

RÉACTION D'ÉTHOXYALKYLIDÈNES FONCTIONNALISÉS AVEC LE 2-AMINOPYRIDINE, SYNTHÈSE DE 4-OXOPYRIDO [1, 2-a] PYRIMIDINES ET DE 4-IMINOPYRIDO [1, 2-a] PYRIMIDINES

M. T. KADDACHI *, M. BEN AMOR *, S. ZOUARI *, J. COSSY **, Ph. KAHN **

* *Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, École Nationale d'Ingénieurs de Gabès, 6029 Gabès, Tunisie*

** *Laboratoire de Chimie Organique, Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris, 75005 Paris, France*

(Soumis en décembre 1998, accepté en mai 1999)

RÉSUMÉ

La réaction de quelques éthoxyalkylidènes fonctionnalisés avec le 2-aminopyridine a été étudiée. Nous avons montré que cette réaction conduit aux 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines ou aux 4-iminopyrido [1, 2-a] pyrimidines selon l'éthoxyalkylidène utilisé. Les intermédiaires réactionnels ont été isolés dans quelques cas.

Mots clés : 2-aminopyridine, éthoxyalkylidènes, 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines, 4-iminopyrido [1, 2-a] pyrimidines.

ABSTRACT

The reaction of some ethoxyalkylidenes with 2-aminopyridine have been studied. We have shown that this reaction lead to 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines or 4- iminopyrido [1, 2-a] pyrimidines. The reactionnel intermediary have been isolated in some cases.

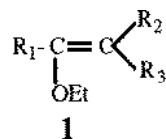
Key-words : 2-aminopyridine, ethoxyalkylidenes, 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines, 4- iminopyrido [1, 2-a] pyrimidines.

Le 2-aminopyridine est un excellent agent de synthèse de composés hétérocycliques polynucléaires tels que les pyridoimidazoles [1-3], les pyridopyrimidines [4-9], les pyridotriazines [10] et les naphthyridines [5].

Parmi ces composés hétérocycliques, les pyrido [1,2-a] pyrimidines dont le squelette fait partie de nombreux produits biologiquement actifs sont les plus importants en raison de leurs applications dans le domaine médical. En effet, les pyridopyrimidines sont utilisés comme analgésiques [7,11], bactéricides [9, 12-13], anti-inflammatoires [11] et agents anti-tumoraux [14-16].

L'analyse des données bibliographiques montre que les réactions de cyclisation faisant intervenir le 2-aminopyridine comme substrat sont nombreuses et variées. Les réactions conduisant à des dérivés pyridopyrimidiniques sont moins nombreuses et concernent essentiellement la condensation du 2-aminopyridine avec certains réactifs tels que les β - cétoesters [17, 18], l'acide malonique [19], l'acide de Meldrum [20], le malonate d'éthyle [21, 22] et les éthoxyalkylidènes $\text{HC(OEt)=C(COOEt)NO}_2$ [23] et HC(OEt)=C(CN)_2 [24].

Nous avons entrepris ce travail en vue de synthétiser de nouveaux pyrido [1,2-a] pyrimidines par condensation du 2-aminopyridine avec une série d'éthoxyalkylidènes **1a-d**, **1e-h** et **1i-k**.



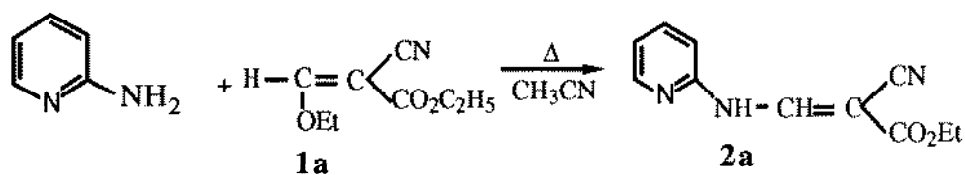
- | | |
|--|---|
| a R ₁ = H , R ₂ = CN, R ₃ = CO ₂ Et | g R ₁ = Ph , R ₂ = R ₃ = CO ₂ Et |
| b R ₁ = Me , R ₂ = CN , R ₃ = CO ₂ Et | h R ₁ = H , R ₂ = R ₃ = CN |
| c R ₁ = Et , R ₂ = CN , R ₃ = CO ₂ Et | i R ₁ = Me, R ₂ = R ₃ = CN |
| d R ₁ = Ph, R ₂ = CN, R ₃ = CO ₂ Et | j R ₁ = Et, R ₂ = R ₃ = CN |
| e R ₁ = H , R ₂ = R ₃ = CO ₂ Et | k R ₁ = Ph, R ₂ = R ₃ = CN |
| f R ₁ = Me, R ₂ = R ₃ = CO ₂ Et | |

