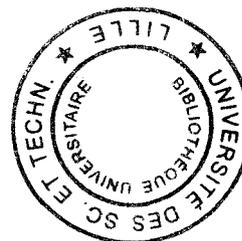


THESE

présentée



DEVANT L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Frédéric LEROY

SYNTHESE DE

1,3,2-DIOXAPHOSPHININO[M,N-X]PYRIDINES

ET DE

PYRIDO[M,N-X][1,3,2]OXAZAPHOSPHININES

Soutenue le 21 Février 1998 devant la Commission d'Examen

M. COUTURIER D., Président, Professeur à l'USTL

M. BLONDEAU D., Directeur de thèse, Professeur à l'USTL

M. MEROUR J.Y., Rapporteur, Professeur à l'université d'Orléans.

M. BOUCHU D., Rapporteur, Maître de Conférences à l'université Claude Bernard de Lyon.

M. GRANDCLAUDON P., Membre, Professeur à l'ENSCL.

M^{me} BIGAN M., Membre, Maître de Conférences à l'USTL.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique et d'Environnement de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur Blondeau, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'aide qu'il m'a apportée, tant d'un point de vue technique que scientifique.

Je remercie vivement Messieurs Bouchu, Merour, Couturier et Grandclaudon de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury, ainsi que M^{me} Bigan, qui m'a de plus aidé tout au long de cette thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur Watkin pour les nombreux "dépannages RMN", ainsi que Monsieur Ricart pour avoir bien voulu me consacrer une partie de son temps précieux pour la prise des spectres de masse !

D'un point de vue plus personnel, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à Amadéo, Chérif, Guy, Jacqueline, Jean-Paul, Henri, Clarisse, Yves, Philippe, Christophe, Olivier, Sophie, Lucien, Jacques, Guillaume (x 2), Malika, Jean-Noël, Mireille, Stéphane (x 2), Arnaud, Béa, Véro, ... (j'espère que les omis voudront bien me pardonner !). Bien entendu, je remercie également ma femme pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail et plus particulièrement pour m'avoir supporté durant cette dernière phase intense de rédaction !

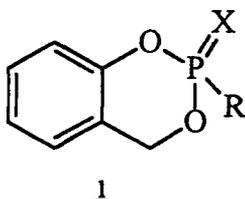
SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
1^{ÈRE} PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES, SYNTHÈSES ENVISAGÉES ET NOMENCLATURE	9
A. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES ET SYNTHÈSES ENVISAGÉES	11
B. NOMENCLATURE	15
2^{ÈME} PARTIE : SYNTHÈSE DES DIOXAPHOSPHININOPYRIDINES	19
A. SYNTHÈSE DES ORTHO-(HYDROXYMÉTHYL)PYRIDINOLS	21
1) <u>Synthèse de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols</u>	21
2) <u>Synthèse de 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols</u>	24
3) <u>Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ols</u>	31
4) <u>Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ols</u>	34
B. SYNTHÈSES DES DIOXAPHOSPHININOPYRIDINES	42
I. <i>Méthode de synthèse envisagée</i>	42
II. <i>Résultats</i>	44
1) <u>Condensations avec les 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols</u>	44
2) <u>Condensations avec les 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols</u>	46
3) <u>Condensations avec le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol</u>	48
4) <u>Condensations avec le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol</u>	51
III. <i>Etude structurale des 2-méthoxydioxaphosphininopyridines</i>	52
1) <u>Résonance Magnétique Nucléaire</u>	52
2) <u>Infrarouge</u>	60
3) <u>Spectrométrie de Masse</u>	62
C. 1 ^{ÈRE} PARTIE EXPÉRIMENTALE	65
1) <u>Synthèse des 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols</u>	69
2) <u>Synthèse du 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol</u>	72
3) <u>Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol</u>	77
4) <u>Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol</u>	82
5) <u>Condensations avec les dichlorophosphates</u>	91
3^{ÈME} PARTIE : SYNTHÈSE DES PYRIDOXAZAPHOSPHININES	99
A. SYNTHÈSE DES ORTHO-(AMINOMÉTHYL)PYRIDIN-3-OLS	101
I. <i>Synthèse des amines primaires</i>	101
1) <u>Synthèse du 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol</u>	101
2) <u>Synthèse du 4-(aminométhyl)pyridin-3-ol</u>	105
II. <i>Synthèse d'amines substituées</i>	111
1) <u>Synthèse du 2-[(benzylamino)méthyl]pyridin-3-ol</u>	111

2) Synthèse du 4-[(benzylamino)méthyl]pyridin-3-ol.....	113
B. CONDENSATIONS DES ORTHO-(AMINOMÉTHYL)PYRIDINOLS SUR LES DICHLOROPHOSPHATES.....	114
<i>I. Méthode de synthèse envisagée.....</i>	<i>114</i>
<i>II. Résultats.....</i>	<i>116</i>
1) <u>Condensations à partir des amines primaires.....</u>	116
2) <u>Condensations à partir des amines secondaires.....</u>	119
3) <u>Essai de condensation à partir du (4-amino-3-pyridyl)méthanol.....</u>	120
<i>III. Etude structurale.....</i>	<i>121</i>
1) <u>Résonance Magnétique Nucléaire.....</u>	121
2) <u>Infrarouge.....</u>	132
3) <u>Spectrométrie de Masse.....</u>	135
C. 2^{ÈME} PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	137
<i>I. Synthèse des amino-alcools.....</i>	<i>139</i>
1) <u>ortho-(aminométhyl)pyridinols non substitués.....</u>	139
2) <u>ortho-(aminométhyl)pyridinols benzylés.....</u>	143
<i>II. Synthèse des pyridoxazaphosphinines.....</i>	<i>150</i>
1) <u>à partir des ortho-(aminométhyl)pyridinols non substitués.....</u>	150
2) <u>à partir des ortho-(aminométhyl)pyridinols N-benzylés.....</u>	158
4^{ÈME} PARTIE : SYNTHÈSE DES PERHYDRO-PYRIDOXAZAPHOSPHININES.....	167
A. ESSAIS DE RÉDUCTION CATALYTIQUE DES PYRIDOXAZAPHOSPHININES.....	170
B. SYNTHÈSE PASSANT PAR LES AMINO-ALCOOLS PIPÉRIDINIQUES.....	172
C. 3 ^{ÈME} PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	179
CONCLUSION.....	185
ANNEXES.....	189
Annexe 1 : Nomenclature.....	190
Annexe 2 : Analyse des spectres de type "ABX".....	192
Annexe 3 : Abréviations utilisées.....	195
BIBLIOGRAPHIE.....	197

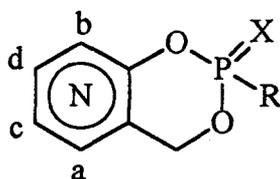
Introduction

Dans le cadre des recherches engagées par notre laboratoire sur les hétérocycles fusionnés, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues du Salioxon ($\underline{1}$: X=O, R=OMe) et de son homologue le Salithion ($\underline{1}$: X=S, R=OMe), qui possèdent des propriétés insecticides, en particulier contre la mouche domestique. Leur structure résulte de l'accolement d'un cycle benzénique à un cycle phosphoré à six chaînons (C6-C3O2P) :



Les analogues hétérocycliques de ce type de structure en série pyridinique (C5N-C3O2P : dioxaphosphininopyridines) sont quant à eux relativement peu connus :

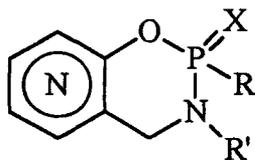
Une seule série de composés apparentés a été étudiée (l'azote étant placé en position 'a' dans le motif suivant) :



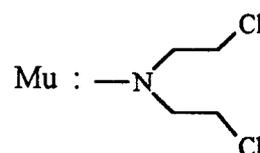
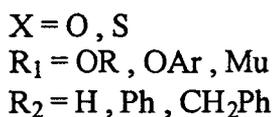
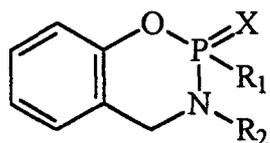
Les activités biologiques de ces composés ont été établies, montrant d'intéressantes propriétés insecticides, fongicides, acaricides ou bactéricides.

Nous nous sommes donc proposé d'étudier les synthèses permettant d'accéder aux trois autres séries envisageables (l'azote étant positionné en b, c ou d dans le schéma précédent).

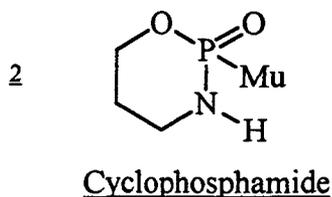
Il nous a ensuite paru intéressant d'étendre notre étude aux analogues bicycliques en série C5N-C3NOP (pyridoxazaphosphinines) inconnus à ce jour :



Cette structure s'apparente alors non seulement à celles des séries précédentes, mais également à celles de composés étudiés pour leurs propriétés anticancéreuses (C6-C3NOP : benzoxazaphosphines) :



Dans le cas particulier où R = Mu, nous obtenons des analogues du cyclophosphamide 2, qui est un agent largement utilisé en chimiothérapie.



Des dérivés bicycliques perhydrogénés du cyclophosphamide ont également été étudiés. Nous pourrions donc étendre l'analogie avec ces composés par l'hydrogénation du cycle pyridinique des pyridoxazaphosphinines.

L'objectif de notre travail a donc été de rechercher une méthode d'accès commode aux dioxaphosphininopyridines généralisable aux pyridoxazaphosphinines, ces dernières pouvant être hydrogénées par la suite. Nous pouvons ainsi escompter parvenir à une gamme de composés possédant diverses activités biologiques.

Notre exposé comprendra les parties suivantes :

- I Rappels bibliographiques et synthèses envisagées
- II Synthèse des dioxaphosphininopyridines
- III Synthèse des pyridoxazaphosphinines
- IV Synthèse des perhydro-pyridoxazaphosphinines
- V Conclusion

1^{ère} Partie

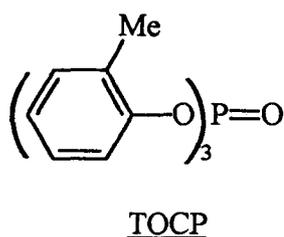
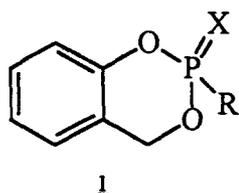
Rappels bibliographiques

et

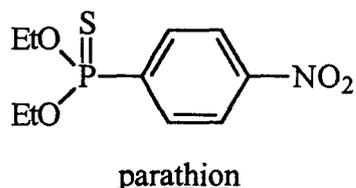
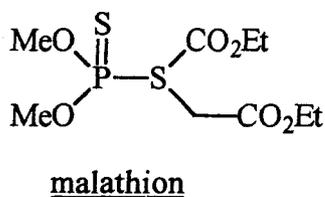
synthèses envisagées

A. Rappels bibliographiques et synthèses envisagées

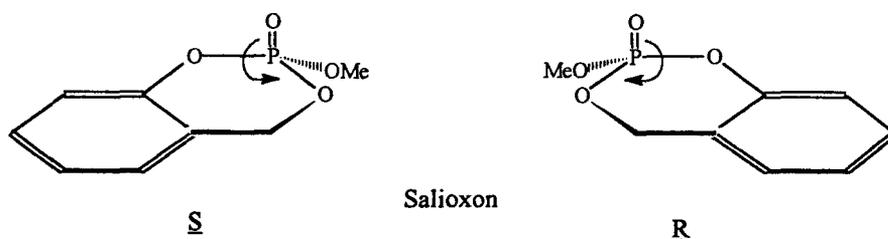
Le Salioxon (**1a** : X=O, R=OMe → 2-méthoxy-4H-2λ⁵-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-one) et son homologue le Salithion (**1b** : X=S, R=OMe → 2-méthoxy-4H-1,3,2-2λ⁵-benzodioxaphosphinin-2-thione) possèdent tous deux des propriétés insecticides, en particulier contre la mouche domestique¹.



C'est à la suite de recherches sur les métabolites du tri-ortho-crésyl-phosphate (TOCP), rendu responsable d'importantes intoxications alimentaires (en 1930 avec une boisson alcoolisée, le "Jamaïca Ginger", puis en 1958 avec une huile alimentaire) que Eto et coll.² découvrirent les propriétés du Salioxon (1961). Ce phosphate cyclique dérivé de la saligénine s'avérait en effet posséder des propriétés insecticides comparables à celles du malathion ou du parathion, tout en étant beaucoup moins toxique envers les mammifères.



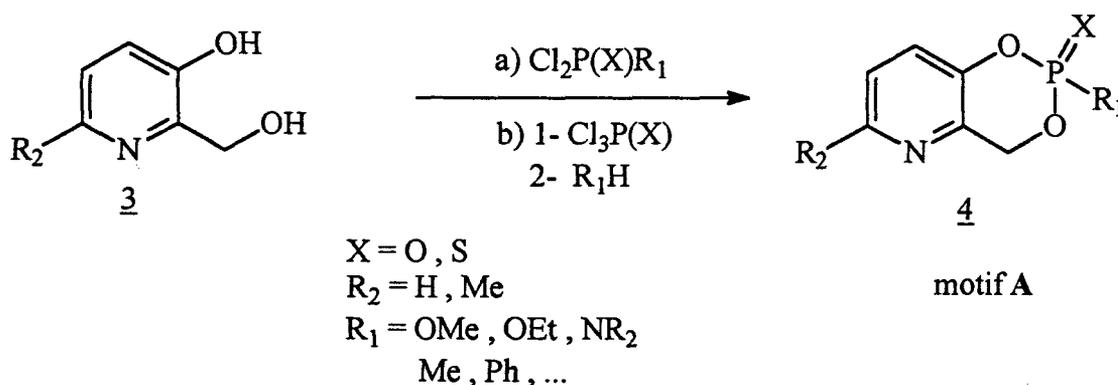
Notons que suite à la chiralité portée par le phosphore tétravalent, les composés du type **1** peuvent se présenter sous deux formes énantiomériques (R et S), qui possèdent des activités plus ou moins spécifiques envers différentes espèces d'insectes³.



Devant l'intérêt de tels produits, une large gamme d'analogues a été synthétisée. Deux brevets ont été déposés, l'un par Pillon et Ducret⁴ (1971), l'autre par Ruefenacht et Kurt⁵ (1971), sur la préparation de composés apparentés en série pyridinique (4 → motif A), possédant des activités virucides, bactéricides, fongicides, nématocides et acaricides. Ceux-ci sont obtenus à partir du 2-hydroxyméthylpyridin-3-ol (3 : R₂=H) ou de son dérivé méthylé (3 : R₂=Me) :

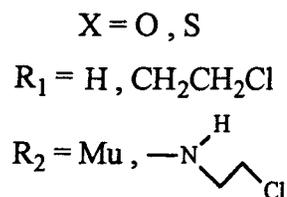
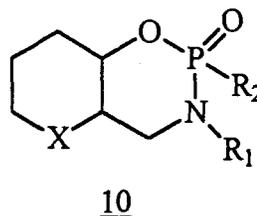
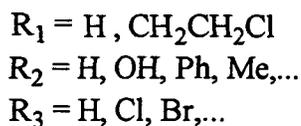
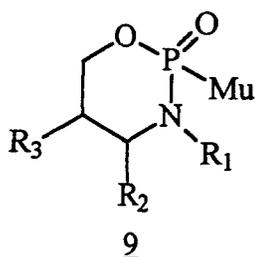
- (a) soit par une méthode directe consistant à opposer les ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols 3 avec divers produits dichlorophosphorés (phosphates, thiophosphates, phosphonates, thiophosphonates),

- (b) soit par condensation de 3 avec l'oxychlorure de phosphore ou le sulfochlorure de phosphore, suivie d'une réaction avec divers alcools, thiols ou amines :

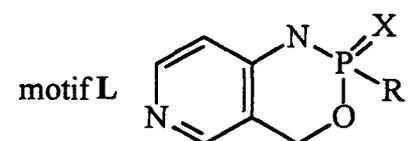
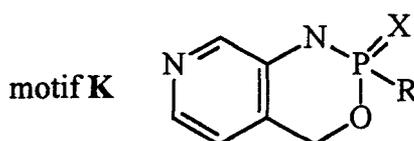
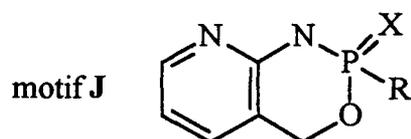
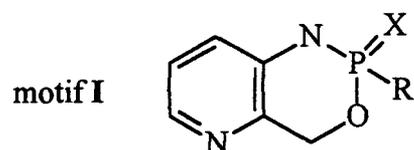
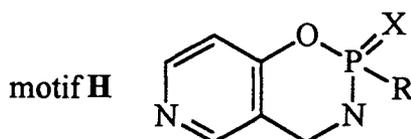
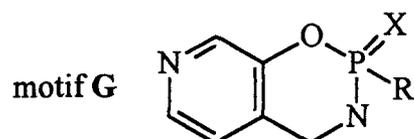
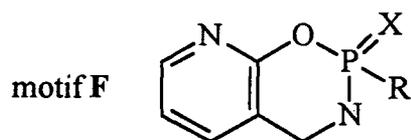
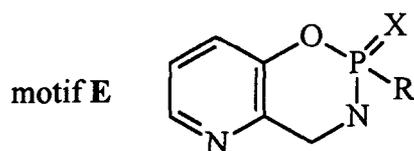


Il nous a donc paru intéressant d'étendre cette famille de composés de type dioxaphosphinopyridines, au départ des trois autres ortho-hydroxyméthylpyridinols :

Certains traitent en particulier de la synthèse d'autres analogues phosphorylés cycliques du "gaz moutarde" (di(chloroéthyl)amine \rightarrow Mu-H). Cet agent agit en effet en tant qu'inhibiteur de production de lymphocytes, et a été utilisé comme arme chimique pendant la première guerre mondiale. Ces propriétés à l'état libre sont cependant difficilement maîtrisables en chimiothérapie en raison de sa forte toxicité et de sa faible sélectivité pour les tissus cancéreux. Plusieurs composés susceptibles d'agir comme "transporteurs" du radical 'Mu' ont donc été étudiés, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec des dérivés phosphorylés de type cyclophosphamide. Plusieurs analogues (entre autres les composés 6 à 10) ont donc été élaborés en vue d'obtenir des produits moins nocifs, tout en affinant les spécificités pour les tissus cancéreux.



L'élargissement de notre thème de recherche s'est donc porté sur l'extension de la famille de produits bicycliques existant en série benzénique à la série pyridinique, encore inconnue à ce jour. Nous pouvons alors escompter aboutir à huit squelettes de base de type 1,3,2-oxazaphosphininopyridine (C3NOP-C5N) :

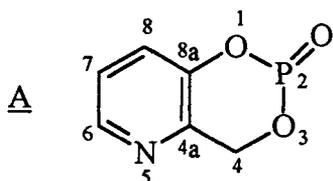


Nous nous sommes cependant limité à l'étude des composés de motifs E à H qui présentent une plus grande analogie avec les produits existant en série benzénique, où l'oxygène est lié au cycle aromatique.

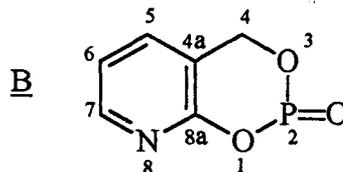
Enfin, nous nous sommes intéressé à la préparation d'analogues de composés du type 10, synthétisés en vue d'obtenir des analogues "préactivés" du cyclophosphamide¹⁰. Nous pouvons en effet envisager la réduction du cycle pyridinique des composés de structure E à L, devant conduire à des dérivés de 10, où le motif du cyclophosphamide serait accolé à un cycle pipéridinique.

B. Nomenclature

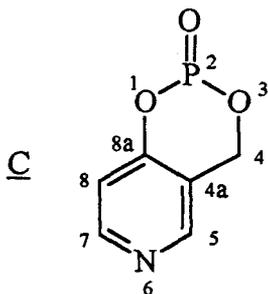
La nomenclature utilisée dans cet ouvrage découle des règles établies par l'I.U.P.A.C., résumées dans l'ouvrage "Dénomination Chimique"¹¹. Quelques principes utilisés sont exposés dans l'annexe 1. Nous n'indiquons dans cette partie que les nomenclatures et les numérotations des bicycles phosphorés dont nous envisageons la synthèse.

- série C5N-C3O2P :

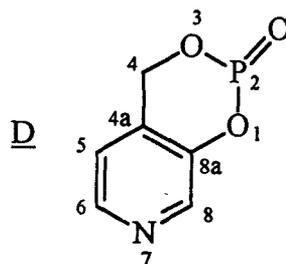
4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino
[5,4-b]pyridin-2-one



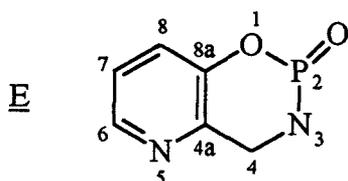
4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino
[4,5-b]pyridin-2-one



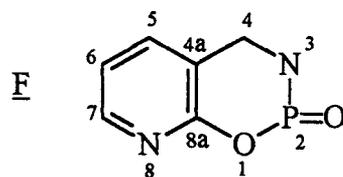
4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino
[5,4-c]pyridin-2-one



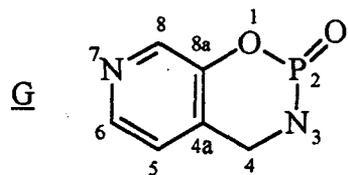
4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino
[4,5-c]pyridin-2-one

- série C5N-C3NOP :

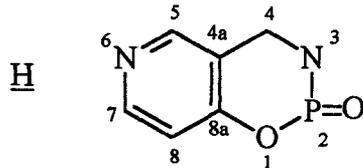
3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[2,3-e]
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one



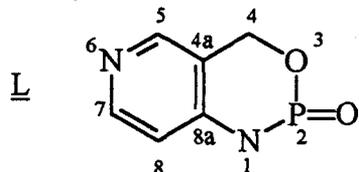
3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[3,2-e]
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one



3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[4,3-e]
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one



3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[3,4-e]
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one



1,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[4,3-d]
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one

La nomenclature des composés hydrogénés reste inchangée, le préfixe "perhydro" remplaçant simplement la partie indiquant les hydrogènes ajoutés (ex : E => perhydro-2λ⁵-pyrido[2,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one).

Pour des composés thiophosphorés, le suffixe 'one' est remplacé par 'thione'.

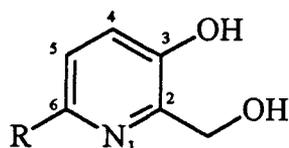
2^{ème} Partie

*Synthèse des
dioxaphosphininopyridines*

Pour effectuer la synthèse des dioxaphosphininopyridines, il nous a dans un premier temps fallu préparer les ortho-hydroxyméthylpyridinols. Ceux-ci seront ensuite condensés avec divers réactifs di- ou tri-chlorophosphorés. Comme nous l'avons souligné dans la première partie, quatre structures sont envisageables. Si l'intérêt de notre travail porte essentiellement sur la préparation des composés de structure nouvelle (motifs B, C et D), la synthèse de produits de structure connue (motif A) sera effectuée, afin de modéliser les modes opératoires et ainsi obtenir des composés de référence, en particulier en vue de l'obtention de données spectroscopiques (RMN, IR, Masse), absentes des brevets déposés par Pillon et Ducret⁴ et par Ruefenacht et Kurt⁵.

A. Synthèse des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols

1) Synthèse de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols



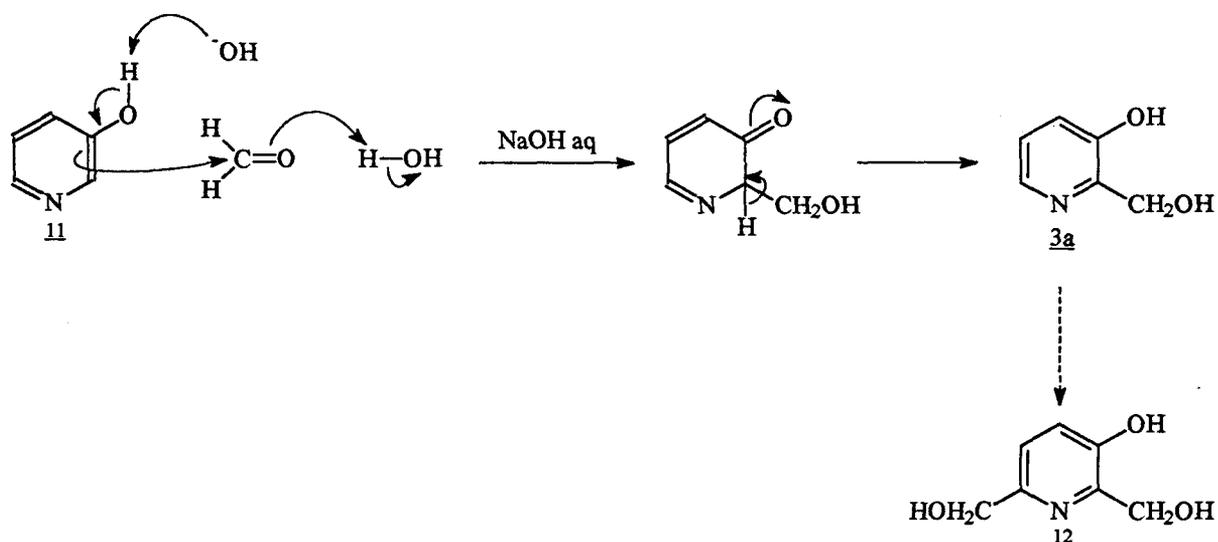
3a : R = H

3b : R = CH₃

Deux synthons de ce type sont utilisés dans les brevets déposés par Pillon et Ducret⁴ et par Ruefenacht et Kurt⁵ : le 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 3a sous sa forme chlorhydrate, et son dérivé 3b méthylié en position 6.

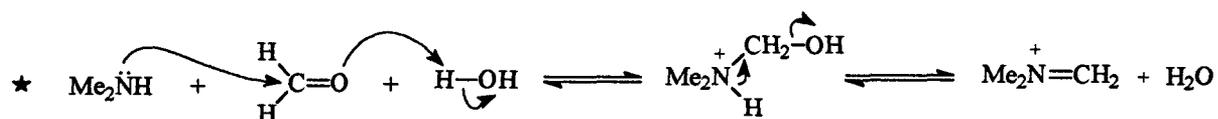
a) Synthèse du 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 3a

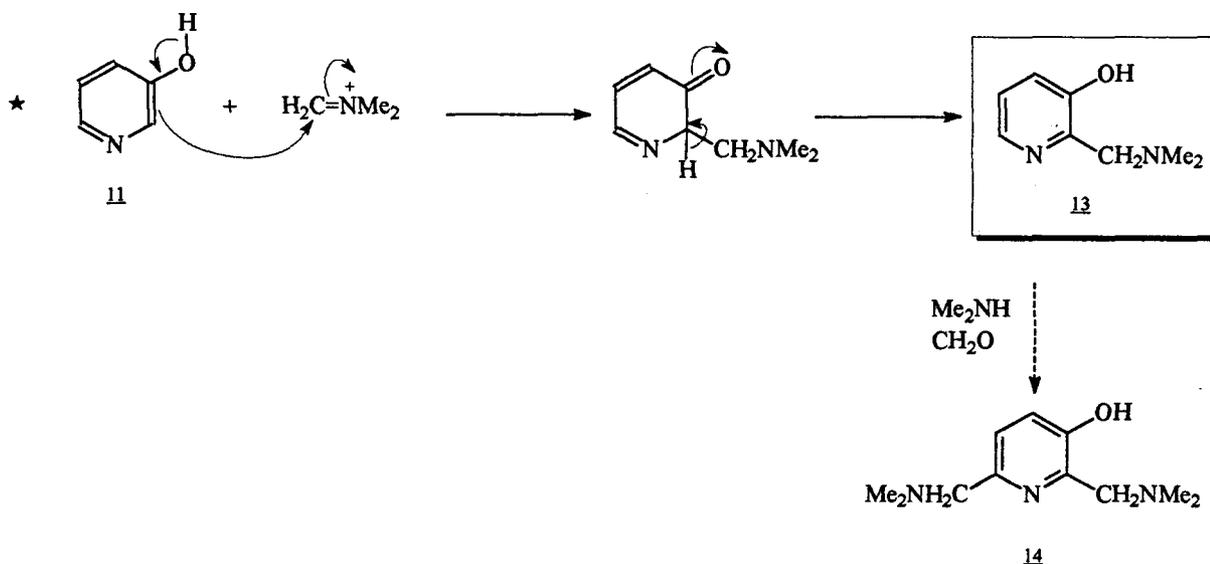
Le pyridine-diol 3a peut être préparé directement par hydroformylation du pyridin-3-ol 11 selon une méthode proposés par Heinert et Martell¹², selon le mécanisme suivant :



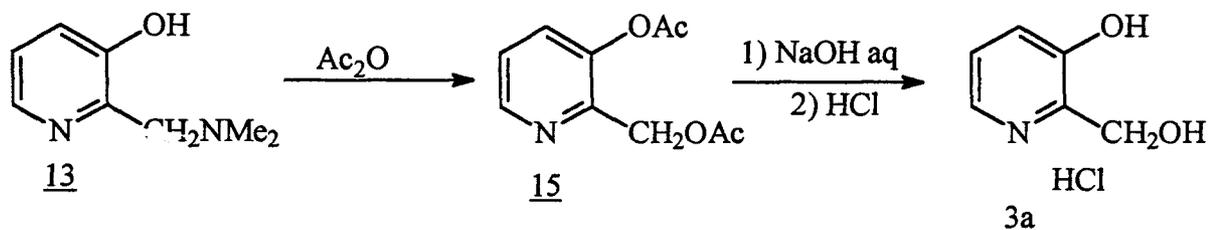
Toutefois, l'action du formol et de la soude sur 11 conduit à un mélange de produits di- et tri-substitués. En effet, les réactions électrophiles sur les pyridin-3-ols se font dans un ordre croissant de préférence en positions 2, 6, puis 4 sur le cycle pyridinique (en absence d'influences stériques)^{13a}, et il s'avère impossible d'éviter la formation du composé di-hydroformylé en positions 2 et 6. La séparation du triol 12 ainsi obtenu est alors particulièrement fastidieuse, ce qui rend cette méthode peu attractive.

Nous avons préféré préparer le chlorhydrate de 3a en suivant la méthode de Déjardin et Lapierre¹⁴, qui préconisent le passage par une base de Mannich. Ceci n'empêche pas la formation du produit tri-substitué 14, mais sa séparation peut alors être effectuée par une simple distillation sous pression réduite, ses caractéristiques physiques étant suffisamment distinctes du composé di-substitué 13. Le schéma réactionnel est alors le suivant :



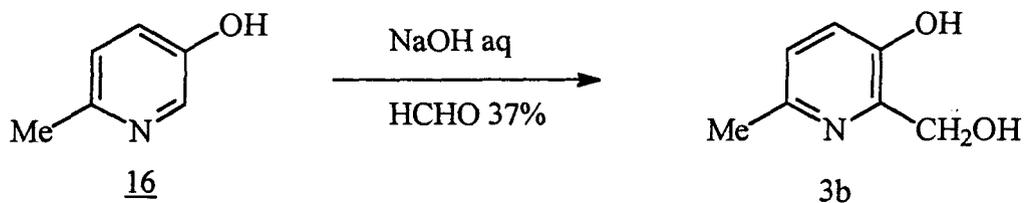


Le traitement du 2-[(diméthylamino)méthyl]pyridin-3-ol **13** par l'anhydride acétique donne le diacétate **15**, qui est hydrolysé en milieu alcalin, puis acidifié, permettant ainsi de récupérer le chlorhydrate de **3a**, avec un rendement de 42% par rapport au pyridin-3-ol **11**.

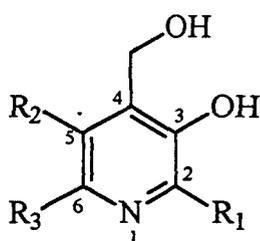


b) Synthèse du 2-(hydroxyméthyl)-6-méthylpyridin-3-ol **3b**

L'hydroformylation directe du 6-méthylpyridin-3-ol **16** est ici possible, une deuxième substitution ne pouvant se produire sur la position 6 bloquée par le méthyle (la position 4 étant quant à elle beaucoup moins réactive). Ainsi, en suivant le mode opératoire établi par Kato¹⁵, nous obtenons **3b** directement, avec un rendement de 30% :



2) Synthèse de 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols



17 : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{H}$

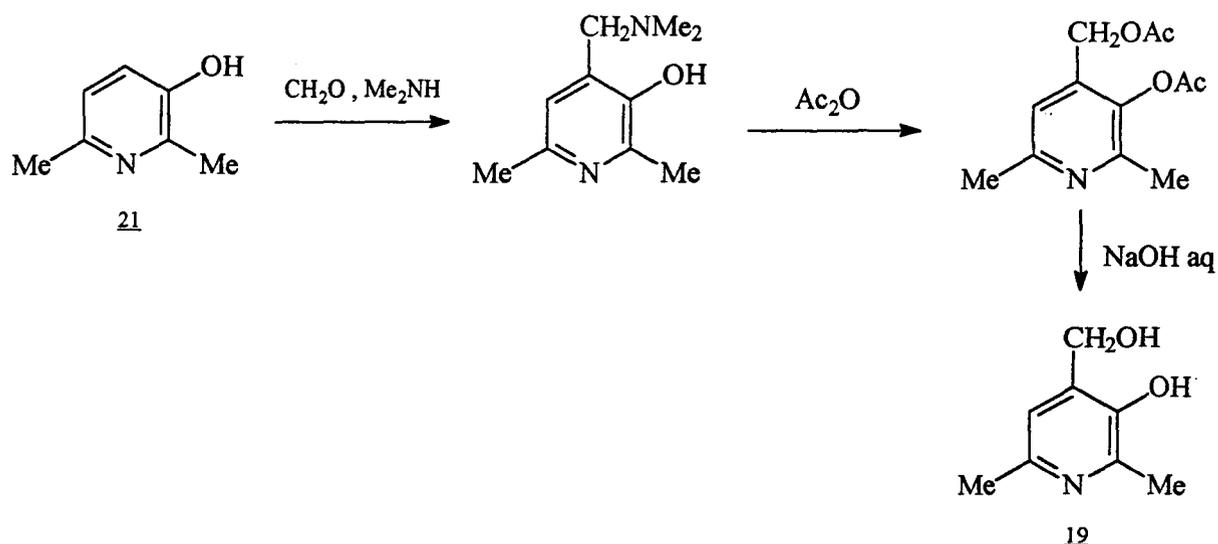
18 : $R_1, R_3 = \text{H}$; CH_3
 $R_2 = \text{OH}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{SH} \dots$

19 : $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$

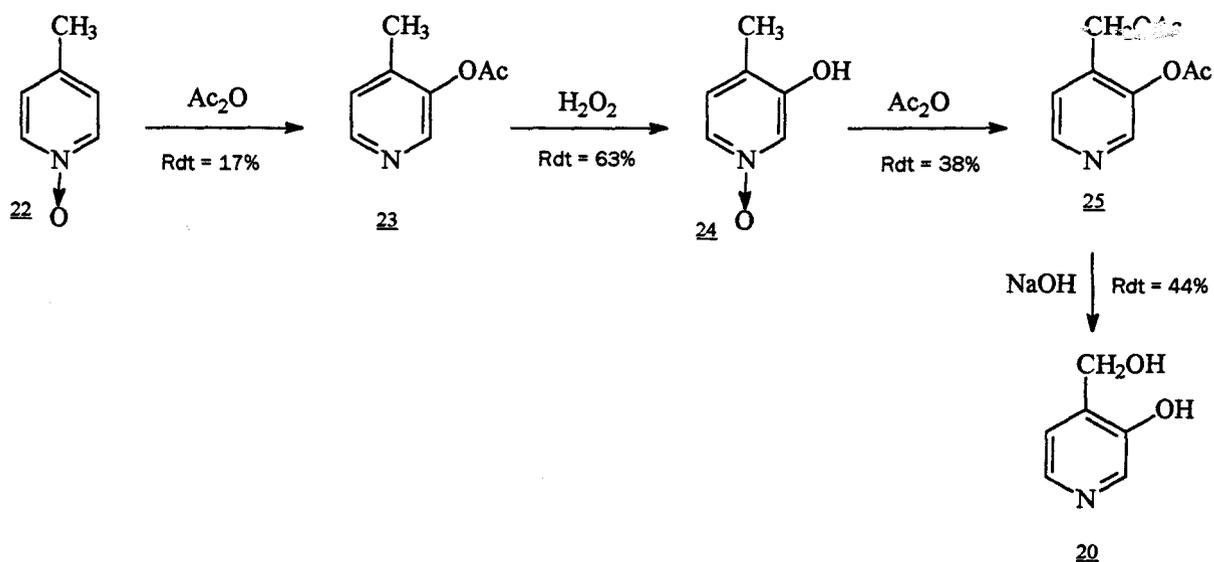
20 : $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

Plusieurs études traitant de la préparation de produits possédant la structure de ce pyridine-diol sont répertoriées dans la littérature. Il s'agit en général de travaux concernant la pyridoxine 17 (vitamine B6) ou certains de ses analogues (de structure 18)¹⁶. Ces composés possèdent une fonction supplémentaire indésirable sur le radical 'R₂' (de type alcool, amine ou thiol), qui peut induire des réactions parasites lors de la condensation ultérieure avec les réactifs di- ou tri-chlorophosphorés. Des essais de couplage seront néanmoins effectués sur la pyridoxine 17, qui est aisément accessible.

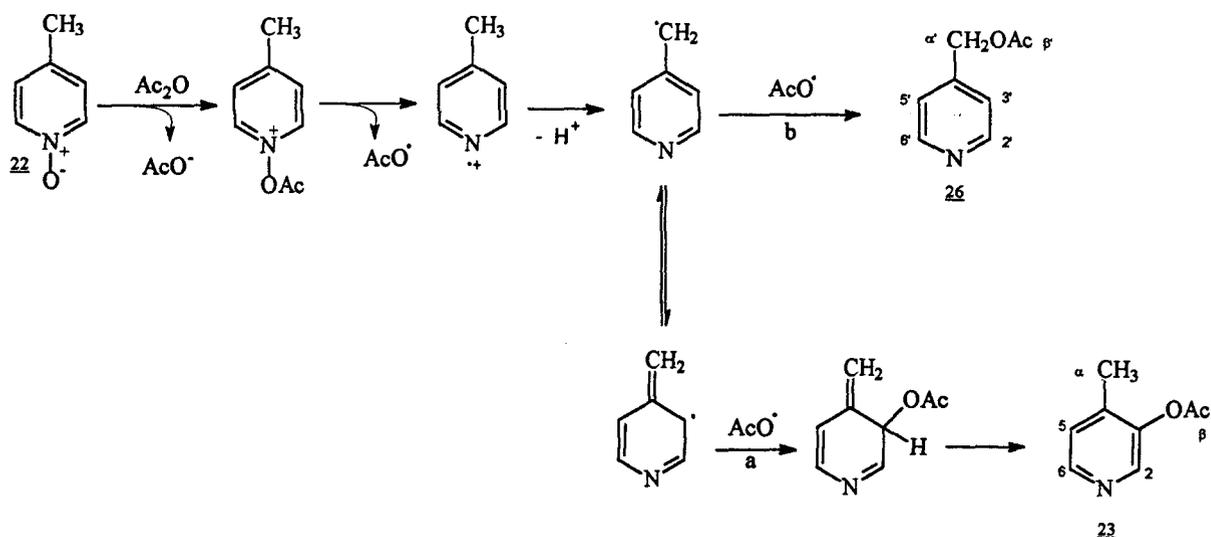
Quelques pyridine-diols diversement substitués, mais dépourvus de fonctions réactives supplémentaires, ont été préparés dans le but d'obtenir des analogues de la pyridoxine. La synthèse du 2,6-diméthyl-4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 19 a été réalisée par Smirnov¹⁷ et passe par la préparation d'une base de Mannich : à la différence des préparations des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols 3a et 3b, les positions 2 et 6 du 2,6-diméthylpyridon-3-ol 21 sont inaccessibles. Le rendement de la première étape reste cependant médiocre, en raison de la faible réactivité de la position 4^{13a} :



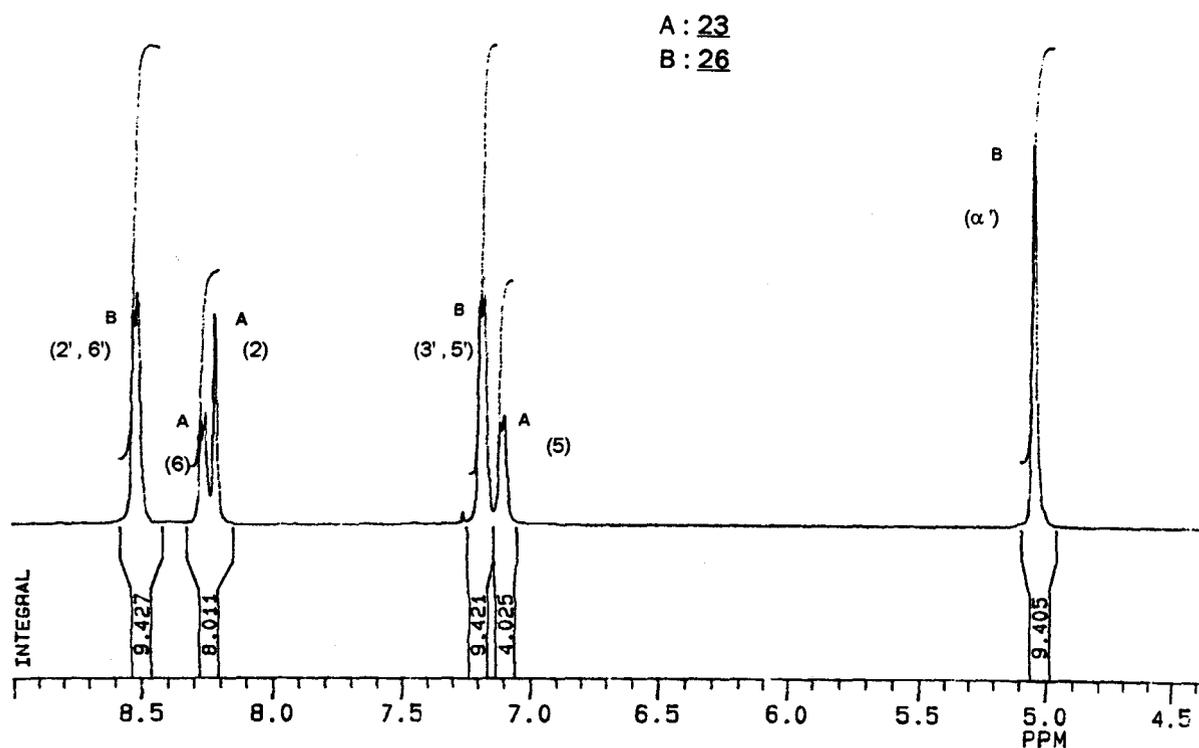
Nous avons finalement préféré synthétiser le composé de structure fondamentale 20. La méthode établie initialement par Heinert et Martell¹² au départ de l'isoquinoline, trop laborieuse (huit étapes, conditions rigoureuses, rendement total de 3%,...), a été délaissée au profit de celle proposée par O'Leary et Payne¹⁸. Bien que le rendement annoncé en 20 ne dépasse pas 2% par rapport au N-oxyde de 4-méthylpyridine 22, cette méthode s'avère plus simple à mettre en œuvre. Cette synthèse peut être effectuée à grande échelle, en raison de l'accessibilité des réactifs Elle se réalise en quatre étapes, selon le schéma suivant :



Le N-oxyde 22 traité par l'anhydride acétique fournit un mélange formé de deux acétates (23 et 26). En nous basant sur la réaction de l'anhydride acétique sur le N-oxyde de 2-picoline^{19a}, ce résultat peut s'expliquer par un mécanisme radicalaire, comme indiqué dans le schéma suivant :



La composition du mélange obtenu après distillation peut être déterminée à partir du spectre de résonance magnétique du proton. Les pourcentages relatifs sont facilement déduits par l'intégration du spectre. Si en raison de chevauchements, l'intégration relative des massifs attribués aux groupes méthyles (α , β , β') ne permettent pas de calculer correctement les proportions de **23** et **26**. Le calcul peut s'effectuer à partir des autres signaux :



L'acétate 26 présente deux doublets (faiblement dédoublés) à 8,61 ppm (H_2 et H_6) et 7,29 ppm (H_3 et H_5), ainsi qu'un singulet à 5,13 ppm (α'). L'acétate 23 fait apparaître un massif qui peut être intégré de 8,25 à 8,40 ppm (H_2 et H_6) ainsi qu'un doublet à 7,21 ppm (H_5).

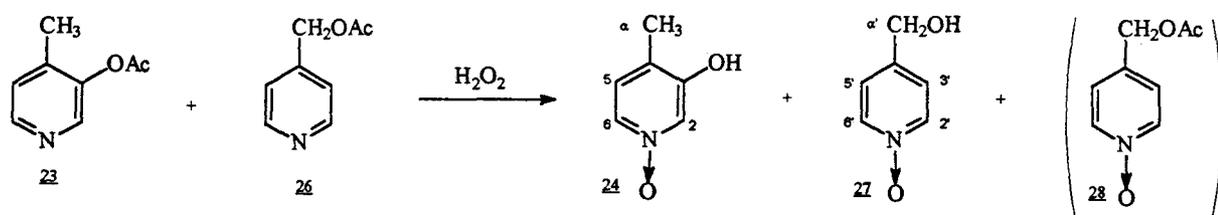
L'intégration de ces différents signaux nous permet donc de calculer la proportion des produits. Si I_X correspond à l'intégration du massif attribué à un proton X, et si I_N désigne l'intégration correspondant à un proton du composé N, nous avons alors :

$$- I_{26} = (I_{3,5}) / 2 = (I_{\alpha'}) / 2 = (I_{2,6}) / 2 \quad \text{et} \quad I_{23} = (I_{5,6}) / 2 = (I_2)$$

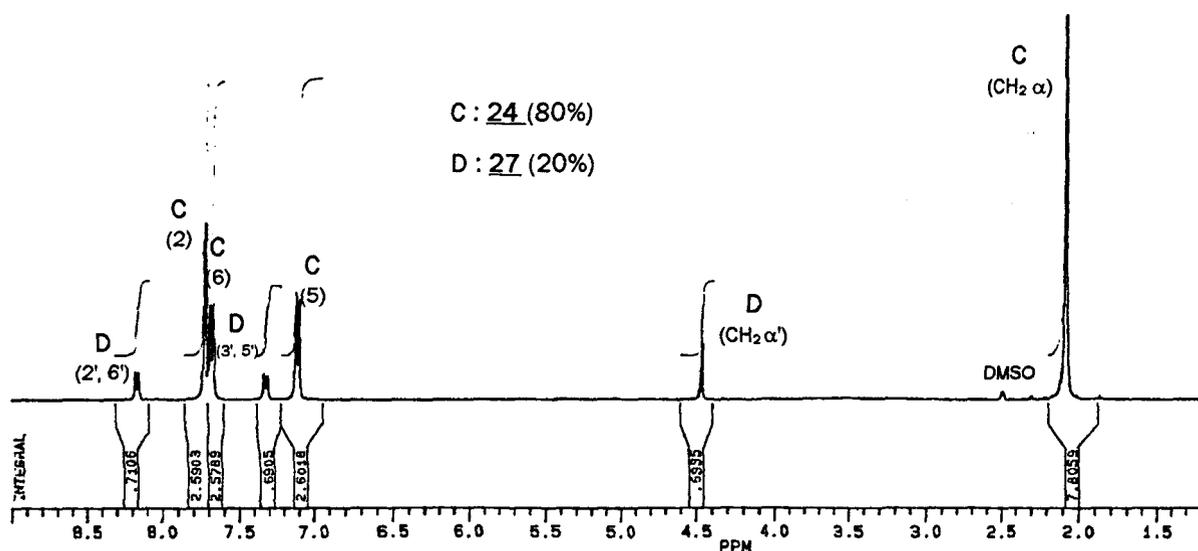
$$- \text{Composition du mélange : } [23] = I_{23} / (I_{23} + I_{26}) \quad \text{et} \quad [26] = I_{26} / (I_{26} + I_{23})$$

Les différentes réactions que nous avons effectuées conduisent à des proportions en 23 et 26 relativement invariables, respectivement égales à 45% et 55%.

Le traitement des acétates 23 et 26 par l'eau oxygénée conduit à la formation de N-oxydes, ainsi qu'à l'hydrolyse de la fonction acétate labile portée par 23. Toutefois, alors que O'Leary et Payne n'observent que la formation du pyridinol 24, le produit que nous avons isolé selon le mode opératoire établi par ces auteurs s'avère être pollué par le N-oxyde de (4-pyridyl)méthanol 27 :



Les solubilités bien différenciées du pyridinol 24 et de l'acétate 28 permettent de nous affranchir de ce dernier. Celui-ci est en effet soluble dans l'éther, alors que ce solvant entraîne la précipitation de 24. Le spectre de RMN 1H du produit obtenu après précipitation et lavage à l'acétone révèle cependant la présence du sous-produit pyridinique 27 :



Le N-oxyde 24 donne les signaux attendus : un singulet à 7,76 ppm (H_2), deux doublets à 7,72 (H_6) et 7,15 ppm (H_5) et un singulet à 2,12 ppm (CH_3). Le N-oxyde 27 est identifié par trois massifs de même intensité, dont deux doublets à 8,17 ppm ($H_{2'}$ et $H_{6'}$) et à 7,33 ppm ($H_{3'}$ et $H_{5'}$), et un singulet à 4,48 ppm ($CH_2 \alpha'$). L'intégration des différents massifs permet alors de déterminer la composition du mélange :

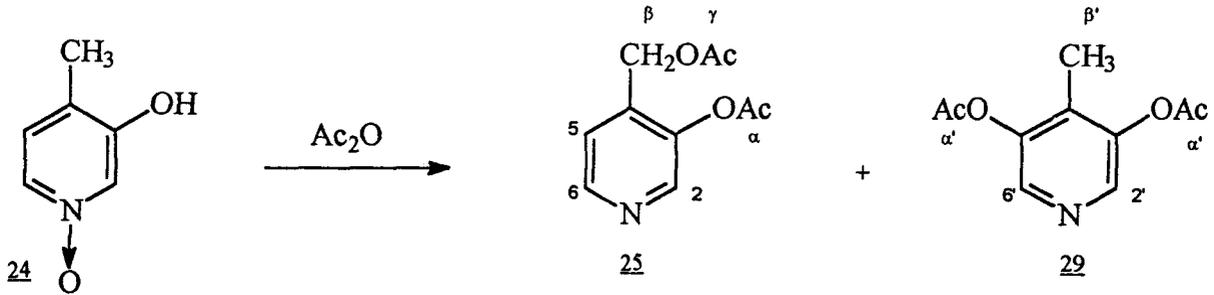
$$- I_{2',6'} = I_{3',5'} = I_{\alpha'} = 2 \times I_{27} \quad \text{et} \quad I_{CH_3} = 3 \times I_5 = 3 \times I_6 = 3 \times I_2 = 3 \times I_{24}$$

$$- \text{Composition du mélange : } [27] = I_{27} / (I_{24} + I_{27}) \quad \text{et} \quad [24] = I_{24} / (I_{24} + I_{27})$$

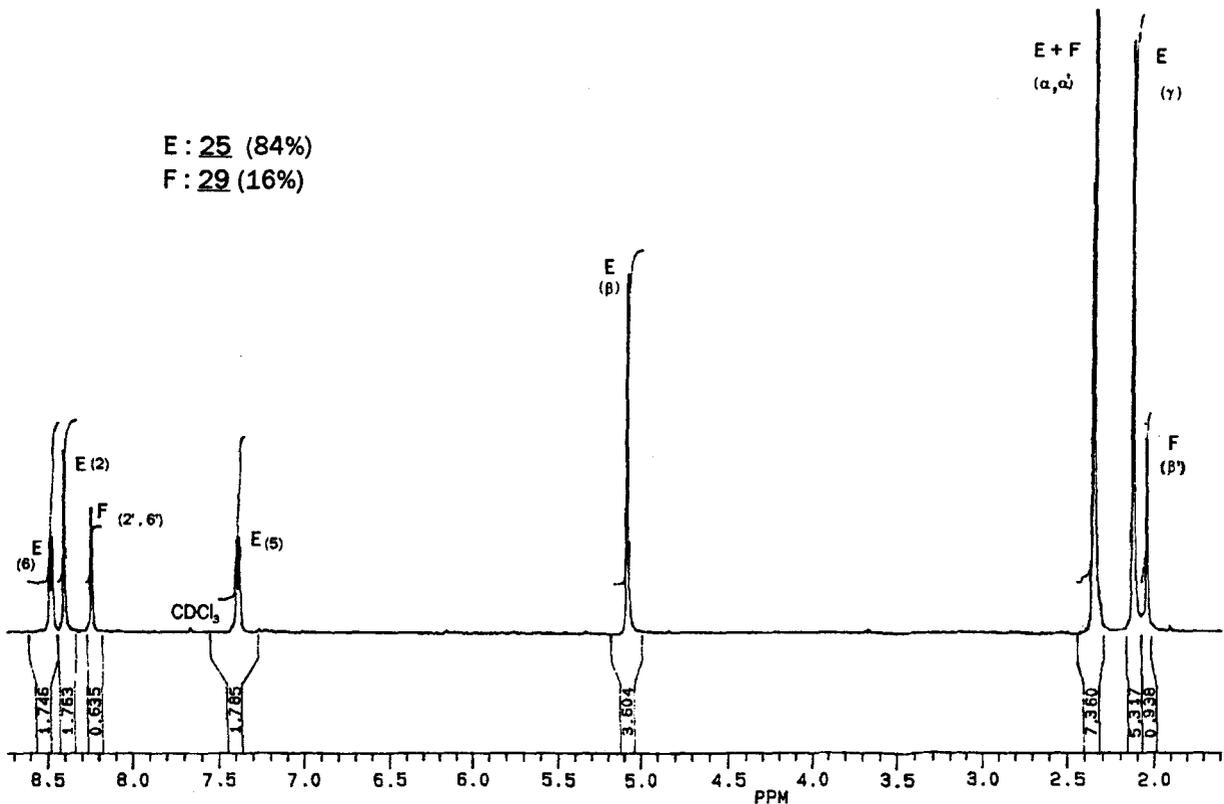
Le calcul donne un mélange formé d'environ 80% de 24 et 20% de 27. Nous pouvons alors estimer que 23 s'est hydrolysé cinq fois plus que 26. Ceci confirme la plus grande fragilité de la fonction acétate de 23, de type "phénolique". La stabilité de la fonction acétate portée par 26 n'est cependant pas suffisante pour empêcher son hydrolyse partielle (conduisant à 27).

Plusieurs lavages à l'acétone à chaud doivent être effectués afin d'isoler le N-oxyde de 4-méthylpyridin-3-ol 24 pur, obtenu avec un rendement de 11% par rapport au N-oxyde 22. L'absence du N-oxyde 27 est alors contrôlée aisément en résonance magnétique du proton.

Le N-oxyde 24 est ensuite traité par l'anhydride acétique, de façon identique à la première étape. Nous observons là encore l'obtention d'un mélange, composé de deux diacétates (25 et 29) :



La distillation préconisée par O'Leary et Payne pour l'obtention du diacétate 25 ne nous a pas permis de nous affranchir du sous-produit 29, qui est identifié en résonance magnétique du proton :



Nous trouvons dans le spectre les signaux attendus pour le diacétate 25 : deux doublets à 8,49 ppm (H_6) et à 7,39 ppm (H_5) et quatre singulets à 8,40 ppm (H_2), 5,08 ppm (β), 2,34 ppm (α), et 2,14 ppm (γ). Toutefois l'intégration du pic situé à 2,34 ppm se trouve être trop importante (elle correspond à 4,3 protons au lieu de 3). Nous pouvons donc supposer un recouvrement de deux singulets. Nous observons également deux signaux supplémentaires qui peuvent être attribués à la présence du diacétate 29. Nous obtenons en effet un premier singulet à 8,24 ppm, provenant des protons magnétiquement équivalents $H_{2'}$ et $H_{6'}$, et un deuxième singulet à 2,06 ppm, attribué au

méthyle (H_{β}). Les protons acétyliques ($H_{\alpha'}$) sont alors responsables de l'intensité anormale du singulet situé à 2,34 ppm. Aussi, l'intégration des différents massifs est cohérente avec la structure de 29, et permet d'établir la composition du mélange obtenu après la distillation :

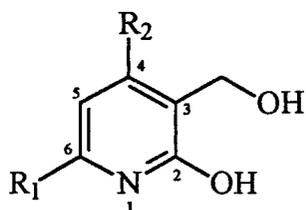
$$- I_{29} = I_{2,6'} / 2 = I_{\beta'} / 3 \quad ; \quad I_{25} = I_6 = I_5 = I_{\beta} / 2 = I_{\gamma} / 3 \quad ; \quad (I_{\alpha} / 3 + I_{\alpha'} / 6) = I_{25} + I_{29}$$

$$- \text{Composition du mélange : } [25] = I_{25} / (I_{25} + I_{29}) \quad \text{et} \quad [29] = I_{29} / (I_{25} + I_{29})$$

Le calcul conduit à des proportions respectives en isomère 25 et 29 de 84% et 16%.

Une deuxième distillation fractionnée du mélange ne se révèle pas efficace, et ne permet d'isoler qu'une faible fraction de diacétate 25 pur. Une résolution du mélange par chromatographie sur gel de silice donne en revanche de meilleurs résultats, mais une perte relativement importante ne peut cependant être évitée. Le diacétate de 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 25 n'est ainsi isolé qu'avec un rendement de 38% par rapport au N-oxyde 24.

