$; IR (KBr): 1760 cm⁻¹; γ lactone: 2225 cm⁻¹ —CN; RMN (CDCl₃): $\delta = 2.89$ ppm et 2.94 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) 2s, $\delta = 5.40$ ppm méthylène en C-4 (2H) s.

Imide 6. $F = 187^\circ$, recristallisation dans cyclohexane. (Analyse: C₁₀H₇N₃O₂ ($M = 201$). Calc: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89. Tr: C, 60.01; H, 3.58; N, 20.58%); UV (MeOH): λ_{max} 309 nm, $\epsilon = 2180$; IR (KBr): 1730 cm⁻¹ et 1770 cm⁻¹ imide; 2230 cm⁻¹ —CN; 3460 cm⁻¹: N—H; RMN (Pyridine D₅): $\delta = 2.63$ ppm et 2.75 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) 2s; $\delta = 8.20$ ppm proton sur azote signal large.

Lactame 7. Cristaux jaunes recristallisés dans l'acétone, $F_K = 237$ –239°. (Analyse: C₁₀H₉N₃O ($M = 187$). Calc: C, 64.16; H, 4.85; N, 22.45. Tr: C, 64.51; H, 4.90; N, 22.25%); UV (MeOH): λ 281 nm, $\epsilon = 1600$ (épaulement); λ 271.5 nm, $\epsilon = 2280$ (épaulement); λ_{max} 235 nm, $\epsilon = 10,400$; IR (KBr): 1690 cm⁻¹ C=O; 2225 cm⁻¹ —CN; 3160 cm⁻¹ N—H; RMN (DMSO D₆ réf. DMSO D₅): $\delta = 2.73$ ppm et 2.84 ppm méthyles en C-2, C-6 (6H) 2s; $\delta = 4.53$ ppm (méthylène en C-4 (2H) s large; $\delta = 9.66$ ppm proton sur azote signal large.

Oxydation de l'acide 2 par NaNO₂/ACOH. On dissout l'acide 2 (103 mg) dans l'acide acétique glacial (3.5 ml). On ajoute pendant 1 h par petites portions du nitrite de sodium en maintenant une agitation vigoureuse. On dilue ensuite par 25 ml d'eau et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait deux fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant au bain marie. On obtient 76 mg (Rdt.: 95%) de cristaux incolores identifiés à la pyridine 4 (F_K , chromatoplaque analytique).

Préparation d'ester méthylique 8. On dissout l'acide 2 (520 mg) dans du méthanol (30 ml) et on y ajoute lentement une solution de diazométhane dans de l'éther jusqu'à obtention d'une coloration jaune. On évapore le solvant au bain marie. On recristallise dans le méthanol. On obtient 420 mg de cristaux blancs (Rdt: 76%) $F = 184^\circ$. (Analyse: C₁₁H₁₁N₃O₂ ($M = 217$). Calc: C, 60.82; H, 5.10; N, 19.34. Tr: C, 60.97; H, 5.00; N, 19.35%); UV (MeOH): λ_{max} 333 nm ($\epsilon = 4500$); λ_{max} 214.5 nm ($\epsilon = 21,900$); IR (KBr): 1660 cm⁻¹: doubles liaisons; 1740 cm⁻¹: C=O ester; 2210 cm⁻¹: —CN; RMN (CDCl₃): $\delta = 2.08$ ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 3.75$ ppm méthoxy (3H) s; $\delta = 3.95$ ppm proton en C-4 (1H) s.