Les éthoxyalkylidènes utilisés sont préparés selon les procédures décrites dans la littérature [25, 26] par réaction des orthoesters avec les composés à méthylène activé par deux groupements attracteurs, tels que le cyanoacétate d'éthyle, le malonate d'éthyle et le malononitrile. La réaction nécessite l'emploi de catalyseur : l'acide acétique ou un mélange d'anhydride acétique et d'acétate de zinc.

Les éthoxyalkylidènes sont préparés avec des rendements qui varient de 53 à 90,5 % selon la nature des groupements R₁, R₂ et R₃. Leur condensation avec le 2-aminopyridine conduit aux énamines correspondants qui se cyclisent par chauffage dans un solvant approprié. Les énamines n'ont été isolés que dans trois cas.

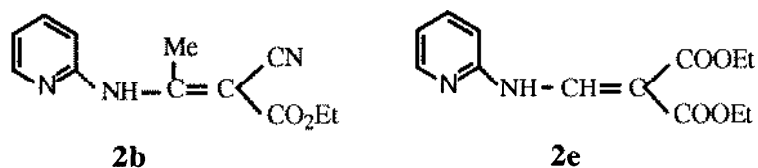
Le 2-aminopyridine existe sous deux formes tautomères [27] ce qui laisse supposer la possibilité de formation de deux énamines isomères mais nous n'avons mis en évidence que l'un d'entre eux comme le montre l'exemple suivant (schéma 1).

Schéma 1



Le spectre de RMN du proton à 300 MHz du produit isolé présente, entre autres signaux, deux doublets l'un à 8,7 ppm et l'autre à 10,9 ppm dus aux protons du motif =CH-NH- avec un couplage à travers l'azote extra cyclique (J = 9 Hz). De plus, dans son spectre infrarouge, on remarque la présence d'une bande d'absorption vers 3290 cm⁻¹ attribuable au motif -NH-. Les données spectrales sont en faveur de la structure **2a**. Cette structure a été également confirmée par les données des spectres de masse, de R.M.N. du ¹³C et par la séquence DEPT.

La réaction du 2-aminopyridine avec les éthoxyalkylidènes **1b** et **1e** à reflux dans l'acétonitrile anhydre donne les énamines **2e** [21] et **2b**.

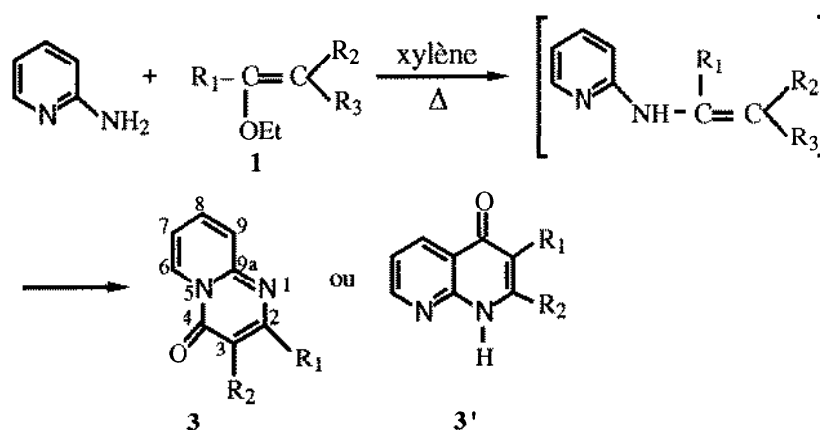


Synthèse de 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines **3** (schéma 2)

Le chauffage sous reflux d'un mélange équimolaire de 2-aminopyridine et d'éthoxyalkylidènes (**1b**, **1c**, **1d**, **1f**, et **1g**) dans le xylène pendant quelques heures jusqu'à disparition de l'amine de départ suivie par CCM, nous a permis d'isoler des produits solides.

La cyclisation des énamines intermédiaires peut conduire aux 4-oxopyrido [1,2-a] pyrimidines **3** ou aux 4-oxo-1,8-naphthyridines **3'** selon qu'elle fait intervenir l'azote intracyclique ou le carbone 3 du noyau pyridinique comme rapporté dans la littérature [5, 28].