Le diacétate 25 est ensuite hydrolysé en milieu alcalin pour donner un mélange de pyridine-diol 20 (38%) et d'acétate de sodium (62%). Si ce mélange est utilisé tel quel par O'Leary et Payne pour l'obtention de l'hydroxypyridinaldéhyde, il nous a fallu, en revanche, séparer l'acétate de sodium, qui est indésirable pour la condensation de 20 avec des réactifs di- ou tri-chlorophosphorés. La purification de 20 est effectuée par des extractions répétées par de l'acétone anhydre. Le 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 20 est finalement obtenu pur après recristallisation dans le toluène, avec un rendement d'environ 2% par rapport au N-oxyde 22.

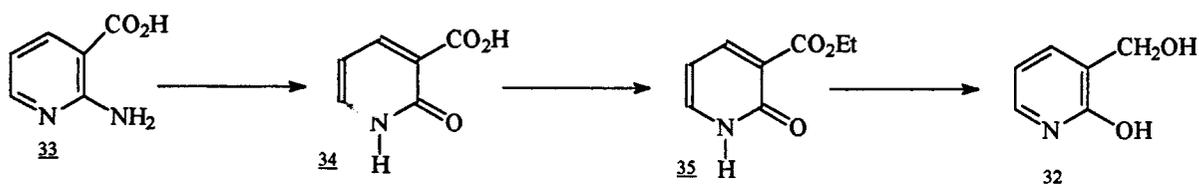
3) Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ols

30 : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$

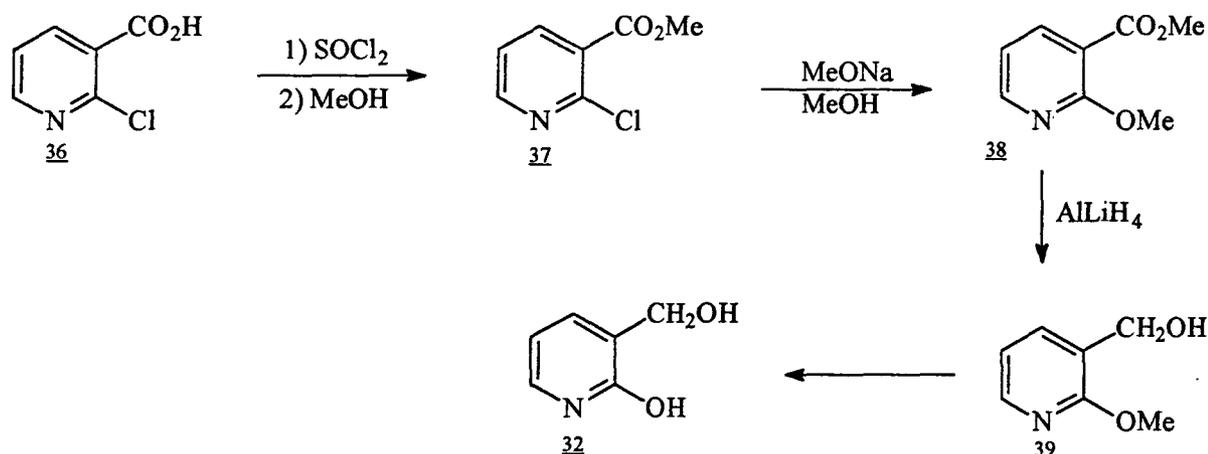
31 : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$

32 : $R_1 = R_2 = \text{H}$

Peu d'études traitant de la préparation de composés comportant le squelette du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol sont mentionnées dans la littérature. Mariella et coll.²⁰ ont obtenu les diols 30 et 31 à partir du 3-cyano-6-méthylpyridin-2-ol ou du 3-cyano-4,6-diméthylpyridin-2-ol, mais les rendements sont faibles. Nous avons cependant préféré nous intéresser au composé de structure fondamentale (32). Celui-ci a été préparé par Murakami et coll.²¹ à partir de l'acide 2-aminonicotinique 33, suite à une étude sur des phosphates comportant une partie hétérocyclique :

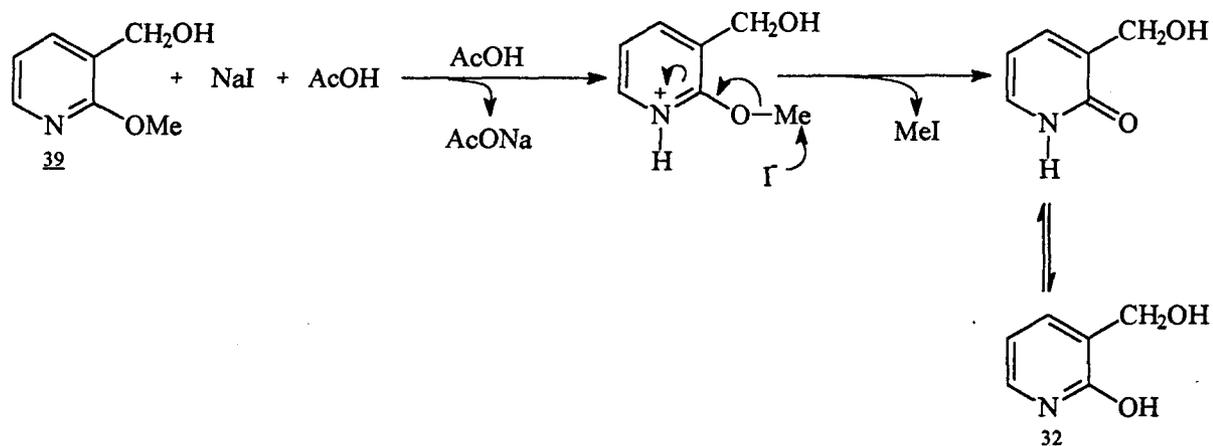


Nous avons toutefois préféré partir du 2-méthoxynicotinoate de méthyle 38 : la synthèse de son homologue diéthylé a en effet été développée dans notre laboratoire²², et nous disposons d'une quantité importante de produit de départ (acide 2-chloronicotinique 36). Nous avons opté pour le dérivé méthylé en raison de coupures généralement plus faciles avec les éthers méthyliques qu'avec les éthers éthyliques. La voie envisagée pour accéder au 3-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 32 est représentée dans le schéma suivant :



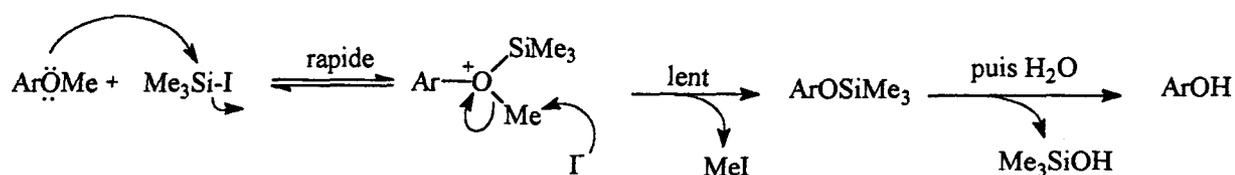
L'acide 2-chloronicotinique **36**, traité par le chlorure de thionyle puis par le méthanol fournit le 2-chloronicotinoate de méthyle **37**. Le chlore est ensuite substitué par l'action du méthanolate de sodium dans du méthanol fraîchement distillé (afin d'éviter tout risque de saponification de l'ester). Une réduction classique par l'hydrure de lithium et d'aluminium est ensuite effectuée pour donner la 3-(hydroxyméthyl)-2-méthoxypyridine **39**. Si les méthodes de clivage de fonction éther de méthyle et d'aryle sont bien connues²³, nous n'avons trouvé que peu de références concernant le cas particulier des coupures d'éthers de méthyle et de pyridyle. Plusieurs tentatives de clivage par des méthodes classiques, comme le chauffage de **39** dans l'acide chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique ont conduit à des mélanges non purifiables. Des essais effectués avec le tribromure de bore, reconnu pour son efficacité pour le clivage des éthers de méthyle²⁴, ne nous ont pas non plus permis d'isoler **32**. Nous avons alors appliqué une méthode proposée par Ulbricht²⁵ pour le clivage de la fonction éther de divers méthoxypyrimidines et de la 2-méthoxypyridine. La déméthylation se fait dans des conditions douces, par l'iodure de sodium dans l'acide acétique. Nous avons ainsi pu obtenir **32** avec un rendement d'environ 50%.

L'acide acétique, qui sert alors de solvant, protone l'azote pyridinique, ce qui facilite l'attaque de l'iodure sur le méthyle et conduit à la formation de **32** et d'iodure de méthyle :

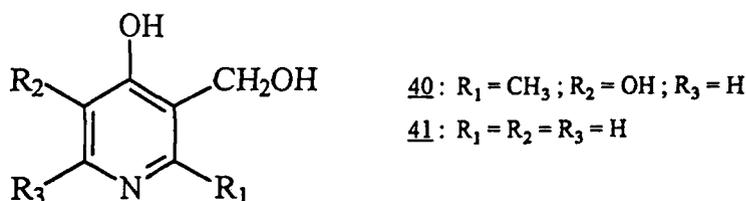


Le problème majeur réside dans la séparation de 32 et de l'acide acétique avec qui il présente une forte affinité. Plusieurs lavages à l'acétone ainsi que des extractions répétées au toluène sont nécessaires pour isoler 32, avec un rendement de 51 % par rapport à l'éther 39.

Un autre procédé, étudié par Jung²⁶, nous a permis d'obtenir 32 avec un rendement plus élevé (90%), en simplifiant le mode de purification. Jung note que l'iodo(triméthyl)silane dans le chloroforme permet de cliver unilatéralement les éthers d'aryle et d'alkyle, pour donner uniquement l'iodométhane et l'éther de triméthylsilyle aromatique, comme indiqué dans le schéma suivant :

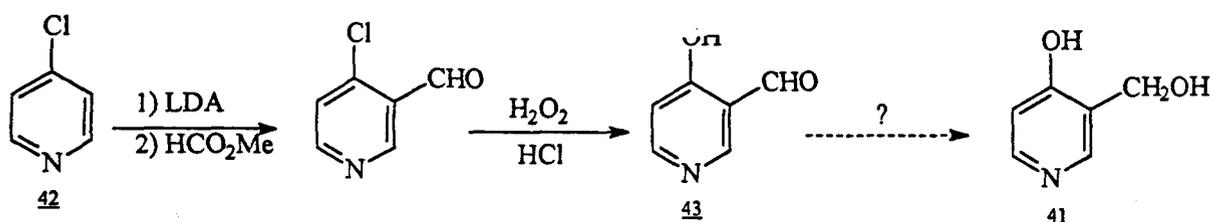


Cette méthode nous a permis d'obtenir de bons résultats pour la coupure de l'éther méthylique de 39. Une purification aisée permet en effet d'éliminer toute trace de sous produits et l'(hydroxyméthyl)pyridinol 32 est isolé avec un rendement de 90%. La réaction vraisemblable de l'iodo-triméthylsilane sur la fonction hydroxyle de 32 ne s'avère pas gênante puisque l'éther de silane redonne l'alcool après l'hydrolyse ; elle est cependant à prendre en compte dans la stœchiométrie (2,2 équivalents d'iodo-triméthylsilane sont en fait nécessaires).

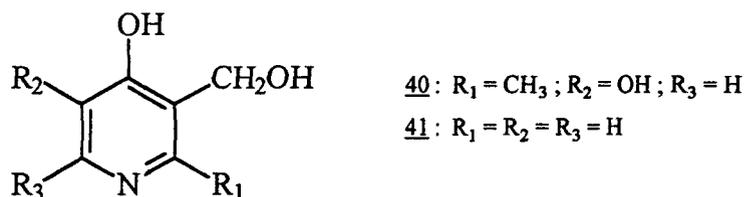
4) Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ols

Aucune synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol ou de dérivés simples n'est répertoriée dans la littérature. Heyl et Luz²⁷ mentionnent la préparation du 5-hydroxyméthyl-2-méthylpyridin-3,4-diol 40, obtenu par oxydation du chlorhydrate de pyridoxal par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Ce dérivé de la pyridoxine ne peut être employé comme tel dans notre étude, en raison de la fonction "phénolique" indésirable ($R_2 = \text{OH}$). Comme pour les autres séries d'ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols, nous avons préféré nous intéresser au motif de base du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41, afin de parvenir aux hétérocycles fondamentaux.

Un précurseur potentiel, le 4-hydroxypyridin-3-carbaldéhyde 43, a été préparé par Quéguiner et coll.²⁸ en deux étapes avec un rendement de 36%, au départ de la 4-chloropyridine 42. La réduction de la fonction aldéhyde de 43 doit ensuite conduire au diol désiré :

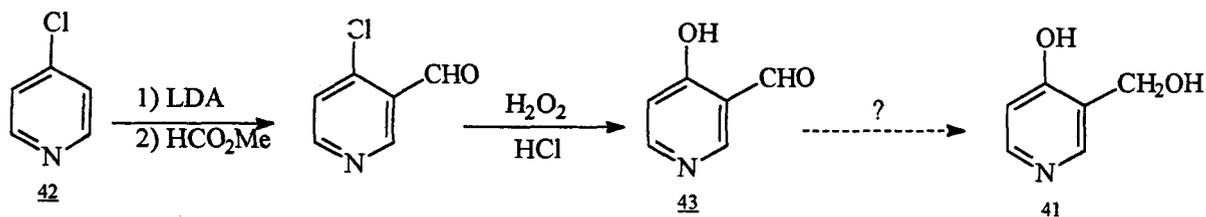


Le 4-hydroxynicotinoate de méthyle 45 est également un synthon possible pour la synthèse de 41. Celui-ci a été obtenu par Huffman et Schaefer²⁹ suite à une étude réalisée sur les réactions de la s-triazine 44 avec des composés à méthylène actif (ici le 3-oxobutanoate de méthyle). L'ester 45 peut donner 41 par une réduction directe. Celle-ci pourrait cependant s'avérer problématique, 45 présentant un équilibre avec sa forme pyridinone, généralement prépondérante pour les pyridin-4-ols³⁰. Deux fonctions carbonyles sont alors susceptibles d'être réduites, ce qui rend cette voie d'accès potentielle peu attractive.

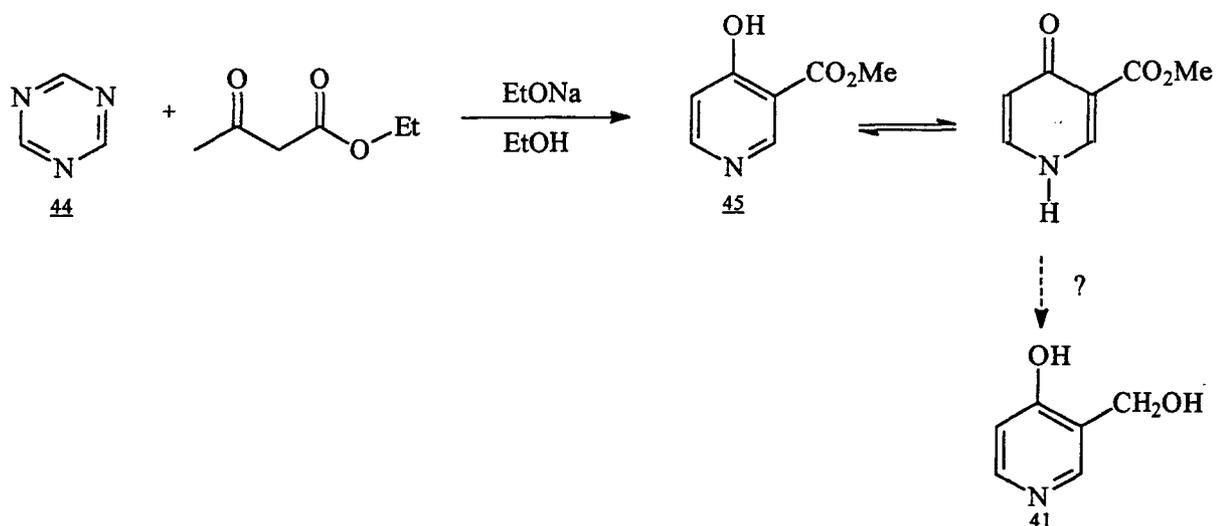
4) Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ols

Aucune synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol ou de dérivés simples n'est répertoriée dans la littérature. Heyl et Luz²⁷ mentionnent la préparation du 5-hydroxyméthyl-2-méthylpyridin-3,4-diol 40, obtenu par oxydation du chlorhydrate de pyridoxal par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Ce dérivé de la pyridoxine ne peut être employé comme tel dans notre étude, en raison de la fonction "phénolique" indésirable ($R_2 = \text{OH}$). Comme pour les autres séries d'ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols, nous avons préféré nous intéresser au motif de base du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41, afin de parvenir aux hétérocycles fondamentaux.

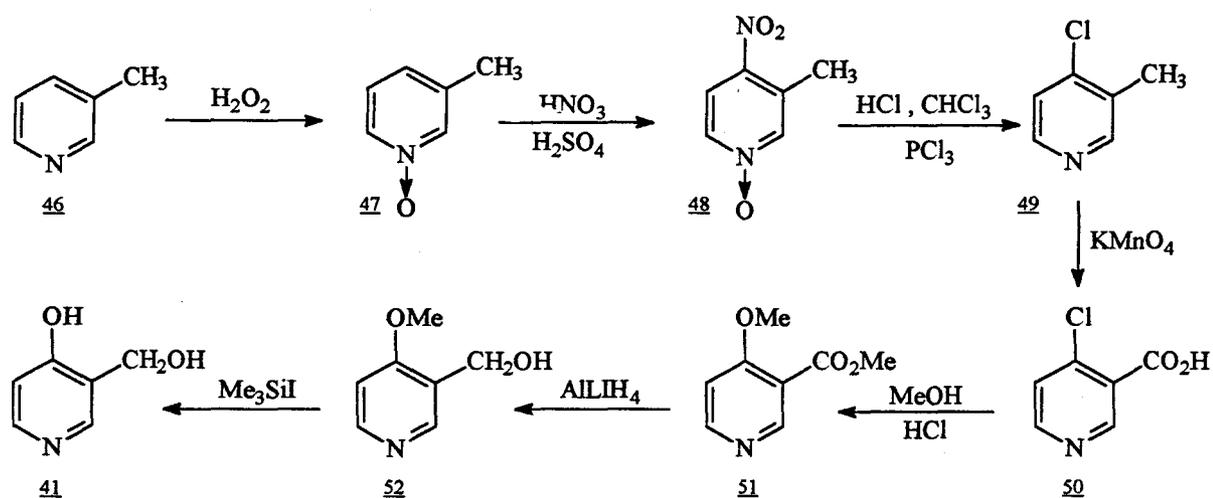
Un précurseur potentiel, le 4-hydroxypyridin-3-carbaldéhyde 43, a été préparé par Quéguiner et coll.²⁸ en deux étapes avec un rendement de 36%, au départ de la 4-chloropyridine 42. La réduction de la fonction aldéhyde de 43 doit ensuite conduire au diol désiré :



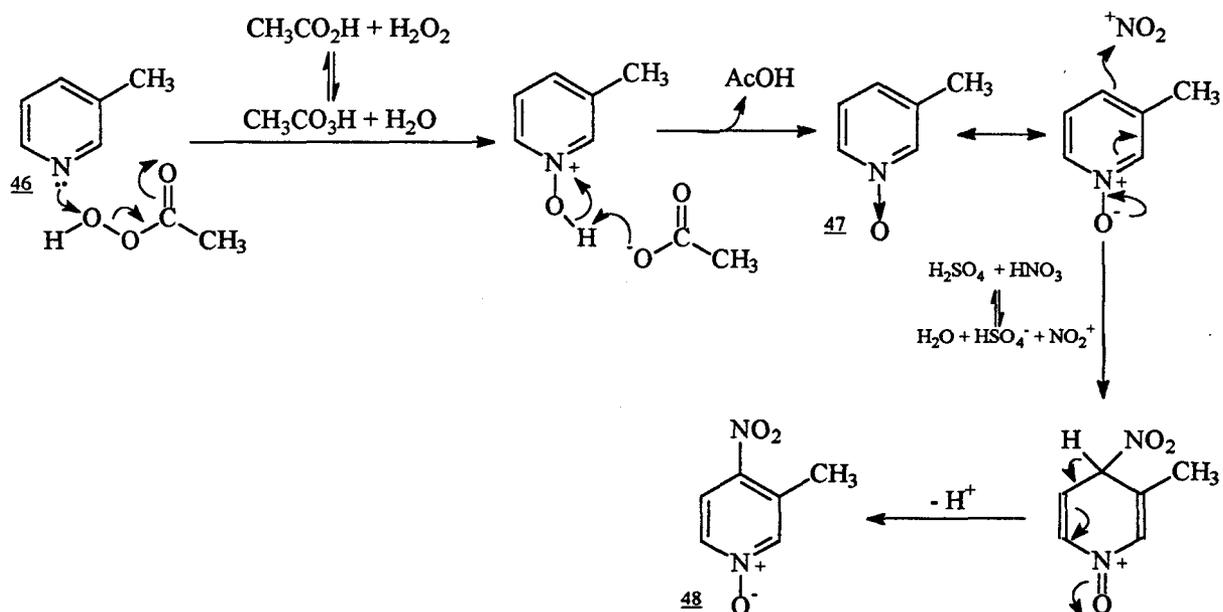
Le 4-hydroxynicotinoate de méthyle 45 est également un synthon possible pour la synthèse de 41. Celui-ci a été obtenu par Huffman et Schaefer²⁹ suite à une étude réalisée sur les réactions de la s-triazine 44 avec des composés à méthylène actif (ici le 3-oxobutanoate de méthyle). L'ester 45 peut donner 41 par une réduction directe. Celle-ci pourrait cependant s'avérer problématique, 45 présentant un équilibre avec sa forme pyridinone, généralement prépondérante pour les pyridin-4-ols³⁰. Deux fonctions carbonyles sont alors susceptibles d'être réduites, ce qui rend cette voie d'accès potentielle peu attractive.



Comme pour la préparation du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32**, nous avons en fait préféré passer par le méthoxynicotinoate de méthyle **51**. La synthèse de ce précurseur a été réalisée par Ross³¹ en cinq étapes au départ de la 3-méthylpyridine **46**. Dans des conditions identiques à celles appliquées au diester **36**, le 4-méthoxynicotinoate de méthyle devrait fournir **41** par réduction de l'ester, puis clivage de l'éther méthylique :

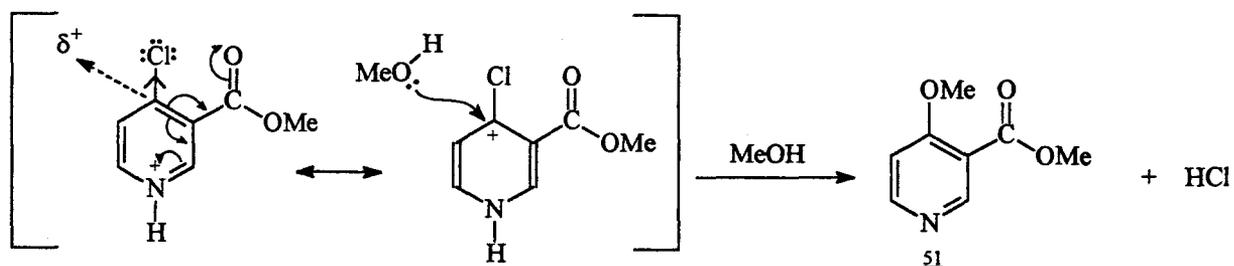


La nitration de la 3-méthylpyridine, réalisée selon la méthode de Taylor et Croveti³², nécessite le passage par le N-oxyle, qui active la réaction tout en l'orientant en position 4 :



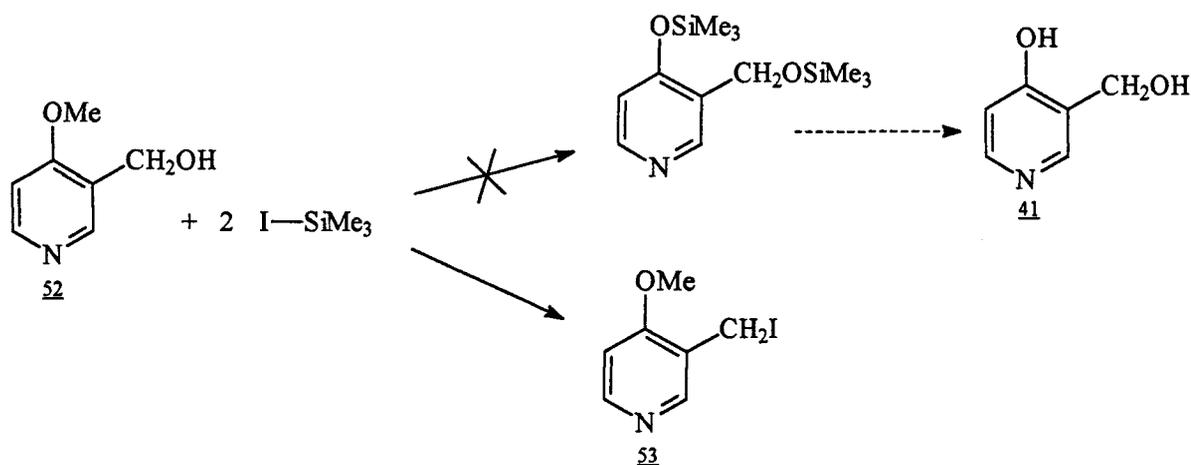
L'action de l'oxychlorure de phosphore dans le chloroforme saturé de chlorure d'hydrogène permet, d'une part, la substitution par un chlore du groupe nitro sur le N-oxyde de 4-nitro-3-méthylpyridine 48, et d'autre part, la réduction du N-oxyde. La 4-chloro-3-méthylpyridine 49 obtenue est ensuite facilement oxydée en acide 4-chloronicotinique 50 par le permanganate de potassium.

L'acide 50 est alors analogue d'un point de vue fonctionnel à l'acide 2-chloronicotinique 36. Mais si le passage de ce dernier au 2-méthoxynicotinoate de méthyle 38 nécessitait trois étapes (formation du chlorure d'acide, estérification, puis substitution du chlore par le méthylate de sodium), le chauffage de 50 dans le méthanol saturé de chlorure d'hydrogène sec permet d'obtenir directement le 4-méthoxynicotinoate de méthyle 51 ³¹. La substitution du chlore sur le composé 50 est facilitée par le renforcement de l'effet électro-attracteur engendré par la protonation de l'azote et par la formation de l'ester :



La réduction de l'ester 51 a été réalisée dans les mêmes conditions que la réduction de 39 par l'hydrure de lithium et d'aluminium, et donne le (4-méthoxy-3-pyridyl)méthanol 52 avec de bons résultats (rendement de 96%).

Le clivage de la fonction éther de méthyle de 52 a ensuite été tenté par la méthode utilisant l'iodo(triméthyl)silane, qui avait donné des résultats probants pour la coupure de l'éther méthylique de la 2-méthoxy-3-(hydroxyméthyl)pyridine 39. Plusieurs essais ont été effectués, en faisant varier la durée de réaction, la température ou la stœchiométrie, sans que la formation du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41 soit observée. L'analyse du produit isolé en fin de réaction a permis de constater qu'on obtenait en fait la 3-iodo-4-méthoxypyridine 53 :



Le produit obtenu à l'issue de la réaction présente des caractéristiques physico-chimiques différentes de celles du composé 52. A l'inverse de celui-ci, le composé final peut être recristallisé dans le toluène, pour donner des cristaux blancs (52 est d'une couleur jaune vif). Aussi, à l'opposé de 52, le produit est soluble dans l'eau, mais ne l'est ni dans l'éther, ni dans le chloroforme. De plus, le point de fusion passe de 133-134 °C pour 52, à 104-106 °C pour le produit final. Nous pouvons donc penser que le composé 52 a effectivement été modifié.

Nous pouvons également noter l'absence de la bande de vibration OH dans le spectre infrarouge (dans la région 3500-3100 cm^{-1}).

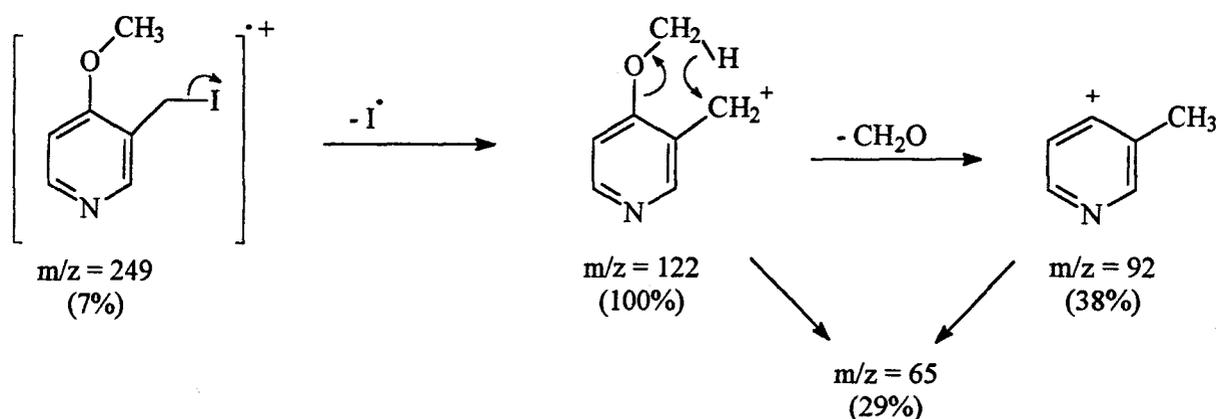
En résonance magnétique du proton, nous retrouvons les protons aromatiques (légèrement déblindés par rapport à 52), le groupe méthylénique (4,2 ppm contre 4,6 ppm pour 52), ainsi que le méthyle (à 3,9 ppm contre 3,8 ppm pour 52). Nous pouvons

donc déduire que l'éther méthylique n'a pas été affecté par l'iodo(triméthyl)silane, et que le groupe méthylénique est attaché à un groupe moins déblindant que l'hydroxyle.

Ceci est confirmé par la résonance magnétique du carbone 13 : une séquence DEPT (qui permet de différencier les carbones primaires, secondaires ou tertiaires) confirme en effet la présence du méthyle du groupe méthoxy (58 ppm contre 53 ppm pour 52). Si les valeurs des déplacements chimiques des carbones pyridiniques restent elles aussi à des valeurs voisines, celle du groupe méthylénique se trouve fortement diminuée, passant de 61 ppm à - 6 ppm. Cette valeur négative peut se justifier par la présence d'un atome d'iode sur le méthylène (valeur calculée : -2,6 ppm).

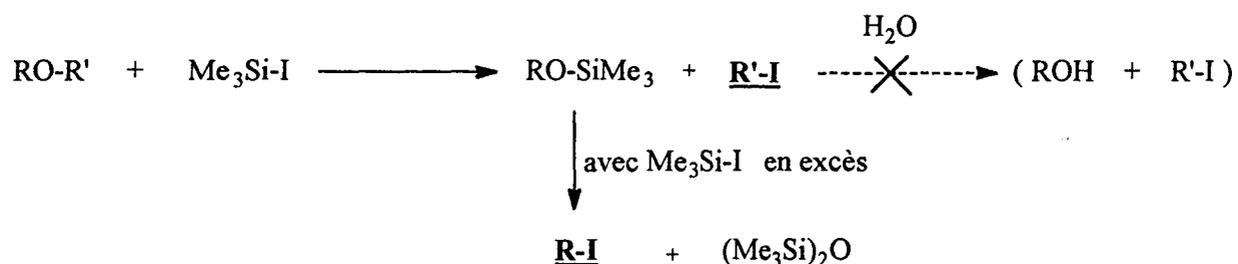
Ces résultats nous permettent donc d'identifier le produit obtenu comme étant la 3-iodométhyl-4-méthoxypyridine 53.

La spectrométrie de masse confirme la formule supposée, l'ion moléculaire pouvant être détecté à une valeur m/z de 249. Celui-ci est cependant instable, et se décompose facilement par perte de l'iode :

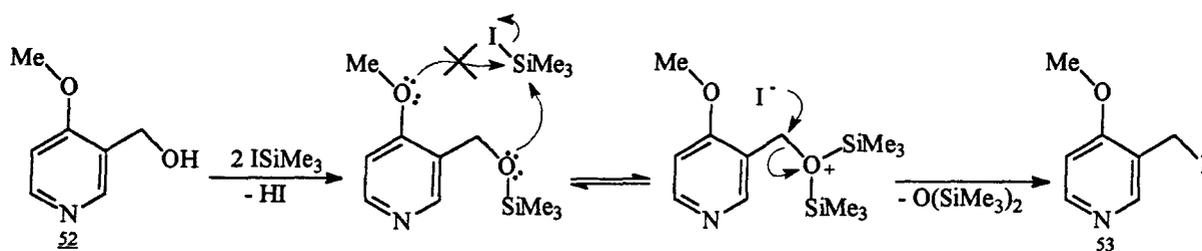


La composition centésimale fournit également des résultats cohérents avec la structure proposée (C_7H_8INO , voir partie expérimentale).

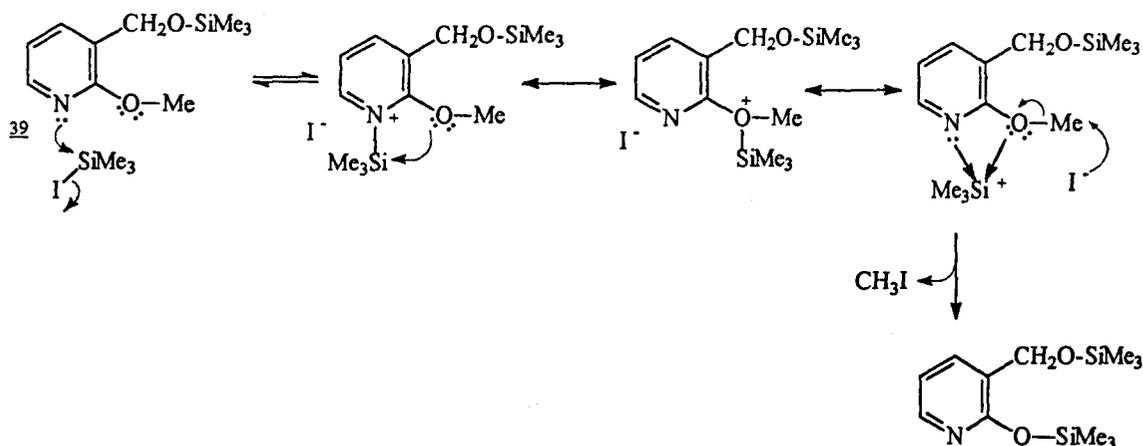
Afin d'expliquer ce résultat, nous pouvons reprendre quelques faits observés par Jung²⁶. Celui-ci note tout d'abord la formation unique de composés iodés (RI et RI') lors d'un chauffage prolongé en présence d'un excès d'iodo(triméthyl)silane, sans observer la formation d'alcool, comme l'indique le schéma suivant :



Nous pouvons alors avancer l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire qui résulte d'une première attaque de l'hydroxyle sur l'iodure de triméthylsilane, suivie par une deuxième attaque engendrant la formation d'un oxonium. La substitution de cet oxonium par l'iodure conduit alors à la formation de 53 selon le mécanisme représenté ci-dessous :



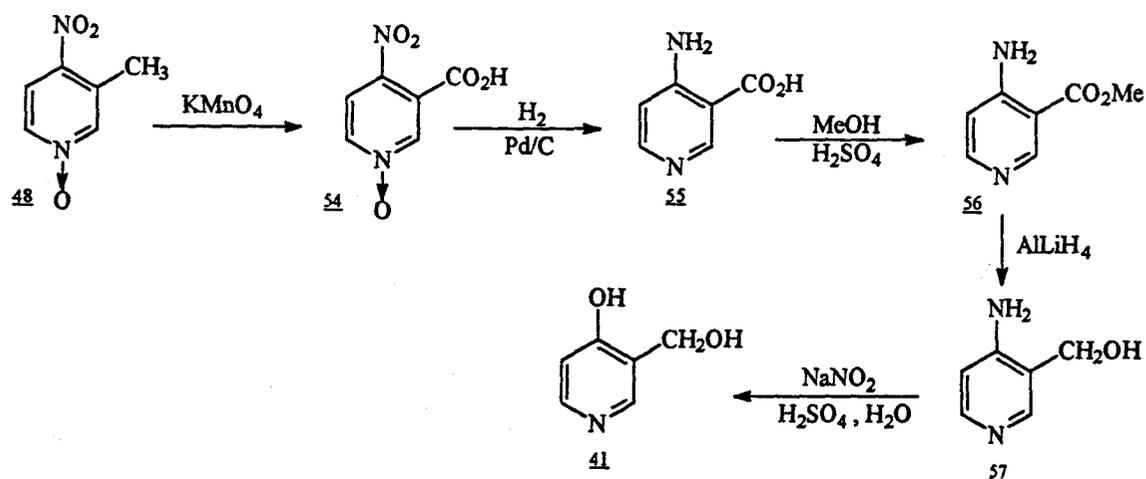
Pour expliquer le fait que la fonction éther de méthyle de 52 ne soit pas affectée, nous pouvons mettre en avant une autre observation de Jung : celui-ci note que la formation de l'iodo-oxonium silylé est plus rapide pour les éthers d'alkyles que pour les éthers d'aryles. En effet, l'oxygène se trouve être moins nucléophile en raison de la conjugaison de ses doublets avec le cycle aromatique. Ceci peut expliquer que la substitution sur l'iodotriméthylsilane se fasse préférentiellement à partir de l'éther de silane plutôt qu'à partir de l'éther méthylique de 52, pour conduire au composé 53. Cette hypothèse ne permet cependant pas d'expliquer le contraste avec l'efficacité de cette réaction vis à vis du composé 39. Nous pouvons supposer dans ce dernier cas une intervention de l'azote pyridinique facilitant la formation de l'oxonium sur le groupe méthoxy voisin. Le triméthylsilane, complexé dans un premier temps par le doublet électronique libre de l'azote, pourrait se transférer sur l'oxygène du méthoxy contigu, catalysant ainsi la formation de l'oxonium sur l'éther méthylique. Ce facteur de proximité de l'azote et du groupe méthoxy peut alors justifier le bon rendement obtenu avec 39 :



L'échec de la réaction sur 52 peut donc se justifier par la distance séparant l'azote de l'éther méthylique, qui ne bénéficie plus de la complexation du triméthylsilane pour former l'oxonium intermédiaire.

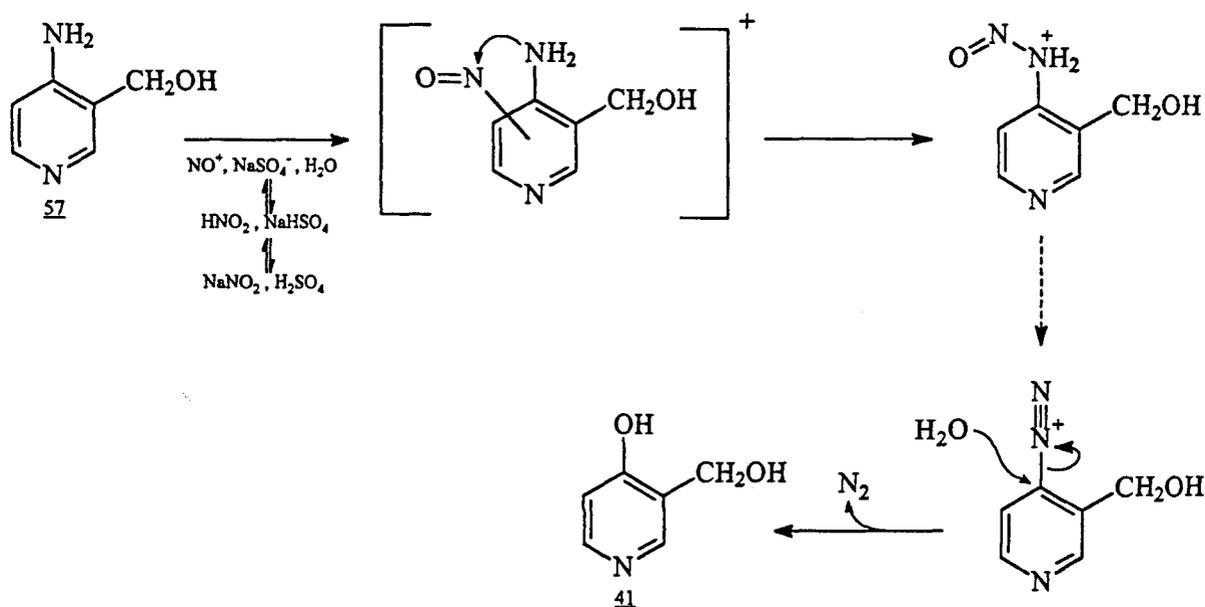
D'autres méthodes de clivage sur 52 ont été tentées, comme le chauffage dans les acides chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique, l'emploi du tribromure de bore, ou encore l'utilisation de l'iodure de sodium dans l'acide acétique (qui avait permis d'obtenir le pyridine-diol 32). Toutes ces méthodes se sont cependant révélées inefficaces pour l'obtention du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41.

Dans le but d'obtenir le composé recherché, nous avons entrepris de mettre au point une autre voie d'accès à 41, passant par le (4-amino-3-pyridyl)méthanol 55. La fonction amine est soumise à une diazotation, suivie d'une hydrolyse qui conduit à la formation de la fonction hydroxyle sur la position 4 du cycle pyridinique. Le schéma de synthèse est représenté ci-dessous :

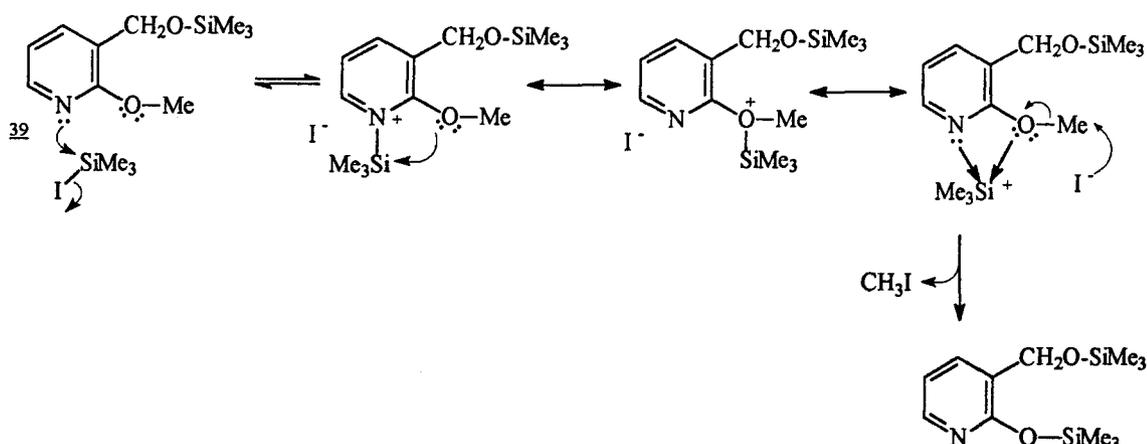


Le N-oxyde 48, préparé précédemment, est oxydé par le permanganate de potassium en N-oxyde d'acide 4-nitronicotinique 54 ³³. Les fonctions N-oxyde et nitro sont ensuite réduites catalytiquement sous pression d'hydrogène en présence de palladium sur charbon. La réduction effectuée dans l'acide acétique, suivant la méthode proposée par Taylor et Driscoll³⁴, nous a permis d'obtenir 55 avec de meilleurs résultats qu'avec le procédé établi par Herz et Murty³⁵ où la réaction est réalisée dans l'ammoniaque. L'estérification de 55 a présenté quelques difficultés. La meilleure méthode qui a été appliquée est celle mise au point par Ross³¹. Le 4-aminonicotinoate de méthyle 56 ainsi obtenu est réduit en amino-alcool 57 par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

Afin d'obtenir le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41, nous nous sommes inspiré des travaux effectués par Kalatzis³⁶ sur les diazotations de pyridin-4-amines. Le mécanisme avancé par l'auteur est une attaque de l'ion nitrosonium sur la forme non protonnée de l'aminopyridine. Le nucléophile entre tout d'abord en interaction avec les électrons du cycle aromatique, puis migre sur le groupement amine. L'hydrolyse du composé diazoté conduit ensuite à la formation de la fonction alcool :



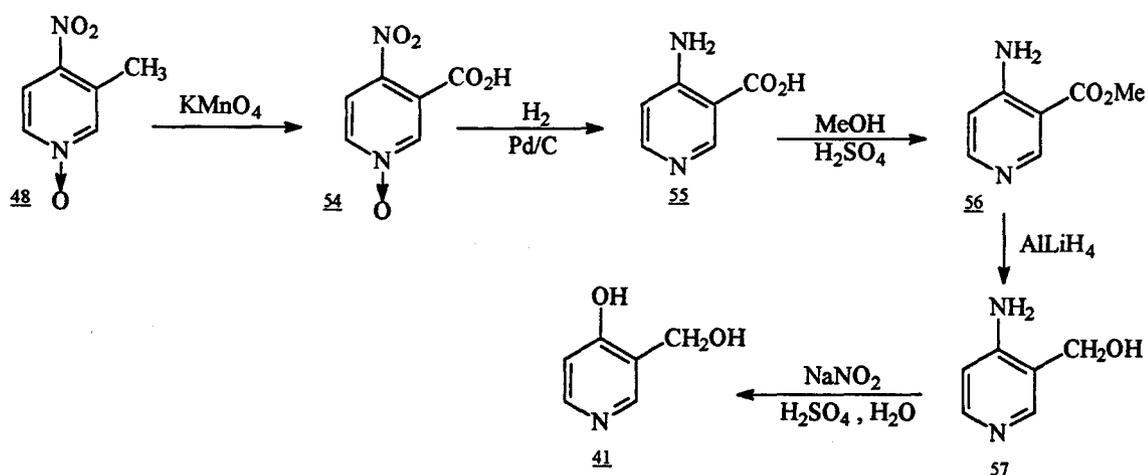
Le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41 est ainsi obtenu avec un rendement de 23% par rapport au N-oxyde 48.



L'échec de la réaction sur 52 peut donc se justifier par la distance séparant l'azote de l'éther méthylique, qui ne bénéficie plus de la complexation du triméthylsilane pour former l'oxonium intermédiaire.

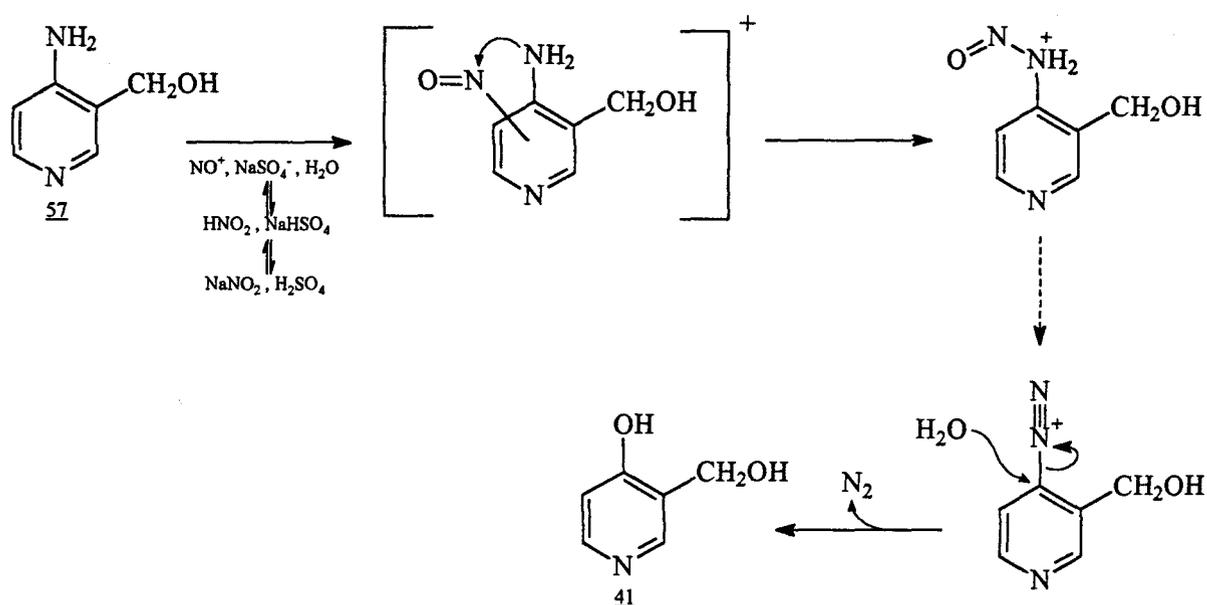
D'autres méthodes de clivage sur 52 ont été tentées, comme le chauffage dans les acides chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique, l'emploi du tribromure de bore, ou encore l'utilisation de l'iodure de sodium dans l'acide acétique (qui avait permis d'obtenir le pyridine-diol 32). Toutes ces méthodes se sont cependant révélées inefficaces pour l'obtention du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41.

Dans le but d'obtenir le composé recherché, nous avons entrepris de mettre au point une autre voie d'accès à 41, passant par le (4-amino-3-pyridyl)méthanol 55. La fonction amine est soumise à une diazotation, suivie d'une hydrolyse qui conduit à la formation de la fonction hydroxyle sur la position 4 du cycle pyridinique. Le schéma de synthèse est représenté ci-dessous :



Le N-oxyde 48, préparé précédemment, est oxydé par le permanganate de potassium en N-oxyde d'acide 4-nitronicotinique 54³³. Les fonctions N-oxyde et nitro sont ensuite réduites catalytiquement sous pression d'hydrogène en présence de palladium sur charbon. La réduction effectuée dans l'acide acétique, suivant la méthode proposée par Taylor et Driscoll³⁴, nous a permis d'obtenir 55 avec de meilleurs résultats qu'avec le procédé établi par Herz et Murty³⁵ où la réaction est réalisée dans l'ammoniaque. L'estérification de 55 a présenté quelques difficultés. La meilleure méthode qui a été appliquée est celle mise au point par Ross³¹. Le 4-aminonicotinoate de méthyle 56 ainsi obtenu est réduit en amino-alcool 57 par l'hydruire de lithium et d'aluminium.

Afin d'obtenir le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41, nous nous sommes inspiré des travaux effectués par Kalatzis³⁶ sur les diazotations de pyridin-4-amines. Le mécanisme avancé par l'auteur est une attaque de l'ion nitrosonium sur la forme non protonée de l'aminopyridine. Le nucléophile entre tout d'abord en interaction avec les électrons du cycle aromatique, puis migre sur le groupement amine. L'hydrolyse du composé diazoté conduit ensuite à la formation de la fonction alcool :



Le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41 est ainsi obtenu avec un rendement de 23% par rapport au N-oxyde 48.

B. Synthèses des dioxaphosphinopyridines

Disposant des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols 3a, 3b, 20, 30 et 39 nous pouvons à présent étudier la synthèse des dioxaphosphinopyridines.

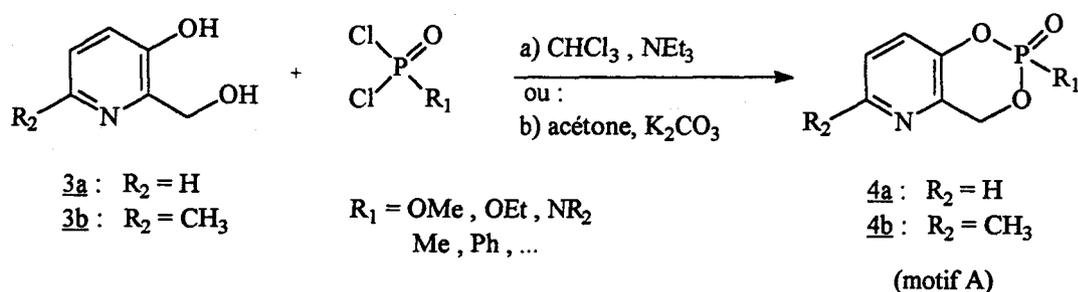
Nous rappellerons tout d'abord les méthodes utilisées dans les brevets pour la préparation des 4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[5,4-b]pyridines (motif A). Nous les transposerons ensuite en vue d'obtenir les trois autres types de dioxaphosphinopyridinones (motifs B, C et D).

I. Méthode de synthèse envisagée

Deux types de méthodes ont été établies dans deux brevets, concernant la préparation de 4H-1,3,2-dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-ones (motif A).

La première méthode mise au point par Pillon et Ducret⁴, consiste à opposer directement les pyridinols 3a ou 3b à divers réactifs dichlorophosphorés, généralement à des températures proches de 40°C, en présence de base. Deux protocoles différents sont appliqués :

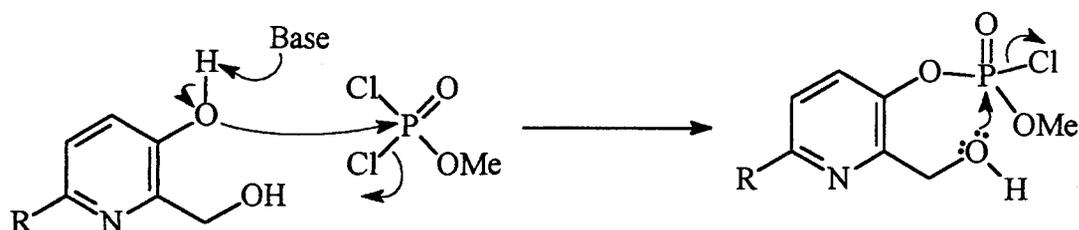
- pour 3a, HCl : la réaction se fait dans le chloroforme avec la triéthylamine.
- pour 3b : la réaction est conduite dans l'acétone avec du carbonate de potassium.



Le choix des solvants est vraisemblablement choisi en fonction de leur capacité à dissoudre les réactifs : 3a,HCl se dissout en effet dans le chloroforme après l'ajout de trois équivalents de triéthylamine, tandis que 3b est soluble à chaud dans l'acétone.

L'utilisation du carbonate de potassium permet d'éviter les lavages à l'eau, qui sont nécessaires pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine, mais qui sont susceptibles d'entraîner une perte de produits. Les dioxaphosphinopyridines sont en effet sensibles à l'hydrolyse et se sont de plus révélées être solubles dans l'eau.

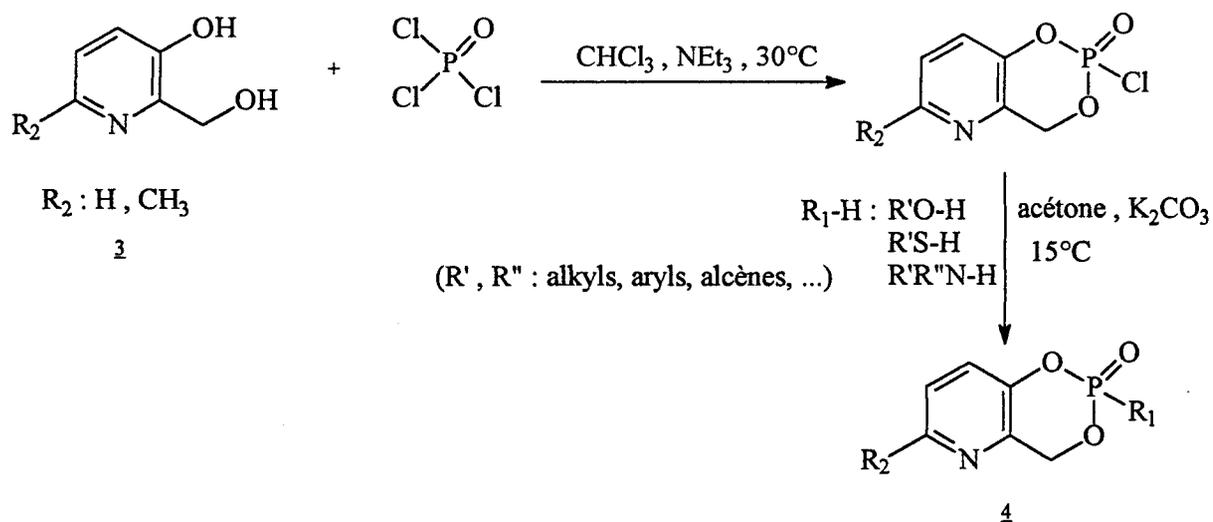
La base utilisée doit être suffisamment forte pour piéger le chlorure d'hydrogène formé lors de la substitution, afin d'éviter la protonation des produits pyridiniques. La base favorise également l'attaque nucléophile de l'hydroxyle "phénolique" sur le phosphate. Une deuxième substitution, intramoléculaire, conduit ensuite à la formation du cycle de la 1,3,2-dioxaphosphinine.



La deuxième méthode, mise au point par Ruefenacht et Kurt⁵, se déroule quant à elle en deux étapes :

- le pyridine-diol est tout d'abord placé en suspension dans le chloroforme et est opposé à un équivalent d'oxychlorure de phosphore, en présence de deux équivalents de triéthylamine, à une température avoisinant 30 °C.

- Les 2-chloro-4H-1,3,2-dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-ones obtenues sont isolées et peuvent être opposées à une large gamme de nucléophiles (alcools, amines, thiols). Cette deuxième réaction est effectuée dans l'acétone avec du carbonate de potassium, la température étant maintenue aux environs de 15 °C.



Ce mode opératoire ne permet pas d'obtenir des composés préparés par la première méthode à partir de dichlorophosphonates ($\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{R}_1$ avec $\text{R}_1 = \text{alkyl}$ ou aryl), puisqu'il faut que R_1 soit nucléophile (avec un hydrogène "acide"). Il permet en revanche d'accéder à des composés qui ne peuvent pas être préparés par la première méthode (lorsque le réactif dichlorophosphoré n'est pas synthétisable).