Oxydation de l'ester 8 par NaNO₂/ACOH. On dissout l'ester 8 (1.2 g) dans l'acide acétique glacial (25 ml). On ajoute pendant 2 h 30 par petites portions du nitrite de sodium (18 g) avec agitation. On dilue avec 150 ml d'eau et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène et on sèche sur sulfate de sodium. On élimine le solvant au bain marie. On obtient des cristaux blanchâtres: $F = 101$ –104° que l'on recristallise dans MeOH/H₂O (915 mg; Rdt: 77%); $F_K = 105^\circ$. (Analyse: C₁₀H₉N₃O₂ ($M = 215$). Calc: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52. Tr: C, 61.37; H, 4.34; N, 19.75%); UV (MeOH): λ_{max} 298 nm ($\epsilon = 3320$); λ 233 nm ($\epsilon = 7400$) (épaulement); λ_{max} 211 nm ($\epsilon = 14,580$); IR (KBr): 2210 cm⁻¹ —CN; 1740 cm⁻¹: C=O (ester); RMN (CDCl₃): $\delta = 2.84$ ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, $\delta = 4.08$ ppm méthoxy (3H) s.

Réduction de l'ester 8 par LiBH₄. A une suspension de borohydrure de lithium (440 mg) dans du tétrahydrofurane anhydre (150 ml), on ajoute en 40 mn de l'ester 8 (420 mg) dissout dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml). On agite sous azote. La solution se colore légèrement en jaune. On suit le déroulement de la réaction par plaques chromatographiques analytiques. On laisse réagir 3 h 30 après addition de l'ester 8. On refroidit la solution par un bain de glace (15 mn) et on ajoute de l'eau (50 ml). On extrait trois fois au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide (sans trop chauffer). On obtient des cristaux blancs sales que l'on recristallise dans l'acétone/éther de pétrole (210 mg, Rdt: 56%); F_K : 192–193°. (Analyse: C₁₀H₁₁N₃O ($M = 189$). Calc: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21. Tr: C, 63.75; H, 5.92; N, 22.07%); UV (MeOH): λ_{max} 338 nm ($\epsilon = 5920$); λ_{max} 216 nm ($\epsilon = 24,600$); IR (KBr): 3400 cm⁻¹:

—OH; 2195 cm^{-1} ; —CN; 1660 cm^{-1} : doubles liaison; RMN (Acétone d_6); δ = 2.08 ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, δ = 3.28 ppm proton en C-4 (1H) signal non résolu; δ = 3.68 ppm éthylène CH_2OH (2H) signal non résolu.

Acétylation de l'alcool 9. On dissout l'alcool 9 (25 mg) dans de la pyridine (1 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml). On laisse reposer toute la nuit. On ajoute quelques gouttes d'eau. On extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant au bain marie puis sous vide. On obtient des cristaux incolores ($F = 200\text{--}204^\circ$) que l'on recristallise dans le cyclohexane/Acétone (26 mg; Rdt: 85%); $F_K = 205\text{--}206^\circ$; UV (MeOH): λ_{max} 335 nm ($\epsilon = 6100$); λ_{max} 215 nm ($\epsilon = 27,000$); RMN (DMSO d_6 , réf. DMSO d_6): δ = 2.02 ppm méthyles en C-2 et C-6, acétate (9H) s, δ = 3.5 ppm proton en C-4 (1H) signal non résolu, δ = 3.96 et 4.05 ppm — CH_2OAc (2H).

Oxydation de l'alcool 9 par $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$. On dissout l'alcool 9 (55 mg) dans l'acide acétique glacial (7 ml). On ajoute par petites portions durant 1 h 30 du nitrite de sodium (900 mg) en maintenant une agitation vigoureuse. On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. On dilue ensuite dans de l'eau (13 ml) et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant sous vide sans chauffer.

On obtient un produit impur (50 mg) que l'on recristallise dans le cyclohexane. On recueille l'alcool 10 (15 mg), $F_K = 110\text{--}112^\circ$. (Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ($M = 187$). Calc: C, 64.16; H, 4.85; N, 22.45. Tr: C, 64.19; H, 4.99; N, 22.40%); UV (MeOH): λ_{max} 289 nm ($\epsilon = 2505$); λ_{max} 281 nm ($\epsilon = 2680$); λ 231 nm ($\epsilon = 12,900$) (épaulement); λ_{max} 212 nm ($\epsilon = 24,800$); IR (KBr): 3280 cm^{-1} : —OH; 2210 cm^{-1} : —CN; RMN (CDCl_3): δ = 2.84 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s, δ = 5.02 ppm — CH_2OH (2H) s, δ = 5.45 ppm proton —OH signal large.