Schéma 2



- b** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{CN}$, $R_3 = \text{COOEt}$
- c** $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = \text{CN}$, $R_3 = \text{COOEt}$
- d** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{CN}$, $R_3 = \text{COOEt}$
- f** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_3 = \text{COOEt}$
- g** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = R_3 = \text{COOEt}$

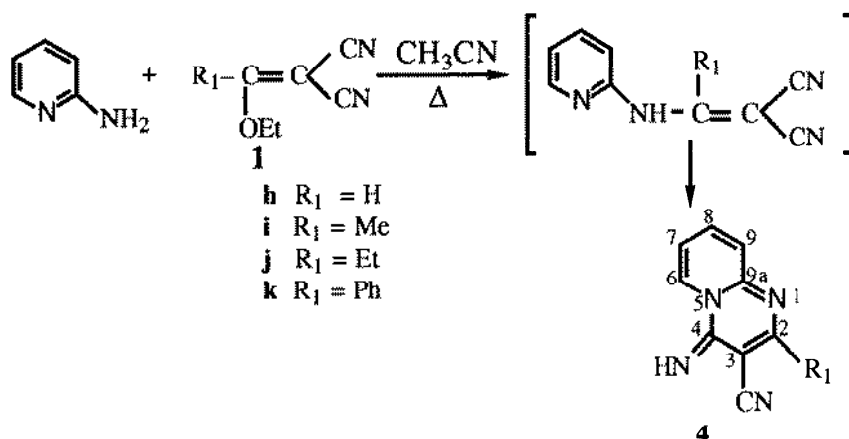
De l'examen des spectres infrarouge, RMN ^1H et ^{13}C et de la séquence DEPT, nous avons montré qu'il s'agit des produits du type **3** et non **3'**. Ce choix est en accord avec les travaux sur les pyrido [1, 2-a] pyrimidines et les 1,8-naphthyridines de I.HERMECZ et coll. [5] qui ont montré qu'en I.R., l'absorption due au carbonyle C=O (cétone conjuguée) apparaît entre 1615 et 1680 cm^{-1} dans les 1,8-naphthyridines , et entre 1670 et 1705 cm^{-1} (lactame) dans les pyrido [1, 2-a] pyrimidines .

Synthèse de 4-iminopyrido [1,2-a] pyrimidines (schéma 3)

La condensation de quantités équimolaires de 2-aminopyridine et d'éthoxyméthylène malononitrile dans l'acétonitrile ou le xylène conduit à des produits solides . La purification de ces produits a été faite sur colonne de silice.

L'étude des spectres de R.M.N. du ^1H , du ^{13}C , D.E.P.T., infrarouge et masse de ces produits, nous a permis d'affirmer qu'il s'agit de produits bicycliques du type 4.

Schéma 3



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler du type : Reichert - Heizbank .

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil du type Bruker AC-300 (^1H à 300 MHz et ^{13}C à 75 MHz). Les déplacements chimiques (en ppm) sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne .

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectromètre du type Perkin - Elmer 298.

Les spectres de masse sont obtenus grâce à un appareillage composé par le couplage d'instruments Hewlett Packard 5890 et 5971 série II (C.P.G. - masse) .

Pour les spectres de masse , les résultats sont donnés en valeurs z/e pour les pics les plus importants avec leurs abondances relatives. Tous les spectres ont été faits par impact électronique (I.E.) avec une énergie des électrons de l'ordre de 70 eV.

Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques d'origine commerciale : Schleicher et Schuell, gel de silice (référence 394732) ou Merck, oxyde d'aluminium 60 F 254 (type E) (référence 5550).

Les produits ont été purifiés par chromatographie flash sur silice; le mode de remplissage de la colonne et le mode opératoire sont ceux décrits par D.F.TABER [29] et W.C.STILL [30]. La silice utilisée est d'origine Merck (Kieselgel 60).

Synthèse des éthoxyalkylidènes 1d, 1i et 1j

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 0.6 mole d'orthoester , 0.6 mole de cyanoacétate d'éthyle ou de malononitrile et 1.5 g d'acide acétique .