Les rendements observés sont cependant plus faibles, et c'est donc la première méthode qui a été retenue.

II. Résultats

Nous nous sommes tout d'abord intéressé à la condensation des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols sur le dichlorophosphate de méthyle, qui présente plusieurs avantages, comme de mener aux analogues les plus proches du Salioxon 1a, d'être facilement préparable³⁷ (il est commercialisé, mais d'un coût dissuasif), et d'aboutir à des composés modèles.

1) Condensations avec les 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols 3a et 3b :

Dans les conditions décrites par Pillon et Ducret⁴, la condensation de 3a.HCl avec le dichlorophosphate de méthyle donne après purification la dioxaphosphininopyridine 4a avec un rendement de 30%. Nous observons cependant que le produit brut est formé

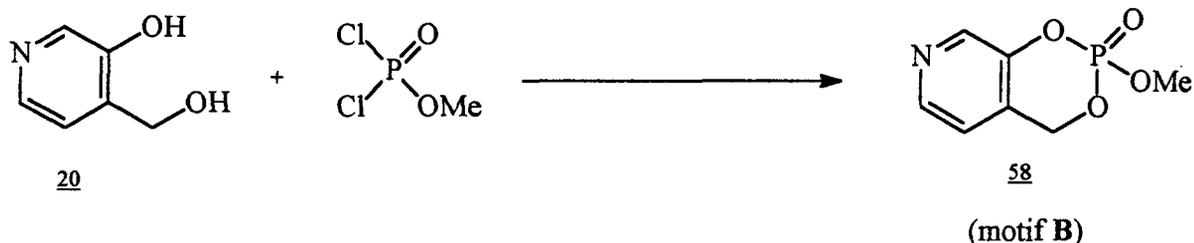
d'un mélange de composés phosphorés. Les sous-produits sont toutefois efficacement éliminés par des lavages aqueux.

Nous avons également préparé par cette méthode quelques analogues, afin de comparer les rendements, ou pour faire un parallèle avec les composés synthétisés dans la troisième partie. Le chlorhydrate 3a,HCl a ainsi été condensé avec les dichlorophosphates d'éthyle (pour donner 4c ; rdt=25%), de phényle (4d ; rdt=36%), de 4-chloro-3-méthylphényle (4e ; rdt=42%) et avec le N,N-(2-chloroéthyl)-dichlorophosphoramide (4f ; rdt=84%).

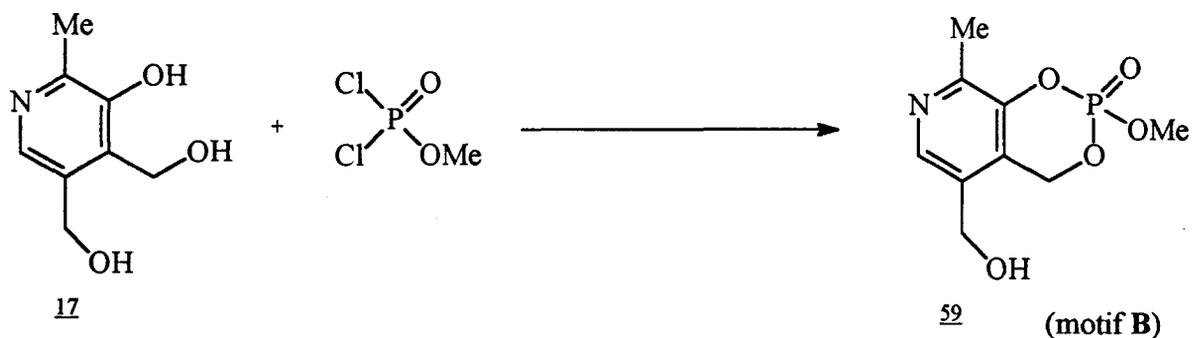
La condensation de 3b sur le dichlorophosphate de méthyle dans l'acétone et en présence de carbonate de potassium, conduit après filtration et évaporation du solvant à une substance huileuse. La réaction est alors quasiment totale et ne donne pratiquement que le produit phosphoré attendu. Toutefois, la purification par cristallisation dans l'hexane ne permet d'obtenir la dioxaphosphininopyridinone 4b qu'avec un rendement de 56%. Le chauffage nécessaire à la solubilisation provoque en effet une dégradation importante. Contrairement au produit brut, les spectres de résonance magnétique nucléaire révèlent en effet la présence de plusieurs composés dans le produit soumis à la recristallisation.

La préparation de 4a et 4b nous a donc permis de dégager les conclusions suivantes :

- L'emploi de la triéthylamine dans le chloroforme entraîne la formation d'un mélange, mais permet des lavages aqueux efficaces conduisant à des produits purs.
- L'utilisation du carbonate de potassium dans l'acétone permet d'obtenir un composé brut propre.
- Le chauffage des produits en vue de leur recristallisation entraîne leur dégradation.

2) Condensations avec les 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols **20** et **17**a) Condensations avec le 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol **20**

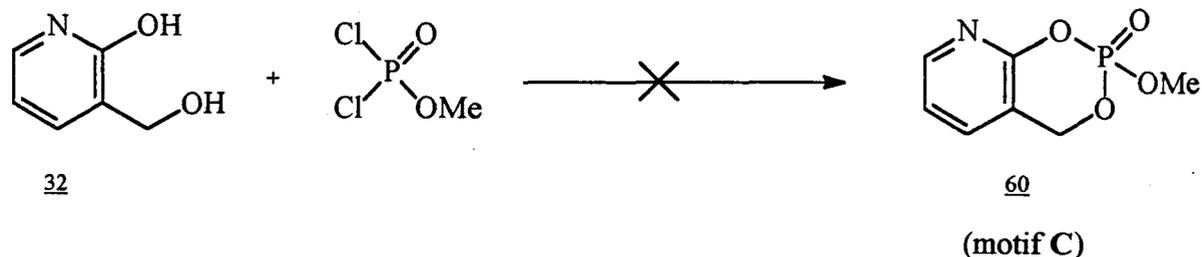
Ce pyridinol présente des caractéristiques physico-chimiques comparables à celles de **3a**. elle possède en particulier une fonction de type "phénol" avec un hydrogène acide (pour le 3-pyridinol, pKa = 8,6). Il est par contre insoluble dans le chloroforme, même après l'ajout de deux équivalents de triéthylamine. Il est en revanche soluble dans l'acétone. Nous avons donc appliqué le mode opératoire utilisant le carbonate de potassium dans l'acétone dans les mêmes conditions que pour la condensation du dichlorophosphate de méthyle sur **3b**. Nous avons ainsi obtenu comme nous l'espérions la 2-méthoxy-4H-1,3,2-dioxaphosphinino[4,5-c]pyridin-2-one **58**. Le solide brut, obtenu avec un rendement de 80%, est là aussi exempt de sous produits. Les tentatives de recristallisations n'ont permis d'isoler qu'un faible échantillon de produit cristallisé, et entraîne une dégradation importante de **58**. La chromatographie sur colonne ne nous a pas non plus permis de purifier efficacement la dioxaphosphinopyridine **58**.

b) Condensations avec la pyridoxine 17 :

Nous avons effectué quelques essais de condensation du dichlorophosphate de méthyle sur la pyridoxine **17**, qui est un produit commercialisé. Comme nous l'avons souligné précédemment, ce composé possède une fonction alcool indésirable, susceptible d'induire des réactions parasites. Toutefois, si la réaction se fait en premier lieu sur la fonction hydroxyle de type "phénolique", plus réactive, la cyclisation fait intervenir l'alcool en ortho : en milieu dilué, nous devrions donc obtenir le bicyclic phosphoré attendu.

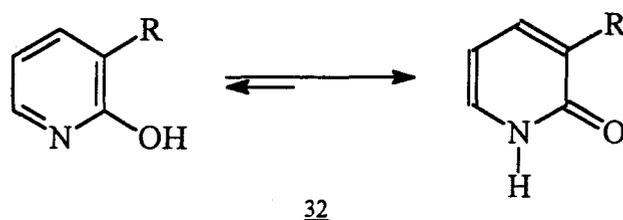
La réaction conduite dans le chloroforme avec la triéthylamine ne nous a permis d'obtenir qu'une faible quantité de dioxaphosphininopyridinone **59**, polluée par un peu de chlorhydrate de triéthylamine. La majeure partie se trouve en fait éliminée par les lavages aqueux, qui sont indispensables pour s'affranchir du chlorhydrate de triéthylamine. Le peu de produit isolé a cependant été caractérisé par résonance magnétique du proton et du phosphore.

Les essais effectués dans d'autres solvants (toluène, éthers,...), ou avec le carbonate de potassium dans l'acétone, ne nous ont en aucun cas permis d'isoler **59**.

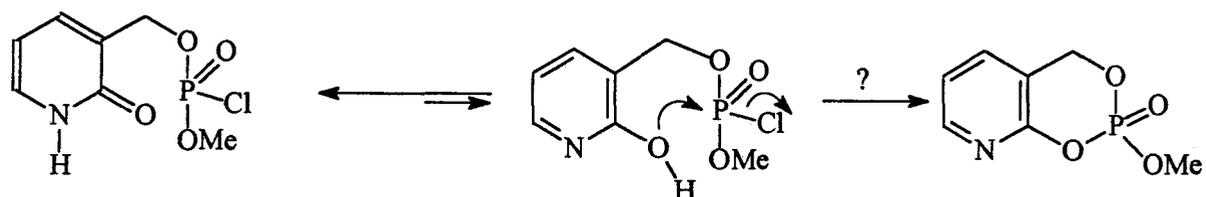
3) Condensations avec le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32** :

Ce pyridinol ne présente plus des caractéristiques chimiques identiques à celles de **3a** et **20**. Il présente en effet un équilibre avec une forme pyridinone, qui correspond à une structure de "lactame aromatique" et qui est généralement la forme prépondérante.^{13b,30}

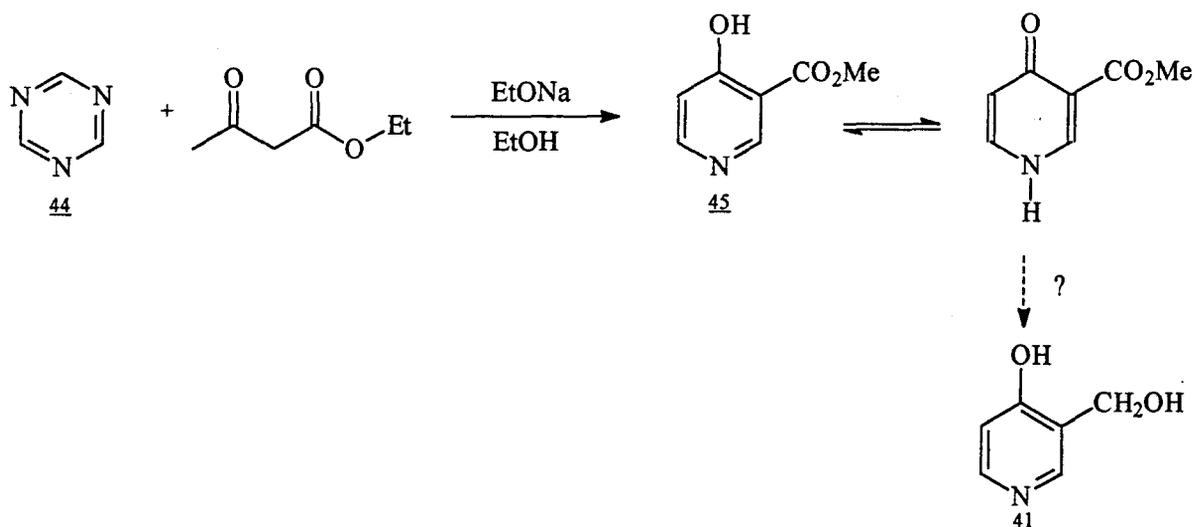
Ceci est d'ailleurs confirmé pour **32** par Résonance Magnétique et surtout par le spectre d'infrarouge (pris à l'état solide en pastille KBr), qui présente une bande caractérisant le groupe carbonyle à 1655 cm⁻¹.



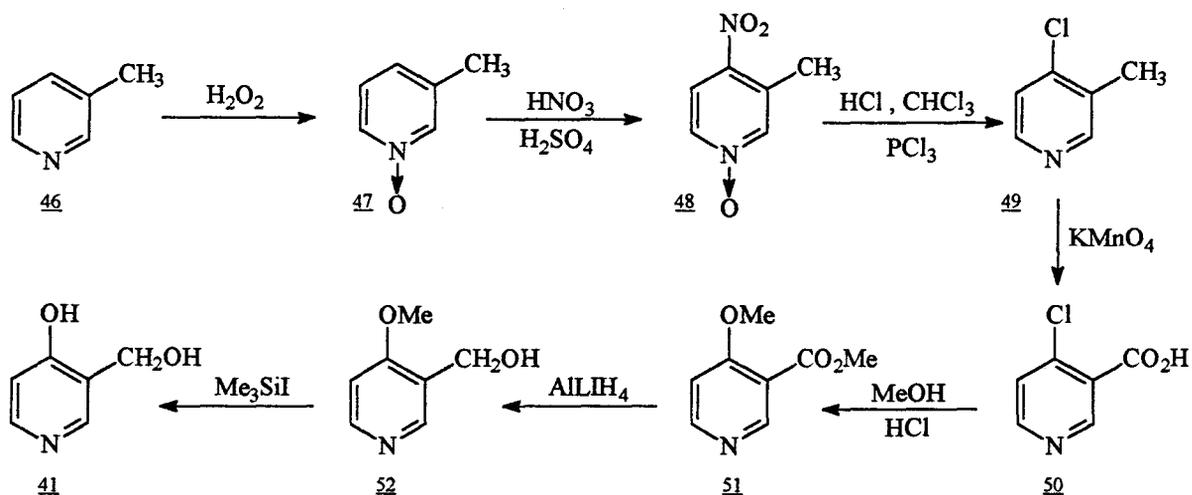
Cet équilibre ne devrait néanmoins pas empêcher la condensation sur le dichlorophosphate. Le pyridinol, même s'il est minoritaire, peut réagir, en déplaçant l'équilibre jusqu'à consommation totale de **32** :



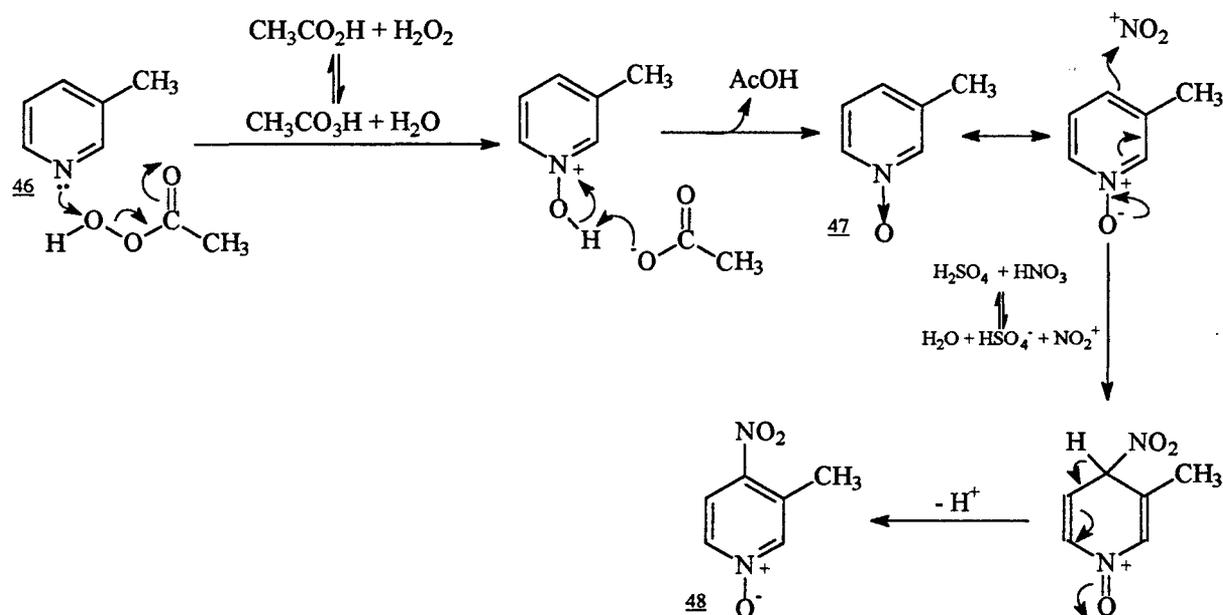
L'acidité des 2-pyridinols est plus faible que celle des 3-pyridinols (2-pyridinol : pKa=11,6). L'hydroxyle présente toutefois un faible caractère phénolique, et donne un test positif avec le trichlorure ferrique (**32** donne un légère coloration mauve).



Comme pour la préparation du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32**, nous avons en fait préféré passer par le méthoxynicotinoate de méthyle **51**. La synthèse de ce précurseur a été réalisée par Ross³¹ en cinq étapes au départ de la 3-méthylpyridine **46**. Dans des conditions identiques à celles appliquées au diester **36**, le 4-méthoxynicotinoate de méthyle devrait fournir **41** par réduction de l'ester, puis clivage de l'éther méthylique :

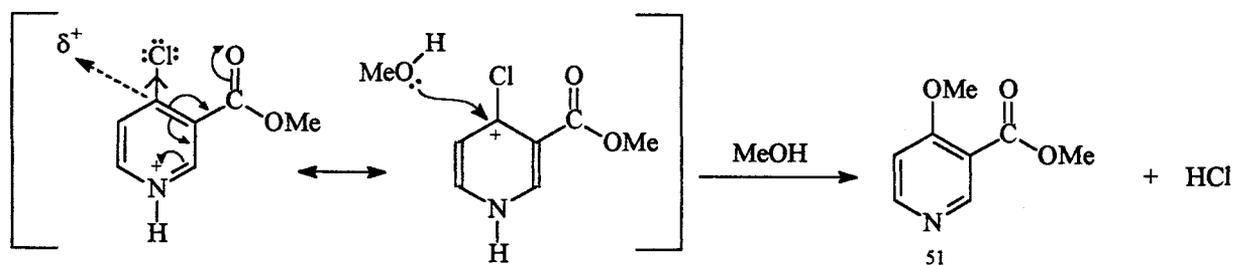


La nitration de la 3-méthylpyridine, réalisée selon la méthode de Taylor et Croveti³², nécessite le passage par le N-oxide, qui active la réaction tout en l'orientant en position 4 :



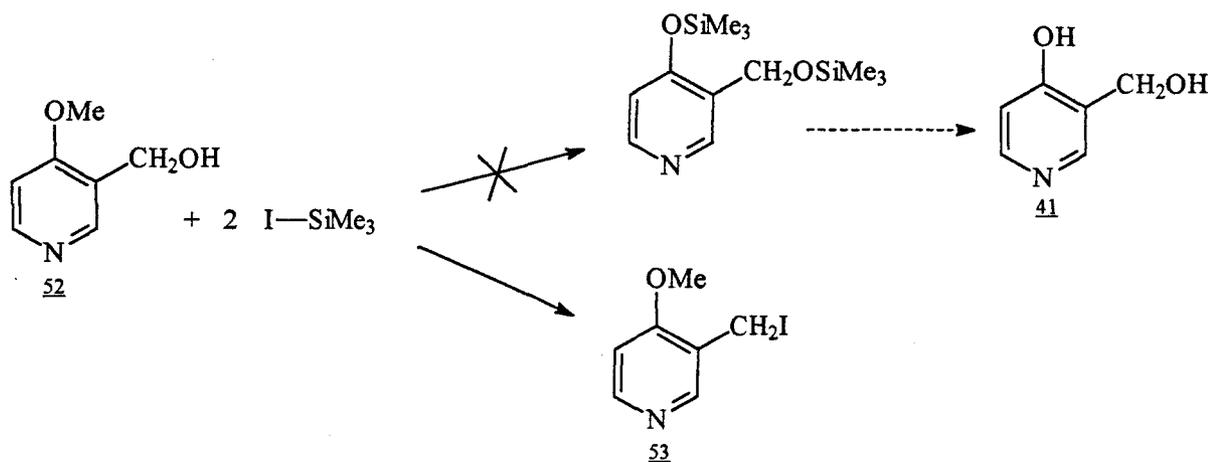
L'action de l'oxychlorure de phosphore dans le chloroforme saturé de chlorure d'hydrogène permet, d'une part, la substitution par un chlore du groupe nitro sur le N-oxyle de 4-nitro-3-méthylpyridine 48, et d'autre part, la réduction du N-oxyle. La 4-chloro-3-méthylpyridine 49 obtenue est ensuite facilement oxydée en acide 4-chloronicotinique 50 par le permanganate de potassium.

L'acide 50 est alors analogue d'un point de vue fonctionnel à l'acide 2-chloronicotinique 36. Mais si le passage de ce dernier au 2-méthoxynicotinoate de méthyle 38 nécessitait trois étapes (formation du chlorure d'acide, estérification, puis substitution du chlore par le méthylate de sodium), le chauffage de 50 dans le méthanol saturé de chlorure d'hydrogène sec permet d'obtenir directement le 4-méthoxynicotinoate de méthyle 51 ³¹. La substitution du chlore sur le composé 50 est facilitée par le renforcement de l'effet électro-attracteur engendré par la protonation de l'azote et par la formation de l'ester :



La réduction de l'ester 51 a été réalisée dans les mêmes conditions que la réduction de 39 par l'hydrure de lithium et d'aluminium, et donne le (4-méthoxy-3-pyridyl)méthanol 52 avec de bons résultats (rendement de 96%).

Le clivage de la fonction éther de méthyle de 52 a ensuite été tenté par la méthode utilisant l'iodo(triméthyl)silane, qui avait donné des résultats probants pour la coupure de l'éther méthylique de la 2-méthoxy-3-(hydroxyméthyl)pyridine 39. Plusieurs essais ont été effectués, en faisant varier la durée de réaction, la température ou la stœchiométrie, sans que la formation du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41 soit observée. L'analyse du produit isolé en fin de réaction a permis de constater qu'on obtenait en fait la 3-iodo-4-méthoxypyridine 53 :



Le produit obtenu à l'issue de la réaction présente des caractéristiques physico-chimiques différentes de celles du composé 52. A l'inverse de celui-ci, le composé final peut être recristallisé dans le toluène, pour donner des cristaux blancs (52 est d'une couleur jaune vif). Aussi, à l'opposé de 52, le produit est soluble dans l'eau, mais ne l'est ni dans l'éther, ni dans le chloroforme. De plus, le point de fusion passe de 133-134 °C pour 52, à 104-106 °C pour le produit final. Nous pouvons donc penser que le composé 52 a effectivement été modifié.

Nous pouvons également noter l'absence de la bande de vibration OH dans le spectre infrarouge (dans la région 3500-3100 cm⁻¹).

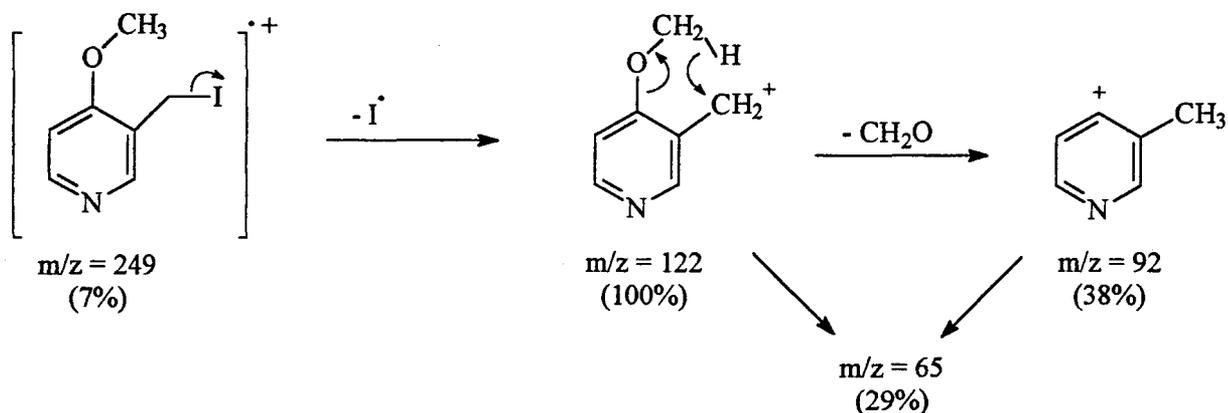
En résonance magnétique du proton, nous retrouvons les protons aromatiques (légèrement déblindés par rapport à 52), le groupe méthylénique (4,2 ppm contre 4,6 ppm pour 52), ainsi que le méthyle (à 3,9 ppm contre 3,8 ppm pour 52). Nous pouvons

donc déduire que l'éther méthylique n'a pas été affecté par l'iodo(triméthyl)silane, et que le groupe méthylénique est attaché à un groupe moins déblindant que l'hydroxyle.

Ceci est confirmé par la résonance magnétique du carbone 13 : une séquence DEPT (qui permet de différencier les carbones primaires, secondaires ou tertiaires) confirme en effet la présence du méthyle du groupe méthoxy (58 ppm contre 53 ppm pour 52). Si les valeurs des déplacements chimiques des carbones pyridiniques restent elles aussi à des valeurs voisines, celle du groupe méthylénique se trouve fortement diminuée, passant de 61 ppm à - 6 ppm. Cette valeur négative peut se justifier par la présence d'un atome d'iode sur le méthylène (valeur calculée : -2,6 ppm).

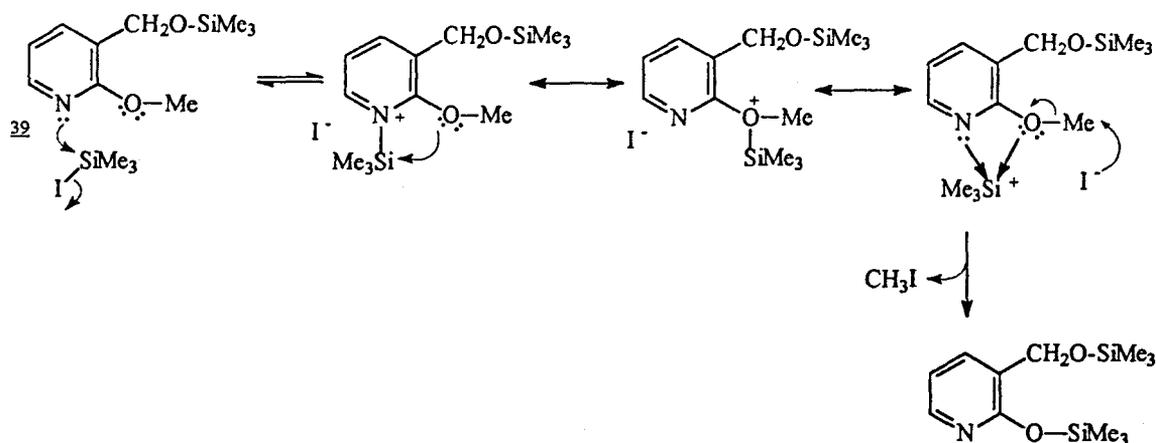
Ces résultats nous permettent donc d'identifier le produit obtenu comme étant la 3-iodométhyl-4-méthoxypyridine 53.

La spectrométrie de masse confirme la formule supposée, l'ion moléculaire pouvant être détecté à une valeur m/z de 249. Celui-ci est cependant instable, et se décompose facilement par perte de l'iode :



La composition centésimale fournit également des résultats cohérents avec la structure proposée (C_7H_8INO , voir partie expérimentale).

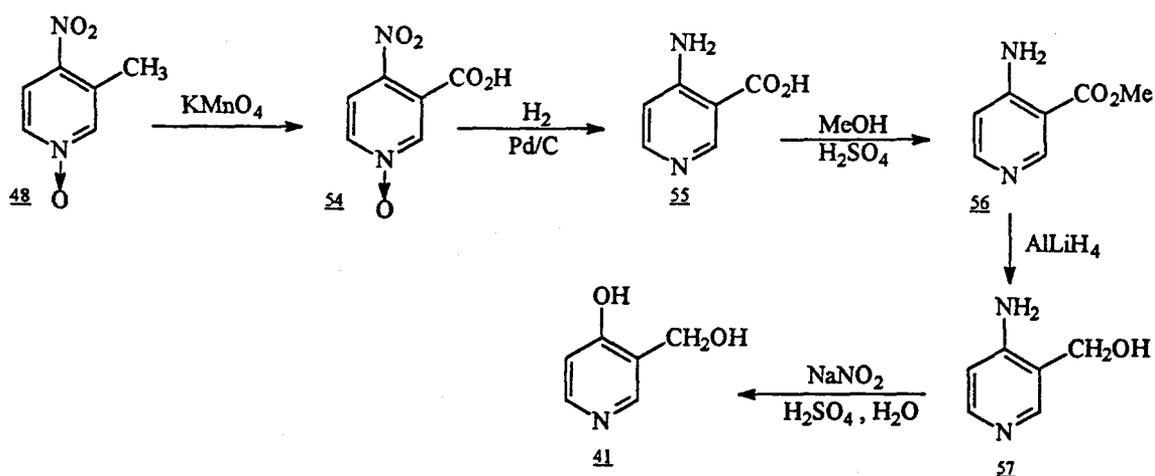
Afin d'expliquer ce résultat, nous pouvons reprendre quelques faits observés par Jung²⁶. Celui-ci note tout d'abord la formation unique de composés iodés (RI et RI') lors d'un chauffage prolongé en présence d'un excès d'iodo(triméthyl)silane, sans observer la formation d'alcool, comme l'indique le schéma suivant :



L'échec de la réaction sur 52 peut donc se justifier par la distance séparant l'azote de l'éther méthylique, qui ne bénéficie plus de la complexation du triméthylsilane pour former l'oxonium intermédiaire.

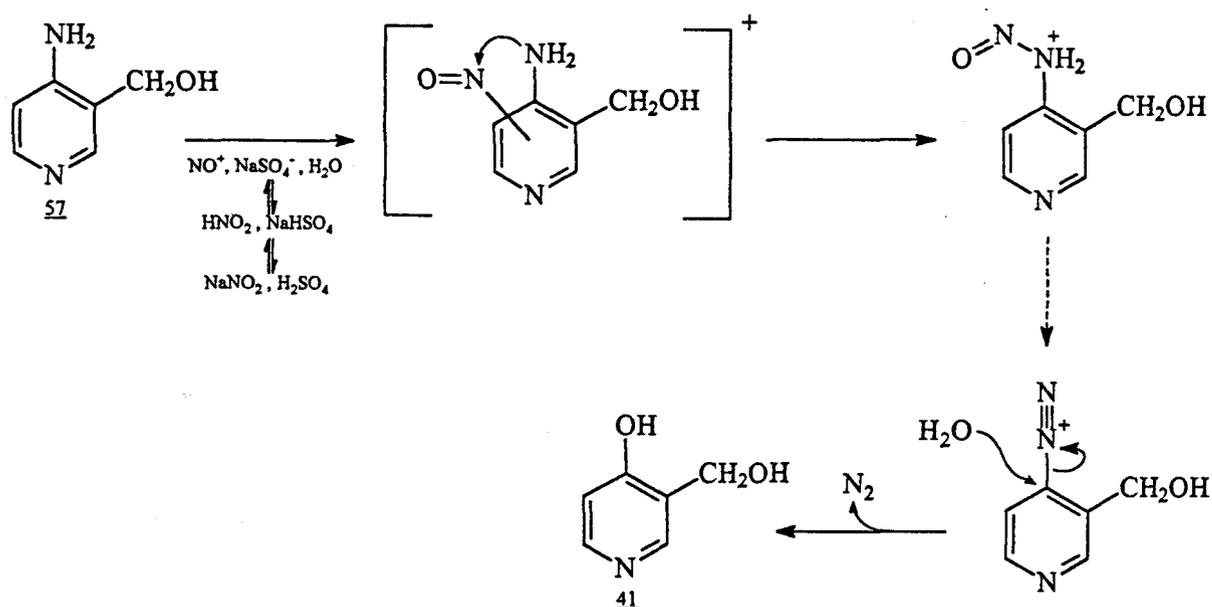
D'autres méthodes de clivage sur 52 ont été tentées, comme le chauffage dans les acides chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique, l'emploi du tribromure de bore, ou encore l'utilisation de l'iodure de sodium dans l'acide acétique (qui avait permis d'obtenir le pyridine-diol 32). Toutes ces méthodes se sont cependant révélées inefficaces pour l'obtention du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41.

Dans le but d'obtenir le composé recherché, nous avons entrepris de mettre au point une autre voie d'accès à 41, passant par le (4-amino-3-pyridyl)méthanol 55. La fonction amine est soumise à une diazotation, suivie d'une hydrolyse qui conduit à la formation de la fonction hydroxyle sur la position 4 du cycle pyridinique. Le schéma de synthèse est représenté ci-dessous :



Le N-oxyde 48, préparé précédemment, est oxydé par le permanganate de potassium en N-oxyde d'acide 4-nitronicotinique 54³³. Les fonctions N-oxyde et nitro sont ensuite réduites catalytiquement sous pression d'hydrogène en présence de palladium sur charbon. La réduction effectuée dans l'acide acétique, suivant la méthode proposée par Taylor et Driscoll³⁴, nous a permis d'obtenir 55 avec de meilleurs résultats qu'avec le procédé établi par Herz et Murty³⁵ où la réaction est réalisée dans l'ammoniaque. L'estérification de 55 a présenté quelques difficultés. La meilleure méthode qui a été appliquée est celle mise au point par Ross³¹. Le 4-aminonicotinoate de méthyle 56 ainsi obtenu est réduit en amino-alcool 57 par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

Afin d'obtenir le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41, nous nous sommes inspiré des travaux effectués par Kalatzis³⁶ sur les diazotations de pyridin-4-amines. Le mécanisme avancé par l'auteur est une attaque de l'ion nitrosonium sur la forme non protonée de l'aminopyridine. Le nucléophile entre tout d'abord en interaction avec les électrons du cycle aromatique, puis migre sur le groupement amine. L'hydrolyse du composé diazoté conduit ensuite à la formation de la fonction alcool :



Le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41 est ainsi obtenu avec un rendement de 23% par rapport au N-oxyde 48.

B. Synthèses des dioxaphosphininopyridines

Disposant des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols 3a, 3b, 20, 30 et 39 nous pouvons à présent étudier la synthèse des dioxaphosphininopyridines.

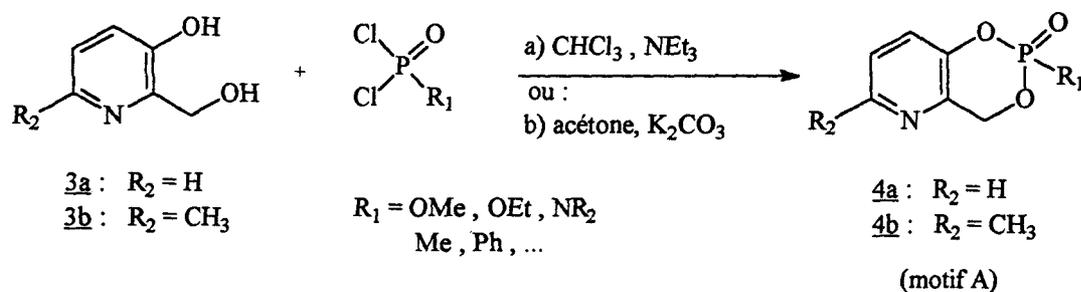
Nous rappellerons tout d'abord les méthodes utilisées dans les brevets pour la préparation des 4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[5,4-b]pyridines (motif A). Nous les transposerons ensuite en vue d'obtenir les trois autres types de dioxaphosphinopyridinones (motifs B, C et D).

I. Méthode de synthèse envisagée

Deux types de méthodes ont été établies dans deux brevets, concernant la préparation de 4H-1,3,2-dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-ones (motif A).

La première méthode mise au point par Pillon et Ducret⁴, consiste à opposer directement les pyridinols 3a ou 3b à divers réactifs dichlorophosphorés, généralement à des températures proches de 40°C, en présence de base. Deux protocoles différents sont appliqués :

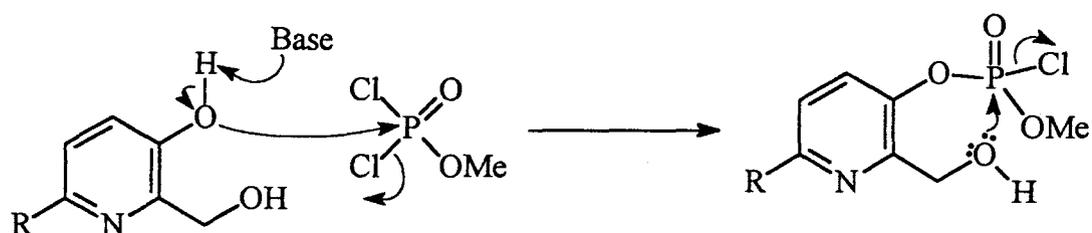
- pour 3a, HCl : la réaction se fait dans le chloroforme avec la triéthylamine.
- pour 3b : la réaction est conduite dans l'acétone avec du carbonate de potassium.



Le choix des solvants est vraisemblablement choisi en fonction de leur capacité à dissoudre les réactifs : 3a,HCl se dissout en effet dans le chloroforme après l'ajout de trois équivalents de triéthylamine, tandis que 3b est soluble à chaud dans l'acétone.

L'utilisation du carbonate de potassium permet d'éviter les lavages à l'eau, qui sont nécessaires pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine, mais qui sont susceptibles d'entraîner une perte de produits. Les dioxaphosphinopyridines sont en effet sensibles à l'hydrolyse et se sont de plus révélées être solubles dans l'eau.

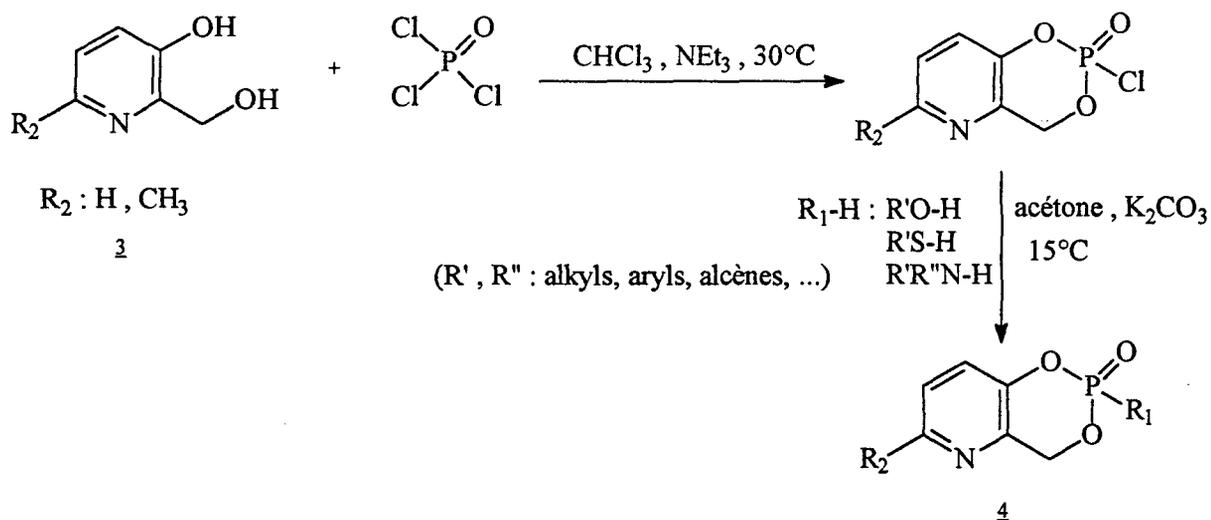
La base utilisée doit être suffisamment forte pour piéger le chlorure d'hydrogène formé lors de la substitution, afin d'éviter la protonation des produits pyridiniques. La base favorise également l'attaque nucléophile de l'hydroxyle "phénolique" sur le phosphate. Une deuxième substitution, intramoléculaire, conduit ensuite à la formation du cycle de la 1,3,2-dioxaphosphinine.



La deuxième méthode, mise au point par Ruefenacht et Kurt⁵, se déroule quant à elle en deux étapes :

- le pyridine-diol est tout d'abord placé en suspension dans le chloroforme et est opposé à un équivalent d'oxychlorure de phosphore, en présence de deux équivalents de triéthylamine, à une température avoisinant 30°C.

- Les 2-chloro-4*H*-1,3,2-dioxaphosphinino[5,4-*b*]pyridin-2-ones obtenues sont isolées et peuvent être opposées à une large gamme de nucléophiles (alcools, amines, thiols). Cette deuxième réaction est effectuée dans l'acétone avec du carbonate de potassium, la température étant maintenue aux environs de 15°C.



Ce mode opératoire ne permet pas d'obtenir des composés préparés par la première méthode à partir de dichlorophosphonates ($\text{Cl}_2\text{P}(\text{O})\text{R}_1$ avec $\text{R}_1 = \text{alkyl}$ ou aryl), puisqu'il faut que R_1 soit nucléophile (avec un hydrogène "acide"). Il permet en revanche d'accéder à des composés qui ne peuvent pas être préparés par la première méthode (lorsque le réactif dichlorophosphoré n'est pas synthétisable).

Les rendements observés sont cependant plus faibles, et c'est donc la première méthode qui a été retenue.

II. Résultats

Nous nous sommes tout d'abord intéressé à la condensation des ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols sur le dichlorophosphate de méthyle, qui présente plusieurs avantages, comme de mener aux analogues les plus proches du Salioxon **1a**, d'être facilement préparable³⁷ (il est commercialisé, mais d'un coût dissuasif), et d'aboutir à des composés modèles.

1) Condensations avec les 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols **3a** et **3b** :

Dans les conditions décrites par Pillon et Ducret⁴, la condensation de **3a.HCl** avec le dichlorophosphate de méthyle donne après purification la dioxaphosphininopyridine **4a** avec un rendement de 30%. Nous observons cependant que le produit brut est formé

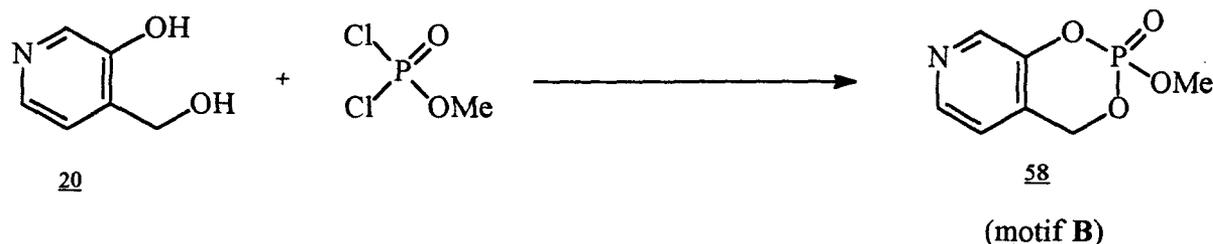
d'un mélange de composés phosphorés. Les sous-produits sont toutefois efficacement éliminés par des lavages aqueux.

Nous avons également préparé par cette méthode quelques analogues, afin de comparer les rendements, ou pour faire un parallèle avec les composés synthétisés dans la troisième partie. Le chlorhydrate 3a,HCl a ainsi été condensé avec les dichlorophosphates d'éthyle (pour donner 4c ; rdt=25%), de phényle (4d ; rdt=36%), de 4-chloro-3-méthylphényle (4e ; rdt=42%) et avec le N,N-(2-chloroéthyl)-dichlorophosphoramide (4f ; rdt=84%).

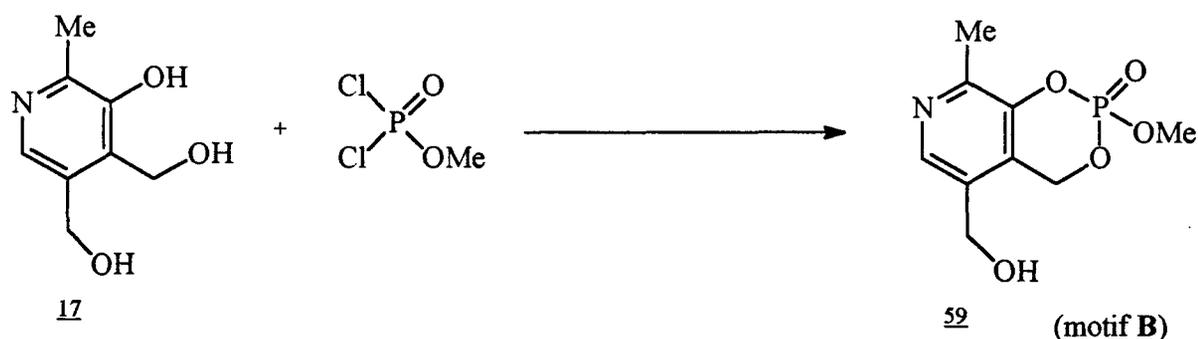
La condensation de 3b sur le dichlorophosphate de méthyle dans l'acétone et en présence de carbonate de potassium, conduit après filtration et évaporation du solvant à une substance huileuse. La réaction est alors quasiment totale et ne donne pratiquement que le produit phosphoré attendu. Toutefois, la purification par cristallisation dans l'hexane ne permet d'obtenir la dioxaphosphininopyridinone 4b qu'avec un rendement de 56%. Le chauffage nécessaire à la solubilisation provoque en effet une dégradation importante. Contrairement au produit brut, les spectres de résonance magnétique nucléaire révèlent en effet la présence de plusieurs composés dans le produit soumis à la recristallisation.

La préparation de 4a et 4b nous a donc permis de dégager les conclusions suivantes :

- L'emploi de la triéthylamine dans le chloroforme entraîne la formation d'un mélange, mais permet des lavages aqueux efficaces conduisant à des produits purs.
- L'utilisation du carbonate de potassium dans l'acétone permet d'obtenir un composé brut propre.
- Le chauffage des produits en vue de leur recristallisation entraîne leur dégradation.

2) Condensations avec les 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols **20** et **17**a) Condensations avec le 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol **20**

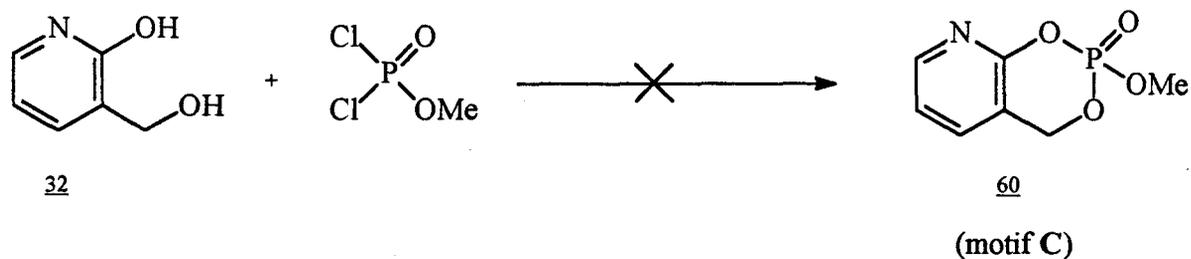
Ce pyridinol présente des caractéristiques physico-chimiques comparables à celles de **3a**. elle possède en particulier une fonction de type "phénol" avec un hydrogène acide (pour le 3-pyridinol, $pK_a = 8,6$). Il est par contre insoluble dans le chloroforme, même après l'ajout de deux équivalents de triéthylamine. Il est en revanche soluble dans l'acétone. Nous avons donc appliqué le mode opératoire utilisant le carbonate de potassium dans l'acétone dans les mêmes conditions que pour la condensation du dichlorophosphate de méthyle sur **3b**. Nous avons ainsi obtenu comme nous l'espérions la 2-méthoxy-4H-1,3,2-dioxaphosphinino[4,5-c]pyridin-2-one **58**. Le solide brut, obtenu avec un rendement de 80%, est là aussi exempt de sous produits. Les tentatives de recristallisations n'ont permis d'isoler qu'un faible échantillon de produit cristallisé, et entraîne une dégradation importante de **58**. La chromatographie sur colonne ne nous a pas non plus permis de purifier efficacement la dioxaphosphininopyridine **58**.

b) Condensations avec la pyridoxine 17 :

Nous avons effectué quelques essais de condensation du dichlorophosphate de méthyle sur la pyridoxine **17**, qui est un produit commercialisé. Comme nous l'avons souligné précédemment, ce composé possède une fonction alcool indésirable, susceptible d'induire des réactions parasites. Toutefois, si la réaction se fait en premier lieu sur la fonction hydroxyle de type "phénolique", plus réactive, la cyclisation fait intervenir l'alcool en ortho : en milieu dilué, nous devrions donc obtenir le bicyclic phosphoré attendu.

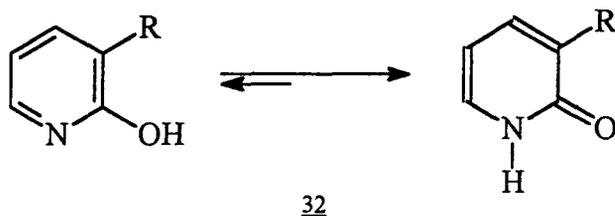
La réaction conduite dans le chloroforme avec la triéthylamine ne nous a permis d'obtenir qu'une faible quantité de dioxaphosphininopyridinone **59**, polluée par un peu de chlorhydrate de triéthylamine. La majeure partie se trouve en fait éliminée par les lavages aqueux, qui sont indispensables pour s'affranchir du chlorhydrate de triéthylamine. Le peu de produit isolé a cependant été caractérisé par résonance magnétique du proton et du phosphore.

Les essais effectués dans d'autres solvants (toluène, éthers,...), ou avec le carbonate de potassium dans l'acétone, ne nous ont en aucun cas permis d'isoler **59**.

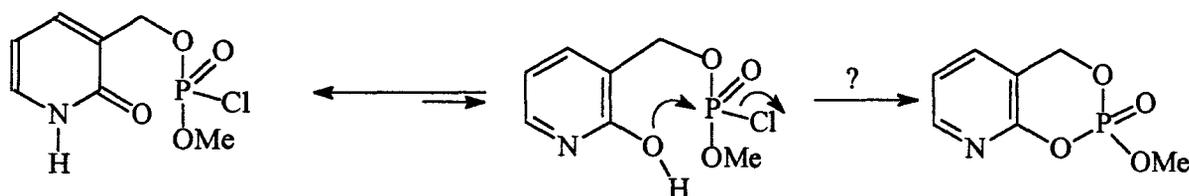
3) Condensations avec le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32** :

Ce pyridinol ne présente plus des caractéristiques chimiques identiques à celles de **3a** et **20**. Il présente en effet un équilibre avec une forme pyridinone, qui correspond à une structure de "lactame aromatique" et qui est généralement la forme prépondérante.^{13b,30}

Ceci est d'ailleurs confirmé pour **32** par Résonance Magnétique et surtout par le spectre d'infrarouge (pris à l'état solide en pastille KBr), qui présente une bande caractérisant le groupe carbonyle à 1655 cm⁻¹.



Cet équilibre ne devrait néanmoins pas empêcher la condensation sur le dichlorophosphate. Le pyridinol, même s'il est minoritaire, peut réagir, en déplaçant l'équilibre jusqu'à consommation totale de **32** :



L'acidité des 2-pyridinols est plus faible que celle des 3-pyridinols (2-pyridinol : pKa=11,6). L'hydroxyle présente toutefois un faible caractère phénolique, et donne un test positif avec le trichlorure ferrique (**32** donne un légère coloration mauve).

Nous pouvons donc nous attendre à une réactivité moins grande que pour les pyridin-3-ols. Un prolongement de la réaction ou/et une augmentation de température devrait toutefois remédier à cette perte de réactivité.

De plus, 32 est soluble à chaud dans l'acétone, ce qui doit rendre possible la réaction dans ce solvant avec le carbonate de potassium, selon le mode opératoire appliqué aux pyridin-3-ols 3b et 20.

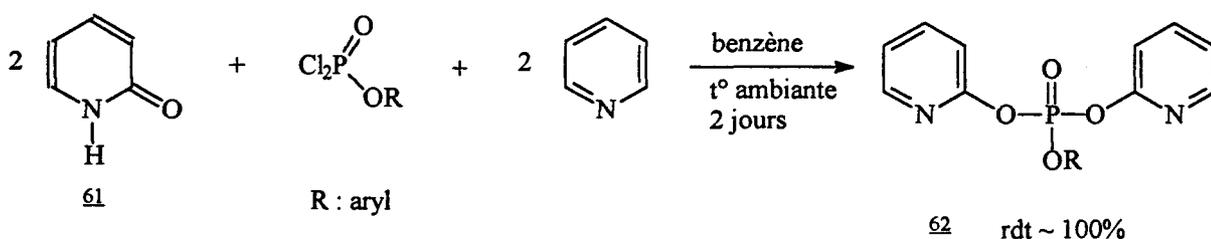
Cependant, toutes les tentatives effectuées ne nous ont pas permis d'isoler 60 : que la réaction soit conduite avec les mêmes conditions qu'avec celles appliquées à 3b ou 20, ou en faisant varier la température (ambiante, 40° ou reflux), la durée (1 ou 3 jours) et/ou la dilution, l'évaporation finale laisse un résidu composé d'un mélange non purifiable, de masse très inférieure à celle attendue. Nous pouvons donc penser que le produit de cyclisation est insoluble dans l'acétone et se retrouve par conséquent piégé dans la masse de carbonate de potassium en excès qui est filtré en fin de réaction. Les tentatives d'extraction aboutissent à de nouveaux mélanges, où la présence de 60 n'a toujours pas pu être démontrée.

Nous avons donc opté pour l'emploi d'un autre solvant susceptible de solubiliser les produits 32 et 60. Si ce dernier est soluble dans des solvants protiques qui sont à proscrire pour la réaction (eau, éthanol), il ne l'est pas dans la majorité des solvants usuels (chloroforme, éther, acétonitrile,...). Hormis l'acétone, seuls le diméthylsulfoxyde (à froid) et le toluène (à chaud) sont capables de solubiliser le diol 32. L'utilisation du diméthylsulfoxyde est cependant à proscrire en raison de son élimination difficile en fin de réaction.

Une série d'essais a donc été réalisée dans le toluène, la température devant être maintenue initialement aux environs de 100°C pour éviter la cristallisation de 32. Plusieurs bases ont été utilisées (carbonate de potassium, triéthylamine, pyridine), mais tous les essais ont conduit une nouvelle fois à des mélanges complexes, vraisemblablement en raison de la température imposée et d'une dégradation rapide potentielle du produit final.

Nous pouvons également invoquer la trop faible réactivité de l'hydroxyle en position 2 qui est bloqué sous la forme pyridinone, ce qui doit favoriser de nombreuses réactions parasites (formation de dimères, réactions sur l'azote pyridinique, substitution unique...).

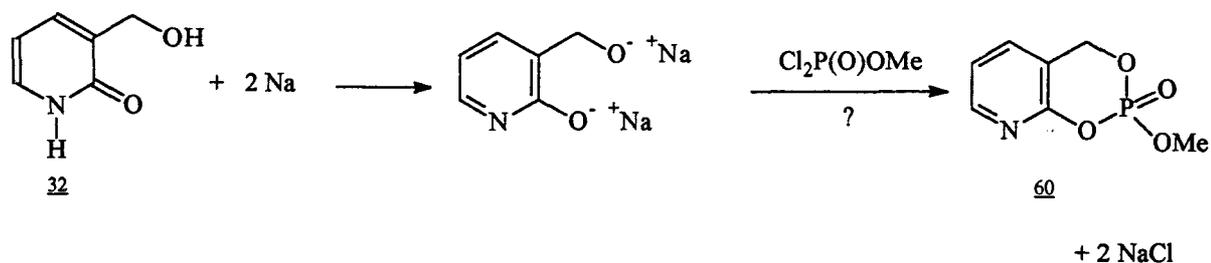
Une meilleure réactivité aurait pourtant pu être espérée : des travaux effectués par Kampe³⁸ sur la phosphorylation de la pyridin-2-one 61 ont en effet permis l'obtention de dipyridyl phosphates 62, prouvant que la condensation de dichlorophosphates est envisageable lorsque la fonction hydroxyle se trouve en position 2 du cycle pyridinique :



La réaction étant présentée comme quasiment quantitative, nous pouvions espérer des résultats concluants pour la condensation du dichlorophosphate de méthyle sur 32. La première substitution d'un chlore devant se faire tout d'abord à partir de l'hydroxyle libre - et donc plus réactif - porté par le groupe hydroxyméthyle, la deuxième substitution par l'hydroxyle plus ou moins bloqué sous la forme pyridinone devrait donc être permise, et donner le produit de cyclisation 60 attendu. Toutefois, la condensation sur 61 se fait à température ambiante, condition qui ne nous a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (32 est alors placé en suspension dans le solvant).

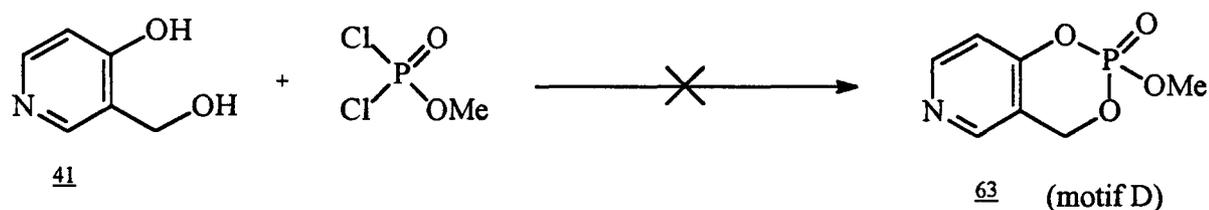
Dans le but d'obtenir des produits plus solubles dans les solvants organiques utilisés, nous avons également effectué sans succès quelques essais de condensation de 32 sur d'autres dichlorophosphates (d'éthyle, de phényle et de 4-chloro-3-méthylphényle).