Remarque. Cette réaction est difficilement reproductible. Il se forme dans la réaction un mélange d'alcool 10, de lactone 5 et de pyridine 4. L'alcool pur, cristallisé semble stable, mais dans le brut de réaction se transforme lentement en lactone.

Préparation de la lactone 5 par action de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ sur l'alcool. On dissout l'alcool 10 (2.7 mg) dans MeOH (0.2 ml). On ajoute de l'acide trifluoroacétique (0.015 ml). On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. Après 24 h, on dilue à l'eau, neutralise au bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène et on évapore le solvant au bain marie. On obtient des cristaux incolores (1.6 mg) identifiés à la lactone 5 (F_K , chromatoplaque analytique, UV, IR).

Préparation de la N-méthyl cinchomeronimide 12. On dissout l'imide 6 (100 mg) dans le diméthoxyéthane anhydre (8 ml). On ajoute, en maintenant une agitation, un équivalent d'hydruure de sodium (22.3 mg: dispersion à 50% dans l'huile), puis de l'iodure de méthyle en excès (1 ml). La solution se colore immédiatement en jaune, puis en rouge. On maintient l'agitation pendant 10 mn. On ajoute quelques gouttes de NH_4Cl conc. pour détruire l'excès de NaH. On ajoute de l'eau et on extrait deux fois au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant au bain marie. On obtient un mélange d'imides 6 et 12 que l'on sépare par chromatographie sur de la silice (3 g) Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue l'imide 12 (50 mg) et le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7.5:2.5) élue l'imide 6 (15 mg). Imide 12 recristallisé dans cyclohexane: $F = 164^\circ$. (Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 215$). Calc: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52. Tr: C, 61.23; H, 4.08; N, 19.70%); UV (MeOH): λ_{max} 294 nm ($\epsilon = 3300$); λ_{max} 283 nm ($\epsilon = 3391$); λ_{max} 214 nm ($\epsilon = 30,600$); RMN (CDCl_3): δ = 2.93 ppm et 2.95 ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s, δ = 3.25 ppm méthyle sur azote (3H) s.

Préparation de l'imide 14. On dissout l'ester 13 (350 mg) dans MeOH (20 ml). On opère à l'abri de l'air. On fait barboter l'ammoniac pendant 20 mn. On filtre le précipité formé, très peu soluble dans les solvants habituels. Par reprécipitation à partir de méthanol, on obtient l'amine 14 (282 mg; Rdt: 87%). $F > 340^\circ$ (semble se décomposer à partir de 290°); UV (MeOH): λ_{max} 300 nm ($\epsilon = 5800$); λ 236 nm ($\epsilon = 11,500$) (épaulement); IR (KBr): Large bande d'absorption entre 3000 et 3400 cm^{-1} (NH_2); 2220 cm^{-1} : —CN; 1730 cm^{-1} : C=O; 1670 cm^{-1} : — NH_2 .

Préparation de l'imide 6 par action de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ sur l'imide 14. On dissout l'amide 14 (25 mg) dans l'acide trifluoroacétique (1.5 ml). On suit la réaction, par chromatoplaques analytiques. Après quatre jours, on dilue à l'eau, une partie de l'amide précipite (9 mg). Le reste est neutralisé au bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant au bain marie. On obtient des cristaux incolores (6 mg; Rdt: total 60%) identifié à l'imide 6 (F_K , chromatoplaque analytique, UV, IR).

Préparation de l'ester benzylique 16. On dissout 5 mmoles d'acide 2 (1.015 g) dans 60 ml d'acétate d'éthyle anhydre. On ajoute un équivalent de triéthylamine (0.7 ml), puis un équivalent de bromure de benzyne (0.6 ml). On chauffe sous reflux dans un bain d'huile et on opère sous azote pendant 48 h environ.