Ce ballon est relié à un montage de distillation sous pression atmosphérique . La solution est chauffée et l'éthanol formé est distillé continuellement, on ajoute par la suite trois fractions de 1.5 g d'acide

acétique et à chaque fois on récupère l'éthanol formé. Le résidu obtenu après élimination de l'éthanol est distillé sous pression réduite (P = 22 mmHg).

1d: solide jaune F = 91°C, rdt = 57 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO ester}} = 1715 \text{ cm}^{-1}$, masse: M⁺. 245 (16.72%; C₁₄H₁₅NO₃); 189 (14.59); 172 (10.09); 105 (100); 77 (34.35); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.2-1.3 (2t, 6H, J = 7,2 Hz, 2 CH₃CH₂), 4.0-4.1 (2 q, 4H, J = 7,2 Hz, 2 CH₃CH₂O), 7.3-7.5 (m, 5H, CH arom.); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 13,7 - 14,95 (2 CH₃), 60.97 (CH₃CH₂ O), 68 (C - O - CH₂ CH₃), 87.78 (Ph-C=C), 114.98 (CN), 127.7-128.64-130.6 (C arom.), 181.8 (Ph-C=C), 162.45 (COO).

1i: solide jaune F = 92°C, rdt = 83,4 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2280 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{O-C}\equiv\text{C}} = 1715 \text{ cm}^{-1}$, masse: M⁺. 136 (100 %, C₇H₈N₂O), 108 (61.94), 94 (57.10), 66 (69.47); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1.39 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 2.48 (s, 3H, CH₃C=), 4.48 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 15.11 (CH₃-CH₂), 18.34 (CH₃-C=), 64.63 (C=C), 69.60 (CH₃-CH₂), 112.92 et 114,97 (2 CN), 189.28 (CH₃-C=C).

1j: liquide jaunâtre, Eb₂₂ mmHg = 184-6°C, rdt = 90,5 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2220$ et 2280 cm^{-1} , $\nu_{\text{O-C}\equiv\text{C}} = 1715 \text{ cm}^{-1}$, masse: M⁺. 150 (17.27 %, C₈H₁₀N₂O), 122 (8.14), 93 (12.91), 57 (100); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.3-1.45 (2t, J = 7 et 7,2 Hz, 6H, 2 CH₃CH₂), 2.7 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₃CH₂C=), 4.45 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 11.6-14.8 (2 CH₃), 25.7 (CH₃-CH₂-C=), 68.6 (CH₃CH₂-O), 111.8-113.36 (2 CN), 64.5 (CH₃CH₂C=C), 190.2 (CH₃CH₂C=C).

Synthèse des éthoxyalkylidènes 1f et 1g

Dans un ballon de 250 ml adapté à un montage de distillation sous pression atmosphérique, on mélange 0.3 mole d'orthoester, 0.1 mole de malonate d'éthyle, 0.01 mole d'anhydride acétique et $5.5 \cdot 10^{-3}$ mole d'acétate de zinc. On porte la solution à ébullition pendant six heures dans un bain d'huile maintenu à 178°C en récupérant l'éthanol formé au cours de la réaction .

Le résidu obtenu après récupération de l'éthanol est distillé sous pression réduite.

1f: liquide jaunâtre Eb₂₂ mmHg = 142°C, rdt = 76 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CO ester}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (bande large), masse: M⁺. 230 (12.93 %, C₁₁H₁₈O₅), 185 (12.56), 157 (100), 129 (31.80), 101 (39.69), 84 (39.8), 69 (39.04), 55 (37.67); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.2-1.4 (3t, 9H, J = 7,2 Hz, 3 CH₃CH₂O), 2.45 (s, 3H, CH₃C=C), 4.2-4.3 (3q, 6H, J = 7,2 Hz, 3 CH₃CH₂O); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 13.79, 13.84, 14,15, 14,57 (4 CH₃), 59.83 (CH₃-CH₂-OC=), 60.45 et 63,71 (2 CH₃-CH₂-OCO), 107.6 (CH₃-C=C), 164.79 et 166.11 (2 CO-OCH₂CH₃), 169.99 (CH₃-C=).