Nous avons enfin tenté une dernière expérience, visant à faire réagir le dichlorophosphate de méthyle directement sur le di-sel de sodium de 32, préparé in situ :



Cependant, cette méthode ne nous a toujours pas permis d'isoler la 4*H*-1,3,2-dioxaphosphino[4,5-*b*]pyridin-2-one 60.

4) Condensations avec le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol 41 :



Ce pyridinol possède des caractéristiques physico-chimiques identiques à celles du diol 32 : il présente un équilibre avec une forme pyridinone et il est peu soluble dans les solvants aprotiques usuels (il est de plus insoluble dans l'acétone). Nous pouvons alors réitérer les remarques faites précédemment pour 32. Nous avons en effet rencontré les mêmes problèmes que ceux posés pour la synthèse de 60. Pour les mêmes raisons, nous n'avons pas pu isoler la 4*H*-1,3,2-dioxaphosphino[5,4-*c*]pyridin-2-one 63.

III. Etude structurale des 2-méthoxydioxaphosphininopyridines

Les structures des dioxaphosphininopyridines synthétisées ont été confirmées par des études analytiques, en particulier par Résonance Magnétique Nucléaire (proton, carbone et phosphore). Les composés ont aussi été caractérisés par spectrométrie infrarouge et par spectrométrie de masse. La composition de la nouvelle 2-méthoxy-4H-1,3,2-dioxaphosphinino[4,5-c]pyridin-2-one 58 a de plus été confirmée par l'analyse élémentaire.

Tous les résultats sont consignés dans la partie expérimentale. Nous développons ici les caractéristiques particulières attenantes aux dioxaphosphininopyridines.

Rq : La structure de la dioxaphosphininopyridine 59 (qui n'a pu être obtenu pur) n'est confirmée que par résonance magnétique du proton et du phosphore.

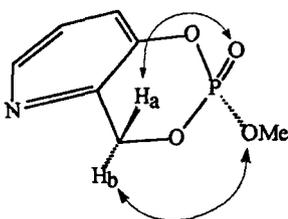
1) Résonance Magnétique Nucléaire

a) RMN ¹H

Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons des dioxaphosphininopyridines 4a, 4b, 58, et 59 sont répertoriés dans le tableau 1.

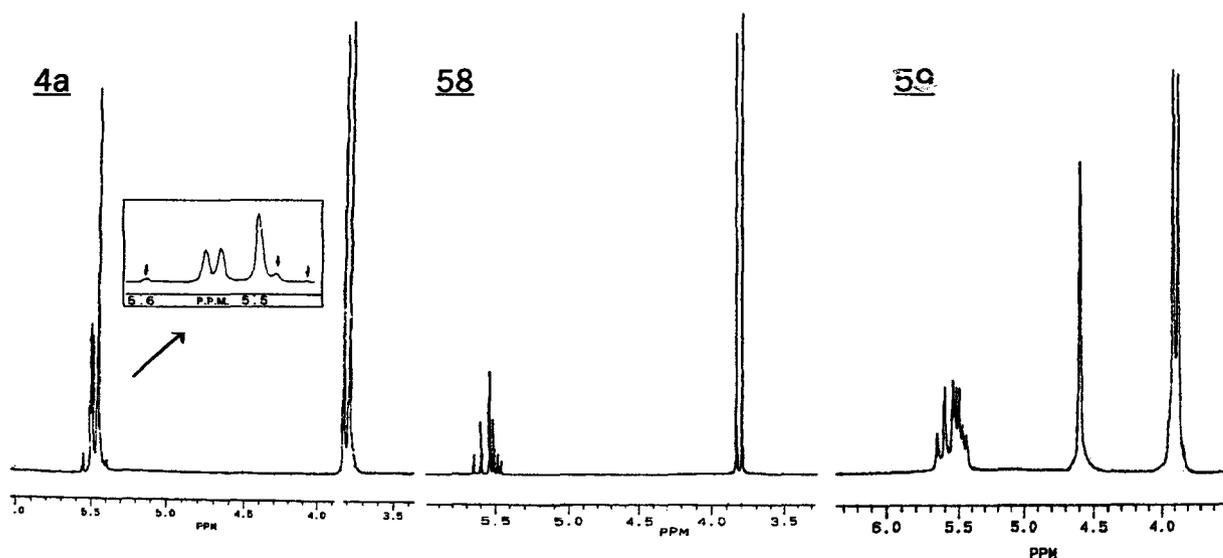
Les protons pyridiniques donnent des massifs similaires à ceux obtenus avec les pyridine-diols et n'amènent pas de commentaires particuliers. Les protons du groupe méthoxy donnent un doublet caractéristique, situé à environ 3,8 ppm, avec une constante de couplage importante de 11,4 Hz (J^3_{H-P}).

Les protons méthyléniques Ha et Hb engendrent un massif complexe, qui ne peut être issu que de protons différenciés. Cette non-équivalence est garante de la formation du cycle dioxaphosphoré, où les protons Ha et Hb ne sont pas chimiquement équivalents (un des protons se trouve du côté de l'oxygène porté par le phosphore, et l'autre du côté du groupe méthoxy). Prenons pour exemple le composé 4a :



Toutefois, Ha et Hb résonnent à des fréquences très proches et donnent des signaux qui se chevauchent. Nous ne pouvons pas déduire à priori lequel est le plus déblindé. Un simple changement de solvant suffit d'ailleurs à inverser l'ordre de grandeur des déblindages. Nous attribuerons donc les fréquences à Ha ou à Hb, sans nous soucier du fait qu'ils soient d'un côté ou de l'autre du plan formé par le cycle.

Dans cette structure cyclique, les protons Ha et Hb sont couplés entre eux (couplage géminale théorique : -8 à -18 Hz), ainsi qu'avec le phosphore. En raison de la faible différence entre les fréquences de résonance de Ha et de Hb, ceux-ci doivent être étudiés comme faisant partie d'un système de spin de type "ABX". La partie du spectre correspondant au méthylène (partie "AB") est donc à analyser au deuxième ordre. Pour **4a** (et pour **4b**), le signal est à première vue formé d'un doublet et d'un singulet, qui sont en fait accompagnés de trois autres pics de faible intensité. Pour **58** et **59**, la partie "AB" est composée respectivement de six et sept raies.

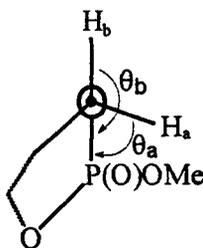


Les déplacements chimiques et les constantes de couplage ne peuvent donc pas être déduits directement et sont calculés par une analyse du deuxième ordre, en suivant la méthode exposée dans l'annexe 2. Notons que la partie "AB" devrait théoriquement

être composée de huit pics : tous ne sont donc pas visibles, en raison de superpositions ou d'intensités trop faibles. Il nous faut par conséquent recourir à des approximations. Aussi, pour les systèmes de type "ABX", deux solutions sont en général obtenues à l'issue des calculs pour (δ_A , δ_B , J_{AX} , J_{BX}) : il faut alors s'attarder sur la partie "X" pour lever l'ambiguïté. Cependant, sur les deux solutions trouvées pour 4a, 4b, 58 et 59, une seule est envisageable. Notons que, comme nous le verrons plus loin, l'étude du spectre du phosphore (partie "X") ne nous permet pas d'obtenir une meilleure précision sur les valeurs de constantes de couplage. Les résultats obtenus à l'issue des calculs sont donnés dans le tableau 1.

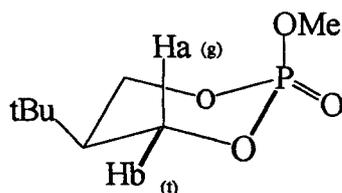
Nous pouvons vérifier la différence minimale existant entre les fréquences de résonance de Ha et Hb ($\nu_0 \cdot \Delta(\delta)$ de 6,0 à 30,8 Hz). Aussi, le couplage géminel entre ces deux protons est important et relativement constant ($J_{H_a-H_b} \approx -15$ Hz). La conséquence de ceci est une faible valeur du rapport $R = |\nu_0 \cdot \Delta(\delta) / J_{H_a-H_b}|$, comprise entre 0,4 et 2, qui justifie le recours à une analyse au second ordre (il faut $R \geq 10$ pour une analyse du premier ordre).

Enfin, notons que pour les quatre composés, un des deux protons est assez faiblement couplé avec le phosphore ($J^3_{H_a-P}$ de 5,8 à 7,6 Hz), et que l'autre l'est fortement ($J^3_{H_b-P}$ de 18,3 à 18,5 Hz). Ceci s'explique si l'on admet que les dioxaphosphinopyridines adoptent une conformation privilégiée, où Ha est placé en position "gauche" par rapport au phosphore (θ_a proche de 60°), et Hb en position "trans" (θ_b proche de 180°) :

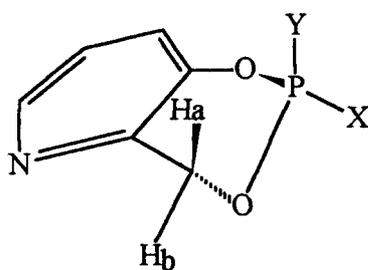


Dans cette conformation, les constantes de couplage sont en accord avec une équation de type "Karplus" ($J = a_{(\theta)} \cdot \cos^2\theta + b$). Toutefois, les valeurs obtenues pour $J^3_{H_a-P}$ et $J^3_{H_b-P}$ ne correspondent pas à des positions totalement "gauche" ou "trans". Pour nos composés, les constantes de couplage correspondant à ces dispositions devraient en effet être approximativement égales à celles de la cis-5-t-butyl-2-méthoxy-1,3,2-

dioxaphosphinin-2-one^{39,40}. Celle-ci adopte en effet une conformation stable permettant de mesurer $J^{3}_{\text{H-P}}(g)$ (=1,2 Hz) et $J^{3}_{\text{H-P}}(t)$ (=22,8 Hz) :



Nous pouvons vérifier que la somme des constantes de couplage "gauche" et "trans" (= 24,0 Hz) de ce modèle correspond bien à celle de nos composés ($\Sigma(J)$ de 24,5 à 25,9 Hz). Par ailleurs, Hall et Malcolm⁴⁰ ont généralisé ces résultats à partir de plusieurs autres phosphates de ce type, et trouvent des constantes de couplages "gauche" et "trans" comprises respectivement dans les plages 21,0-22,8 Hz et 1,2-3,3Hz. Pour nos composés, la différence observée pour chacune des constantes (d'environ 5 Hz) peut se justifier par la structure des dioxaphosphininopyridines, qui, possédant une insaturation dans le cycle, ne peuvent pas adopter exactement une conformation de type "chaise" (par analogie avec la structure du cyclohexène, la conformation sera plutôt de type "demi-chaise"). Le proton Hb adopte alors une position "pseudo-équatoriale" sur ce cycle, et ne sera pas totalement en position "trans" par rapport au phosphore (θ_b supérieur à 180°), ce qui a pour effet de diminuer $J_{\text{Hb-P}}$. Le proton Ha est quant à lui en position "pseudo-axiale", avec un angle θ_a inférieur à 60° . Nous aurons par exemple pour **4a** :



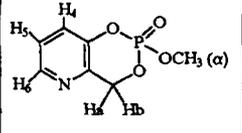
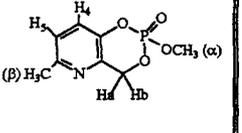
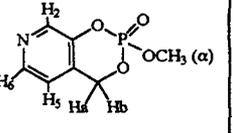
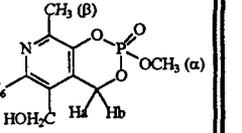
4a

éq. : X=O, Y=OMe

aq. : Y=OMe, X=O

Notons qu'au stade de notre étude, nous ne pouvons pas déduire si la conformation privilégiée présente une liaison P=O axiale ou équatoriale.

Tableau 1 : déplacements chimiques en résonance magnétique du proton (référence interne : tétraméthylsilane).

					
		4a (DMSO-d ⁶)	4b (DMSO-d ⁶)	58 (DMSO-d ⁶)	59 (CDCl ₃)
δ (ppm)	H ₂	-	-	8,49 (s)	-
	H ₄	7,45 (dd) j ₄₋₅ = 8,4 Hz	7,52 (d) j ₄₋₅ = 8,4 Hz	-	-
	H ₅	7,15 (dd) J ₅₋₆ = 4,6 Hz	7,28 (d)	7,37 (d) J ₅₋₆ = 4,8 Hz	-
	H ₆	8,38 (dd) J ₄₋₆ = 1,3 Hz	-	8,42 (d)	8,02 (s)
	CH ₃ α	3,78 (d) j ³ _{H-P} = 11,4 Hz	3,80 (d) j ³ _{H-P} = 11,4 Hz	3,87 (d) j ³ _{H-P} = 11,4 Hz	3,79 (d) j ³ _{H-P} = 11,4 Hz
	CH ₃ β	-	2,42 (s)	-	2,39 (s)
	CH ₂ OH	-	-	-	4,52 (s)
	H _a	5,53 (m)	5,42 (m)	5,64 (m)	5,60 (m)
	H _b	5,51 (m)	5,44 (m)	5,56 (m)	5,50 (m)
ν ₀ .Δ(δ) ⁽ⁱ⁾		6,0 Hz	7,4 Hz	23,0 Hz	30,8 Hz
J (Hz)	H _a -H _b	-15,0	-15,1	-15,7	-15,9
	H _a -P	6,2	5,8	6,4	7,6
	H _b -P	18,3	18,8	18,5	18,3
Σ(J) ⁽ⁱⁱ⁾		24,5 Hz	24,7 Hz	24,9 Hz	25,9 Hz

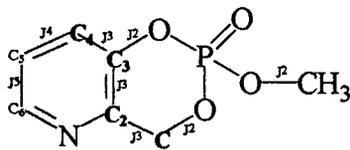
⁽ⁱ⁾: $\nu_0 \cdot \Delta(\delta) = \nu_0 \cdot (\delta H_a - \delta H_b)$, $\nu_0 = 300$ MHz ;

⁽ⁱⁱ⁾: $\Sigma(J) = J_{H_a-P} + J_{H_b-P}$

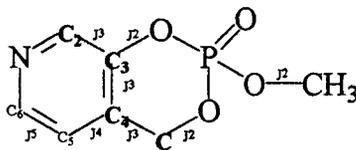
b) RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques et les constantes de couplage pour les carbones des dioxaphosphininopyridines 4a, 4b et 58 sont répertoriés dans le tableau 2. Les attributions ont été effectuées en nous basant sur les données de la littérature⁴¹, ainsi qu'à l'aide d'un programme de simulation (programme ACD, C-NMR).

Aussi, les spectres qui ont été effectués de manière classique (carbone découplé du proton), laissent apparaître le couplage carbone-phosphore, ce qui permet de lever l'ambiguïté sur l'attribution de certains signaux. Ainsi, la distinction des déplacements chimiques peut se faire entre les carbones C_4 et C_5 du composé 4a, tout comme entre les carbones C_2 et C_6 du composé 58, en considérant que seul le couplage " $\text{J}^3_{\text{C-P}}$ " (passant par trois liaisons) est observé au détriment des coupages " $\text{J}^4_{\text{C-P}}$ " ou " $\text{J}^5_{\text{C-P}}$ ". Alors que ces carbones présentent deux à deux des fréquences de résonance voisines, seuls C_4 pour 4a et C_2 pour 58 engendrent un doublet (avec respectivement $\text{J}=8,9$ Hz et $\text{J}=8,7$ Hz). Le schéma suivant indique les carbones donnant lieu à un couplage avec le phosphore (ceux-ci sont en caractère gras) :



4a



58

Notons que le signe relatif des constantes de couplage n'a pas été déterminé (nous donnons les valeurs absolues). D'après des exemples de la littérature⁴², nous pouvons toutefois supposer que les couplages en J^2 amènent des valeurs négatives, et les couplages en J^3 des valeurs positives.

Notons par ailleurs que les valeurs de déplacements chimiques des dioxaphosphininopyridines sont assez proches de celles des pyridine-diols, avec des variations de ± 6 Hz pour les carbones pyridiniques, et un déblindage d'environ 10 Hz pour le carbone méthylénique.

Tableau 2 : déplacements chimiques en résonance magnétique du carbone (référence interne : tétraméthylsilane).

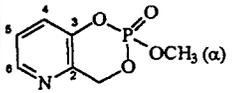
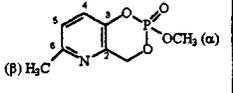
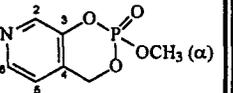
^{13}C		 4a (DMSO-d ₆)	 4b (DMSO-d ₆)	 58 (DMSO-d ₆)
δ (ppm)	C ₂	142,6 $J^{3}_{\text{C-P}} = 10,4 \text{ Hz}$	139,3 $J^{3}_{\text{C-P}} = 10,8 \text{ Hz}$	140,0 $J^{3}_{\text{C-P}} = 8,7 \text{ Hz}$
	C ₃	147,3 $J^{2}_{\text{C-P}} = 6,2 \text{ Hz}$	144,0 $J^{2}_{\text{C-P}} = 6,4 \text{ Hz}$	146,3 $J^{2}_{\text{C-P}} = 7,0 \text{ Hz}$
	C ₄	127,3 $J^{3}_{\text{C-P}} = 8,9 \text{ Hz}$	126,7 $J^{3}_{\text{C-P}} = 8,6 \text{ Hz}$	129,0 $J^{3}_{\text{C-P}} = 11,2 \text{ Hz}$
	C ₅	125,2	124,0	120,2
	C ₆	145,3	153,9	145,2
	CH ₂	70,2 $J^{2}_{\text{C-P}} = 7,4 \text{ Hz}$	69,9 $J^{2}_{\text{C-P}} = 7,5 \text{ Hz}$	68,0 $J^{2}_{\text{C-P}} = 7,3 \text{ Hz}$
	CH ₃ α	54,9 $J^{2}_{\text{C-P}} = 5,8 \text{ Hz}$	54,7 $J^{2}_{\text{C-P}} = 5,8 \text{ Hz}$	54,9 $J^{2}_{\text{C-P}} = 6,0 \text{ Hz}$
	CH ₃ β	-	23,0	-

Tableau 3 : déplacements chimiques en résonance magnétique du phosphore (référence externe : acide phosphorique à 85%).

^{31}P	4a (DMSO-d ₆)	4b (DMSO-d ₆)	58 (DMSO-d ₆)	59 (CDCl ₃)
δ (ppm)	-9,05	-8,98	-8,97	-9,33

c) RMN ³¹P

Les déplacements chimiques du phosphore des dioxaphosphininopyridines 4a, 4b, 58 et 59 sont donnés dans le Tableau 3. Les valeurs obtenues sont bien entendu voisines ($\delta \approx -9$ ppm), en raison de la similitude des composés.

Un atout du spectre de résonance magnétique du phosphore est de permettre de contrôler l'absence de sous-produit phosphoré. Pour une expérience classique (phosphore découplé du proton), un composé mono-phosphoré donne en effet un pic unique. Le phosphore étant un noyau sensible à la résonance, un temps d'accumulation relativement court (cinq à dix minutes) permet d'obtenir un spectre bien résolu, qui permet de repérer aisément la présence de sous-produits phosphorés.

Par ailleurs, le spectre de résonance magnétique pris sans le découplage phosphore - proton permet théoriquement de vérifier les valeurs des constantes de couplage J_{H-P} calculées à partir de la RMN ¹H.

Lorsque le découpleur est désactivé, le phosphore engendre un massif ayant l'allure d'un sextuplet. Ceci ne correspond cependant pas au signal attendu, qui d'après les règles exposées dans l'annexe 2 (pour la partie "X" d'un système "ABM₃X"), devrait être formé d'un nombre de raies plus important (12 raies, plus des raies de combinaison). Toutefois, en acceptant des superpositions, le spectre calculé peut correspondre au spectre expérimental. Nous pouvons donc supposer un manque de résolution, qui ne peut permettre d'obtenir les constantes de couplage avec une bonne précision.

Pour obtenir un signal plus facilement analysable, nous avons envisagé d'irradier sélectivement un type de protons (résonnant à la même fréquence), ce qui conduit à un spectre simplifié (un couplage phosphore-proton disparaît). Afin de vérifier si nous pouvions obtenir une meilleure précision qu'en RMN ¹H sur les constantes de couplage J_{H_a-P} et J_{H_b-P} , nous avons réalisé une série d'expériences en RMN ³¹P sur le composé 4a.

L'irradiation sélective des protons méthyléniques fournit un résultat cohérent avec celui obtenu en RMN du proton. Le phosphore donne en effet un quadruplet (partie "M₃X"), avec la constante de couplage attendue de 11,4 Hz. Notons que cette expérience a été reconduite plusieurs fois pour nous permettre de paramétrer correctement la puissance d'irradiation, qui doit être ni trop forte (auquel cas nous obtenons un singulet), ni trop faible (nous retrouvons alors un sextuplet).

Lorsque le méthyle est irradié, nous nous retrouvons en fait avec la partie "X" du système de spin "ABX" étudié en RMN ¹H. Conformément à la théorie, nous retrouvons bien deux pics d'intensité relative "1", aux fréquences $\nu_X \pm 1/2 \cdot \Sigma(J)$, où $\Sigma(J) = (J_{\text{Ha-P}} + J_{\text{Hb-P}}) = 24,5$ Hz. Nous n'obtenons toutefois qu'un seul pic central (à ν_X) d'intensité relative I=1,8, alors que deux pics d'intensité relative I=0,9 étaient prévus. L'allure du massif peut donc s'expliquer là encore par un manque de résolution, entraînant des superpositions de pics. Aussi, nous n'observons pas la présence des pics de corrélation (intensité relative calculée : I=0,1), probablement confondus avec les artefacts issus de l'irradiation.

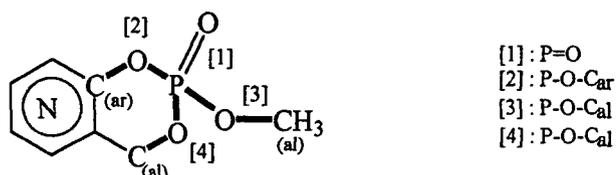
La résolution n'a pas pu être améliorée par une accumulation plus longue, ou par le changement d'autres paramètres. La résonance magnétique du phosphore ne nous a donc pas permis d'obtenir une meilleure précision qu'en RMN ¹H, concernant les constantes de couplage $J_{\text{Ha-P}}$ et $J_{\text{Hb-P}}$ du composé 4a. par conséquent, nous n'avons pas tenté d'obtenir par ce biais des valeurs plus précises pour les autres dioxaphosphinopyridines.

2) Infrarouge

Les spectres infrarouges des méthoxy-dioxaphosphinopyridines 4a, 4b, 58 présentent des caractéristiques communes. Outre les vibrations des liaisons du cycle pyridinique, d'intensité relativement faible, nous retrouvons des absorptions caractéristiques du phosphate. Celles-ci sont facilement repérées par comparaison avec les spectres des pyridine-diols, par leur intensité généralement forte, et par leur

fréquence de vibration qui se situe aux valeurs prévues par la littérature^{41,43}. Les attributions ont été effectuées principalement en nous basant sur l'ouvrage de Thomas⁴³, où sont détaillées les principales vibrations des composés organophosphorés. Les résultats sont consignés dans le Tableau 4.

Le dessin suivant indique les groupes de liaisons donnant des vibrations caractéristiques du phosphate :



La fréquence la plus caractéristique est celle de la vibration de valence de la liaison P=O [1], qui correspond à la bande la plus intense du spectre (1305 - 1315 cm⁻¹).

Les trois groupes P-O-C engendrent également des absorptions remarquables. Celui de type P-O-C_(aromatique) [2] donne une bande large de forte intensité entre 1230 et 1250 cm⁻¹, attribuée à la vibration d'élongation de la liaison C-O. La liaison P-O engendre une bande moins intense, située entre 930 et 940 cm⁻¹. Les deux liaisons P-O-C_(aliphatique) [3] et [4] donnent chacune une bande d'intensité moyenne à forte, comprise entre 1000 et 1060 cm⁻¹. Les esters d'alcool primaire vibrant à des fréquences supérieures à celles des esters d'alcool secondaire, la fréquence la plus élevée (1030-1060 cm⁻¹) peut être attribuée à la liaison P-O-(CH₃) [3]. Les liaisons P-O-C_(aliphatique) engendrent également une deuxième bande d'intensité plus faible vers 790 cm⁻¹.

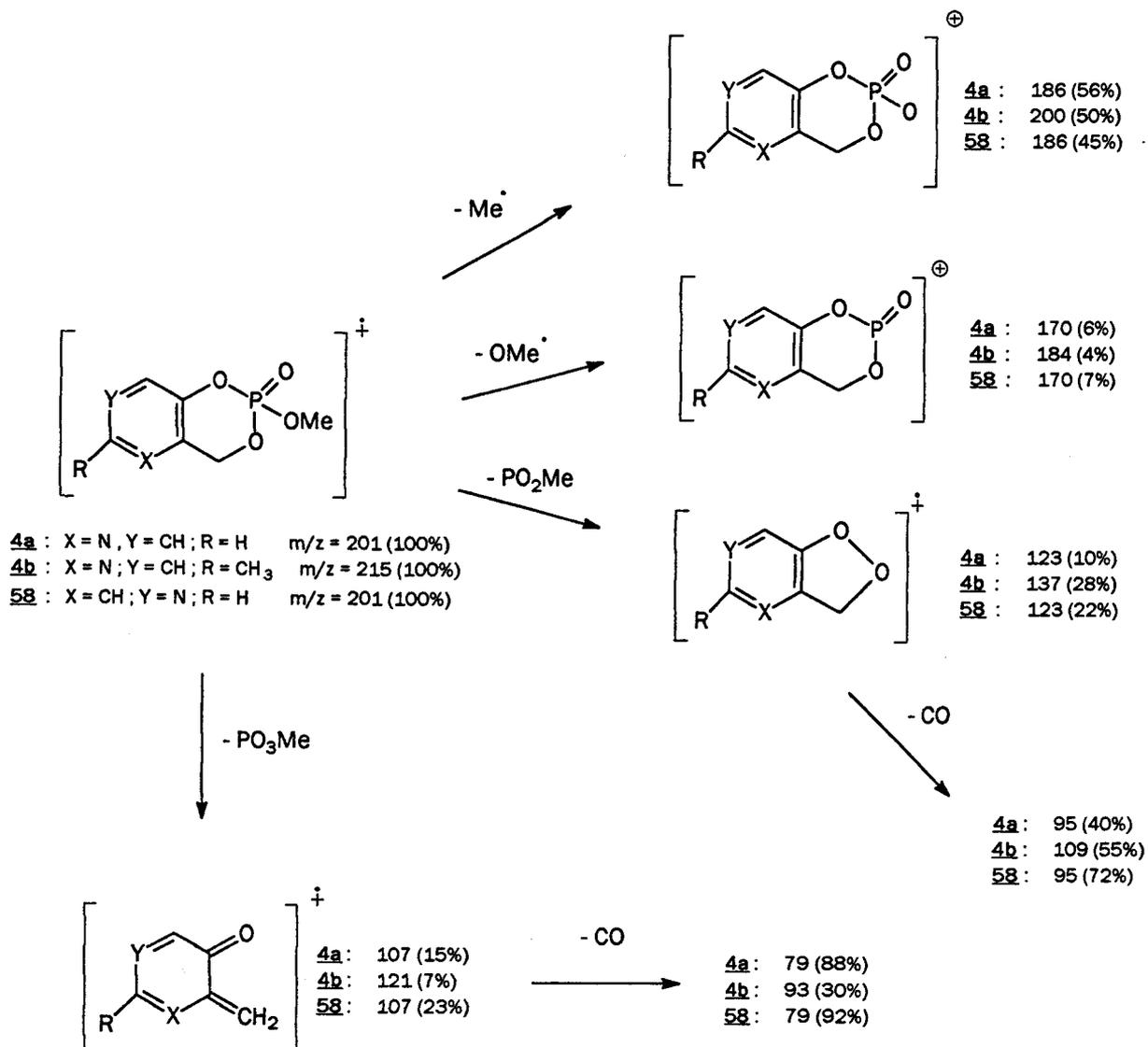
En plus de ces vibrations, le tableau 4 répertorie quelques fréquences correspondant à des bandes bien discernables, mais qui ne peuvent pas être allouées à un type de vibration de manière univoque. Notons que les trois dioxaphosphinopyridines présentent une bande d'absorption relativement intense vers 1450 cm⁻¹ que l'on peut attribuer à une vibration de déformation de la liaison C-H du groupe méthylénique.

Tableau 4 : fréquences de vibration infrarouges.

ν (cm ⁻¹)	ν attendu	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>58</u>
ν P=O	1300-1250	1305 (F)	1305 (F)	1315 (F)
ν P-O-C _{Ar}	1260-1160	1250 (F)	1240 (F)	1230 (F)
ν P-O-C _{Al}	1050-970	1050 (F)	1060	1030 (F)
ν P-O-C _{Al}	1050-970	1040	1035	1000
ν P-O-C _{Ar}	995-910	940	935 (F)	935
ν P-O-C _{Al}	830-740	790	795	795
ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques		1610, 1490	1595	1610, 1480
Autre :		1450 (F) 1190, 1110	1470 (F) 1380, 1190, 1110, 910, 860	1430 (F) 1340, 1100, 830

3) Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse (pris en impact électronique) des 2-méthoxy-dioxaphosphininopyridines 4a, 4b et 58 présentent des caractéristiques communes. Dans les trois cas, l'ion moléculaire est stable et donne le pic de base. Il peut se fragmenter par une rupture unique en perdant le radical méthyle (45 à 56%), ou dans une moindre mesure, le radical méthoxy (4 à 7%). La perte d'un fragment neutre phosphoré (PO₂Me ou PO₃Me) donne un radical cation peu stable (7 à 28%), qui perd à son tour du monoxyde de carbone (30 à 92%) :



1^{ère} Partie
Expérimentale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil BRÜKER AC-300 (RMN-¹H : 300 MHz ; RMN-¹³C : 75 MHz ; RMN-³¹P: 121 MHz).

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (SiMe₄, référence interne) pour la RMN-¹H et la RMN-¹³C, ou à l'acide phosphorique (H₃PO₄ à 85%, référence externe) pour la RMN-³¹P.

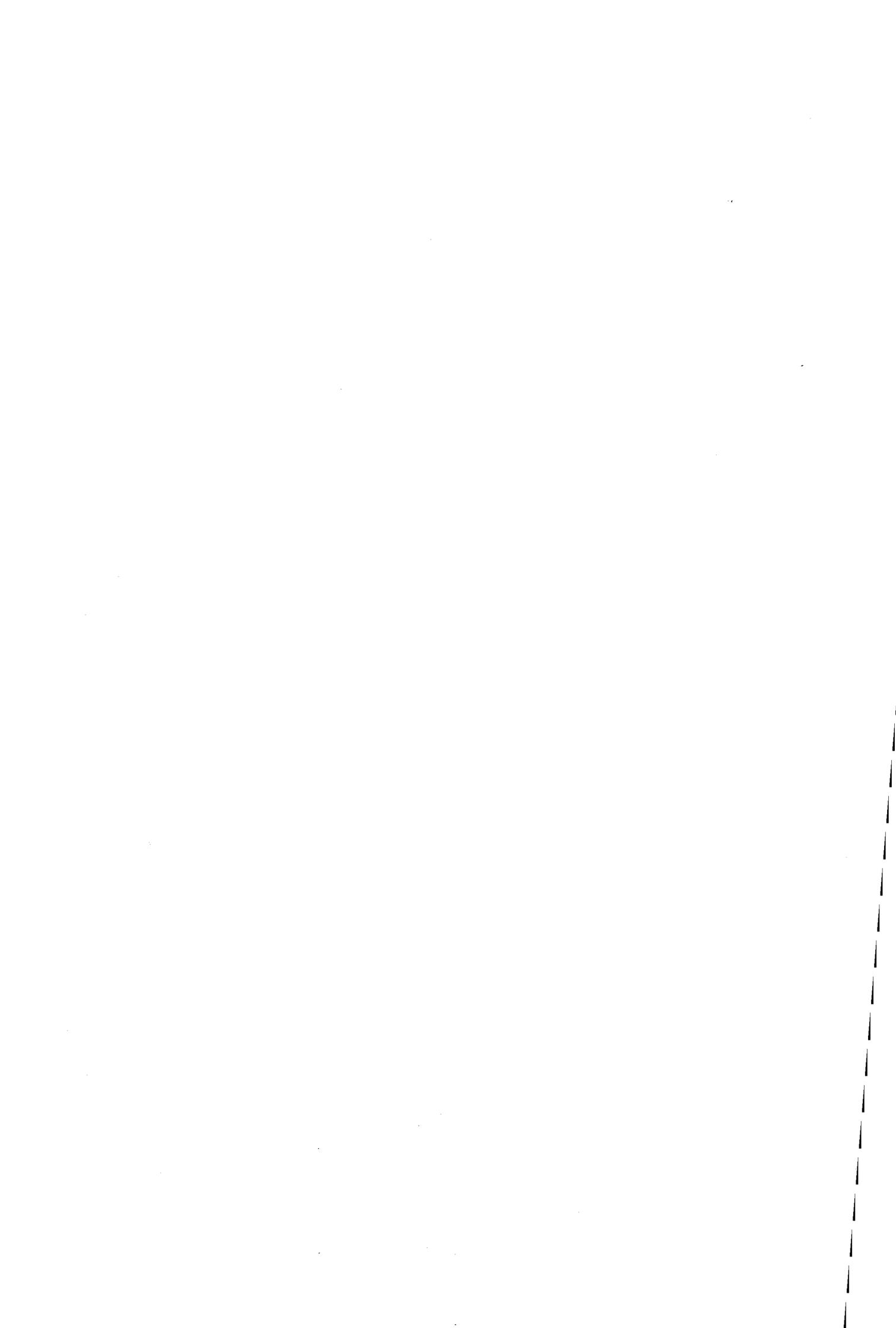
Les spectres de vibration dans l'infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer 1420, soit en pastille KBr pour les solides, soit en film liquide (fenêtres en KBr).

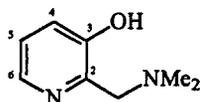
Les spectres de masse ont été effectués par le centre de mesure de l'USTL, sur un appareil RIBER 10-70 (par impact électronique à 70 ev et ionisation chimique) ou sur un appareil KRATOS concept II NH pour la technique FAB (8 kV, Xe).

Les microanalyses ont été réalisées par le service central d'analyse du CNRS de Vernaison.

Les points de fusion ont été mesurés dans des tubes capillaires, sur un appareil BÜCHI SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les indices de réfraction sont pris sur un réfractomètre OPL 2640.



1) Synthèse des 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ols **3a** et **3b**2-[(diméthylamino)méthyl]pyridin-3-ol **13** :

Dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant à eau, un mélange de pyridin-3-ol **11** (76 g ; 0,80 mol), d'eau (120 ml), d'une solution alcoolique de diméthylamine (143 ml ; 33 % en poids ; $d=0,76$; 0,8 mol) et de formaldéhyde à 35% (66 ml ; 0,80 mol) est chauffée pendant 2 heures au bain marie. La solution est ensuite concentrée sous une pression partielle de 15 mm Hg, sans que la température ne dépasse 50°C. Le résidu est distillé sous pression réduite dans un ballon de Claisen de 250 ml. Le 2-[(diméthylamino)méthyl]pyridin-3-ol **13** distille entre 100 et 105°C sous un vide de 4 mm Hg, et donne en refroidissant un solide jaune pâle (85 g ; 0,56 mol).

Rendement : 70%

M=152 g/mol

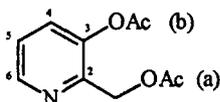
(C₈H₁₂N₂O)F : 56-58°C (lit. ¹⁴ : 56-59°C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3380 ($\nu_{OH...X}$) ; 1600, 1580, 1500, 1450 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1390, 1280.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 7,94 (H₆, apparence de triplet avec $J \approx 3,1$ Hz) ; 7,03 (H₄ et H₅, confondus dans un signal unique, sous forme de doublet, avec $J \approx 3,0$ Hz) ; 3,80 (s, CH₂N) ; 2,30 (s, CH₃).

• ¹³C (CDCl₃) : 154,6 (C₃) ; 142,8 (C₆) ; 142,7 (C₂) ; 123,5 (C₄) ; 122,8 (C₅) ; 64,9 (CH₂N) ; 44,7 (CH₃).

Acétate de 2-[(acétyloxy)méthyl]pyridin-3-ol 15 :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à eau, une solution de 13 (80 g ; 0,53 mol) dissous dans de l'anhydride acétique (280 ml) est portée à reflux pendant une heure et demi. L'acide acétique formé et l'excès d'anhydride sont éliminés à l'évaporateur rotatif, puis le résidu est distillé sous un vide de 0,2 mm Hg. Un liquide incolore (83,6 g ; 0,40 mol) est ainsi recueilli entre 137 et 140°C.

Rendement : 76%

M=209 g/mol

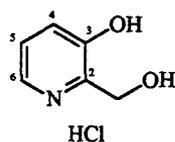
(C₁₀H₁₁NO₄) $n_D^{20} = 1,4504$ Eb_{0,2} : 137-140°C

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 1770 ($\nu_{C=O}$ a) ; 1740 ($\nu_{C=O}$ b) ; 1600,1580,1420 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1375, 1230, 1190, 1160.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,37 (dd, H₆, J₅₋₆ = 4,7 Hz, =1,3 Hz) ; 7,36 (dd, H₄, J₄₋₅ = 8,2 Hz) ; 7,25 (dd, H₅) ; 5,12 (s, CH₂) ; 2,24 (s, CH₃ b) ; 2,00 (s, CH₃ a).

• ¹³C (CDCl₃) : 170,5 (C=O b) ; 168,7 (C=O a) ; 147,6 (C₃) ; 146,7 (C₆) ; 145,7 (C₂) ; 130,8 (C₄) ; 124,2 (C₅) ; 62,5 (CH₂) ; 20,8 (CH₃ b) ; 20,7 (CH₃ a).

Chlorhydrate de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 3a.HCl :

Dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant à eau, on chauffe à reflux pendant deux heures un mélange de diacétate 15 (84 g 0,40 mol), d'hydroxyde de potassium (96 g ; 2,4 mol) et d'éthanol (600 ml). De l'eau (200 ml) est ensuite ajoutée et l'éthanol est évaporé sous pression réduite.

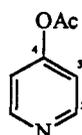
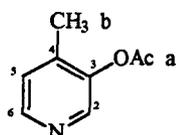
La solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique (3 N), puis est neutralisée par du carbonate de calcium. Elle est ensuite extraite en continu par de l'éther (trois jours dans un extracteur d'un litre). La phase étherée est évaporée sous vide, et le résidu est

RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

- ¹H : 7,39 (d, H₄, J₄₋₅=8,1 Hz) ; 6,95 (d, H₅) ; 4,52 (s, CH₂) ; 2,33 (s, CH₃).
- ¹³C : 148,7 (C₆) ; 146,6 (C₃) ; 146,0 (C₂) ; 122,6 (C₄) ; 122,3 (C₅) ; 60,1 (CH₂) ; 22,8 (CH₃).

2) Synthèse du 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol **20**

Acétate de 4-méthylpyridin-3-ol **22** et Acétate de (4-pyridyl)méthanol **26**



Dans un tricol de 500 ml, une solution de 81,6 g de N-oxyle de 4-méthylpyridine **22** (0,75 mol) dissous dans 125 ml de chlorobenzène est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote. De l'anhydride acétique (250 ml ; 2,64 mol) est ajouté prudemment (réaction exothermique). Après un reflux de deux heures, la solution est distillée sous un vide de 0,2 mm de Hg, en recueillant la fraction passant entre 50 et 70 °C. Une huile jaune est ainsi obtenue (44 g ; rendement = 39%), dont la composition, déterminée par RMN du proton, représente 45% de **23** et 55% de **26**.

Acétate de (4-pyridyl)méthanol **26** :

Rendement : 17,5% M = 151 g/mol (C₈H₉NO₂)

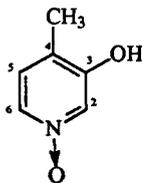
RMN* ¹H (CDCl₃) - δ (ppm) : 8,35 (d, H₆, J₅₋₆ = 5,0 Hz) ; 8,31 (s, H₂) ; 7,21 (d, H₅) ; 2,35 (s, CH₃(a)) ; 2,21 (s, CH₃(b))

Acétate de 4-méthylpyridin-3-ol **23** :

Rendement : 21,4% M = 151 g/mol (C₈H₉NO₂)

RMN* ¹H (CDCl₃) - δ (ppm) : 8,61 (dd, H₆-H₂, J₂₋₃=J₅₋₆=4,5 Hz ; J₅₋₆=J₅₋₆=1,6 Hz) ; 7,29 (dd, H₃-H₅) ; 5,13 (s, CH₂) ; 2,17 (s, CH₃)

* : données déterminées d'après le spectre du mélange.

N-oxyde de 4-méthylpyridin-3-ol 24 :

Le mélange d'acétates 23 et 26 (30,2 g ; 0,20 mol dont 0,09 mol de 23) est dissous dans 50 ml d'acide acétique chauffé à 70-80 °C. De l'eau oxygénée à 30% (20,5 g ; 0,18 mol) est ajoutée goutte à goutte, et le mélange est porté à reflux. Après 3 heures, une deuxième portion d'eau oxygénée à 30% est rajoutée (13,6 g ; 0,12 mol), et le chauffage est poursuivi pendant 9 heures. Après refroidissement, la solution est concentrée à l'évaporateur rotatif. Afin d'éliminer toute trace d'acide acétique, l'huile résiduelle est dissoute dans de l'eau (100 ml), qui est ensuite évaporée sous pression réduite. Ce processus est reconduit une deuxième fois, en prenant garde d'éliminer toute trace d'eau. Le résidu est dissous dans du chloroforme, (300 ml), et de l'éther anhydre est ajouté goutte à goutte, engendrant la précipitation de 24, pollué du N-oxyde de (4-pyridyl)méthanol 27. Le solide est séparé sur fritté, et lavé à l'acétone. La poudre obtenue est placée dans 200 ml d'acétone anhydre, qui est ensuite portée à reflux sous agitation pendant deux heures. Le solide est à nouveau filtré et rincé plusieurs fois à l'acétone chaude, pour donner finalement 24 pur (7,1 g de poudre jaune pâle ; 0,06 mol).

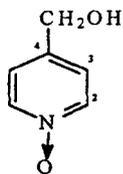
Rendement = 63%

M = 125 g/mol

(C₆H₇NO₂)F : 186-188 °C (Lit.¹⁸ : 188-193 °C)IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3460 (ν_{OH}) ; 1480, 1435, 1308, 1160, 1140, 1033, 868, 754.RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)¹H : 7,76 (s, H₂) ; 7,72 (d, H₆, J₅₋₆ = 6,3) ; 7,15 (d, H₅) ; 2,12 (s, CH₃) ; 10,8 (OH, pic élargi)• ¹³C : 154,0 (C₃) ; 138,3 (C₄) ; 130,0 (C₆) ; 127,0 (C₂) ; 126,2 (C₅) ; 14,6 (CH₃).

N-oxyde de (4-pyridyl)méthanol **27** :

M = 125 g/mol (C₆H₇NO₂)

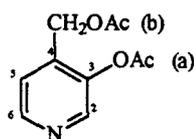


RMN* (DMSO-d₆) - δ (ppm)

- ¹H : 8,17 (d, H₆-H₂, J₂₋₃=J₅₋₆=6,8 Hz) ; 7,33 (d, H₃-H₅) ; 4,48 (s, CH₂).
- ¹³C : 141,3 (C₄) ; 125,0 (C₂-C₆) ; 124,0 (C₃-C₅) ; 60,9 (CH₃).

* : données déterminées d'après le spectre du mélange.

Acétate de 4-(acétoxyméthyl)pyridin-3-ol **25** :



Dans un tricol de 250 ml avec réfrigérant et agitation magnétique, le N-oxyde **24** (5 g ; 40 mmol) est porté à reflux sous atmosphère d'azote dans de l'anhydride acétique (100 ml). Après trois heures, l'excès d'anhydride acétique est évaporé à l'évaporateur rotatif, puis le résidu est distillé sous vide (0,2 mm Hg). La fraction collectée entre 95 °C et 105 °C s'avère contenir un mélange de **25** (84%) et de diacétate de 4-méthylpyridin-3,5-diol **29** (16%). Le liquide obtenu est alors soumis à une chromatographie sur colonne (gel de silice), en prenant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de dichloroéthane (1:3). En contrôlant par CCM, on recueille les fractions correspondant à un rf de 0,56. L'évaporation des solvants conduit au diacétate **25** pur, sous forme d'huile jaune (3,2 g ; 15 mmol).

Rendement : 38%

M = 209 g/mol

(C₁₀H₁₁NO₄)

n_D²⁰ = 1,4914

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 1766 (ν_{C=O}) ; 1605, 1566, 1494 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1414 ; 1373 ; 1233, 1190 (ν_{C-O}) ; 1012.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm) :

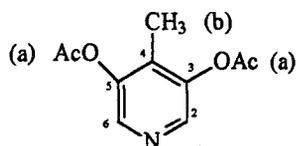
- ¹H : 8,49 (d, H₆, J₅₋₆ = 4,9 Hz) ; 8,40 (s, H₂) ; 7,39 (d, H₅) ; 5,08 (s, CH₂) ; 2,34 (s, CH₃(a)) ; 2,14 (s, CH₃(b)).

• ^{13}C : 170,2 (C=O b) ; 168,5 (C=O a) ; 150,2 (C₃) ; 147,3 (C₆) ; 144,2 (C₄) ; 141,0 (C₂) ; 122,9 (C₅) ; 59,8 (CH₂) ; 20,6 (CH₃{a}) ; 20,5 (CH₃{b}).

MASSE (impact électronique) - m/z : 209 (21% ; M⁺⁺) ; 167 (92% M⁺⁺ - CH₂CO) ; 125 (100% M⁺⁺ - 2 x CH₂CO) ; 107 (44%, M⁺⁺ - Ac₂O) ; 79 (36%, C₅H₅N⁺).

Diacétate de 4-méthylpyridin-3,5-diol 29

C₁₀H₁₁NO₄ M = 209 g/mol



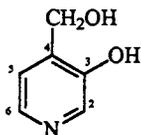
RMN* (DMSO-d₆) - δ (ppm)

• ^1H : 8,24 (s, H₆-H₂) ; 2,34 (s, confondu avec l'acétate de 26, CH₃{a}) ; 2,06 (s, CH₃{b}).

• ^{13}C : 168,3 (C=O) ; 146,5 (C₄) ; 144,9 (C₃-C₅) ; 137,0 (C₂-C₆) ; 21,7 (CH₃{b}) ; 21,1 (CH₃{a}).

* RMN : données déterminées d'après le spectre du mélange.

4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 20 :



Le diacétate 25 (3,2 g ; 15 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution agitée de soude à 4% dans l'eau (50 ml). Le mélange est ensuite chauffé deux heures à 80 °C sous atmosphère d'azote. après refroidissement, le pH est ajusté à 8,5 avec une solution molaire d'acide phosphorique. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (trois fois 200 ml) pour éliminer les acétates de pyridines non hydrolysés, et l'eau est évaporée sous pression réduite. Le solide pâteux résultant est séché sous vide dans un dessiccateur, en présence d'anhydride phosphorique. Il est ensuite extrait plusieurs fois par de l'éthanol absolu chaud (trois fois 50 ml). L'évaporation du solvant laisse un solide rose, qui est séché sous vide, pour donner 3,8 g d'un mélange de 20 (38% ; soit 14,7 mmol ou un rendement de 92% par rapport à 25) et d'acétate de sodium (62%).

Afin d'obtenir 20 pur, le mélange est épuisé plusieurs fois par de l'acétone anhydre. Les phases acétoniques sont regroupées et évaporées, pour donner un produit

pâteux rouge. Celui-ci est repris par un mélange bouillant de toluène et d'éthanol (9:1), qui conduit en refroidissant à la cristallisation de 20 (0,82 g de cristaux incolores ; 6,6 mmol).

Rendement : 44% M = 125 g/mol (C₆H₇NO₂)

F : 176-180 °C (décomposition).

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3340 ($\nu_{\text{OH...X}}$) ; 1615, 1540 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1460, 1270, 1040, 865.

RMN (acétone-d₆) - δ (ppm)

• ¹H : 8,12 (s, H₂) ; 8,07 (d, H₆, J₅₋₆ = 4,8 Hz) ; 7,38 (d, H₅) ; 4,76 (s, CH₂) ; 6,0-6,7 (pic élargi, OH).

• ¹³C : 152,8 (C₃) ; 140,7 (C₆) ; 137,2 (C₂) ; 126,4 (C₄) ; 122,1 (C₅) ; 59,4 (CH₂).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 126 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₇NO₂)

- calculée (%) : C : 57,59 ; H : 5,63 ; N : 11,10 ; O : 25,68

- Trouvée (%) ; C : 57,33 ; H : 5,85 ; N : 10,89

Le chlorhydrate 20.HCl a également été isolé, en dissolvant un échantillon du diol 20 dans de l'acétone, dans laquelle est ensuite passé un courant de chlorure d'hydrogène gazeux. Les cristaux blancs obtenus sont filtrés et lavés à l'acétone.

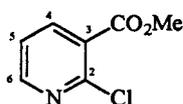
M = 161,5 g/mol (C₆H₈NO₂Cl)

F : 196-198 °C (décomposition) (Lit.¹² : 198-202 °C)

RMN (D₂O) - δ (ppm)

• ¹H : 8,26 (d, H₆, J₅₋₆ = 5,3 Hz) ; 8,16 (s, H₂) ; 7,93 (d, H₅) ; 4,83 (s, CH₂)

• ¹³C : 154,3 (C₃) ; 150,2 (C₆) ; 134,2 (C₄) ; 128,1 (C₂) ; 125,2 (C₅) ; 59,4 (CH₂).

3) Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32**2-chloronicotinoate de méthyle **37**

Dans un tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant à eau, d'une ampoule à addition de 250 ml et d'une agitation mécanique, on ajoute 180 g de chlorure de thionyle (0,75 mol) par un goutte à goutte rapide à de l'acide chloronicotinique **36** (79 g ; 0,5 mol), en refroidissant par un bain d'eau glacée. L'addition terminée, le mélange est chauffé deux heures à reflux (jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène). Le chlorure de thionyle en excès est alors distillé, et récupéré à pression atmosphérique, puis sous le vide d'une trompe à eau.

Du méthanol absolu (60 ml) est ajouté au chlorure d'acide 2-chloronicotinique brut obtenu, par un goutte à goutte rapide, en refroidissant. Le mélange est ensuite chauffé 30 minutes à reflux. Le solide restant est dissous par l'addition de méthanol (50 ml), suivie d'un nouveau chauffage à reflux d'une heure. L'alcool est ensuite chassé sous vide. Le résidu est repris par de l'eau (100 ml) qui est ensuite neutralisée par une solution saturée de carbonate de sodium. Après extraction à l'éther (trois fois 200 ml), séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, la distillation sous vide du résidu permet de recueillir 70 g de liquide incolore (0,41 mol).

Rendement : 81 %

M = 171,5 g/mol

(C₇H₆NO₂Cl)

$n_D^{20} = 1,5375$

Eb₃ : 90-92 °C (Lit.⁴⁴ : Eb₃ = 87-88 °C)

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 1740 ($\nu_{C=O}$) ; 1590, 1490 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1410, 1330, 1300, 1280, 1220.

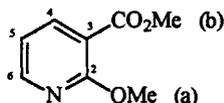
RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

• ¹H : 8,13 (dd, H₆, J₅₋₆=4,8 Hz, J₄₋₆=2,1 Hz) ; 7,80 (dd, H₄, J₄₋₅=7,7 Hz) ; 6,98 (dd, H₅) ; 3,58 (CH₃).

• ^{13}C (CDCl_3) : 166,2 (C=O) ; 151,8 (C_6) ; 149,4 (C_2) ; 140,2 (C_4) ; 127,9 (C_3) ; 122,1 (C_5) ; 52,7 (CH_3).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 171 (58%, $\text{M}^{+\cdot}$) ; 140 (100%, $\text{M}^{+\cdot} - \text{OMe}^{\cdot}$) ; 112 (39%, $\text{M}^{+\cdot} - \text{CO}_2\text{Me}^{\cdot}$) ; 76 (23%, $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}^+$).

2-méthoxynicotinoate de méthyle 386



Dans un tricol de 500 ml muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à addition de 100 ml et d'un réfrigérant à eau, 23 g de méthoxyde de sodium (0,43 mol) sont dissous sous azote dans 100 ml de méthanol fraîchement distillé. Le 2-chloronicotinoate de méthyle 37 (53 g ; 0,31 mol) est alors additionné en une demi-heure à la solution encore chaude. L'agitation est poursuivie une heure à température ambiante après la fin de l'addition, et le mélange est porté à reflux pendant une heure.

Le méthanol est ensuite évaporé, puis une solution de 6 g d'acide acétique dans 100 ml d'eau est ajoutée tout en refroidissant. Après agitation jusqu'à dissolution complète, la solution est extraite à l'éther (trois fois 200 ml). Les phases étherées sont regroupées et séchées sur sulfate de magnésium. L'éther est évaporé et le résidu est distillé sous vide pour donner un liquide incolore en surfusion, qui cristallise lentement à température ambiante (33 g de cristaux blancs ; 0,20 mol).

Rendement : 65 %

M = 167 g/mol

($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$)

F : 25-27 °C

Eb₃ : 74-76 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1740 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1590, 1490, 1410 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1330, 1300, 1280, 1190.

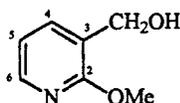
RMN (CDCl_3) - δ (ppm)

• ^1H : 8,26 (dd, H_6 , $J_{5-6}=4,9$ Hz, $J_{4-6}=2,1$ Hz) ; 8,10 (dd, H_4 , $J_{4-5}=7,5$ Hz) ; 6,89 (dd, H_5) ; 4,02 (s, CH_3 a) ; 3,85 02 (s, CH_3 b).

• ^{13}C : 165,0 (CH_3b) ; 162,1 (C_2) ; 150,5 (C_6) ; 140,9 (C_4) ; 116,0 (C_5) ; 113,6 (C_3) ; 53,7 (CH_3a) ; 51,9 (CH_3b).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 167 (84%, M^{++}) ; 152 (47%, $\text{M}^{++} - \text{Me}^{\bullet}$) ; 136 (100%, $\text{M}^{++} - \text{OMe}^{\bullet}$) ; 122 (56%, $\text{M}^{++} - \text{Me}^{\bullet} - \text{CH}_2\text{O}$) ; 107 (50%, $\text{M}^{++} - \text{HCO}_2\text{Me}$) ; 93 (20%) ; 79 (98%).

2-(méthoxy-3-pyridyl)méthanol 39



Dans un tricol d'un litre muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à addition de 250 ml, d'un réfrigérant à eau et avec une atmosphère d'azote, une solution de 16,7 g d'ester **38** (0,10 mol) dissous dans 200 ml d'éther anhydre est additionnée goutte à goutte à 6 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,16 mol), placés au préalable dans 500 ml d'éther sec. Une fois l'addition terminée, le mélange est porté une demi-heure à reflux. Après refroidissement, 14 g d'acétate d'éthyle (0,15 mol), puis 18 ml d'eau froide sont ajoutés lentement. Le solide résiduel est séparé par filtration puis est lavé à l'éther (deux fois 100 ml). Les phases étherées sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées, pour laisser une huile jaune pâle en surfusion, qui cristallise après séchage sous vide (13 g de solide blanc ; 0,09 mol).

Rendement : 93%

$M = 139 \text{ g/mol}$

($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$)

F : 36-39 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 3340 ($\nu_{\text{OH}\dots\text{X}}$) ; 1600, 1468 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1414, 1252, 1050, 1025, 785.

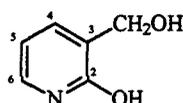
RMN (CDCl_3) - δ (ppm)

• ^1H : 8,10 (dd, H_6 , $J_{5-6}=3,1 \text{ Hz}$, $J_{4-6}=1,6 \text{ Hz}$) ; 7,59 (dd, H_4 , $J_{4-5}=7,1 \text{ Hz}$) ; 6,85 (dd, H_5) ; 4,65 (s, CH_2) ; 3,99 (s, CH_3) ; 2,53 (pic élargi, OH)

• ^{13}C : 161,1 (C_2) ; 145,6 (C_6) ; 136,5 (C_4) ; 122,3 (C_3) ; 116,9 (C_5) ; 61,0 (CH_2) ; 53,4 (CH_3).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 139 (100%, M^{++}) ; 138 (24%, $M^{++} - H^{\bullet}$) ; 124 (88%, $M^{++} - Me^{\bullet}$) ; 108 (42%, $M^{++} - CH_2OH^{\bullet}$ ou $M^{++} - OMe^{\bullet}$) ; 93 (36%) ; 78 (91%, $C_5H_4N^+$).

3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol **32**



La préparation de **32** a été réalisée par deux méthodes à partir de **39** :

- par l'iodure de sodium dans l'acide acétique :

Dans un tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, un mélange de 6,95 g d'éther **39** (50 mmol) et de 15 g d'iodure de sodium (100 mmol) dans 250 ml d'acide acétique est chauffé pendant trois heures au bain marie. L'acide acétique est ensuite évaporé, et le résidu est extrait à chaud par de l'éthanol, puis par du toluène. L'insoluble est séparé par filtration et le filtrat est évaporé. Le solide résultant est à nouveau extrait par du toluène chaud. Celui-ci est abandonné deux heures à température ambiante, ce qui entraîne la cristallisation de **32** sous forme de paillettes blanches, qui sont isolées par filtration, lavées à l'éther et séchées sous vide (3,2 g ; 25 mmol).