On lave à l'eau deux fois dans une ampoule à décanter, puis avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient des cristaux impurs que l'on recrystallise dans méthanol/eau (660 mg; Rdt: 45%). $F_K = 199^\circ$. (Analyse: $C_{17}H_{15}N_3O_2$ ($M = 293$). Calc: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Tr: C, 69.37; H, 5.11; N, 14.39%; UV (MeOH): λ_{\max} 335 nm ($\epsilon = 6000$); IR (KBr): 2200 cm^{-1} : $-\text{CN}$; 1740 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1665 cm^{-1} : doubles liaisons; RMN (Acétone d_6): $\delta = 2.08$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 4.17$ ppm: proton en C-4 s; $\delta = 5.23$ ppm: méthylène s; $\delta = 7.37$ ppm: protons aromatiques (5H) s large.

Oxydation de l'ester 16 par $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$. On dissout l'ester 16 (500 mg) dans l'acide acétique glacial (50 ml). On ajoute par petites portions durant 12 h du nitrite de sodium (8 g) en maintenant une agitation vigoureuse. On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. On dilue ensuite par de l'eau (75 ml) et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant sous vide. On recueille l'ester 15 (425 mg) que l'on purifie sur une colonne chromatographique de silice (13 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue l'ester 15; $F_K = 131^\circ$. (Analyse: $C_{17}H_{13}N_3O_2$ ($M = 291$). Calc: C, 70.09; H, 4.50; N, 14.42. Tr: C, 70.10; H, 4.73; N, 14.59%; UV (MeOH): λ_{\max} 298 nm ($\epsilon = 4020$); λ 233 nm ($\epsilon = 13,300$) (épaulement); λ_{\max} 210 nm ($\epsilon = 43,000$); IR (KBr): 2220 cm^{-1} : $-\text{C}\equiv\text{N}$; 1735 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 3050 cm^{-1} : (AR); RMN (CDCl_3): $\delta = 2.87$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 5.52$ ppm: méthylène s; $\delta = 7.44$ ppm: protons aromatiques signal large.

Préparation de l'ester 17. On dissout l'ester 15 (19.4 g) dans 300 ml d'éther anhydre. On ajoute rapidement avec une agitation permanente 5 équivalents de méthyl lithium obtenus par action de l'iodure de méthyle (2.2 cc) sur le lithium (470 mg dans 20 ml d'éther anhydre). On opère sous azote et dans un bain de glace. La solution se colore immédiatement en jaune, puis en orange. On hydrolyse de suite par une solution saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à l'obtention de deux phases limpides. On extrait la phase aqueuse au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits obtenus sur une colonne de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue la lactone 18 (18 mg); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (5:5) élue l'ester 17 (325 mg); l'acétate d'éthyle élue un résidu non identifié. On recrystallise l'ester 17 dans méthanol/eau (306 mg; Rdt: 15%). $F_K = 173^\circ$. (Analyse: $C_{18}H_{17}N_3O_2$ ($M = 370$). Calc: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67. Tr: C, 70.01; H, 5.54; N, 13.61%; UV (MeOH): λ_{\max} 337 nm ($\epsilon = 5940$); λ_{\max} 214 nm ($\epsilon = 36,400$); IR (KBr): 2200 cm^{-1} : $-\text{CN}$; 1730 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1650 cm^{-1} : doubles liaisons; RMN (CDCl_3): $\delta = 1.74$ ppm: méthyle en C-4 (3H) s; $\delta = 2.09$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 5.23$ ppm: méthylène (2H) s; $\delta = 7.37$ ppm: protons aromatiques (5H) signal large.

On recrystallise la lactone 18 dans le cyclohexane (15 mg; Rdt: 1%). $F = 108-111^\circ$. (Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_2$ ($M = 216$). Calc: C, 66.65; H, 5.59; N, 12.95. Tr: C, 66.56; H, 5.68; N, 12.57%; UV (MeOH): λ 280 nm ($\epsilon = 1935$) (épaulement); λ 271 nm ($\epsilon = 2280$ nm) (épaulement); λ_{\max} 238 nm ($\epsilon = 11,150$); IR (KBr): 2225 cm^{-1} : $-\text{CN}$; 1765 cm^{-1} : γ lactone; RMN (CDCl_3): $\delta = 1.80$ ppm: méthyles sur carbone en C-4 (6H) s; $\delta = 2.86$ ppm et 2.91 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s.