1g: liquide jaune Eb22 mmHg = 230°C, rdt = 53 %

I.R. (CCl₄) : νCO ester = 1725 cm⁻¹, masse: M⁺. 292 (4.07 %, C₁₆H₂₀O₅), 247 (14.45), 219 (37.71), 147 (10.07), 105 (100), 77 (22.30); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.0-1.4 (3t, 9H, J = 7,2 Hz, 3 CH₃CH₂O), 3.70-4.35 (3q, 6H, J = 7,2 Hz, 3 CH₃CH₂O), 7.4 (m, 5H, CH arom.); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 13.49, 13.96, 14.6 (3CH₃), 60.4, 60.7 (2 CH₃-CH₂-O-CO), 66.4 (CH₃-CH₂-O-), 110.3 (Ph-C=C), 168.82 (Ph-C=C), 164.6 et 165.1 (2 CO-O-CH₂-CH₃), 127.66, 128.61, 132.3 (C_{arom}).

Synthèse des énamines 2a-b

A une solution de 10⁻² mole de 2-aminopyridine dans 10 ml d'acétonitrile, on ajoute 10⁻² mole d'éthoxyalkylidène (**1a** ou **1b**). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant quelques heures. La réaction est suivie par chromatographie analytique sur couches minces. Quand le 2-aminopyridine disparaît, on évapore la solution sous vide. Le produit solide qui précipite est isolé par filtration. Le produit **2a** est purifié par recristallisation dans le xylène et le produit **2b** est lavé respectivement avec de l'éther éthylique et le cyclohexane.

2a: solide jaunâtre F = 150°C, rdt = 50.7 %

I.R.(CHCl₃) : νNH = 3290 et 3230 cm⁻¹, νCN = 2220 cm⁻¹, νCO ester = 1690 et 1670 cm⁻¹, νC=N = 1625 cm⁻¹; masse: M⁺. 217 (12.98 %, C₁₁H₁₁N₃O₂), 172 (7.10), 144 (100), 119 (4.91), 78 (23.72), 51 (9.95); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.38 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 4.3 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 6.88 (d, 1H, J_{3,4} = 7,4 Hz, H-3), 7.1 (td, 1H, J_{4,5,6} = 7,5 Hz, J_{3,5} = 1,4 Hz, H-5), 7.7 (td, 1H, J_{3,4,5} = 7,5 Hz, J_{4,6} = 2,3 Hz, H-4), 8.37 (d, 1H, J_{5,6} = 5,2 Hz, H-6), 8.72 (d, 1H, J = 9 Hz, CH=C(CN)CO), 10.9 (d large, 1H, J = 9 Hz, NH₂C=); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,05 (CH₃-CH₂), 61,20 (CH₃-CH₂), 77,26 (-CH=C(CN)CO₂) et (C-2), 111,77 (-CH=C), 117,25 (C=N), 120,26 (C-5), 138,77 (C-3), 148,59 (C-4), 149,36 (N-CH=C), 150,25 (C-6), 167,03 (-COO-CH₂).

2b: solide jaune F = 88°C, rdt = 43,3%

I.R. (CCl₄) : νCO ester = 1725 cm⁻¹; masse: M⁺. 231 (4,72 %, C₁₂H₁₃N₃O₂), 184 (13), 158 (73.9), 78(26); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.35 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 2,75 (s, 3H, CH₃C=C), 4.3 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 7.0 (d, 1H, J_{3,4} = 7,4 Hz, H-3), 7.15 (td, 1H, J_{4,5,6} = 7,5 Hz, J_{3,5} = 1,4 Hz, H-5), 7.7 (td, 1H, J_{3,4,5} = 7,5 Hz, J_{4,6} = 2,3 Hz, H-4), 8.4 (d, 1H, J_{5,6} = 5,2 Hz, H-6), 12.1 (s large, 1H, NH₂C=); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14.07 (CH₃-CH₂), 60.8 (CH₃-CH₂), 20.1 (CH₃-C=), 77.2 (C=C(CN)CO₂-), 117.7 (CN), 167.6 (=C(CN)CO₂Et), 148.2 (C-6), 138.3 (C-4), 115.97 (C-5), 120.03 (C-3), 167.8 (C-2), 150.9 (-NH-C=).

Méthode générale de Synthèse de 4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidines 3b-d et 3f-g

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 10⁻² mole de 2-aminopyridine, 10⁻² mole d'éthoxyalkylidène (**1b**, **1c**, **1d**, **1f** ou **1g**) et 10 ml de xylène. La solution est chauffée pendant

quelques heures jusqu'à disparition de l'amine de départ suivie par C.C.M. Elle est ensuite concentrée à chaud puis le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice ou lavé plusieurs fois à l'éther éthylique.