Rendement : 51%

$M = 125 \text{ g/mol}$

F : 133-135 °C (lit.²¹ : 137-138 °C)

- par l'iodotriméthylsilane :

Dans un tricol de 100 ml surmonté d'un réfrigérant à eau et muni d'une agitation magnétique, 6,95 g d'éther **39** (50 mmol) sont dissous dans 25 ml de chloroforme. Une solution d'iodotriméthylsilane (11 g ; 55 mmol) dans 10 ml de chloroforme est alors ajoutée goutte à goutte à température ambiante. L'addition terminée, le mélange est chauffé 24 heures à 60 °C. Une fois refroidi, du méthanol (15 ml) est ajouté afin d'hydrolyser les produits silylés, le mélange étant laissé sous agitation pendant trois heures. Après évaporation des composés volatils sous pression réduite, le solide résiduel

est lavé à l'acétone, puis à l'éther, et est recristallisé dans de l'acétate d'éthyle additionné d'un peu de méthanol. Après plusieurs lavages à l'éther et séchage sous vide, 5,6 g de cristaux sont finalement récupérés (paillettes blanches ; 45 mmol).

Rendement : 90%

M = 125 g/mol

F : 133-135 °C

(lit.²¹ : 137-138 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3392 ($\nu_{\text{OH}\dots\text{X}}$) ; 1645 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1616, 1562, 1458 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques), 1381, 1040, 769.

RMN - δ (ppm)

- ¹H (DMSO-d₆) : 7,42 (dd, H₆, J₅₋₆=6,4 Hz, J₄₋₆=1,2 Hz) ; 7,26 (d, H₄, J₄₋₅=6,4 Hz) ; 6,19 (t, H₅) ; 5,05 (t, échangeable avec D₂O, OH, J_{OH-CH₂}=5,5 Hz) ; 4,29 (d, CH₂) ; 11,6 (s, échangeable avec D₂O, N-H).

- ¹H (D₂O) : 7,65 (dd, H₆, J₅₋₆=6,9 Hz, J₄₋₆=1,0 Hz) ; 7,40 (dd, H₄, J₄₋₅=6,5 Hz) ; 6,51 (forme de triplet, H₅, J_{apparent} = 6,7 Hz) ; 4,45 (d, CH₂).

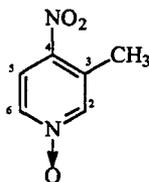
- ¹³C (DMSO-d₆) : 161,5 (C₂) ; 135,4 (C₆) ; 133,9 (C₄) ; 133,3 (C₃) ; 105,0 (C₅) ; 58,4 (CH₂).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 125 (100%, M^{•+}) ; 124 (62%, M^{•+} - H[•]) ; 96 (89%, M^{•+} - H[•] - CO) ; 78 (56%, C₅H₄N⁺) ; 52 (35% C₃H₂N⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₇NO₂)

- calculée (%) : C : 57,59 ; H : 5,63 ; N : 11,10 ; O : 25,68

- Trouvée (%) : C : 57,62 ; H : 5,74 ; N : 11,20

4) Synthèse du 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41N-oxyde de 4-nitro-3-méthylpyridine 48

Un solution de 3-méthylpyridine 46 (50 g ; 0,54 mol) dans de l'acide acétique (150 ml) est placée dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant à eau et d'une agitation mécanique. De l'eau oxygénée à 30 % (80 ml) est additionnée en 30 minutes, la température étant maintenue inférieure à 10°C a l'aide d'un bain de glace. Le mélange est ensuite chauffé une journée à 70°C, puis est évaporé sous pression réduite. L'huile jaune pâle résultante (N-oxyde de 3-méthylpyridine 47) est refroidie en dessous de 5°C, et un mélange sulfo-nitrique (158 ml d'acide sulfurique concentré et 124 ml d'acide nitrique fumant) est ajouté goutte à goutte, tout en agitant vigoureusement. Le mélange est chauffé prudemment pendant deux heures à 100-105°C, puis il est versé sur de la glace pilée (200 g). Le pH est ensuite ajusté à 3 avec du carbonate de sodium. Le solide est séparé par filtration, puis est lavé à l'acétone chaude. Le filtrat aqueux est extrait au chloroforme (quatre fois 150 ml). Les phases chloroformées sont séchées sur sulfate de magnésium, puis regroupées avec l'acétone de lavage. Le tout est évaporé sous pression réduite, pour donner un solide qui est recristallisé dans l'acétone, puis séché à l'étuve (43 g de cristaux jaunes ; 0,28 mol).

Rendement : 51% M = 154 g/mol (C₆H₆N₂O₃)

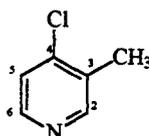
F : 133-135°C (Lit.³¹ : 137°C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1600, 1568 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1505 ($\nu_{N=O}$ as) ; 1340, 1300 ($\nu_{N=O}$ sym) ; 1260, 1220, 1090.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

• ¹H : 8,14 (s, H₂) ; 8,12 (d, H₅, J₅₋₆ = 7,0 Hz) ; 8,03 (d, H₆) ; 2,63 (s, CH₃).

• ¹³C : 142,5 (C₄) ; 141,7 (C₂) ; 137,9 (C₆) ; 131,1 (C₃) ; 122,0 (C₅) ; 18,3 (CH₃).

4-chloro-3-picoline 49

Le N-oxyle 48 (50g ; 0,33 mol) est dissous dans un litre de chloroforme. La solution est ensuite saturée par du chlorure d'hydrogène à température ambiante. De l'oxychlorure de phosphore (80 ml) est alors ajouté goutte à goutte à la solution refroidie entre 0 et 5°C. Une fois le mélange revenu à température ambiante, la réaction est initiée par un chauffage prudent au bain marie. Après réaction, le mélange est chauffé à reflux pendant 20 minutes, puis est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'eau glacée (800 ml). Après addition d'un excès de solution saturée de carbonate de sodium, le mélange est distillé par entraînement à la vapeur. Après extraction au chloroforme, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation, 33 ml de liquide jaune odorant sont finalement recueillis (35 g ; 0,27 mol).

Rendement : 87%

M = 127 g/mol

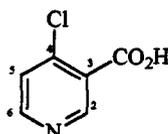
(C₇H₉NO₂)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1580, 1558, 1476 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1398, 1090, 821 ; 760, 700 (ν_{C-Cl}).

RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

• ¹H : 8,33 (s, H₂) ; 8,22 (d, H₅, J₅₋₆=5,3 Hz) ; 7,15 (d, H₆) ; 2,23 (s, CH₃).

• ¹³C : 151,3 (C₂) ; 148,1 (C₆) ; 143,1 (C₄) ; 131,9 (C₃) ; 124,0 (C₅) ; 16,7 (CH₃).

acide 4-chloronicotinique 50

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à eau et d'une agitation magnétique, 35 g de chloropicoline 49 (0,28 mol) sont dissous dans 500 ml. Du permanganate de potassium (119 g ; 0,72 mol) est ensuite ajouté, puis le mélange est chauffé pendant 4 heures à 80-90°C. Il est ensuite distillé par entraînement à la vapeur,

afin de retirer la chloropicoline éventuellement restante. Le précipité de dioxyde de manganèse formé est filtré, puis rincé à l'eau chaude. Après concentration des filtrats à environ 100 ml, le pH est ajusté à 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré rapidement, pressé de façon à être aussi sec que possible, lavé à l'acétone (trois fois 30 ml), puis rincé à l'éther, pour laisser une poudre jaune pâle (29 g ; 0,18 mol).

Rendement : 65% M = 156 g/mol (C₆H₄NO₂Cl)

F : 160-163 °C (décomposition) (Lit.³⁶: 162-163 °C)

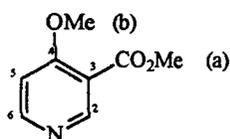
IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1688 (ν_{C=O}) ; 1582, 1466 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1305, 1054, 848 ; 788, 740 (ν_{C-Cl}).

RMN (D₂O) - δ (ppm)

• ¹H : 8,95 (s, H₂) ; 8,71 (d, H₆, J₅₋₆=6,4 Hz) ; 8,14 (d, H₅).

• ¹³C : 162,5 (CO₂H) ; 144,2 (C₂) ; 143,1 (C₆) ; 136,0 (C₄) ; 131,1 (C₅) ; 120,9 (C₃).

4-méthoxynicotinoate de méthyle 51



Dans un tricol de 125 ml, 6 g d'acide 50 (38 mmol) sont dissous dans du méthanol sec (60 ml). La solution est saturée par de l'acide chlorhydrique gazeux avant d'être chauffée trois heures à reflux. Le solvant est ensuite retiré à l'évaporateur rotatif, et le résidu obtenu est dissous dans 100 ml d'eau, qui est basicifiée par l'ajout d'un excès de carbonate de potassium. La solution est extraite plusieurs fois au chloroforme (trois fois 100 ml). Les phases organiques sont regroupées puis sont filtrées par flash chromatographie. Après évaporation du filtrat, le solide recueilli est recristallisé dans du cyclohexane, pour donner après séchage sous vide 4 g de fines aiguilles blanches (24 mmol).

Rendement : 63% M = 167 g/mol (C₈H₉NO₃)

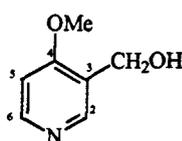
F : 82-84 °C (Lit.³¹ : 83-84 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1714 ($\nu_{C=O}$) ; 1592, 1498 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1440, 1333, 1285, 1022, 838, 790.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

- ¹H : 8,89 (s, H₂) ; 8,56 (d, H₆, J₅₋₆=6,0 Hz) ; 6,88 (d, H₅) ; 3,94 (s, CH₃a) ; 3,89 (s, CH₃b).
- ¹³C : 169,0 (C=O) ; 165,0 (C₄) ; 154,4 (C₂) ; 152,8 (C₆) ; 116,2 (C₃) ; 107,2 (C₅) ; 55,9 (CH₂b) ; 52,2 (CH₂a).

(4-méthoxy-3-pyridyl)méthanol **52**



Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition et d'une arrivée d'azote, une solution de 8,3 g d'ester 51 (50 mmol) dans 25 ml d'éther est ajoutée progressivement à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (2,5 g ; 65 mmol) dans de l'éther anhydre (100 ml). L'addition terminée, le mélange est porté à reflux 20 minutes. Après refroidissement, on ajoute avec précaution 8 g d'acétate d'éthyle, puis 10 ml d'eau froide. Le solide est séparé par filtration et lavé à l'éther. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium, puis évaporé pour laisser un solide jaune vif (6,7 g ; 48 mmol).

Rendement : 96%

M = 139 g/mol

(C₇H₉NO₂)

F : 133-134 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3120 (ν_{OH}) ; 1598, 1576, 1500 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1292, 1016, 856, 830.

RMN - δ (ppm)

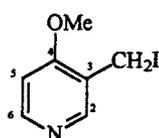
- ¹H (CDCl₃) : 8,33 (s, H₂) ; 8,30 (d, H₆, J₅₋₆=5,8 Hz) ; 6,71 (d, H₅) ; 4,63 (s, CH₂) ; 3,81 (s, CH₃).
- ¹H (DMSO-d₆) : 8,38 (s, H₂) ; 8,37 (d, H₆, J₅₋₆=5,5 Hz) ; 7,00 (d, H₅) ; 4,51 (s, CH₂) ; 3,84 (s, CH₃) ; 4,9-5,4 (OH).

• ^{13}C (CDCl_3) : 163,5 (C_4) ; 150,4 (C_2) ; 148,9 (C_6) ; 125,5 (C_3) ; 105,8 (C_5) ; 58,1 (CH_2) ; 55,3 (CH_3).

• ^{13}C (DMSO-d_6) : 162,2 (C_4) ; 150,0 (C_2) ; 148,3 (C_6) ; 125,3 (C_3) ; 106,1 (C_5) ; 56,1 (CH_2) ; 55,2 (CH_3).

MASSE (impact électronique) - m/z : 139 (85%, $\text{M}^{+\bullet}$) ; 124 (22%, $\text{M}^{+\bullet} - \text{Me}^\bullet$) ; 110 (100%, $\text{M}^{+\bullet} - \text{H}_2 - \text{HCN}$) ; 108 (56%, $\text{M}^{+\bullet} - \text{OMe}^\bullet$ ou $\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{OH}$) ; 92 (21%, $\text{M}^{+\bullet} - \text{HCN} - \text{H}_2\text{O}$) ; 78 (27%, $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}^+$).

3-iodométhyl-4-méthoxypyridine 53



Dans un tricol de 100 ml surmonté d'un réfrigérant à eau et muni d'une agitation magnétique, 2,0 g d'éther 52 (14,4 mmol) sont dissous dans 25 ml de chloroforme. Une solution de 6,3 g d'iodotriméthylsilane (31,6 mmol) dans 10 ml de chloroforme est alors ajoutée goutte à goutte à température ambiante. L'addition terminée, le mélange est chauffé une journée à 60 °C. Après refroidissement, 10 ml de méthanol sont ajoutés afin d'hydrolyser les produits silylés, le mélange étant laissé sous agitation pendant trois heures. Après évaporation des composés volatils sous pression réduite, le solide résiduel est lavé à l'éther. Il est ensuite extrait au toluène bouillant, ce qui entraîne lors du refroidissant la cristallisation de la 3-iodométhyl-4-méthoxypyridine 53 en paillettes blanches (1,0 g ; 4,0 mmol).

Rendement : 36%

$M = 248 \text{ g/mol}$

F : 104-106 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1600, 1590, 1500 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1290, 1010, 860, 830.

RMN (DMSO-d_6) - δ (ppm)

• ^1H : 8,60 (s, H_2) ; 8,55 (d, H_6 , $J_{5-6}=6,9 \text{ Hz}$) ; 7,36 (d, H_5) ; 4,19 (s, CH_2) ; 3,89 (s, CH_3).

• ^{13}C : 171,2 (C_4) ; 143,8 (C_2) ; 141,5 (C_6) ; 129,3 (C_3) ; 111,0 (C_5) ; 59,3 (CH_3) ; -6,6 (CH_2).

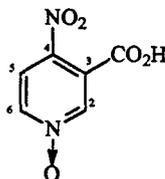
MASSE (impact électronique) - m/z : 249 (7%, M^{++}) ; 122 (100%, $M^{++} - I^{\bullet}$) ; 92 (38%, $M^{++} - I^{\bullet} - CH_2O$) ; 65 (29%).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C_7H_8INO)

- calculée (%) : C : 33,8 ; H : 3,2 ; N : 5,6 ; O : 6,4

- Trouvée (%) ; C : 34,12 ; H : 3,34 ; N : 5,94

N-oxyde d'acide 4-nitronicotinique 54



Dans un tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant à eau, d'une agitation mécanique et d'un thermomètre, 25 g de N-oxyde de 4-nitro-3-méthylpyridine **48** (0,16 mol) sont dissous dans de l'acide sulfurique concentré (170 ml), puis 50 g de dichromate de sodium (0,19 mol) sont ajoutés prudemment par portion, en une heure et demi, en maintenant la température interne aux alentours de 30 °C à l'aide d'un bain d'eau glacée. L'addition terminée, le mélange est chauffé pendant trois heures à 55 °C. une fois refroidi, il est versé sur de la glace pilée (400 g), et abandonné une nuit vers 5 °C. Le précipité formé est filtré, puis rincé plusieurs fois à l'eau froide. La poudre verte ainsi obtenue est recristallisée dans un mélange d'eau et d'éthanol (1:1). Après séchage sous vide dans un dessiccateur contenant du pentoxyde de phosphore, 19 g de cristaux (0,10 mol) légèrement verdâtres sont finalement recueillis.

Rendement : 68%

M = 184 g/mol

($C_6H_4N_2O_5$)

F : 170-172 °C

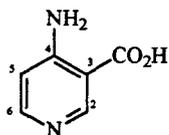
(Lit.³⁴: 170-172 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1720 ($\nu_{C=O}$) ; 1540 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1390, 1290, 1240

RMN (DMSO- d_6) - δ (ppm)

• 1H : 8,63 (s, H_2) ; 8,47 (d, H_6 , $J_{5-6}=6,0$ Hz) ; 8,13 (d, H_5).

• ^{13}C : 162,2 (C=O) ; 141,2 (C_6) ; 140,2 (C_4) ; 139,0 (C_2) ; 127,8 (C_3) ; 122,2 (C_5).

Acide 4-aminonicotinique 55

Une suspension de 9,2 g d'acide 54 (50 mmol) dans 150 ml d'acide acétique est hydrogénée dans un corps d'autoclave de 250 ml, en présence de palladium sur charbon à 5% (2 g), à une température de 60 °C et sous une pression d'hydrogène de 3 atm. Le catalyseur est ensuite retiré par filtration sur célite. Le filtrat est réduit à environ 50 ml et 200 ml d'éther sont ajoutés. Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide, pour donner après recristallisation dans de l'acide acétique dilué, 6 g de cristaux incolores (43 mmol).

Rendement : 88% M = 138 g/mol (C₆H₆N₂O₂)

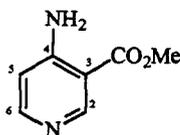
F : supérieur à 230 °C (Lit. : 342 °C ³⁴ ; 330-340 °C ³¹ (décomposition))

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3330 (ν_{NH₂}) ; 1660 (ν_{C=O}) ; 1650, 1550 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1380, 850, 820.

RMN (D₂O) - δ (ppm)

- ¹H : 8,42 (s, H₂) ; 7,84 (d, H₆, J₅₋₆=6,2 Hz) ; 6,80 (d, H₅).
- ¹³C : 171,6 (C=O) ; 160,7 (C₆) ; 143,9 (C₄) ; 139,9 (C₂) ; 115,1 (C₃) ; 112,5 (C₅).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 139 (MH⁺).

4-aminonicotinoate de méthyle 56

Dans un tricol de 50 ml muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition de 25 ml et d'un réfrigérant à eau, l'acide 55 (2,0 g ; 14 mmol) est ajouté lentement à de l'acide sulfurique concentré (5 ml), tout en refroidissant dans un bain de glace. On ajoute ensuite goutte à goutte 20 ml de méthanol à la solution agitée, puis le mélange est chauffé à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement, il est versé

sur de la glace pilée (50 g), neutralisé par du carbonate de sodium et extrait trois fois par 50 ml de chloroforme. Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le solide résultant est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et de toluène (1:3) pour donner de longues aiguilles blanches (0,9 g ; 6 mmol).

Rendement : 49% M = 152 g/mol (C₇H₈N₂O₂)

F : 173-175 °C (Lit.³¹ : 176 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3420 (ν_{NH_2}) ; 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1650 (δ_{NH_2}) ; 1550, 1480 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1425, 1355, 1185, 1100, 840, 800.

RMN - δ (ppm)

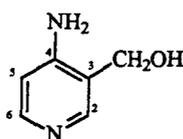
• ¹H (DMSO-d₆) : 8,65 (s, H₂) ; 8,06 (d, H₆, J₅₋₆=5,9 Hz) ; 6,67 (d, H₅) ; 3,80 (s, CH₃) ; 7,27 (pic échangeable avec D₂O, NH₂).

• ¹H (acétone-d₆) : 8,77 (s, H₂) ; 8,10 (d, H₆, J₅₋₆=6,0 Hz) ; 6,71 (d, H₅) ; 3,87 (s, CH₃) ; 7,1-7,2 (pic large échangeable avec D₂O, NH₂).

• ¹³C (acétone-d₆) : 168,4 (C=O) ; 156,3 (C₆) ; 153,5 (C₄) ; 152,8 (C₂) ; 108,2 (C₃) ; 111,4 (C₅) ; 51,7 (CH₃).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 153 (MH⁺).

(4-amino-3-pyridyl)méthanol 57



Une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (0,5 g ; 13 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (20 ml) est agitée pendant une heure à 30-35 °C sous atmosphère d'azote. A ce mélange, on ajoute lentement 1,5 g d'ester 56 (10 mmol) dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane sec, maintenu chaud pour éviter la recristallisation de 56. L'addition terminée, le mélange est laissé sous agitation à 35 °C pendant trois heures, puis est porté une heure à reflux. Après refroidissement, de l'acétate d'éthyle (2 g ; 27 mmol), puis après une heure, de l'eau (3 ml), sont ajoutés prudemment. La solution est laissée sous agitation pendant trois heures. Le solide est filtré, puis lavé plusieurs fois

par du tétrahydrofurane chaud (trois fois 20 ml). Le filtrat est évaporé, et le résidu solide est recristallisé par de l'acétate d'éthyle (1,1 g de cristaux blancs ; 9 mmol).

Rendement : 90%

M = 124 g/mol

F : 158-160 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3451 (ν_{OH}) ; 3339 (ν_{NH_2}) ; 3333($\nu_{XH...Y}$) ; 1651 (δ_{NH_2}) ; 1606, 1560, 1503 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1435 ; 1187 ; 1009 (ν_{C-O}) ; 833.

RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

• ¹H : 7,97 (s, H₂) ; 7,91 (d, H₆, J₅₋₆=6,0 Hz) ; 6,50 (d, H₅) ; 4,37 (s, CH₂) ; 7,1-7,2 (pic échangeable avec D₂O, NH₂) ; 4,7-5,2 (pic large échangeable avec D₂O, OH).

• ¹³C : 152,4 (C₄) ; 148,4 (C₆) ; 148,2 (C₂) ; 120,1 (C₃) ; 109,0 (C₅) ; 58,8 (CH₂).

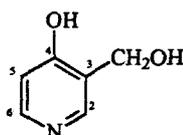
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 125 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₈N₂O)

- calculée (%) : C : 58,05 ; H : 6,50 ; N : 22,57 ; O : 12,88

- Trouvée (%) ; C : 57,47 ; H : 6,38 ; N : 22,70

3-(hydroxyméthyl)pyridin4-ol 41



Dans un tricol de 50 ml avec une agitation magnétique, un réfrigérant à eau et une ampoule à addition de 25 ml, de l'acide sulfurique concentré (12 ml) contenant 1,24 g d'amino-alcool 57 (10 mmol) est chauffé à 60 °C. une solution de 1,4 g de nitrite de sodium (20 mmol) dans 10 ml d'eau est alors ajoutée goutte à goutte. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures. La solution refroidie est neutralisée par une solution de carbonate de sodium à 10% dans l'eau, puis le tout est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'eau (2 ml), puis de l'acétone (50 ml) est ajoutée sous agitation. Après un repos d'une heure, le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone et séché sous vide (1,1 g de cristaux blancs ; 8,8 mmol).

Rendement : 88%

M = 125 g/mol

F : 164-165°C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3360 ($\nu_{\text{OH}\dots\text{X}}$) ; 1640 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1600, 1560 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1490 ; 1140, 1005, 820.

RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

¹H : 7,64 (d, H₆, J₅₋₆=7,1 Hz) ; 7,60 (s, H₂) ; 5,70 (d, H₅) ; 4,27 (s, CH₂) ; 9,3 (pic échangeable avec D₂O, NH₂) ; 9,0-10,0 (pic large échangeable avec D₂O, NH).

¹³C : 176,1 (C₄) ; 129,3 (C₆) ; 137,4 (C₂) ; 133,9 (C₃) ; 115,0 (C₅) ; 57,4 (CH₂).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 125 (MH⁺).

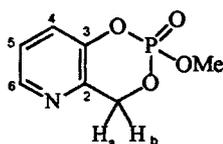
ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₇NO₂)

- calculée (%) : C : 57,59 ; H : 5,63 ; N : 11,10 ; O : 25,68

- Trouvée (%) ; C : 57,35 ; H : 5,61 ; N : 11,19

5) Condensations avec les dichlorophosphates

2-méthoxy-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphino[5,4-b]pyridin-2-one **4a**



Méthode n°1 :

Dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant à eau, d'une ampoule à addition de 25 ml, d'une arrivée d'azote et d'une agitation magnétique, le chlorhydrate de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol **3a.HCl** (1,61 g ; 10 mmol) est placé en suspension dans du chloroforme (30 ml) et 3,03 g de triéthylamine (30 mmol) sont ajoutés au mélange, qui est agité jusqu'à dissolution complète. Une solution de chloroforme (10 ml) contenant

1,36 g de dichlorophosphate de méthyle (9,1 mmol) est alors ajoutée goutte à goutte. Le mélange est laissé à 35 °C sous agitation pendant deux heures. Une fois refroidi, il est lavé une fois par de l'eau (10 ml), puis par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% (10 ml) et deux nouvelles fois par de l'eau. La phase chloroformée est séchée sur sulfate de magnésium, puis est évaporée sous pression réduite pour laisser un produit huileux rouge (0,93 g ; 4,6 mmol), qui se solidifie quand il est placé au froid, mais se liquéfie à température ambiante.

Rendement : 50%

M = 201 g/mol

(C₇H₈NO₄P)

$n_D^{20} = 1,5170$

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1610, 1490 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1450 ; 1305 ($\nu_{P=O}$) , 1250 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1190 ; 1110 ; 1050 ($\nu_{P-O-Cal}$) ; 1040 ($\nu_{P-O-Cal}$) ; 940 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 790 ($\nu_{P-O-Cal}$).

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,21 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,4 Hz) ; 7,64 (dd, H₄, J₄₋₅=8,3 Hz) ; 7,15 (dd, H₅) ; 5,25-5,35 (m, CH₂) ; 3,78 (d, CH₃, J_{H-P}=11,4 Hz).

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,38 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,3 Hz) ; 7,45 (dd, H₅, J₄₋₅=8,4 Hz) ; 7,26 (dd, H₄) ; 5,25-5,35 (m, CH₂) ; 3,78 (d, CH₃, J_{H-P}=11,4 Hz).

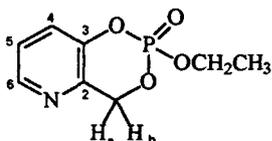
• ¹³C (CDCl₃) : 146,6 (C₃, J=6,2 Hz) ; 145,0 (C₆) ; 140,5 (C₂, J=10,5 Hz) ; 126,2 (C₄, J=9,0 Hz) ; 124,3 (C₅) ; 70,0 (CH₂, J=7,3 Hz) ; 55,0 (OCH₃, J=5,8 Hz).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 147,3 (C₃, J=6,2 Hz) ; 145,4 (C₆) ; 142,6 (C₂, J=10,4 Hz) ; 127,3 (C₄, J=8,9 Hz) ; 125,2 (C₅) ; 70,2 (CH₂, J=7,4 Hz) ; 54,9 (OCH₃, J=5,8 Hz).

• ³¹P (CDCl₃) : - 9,72.

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 9,05.

MASSE (impact électronique) - m/z : 201 (100%, M^{•+}) ; 186 (56%, M^{•+} - Me[•]) ; 123 (10%, M^{•+} - PO₂Me[•]) ; 95 (40%, C₅H₅NO⁺ : M^{•+} - PO₂Me - CO) ; 79 (88%, C₅HN⁺).

2-éthoxy-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-one **4c**

Ce composé a été obtenu par la méthode n°1. Après évaporation des solvants, le résidu solide est extrait au cyclohexane. Celui-ci est évaporé pour donner 0,47 g de cristaux incolores (2,2 mmol).

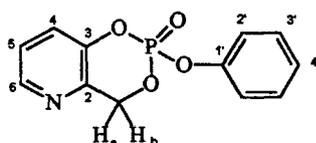
Rendement : 22% M = 215 g/mol (C₈H₁₀NO₄P)

F : 40-41 °C

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,38 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,1 Hz) ; 7,63 (dd, H₄, J₄₋₅=8,4 Hz) ; 7,45 (m, H₅) ; 5,4-5,6 (m, CH₂) ; 4,1-4,3 (m, OCH₂CH₃) ; 1,25 (td, O CH₂CH₃, J_{HH}=7,6 Hz, J_{H-P}=0,5 Hz).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 10,30.

2-phénoxy-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-one **4d**

Ce composé a été obtenu par la méthode n°1. Après évaporation des solvants, le résidu solide est extrait au cyclohexane. Celui-ci est évaporé pour donner 0,95 g de poudre rose (3,6 mmol).

Rendement : 36% M = 263 g/mol

F : 62-65 °C

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,39 (d ; H₆, J₅₋₆=4,1) ; 7,1-7,5 (m ; Ph, H₄, H₅) ; 5,4-5,6 (m ; CH₂) ; 5,35-5,65 (m, CH₂).

• ^{13}C (CDCl_3) : 150,3 (C_3 , $J=6,1$ Hz) ; 146,5 (C_1) ; 145,5 (C_6) ; 140,4 (C_2 , $J=10,5$ Hz) ; 130,0 (C_3) ; 126,4 (C_4 , $J=9,3$ Hz) ; 125,8 (C_4) ; 124,6 (C_5) ; 119,7 (C_2 , $J=4,9$ Hz) ; 70,7 (CH_2 , $J=7,8$ Hz).

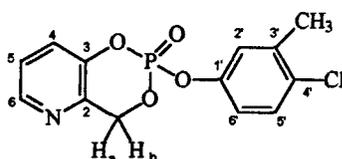
• ^{31}P (DMSO-d_6) : - 17,18.

ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{P}$)

- calculée (%) : C : 54,8 ; H : 3,80 ; N : 5,32 ; P : 11,79 ; O : 24,33

- Trouvée (%) ; C : 54,45 ; H : 4,12 ; N : 5,10 ; P : 11,41.

2-(4-chloro-3-méthylphényl)-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphino[5,4-b]pyridin-2-one 4e



Ce composé a été obtenu par la méthode n°1. Après évaporation des solvants, le résidu solide est extrait au cyclohexane. Celui-ci est abandonné deux heures à température ambiante. Les cristaux formés sont filtrés, rincés à l'éther et séchés sous vide, pour laisser 1,44 g de paillettes blanches (4,2 mmol).

Rendement : 42%

M = 311,5 g/mol

F : 80-82 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1645, 1605, 1595, 1570, ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1450 ; 1430 ; 1315 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1255 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1150 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1025 ($\nu_{\text{P-O-Cal}}$) ; 930 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 805 ($\nu_{\text{P-O-Cal}}$).

RMN - δ (ppm)

• ^1H (CDCl_3) : 8,41 (dd, H_6 , $J_{5-6}=4,6$ Hz, $J_{4-6}=1,3$ Hz) ; 7,42 (dd, H_4 , $J_{4-5}=8,4$ Hz) ; 7,34 (d, H_5 , $J_{5-6}=8,3$ Hz) ; 7,31 (dd, H_5) ; 7,12 (m, H_2 , $J_{2-6}=2,4$ Hz) ; 6,97 (dd, H_6) ; 5,4-5,6 (m, CH_2) ; 2,35 (s, CH_3).

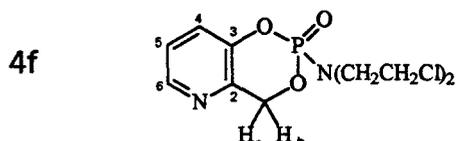
• ^{13}C (CDCl_3) : 148,2 (C_1 , $J=8,2$ Hz) ; 146,1 (C_3 , $J=7,3$ Hz) ; 145,6 (C_6) ; 140,2 (C_2 , $J=9,6$ Hz) ; 138,2 (C_3) ; 133,5 (C_4) ; 131,4 (C_5) ; 126,5 (C_4 , $J=9,2$ Hz) ; 124,5 (C_5) ; 122,0 (C_2 , $J=4,9$ Hz) ; 118,3 (C_6 , $J=5,0$ Hz) ; 70,7 (CH_2 , $J=7,8$ Hz) ; 20,2 (CH_3).

• ^{31}P (CDCl_3) : - 17,19.

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₃H₁₁NO₄PCl)

- calculée (%) : C : 50,08 ; H : 3,53 ; N : 4,49 ; P : 9,95 ; O : 20,5 ; Cl : 11,40

- Trouvée (%) ; C : 49,74 ; H : 3,85 ; N : 4,41 ; P : 9,62.

2-[N,N-bis-(2-chloroéthyl)amino]-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphino[5,4-b]pyridin-2-one

Ce composé a été obtenu par la méthode n°1. L'évaporation du chloroforme laisse un produit huileux, qui est extrait au cyclohexane. Le refroidissement redonne un liquide orangé, qui est séparé par décantation et séché sous vide pour éliminer le solvant résiduel (2,61 g ; 8,4 mmol).

Rendement : 84%

M = 311 g/mol

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,25 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,4 Hz) ; 7,30 (dd, H₄, J₄₋₅=8,4 Hz) ; 7,24 (m, H₅) ; 4,2-5,58 (dd, H_a, J_{a-b}=15,0 Hz, J_{a-P}=3,5 Hz) ; 5,25 (dd, H_b, J_{b-P}=23,3 Hz) ; 3,60 (t, CH₂CH₂Cl, J=7 Hz) ; 3,2-3,6 (CH₂CH₂Cl, multiplet).

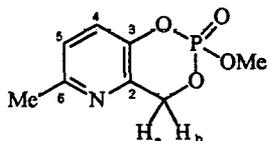
• ¹³C (CDCl₃) : 147,4 (C₃, J=6,0 Hz) ; 144,8 (C₆) ; 141,0 (C₂, J=9,7 Hz) ; 126,0 (C₄, J=8,5 Hz) ; 124,4 (C₅) ; 68,7 (CH₂, J=6,3 Hz) ; 49,0 (CH₂CH₂Cl, J=4,9 Hz) ; 41,7 (CH₂CH₂Cl).

• ³¹P (CDCl₃) : 2,56.

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₀H₁₃Cl₂N₂O₃P)

- calculée (%) : C : 38,59 ; H : 4,18 ; N : 9,00 ; P : 9,97 ; O : 15,43 ; Cl : 22,83

- Trouvée (%) ; C : 38,92 ; H : 4,34 ; N : 8,86 ; P : 9,58.

2-méthoxy-6-méthyl-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[5,4-b]pyridin-2-one 4b**Méthode n°2 :**

Dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant à eau, d'une ampoule à addition de 25 ml, d'une agitation magnétique et avec une atmosphère d'azote, 1,39 g de 2-(hydroxyméthyl)-6-méthylpyridin-3-ol **3b** (10 mmol) sont dissous dans 30 ml d'acétone chaude, puis 3,2 g de carbonate de potassium anhydre (23 mmol) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure. Une fois revenu vers 35°C, 1,34 g de dichlorophosphate de méthyle (9 mmol) en solution dans de l'acétone (10 ml) sont ajoutés goutte à goutte en 15 minutes. Le mélange est maintenu vers 35°C pendant 1h30 ; une fois refroidi, le solide est séparé par filtration et est lavé à l'acétone. L'évaporation du solvant sous pression réduite laisse une huile rosâtre qui est extraite au cyclohexane avec un peu d'acétate d'éthyle. Après évaporation des solvants, on obtient 1,12 g de cristaux beiges (5,2 mmol).

Rendement : 58%

M = 215 g/mol

(C₈H₁₀NO₄P)F : 73-75 °C (lit.⁴ : 75 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1595 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1472 ; 1380 ; 1305 (ν_{P=O}) ; 1240 (ν_{P-O-Car}) ; 1190 ; 1110 ; 1060 , 1033 (ν_{P-O-Cal}) ; 936 (ν_{P-O-Car}) ; 912 ; 859 ; 795 (ν_{P-O-Cal}).

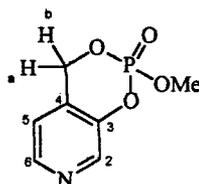
RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 7,52 (d, H₄, J₄₋₅=8,4 Hz) ; 7,28 (d, H₅) ; 5,35-5,50 (m, CH₂) ; 3,80 (d, OCH₃, J_{H-P}=11,4 Hz) ; 2,42 (CH₃).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 153,9 (C₆) ; 144,0 (C₃, J=6,4 Hz) ; 139,3 (C₂, J=10,8 Hz) ; 126,7 (C₄, J=8,6 Hz) ; 124,0 (C₅) ; 69,9 (CH₂, J=7,5 Hz) ; 54,7 (OCH₃, J=5,8 Hz) ; 23,0 (CH₃).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 8,98.

MASSE (par impact électronique) - m/z : 215 (100%, M^{•+}) ; 200 (15%, M^{•+} - Me[•]) ; 137 (27%, M^{•+} - PO₂Me[•]) ; 109 (55%, C₆H₇NO⁺ : M^{•+} - PO₂Me - CO) ; 93 (31%, C₆H₇N⁺) ; 81 (13%, C₅H₅O⁺).

2-méthoxy-4H-2λ⁵-[1,3,2]dioxaphosphinino[4,5-c]pyridin-2-one 58

La méthode n°2 a été appliquée à partir de 1,25 g de 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 20 (10 mmol), avec 3,2 g de carbonate de potassium (23 mmol) et de 1,34 g de dichlorophosphate de méthyle (9 mmol).

Après évaporation de l'acétone, le produit brut est lavé à l'éther pour laisser 1,6 g de solide rouge (8 mmol). L'extraction par du cyclohexane bouillant permet d'obtenir un échantillon de cristaux roses.

Rendement : 80%

M = 201 g/mol

F : 75-78°C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1610, 1480 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1430, 1340 ; 1315 ($\nu_{P=O}$) ; 1230 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1100 ; 1030 ($\nu_{P-O-Cal}$) ; 1000 ; 935 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 830 ; 795 ($\nu_{P-O-Cal}$).

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,49 (s, H₂) ; 8,42 (d, H₆, J₆₋₅=4,8 Hz) ; 7,37 (d, H₅) ; 5,3-5,7 (m, CH₂) ; 3,87 (d, OCH₃, J_{H-P}=11,4 Hz).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 146,3 (C₃, J=7,0 Hz) ; 145,2 (C₆) ; 140,0 (C₂, J=8,7 Hz) ; 129,0 (C₄, J=11,2 Hz) ; 120,2 (C₅) ; 68,0 (CH₂, J=7,3 Hz) ; 54,9 (CH₃, J=6,0 Hz).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 8,97.

MASSE (par impact électronique) - m/z : 201 (100%, M⁺⁺) ; 186 (45%, M⁺⁺ - Me^{*}) ; 123 (22%, M⁺⁺ - PO₂Me^{*}) ; 95 (72%, C₅H₅NO⁺ : M⁺⁺ - PO₂Me - CO) ; 79 (92%, C₅H₅N⁺) ; 67 (33%, C₄H₃O⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₇H₈NO₄P)

- calculée (%) : C : 41,79 ; H : 3,98 ; N : 6,97 ; P : 15,42 ; O : 31,84

- Trouvée (%) : C : 41,92 ; H : 4,11 ; P : 15,31



3^{ème} Partie

*Synthèse des
pyridoxazaphosphinines*

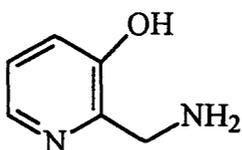
Cette troisième partie aborde dans un premier temps la préparation des ortho-(aminométhyl)pyridinols devant conduire aux pyridoxazaphosphinines. Nous traiterons la synthèse des amines primaires, puis celle des amines secondaires. Seuls les 2 et 4-(aminométhyl)pyridin-3-ols seront étudiés, en raison des mauvais résultats obtenus dans la deuxième partie pour les condensations des dichlorophosphates sur le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol 32 et sur le 3-(hydroxyméthyl)pyridin-4-ol 41. L'équilibre avec les formes pyridinones est en effet ici aussi susceptible d'empêcher les cyclisations. Les condensations ayant par conséquent peu de chance d'aboutir, nous avons préféré renoncer à la synthèse des aminométhylpyridin-2-one et 4-one.

Nous exposons dans un deuxième temps les résultats des condensations entre les ortho-hydroxyméthylpyridin-3-ols et divers dichlorophosphates, choisis en raison de leur utilisation pour l'obtention de dérivés biologiquement actifs dans la série des benzoxazaphosphinines. Un essai de condensation sera également effectué à partir du (4-amino-3-pyridyl)méthanol 57 synthétisé précédemment

A. Synthèse des ortho-(aminométhyl)pyridin-3-ols

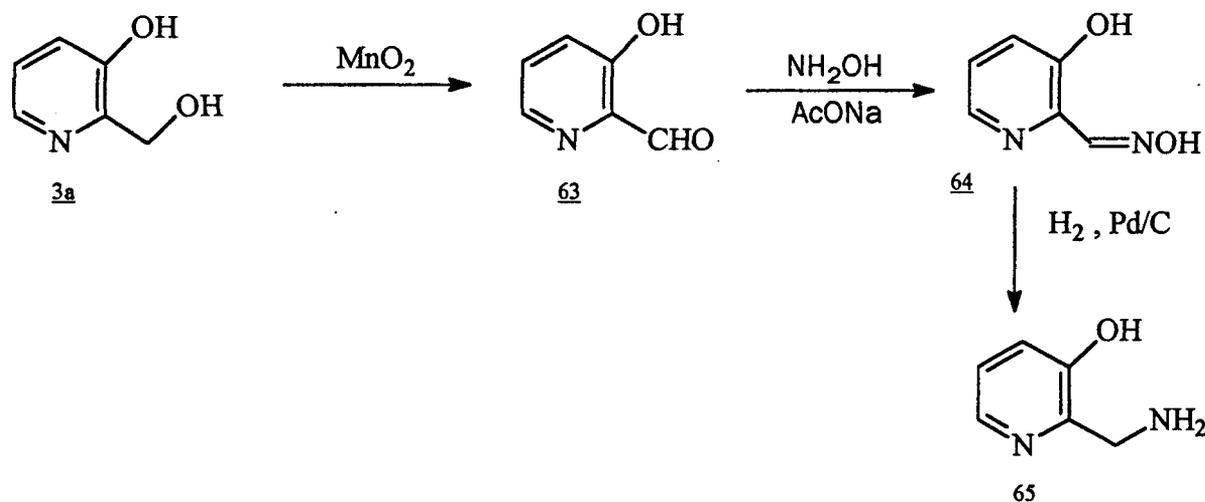
I. Synthèse des amines primaires

1) Synthèse du 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol

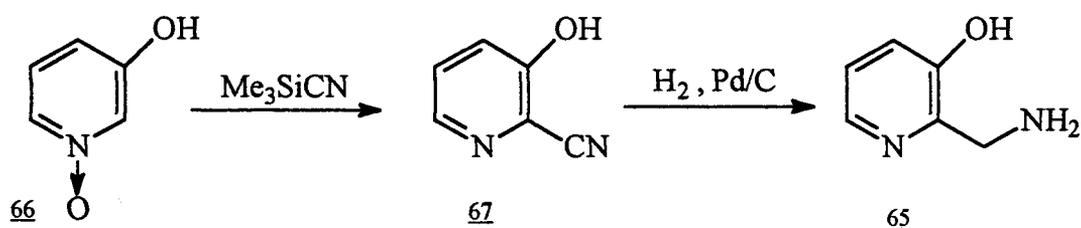


Aucune référence sur des pyridines de ce type n'est à notre connaissance répertoriée dans la littérature. Pour aboutir au composé fondamental, nous pouvons envisager deux méthodes de synthèse partant d'intermédiaires connus : la première

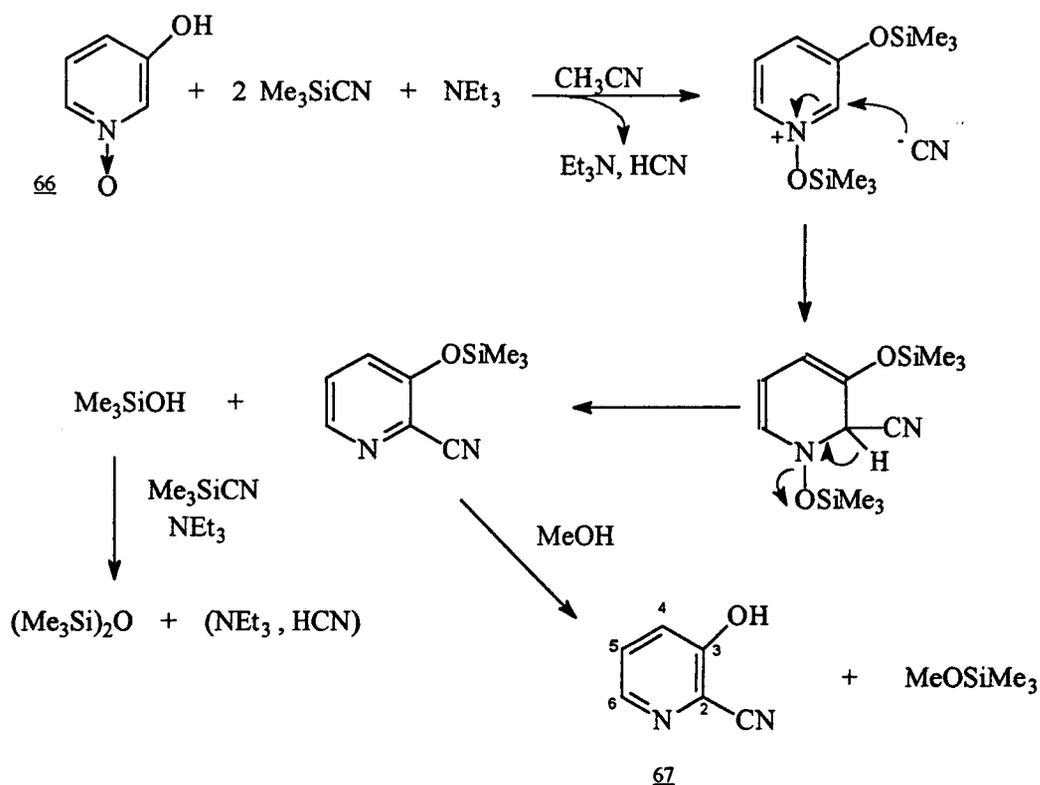
passer par la préparation de l'oxime du 3-hydroxypyridin-2-carbaldéhyde **64**. Celle-ci peut en effet être préparée en deux étapes à partir de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol **3a** obtenu précédemment. L'hydrogénation catalytique de cette oxime (sur palladium) doit ensuite conduire à l'(aminométhyl)pyridinol **65** :



Nous avons mis au point une autre méthode plus directe à partir du N-oxyle de pyridin-3-ol **66**, puisque seulement deux étapes sont nécessaires pour obtenir **65** (contre six pour l'autre procédure à partir du pyridin-3-ol **11**) :



L'introduction du nitrile sur le N-oxyle de pyridin-3-ol **66** a été réalisée en accord avec la procédure établie par Vorbrüggen et Krolikiewicz⁴⁵, qui utilise le cyano(triméthyl)silane. Le schéma mécanistique proposé est alors le suivant :



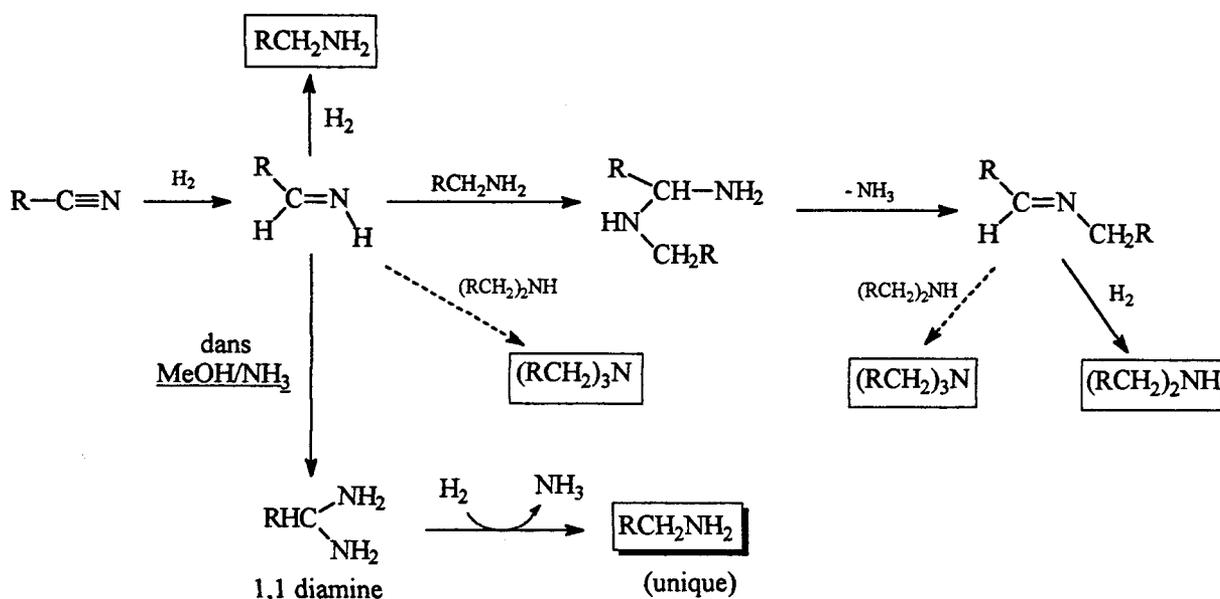
Si la réaction requiert trois équivalents de cyano(triméthyl)silane, un excès est cependant nécessaire (3,5 équivalents), car il se dégrade partiellement au cours de la réaction⁴⁵. L'utilisation de triéthylamine permet de piéger l'acide cyanhydrique formé. De plus, Vorbrüggen et Krolikiewicz⁴⁵ ont montré à partir du N-oxyde de pyridine que la triéthylamine permet de catalyser la réaction, tout en la rendant régiosélective, en favorisant son orientation en position 2 (ou 6) sur le cycle pyridinique. Pour le N-oxyde de pyridin-3-ol, l'attaque nucléophile peut se produire sur les positions 2, 4 ou 6 du pyridinium intermédiaire, en raison de l'effet électro-attracteur engendré sur ces positions par la charge positive de l'ammonium. Les positions en alpha de l'ammonium, plus proches, subissent une influence plus importante, et sont donc favorisées. La présence de l'éther de silane doit quant à elle avantager la position 6, ce groupement volumineux devant induire une gêne stérique pour l'approche du cyanure vers la position 2. Toutefois, seule la formation du composé branché en position 2 est observée expérimentalement.

Le 3-hydroxypyridin-2-carbonitrile **67** est ainsi obtenu avec un rendement de 73% après méthanolyse de l'intermédiaire silylé, qui est isolé préalablement par distillation. La structure de **67** est facilement attribuée à partir du spectre de résonance du proton : nous observons en effet la présence de deux doublets (faiblement dédoublés) à 8,14

ppm (H_6) et à 7,49 ppm (H_2), ainsi qu'un quadruplet à 7,42 ppm (H_5). Une pyridine disubstituée en position 3 (par OH) et en position 4 ou 6 (par CN) aurait présenté un singulet, correspondant au proton non couplé situé en position 2 sur le cycle pyridinique.

Nous avons rencontré quelques difficultés dans la mise au point de la réduction du groupement cyano. Si cette réaction se fait communément avec l'hydruure de lithium et d'aluminium, les essais effectués ne nous ont pas permis d'isoler l'amino-alcool 65.

Augustine^{46a} préconise l'utilisation du Nickel de Raney dans une solution de méthanol saturé d'ammoniac pour la réduction des nitriles. La 3-cyanopyridine 68 est ainsi hydrogénée avec un rendement de 90%, à température ambiante et sous une pression de 7 bars d'hydrogène. Une quantité importante d'ammoniac est indispensable pour éviter la formation d'amines secondaire ou tertiaire, qui peut se produire par attaque de l'amine primaire attendue sur l'imine intermédiaire :



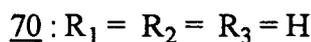
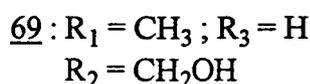
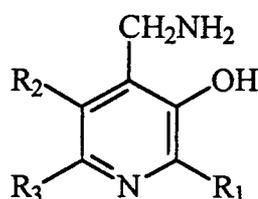
C'est en fait l'ammoniac (en excès) qui réagit sur l'imine, au détriment de l'amine primaire. L'hydrogénation de la 1,1-diamine ainsi formée, permet d'obtenir exclusivement l'amine attendue .

Des essais de réduction du nitrile 67, effectués dans le méthanol ou dans l'éthanol seuls, ont d'ailleurs conduit à des mélanges de produits, vraisemblablement formés d'amines primaires, secondaires et tertiaires.

Toutefois, l'utilisation de solutions de méthanol ou d'éthanol saturées d'ammoniac gazeux n'a pas donné de meilleurs résultats, ni à température ambiante dans les conditions utilisées pour la réduction de la cyanopyridine 68, ni à des températures plus élevées, appliquées dans le but de contrarier le manque de solubilité du 3-hydroxypyridin-2-carbonitrile 67 dans ces alcools.

En revanche, l'hydrogénation conduite dans un mélange d'éthanol et d'ammoniaque (à 28% dans l'eau) nous a permis d'obtenir le 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 65, avec des rendements n'atteignant cependant que 50% en produit pur. Il est à noter que l'on ne peut travailler qu'avec de faibles quantités du nitrile 67 (environ un gramme), faute de quoi nous observons une chute importante du rendement.

2) Synthèse du 4-(aminométhyl)pyridin-3-ol

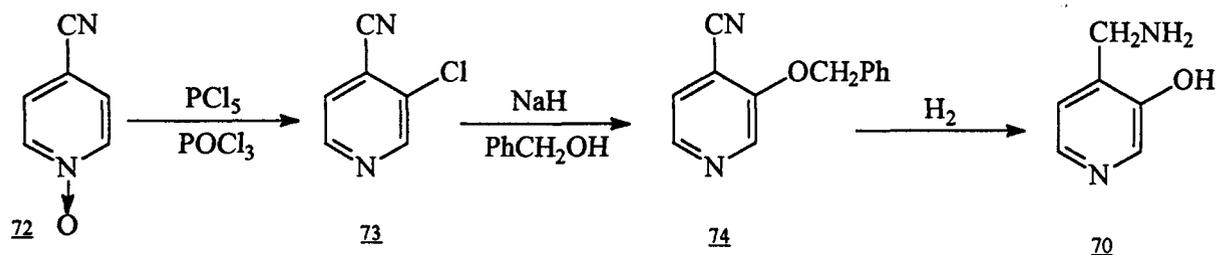


Plusieurs références sur la synthèse de composés basés sur cette structure ont été trouvées dans la littérature^{47a-c}. Il s'agit généralement de travaux sur les dérivés de la pyridoxamine (69).

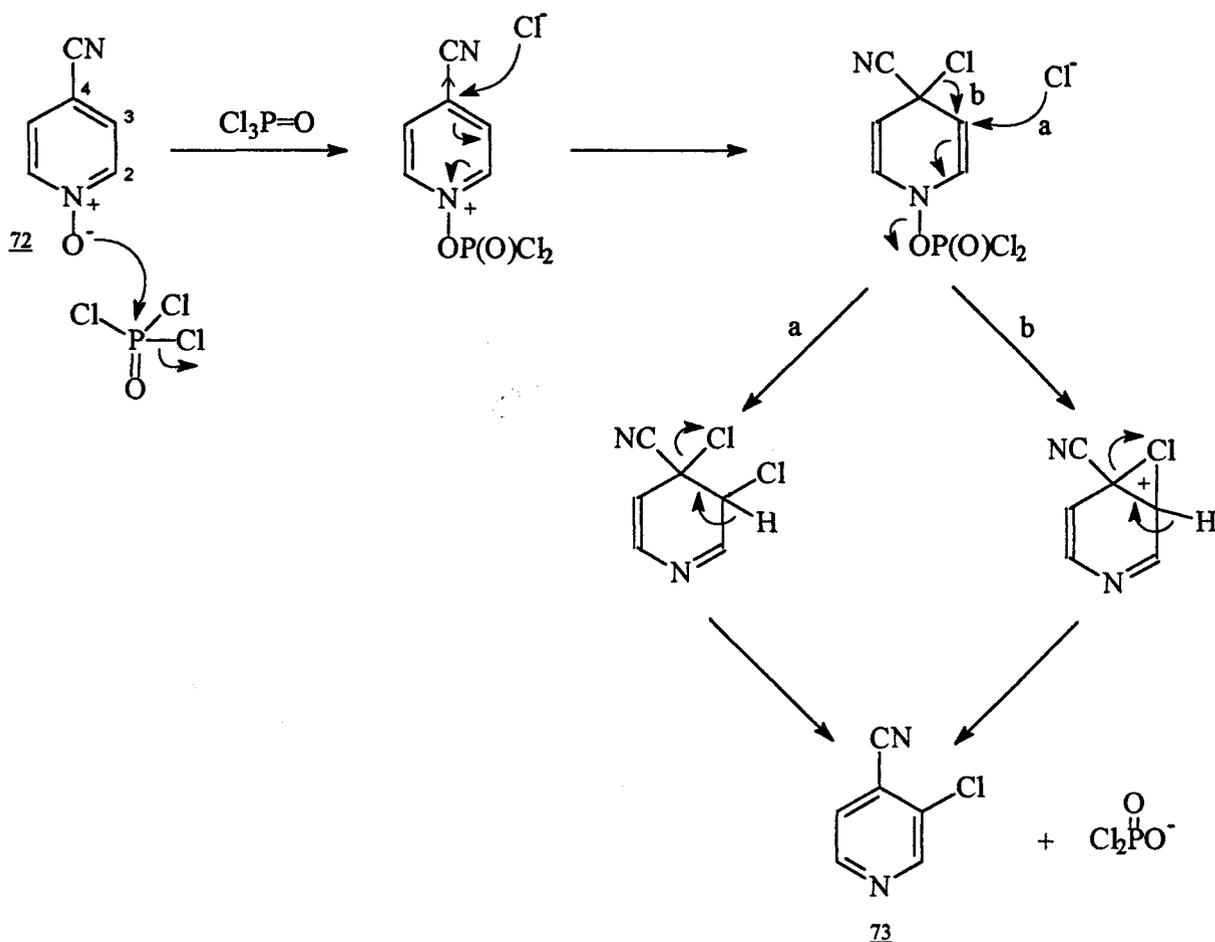
Un seul article mentionne l'obtention du 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol non substitué, par hydrogénation de l'oxime du 3-hydroxypyridin-4-carbaldéhyde 71⁴⁸. Toutefois, peu d'indications sont données : nous ne trouvons pas de caractéristiques physiques, et le mode opératoire ne donne que la nature du catalyseur utilisé pour la réduction (palladium sur charbon). Aussi, comme nous l'avions constaté dans la première partie, le 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 20 permettant de préparer l'aldéhyde est relativement difficile à obtenir.