Hydrogénolyse de l'ester 17. On dissout l'ester 17 (266 mg) dans du méthanol (25 ml), on ajoute du palladium sur charbon actif à 10%. On laisse la réaction se dérouler jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'hydrogène. On obtient un mélange de deux produits que l'on sépare sur plaque préparative Merck F_{254} , que l'on élue avec un mélange $\text{AcOEt}-\text{C}_6\text{H}_{12}$ 1/1. Le produit le moins polaire est identifié à la triméthyl-2,4,6 dicyano-3,5 pyridine 19. Le produit le plus polaire est l'acide 3 que l'on recrystallise dans l'eau acidifié par HCl (125 mg; Rdt: 66%). (Analyse: $C_{11}H_{11}N_3O_2$ ($M = 217$). Calc: C, 60.82; H, 5.10; N, 19.34. Tr: C, 58.39; H, 5.35; N, 18.85%; Calculé + $1/2\text{ H}_2\text{O}$: C, 58.40; H, 5.30; N, 18.55%; UV (MeOH): λ_{\max} 337 nm ($\epsilon = 4950$); λ_{\max} 216 nm ($\epsilon = 21,400$); IR (KBr): 2210 cm^{-1} : $-\text{CN}$; 1710 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1650 cm^{-1} : doubles liaisons; RMN (D_2O): $\delta = 1.49$ ppm: méthyle en C-4 (3H) s; $\delta = 2.08$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s.

Pyrolyse de l'acide 3. On chauffe l'acide 3 (60 mg) à 250° pendant 5 mn, sous azote dans un tube à essai. Après refroidissement, on dissout le produit dans de l'acétone. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits de pyrolyse sur de la silice (4 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:1) élue la pyridine 19 (8 mg; 21%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:7) élue l'imide 20 (14 mg; 23%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (1:9) élue l'amide 21 (18 mg; 35%).

Pyridine 19. Identifiée à un produit de référence* obtenu par une synthèse de Hantzsch entre deux équivalents de β -amino crotonitrile et un équivalent d'acétaldéhyde suivie d'une oxydation au nitrite de sodium (F_K , chromatoplaque analytique, RMN).

Imide 20. $F_K = 287-290^\circ$ (recristallisation dans méthanol/eau). (Analyse: $C_{11}H_{11}N_3O_2$ ($M = 217$). Calc: C, 60.82; H, 5.10. Tr: C, 60-71; H, 5.43%; SM $M^+ = 217$ $m/e = 202$ (85%): ($M-CH_3$); $m/e = 189$ (20%): ($M-CO$); $m/e = 161$ (15%): ($M-CO-CO$); $m/e = 146$ (100%): ($M-CO-CONH$) ou ($167-CH_3$); $m/e = 145$ (45%); $m/e = 132$ (20%); $m/e = 131$ (25%): ($146-CH_3$); $m/e = 104$ (10%): ($131-HCN$); $m/e = 90$ (20%): ($131-CH_3CN$); $m/e = 77$ (20%): ($104-HCN$); $m/e = 63$ (20%): ($104-CH_3CN$).