3-cyano-2-méthyl-4H-4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidine 3b

solide F = 248 °C, rdt = 61.6 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO(lactame)}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; masse: M⁺. 185 (58.45 %, C₁₀H₇N₃O), 157 (61.7), 119 (10.1), 78 (100), 64 (12.42); RMN ¹H (CDCl₃): δ 2.6 (s, 3H, CH₃), 7.3 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.7 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 7.9 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 9.0 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 24.26 (CH₃), 117.2 (C-7), 116.01 (CN), 126.3 (C-9), 151.15 (C-2), 157.1 (C-9a), 89 (C-3), 127.8 (C-8), 170 (C=O), 139.7 (C-6).

3-cyano-2-éthyl-4H-4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidine 3c

solide F = 131 °C, rdt = 55 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO(lactame)}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; masse: M⁺. 199 (20.13 %, C₁₁H₉N₃O), 171 (35.61); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.35 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃CH₂), 2.85 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₃CH₂), 7.58 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.80 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 8.22 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 9.08 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 12.40 (CH₃), 31.26 (CH₂-CH₃); 88.89 (C-3), 116.09 (CN), 118.83 (C-7), 127.29 (C-9), 128.85 (C-8), 141.64 (C-6), 152.69 (C-2), 157.41 (C-9a), 174.82 (C=O).

3-cyano-4H-4-oxo-2-phénylpyrido [1, 2-a] pyrimidine 3d

solide F = 213 °C, rdt = 52.6 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CN}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O(lactame)}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; masse: M⁺. 247 (%), C₁₅H₉N₃O), 219 (100), 207 (15.94), 192 (2.55), 168 (1.85); RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.40 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.60 (m, 3H, Ph), 7.90 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 8.00 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 8.10 (m, 2H, Ph), 9.18 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 88.14 (C-3), 115.82 (CN), 117.52 (C-7), 127.21 (C-9), 128.71 (C-8), 136.05 (C-1'), 139.79 (C-6), 151.18 (C-2), 157.5 (C-9a), 167.45 (CO), 128, 129.06 et 131.65 (C-2', C-3', C-4', C-5' et C-6').

3-éthoxycarbonyl-4H-2-méthyl-4-oxopyrido [1, 2-a] pyrimidine 3f

solide F = 58 °C, rdt = 68 %

I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{CO ester}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO lactame}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$; masse: M⁺. 232 (82.25 %, C₁₂H₁₂N₂O₃), 204 (10.06), 187 (100), 186 (61.52), 160 (85.67), 159 (60.04), 132 (94.97); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.40 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 2.60 (s, 3H, CH₃C=C), 4.43 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 7.25 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.60 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 7.85 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 9.10 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C

(CDCl₃): δ 14.27 (CH₃-CH₂O), 23.86 (CH₃-C=), 61.43 (CH₂-CH₂-O), 109.07 (C-3), 116.03 (C-7), 125.97 (C-9), 127.82 (C-8), 137.81 (C-6), 150.39 (C-2), 155.28 (C-9a), 164.63 (-CO₂Et), 166.11 (C=O en 4).

3-éthoxycarbonyl -4H-4-oxo-2-phénylpyrido [1, 2-a] pyrimidine 3g

solide F = 113 °C, rdt = 40.8 %

I.R. (CCl₄) : νCO ester = 1740 cm⁻¹, νCO lactame = 1685 cm⁻¹; masse: M⁺. 294 (59.13 %, C₁₇H₁₄N₂O₃), 265 (15.74), 249 (33.65), 237 (11.17), 222 (16.84), 194 (100), 181 (21.16); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.10 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 4.20 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂O), 7.25 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.48 (m, 3H, CH en 3', 4' et 5'), 7.70 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 7.80 (m, 2H, CH en 2' et 6'), 7.85 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 9.10 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 13.58 (CH₃-CH₂-O), 61.35 (CH₃-CH₂-O), 109.2 (C-3), 116.09 (C-7), 126.58 (C-9), 137.48 (C-6), 138.2 (C-1'), 150.31 (C-2), 155.76 (C-9a), 162.38 (COOEt), 165.94 (CO en 4), 127.59 (C-8), 128.09, 128.27, 129.54, 129.85 (C-2', C-3', C-4', C-5' et C-6').