Nous avons préféré mettre au point une autre méthode d'accès à 70, plus directe. Notre mode opératoire ne se déroule plus en effet que sur trois étapes (contre six pour la

méthode précédente), en passant comme pour la préparation de 65, par un dérivé cyané. La synthèse envisagée est représentée dans le schéma suivant :



La 3-chloro-4-cyanopyridine 73 a été obtenue suivant la méthode établie par Rokach et Girard⁴⁹, à partir du N-oxyde de 4-cyanopyridine 72 (rendement de 65%). Le mécanisme réactionnel postulé par les auteurs est exposé dans le schéma suivant :



L'oxychlorure de phosphore subit tout d'abord une substitution nucléophile à partir du N-oxyde de pyridine 72. Les positions 2 et 4 de l'intermédiaire sont alors activées vis à vis des réactifs nucléophiles, en raison de la charge positive de l'azote. La position 4 est cependant d'avantage susceptible de subir l'attaque d'un nucléophile, du fait de

l'accroissement de l'effet électro-attracteur engendré par le groupe cyano. L'addition d'un chlorure se fait par conséquent sur cette position.

Le groupe phosphoré porté par l'azote (Cl_2PO_2) étant un bon groupe partant, c'est alors la position 3 qui devient sensible aux nucléophiles. La formation du 3-chloropyridin-4-carbonitrile 73 peut alors s'expliquer de deux façons :

- soit par une substitution nucléophile provoquée par l'addition d'un chlorure en position 3, puis élimination d'acide chlorhydrique pour retrouver l'aromaticité de la pyridine,

- soit par une migration du chlore de la position 4 à la position 3 passant par la formation d'un chloronium, puis perte d'un proton.

La synthèse du 3-(benzyloxy)isonicotinonitrile 74 a été réalisée selon la méthode proposée par La Mattina et Taylor⁵⁰. Le pouvoir électro-attracteur du nitrile de 73 facilite les additions nucléophiles sur le cycle pyridinique, ce qui favorise la substitution du chlore par les nucléophiles. Toutefois, le groupe cyano est également susceptible de réagir, et le choix du solvant s'avère crucial quant à la sélectivité de la réaction⁵⁰. L'utilisation d'un solvant polaire aprotique (ici le DMF) conduit exclusivement aux réactions de substitution du chlore. Nous avons choisi d'introduire par cette méthode un groupe éther de benzyle, susceptible d'être clivé par la suite par hydrogénation catalytique. Le 3-benzyloxy-4-isonicotinonitrile est ainsi obtenu avec un rendement de 65%.

Afin d'aboutir à l'(aminométhyl)pyridinol 70, il nous reste donc à réduire la fonction cyano et à couper la fonction éther de 74.

Les éthers de benzyle sont facilement clivés par hydrogénation avec des catalyseurs à base de palladium ou de platine^{24,46b,51}. Un autre méthode efficace pour ce type de coupure consiste à utiliser le cyclohexène et le trichlorure d'aluminium en présence de palladium sur charbon²⁴, mais elle ne permettrait pas de réduire simultanément la fonction nitrile.

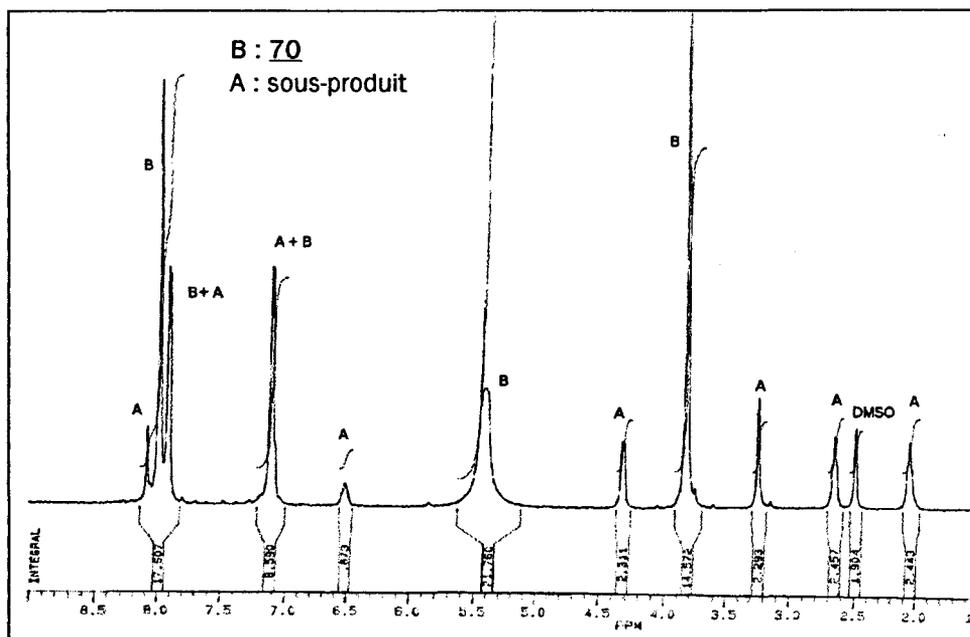
Comme nous l'avions montré avec 3-hydroxypyridin-2-carbonitrile 67, la réduction d'un groupe cyano se fait communément par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par hydrogénation catalytique avec du palladium sur charbon. Nous avons donc opté pour cette dernière méthode, qui permet de réduire dans un même temps les fonctions nitrile et éther de benzyle. Nous avons toutefois rencontré quelques difficultés pour la mise au point du mode opératoire.

Nous avons tout d'abord appliqué les conditions expérimentales recommandées par Augustine^{46a}, où la réduction est effectuée dans du méthanol saturé d'ammoniac. Mais comme pour les tentatives réalisées sur 67, nous n'avons pu isoler le produit désiré. Nous avons donc repris le mélange éthanol/ammoniaque comme milieu réactionnel.

Dans des conditions trop douces conduisant à une réduction partielle du groupe cyano, nous pouvons obtenir un clivage total de l'éther benzylique. Cette fonction est en effet plus sensible à l'hydrogénation. Son absence est facilement observable en résonance magnétique du proton, où l'on remarque la disparition du massif correspondant aux protons phényles. Nous obtenons par contre plusieurs dérivés pyridiniques, la fonction nitrile se trouvant à divers degrés d'hydrogénation.

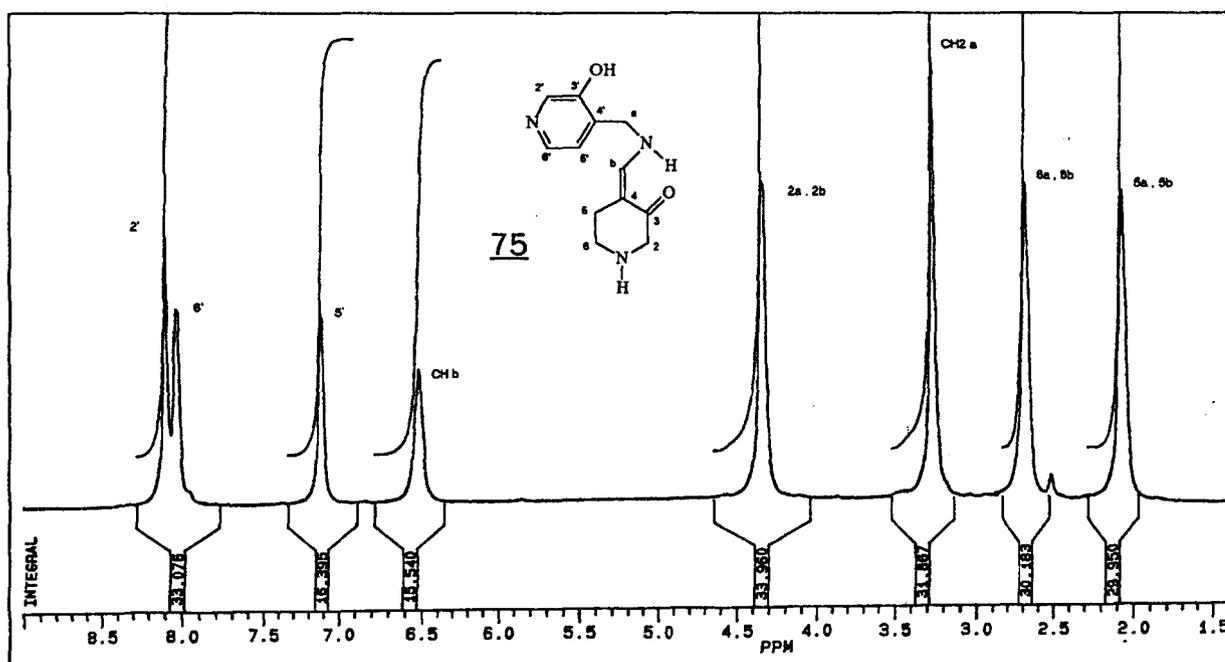
L'(aminométhyl)pyridinol 70 n'a pas pu être isolé de ce mélange, et nous avons donc appliqué une hydrogénation plus poussée.

Un problème différent est alors observé : si les groupes nitrile et éther sont bien réduits, l'hydrogénation affecte également le cycle pyridinique lui-même. Le spectre de résonance magnétique nucléaire montre en effet que nous obtenons effectivement l'amino-alcool pyridinique attendu (massifs indexés par la lettre B), mais nous observons de plus la présence d'un sous-produit unique, comportant une partie aliphatique (massifs indexés par la lettre A) :



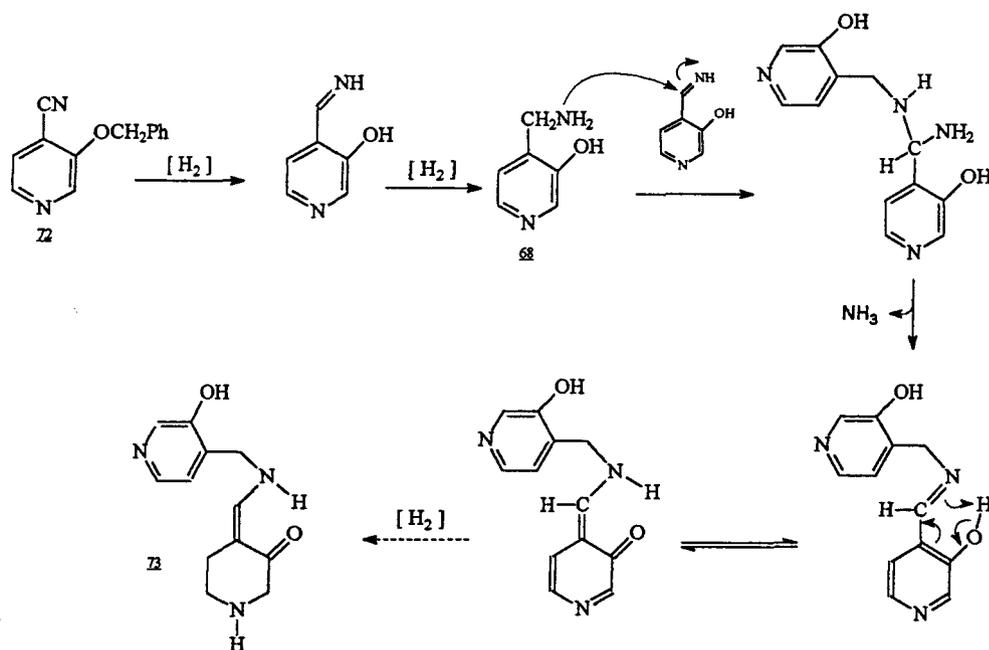
Toutefois, l'amino-alcool 70 peut cette fois être isolé du mélange, par précipitation dans l'éthanol. Il est finalement isolé avec un rendement de 56% (par rapport à 74).

L'évaporation de l'éthanol laisse un produit pâteux, qui s'avère ne contenir que le sous-produit d'hydrogénation. D'après les spectres de résonance magnétique, nous pouvons déduire que ce composé est en fait un dimère, formé d'une partie pyridinique, et d'une partie pipéridinique. En RMN du proton, nous retrouvons bien les massifs "A" du spectre précédent. Les trois massifs des protons de type aromatique coïncident approximativement avec ceux trouvés pour 70. Le signal du méthylène se retrouve à une valeur légèrement inférieure (3,3 ppm contre 3,8 ppm pour 70). Nous observons également un massif à 6,5 ppm que l'on peut attribuer à un proton vinylique, ainsi que trois massifs intégrant chacun pour deux protons de type aliphatique. Au vu de ces résultats, nous pouvons identifier ce sous-produit comme étant le composé 75 (4-[[[3-hydroxy-4-pyridyl)éthylamino]méthylène]pipéridin-3-one) :



Cette structure est confirmée par la résonance magnétique du carbone, où nous retrouvons les signaux du carbonyle (198 ppm), du carbone vinylique (121 ppm), des cinq carbones pyridiniques et des quatre carbones saturés.

La formation du sous-produit 75 peut s'expliquer par le mécanisme exposé dans le schéma suivant :



L'ajout d'ammoniaque n'empêche pas totalement l'attaque de l'imine intermédiaire par l'amino-alcool 80, qui donne après perte d'ammoniac, une deuxième imine dont le cycle pyridinique est sensible à l'hydrogénation.

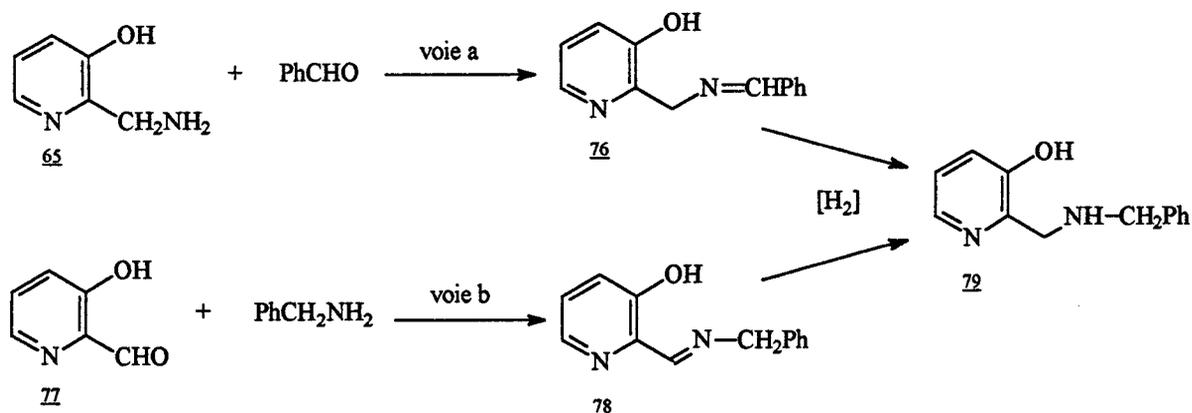
Dans les conditions que nous avons appliquées, le produit recueilli en fin de réaction s'avère être composé de 13% du composé 75 et de 87% d'amino-alcool 70. Aussi, malgré de nombreux essais, la déclinaison des conditions opératoires n'a en aucun cas permis d'obtenir exclusivement 70 à l'issue de l'hydrogénation.

II. Synthèse d'amines substituées

Par analogie avec les précurseurs utilisés pour l'obtention de benzoxaphosphinines biologiquement actives, nous pouvons effectuer des condensations au départ de 2- ou de 4-(aminométhyl)pyridin-3-ols diversement substitués sur l'azote, par les groupes éthyle, phényle, benzyle ou cyclohexyle. Nous nous sommes toutefois limité dans un premier temps à la préparation d'amines benzylées.

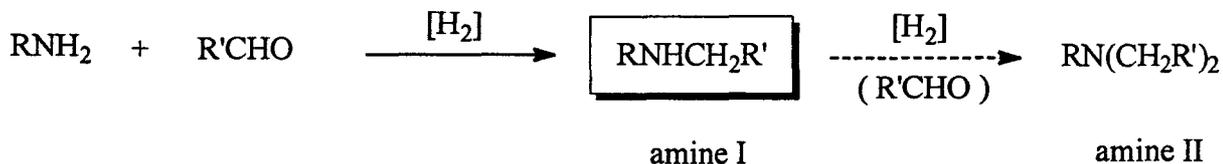
1) Synthèse du 2-[(benzylamino)méthyl]pyridin-3-ol

Une référence⁵² mentionne la préparation du dichlorhydrate de 2-[(benzylamino)-méthyl]pyridin-3-ol 79 à partir du 2-[(diméthylamino)méthyl]pyridin-3-ol 13. Nous avons toutefois préféré mettre au point une autre méthode de synthèse à partir de produits dont nous disposons et passant par la préparation d'une imine. Deux voies sont envisageables : l'imine peut être préparée soit à partir du 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol 65 (voie a), soit à partir du 3-hydroxypyridin-2-carbaldéhyde 77 (voie b). Celui-ci peut être obtenu facilement à partir du chlorhydrate de 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 3a.HCl :



Un deuxième choix concerne les conditions de réaction, qui peut être réalisée de deux manières :

1) l'amine secondaire peut être créée en une étape unique, en opposant l'amine primaire à l'aldéhyde dans le milieu d'hydrogénation. Il est alors recommandé d'utiliser un excès d'amine^{46a}, afin qu'elle consomme intégralement l'aldéhyde. Il faut en effet empêcher que ce dernier soit attaqué par l'amine secondaire résultant de l'hydrogénation, ce qui conduirait à la formation d'une amine tertiaire :



Dans ces conditions, il serait alors plus judicieux d'emprunter la voie b, en travaillant avec un excès de benzylamine, qui est bien entendu moins onéreuse que l'(aminométhyl)pyridinol 65.

2) l'autre méthode consiste à préparer l'imine dans une première étape, en utilisant des quantités stœchiométriques d'aldéhyde et d'amine⁵³. L'hydrogénation est alors effectuée dans un deuxième temps.

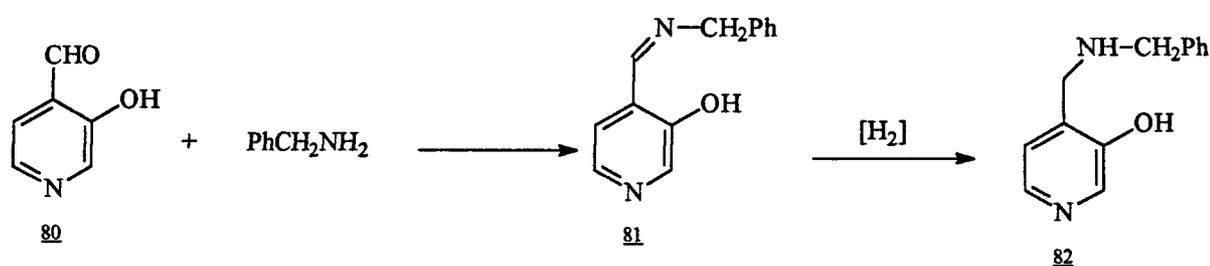
Nous avons préféré la méthode en deux étapes, qui offre l'avantage d'utiliser des quantités stœchiométriques de réactifs, ce qui permet d'éviter le problème de la séparation de l'excès d'amine. Nous avons tout d'abord appliqué cette méthode au départ de l'(aminométhyl)pyridinol 65 dont nous disposions (voie a). Mais en raison des mauvais résultats obtenus et de la faible accessibilité à cet amino-alcool, nous nous sommes tourné vers la voie b. Nous avons donc préparé le 3-hydroxypyridin-2-carbaldéhyde 77 par oxydation du diol 3a avec le dioxyde de manganèse, en accord avec la méthode proposée par Heinert et Martell¹². L'aldéhyde est ensuite condensé à la benzylamine pour donner le 2-[(benzylitrilo)méthyl]pyridin-3-ol 78, isolé avec un rendement de 81%.

Pour l'hydrogénation de cette imine, nous pouvions craindre une débenzylation : la coupure de la liaison azote-benzyle peut en effet se produire avec des catalyseurs à base de platine ou de palladium dans des conditions douces⁵¹.

La coupure se fait cependant plus difficilement avec le nickel de Raney. La réduction peut également être effectuée par le borohydrure de sodium, mais nous avons opté pour l'hydrogénation catalytique (avec le nickel de Raney), qui nous a donné des résultats satisfaisants. L'amino-alcool 79 est ainsi obtenu avec un rendement de 78% par rapport à l'imine (63% par rapport à l'aldéhyde).

2) Synthèse du 4-[(benzylamino)méthyl]pyridin-3-ol

Pour les mêmes raisons que précédemment, nous avons mis au point la synthèse effectuée en deux étapes, au départ du 3-hydroxypyridin-4-carbaldéhyde 80 :



L'aldéhyde 80 a été préparé par la méthode de Déjardin et Lapierre¹⁴, par oxydation directe du mélange d'acétate de sodium et de 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 20, obtenu lors de l'hydrolyse du diacétate 25 (voir en deuxième partie). Ceci nous permet d'éviter la purification fastidieuse du diol 20. Le sel d'acétate ne s'avère pas gênant pour l'oxydation par le dioxyde de manganèse, et l'aldéhyde peu être purifié facilement par sublimation (il est isolé avec un rendement de 25%). Le passage à l'imine 81, puis l'hydrogénation, ont été effectués avec les conditions utilisées pour l'obtention de 79. Ces réactions n'ont pas posé de problèmes particuliers, et ont permis d'obtenir le 4-[(benzylamino)méthyl]pyridin-3-ol 82 avec un rendement de 55% par rapport à l'aldéhyde 80.

Des tentatives de condensation de cet aldéhyde sur la benzylamine sous pression d'hydrogène ont toutefois été effectuées, en vu d'obtenir directement l'amino-alcool 82. Nous avons également entrepris la condensation du 4-(aminométhyl)pyridin-3-ol 70 sur

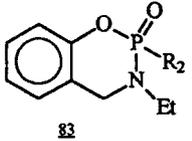
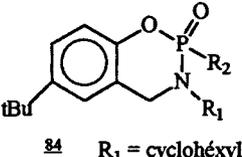
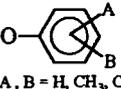
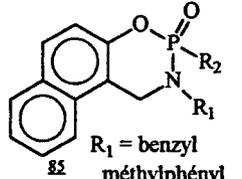
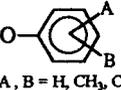
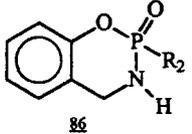
le benzaldéhyde, afin d'obtenir l'autre imine possible. Ces différents essais ne se sont cependant pas avérés concluants et ont donné des rendements plus faibles ou des purifications de composés finaux moins aisées.

B. Condensations des ortho-(aminométhyl)pyridinols sur les dichlorophosphates

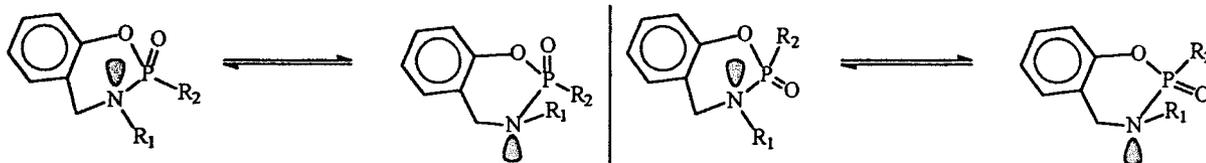
Les quatre aminométhylpyridin-3-ols ainsi préparés (65, 70, 79 et 82), nous pouvons envisager les condensations avec les dichlorophosphates. Nous rappellerons dans un premier temps les modes opératoires utilisés dans la série des benzoxazaphosphinines, puis nous exposerons les résultats des condensations sur les aminométhylpyridinols, effectuées dans le but d'obtenir les pyridoxazaphosphinines inconnues.

I. Méthode de synthèse envisagée.

Aucune référence mentionnant les pyridoxazaphosphinines n'est répertoriée dans la littérature. Plusieurs analogues sont toutefois connus, comme les dioxaphosphinopyridines synthétisées précédemment, ou les benzoxazaphosphinines. Les modes opératoires établis pour la synthèse de ces analogues doivent donc pouvoir être généralisés à l'obtention des pyridoxazaphosphinines. Un résumé des différentes méthodes relevées dans la littérature est donné dans le tableau suivant :

Auteurs :	produits :	R ₂	mode opératoire	purification
Shono ⁶	 83	OMe ; OEt ; OnPr	1) POCl ₃ , NEt ₃ 2) R ₂ H , NEt ₃	-
Naïdu ^{7a}	 84 R ₁ = cyclohexyl	-  A, B = H, CH ₃ , Cl - Ph	Benzène Cl ₂ P(O)R ₂ , NEt ₃ 2h à 20 °C 2h à 40-60 °C	précipitation dans un mélange 2-propanol-THF (4:1)
Naïdu ^{7b,c}	 85 R ₁ = benzyl méthyphényl	-  A, B = H, CH ₃ , Cl - N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	Benzène/THF Cl ₂ P(O)R ₂ , NEt ₃ 2h à 20 °C 2h à 50-60 °C	précipitation dans le 2-propanol
Zon, Lundeman ⁸	 86	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	EtOAc Cl ₂ P(O)R ₂ , NEt ₃ 2 à 3 jours t° ambiante	précipitation dans un mélange CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O

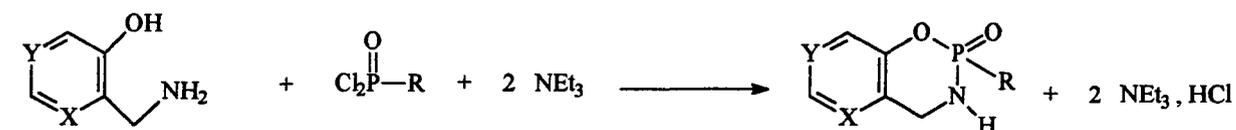
Nous pouvons noter que les benzoxazaphosphinines sont obtenues sous forme d'un couple énantiomérique. Le phosphore, d'hybridation sp³, est en effet le siège d'un centre de chiralité. L'interconversion rapide du doublet électronique de l'azote ne permet cependant pas d'observer la formation de diastéréoisomères :



Nous pouvons également relever que la synthèse des pyridoxazaphosphinines à partir des amines primaires ne peut pas être effectuée avec la méthode utilisant l'oxychlorure de phosphore. L'amine primaire serait en effet susceptible de réagir deux fois sur le phosphore. Nous devons donc appliquer la méthode en une étape, qui utilise des réactifs dichlorophosphorés.

II. Résultats

1) Condensations à partir des amines primaires



65 : X = N ; Y = CH

70 : Y = N ; X = CH

R :	OMe	O ⁱ Ph	OAr	Mu
X = N ; Y = CH	<u>85a</u>	<u>85b</u>	<u>85c</u>	<u>85d</u>
Y = N ; X = CH	<u>88a</u>	<u>88b</u>	<u>88c</u>	<u>88d</u>

Nous avons tout d'abord effectué des essais de condensation des aminométhylpyridinols 65 et 70 avec le dichlorophosphate de méthyle dont nous disposons, afin de tester la faisabilité des réactions et afin d'aboutir à des composés analogues aux dioxaphosphininopyridines obtenues dans la deuxième partie (dérivés du salioxon).

Nous avons appliqué les différents modes opératoires, en utilisant la triéthylamine qui est la seule base employée pour les réactions sur les aminométhylphénols. Nous avons fait varier la nature des solvants réactionnels, les durées et/ou les températures. Notons que les aminométhylpyridinols 65 et 70 se révèlent être insolubles dans les solvants susceptibles d'être utilisés (chloroforme, éther, dioxane, tétrahydrofurane, toluène, acétate d'éthyle,...). Les réactions ont donc été effectuées avec 65 et 70 placés en suspension dans le milieu réactionnel. Nous avons pu observer que ces amino-alcools réagissaient effectivement, la phase solide se modifiant considérablement (la poudre en suspension laisse place à un produit floconneux, qui devient parfois pâteux).

Seul un mode opératoire inspiré de celui proposé par Naïdu a rendu possible l'obtention du produit de cyclisation escompté à partir du 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol 65. L'utilisation d'un mélange de toluène et de THF (9:1) comme solvant réactionnel nous a en effet permis d'isoler la 2-méthoxy-3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[2,3-e][1,3,2]-oxazaphosphinin-2-one 87a, avec un rendement de 20%.

Tous les essais réalisés sur le 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol 70 ont en revanche échoué. Nous observons pour cette réaction une précipitation importante, engendrée en

Tous les essais réalisés sur le 2-(aminométhyl)pyridin-3-ol 70 ont en revanche échoué. Nous observons pour cette réaction une précipitation importante, engendrée en partie par la formation du chlorhydrate de triéthylamine. La filtration de ce précipité donne un amalgame pâteux. La résonance magnétique du proton montre que celui-ci n'est pas composé uniquement du chlorhydrate, mais également d'une quantité importante de sous-produits de nature pyridinique. L'évaporation du filtrat ne permet de recueillir qu'une faible quantité de produit, qui ne contient pas le composé escompté.

Le manque de solubilité du composé de départ ou des intermédiaires doit être à l'origine de l'absence de réactivité. Par variation du réactif, nous pouvons espérer augmenter les solubilités dans le mélange toluène-THF. Pour cela, nous avons utilisé les dichlorophosphates de phényle 89, de 4-chloro-3-méthylphényle 90 et le N,N-(2-chloroéthyl)-dichlorophosphoramidate 91. Ceux-ci présentent également l'avantage de conduire à des analogues de composés biologiquement actifs dans la série des benzoxazaphosphinines. Ils sont de plus facilement accessibles (89 et 91 sont commercialisés, et 90 est aisément préparable⁵⁴).

L'utilisation du dichlorophosphate 89 permet d'obtenir les 2-phénoxy-pyridoxazaphosphinin-2-ones 87b et 88b, qui sont isolées avec des rendements d'environ 30%. Cependant, peu de produit organique reste soluble dans le solvant réactionnel. En effet, une quantité importante de produits pyridiniques reste piégée dans l'amalgame formé avec le chlorhydrate de triéthylamine. Le radical phényle ne permet donc pas une bonne solubilisation des composés 87b et 88b dans le mélange toluène-THF. Ceux-ci sont d'ailleurs recueillis par précipitation dans le filtrat concentré et placé au froid (87b a pu être recristallisé dans le cyclohexane, mais cette purification ne permet de recueillir qu'un faible échantillon de produit, et entraîne une dégradation importante). Notons que des essais effectués en employant le toluène comme seul solvant (dans le but de mieux solvater la partie phénylique) n'ont pas permis d'obtenir les composés 87b ou 88b.

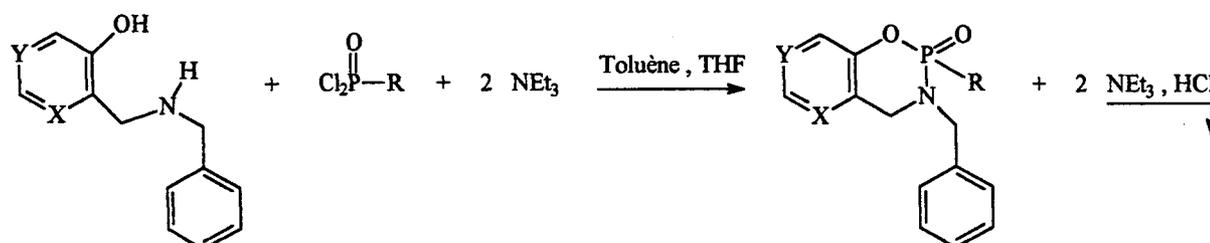
Les condensations avec le dichlorophosphate 90 ont permis d'obtenir les 2-(4-chloro-3-méthylphénoxy)pyridoxazaphosphininones 87c et 88c, avec des rendements atteignant 40% en produit recristallisé. Le produit brut représente cependant une quantité plus importante, correspondant à environ 90% de la masse attendue. Le dichlorophosphate 90 permet donc, en association avec le solvant de réaction, de réaliser la condensation et d'obtenir des composés résultants solubles.

Enfin, l'utilisation du dichlorophosphoramide 91 a permis d'obtenir les 2-[di(2-chloroéthyl)amino]pyridoxazaphosphininones 87d et 88d avec des rendements respectifs de 90% et 82% après purification. L'efficacité de la réaction peut s'expliquer par la faculté présentée par le radical 'Mu' (dichloroéthylamine) à solubiliser les composés pyridiniques dans le solvant réactionnel. La réaction terminée, la filtration du précipité fournit la masse attendue de chlorhydrate de triéthylamine (sans surplus). Le spectre de résonance magnétique du proton permet de confirmer que ce précipité est exempt de produits pyridiniques. La réaction se révèle d'ailleurs être quasiment totale. L'évaporation du filtrat laisse en effet les pyridoxazaphosphininones 87d et 88d pratiquement sans sous-produits (ce qui est vérifié d'après les spectres de résonance magnétique du proton et du phosphore). Aussi, contrairement aux autres pyridoxazaphosphininones, 87d et 88d sont solubles à froid dans de nombreux solvants organiques, comme le toluène, l'éther ou le chloroforme, ce qui permet une purification par des lavages aqueux. Les produits qui ne peuvent pas être cristallisés sont obtenus sous forme de liquides visqueux. Bien que solubles à chaud dans le cyclohexane, ils redonnent un composé huileux lors du refroidissement.

En conclusion, il semble bien que la difficulté rencontrée pour l'obtention des composés réside dans des problèmes de solubilité.

2) Condensations à partir des amines secondaires

Le mode opératoire appliqué précédemment pour l'obtention des pyridoxaza-phosphinines a été reconduit sur les (N-benzyl-aminométhyl)pyridin-3-ols 79 et 82 :



79 : X = N ; Y = CH

82 : Y = N ; X = CH

R :	OMe	OPh	OAr	Mu
X = N ; Y = CH	92a	92b	92c	92d
Y = N ; X = CH	93a	93b	93c	93d

Contrairement aux amines primaires 65 et 70, les amines benzylées sont solubles dans le mélange toluène/THF. Ceci nous a permis d'obtenir les pyridoxaza-phosphinones N-benzylées avec de bons rendements. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

R		
OMe	92a : 52% (i)	93a : 75% (i)
Oph	92b : 45% (ii)	93b : 83% (i)
OAr	92c : 89% (ii)	93c : 66% (ii)
Mu	92d : 87% (iii)	93d : 90% (iii)

(i) : produit huileux obtenu après dissolution du produit brut dans l'éther ou le chloroforme, lavage à l'eau et évaporation.

(ii) : cristallisation dans le cyclohexane.

(iii) : liquide visqueux obtenu après extraction du produit brut par le cyclohexane.

Les rendements sont calculés après purification des produits, et sont difficilement comparables entre eux. En effet, les composés ne présentent pas les mêmes caractéristiques physico-chimiques et sont par conséquent purifiés différemment, ce qui

engendrent des pertes plus ou moins importantes de produit. Certains sont obtenus en tant que composés huileux. Ils sont purifiés par des lavages aqueux qui permettent une bonne élimination des impuretés, mais qui entraînent une perte de produit. Les pyridoxazaphosphininones se trouvent en effet être relativement solubles dans l'eau. D'autres composés sont obtenus à l'état solide, par trituration dans l'éther, ou par recristallisation dans le cyclohexane. Celle-ci s'accompagne cependant d'une dégradation du produit, et ne permet pas une recristallisation totale, en partie en raison des faibles quantités manipulées (0,1 à 0,2 g).

3) Essai de condensation à partir du (4-amino-3-pyridyl)méthanol 57

L'amino-alcool 57 obtenu précédemment (voir la 2^{ème} partie) est également susceptible de conduire à une structure 'pyridoxazaphosphinine'. Toutefois, les tentatives effectuées avec les différents dichlorophosphates et avec divers modes opératoires n'ont pas permis d'obtenir les produits attendus. Il ne s'agit pas ici d'un problème de solubilité, puisque 57 peut être dissous dans des solvants réactionnels comme l'éther ou le chloroforme. Nous pouvons penser que le manque de réactivité est dû, comme pour les 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2 et -4-ols 32 et 41, à une diminution du caractère nucléophile de l'azote, suite à un équilibre avec une forme tautomère.

III. Etude structurale

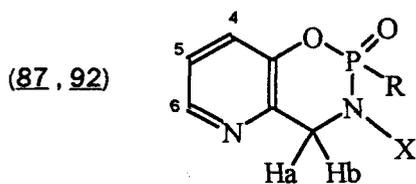
Comme pour les dioxaphosphinopyridines, les structures des pyridoxazaphosphinines ont été confirmées par résonance magnétique nucléaire (proton, carbone et phosphore), par infrarouge, et par spectrométrie de masse.

Tous les résultats sont consignés en partie expérimentale. Nous développons ici les caractéristiques principales communes aux différentes pyridoxazaphosphinines synthétisées.

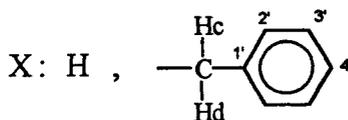
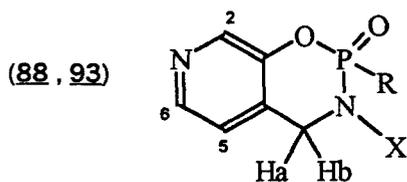
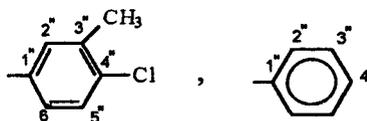
1) Résonance Magnétique Nucléaire

a) RMN ^1H

Les protons des différentes pyridoxazaphosphinines sont indexés comme indiqué dans le schéma suivant :



R : -O-Me , -N(CH₂(α)CH₂(β)Cl)₂



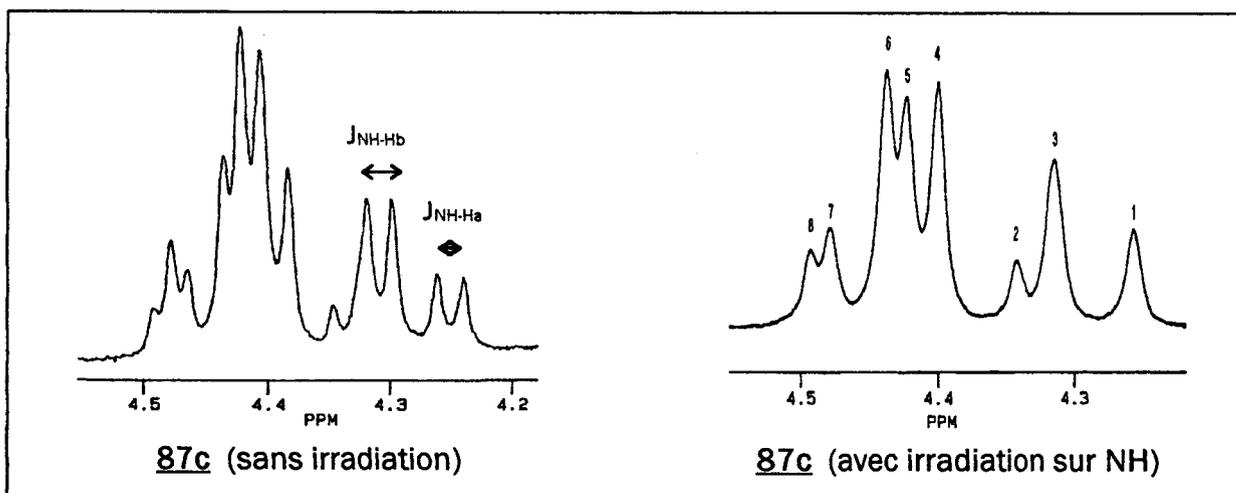
Les protons pyridiniques donnent des signaux similaires à ceux obtenus à partir des aminométhylpyridinols, et n'amènent pas de commentaire particulier. De même, les protons issus des radicaux 'R' donnent les signaux attendus n'appelant pas d'observation spéciale. Les massifs engendrés sont toutefois décrits dans le tableau suivant :

R	allure	δ (ppm)	J (Hz)
OMe	doublet	3,6-3,8	$\approx 11,5$
OPh	massif mal résolu	7,0-7,5	-
OAr	trois doublets dont deux dédoublés	$H_{2''} = 7,2$; $H_{5''} = 7,4$ $H_{6''} = 7,1$	$J_{5''-6''} \approx 9$ $J_{2''-5''} \approx 3$
Mu	deux massifs mal résolus (système de spin : $A_2 A'_2 B_2 B'_2 X$)	3,2-3,6	-

Le proton porté par l'azote (lorsque $X=H$) donne un massif mal résolu, compris entre 6,2 et 6,9 ppm pour $R=OMe$, OPh ou OAr , ou entre 5,7 et 5,9 ppm pour $R=Mu$ (dans le $DMSO-d^6$).

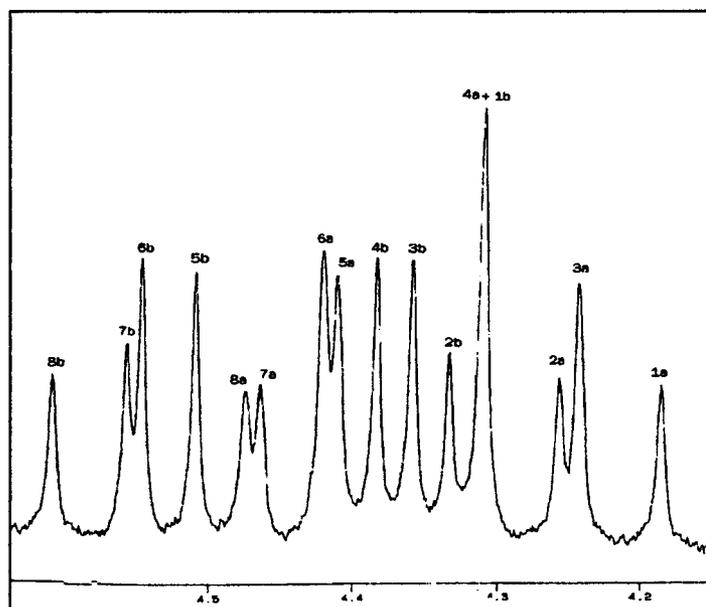
La partie correspondant aux protons méthyléniques est plus intéressante, et peut apporter des renseignements sur la structure des composés. Les constantes de couplage et les déplacements chimiques sont regroupés dans les tableaux 5 et 6. Le calcul de ces valeurs amène cependant quelques commentaires :

Pour les composés 87 et 88 ($X=H$), les protons méthyléniques font partie d'un système de spin de type "ABMX" et engendrent un massif complexe, difficilement exploitable. La mesure de RMN effectuée avec une irradiation sélective du proton porté par l'azote (partie M) permet cependant d'obtenir un signal analysable. La différence importante entre la fréquence de résonance de ce proton et celles des protons méthyléniques H_a et H_b permet de ne pas affecter ces derniers lors de l'irradiation. Nous retrouvons alors des spectres similaires à ceux des dioxaphosphinopyridines (de type ABX), analysables au second ordre :



Les couplages entre les protons méthyléniques et celui porté par l'azote sont ensuite calculés à partir du spectre obtenu sans irradiation.

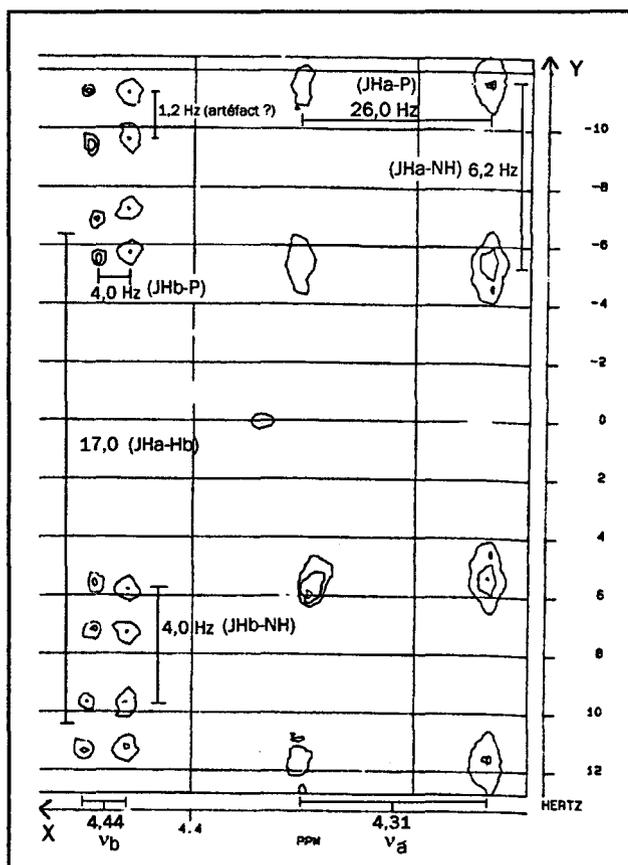
Pour $X=CH_2Ph$, nous obtenons des massifs entrelacés, suite aux fréquences de résonance très proches des protons méthyléniques Ha, Hb, Hc et Hd (ce qui rend de plus impossible une simplification du spectre par irradiation sélective). L'analyse est alors effectuée en dissociant deux sous-parties, en nous aidant des intensités relatives des pics et en rapprochant les constantes de couplage. Cette opération est cependant fastidieuse en raison de recouvrements de pics fréquents. Un exemple de spectre relativement simple d'analyse est donné pour le composé 92b :



Les pics indexés par la lettre 'a' correspondent au spectre partiel des protons Ha et Hb (la lettre 'b' se rattache à Hc et Hd). Les chiffres sont attribués selon la méthode exposée dans l'annexe 2.

Notons que les constantes de couplage et les déplacements chimiques peuvent être obtenus à partir de la RMN à deux dimensions. Une mesure en RMN "J-résolu" permet en effet d'accéder simplement à ces valeurs : le spectre fournit les déplacements chimiques et les couplages proton-phosphore sur l'axe X. L'axe Y permet d'accéder aux

valeurs de couplages proton-proton (celles-ci peuvent être obtenues de façon plus précise en nous intéressant à une fréquence particulière, que l'on transpose ensuite à un spectre en une dimension). Prenons pour exemple le spectre effectué pour le composé **87c** :



Le dédoublement des tâches du signal correspondant au proton Hb ne peut être expliqué que par un problème de mesure (Hb ne peut présenter que trois constantes de couplage !).

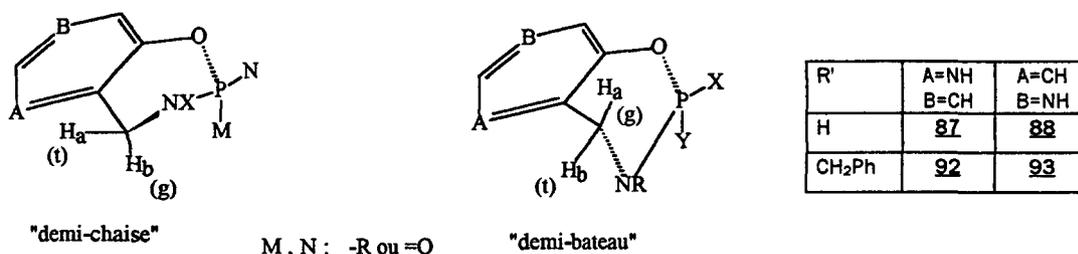
Les différentes valeurs obtenues sont en adéquation avec celles calculées à partir des spectres à une dimension (nous n'obtenons qu'une légère différence de 0,9 Hz pour J_{Ha-P} et J_{Hb-P}).

Cependant, en raison de la durée importante requise pour l'accumulation (environ 8 heures), du manque de résolution parfois obtenu à l'issue de ce temps pour quelques composés, et de la présence d'artefacts compliquant l'analyse du spectre, nous avons préféré déterminer les différentes valeurs à partir des spectres à une dimension.

Les différentes valeurs de constante de couplage permettent alors une approche conformationnelle de la structure des pyridoxazaphosphinines :

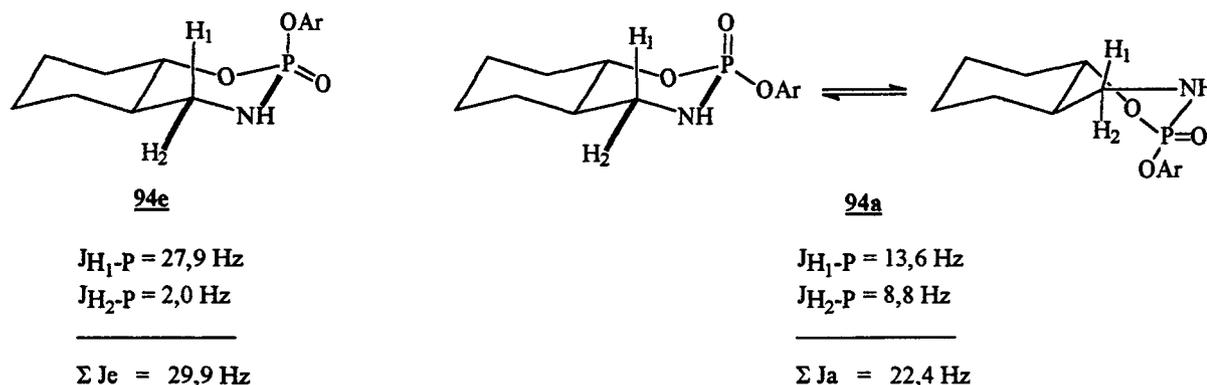
L'importance de la constante de couplage $J_{\text{Ha-Hb}}$ (15,9 à 17,0 Hz) s'explique par l'électronégativité des substituants du carbone méthylénique⁴¹, ainsi que par la non-équivalence chimique de Ha et Hb.

Pour R=OMe, OPh ou OAr, la valeur élevée de $J_{\text{Ha-P}}$ (19 à 26 Hz) et la faible valeur de $J_{\text{Hb-P}}$ (3 à 5 Hz) rendent compte d'une conformation privilégiée où le proton Ha est en position "trans" (t) par rapport au phosphore et le proton Hb en position "gauche" (g). Par analogie avec le cyclohexène, deux conformations rigides peuvent être envisagées :



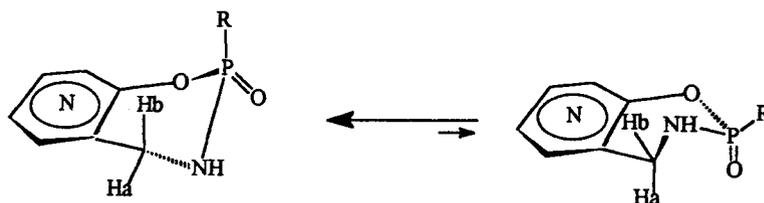
La conformation "demi-bateau" est cependant généralement nettement favorisée.

Pour les composés 87(a-c) et 88(a-c), les valeurs des constantes de couplage $J_{\text{Ha-P}}$ (≈ 26 Hz) et $J_{\text{Hb-P}}$ (≈ 3 Hz) et leur somme ΣJ (≈ 30 Hz) sont à rapprocher des résultats obtenus par Gorenstein⁵⁴ pour deux isomères de la 2-p-nitrophénoxy-1,3-oxaza-2-phospha-trans-décalin-2-one (94a et 94e) :



Ces isomères axiaux et équatoriaux vis à vis de la liaison P=O sont distingués d'après leurs différences de propriétés en infrarouge ($\nu_{\text{P=O}}(94a) > \nu_{\text{P=O}}(e94e)$) et en RMN du phosphore ($\delta_{\text{P}}(94a) > \delta_{\text{P}}(94e)$). Si l'isomère **94e** donne des valeurs de constantes de couplage en accord avec une conformation de type "chaise", les valeurs des constantes de couplage de **94a** rendent compte d'une structure de type "bateau croisé".

La comparaison avec les résultats obtenus pour **87(a-c)** et **88(a-c)** nous permet donc de penser que ceux-ci adoptent très majoritairement une conformation stable de type "demi-chaise" avec la liaison P=O placée équatorialement :

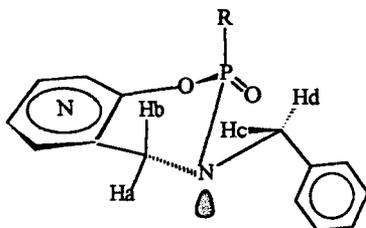


Pour **87d** et **88d** (R=Mu), la différence de nature du phosphate (diamide) ne permet plus d'utiliser **94** (amide) comme modèle. Les valeurs obtenues ne correspondent d'ailleurs ni à celles de **94e**, ni à celles de **94a**. Les constantes de couplage proton-phosphore ($J_{\text{Ha-P}} \approx 20$ Hz et $J_{\text{Hb-P}} \approx 10$ Hz) ne peuvent d'ailleurs être attribuées à une conformation stable. Nous devons donc admettre un équilibre conformationnel, où les protons Ha et Hb, passant d'une position trans à une position gauche par rapport au phosphore, donnent des valeurs pondérées.

De même, le composé **94** peut difficilement servir de modèle pour les pyridoxazaphosphinines **92(a-c)** et **93(a-c)**, en raison du facteur supplémentaire de l'encombrement stérique engendré par le benzyle. Les valeurs de $J_{\text{Ha-P}}$ (19-21 Hz) et de $J_{\text{Hb-P}}$ (3 à 5 Hz) sont en faveur d'une conformation de type "demi-chaise". Le groupe benzyle doit alors adopter préférentiellement une position équatoriale (avec le doublet axial). Ce groupe présente alors une interaction gauche avec le groupe 'R' quelque soit son orientation. Il n'y a donc pas de raison de supposer que celui-ci n'adopte pas une position axiale comme dans le cas où R=H.

Aussi, comme nous l'avons remarqué précédemment (pour l'analyse des spectres), les protons Hc et Hd (pour X=CH₂Ph) correspondent à un système de spin de

type "ABX". Ces protons sont en effet clairement différenciés, vraisemblablement en raison de la gêne stérique entre le noyau aromatique et le substituant R :



La forte valeur observée pour la constante de couplage J_{Hc-Hd} rend compte de l'électronégativité des substituants, ainsi que de la non-équivalence magnétique des protons Hc et Hd, en raison d'une rotation empêchée autour de la liaison C–N. Le phényle doit en effet adopter une position limitant l'interaction stérique avec le groupement 'R' ainsi que l'effet anomérique. Notons que les couplages de ces protons avec le phosphore sont relativement proches ($J_{Hc-P} \approx 7$ Hz ; $J_{Hd-P} \approx 11$ Hz).

Tableau 5 : déplacements chimiques des protons méthyléniques en p.p.m. (par rapport au TMS pris comme référence interne).

	δ Ha	δ Hb	$\Delta\nu^{(iii)}$	δ Hc	δ Hd
87a (i)	4.24	4.29	16	x	x
87b (i)	4.34	4.44	29	x	x
87c (i)	4.34	4.55	34	x	x
87d (i)	4.28	4.37	26	x	x
88b (i)	4.36	4.40	12	x	x
88c (i)	4.33	4.37	11	x	x
88d (i)	4.26	4.29	12	x	x
92a (i)	4.17	4.33	48	4.30	4.42
92b (ii)	4.25	4.44	57	4.36	4.55
92c (ii)	4.27	4.45	54	4.36	4.53
92d (ii)	4.24	4.33	27	4.28	4.40
93a (ii)	4.03	4.23	60	4.33	4.44
93b (i)	4.33	4.44	36	4.34	4.47
93c (ii)	4.17	4.35	54	4.36	4.54
93d (ii)	4.08	4.18	30	4.29	4.42

Tableau 6 : constantes de couplages des protons méthyléniques (en Hz)

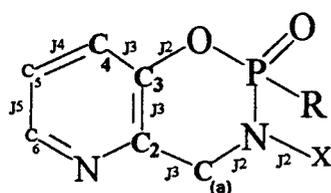
	J_{Ha-Hb}	J_{Ha-P}	J_{Hb-P}	$\Sigma J^{(iv)}$	J_{Ha-NH}	J_{Hb-NH}	J_{Hc-Hd}	J_{Hc-P}	J_{Hd-P}
87a (i)	17.0	25.9	3.1	29.0	6.5	5.1	x	x	x
87b (i)	17.0	27.2	3.2	30.4	6.3	4.1	x	x	x
87c (i)	17.0	26.9	2.8	29.7	6.2	4.1	x	x	x
87d (i)	16.0	20.3	8.4	28.7	4.3	3.5	x	x	x
88b (i)	17.3	25.5	4.0	29.5	6.1	4.2	x	x	x
88c (i)	17.3	24.7	5.2	29.9	6.1	4.6	x	x	x
88d (i)	16.3	19.3	11.2	30.5	4.5	3.2	x	x	x
92a (i)	16.6	19.4	5.6	25.0	x	x	15.0	9.1	11.2
92b (ii)	16.4	21.0	2.6	23.6	x	x	14.7	7.3	11.4
92c (ii)	16.4	21.1	2.5	23.5	x	x	14.7	7.1	11.8
92d (ii)	15.9	16.0	10.1	26.1	x	x	14.8	6.5	13.7
93a (ii)	16.3	18.8	3.8	22.6	x	x	14.9	7.8	10.9
93b (i)	17.1	19.1	4.5	23.6	x	x	15.2	6.5	12.5
93c (ii)	16.5	19.8	2.8	22.6	x	x	15.0	7.4	11.3
93d (ii)	16.3	16.0	6.7	22.7	x	x	15.1	6.1	11.0

(i) : DMSO-d⁶ ; (ii) : CDCl₃ ; (iii) : $\Delta\nu = \nu_{Ha} - \nu_{Hb}$ (Hz) ; (iv) : $\Sigma J = J_{Ha-P} + J_{Hb-P}$ (Hz).