Amide 21. $F_K = 192-193^\circ$. (Analyse: $C_{10}H_{11}N_3O$ ($M = 189$). Calc: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21; Tr: C, 63-14; H, 5.80; N, 21.28%; UV (MeOH): λ_{max} 280 nm ($\epsilon = 2750$); λ_{max} 274 nm ($\epsilon = 2850$); λ 228 nm ($\epsilon = 11,300$) (épaulement); IR (KBr): 3380 cm^{-1} et 3170 cm^{-1} : $-NH_2$; 2220 cm^{-1} : $-CN$; 1675 cm^{-1} : $C=O$; RMN (Acétone d_6): $\delta = 2.55$ ppm, 2.61 ppm et 2.73 ppm (9H) méthyles en C-2, C-4 et C-6: 3s; SM $M^+ = 189$ $m/e = 174$ (10%): ($M-CH_3$); $m/e = 173$ (100%): ($M-NH_2$); $m/e = 172$ (65%): ($M-NH_3$); $m/e = 171$ (10%); $m/e = 146$ (15%); $m/e = 145$ (80%): ($M-NH_2-CO$); $m/e = 143$ (10%); $m/e = 118$ (10%): ($M-NH_2-CO-HCN$); $m/e = 104$ (15%): ($M-NH_2-CO-CH_3CN$); $m/e = 77$ (15%): ($118-CH_3CN$).

Décomposition de l'acide 3 sous reflux dans l'acide acétique. On chauffe sous reflux dans AcOH l'acide 3 (40 mg) pendant 30 mn. On opère sous azote. On élimine l'acide acétique par une distillation sous pression réduite. On sépare les produits de pyrolyse sur de la silice (1.5 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:1) élue la pyridine 19 (2 mg; 8%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7:3) élue l'imide 20 (23 mg; 55%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (4:6) élue l'amide 21 (traces).

Action de l'oxychlorure de phosphore sur l'amide 21. On dissout l'amide 21 (5 mg) dans $POCl_3$ (2 ml) fraîchement distillé. On chauffe sous reflux pendant 18 h. On laisse refroidir la solution, puis on hydrolyse prudemment. On neutralise la solution avec du bicarbonate de soude jusqu'à pH 7-8. On sèche sur sulfate de sodium. On extrait au chloroforme. On évapore le solvant et on obtient 3 mg de produit ($F_K = 118-123^\circ$) que l'on identifie à la pyridine 19 (R_f et IR).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Chem. Comm.* 140 (1969) et publication précédente
- 2 D. Hofmann, E. M. Kosower et K. Wallenfels, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3314 (1961)
- 3 E. V. Meyer, *Chem. Zentralblatt* II, 593 (1908); *J. Prakt. Chem.* **78**, 508 (1908)
- 4 B. Loev et K. M. Snader, *J. Org. Chem.* **30**, 1914 (1965); E. V. Meyer, *J. Prakt. Chem.* (2) **98**, 497 (1908)
- 5 R. Lukès et J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **26**, 1422 (1961)
- 6 D. Y. Curtin et L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 637 (1967)
- 7 C. K. Sauers, *J. Org. Chem.* **34**, 2275 (1969)
- 8 A. M. Magid, Ch. R. Grayson et D. R. Cowsar, *Tetrahedron Letters* 4877 (1968); J. C. Sheehan et J. W. Frankenfeld, *J. Org. Chem.* **27**, 628 (1962)
- 9 K. A. Schellenberg et F. H. Westheimer, *Ibid.* **30**, 1859 (1965); E. A. Braude, J. Hannah et R. Linstead, *J. Chem. Soc.* 3257 (1960); O. Mumm et J. Diederichsen, *Liebigs Ann.* **538**, 209 (1939); R. W. Huffmann et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6243 (1967)
- 10 S. W. Benson et R. Shaw, *Trans. Faraday Soc.* **63**, 985 (1967)
- 11 E. Klingsberg, *Pyridine and Its derivatives* Vol. 1, p. 79. de A. Weissberger, *The Chemistry of Heterocyclic compounds*. New York (1961)
- 12 S. Hoogewerff et W. A. Van Dorp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **13**, 61 (1880); P. Haake et J. Mantecon, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5230 (1964)
- 13 A. Allerhand et P. R. V. Schleyer, *Ibid.* **85**, 866 (1963)
- 14 Th. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 1696 (1897); S. Hoogewerff et W. A. Van Dorp, *Rec. Trav. Chim.* **11**, 91 (1892); S. Fallab et H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **34**, 488 (1951).