Méthode générale de synthèse de 4-iminopyrido [1,2-a] pyrimidines 4h-k

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 10⁻² mole de 2-aminopyridine, 10⁻² mole d'éthoxyalkylidène (**1h**, **1i**, **1j** ou **1k**) et 10 ml d'acétonitrile ou de xylène . La solution est chauffée pendant quelques heures jusqu'à disparition de l'amine de départ suivie par C.C.M. Elle est ensuite concentrée à chaud puis le solide obtenu est chromatographié sur colonne de silice.

3-cyano -4H-4-iminopyrido [1, 2-a] pyrimidine 4h

solide F = 160 °C, rdt = 40 %

I.R. (CCl₄) : νCN = 2220 cm⁻¹, νC=N = 1630 cm⁻¹; masse: M⁺. 170 (100 %, C₉H₆N₄), 144 (93.59), 143 (67.12); RMN ¹H (CDCl₃): δ 7.25 (qd, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, J_{7,8} = 8 Hz, H-7), 7.50 (s large, 1H, =NH), 7.60 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 7.88 (qd, 1H, J_{8,9} = 5 Hz, J_{7,8} = 8 Hz, H-8), 8.10 (s, 1H, H-2), 9.40 (dd, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, J_{6,8} = 1 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 89.82 (C-3), 116.16 (CN), 116.71 (C-7), 126.61 (C-9), 129.25 (C-8), 139.42 (C-6), 154.80 (C-2) , 152.58 (C-9a et C=NH en 4).

3-cyano-4H-2-méthyl-4-iminopyrido [1, 2-a] pyrimidine 4i

solide F = 200 °C, rdt = 60 %

I.R. (CCl₄) : νCN = 2220 cm⁻¹, νC=N = 1630 cm⁻¹; masse: M⁺. 184 (72.26 %, C₁₀H₈N₄), 157 (100), 119 (8.92), 78 (93.4), 51 (47.73); RMN ¹H (CDCl₃): δ 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.15 (td, 1H, J_{7,9} = 5 Hz, J_{7,8,9} = 8 Hz, H-7), 7.35 (s large, 1H, =NH), 7.48 (d, 1H, J_{8,9} = 8 Hz, H-9), 7.84 (td, 1H, J_{6,7,8} = 8 Hz, J_{6,8} = 2 Hz, H-8), 9.30 (d, 1H, J_{6,7} = 5 Hz, H-6); RMN ¹³C (CDCl₃):

δ 23.75 ($\underline{\text{CH}_3}$), 88.22 (C-3), 115.79 (C-7), 116.34 ($\underline{\text{CN}}$), 125.73 (C-9), 128.83 (C-8), 139.13 (C-6), 150.91 ($\underline{\text{C=NH}}$ 4), 152.76 (C-9a), 165.08 (C-2).

2-éthyl-3cyano-4H-4-iminopyrido [1, 2-a] pyrimidine 4j

solide F = 122 °C, rdt = 40 %

I.R. (CCl_4) : $\nu_{\text{CN}} = 2215 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1630 \text{ cm}^{-1}$; masse: M^+ . 198 (100 %, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4$), 197 (58.56), 183 (13.18), 170 (95.25), 157 (17.93); RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.35 (t, 1H, J = 7 Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 2.85 (q, 2H, J = 7 Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$), 7.15 (td, 1H, $J_{7,9} = 5 \text{ Hz}$, $J_{7,8,9} = 8 \text{ Hz}$, H-7), 7.37 (s large, 1H, $=\underline{\text{NH}}$), 7.50 (d, 1H, $J_{8,9} = 8 \text{ Hz}$, H-9), 7.80 (td, 1H, $J_{6,7,8} = 8 \text{ Hz}$, $J_{6,8} = 2 \text{ Hz}$, H-8), 9.30 (d, 1H, $J_{6,7} = 5 \text{ Hz}$, H-6); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 12.49 ($\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}$), 30.76 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}_2}$), 87.52 (C-3), 115.88 (C-7), 116.41 ($\underline{\text{CN}}$), 126.13 (C-9), 128.98 (C-8), 139.10 (C-6), 151.45 ($\underline{\text{C=NH}}$ - 4), 153.28 (C-9a), 170.07 (C-2).