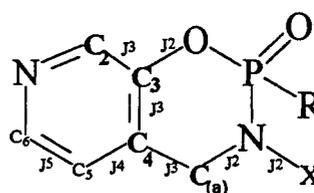
b) RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques et les constantes de couplages obtenus en résonance magnétique du carbone sont consignés dans les tableaux 7 et 8.

De la même manière que pour les dioxaphosphinopyridines, les attributions sont effectuées à partir des données de la littérature⁴¹ et d'un programme de simulation (*ACD C-NMR*). Lorsque $R = \text{OPh}$ ou OAr et que $X = \text{CH}_2\text{Ph}$, les nombreux signaux sont difficilement attribuables. Le recours à une séquence DEPT permet de simplifier partiellement le spectre. Les signaux peuvent également être attribués en nous basant sur le fait que seuls les couplages en J^2 et J^3 apparaissent :



$X = \text{H}, \text{CH}_2(\text{b})\text{Ph}$



$R = \text{OMe}, \text{OPh}, \text{OAr}, \text{Mu}$

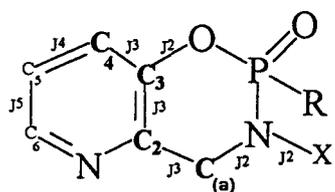
Pour $X = \text{CH}_2\text{PH}$, les deux carbones méthyléniques donnent des signaux voisins ($\Delta\delta$ de 1 à 4 ppm). Toutefois, un seul présente un couplage avec le phosphore, et peut être attribué au carbone $\text{C}_{(\text{a})}$ (ce type de carbone présente en effet un couplage lorsque $X = \text{H}$).

Notons également que les carbones du radical 'Mu' ne présentent pas de couplage avec le phosphore.

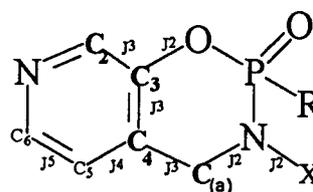
b) RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques et les constantes de couplages obtenus en résonance magnétique du carbone sont consignés dans les tableaux 7 et 8.

De la même manière que pour les dioxaphosphinopyridines, les attributions sont effectuées à partir des données de la littérature⁴¹ et d'un programme de simulation (ACD C-NMR). Lorsque $R = \text{OPh}$ ou OAr et que $X = \text{CH}_2\text{Ph}$, les nombreux signaux sont difficilement attribuables. Le recours à une séquence DEPT permet de simplifier partiellement le spectre. Les signaux peuvent également être attribués en nous basant sur le fait que seuls les couplages en J^2 et J^3 apparaissent :



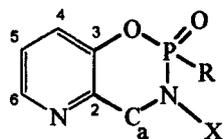
$X = \text{H}, \text{CH}_2(\text{b})\text{Ph}$



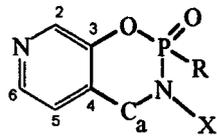
$R = \text{OMe}, \text{OPh}, \text{OAr}, \text{Mu}$

Pour $X = \text{CH}_2\text{Ph}$, les deux carbones méthyléniques donnent des signaux voisins ($\Delta\delta$ de 1 à 4 ppm). Toutefois, un seul présente un couplage avec le phosphore, et peut être attribué au carbone $\text{C}_{(\text{a})}$ (ce type de carbone présente en effet un couplage lorsque $X = \text{H}$).

Notons également que les carbones du radical 'Mu' ne présentent pas de couplage avec le phosphore.



87, 92



88, 93

R: -O-Me , -N(CH₂(α)CH₂(β)Cl)₂

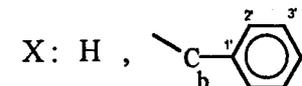
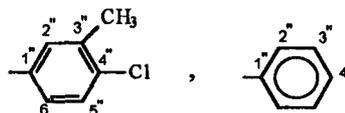


Tableau 7 : déplacements chimiques en résonance magnétique du carbone (référence interne : tétraméthylsilane).

	2	3	4	5	6	C (a)	C (b)	OMe	1'	2'	3'	4'	1''	2''	3''	4''	5''	6''	Me	C (α)	C (β)	
87a ⁽ⁱ⁾	143,7	147,5	126,4	123,7	141,1	45,3		52,7														
87b ⁽ⁱ⁾	143,2	150,0	126,5	124,2	144,5	45,1							147,2	120,2	129,9	125,0						
87c ⁽ⁱ⁾	143,2	148,6	126,5	124,0	144,6	45,0							147,1	122,7	137,3	130,0	129,5	119,3	19,6			
87d ⁽ⁱⁱ⁾	144,2	147,8	126,3	123,7	144,4	45,7														48,8	42,1	
92a ⁽ⁱ⁾	142,5	146,6	126,0	124,4	144,6	50,8	50,3	53,4	136,4	128,1	128,6	127,7										
92b ⁽ⁱ⁾	142,3	149,8	126,5	124,2	145,1	50,9	50,3		136,4	128,2	128,6	127,8	146,3	120,1	130,1	125,5						
92c ⁽ⁱⁱ⁾	142,5	148,7	126,5	123,7	144,9	52,2	50,8		135,8	128,6	128,7	128,1	147,0	122,6	137,9	130,9	130,0	118,3	20,3			
92d ⁽ⁱⁱ⁾	143,7	147,0	125,8	123,7	144,6	51,7	51,6		135,6	128,6	128,9	128,0								49,3	42,1	
88b ⁽ⁱ⁾	140,5	146,3	129,9	121,7	144,2	40,8							147,6	120,0	129,2	125,0						
88c ⁽ⁱ⁾	140,3	147,2	131,3	121,7	144,9	41,9							148,4	122,7	139,3	130,4	129,1	119,3	19,6			
88d ⁽ⁱⁱ⁾	139,8	147,4	132,9	121,4	144,3	42,0														48,0	42,1	
93a ⁽ⁱ⁾	140,0	147,6	130,2	121,0	144,8	51,5	47,7	54,0	136,0	128,2	12,8	127,7										
93b ⁽ⁱ⁾	140,1	148,5	130,1	121,9	145,0	50,9	47,4		136,5	128,0	128,6	127,7	149,8	120,1	130,6	125,5						
93c ⁽ⁱⁱ⁾	141,2	148,6	130,0	121,0	145,1	51,8	47,8		135,6	128,4	12,8	128,2	149,2	122,4	137,9	130,7	129,9	118,7	18,7			
93d ⁽ⁱⁱ⁾	140,4	147,4	130,0	120,8	145,0	51,4	47,5		135,6	128,3	129,0	128,1								49,9	42,1	

(i) : DMSO-d₆ ;

(ii) : CDCl₃

Tableau 8 : constantes de couplage carbone - phosphore (en Hz).

J (Hz)	2	3	4	C (a)	OCH ₃	1''	2''	6''	C (b)	1'
87a (i)	8.2	6.7	7.9	3.9	5.5	x	x	x	x	x
87b (i)	11.2	8.7	8.2	3.5	x	7.0	4.5	x	x	x
87c (i)	11.1	8.2	8.4	3.7	x	7.3	4.7	4.3	x	x
87d (ii)	10.5	7.7	7.0	7.7	x	x	x	x	-	x
92a (i)	8.5	6.8	8.0	3.2	6.3	x	x	x	x	5.0
92b (i)	8.6	7.2	8.5	3.3	x	7.0	4.4	x	x	4.9
92c (ii)	8.6	8.6	8.7	3.3	x	7.2	4.5	4.7	x	4.6
92d (ii)	6.9	7.7	7.0	3.0	x	x	x	x	4.2	5.2
88b (i)	8.2	8.1	9.3	4.2	x	7.4	4.6	x	x	x
88c (i)	8.4	6.8	11.8	3.5	x	7.9	5.0	4.4	x	x
88d (i)	6.6	8.4	8.9	-	x	x	x	x	3.5	x
93a (ii)	8.1	7.5	7.5	3.6		x	x	x	x	5.0
93b (i)	8.4	8.0	8.0	3.3	x	7.5	4.4	x	x	5.0
93c (ii)	8.3	7.3	7.3	3.5	x	7.4	4.6	4.5	x	5.2
93d (ii)	8.2	8.1	8.1	3.7	x	x	x	x	4.5	4.9

(i) : DMSO-d⁶ ; (ii) : CDCl₃c) RMN ³¹P

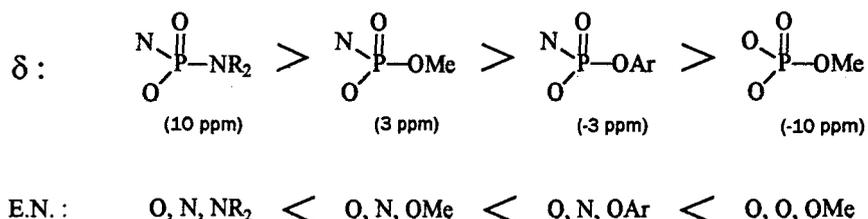
Les déplacements chimiques de résonance magnétique du phosphore sont donnés dans le tableau 9. Notons que pour un même composé, les valeurs mesurées dans le diméthylsulfoxyde hexadeutééré ou dans le chloroforme deutéré ne présentent qu'une différence minime (± 1 Hz).

Tableau 9 : déplacements chimiques en résonance magnétique du phosphore (en ppm ; référence externe : acide phosphorique à 85%).

R :	a (OMe)	b (OPh)	c (OAr)	d (Mu)
87	3,09 (i)	-3,26 (i)	-3,18 (i)	10,20 (i)
88	-	-3,16 (i)	-3,09 (i)	10,34 (i)
92	2,78 (ii)	-4,40 (ii)	-4,40 (ii)	9,86 (ii)
93	2,21 (ii)	-3,25 (ii)	-3,18 (ii)	10,39 (ii)

(i) : DMSO-d⁶ ; (ii) : CDCl₃

Les valeurs de déplacement chimique sont étroitement liées à la nature du substituant 'R'. en reprenant les valeurs obtenues pour les dioxaphosphininopyridines, nous pouvons établir l'ordre suivant :



Nous pouvons remarquer que ce classement va à l'opposé de celui des effets électro-attracteurs cumulés des substituants portés par le phosphore : plus celui-ci possède de liaisons P–O, plus la fréquence de résonance est faible (alors que l'oxygène est plus déblindant que l'azote). L'augmentation de l'électronégativité des substituants n'entraîne donc pas un déblindage accru du phosphore.

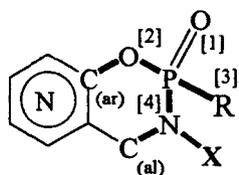
Comme pour les dioxaphosphininopyridines, le spectre de résonance du phosphore couplé aux protons est difficilement exploitable et ne permet pas d'obtenir les constantes de couplage avec une précision supérieure à celle obtenue en RMN ^1H . Aussi, les massifs obtenus sont généralement complexes et ne correspondent pas aux signaux attendus.

2) Infrarouge

Les absorptions les plus caractéristiques des pyridoxazaphosphininones sont celles se rapportant au phosphore. Les fréquences attribuées d'après les données de la littérature^{41,43} sont répertoriées dans le tableau 10.

Les noyaux aromatiques (pyridine, Ph, Ar), tout comme les différents substituants (OMe, OPh, OAr, Mu), donnent des signaux peu intenses ou peu significatifs, excepté une bande d'absorption relativement forte entre 1420 et 1480 cm^{-1} , correspondant à une vibration d'élongation de liaison C–H (carbone saturé).

Plusieurs type de liaisons phosphorées sont susceptibles d'absorber dans l'infrarouge, comme l'indique le schéma suivant :



R = OMe, OPh, OAr, Mu
X = CH₂Ph, H

- [1] : P=O
 [2] : P-O-(Car)
 [3] : P-O-(Cal) : R=OMe
 P-O-(Car) : R=OAr, OPh
 P-N-(Cal) : R=Mu
 [4] : P-N-(Cal)

Les attributions sont effectuées en nous basant sur l'ouvrage de Thomas⁴² et par comparaison avec les valeurs trouvées dans la littérature pour les benzoxazaphosphininones⁷ (ainsi que par analogie avec les dioxaphosphininopyridines obtenues précédemment). Les bandes sont généralement intenses et suffisamment isolées pour être correctement attribuées. Toutes les vibrations ne sont cependant pas identifiables.

Notons que liaison P=O donne la bande la plus caractéristique du spectre, avec une bande intense et assez large, comprise entre 1230 et 1290 cm⁻¹. Pour R=OMe, la fréquence d'absorption (de 1260 à 1285 cm⁻¹) est inférieure à celle des méthoxy-dioxaphosphininopyridines (1300 à 1330 cm⁻¹) ; nous pouvons également noter les fréquences plus faibles obtenues lorsque R=Mu. Ceci s'explique par la diminution de la constante de force de la liaison P=O avec le renforcement du caractère "amide" du phosphore.

Tableau 10 : fréquences d'absorption infrarouge des liaisons phosphorées (cm⁻¹)

Liaison :	P=O	P-O-(C _{Ar})	P-O-(C _{Ar})	P-N-(C _{Al})	P-N-(C _{Al})	P-O-(C _{Al})	P-O-(C _{Ar})	P-O-(C _{Ar})
v attendu :	1300-1250	1260-1160	1260-1160	1070-1040	1070-1040	1050-970	995-910	995-910
87a (s)	1260	1200	x	1070	x	1040	960	x
87b (s)	1260	1210	1170	1070	x	x	940	-
87c (s)	1270	1205	1180	1065	x	x	940	905
87d (l)	1245	1200	x	1090	1070	x	920	
88b (s)	1290	1190	1160	1060	x	x	915	-
88c (s)	1290	1205	1155	1060	x	x	935	970
88d (l)	1230	1205	x	1095	1055	x	920	x
92a (s)	1260	1250	x	1040	x	1030	920	x
92b (s)	1265	1225	1195	1100	x	x	925	-
92c (s)	1265	1230	1155	1095	x	x	930	970
92d (l)	1250	1195	x	1095	1070	x	920	x
93a (s)	1260	1205	x	1100	x	1030	930	x
93b (s)	1260	1190	1185	1095	x	x	915	-
93c (s)	1265	1195	1145	1110	x	x	925	950
93d (l)	1250	1230	x	1090	1110	x	900	x

(s) : spectre à l'état solide pris en en pastille de KBr.

(l) : spectre à l'état liquide avec fenêtres en KBr.

3) Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse par impacts électroniques ont été effectués uniquement à partir des pyridoxazaphosphinines non benzylées.

L'apparence des spectres dépend fortement de la nature du phosphate. Pour un substituant de type "OR", l'ion moléculaire est assez stable, et les fragmentations se font principalement à partir du bicyclic de la pyridoxazaphosphinine, comme l'indique le schéma suivant (les rapports m/z et les pourcentages relatifs sont donnés dans le tableau 11) :

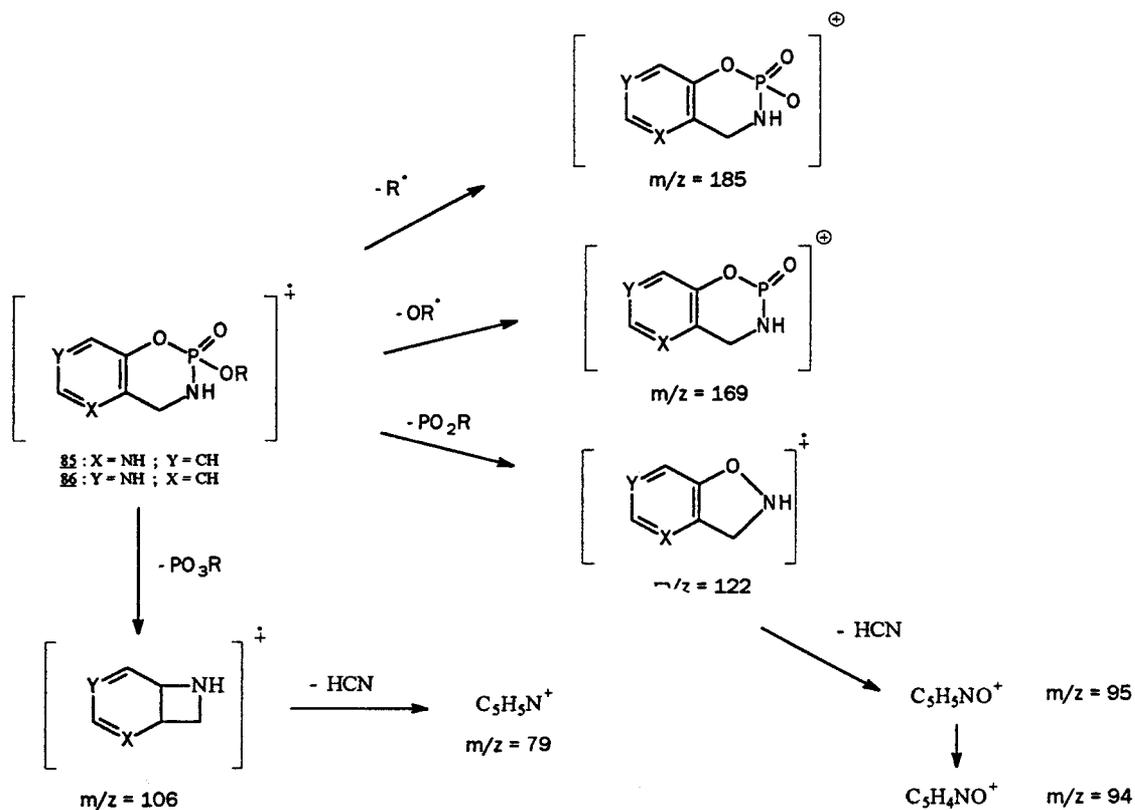
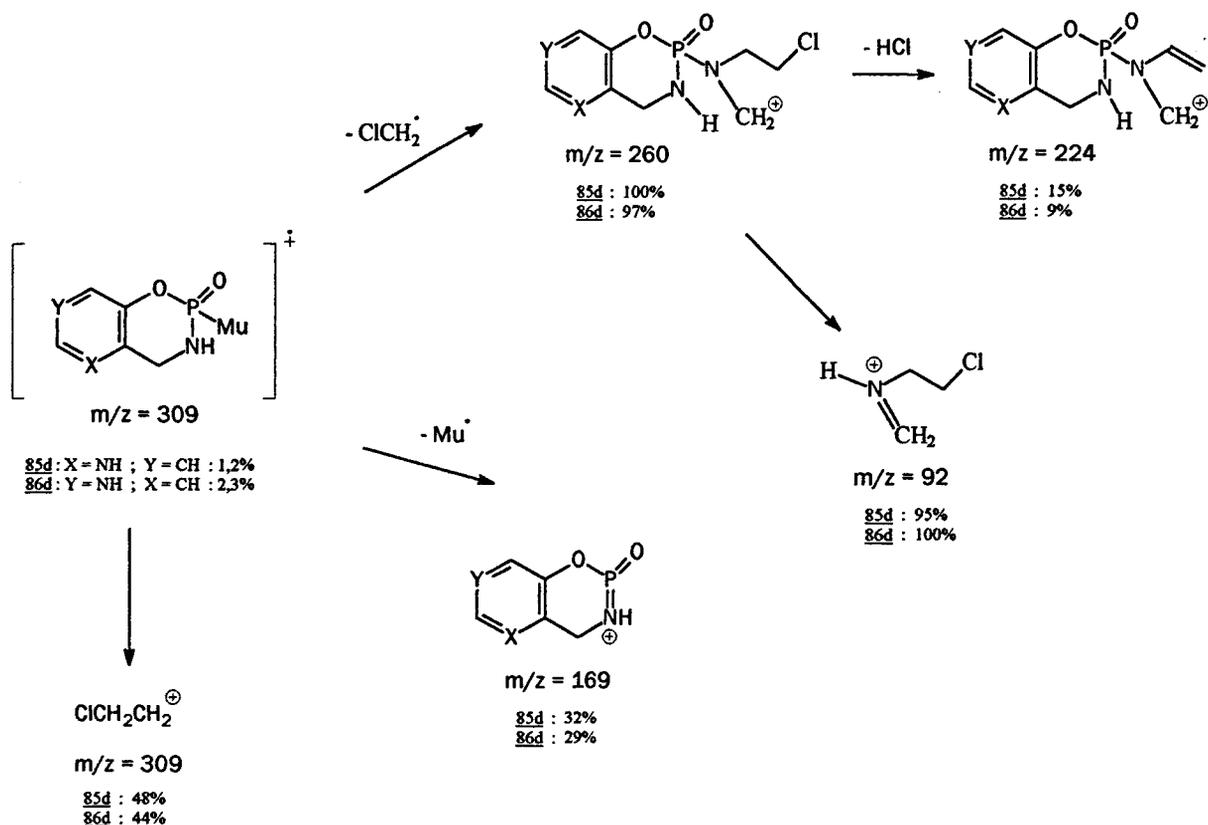


Tableau 11 :

	M^{++}	- H•	- R• (185)	- OR• (169)	-OR• -H ₂ (167)	- PO ₂ R (122)	- PO ₃ R (106)	C ₅ H ₅ NO ⁺ (95)	C ₅ H ₄ NO ⁺ (94)	C ₅ H ₅ N ⁺ (79)
85a	81% (200)	70%	100%	5%	16%	15%	29%	77%	27%	74%
85b	87% (262)	12%	13%	100%	5%	4%	5%	12%	64%	16%
85c	37% (310)	-	34%	100%	-	23%	37%	-	-	28%
86b	44% (262)	6%	36%	100%	-	-	-	24%	33%	28%
86c	29% (310)	-	9%	100%	5%	-	37%	9%	2%	3%

Les ions moléculaires de **87d** et **88d** sont instables ($m/z = 310$; 1,2 et 2,3%), en raison de la fragilité du radical 'Mu'. Celui-ci donne en effet les fragmentations principales (schéma ci-dessous) et celles du cycle dioxaphosphoré ne sont pratiquement pas observées :

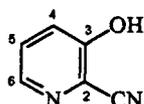


2^{ème} Partie
Expérimentale

I. Synthèse des amino-alcools

1) ortho-(aminométhyl)pyridinols non substitués

3-hydroxypyridin-2-carbonitrile 67



Dans un tricol de 100 ml avec une agitation magnétique, une ampoule à addition et un réfrigérant à eau, 11 ml de cyano(triméthyl)silane (87,5 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de N-oxde de pyridin-3-ol 66 (2,78 g ; 25 mmol) et de triéthylamine (8,3 ml ; 62,5 mmol) dans de l'acétonitrile absolu (20 ml). Le mélange est ensuite chauffé pendant 8 heures à 100-110 °C. Après évaporation, le résidu est porté à reflux pendant une demi-heure dans de l'hexaméthylidisilazane (20 ml). L'excès de réactif est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est distillé sous vide. Le liquide jaune obtenu (94 °C, 4 mm Hg) est versé dans du méthanol absolu (50ml), ce qui entraîne la précipitation de 67. Après filtration, le méthanol est concentré à environ 10 ml, ce qui engendre de nouveau la formation de cristaux blancs (en tout : 2,2 g ; 18,3 mmol).

Rendement : 73%

M=120 g/mol

(C₆H₄N₂O)

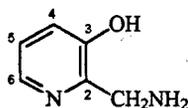
F : 210 °C (déc.)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 2240 (CN) ; 1580, 1470, 1240, 810, 740.

RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

• ¹H : 8,14 (dd, H₆, J₅₋₆ = 4,2 Hz, J₄₋₆ = 1,2 Hz) ; 7,49 (dd, H₅, J₅₋₄ = 8,6 Hz) ; 7,42 (dd, H₅) ; 11,6 (pic élargi, OH)

• ¹³C : 157,9 (C₃), 141,9 (C₆), 128,8 (C₅), 124,5 (C₄), 120,4 (C₂), 116,1 (CN).

2-(aminométhyl)pyridin-3-ol 65

Le cyanopyridinol 67 (1,2 g ; 10 mmol) est dissous dans de l'éthanol chaud (55ml), puis 10 ml d'ammoniaque (à 28% dans l'eau) et 0,8 g de palladium (à 10% sur charbon) sont ajoutés. Le mélange est hydrogéné pendant 6 heures dans un autoclave, à 45°C sous une pression de trois bars. Le catalyseur est séparé par filtration sur cellite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide blanc résultant est dispersé dans une petite quantité d'éthanol absolu froid. Il est ensuite filtré, lavé à l'éther et séché sous vide (0,62 g ; 5,0 mmol).

Rendement : 50%

M=124 g/mol

F : 154-155°C (déc.)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3190, 2100, 1610, 1560, 1420, 805.

RMN (D₂O) - δ (ppm)

• ¹H : 7,43 (d, H₆, J₅₋₆ = 4,2 Hz) ; 6,93 (dd, H₅, J₅₋₄ = 8,1 Hz) ; 6,80 (d, H₄) ; 3,95 (s, CH₂)

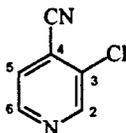
• ¹³C : 154,2 (C₃), 137,9 (C₆), 122,7 (C₅), 122,0 (C₄), 146,7 (C₂), 50,6 (CH₂).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 125 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₈N₂O)

- calculée (%) : C : 58,05 ; H : 6,50 ; N : 22,57 ; O : 12,88

- Trouvée (%) : C : 57,82 ; H : 6,71 ; N : 22,31

3-chloroisonicotinonitrile **73**

Dans un ballon de 250 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant à eau, un mélange de N-oxde de 4-cyanopyridine **72** (10 g ; 83 mmol), d'oxychlorure de phosphore (48 ml) et de pentachlorure de phosphore (33 g) est chauffé pendant 3 heures à 130 °C. Une fois refroidi, il est versé sur de la glace pilée (environ 300 g), neutralisé prudemment avec du bicarbonate de sodium, puis extrait à l'éther (trois fois 200 ml). Les phases étherées regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées pour laisser un résidu solide. Celui-ci est épuisé par de l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C) qui provoque au refroidissement la cristallisation de **73** sous forme de fines paillettes jaunes, qui sont filtrées et séchées sous vide (7,5 g ; 54 mmol).

Rendement : 65%

M=138,5 g/mol

(C₆H₃ClN₂)

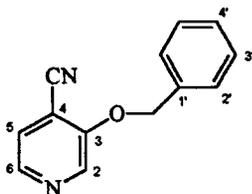
F : 71-73 °C (lit.⁴⁹ : 71-72 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 2240 (CN) ; 1630, 1470, 1410, 1040, 800.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

• ¹H : 8,78 (s, H₂) ; 8,65 (d, H₆, J₅₋₆ = 5,0 Hz) ; 7,54 (d, H₅).

• ¹³C : 150,4 (C₂), 148,1 (C₆), 133,0 (C₃), 126,4 (C₅), 120,9 (C₄), 113,7 (CN).

3-benzyloxy-4-isonicotinonitrile **74** :

Dans un tricol de 250 ml avec une agitation magnétique et muni d'un réfrigérant à eau, 3 g d'hydruure de sodium (à 60% dans de l'huile ; 75 mmol) sont dissous dans de l'alcool benzylique (50 ml) sous une atmosphère d'azote. Une solution de 8 g du nitrile **73** (57,8 mmol) dans 75 ml de diméthylformamide est ensuite ajoutée directement. Le

mélange est agité 4 heures à température ambiante et le solvant est retiré tout d'abord à l'évaporateur rotatif, le diméthylformamide résiduel étant ensuite distillé sous une pression partielle de 4 mm Hg. Le résidu solide est dissous par une agitation vigoureuse dans un mélange biphasique d'eau (100 ml) et de toluène (100 ml). La phase aqueuse séparée est extraite par du toluène (deux fois 100 ml), et les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium avant d'être évaporées. Le résidu solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol (7,5 g de cristaux blancs ; 0,36 mmol).

Rendement : 65%

M=210 g/mol

(C₁₃H₁₀N₂O)

F : 123-124 °C

(lit.⁵⁰ : 123-124 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 2240 (CN) ; 1560, 1490, 1420, 1310, 840, 710.

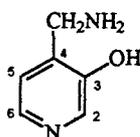
RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

• ¹H : 8,78 (s, H₂) ; 8,39 (d, H₆, J₅₋₆ = 4,8 Hz) ; 7,78 (d, H₅), 7,50 (d, H_{2'}, J_{2'-3'} = 6,9 Hz), 7,45-7,35 (m, H_{3'}-H_{4'}), 5,43 (s, CH₂).

• ¹³C : 142,4 (C₆), 136,8 (C₂), 135,5 (C_{1'}), 133,0 (C₃), 128,6 (C_{2'}), 128,4 (C_{4'}), 127,8 (C_{3'}), 126,2 (C₅), 114,3 (C₄), 108,0 (CN), 70,8 (CH₂).

4-(aminométhyl)pyridin-3-ol

70



Dans un mélange d'éthanol (55 ml) et de solution ammoniacale (à 28% dans l'eau, 10 ml), le nitrile 72 (2,1 g ; 10 mmol) est hydrogéné en présence de palladium (à 10% sur charbon, 1,0 g) pendant 8 heures à 45 °C sous une pression d'hydrogène de 3 bars. Le catalyseur est séparé par filtration sur cellite, et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu solide jaune fixé sur la paroi du récipient est gratté dans un peu d'éthanol froid, filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide (0,70 g de poudre blanche ; 5,6 mmol).

Rendement : 56%

M=124 g/mol

F : 176-178 °C (déc.)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 2180,1640,1585, 1480, 1330,1090, 815.

RMN (DMSO-d₆) - δ (ppm)

• ¹H : 8,00 (s, H₂) ; 7,90 (d, H₆, J₅₋₆ = 4,8 Hz) ; 7,12 (d, H₅) ; 3,82 (CH₂) ; 5,38 (NH₃⁺, pic élargi, échangeable avec D₂O).

• ¹³C : 154,0 (C₃), 139,5 (C₆), 137,5 (C₂), 134,9 (C₄), 122,1 (C₅), 41,4 (CH₂).

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 125 (MH⁺).

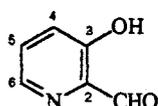
ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₆H₈N₂O)

- calculée (%) : C : 58,05 ; H : 6,50 ; N : 22,57 ; O : 12,88

- Trouvée (%) ; C : 57,67 ; H : 6,64 ; N : 22,25

2) ortho-(aminométhyl)pyridinols benzylés

3-hydroxypyridin-2-carbaldéhyde 77



Dans un ballon d'un litre, avec une agitation magnétique, un réfrigérant et une ampoule à addition de 250 ml, du chlorhydrate de 3-(hydroxyméthyl)pyridin-2-ol 3a.HCL (27 g ; 0,167 mol), du dioxyde de manganèse (18,3 g ; 0,210 mol), et de l'éthanol (340 ml) sont chauffés à reflux. Un mélange de 23,4 ml d'acide sulfurique et de 120 ml d'éthanol est alors ajouté en une heure, puis le chauffage est poursuivi une heure supplémentaire. Une fois revenue aux alentours de 40°C, la solution est filtrée, additionnée d'eau (330 ml), puis neutralisée avec du bicarbonate de sodium (environ 50 g). Elle est abandonnée deux heures à température ambiante avant d'être à nouveau filtrée. L'éthanol est évaporé sous pression réduite, et la solution aqueuse restante est acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré, neutralisée par du bicarbonate de calcium, puis extraite en continue par de l'éther. La phase étherée séparée est additionnée d'acide chlorhydrique (3 M ; 67 ml) et évaporée sous pression réduite. La

solution aqueuse résiduelle est neutralisé par du bicarbonate de sodium, puis est extraite avec du chloroforme, en lavant chaque extrait par un peu d'eau. Les phases chloroformées regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu est épuisé par de l'éther de pétrole bouillant (Eb=40-60°C) et les extraits regroupés sont évaporés, laissant un solide jaune qui est purifié par sublimation (bain d'huile à 60°C, pression de 15 mm Hg) pour donner finalement 6 g de cristaux jaunes (0,049 mol).

Rendement : 39%

M=123 g/mol

(C₆H₅NO₂)

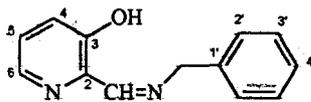
F : 78-79°C (lit.¹² : 78-79°C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3300 à 2000 (OH...X) ; 2780, 2740 (C-H aldéhyde) ; 1675 (C=O) ; 1580, 1465, 1235, 810, 645.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 10,08 (s, CHO) ; 8,36 (dd, H₆, J₅₋₆=4,2 Hz, J₄₋₆=1,4 Hz) ; 7,80 (dd, H₄) ; 7,38 (dd, H₅, J₄₋₅=8,6 Hz).

• ¹³C (CDCl₃) : 198,6 (CHO) ; 158,6 (C₃) ; 142,5 (C₆) ; 136,7 (C₂), 134,9 (C₄) ; 130,0 (C₅) ; 126,1 (CH₂).

2-[(benzylnitriolo)méthyl]pyridin-3-ol 78

L'aldéhyde 77 (2,46 g ; 20 mmol) est dissous dans de l'éthanol absolu (50ml) chauffé à douce ébullition et de la benzylamine (2,25 g ; 21 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La solution qui est passée du jaune au vert foncé est maintenue à reflux pendant une heure, puis est laissée revenir à température ambiante. L'alcool est évaporé sous pression réduite et le résidu liquide vert est dissous dans du chloroforme (25 ml). Celui-ci est lavé par de l'eau (trois fois 10 ml), séché sur sulfate de magnésium, puis évaporé. Le résidu est extrait au cyclohexane chaud (2 fois 25 ml) qui après évaporation laisse un solide jaune vif en surfusion qui cristallise au froid (3,44 g ; 16 mmol).

Rendement : 81%

M=212 g/mol

(C₁₃H₁₂N₂O)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3360 (OH...X) ; 2830 (C-H imine) ; 1635, 1580, 1452, 1300, 1175, 1028, 808, 750, 700.

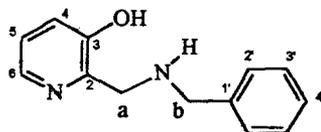
RMN - δ (ppm)

- ¹H (DMSO-d₆) : 8,74 (s, CH=N) ; 8,18 (dd, H₆, J₅₋₆=2,9 Hz, J₄₋₆=2,8 Hz) ; 7,25-7,35 (m, Ph et H₄) ; 7,28 (dd, H₅, J₄₋₅=8,2 Hz) ; 4,87 (CH₂) ; 10,4-10,6 (signal élargi, OH)

- ¹H (CDCl₃) : 8,60 (forme de triplet, CH=N, 1,1 Hz) ; 8,17 (dd, H₆, J₅₋₆=4,4 Hz, J₄₋₆=1,5 Hz) ; 7,2-7,4 (m, Ph et H₄) ; 7,20 (dd, H₅, J₄₋₅=8,2 Hz) ; 4,84 (CH₂).

- ¹³C (CDCl₃) : 167,3 (CH=N) ; 158,2 (C₃) ; 140,7 (C₆) ; 137,4 (C_{1'}) ; 137,0 (C₂) ; 128,2 (C_{3'}) ; 128,0 (C_{2'}) ; 127,6 (C₄) ; 126,2 (C₅) ; 124,7 (C₆) ; 63,0 (CH₂).

MASSE (impact électronique) - m/z : 212 (44,9% ; M^{•+}) ; 196 (56,0% ; M^{•+} - OH + H⁺) ; 135 (25,1% ; M^{•+} - Ph[•]) ; 121 (14,6% ; M^{•+} - PhCH₂[•]) ; 91 (100% ; PhCH₂⁺) ; 65 (40,8% ; C₅H₅⁺).

2-(N-benzyl-aminométhyl)pyridin-3-ol **79**

L'imine **78** (2,12 g ; 10 mmol) est solubilisée dans 50 ml d'éthanol absolu puis est hydrogénée pendant 5 heures à 30°C sous une pression d'hydrogène de 3 bars, en présence de Nickel de Raney (une spatule) préalablement lavé à l'éthanol. Le catalyseur est filtré sur célite et rincé à l'éthanol (en prenant garde de ne pas filtrer le nickel à sec). Le filtrat vert brun est évaporé. Le résidu est extrait par du toluène. Une poudre résiduelle verte est séparée par filtration, et le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser un liquide visqueux jaune foncé (1,8 g ; 8,4 mol).

Rendement : 78%

M=214 g/mol

(C₁₃H₁₄N₂O)

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 3100 (OH·X) ; 1620, 1580, 1456, 1285, 1090, 1050, 882, 805, 750, 702.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 7,99 (dd, H₆, J₅₋₆=3,6 Hz, J₄₋₆=2,3 Hz) ; 7,15-7,35 (m, Ph et H₄) ; 7,07 (dd, H₅, J₄₋₅=7,6 Hz) ; 4,17 (CH₂ b) ; 3,78 (CH₂ a).

• ¹H (DMSO-d₆) : 7,95 (dd, H₆, J₅₋₆=4,0 Hz, J₄₋₆=1,9 Hz) ; 7,3-7,4 (m, Ph) ; 7,26 (m, H₄) ; 7,11 (dd, H₅, J₄₋₅=8,2 Hz) ; 3,94 (CH₂ b) ; 3,76 (CH₂ a) ; 5,0-6,0 (signal élargi, OH - NH)

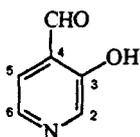
• ¹³C (CDCl₃) : 153,3 (C₃) ; 145,0 (C₂) ; 139,3 (C₁) ; 139,3 (C₆) ; 128,3 (C₃) ; 128,2 (C₂) ; 127,9 (C₄) ; 123,0 (C₅) ; 121,9 (C₄) ; 52,1 (CH₂ b) ; 51,5 (CH₂ a).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 214 (10,7% ; M^{•+}) ; 212 (6,5% ; M^{•+} - H₂) ; 196 (9,2% ; M^{•+} - H₂O) ; 135 (6,9% ; M^{•+} - H₂ - Ph[•]) ; 123 (40,2% ; M^{•+} - PhCH₂[•]) ; 109 (100% ; M^{•+} - PhCH=NH[•]) ; 106 (24,4% ; PhCH₂NH⁺) ; 91 (42,4% ; PhCH₂⁺) ; 65 (14,2% ; C₅H₅⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₃H₁₄N₂O)

- calculée (%) : C : 72,9 ; H : 6,6 ; N : 13,1 ; O : 7,5

- Trouvée (%) ; C : 72,66 ; H : 6,82 ; N : 12,92

3-hydroxypyridin-4-carbaldéhyde 80

La réaction d'oxydation est effectuée directement à partir du mélange d'acétate de sodium et d'hydroxyméthylpyridinol 20 (3 g, contenant 11,6 mmol de 20) qui est dissous dans 100 ml d'eau, puis qui est ajouté à 400 ml de chloroforme placé dans un tricol d'un litre muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant à eau et avec une atmosphère d'azote. Le système est porté à reflux et 10,1 g de dioxyde de manganèse (116 mmol) sont ajoutés par portions. L'ébullition est maintenue 10 minutes et 15 ml d'acide sulfurique (0,14 M) sont additionnés. Le reflux est poursuivi pendant 45 minutes et une autre portion d'acide sulfurique (0,14 M ; 68 ml) est versée en une demi-heure. Le chauffage est prolongé une heure. Après refroidissement, le mélange est filtré sur cellule et la phase aqueuse est séparée et extraite au chloroforme (2 fois 100 ml). Les phases organiques sont traitées par du bicarbonate de sodium (15 g) et du sulfate de sodium (15 g). Après un repos de d'une nuit, le solvant est évaporé, laissant une poudre marron (0,50 g) qui est purifiée par sublimation (4 mm Hg ; 60 °C) pour donner finalement 0,36 g de cristaux jaunes (2,9 mmol).

Rendement : 25%

M=123 g/mol

(C₆H₅NO₂)

F : 131-133 °C

(lit.¹² : 126-128 °C)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3300 à 1940 (OH...X) ; 2780 (C-H aldéhyde) ; 1676 (C=O) ; 1592, 1407, 1220, 1185, 1050, 820, 802, 638.

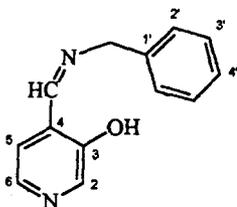
RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 10,06 (s, CH=O) ; 8,54 (s, H₂) ; 8,38 (d, H₆, J₅₋₆=4,7 Hz) ; 7,44 (d, H₅).

• ¹H (DMSO-d₆) : 10,38 (s, CH=O) ; 8,48 (s, H₂) ; 8,21 (d, H₆, J₅₋₆=4,9 Hz) ; 7,48 (d, H₅) ;

10,8-11,1 (pic élargi, OH).

• ¹³C (CDCl₃) : 199,6 (CHO) ; 154,5 (C₃) ; 142,3 (C₆) ; 141,3 (C₂) ; 123,8 (C₄).

4-[(benzylnitrido)méthyl]pyridin-3-ol **81**

L'imine **81** a été préparée avec le mode opératoire utilisé pour l'obtention de **76**, à partir de 0,492 g d'aldéhyde **80** (4,00 mmol). L'évaporation du chloroforme conduit à un solide jaune vif (0,650 g ; 3,06 mmol).

Rendement : 77%

M=212 g/mol

(C₁₃H₁₂N₂O)

F : 63-64 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1625, 1372, 1300, 1062, 740, 630.

RMN - δ (ppm)

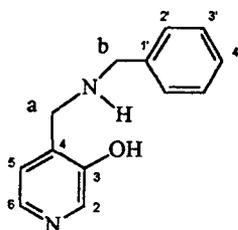
- ¹H (DMSO-d₆) : 8,77(s, CH=N) ; 8,33 (s, H₂) ; 8,17 (d, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz) ; 7,48 (d, H₅) ; 7,2-7,4 (m, Ph) ; 4,86 (s, CH₂) ; 5,38 (OH, pic élargi, échangeable avec D₂O).

- ¹H (CDCl₃) : 8,44 / 8,43 (s, H₂ / s, CH=N) ; 8,20 (d, H₆, J₅₋₆=4,9 Hz) ; 7,2-7,4 (m, Ph) ; 7,15 (d, H₅) ; 4,85 (CH₂).

- ¹³C (DMSO-d₆) : 164,8 (CN) ; 154,8 (C₃) ; 140,0 (C₆) ; 139,9 (C₂) ; 138,1 (C_{1'}) ; 128,9 (C_{3'}) ; 128,6 (C_{2'}) ; 127,3 (C_{4'}) ; 123,7 (C₄) ; 123,4 (C₅) ; 62,4 (CH₂).

- ¹³C (CDCl₃) : 164,2 (CN) ; 155,4 (C₃) ; 140,9 (C₆) ; 140,1 (C₂) ; 137,1 (C_{1'}) ; 128,9 (C_{2'}) ; 127,9 (C_{3'}) ; 127,7 (C_{4'}) ; 123,3 (C₄) ; 123,2 (C₅) ; 63,6 (CH₂).

MASSE (impact électronique) - m/z : 212 (24,7% ; M^{o+}) ; 196 (38,9% ; M^{o+} - OH^o + H^o) ; 135 (14,7% ; M^{o+} - Ph^o) ; 121 (22,3% ; M^{o+} - PhCH₂^o) ; 91 (100% ; PhCH₂⁺) ; 65 (34,7% ; C₅H₅⁺).

4-(N-benzyl-aminométhyl)pyridin-3-ol 82

Le protocole utilisé pour l'hydrogénation de l'imine 76 a été reconduit à partir de 0,50 g de 81 (2,36 mmol). Après évaporation des solvants, le liquide visqueux incolore obtenu est dissous dans de l'éther (20 ml). Une partie insoluble est séparée par filtration (faible suspension correspondant à une impureté non identifiée). Le filtrat est évaporé et le résidu est dissous dans un minimum d'éthanol pour être purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice, avec l'éthanol comme éluant. En contrôlant par CCM, les premières fractions contenant une impureté sont éliminées (rf : 0,86). Puis, celles correspondant à un rf de 0,40 sont collectées et évaporées sous pression réduite pour laisser un liquide visqueux jaune (82, m = 0,36 g ; 1,68 mmol).

Rendement : 71%

M=214 g/mol

(C₁₃H₁₄N₂O)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1520, 1490, 1450, 1280, 1200, 1060, 810, 725, 690.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm)

• ¹H : 8,19 (s, H₂) ; 8,03 (d, H₆, J₅₋₆=4,74 Hz) ; 7,2-7,4 (m, Ph) ; 6,91 (d, H₅) ; 4,00 (CH₂ a) ; 3,79 (CH₂ b) ; 5,3-6,1 (OH, pic élargi, échangeable avec D₂O).

• ¹³C : 153,6 (C₃) ; 139,6 (C₆) ; 138,0 (C₂) ; 136,7 (C₁) ; 129,2 (C₄) ; 127,8 (C₃) ; 127,4 (C₂) ; 126,8 (C₄) ; 121,7 (C₅) ; 51,7 (CH₂ b) ; 49,7 (CH₂ a).

MASSE (par impact électronique) - m/z : 214 (20,8% ; M^{•+}) ; 212 (14,2% ; M^{•+}- H₂) ; 196 (21,2% ; M^{•+}- H₂O) ; 135 (13,8% ; M^{•+}- H₂- Ph[•]) ; 123 (27,5% ; M^{•+}- PhCH₂[•]) ; 109 (100% ; M^{•+}- PhCH=NH[•]) ; 106 (12,3% ; PhCH₂NH⁺) ; 91 (36,2% ; PhCH₂⁺) ; 65 (24,7% ; C₅H₅⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₃H₁₄N₂O)

- calculée (%) : C : 72,9 ; H : 6,6 ; N : 13,1 ; O : 7,5

- Trouvée (%) : C : 72,81 ; H : 6,95 ; N : 12,78

II. Synthèse des pyridoxazaphosphinines

1) à partir des ortho-(aminométhyl)pyridinols non substitués

Dans un tricol de 100 ml, avec une agitation magnétique, un réfrigérant à eau, une ampoule à addition de 25 ml et avec une atmosphère d'azote, l'aminométhylpyridinol 65 - ou 70 - (0,620 g ; 5 mmol) est placé en suspension dans un mélange de toluène sec (20 ml), de tétrahydrofurane anhydre (5 ml) et de triéthylamine (1,010 g ; 10 mmol). Le dichlorophosphate (5 mmol, les masses sont données en fonction des substituants dans le tableau 12) dissous dans du toluène (15 ml) est alors ajouté en 10 minutes. Le mélange est ensuite agité deux heures à température ambiante, puis à 60 °C pendant 4 heures. Le précipité de chlorhydrate de triéthylamine formé est filtré, et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

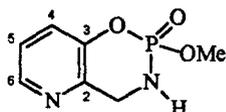
Tableau 12 : masses des dichlorophosphates (pour 5 mmol)

R	OMe	OPh	OAr	Mu
m (g)	0,745	1,055	1,300	1,305

Les différents traitements effectués, les rendements et les caractéristiques physiques sont donnés ci-après pour chacun des composés :

a) série 1 (jonction [23-e]) :

(α) 2-méthoxy-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one 87a



Après l'évaporation des solvants, le liquide huileux résiduel est tiré sous un vide poussé (0,4 mm Hg) ce qui entraîne la formation d'un composé solide. Celui-ci est écrasé pour donner une poudre blanche (0,20 g ; 1,0 mmol). Tous les essais classiques de recristallisation ont échoués.

Rendement : 20%

M=200,13 g/mol

F : 104-106°C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3420 (ν_{N-H}) ; 3380 ($\nu_{NH...X}$) ; 1670 (δ_{N-H}) ; 1560, 1480 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1440 ; 1330 ; 1260 ($\nu_{P=O}$) ; 1200 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1070 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 1040 ($\nu_{P-O-Cal}$) ; 960 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 805 ; 755.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,29 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,3 Hz) ; 7,51 (dd, H₄, J₄₋₅=8,3 Hz) ; 7,31 (m, H₅, J_{5-P}=0,4 Hz) ; 4,1-4,4 (m, CH₂) ; 3,69 (d, CH₃, J_{H-P}=11,4 Hz) ; 6,2-6,4 (m, NH, échangeable avec D₂O).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 147,5 (C₃, J=6,7 Hz) ; 141,1 (C₆) ; 143,7 (C₂, J=8,2 Hz) ; 126,4 (C₄, J=7,9 Hz) ; 123,7 (C₅, J=1,2 Hz) ; 52,7 (CH₃, J=5,5 Hz) ; 45,3 (CH₂, J=3,9 Hz).

• ³¹P (DMSO-d₆) : 3,09.

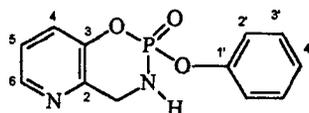
MASSE (par impact électronique) - m/z : 200 (81%, M⁺) ; 199 (70%, M⁺ - H⁺) ; 185 (100%, M⁺ - Me⁺) ; 167 (16%, M⁺ - OMe⁺ - H₂) ; 122 (15%, M⁺ - PO₂Me⁺) ; 106 (29%, M⁺ - PO₃Me⁺) ; 95 (77%, HOPO₂Me⁺) , 79 (74%, C₅H₅N⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₇H₉N₂O₃P)

- calculée (%) : C : 42,0 ; H : 4,5 ; N : 14,0 ; P : 15,5 ; O : 24,0

- Trouvée (%) : C : 41,82 ; H : 4,23 ; N : 13,97 ; P : 15,22

(β) 2-phénoxy-3,4-dihydro-2H-215-pyrido[2,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **87b**



Le résidu pâteux obtenu après évaporation des solvants est extrait au cyclohexane qui permet en refroidissant la cristallisation de **87b** (0,40 g de poudre rose ; 1,5 mmol).

Rendement : 33%

M=262,2 g/mol

F : 123-124 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3380 (ν_{N-H}) ; 3320 ($\nu_{NH...X}$) ; 1595, 1550, 1505, 1495 (ν_{C-C} et ν_{C-N} aromatiques) ; 1470 ; 1260 ($\nu_{P=O}$) ; 1210 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1170 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1070 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 940 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 690.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,23 (dd, H₆, J₅₋₆=4,5 Hz, J₄₋₆=1,0 Hz) ; 7,53 (dd, H₄, J₄₋₅=8,3 Hz) ; 7,0-7,4 (m, H₅ et 5 protons phéniliques) ; 4,2-4,5 (m, CH₂) ; 6,7-6,8 (m, NH, échangeable avec D₂O).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 150,0 (C₃, J=8,7 Hz) ; 147,2 (C₁, J=7,0 Hz) ; 144,5 (C₆) ; 143,3 (C₂, J=11,2 Hz) ; 129,9 (C_{3'}) ; 126,5 (C₄, J=8,2 Hz) ; 125,0 (C_{4'}) ; 124,2 (C₅) ; 120,2 (C₂, J=4,5 Hz) ; 45,1 (CH₂, J=3,5 Hz).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 3,26.

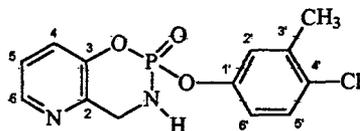
MASSE (par impact électronique) - m/z : 262 (87%, M⁺) ; 261 (13%, M⁺ - H⁺) ; 185 (14%, M⁺ - Ph⁺) ; 169 (100%, M⁺ - OPh⁺) ; 140 (11%, PO₂Ph⁺) ; 94 (65%, M⁺ - CH₂NPO₂Ph⁺) ; 77 (38%, Ph⁺) ; 65 (43%).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₂H₁₁N₂O₃P)

- calculée (%) : C : 55,0 ; H : 4,2 ; N : 10,7 ; P : 11,8 ; O : 18,3

- Trouvée (%) : C : 55,10 ; H : 4,02 ; N : 10,44 ; P : 11,58

(α) 2-(4-chloro-3-méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e]-[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **87c**



Le solide obtenu après évaporation des solvants est recristallisé dans du chlorobenzène pour donner 0,62 g de poudre blanche (2,0 mmol).

Rendement : 40%

M=310,67 g/mol

F : 155-157 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3340 ($\nu_{\text{NH}\dots\text{X}}$) ; 1600, 1580, 1480 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1450 ; 1270 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1205 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1180 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1065 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 940 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 905 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 725.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,33 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,4 Hz) ; 7,55 (dd, H₄, J₄₋₅=8,4 Hz) ; 7,42 (d, H₅, J₅₋₆=8,6 Hz) ; 7,38 (dd, H₅) ; 7,22 (d, H₂, J₂₋₆=2,9 Hz) ; 7,07 (dd, H₆) ; 4,2-4,5 (m. CH₂) ; 2,29 (s, CH₃) ; 6,8-6,9 (m, NH, échangeable avec D₂O).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 148,6 (C₃, J=8,2 Hz) ; 147,1 (C_{1'}, J=7,3 Hz) ; 144,6 (C₆) ; 143,2 (C₂, J=11,1 Hz) ; 137,4 (C₃) ; 130,0 (C₄) ; 129,5 (C₅) ; 126,5 (C₄, J=8,4 Hz) ; 124,0 (C₅) ; 122,7 (C₂, J=4,7 Hz) ; 119,3 (C₆, J=4,3 Hz) ; 45,0 (CH₂, J=3,7 Hz) ; 19,6 (CH₃).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 3,18.

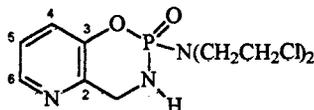
MASSE (par impact électronique) - m/z : 310 (37%, M^{o+}) ; 185 (34%, M^{o+} - Ar^o) ; 169 (100%, M^{o+} - OAr^o) ; 122 (23%, M^{o+} - PO₂Ar^o) ; 106 (37%, M^{o+} - PO₃Ar^o) ; 79 (28%, C₅H₅N⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₃H₁₂ClN₂O₃P)

- calculée (%) : C : 50,3 ; H : 3,9 ; N : 9,0 ; P : 10,0 ; O : 15,4 ; Cl : 11,4

- Trouvée (%) : C : 50,03 ; H : 4,18 ; N : 8,90 ; P : 9,83

(δ) 2-[di(2-chloroéthyl)amino]-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e]-
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **87d**



Le résidu pâteux obtenu après l'évaporation des solvants est dissous dans du chloroforme (25 ml) qui est ensuite lavé à l'eau (deux fois 10ml), séché sur sulfate de magnésium puis évaporé pour laisser une huile brune (1,39 g ; 4,4 mmol).

Rendement : 90%

M=310,11 g/mol

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm^{-1}) : 3420 ($\nu_{\text{N-H}}$) ; 3340 ($\nu_{\text{NH...X}}$) ; 1595, 1575, 1495 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ pyridiniques) ; 1445 ; 1245 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1200 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1090 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 1070 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 920 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 800 ($\nu_{\text{C-Cl}}$) ; 750.

RMN - δ (ppm)

• ^1H (CDCl_3) : 8,28 (dd, H_6 , $J_{5-6}=4,6$ Hz, $J_{4-6}=1,3$ Hz) ; 7,35 (dd, H_4 , $J_{4-5}=8,1$ Hz) ; 7,23 (dd, H_5) ; 4,2-4,5 (m, CH_2) ; 3,4-3,6 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) ; 3,2-3,6 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) ; 4,5-4,7 (m, NH, échangeable avec D_2O).

• ^1H (DMSO-d_6) : 8,25 (d, H_6 , $J_{5-6}=4,7$ Hz) ; 7,48 (d, H_4 , $J_{4-5}=7,9$ Hz) ; 7,33 (dd, H_5) ; 4,1-4,4 (m, CH_2) ; 3,4-3,9 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) ; 3,0-3,5 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) ; 5,7-5,9 (m, NH, échangeable avec D_2O).

• ^{13}C (CDCl_3) : 147,8 (C_3 , $J=7,7$ Hz) ; 144,4 (C_6) ; 144,2 (C_2 , $J=10,5$ Hz) ; 126,3 (C_4 , $J=7,0$ Hz) ; 123,7 (C_5) ; 48,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) ; 45,7 (CH_2 , $J=7,7$ Hz) ; 42,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

• ^{31}P (CDCl_3) : 9,07.

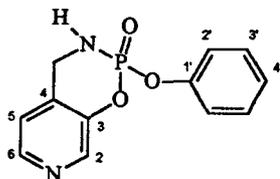
• ^{31}P (DMSO-d_6) : 10,20.

MASSE (par impact électronique) - m/z : 309 (1,2%, M^{*+}) ; 260 (100%, $\text{M}^{*+} - \text{CH}_2\text{Cl}^\circ$) ; 224 (15%, $\text{M}^{*+} - \text{CH}_2\text{Cl}^\circ - \text{HCl}$) ; 169 (33%, $\text{M}^{*+} - \text{Mu}^\circ$) ; 92 (95%, $\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}^+$) ; 63 (48%).

ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$)

- calculée (%) : C : 38,71 ; H : 4,52 ; N : 13,55 ; P : 10,00 ; O : 10,32 ; Cl : 22,90

- Trouvée (%) : C : 38,65 ; H : 4,65 ; N : 13,54 ; P : 9,55

b) série 2 (jonction [4,3-e]) :(α) 2-phénoxy-3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[4,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one 88b

Les solvants sont réduits à un faible volume par évaporation sous pression réduite, puis sont placés au froid (-10°C), ce qui provoque la cristallisation de 88b (poudre rose ; 0,40g ; 1,5 mmol).