3-cyano-4H-4-imino-2-phénylpyrido [1, 2-a] pyrimidine 4k

solide F = 211 °C, rdt = 36 %

I.R. (CCl_4) : $\nu_{\text{CN}} = 2210 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1675 \text{ et } 1640 \text{ cm}^{-1}$; masse: M^+ . 246 (100 %, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$), 219 (93.70), 78 (77.47), 65 (11.83), 51 (49.07); RMN ^1H (CDCl_3): δ 7.18 (td, 1 H, $J_{7,9} = 5 \text{ Hz}$, $J_{7,8,9} = 8 \text{ Hz}$, H-7), 7.15 (m, 3H, Ph), 7.60 (d, 1H, $J_{8,9} = 8 \text{ Hz}$, H-9), 7.65 (s large, 1H, $=\underline{\text{NH}}$), 7.85 (td, 1H, $J_{6,7,8} = 8 \text{ Hz}$, $J_{6,8} = 2 \text{ Hz}$, H-8), 7.98 (m, 2H, Ph), 9.38 (d, 1H, $J_{6,7} = 5 \text{ Hz}$, H-6); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 86.30 (C-3), 116.07 (C-7), 117.19 ($\underline{\text{CN}}$), 126.52 (C-9), 130.99 (C-8), 136.18 (C-1'), 139.19 (C-6), 151.06 ($\underline{\text{C=N}}$ en 4), 153.67 (C-9a), 163.02 (C-2), 128.47, 128.48 et 128.89 (C-2', C-3', C-4', C-5' et C-6').

RÉFÉRENCES

- [1] R. J. Sundberg, D. J. Dahlhausen, G. Manukumar, B. Mavunkal, A. Biswas, V. Srinivasan, F. King Jr. et P. Waid, *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, 25, 129.
- [2] T. Kondo, S. Kotachi, S. I. Ogino et Y. Watanabe, *Chem. Letters*, **1993**, 1317.
- [3] E. Abignente et P. De Capraiiis, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1875.
- [4] I. Hermecz, A. Horvath, L. Vasvari-Debreczy et Z. Meszaros, *Synthesis*, **1984**, 152.
- [5] I. Hermecz, Z. Meszaros, L. Vasvari-Debreczy, G. Horvath et M. Pongor-Csakvari, *Chem. Soc. Perkin I*, **1977**, 789.
- [6] O. S. Wolfbeis, *Chem. Ber.*, **1977**, 110, 2480.
- [7] E. Kretchmar, *Pharmazie*, **1980**, 35, 253.
- [8] T. H. Althius, P. F. Moore et H. J. Hess, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 44.
- [9] L. V. G. Nargund, Y. S. R. Reddy et J. Robin, *Indian Drugs*, **1991**, 29 (1), 45.
- [10] G. B. Okide, *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, 29, 1551.
- [11] N. Kanji, N. Akira, M. Toshiharu, Z. Yoshifumi, I. Hiroyuki, *Chem. Abstr.*, **1977**, 87, 117897k.
- [12] J. Matsumoto et J. Minami, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 74.
- [13] N. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 761.
- [14] G. L. Anderson, J. L. Shim et A. D. Broom, *J. Org. Chem.*, **1976**, 40, 1095.
- [15] H. Ogura et M. Sakaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 20, 2014.
- [16] E. M. Grivsky, S. Lee, C. W. Sigel, D. S. Duch et C. A. Nichol, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 327.
- [17] M. Balogh, I. Hermecz, I. Szilagyi et Z. Meszaros, *Heterocycles*, **1983**, 20 (6), 1083.

- [18] P. L. Ferrarini, C. Mori, O. Livi, G. Biagi et A. M. Marini, *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 20 (4), 1053.
- [19] J. Urbanski et M. B. Manek, *Pol. J. Chem.*, **1983**, 57, 607.
- [20] F.C. Ye, B.C. Chen et X. Huang, *Synthesis*, **1989**, 317.
- [21] M. Shur et S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 15.
- [22] H. Antaki, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 1371.
- [23] M. Kuenstlinger et E. Breitmaier, *Synthesis*, **1983**, 44.
- [24] O. Yoshihisa, K. Yoshihisa, T. Kanamane, T. Atsuchi, U. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, 22, 243.
- [25] M. Nishimura, K. Ito, M. Tsurushima et N. Inoue, *Chem. Abstr.*, **1965**, 62, 10344d.
- [26] S. Ratton, *Chem. Abstr.*, **1988**, 108, 166985y.
- [27] Anderson et Seeger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 340.
- [28] A. Richardson, Jr., F. J. Mc Carty, *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 1203.
- [29] D. F. Taber, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1351.
- [30] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.