Rendement : 33%

M=262,2 g/mol

F : 74-76°C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3330 ($\nu_{\text{NH}\dots\text{X}}$) ; 1620, 1595, 1550, 1490 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1420 ; 1290 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1190 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1160 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1060 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 1025 ($\nu_{\text{P-O-Cal}}$) ; 915 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 895 ; 780 ; 695.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,36 (d, H₆, J₅₋₆=4,8 Hz) ; 8,33 (s, H₂) ; 7,31 (d, H₅) ; 7,0-7,4 (m, 5 protons phényles) ; 4,3-4,6 (m, CH₂) ; 6,6-6,7 (m, NH, échangeable avec D₂O).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 148,6 (C₃, J=8,1 Hz) ; 147,6 (C₁, J=7,4 Hz) ; 144,2 (C₆) ; 140,5 (C₂, J=8,2 Hz) ; 129,9 (C₄, J=9,3 Hz) ; 129,2 (C_{3'}) ; 125,2 (C_{4'}) ; 121,7 (C₅) ; 120,0 (C_{2'}, J=4,6 Hz) ; 40,8 (CH₂, J=4,2 Hz).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 3,16.

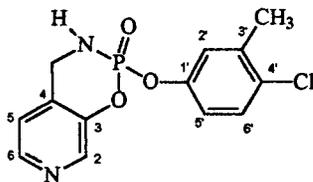
MASSE (par impact électronique) - m/z : 262 (44%, M^{•+}) ; 185 (36%, M^{•+} - Ph[•]) ; 169 (100%, M^{•+} - OPh[•]) ; 94 (33%, M^{•+} - CH₂NPO₂Ph[•]) ; 77 (86%, Ph⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₂H₁₁N₂O₃P)

- calculée (%) : C : 55,0 ; H : 4,2 ; N : 10,7 ; P : 11,8 ; O : 18,3

- Trouvée (%) : C : 54,64 ; H : 4,38 ; N : 10,54 ; P : 11,45

(β) 2-(4-chloro-3-méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[4,3-e]-
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **88c**



Le solide obtenu après évaporation des solvants est recristallisé dans du chlorobenzène pour donner 0,58 g de poudre blanche (1,9 mmol).

Rendement : 41%

M=310,67 g/mol

F : 121-123°C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 3400 (ν_{N-H}) ; 3070 (ν_{NH...X}) ; 1605, 1560, 1500, 1480 (ν_{C-C} et ν_{C-N} aromatiques) ; 1420 ; 1290 (ν_{P=O}) ; 1205 (ν_{P-O-Car}) ; 1155 (ν_{P-O-Car}) ; 1060 (ν_{P-N-Cal}) ; 1010 (ν_{P-O-Cal}) ; 970 (ν_{P-O-Car}) ; 93540 (ν_{P-O-Car}) ; 700.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,37 (d, H₆, J₅₋₆=4,8 Hz) ; 8,33 (s, H₂) ; 7,42 (d, H₅, J₅₋₆=8,7 Hz) ; 7,31 (d, H₅) ; 7,22 (s, H₂) ; 7,07 (d, H₆) ; 4,3-4,5 (m, CH₂) ; 2,29 (s, CH₃) ; 6,7-6,8 (m, NH, échangeable avec D₂O).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 148,5 (C₃, J=6,8 Hz) ; 148,4 (C₁, J=7,9 Hz) ; 144,9 (C₆) ; 140,3 (C₂, J=8,4 Hz) ; 139,3 (C_{3'}) ; 131,3 (C₄, J=11,8 Hz) ; 130,0 (C_{4'}) ; 129,1 (C₅) ; 122,7 (C₂, J=5,0 Hz) ; 121,7 (C₅) ; 119,3 (C₆, J=4,4 Hz) ; 41,9 (CH₂, J=3,5 Hz) ; 19,6 (CH₃).

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 3,09.

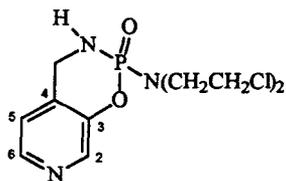
MASSE (par impact électronique) - m/z : 310 (29%, M^{o+}) ; 185 (9%, M^{o+} - Ar^o) ; 169 (100%, M^{o+} - OAr^o) ; 106 (37%, M^{o+} - PO₃Ar^o) ; 77 (10%, C₅H₃N⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₃H₁₂ClN₂O₃P)

- calculée (%) : C : 50,3 ; H : 3,9 ; N : 9,0 ; P : 10,0 ; O : 15,4 ; Cl : 11,4

- Trouvée (%) : C : 49,94 ; H : 3,79 ; N : 8,80 ; P : 9,68

(χ) 2-[di(2-chloroéthyl)amino]-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[4,3-e]-[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **88d**



Le résidu pâteux est dissous dans du chloroforme (25 ml) qui est lavé à l'eau (deux fois 10ml), séché sur sulfate de magnésium puis évaporé pour laisser une huile brune (1,27 g ; 4,1 mmol).

Rendement : 83%

M=310,11 g/mol

(C₁₀H₁₃Cl₂N₂O₃P)

IR (film liquide sur pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 3400 (ν_{N-H}) ; 3300 ($\nu_{NH...x}$) ; 1605, 1560, 1490 (ν_{C-C} et ν_{C-N} pyridiniques) ; 1420 ; 1230 ($\nu_{P=O}$) ; 1205 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1095 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 1055 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 920 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 830 (ν_{C-Cl}) ; 755 ; 660.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,38 (s, H₂) ; 8,34 (d, H₆, J₅₋₆=4,8 Hz) ; 7,08 (d, H₅) ; 4,2-4,6 (m, CH₂) ; 3,5-3,7 (m, CH₂CH₂Cl) ; 3,2-3,7 (m, CH₂CH₂Cl) ; 4,0-4,1 (m, NH).

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,33 (s, H₂) ; 8,28 (d, H₆, J₅₋₆=4,8 Hz) ; 7,30 (d, H₅) ; 5,7-5,9 (m, CH₂) ; 4,1-4,3 (m, CH₂CH₂Cl) ; 3,2-3,7 (m, CH₂CH₂Cl) ; 3,5-3,7 (m, NH).

• ¹³C (CDCl₃) : 149,0 (C₃, J=7,6 Hz) ; 144,7 (C₆) ; 140,6 (C₂, J=8,0 Hz) ; 133,0 (C₄, J=9,2 Hz) ; 120,9 (C₅) ; 48,7 (CH₂CH₂Cl, J=4,5 Hz) ; 42,0 (CH₂CH₂Cl) ; 41,4 (CH₂, J=3,2 Hz).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 148,6 (C₃, J=8,4 Hz) ; 144,3 (C₆) ; 139,8 (C₂, J=6,6 Hz) ; 133,9 (C₄, J=8,9 Hz) ; 121,4 (C₅) ; 48,0 (CH₂CH₂Cl, J=3,5 Hz) ; 42,0 (CH₂) ; 42,0 (CH₂CH₂Cl).

• ³¹P (CDCl₃) : 9,16.

• ³¹P (DMSO-d₆) : 10,34.

MASSE (par impact électronique) - m/z : 309 (2,3%, M^{•+}) ; 260 (97%, M^{•+} - CH₂Cl[•]) ; 224 (9%, M^{•+} - CH₂Cl[•] - HCl) ; 169 (29%, M^{•+} - Mu[•]) ; 92 (100%, CH₃NCH₂CH₂Cl⁺) ; 63 (44%).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₀H₁₄Cl₂N₃O₂P)

- calculée (%) : C : 38,71 ; H : 4,52 ; N : 13,55 ; P : 10,00 ; O : 10,32 ; Cl : 22,90

- Trouvée (%) : C : 38,42 ; H : 4,75 ; N : 13,10 ; P : 9,47

2) à partir des ortho-(aminométhyl)pyridinols N-benzylés

Dans un tricol de 100 ml, avec une agitation magnétique, un réfrigérant à eau, une ampoule à addition, et sous atmosphère d'azote, le (N-benzyl-aminométhyl)pyridinol 79 - ou 82 - (107 mg ; $5 \cdot 10^{-4}$ mol) est placé en suspension dans un mélange de toluène sec (20 ml), de tétrahydrofurane anhydre (5 ml) et de triéthylamine (101 mg ; 10 mmol). Le dichlorophosphate ($5 \cdot 10^{-4}$ mol, les masses sont données en fonction des substituants dans le tableau 13) dissous dans 10 ml de toluène est alors ajouté en 10 minutes. Le mélange est ensuite agité 2 heures à température ambiante, puis à 60°C pendant 4 heures. Le précipité de chlorhydrate de triéthylamine formé est filtré, et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

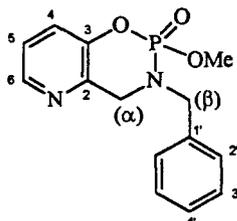
Tableau 13 : masses des dichlorophosphates ($5 \cdot 10^{-4}$ mol)

R	OMe	OPh	OAr	Mu
m (mg)	74	105	129	129

Les différents traitements effectués, les rendements et les caractéristiques physiques sont donnés ci-après :

a) série n°1 (jonction [3,4-e])

(α) 3-benzyl-2-méthoxy-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e]-
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **92a**



Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans de l'éther (25 ml), puis est lavé deux fois par un peu d'eau. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium puis est évaporée, pour laisser un liquide jaune pâle (75 mg ; $2,6 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 52%

M=290,25 g/mol

(C₁₄H₁₅N₂O₃P)

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1650, 1595, 1495 (ν_{C-C} et ν_{C-N} aromatiques) ; 1430, 1380 ; 1260 ($\nu_{P=O}$) ; 1250 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1175 ; 1040 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 1030 ($\nu_{P-O-Cal}$) ; 920 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 845 ; 820 ; 700.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,28 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,3 Hz) ; 7,55 (dd, H₄, J₄₋₅=8,3 Hz) ; 7,2-7,5 (m, Ph) ; 7,16 (m, H₅) ; 4,1-4,5 (m, CH₂ α - CH₂ β) ; 3,72 (d, CH₃, J_{H-P}=11,5 Hz).

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,18 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,3 Hz) ; 7,2-7,4 (m, Ph - H₄) ; 7,12 (m, H₅) ; 4,0-4,5 (m, CH₂ α - CH₂ β) ; 3,76 (d, CH₃, J_{H-P}=11,4 Hz).

• ¹³C (CDCl₃) : 146,1 (C₃, J=6,8 Hz) ; 143,5 (C₆) ; 141,8 (C₂, J=8,6 Hz) ; 135,2 (C₁, J=5,0 Hz) ; 127,6 (C₃) ; 127,4 (C₂) ; 126,9 (C₄) ; 125,2 (C₄, J=8,3 Hz) ; 122,5 (C₅) ; 52,8 (CH₃, J=6,5 Hz) ; 50,8 (CH₂ α , J=3,3 Hz) ; 49,7 (CH₂ β).

• ¹³C (DMSO-d₆) : 146,6 (C₃, J=6,8 Hz) ; 144,6 (C₆) ; 142,5 (C₂, J=8,5 Hz) ; 136,9 (C₁, J=4,0 Hz) ; 128,6 (C₃) ; 128,1 (C₂) ; 127,7 (C₄) ; 126,4 (C₄, J=8,0 Hz) ; 124,0 (C₅) ; 53,4 (CH₃, J=6,3 Hz) ; 50,8 (CH₂ α , J=3,2 Hz) ; 50,3 (CH₂ β).

• ³¹P (CDCl₃) : 2,78.

• ³¹P (DMSO-d₆) : 2,19.

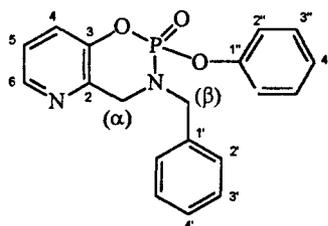
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 290 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₁₄H₁₅N₂O₃P)

- calculée (%) : C : 57,93 ; H : 5,17 ; N : 9,66 ; P : 10,69 ; O : 16,55

- Trouvée (%) : C : 57,84 ; H : 4,83 ; N : 9,77 ; P : 10,21

(β) 3-benzyl-2-phénoxy-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e]-
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one 92b



Le résidu pâteux est dissous dans de l'éther (20 ml) et une faible partie insoluble est séparée par filtration. Le filtrat est évaporé pour laisser une poudre blanche, qui est recristallisée dans un minimum de cyclohexane. Les cristaux blancs en étoile sont recueillis par filtration et sont séchés sous vide (79 mg ; $2,2 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 45%

M=352,33 g/mol

F : 106-107 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1594, 1485 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1455 ; 1394 ; 1267 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1224 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1194 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1100 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 924 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 902 ; 850, 814, 771,705.

RMN - δ (ppm)

• ^1H (CDCl_3) : 8,29 (dd, H_6 , $J_{5-6}=4,6$ Hz, $J_{4-6}=1,3$ Hz) ; 7,1-7,4 (m, H_5 - H_4 -Ph - Ph') ; 4,15-4,60 (m, $\text{CH}_2\alpha$ - $\text{CH}_2\beta$).

• ^1H (DMSO-d_6) : 8,33 (d, H_6 , $J_{5-6}=4,4$ Hz) ; 7,59 (d, H_4 , $J_{4-5}=8,3$ Hz) ; 7,1-7,5 (m, Ph - Ph') ; 7,26 (dd, H_5) ; 4,15-4,60 (m, $\text{CH}_2\alpha$ - $\text{CH}_2\beta$).

• ^{13}C (DMSO-d_6) : 149,8 (C_3 , $J=7,2$ Hz) ; 146,3 (C_1' , $J=7,0$ Hz) ; 145,1 (C_6) ; 142,3 (C_2 , $J=8,6$ Hz) ; 136,4 (C_1' , $J=4,9$ Hz) ; 130,1 (C_3'') ; 128,6 (C_3') ; 128,2 (C_2') ; 127,8 (C_4') ; 126,5 (C_4 , $J=8,5$ Hz) ; 125,5 (C_4'') ; 124,2 (C_5) ; 120,1 (C_2'' , $J=4,4$ Hz) ; 50,9 ($\text{CH}_2\alpha$, $J=3,3$ Hz) ; 50,3 ($\text{CH}_2\beta$).

• ^{31}P (CDCl_3) : - 4,40.

• ^{31}P (DMSO-d_6) : - 3,54.

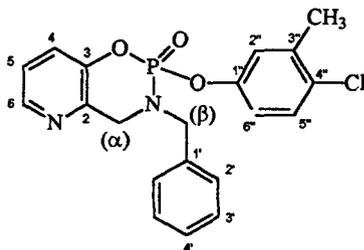
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 352 (MH^+).

ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$)

- calculée (%) : C : 64,8 ; H : 4,9 ; N : 8,0 ; P : 8,8 ; O : 13,6

- Trouvée (%) : C : 64,66 ; H : 4,68 ; N : 8,07 ; P : 8,88

(x) 3-benzyl-2-(4-chloro-3-méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[2,3-e]-[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one 92c :



Le solide obtenu après l'évaporation des solvants est épuisé par du cyclohexane bouillant. Celui-ci est abandonné une journée à température ambiante. Les cristaux blancs formés sont recueillis par filtration et séchés sous vide (178 mg ; $4,45 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 89%

M=400,80 g/mol

F : 114-115 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1610, 1575, 1478 (ν_{C-C} et ν_{C-N} aromatiques) ; 1455 ; 1267 ($\nu_{P=O}$) ; 1230 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1152 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1098 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 969 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 933 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 858, 807, 701.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,30 (dd, H₆, J₅₋₆=4,6 Hz, J₄₋₆=1,3 Hz) ; 7,2-7,4 (m, H₄ - H₅ - H_{5'} - Ph) ; 7,05 (s, H₂) ; 6,92 (d, H_{6'}, J_{5'-6'}=4,6 Hz) ; 4,15-4,60 (m, CH₂ α - CH₂ β) ; 2,33 (s, CH₃).

• ¹³C (CDCl₃) : 148,7 (C₃, J=8,6 Hz) ; 147,0 (C_{1''}, J=7,2 Hz) ; 144,9 (C₆) ; 142,5 (C₂, J=8,6 Hz) ; 137,9 (C_{3''}) ; 135,8 (C_{1'}, J=4,6 Hz) ; 130,9 (C_{4''}) ; 130,0 (C_{5''}) ; 128,7 (C_{2'}) ; 128,6 (C_{3'}) ; 128,1 (C_{4'}) ; 126,5 (C₄, J=8,7 Hz) ; 123,7 (C₅) ; 122,6 (C_{2''}, J=4,5 Hz) ; 118,8 (C_{6''}, J=4,7 Hz) ; 52,2 (CH₂ α , J=3,3 Hz) ; 50,8 (CH₂ β) ; 20,2 (CH₃).

• ³¹P (CDCl₃) : - 4,40.

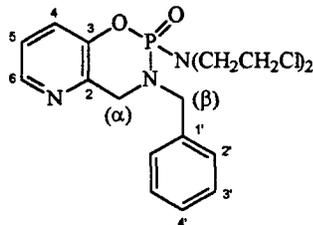
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 400 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₂₀H₁₈ClN₂O₃P)

- calculée (%) : C : 59,9 ; H : 4,5 ; N : 7,0 ; P : 7,7 ; O : 12,0 ; Cl : 8,8

- Trouvée (%) : C : 59,60 ; H : 4,66 ; N : 6,82 ; P : 7,52

(δ) 3-benzyl-2-[di(2-chloroéthyl)amino]-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[2,3-e]-[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **92d** :



Le résidu pâteux obtenu après l'évaporation des solvants est épuisé par du cyclohexane bouillant, qui entraîne en refroidissant la formation d'un liquide huileux blanchâtre. Celui-ci est séparé par décantation et tiré sous vide (0,2 mm Hg) pour éliminer les traces de solvant éventuellement restantes (174 mg ; $4,35 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 87%

M=400,24 g/mol

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1600, 1575, 1478 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1455 ; 1250 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1195 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1095 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 1070 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 920 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 755 ($\nu_{\text{C-Cl}}$) ; 700 ; 660.

RMN - δ (ppm)

• ^1H (CDCl_3) : 8,26 (dd, H_6 , $J_{5-6}=4,6$ Hz, $J_{4-6}=1,3$ Hz) ; 7,0-7,4 (m, H_4 - H_5 - Ph) ; 4,1-4,4 (m, $\text{CH}_2\alpha$ - $\text{CH}_2\beta$) ; 3,2-3,7 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

• ^{13}C (CDCl_3) : 147,0 (C_3 , $J=7,7$ Hz) ; 144,6 (C_6) ; 143,7 (C_2 , $J=6,9$ Hz) ; 135,6 (C_1 , $J=5,2$ Hz) ; 128,9 (C_3) ; 128,6 (C_2) ; 128,0 (C_4) ; 125,8 (C_4 , $J=7,0$ Hz) ; 123,7 (C_5) ; 51,7 ($\text{CH}_2\alpha$, $J=3,0$ Hz) ; 51,6 ($\text{CH}_2\beta$) ; 49,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $J=4,2$ Hz) ; 42,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

• ^{31}P (CDCl_3) : 9,86.

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 400 (MH^+).

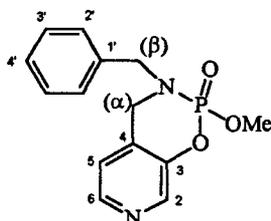
ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$)

- calculée (%) : C : 51,0 ; H : 5,0 ; N : 10,5 ; P : 7,7 ; O : 8,0 ; Cl : 17,7

- Trouvée (%) : C : 51,06 ; H : 4,85 ; N : 10,82 ; P : 7,84

b) série n°2 (jonction [4,3-e])

(α) 3-benzyl-2-méthoxy-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[4,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one
93a



Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans de l'éther (25 ml), puis est lavé deux fois par un peu d'eau. La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée, pour laisser un liquide marron (109 mg ; $3,75 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 75%

M=290,25 g/mol

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1610, 1560, 1495 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1450, 1420 ; 1260 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1205 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1175 ; 1100 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 1030 ($\nu_{\text{P-O-Cal}}$) ; 930 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 850 ; 820 ; 700.

RMN - δ (ppm)

• ^1H (CDCl_3) : 8,38 (s, H_2) ; 8,27 (d, H_6 , $J_{5-6}=4,9$ Hz) ; 7,1-7,4 (m, Ph) ; 6,90 (d, H_5) ; 4,0-4,5 (m, $\text{CH}_2\alpha$ - $\text{CH}_2\beta$) ; 3,84 (d, CH_3 , $J_{\text{H-P}}=11,4$ Hz).

• ^{13}C (CDCl_3) : 147,6 (C_3 , $J=7,5$ Hz) ; 144,8 (C_6) ; 140,0 (C_2 , $J=8,1$ Hz) ; 136,0 (C_1 , $J=5,0$ Hz) ; 130,2 (C_4 , $J=9,4$ Hz) ; 128,8 (C_3) ; 128,2 (C_2) ; 128,0 (C_4) ; 121,0 (C_5) ; 54,0 (CH_3 , $J=6,7$ Hz) ; 51,5 ($\text{CH}_2\alpha$, $J=3,6$ Hz) ; 47,7 ($\text{CH}_2\beta$).

• ^{31}P (CDCl_3) : 2,21.

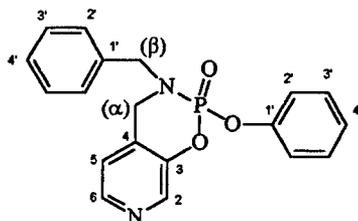
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 290 (MH^+).

ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$)

- calculée (%) : C : 57,93 ; H : 5,17 ; N : 9,66 ; P : 10,69 ; O : 16,55

- Trouvée (%) : C : 57,54 ; H : 4,74 ; N : 9,25 ; P : 10,10

(β) 3-benzyl-2-phénoxy-3,4-dihydro-2H-2λ⁵-pyrido[4,3-e][1,3,2]oxazaphosphinin-2-one
93b



Le liquide visqueux obtenu après l'évaporation des solvants est dissous un peu de chloroforme (20 ml), qui est lavé deux fois par un peu d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée, pour laisser un liquide huileux jaune (146 mg ; $4,1 \cdot 10^{-4}$ mol).

Rendement : 83%

M=352,33 g/mol

IR (pastille KBr) - ν (cm^{-1}) : 1635, 1595, 1480 ($\nu_{\text{C-C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ aromatiques) ; 1440 ; 1415 ; 1260 ($\nu_{\text{P=O}}$) ; 1190 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1185 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 1095 ($\nu_{\text{P-N-Cal}}$) ; 915 ($\nu_{\text{P-O-Car}}$) ; 845 ; 795 ; 755 ; 690.

RMN - δ (ppm)

• ^1H (DMSO- d_6) : 8,40 (s, H_2) ; 8,33 (d, H_6 , $J_{5-6}=4,9$ Hz) ; 7,1-7,5 (m, H_5 - Ph - Ph') ; 4,3-4,5 (m, $\text{CH}_2\alpha$ - $\text{CH}_2\beta$).

• ^{13}C (DMSO- d_6) : 149,8 ($\text{C}_{1'}$, $J=7,5$ Hz) ; 146,9 (C_3 , $J=8,0$ Hz) ; 145,0 (C_6) ; 140,1 (C_2 , $J=8,4$ Hz) ; 136,5 ($\text{C}_{1'}$, $J=5,0$ Hz) ; 130,6 ($\text{C}_{3'}$, $J=9,5$ Hz) ; 130,1 (C_4) ; 128,6 ($\text{C}_{3'}$) ; 128,0 (C_2) ; 127,7 ($\text{C}_{4'}$) ; 125,5 ($\text{C}_{4'}$) ; 121,9 (C_5) ; 120,1 (C_2 , $J=4,4$ Hz) ; 50,9 ($\text{CH}_2\alpha$, $J=3,3$ Hz) ; 47,4 ($\text{CH}_2\beta$).

• ^{31}P (DMSO- d_6) : - 3,25.

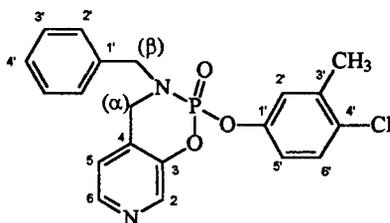
MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 352 (MH^+).

ANALYSE ELEMENTAIRE : ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$)

- calculée (%) : C : 64,8 ; H : 4,9 ; N : 8,0 ; P : 8,8 ; O : 13,6

- Trouvée (%) : C : 64,83 ; H : 4,81 ; N : 8,13 ; P : 8,76

(α) 3-benzyl-2-(4-chloro-3-méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[4,3-e]-
[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one **93c**



Le solide obtenu après l'évaporation des solvants est épuisé par du cyclohexane bouillant. Celui-ci est abandonné une journée à température ambiante. Les cristaux blancs formés sont recueillis par filtration et séchés sous vide (133 mg ; 3,30.10⁻⁴ mol).

Rendement : 66%

M=400,80 g/mol

F : 97-98 °C

IR (pastille KBr) - ν (cm⁻¹) : 1650, 1600, 1555, 1470 (ν_{C-C} et ν_{C-N} aromatiques) ; 1445 ; 1410 ; 1380 ; 1265 ($\nu_{P=O}$) ; 1195 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1145 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 1110 ($\nu_{P-N-Cal}$) ; 950 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 925 ($\nu_{P-O-Car}$) ; 845 ; 735 ; 690.

RMN - δ (ppm)

• ¹H (CDCl₃) : 8,36 (s, H₂) ; 8,33 (d, H₆, J₅₋₆=4,9 Hz) ; 7,25-7,45 (m, H_{5'} - Ph) ; 7,06 (d, H_{2'}, J_{2'-6'}=2,7 Hz) ; 6,95 (d, H₅) ; 6,91 (dd, H_{6'}) ; 4,3-4,5 (m, CH₂ α - CH₂ β) ; 2,29 (s, CH₃).

• ¹H (DMSO-d₆) : 8,41 (s, H₂) ; 8,33 (d, H₆, J₅₋₆=4,9 Hz) ; 7,43 (d, H_{5'}, J_{5'-6'}=8,7 Hz) ; 7,3-7,4 (m, H₅ - Ph) ; 7,15 (d, H_{2'}, J_{2'-6'}=2,4 Hz) ; 7,03 (dd, H_{6'}) ; 4,3-4,5 (m, CH₂ α - CH₂ β) ; 2,29 (s, CH₃).

• ¹³C (CDCl₃) : 149,2 (C_{1'}, J=7,4 Hz) ; 147,2 (C₃, J=7,3 Hz) ; 145,1 (C₆) ; 141,2 (C₂, J=8,3 Hz) ; 137,9 (C_{3'}) ; 135,6 (C₁, J=5,2 Hz) ; 130,7 (C_{4'}) ; 130,0 (C₄, J=9,5 Hz) ; 129,9 (C_{5'}) ; 128,8 (C_{3'}) ; 128,4 (C_{2'}) ; 128,2 (C₄) ; 122,4 (C_{2'}, J=4,6 Hz) ; 121,0 (C₅) ; 118,7 (C_{6'}, J=4,7 Hz) ; 51,8 (CH₂ α , J=3,5 Hz) ; 47,8 (CH₂ β) ; 18,7 (CH₃).

• ³¹P (CDCl₃) : - 4,37.

• ³¹P (DMSO-d₆) : - 3,18.

MASSE FAB+ (matrice au glycérol) - m/z : 400 (MH⁺).

ANALYSE ELEMENTAIRE : (C₂₀H₁₈ClN₂O₃P)

- calculée (%) : C : 59,9 ; H : 4,5 ; N : 7,0 ; P : 7,7 ; O : 12,0 ; Cl ; 8,8

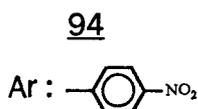
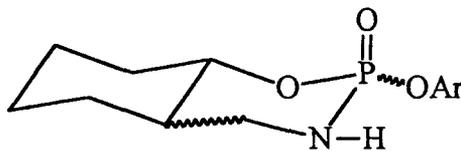
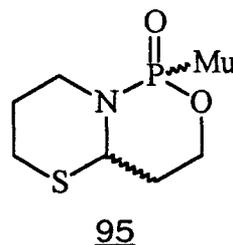
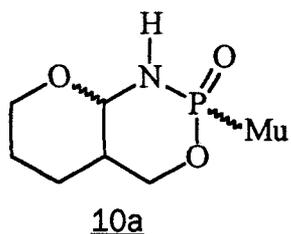
- Trouvée (%) : C : 59,86 ; H : 4,68 ; N : 6,87 ; P : 7,58

4^{ème} Partie

Synthèse des

perhydro-pyridoxazaphosphinines

Dans un dernier temps, nous avons voulu étendre notre étude à la synthèse de perhydro-pyridoxazaphosphininones. La littérature mentionne plusieurs études de composés comportant une partie 1,3,2-oxazaphosphinin-2-one accolée à un cycle à six chaînons. Ceux-ci sont synthétisés en vue d'obtenir des formes "préactivées" du cyclophosphamide (10 et 95)^{10,55}, ou afin d'effectuer des études structurales du cycle de l'oxazaphosphinine (94)⁵⁴ :

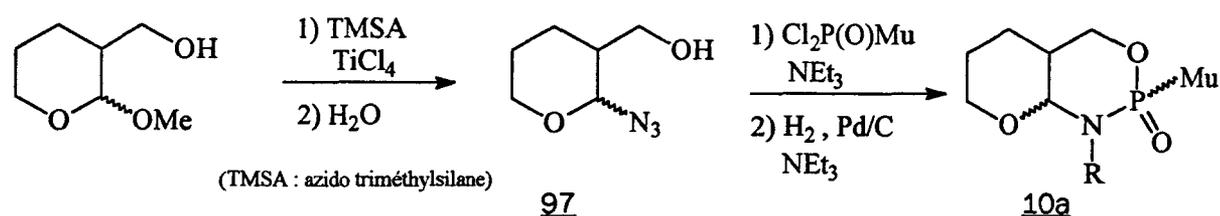


Les synthèses de ces composés aboutissent à des mélanges de diastéréoisomères, qui sont séparés par chromatographie (10a et 94 sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle ou du chloroforme, 95 par HPLC avec un mélange chloroforme/méthanol).

Afin d'obtenir des structures analogues comportant un cycle pipéridinique accolé à un cycle "oxazaphosphinine", nous avons tout d'abord envisagé la réduction directe du cycle pyridinique des pyridoxazaphosphinines synthétisées précédemment..

A. Essais de réduction catalytique des pyridoxazaphosphinines.

Si l'hydrogénation catalytique des pyridoxazaphosphinines doit mener directement aux produits perhydrogénés, elle est susceptible d'entraîner une dégradation du cycle de l'oxazaphosphinine. La synthèse de 10a, effectuée par Bouchu et coll.¹⁰, prouve cependant la stabilité de ce cycle à l'hydrogénation catalytique : 10a est en effet obtenu sous pression d'hydrogène (en présence de palladium), à partir de l'azoture 97 (le mélange de diastéréoisomères est isolé avec un rendement de 60% par rapport à l'azoture) :



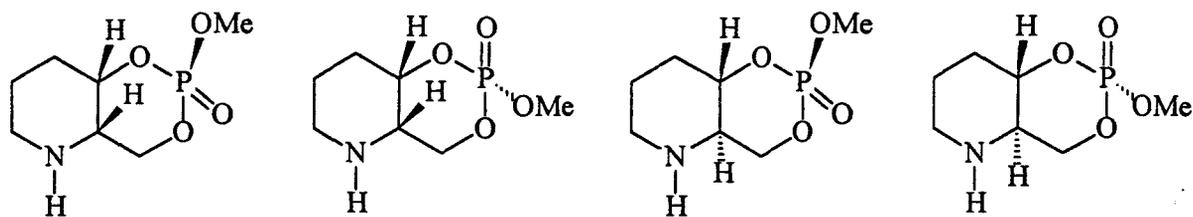
La réduction d'un cycle pyridinique s'effectue communément soit catalytiquement sur dioxyde de platine^{46b,57a-c}, soit chimiquement par le sodium dans l'éthanol à reflux⁵⁸. Cette méthode est bien entendu à proscrire en raison des trans-estérifications qui se produiraient sur le phosphate.

L'obtention de pipéridines par voie catalytique se fait par contre dans des conditions douces (température de 20 à 50°C, pression de 2 à 7 atm), dans l'acide acétique. L'éthanol ou l'eau peuvent également être utilisés comme solvants, en présence de un à deux équivalents de chlorure d'hydrogène.

Ne disposant que de faibles quantités de pyridoxazaphosphinines (de l'ordre du gramme), nous avons testé l'efficacité des hydrogénations à partir de la dioxaphosphinopyridine 3a, qui est facilement accessible.

Les essais effectués dans l'éthanol conduisent à une hydrogénation quasiment totale du cycle pyridinique. Seule la présence très minoritaire d'un produit insaturé est révélée par les spectres de résonance magnétique nucléaire. La RMN du phosphore montre qu'un mélange de composés phosphorés est obtenu (trois à six produits, dont un majoritaire). Nous pouvons également vérifier l'absence de 3a. Les spectres de

résonance magnétique du carbone 13 et du proton conduisent à la même conclusion. L'obtention d'un mélange de pipéridines était toutefois prévisible, puisque plusieurs couples d'énantiomères (quatre) peuvent découler de l'hydrogénation :



98

En RMN du proton, nous retrouvons pour le composé majoritaire le doublet caractéristique du méthyle couplé au phosphore (vers 3,4 ppm). Les autres massifs sont en revanche très mal résolus, suite aux nombreux couplages présents dans les pipéridines et à des recouvrements. Aussi, les déplacements chimiques ne correspondent pas aux valeurs attendues : excepté le méthyle, un seul proton (intensité relative : 1 ; $\delta = 3,8$ ppm) peut être considéré comme étant en β d'un oxygène. La RMN du carbone 13 ne montre également pour le composé majoritaire, que deux carbones liés à un oxygène (contre trois attendus). Nous pouvons donc penser qu'un clivage s'est produit sur l'une des deux liaisons C-O rattachant le cycle pipéridinique au cycle dioxaphosphoré.

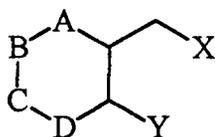
Si les spectres de RMN ne permettent pas de définir clairement la structure du produit majoritaire ni de confirmer l'obtention de 98, ils laissent donc supposer que le cycle dioxaphosphoré est affecté par l'hydrogénation.

Les tentatives de purification par chromatographie n'ont pas permis d'isoler de produit pur.

Dans l'espoir d'aboutir à de meilleurs résultats, nous avons effectué des essais sur la pyridoxazaphosphinine 87c, dont nous disposons en quantité suffisante. Si l'hydrogénation effectuée avec un équivalent de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol permet là aussi la réduction du cycle pyridinique, nous obtenons là encore un mélange non séparable, et la formation du produit d'hydrogénation souhaité n'a pu être confirmée.

En raison des mauvais résultats obtenus pour l'hydrogénation directe des cycles pyridiniques de 3a et 87c, nous avons décidé d'abandonner cette voie au profit de la méthode classique de préparation de cycles oxazaphosphorés qui consiste à opposer un amino-alcool sur un dichlorophosphate.

B. Synthèse passant par les amino-alcools pipéridiniques



a : A = NR ; B=C=D= CH₂

X = OH ; Y = NH₂

b : B = NR ; A=C=D= CH₂

X = NH₂ ; Y = OH

c : C = NR ; B=A=D= CH₂

(R = H , alkyl, etc...)

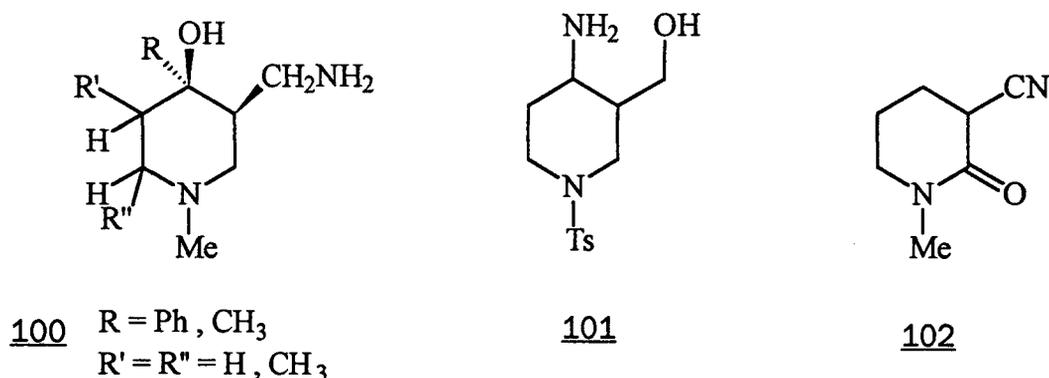
d : D = NR ; B=C=A= CH₂

99

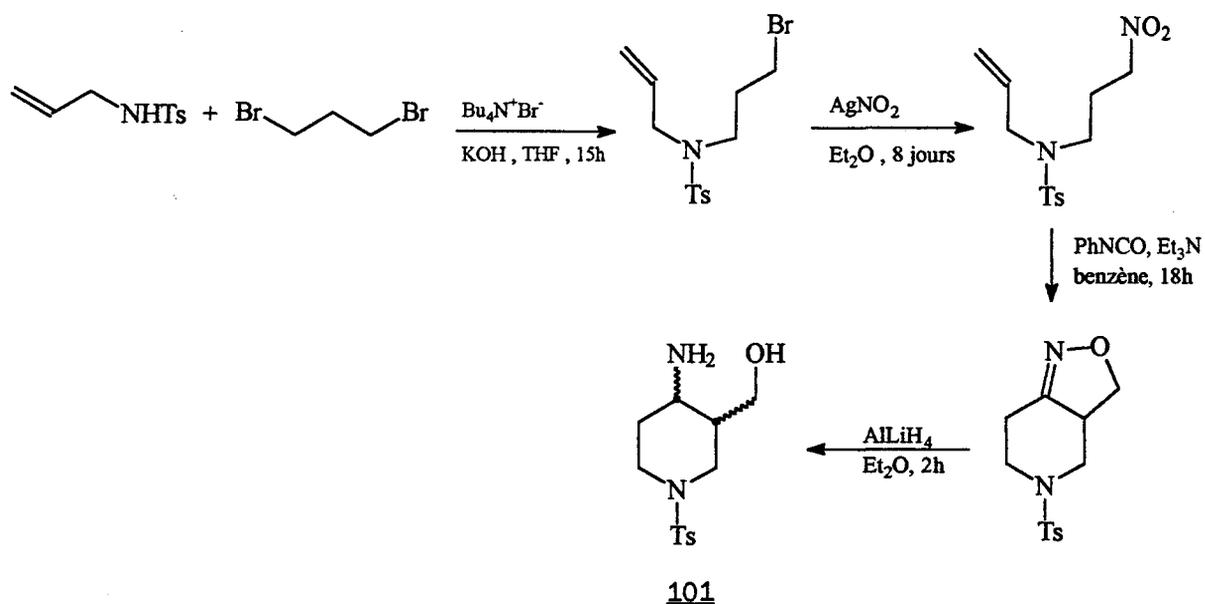
Plusieurs types d' amino-alcools pipéridiniques sont susceptibles de conduire à une structure de pyridoxazaphosphinine perhydrogénée. Nous pouvons en effet envisager l'utilisation des différents composés 99 dont les structures sont schématisées dans la figure précédente, avec l'azote placé en position A, B, C ou D et avec (X,Y = OH,NH₂) ou (X, Y = NH₂,OH). La position de Y par rapport à l'azote n'a d'ailleurs plus d'importance ici (contrairement aux pyridines), car il ne peut y avoir d'équilibre avec des formes cétones ou imines. Cependant, l'azote du cycle pyridinique doit être substitué pour ne pas réagir sur les dichlorophosphates. Nous ne pouvons donc pas envisager travailler avec des pipéridines issues de l'hydrogénation des (aminométhyl)pyridinols synthétisés précédemment. De plus, une telle réduction conduit à un mélange d'isomères, comme l'ont montré des essais d'hydrogénation du cycle pyridinique du 2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-ol 32 : si le cycle est effectivement réduit, nous avons obtenus des mélanges de composés qui n'ont pu être séparés (isomères cis-trans, pipéridinones...).

Nous avons donc préféré nous intéresser à la synthèse de produits de structure 99, présents sous une forme diastéréoisomère unique et dont l'azote pipéridinique est substitué. Nous n'avons recensé que peu de références sur la synthèse de tels composés. Les seules méthodes trouvées ont été établies par Golovin⁵⁸ pour les

composés 100 et par Hassner et Rai⁶⁰ pour 101. Quelques synthons potentiels ont également été synthétisés, comme le pyridinenitrile 102, mais nous avons préféré préparer directement les amino-alcools :



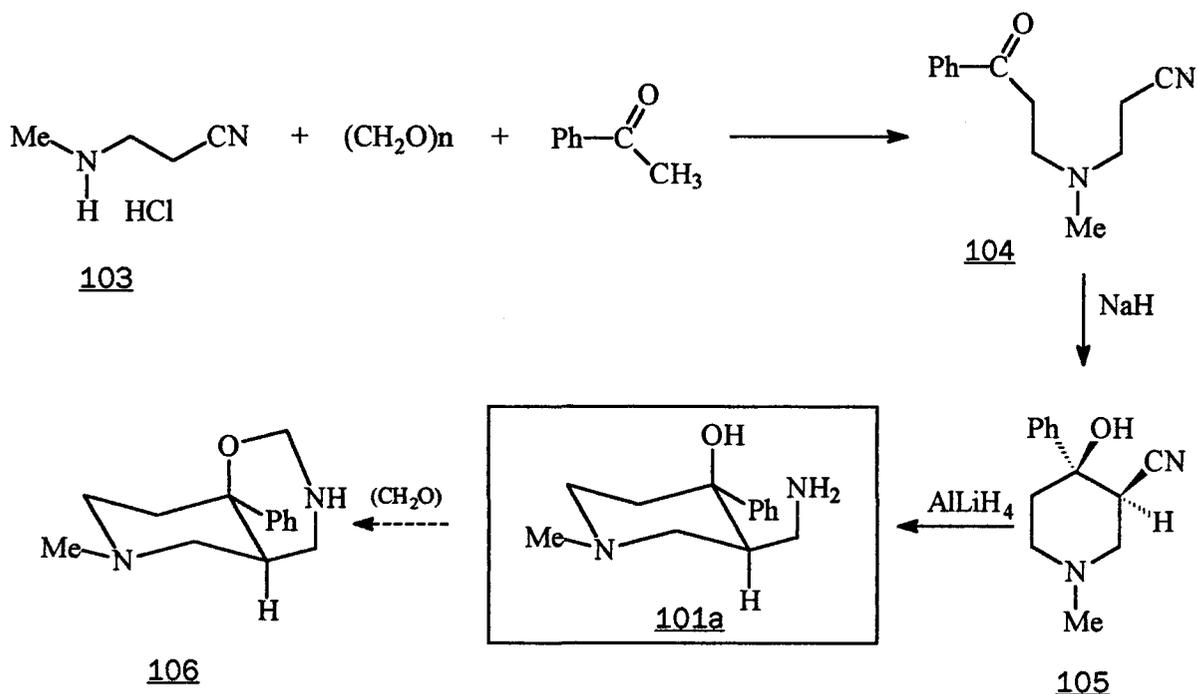
Le composé 101 présente l'avantage d'avoir l'azote protégé par un groupe tosylé (qui peut être retiré ultérieurement), ainsi que de posséder une structure fondamentale. Toutefois sa synthèse semble particulièrement fastidieuse, les réactifs étant peu accessibles, les rendements faibles, et les réactions se faisant sur de petites quantités (101 est obtenu par fraction d'environ 50 mg). De plus, les auteurs n'abordent pas le problème de la stéréochimie de 101. Deux diastéréoisomères peuvent en effet être obtenus à l'issue de la réduction finale :



Nous avons préféré préparer un composé basé sur la structure 100, dont la synthèse établie initialement pour obtenir des produits anesthésiques, aboutit à un seul isomère géométrique. De plus, ce type d' amino-alcool peut être condensé avec le formol

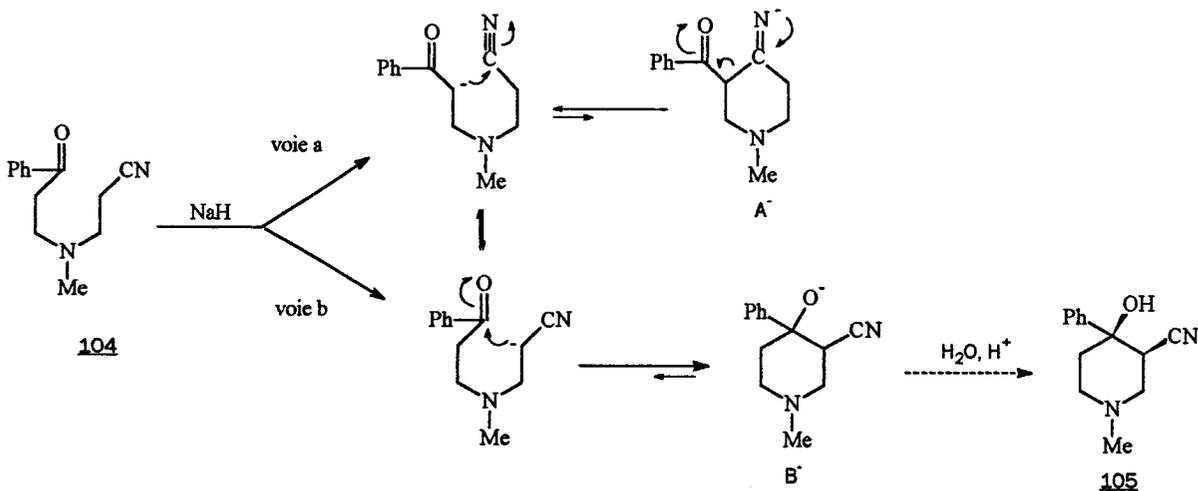
pour donner un produit de cyclisation (106) : la condensation avec les dichlorophosphates doit donc également permettre la cyclisation.

Nous avons préparé le 4-aminométhyl-4-phényl-1-méthylpipéridin-4-ol 100a, qui est le composé le plus accessible (réactifs communs, meilleurs rendements). La synthèse est décrite dans le schéma suivant :



Une réaction de type "Mannich" opposant le chlorhydrate de 3-(méthylamino)propanenitrile 103 à l'acétophénone⁶⁰ permet d'obtenir le 3-[N-méthyl-(3-phényl-3-oxo-propyl)amino]propanenitrile 104 avec un rendement de 79%.

La cyclisation de 104 par l'hydruure de sodium⁶¹ conduit ensuite à un seul isomère géométrique :



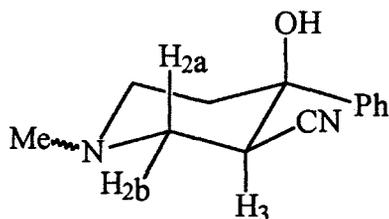
La comparaison des pKa de l'acétophénone (pKa=19) et du cyanométhyl (pKa=25) met en évidence qu'un hydrogène est plus acide en α d'un carbonyle qu'en α d'un nitrile. Le carbanion se fera donc préférentiellement selon la voie 'a' (A^-). Toutefois, la réaction se fait exclusivement à partir du carbanion formé par la voie 'b' (B^-), pour plusieurs raisons :

- Les carbonyles sont plus électrophiles que les nitriles et sont donc plus enclins aux réactions d'additions nucléophiles.
- Pour une réaction intramoléculaire, A^- réagit sur le carbone du nitrile pour donner un anion peu stable (azote chargé négativement) qui redonne l'anion initial.
- L'anion B^- est moins stable que A^- : il est donc a fortiori plus réactif.

Après hydrolyse, le composé 105 est isolé avec un rendement de 89%. Plusieurs observations permettent d'affirmer qu'un seul diastéréoisomère est obtenu :

- une seule tâche est observée en CCM.
- la plage de fusion est étroite (146-147 °C).
- le spectre RMN du carbone 13 n'est composé que de six raies.
- le spectre de RMN 1H est relativement bien résolu, malgré les nombreux couplages. Tous les massifs peuvent être clairement attribués.

Aussi, le spectre de résonance magnétique du proton permet d'établir que 105 est obtenu sous sa forme 'cis' (par rapport aux groupes OH et CN) :



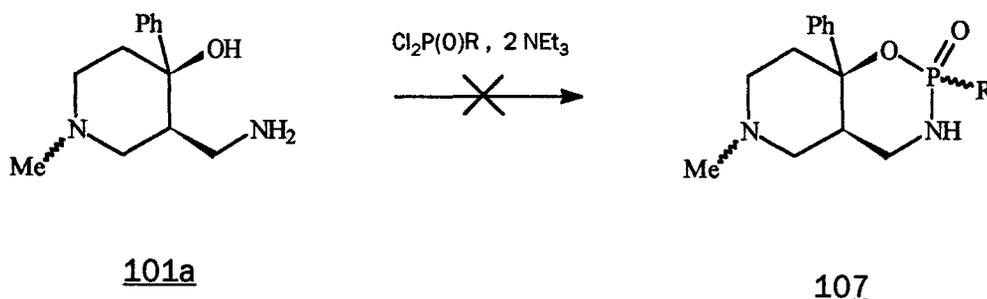
105 (cis)

Le signal correspondant au proton H₃ est facilement identifié, en raison de l'effet électro-attracteur du nitrile : Le proton H₃, fortement déblindé par rapports aux autres

protons pipéridiniques, donne un quadruplet à 3,3 ppm qui n'est pas recouvert par d'autres massifs. Ceci permet de mesurer les constantes de couplage avec les protons H_{2eq} et H_{2ax} ($J_1=4,3$ Hz et $J_2=11,2$ Hz). Si la valeur de J_1 peut résulter d'un couplage entre des protons axial et équatorial ($J_{th} = 2$ à 6 Hz) ou entre deux protons équatoriaux, ($J_{th} = 2$ à 5 Hz), la forte valeur de J_2 reflète un couplage entre deux protons axiaux ($J_{th} = 8$ à 13 Hz)^{62,41}. Nous pouvons donc déduire que le proton H₃ est en position axiale sur le cycle pipéridinique (le nitrile étant alors en position équatoriale). Aussi, en raison de facteurs stériques (et en absence d'autres contraintes particulières), un groupement phényle adopte une position équatoriale, que se soit sur une pipéridine ou sur un cyclohexane. Ceci nous permet donc de définir la structure de 105, qui correspond à l'isomère 'cis', comme représenté dans la figure précédente.

La fonction nitrile est ensuite réduite par l'hydruire de lithium et d'aluminium⁵⁹ pour donner le cis-méthyl-4-phényl-3-(aminométhyl)pipéridin-4-ol 101a avec un rendement de 54%.

Cet amino-alcool pipéridinique a ensuite été condensé sur le N,N-bis-(2-chloroéthyl)-dichlorophosphoramidate 91, en nous inspirant des nombreux modes opératoires établis pour la synthèse du cyclophosphamide ou de ses analogues. La réaction se fait communément avec un équivalent de dichlorophosphamide 91 et deux équivalents de triéthylamine, dans des solvants variés (éther, dioxane, benzène, dichlorométhane, acétate d'éthyle)^{63,7b,8,10}. La température est initialement maintenue vers 0°C, puis la réaction est poursuivie pendant deux à trois jours à température ambiante. Les isomères obtenus à l'issue de la réaction (avec, généralement, de bons rendements) sont ensuite séparés par chromatographie sur colonne de silice.



Les différents essais effectués à partir de 101 ne nous ont cependant pas permis d'isoler la 2-[di(2-chloroéthyl)amino]-perhydro-2λ⁵-pyrido[3,4-e]-[1,3,2]oxazaphosphinin-2-one 107. Après la séparation du précipité de chlorhydrate de triéthylamine, l'évaporation des solvants laisse un solide blanc, dont la masse est approximativement celle attendue : il n'y donc pas problème de solubilité comme pour les synthèses de certaines dioxaphosphininopyridines ou pyridoxazaphosphinines.

La chromatographie sur couche mince utilisée pour suivre l'évolution des réactions (éluant : éthanol/NH₄OH 10-1) ne permet de distinguer qu'un seul produit absorbant dans l'ultra-violet (254 nm). Toutefois les tentatives de purification par chromatographie sur colonne ne nous en aucun cas permis d'obtenir le composé 107 pur (plusieurs éluants ont été utilisés).

Le spectre de résonance magnétique du phosphore montre que plusieurs composés sont obtenus. Nous trouvons en effet un massif formé d'une dizaine de signaux (dont quatre intenses) aux environs de la valeur de déplacement chimique attendue (≈ 10 ppm), et deux pics de plus faible intensité vers 4 et 18 ppm. Les déplacements chimiques se rapportant aux principaux pics laissent penser qu'ils sont issus de phosphores de type diamide pouvant correspondre à des isomères du composé 107. Toutefois, seuls deux diastéréoisomères sont attendus, puisque nous partons d'un amino-alcool diastéréoisomériquement pur : au moins deux sous-produits se sont donc formés de manière importante.

Si le spectre de RMN ¹H n'est pas exploitable (massifs mal résolus), la RMN ¹³C montre également que plusieurs composés pipéridiniques sont obtenus. Nous n'obtenons donc pas uniquement les deux isomères prévus, comme c'est pourtant le cas avec les dérivés du cyclophosphamide.

Aussi, le spectre de masse du solide obtenu, exécuté en mode FAB positif, ne permet pas de détecter l'amino alcool 107. Les différents signaux obtenus peuvent en

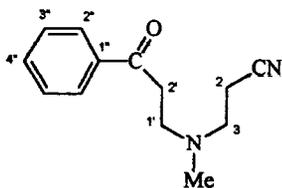
revanche être attribués à des formes dimères ($MH^+ : 626 \rightarrow \pi_2P(O)Mu$; $MH^+ : 829 \rightarrow \pi, MuP(O)-\pi-P(O)Mu, OH$, avec π correspondant au motif pipéridinique de 101).

L'azote pipéridinique est vraisemblablement responsable de la différence de comportement de 101 par rapport aux amino-alcools utilisés pour la synthèse de dérivés du cyclophosphamide. Ces derniers ne possèdent pas en effet de troisième centre nucléophile. Pour le composé 101, l'azote tertiaire peut engendrer des réactions parasites, par réaction sur le dichlorophosphamide 91. Aussi, la triéthylamine n'est peut être pas suffisamment basique pour empêcher la protonation de la pipéridine.

Des essais de condensation sur le 4-chloro-3-méthylphényl-dichlorophosphate 90 ou sur le dichlorophosphate de méthyle n'ont pas donné de meilleurs résultats. Nous avons donc été contraints d'abandonner la préparation des perhydro-pyridoxazaphosphininone.

3^{ème} Partie
Expérimentale



3-[N-méthyl-(3-phényl-3-oxo-propyl)amino]propanenitrile 104

Une solution de 75,8 g de chlorhydrate de 3-(méthylamino)propanenitrile (0,63 mol), de 105 g d'acétophénone (0,875 mol) et de 22 g de paraformaldéhyde (0,65 mol) dans 100 ml d'éthanol anhydre est portée à reflux pendant une heure et demi. Elle est ensuite refroidie à température ambiante, puis elle est acidifiée par 5 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%). L'éthanol est ensuite distillé sous pression réduite et le résidu est dissous dans 100 ml d'eau. La solution acide est extraite par de l'éther pour retirer les produits neutres (trois fois 100 ml), puis elle est neutralisée par une solution de soude. La base libérée est extraite à l'éther (trois fois 100 ml). Les phases étherées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées, pour donner 95 g de liquide jaune (0,44 mol).

Rendement : 70%

M = 216 g/mol

(C₁₃H₁₆N₂O)

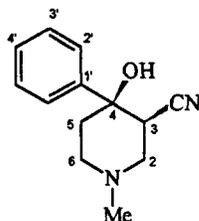
$n_D^{20} = 1,5320$

IR (film liquide avec fenêtres KBr) - ν (cm⁻¹) : 2240 (CN) ; 1680 ($\nu_{C=O}$) ; 1595, 1580 (ν_{C-C} Ph) ; 1445 ; 840 ; 785.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm) :

• ¹H : 7,95 (d, H_{2'}, J₂₋₃ = 5,0 Hz) ; 7,4-7,6 (m, H_{4'}, H_{3'}) ; 3,15 (t, H_{2'}, J_{2'-1'} = 7,0 Hz) ; 2,88 (t, H₂, J₂₋₃ = 7,0 Hz) ; 2,75 (t, H_{1'}) ; 2,49 (t, H₃) ; 2,33 (s, Me).

• ¹³C : 202,2 (C=O) ; 140,1 (C_{1'}) ; 136,4 (C_{4'}) ; 131,9 (C_{2'}) ; 131,3 (C_{3'}) ; 122,1 (CN) ; 56,2 (C_{1'}) ; 54,9 (C₃) ; 45,0 (Me) ; 39,9 (C_{2'}) ; 19,4 (C₂).

cis-4-hydroxy-1-méthyl-4-phénylpipéridin-3-nitrile 105

Une suspension de 12 g d'hydrure de sodium (0,50 mol) dans un mélange de 200 ml de toluène et de 200 ml d'éther sec est traitée par 0,5 g de nitrile 104 dans 2 ml de méthanol anhydre, puis 49,5 g de 104 (en tout : 0,25 mol) sont ajoutés par portions en agitant vigoureusement. Le mélange est ensuite chauffé 4 heures à reflux. Après réaction (suivie par CCM), la solution est refroidie à 0-5 °C ; 28 ml d'acide acétique glacial, puis 27 ml d'eau sont ensuite ajoutés goutte à goutte, et l'agitation est poursuivie pendant une heure. Le précipité est filtré et lavé par du toluène. La phase organique est séparée de la phase aqueuse et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu solide est recristallisé dans du toluène (32 g de cristaux blancs ; 0,15 mol).

Rendement : 60%

M = 216 g/mol

(C₁₃H₁₆N₂O)

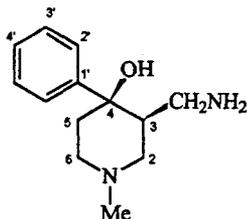
F : 146-147 °C (lit.⁶² : F=146-147 °C)

IR (pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 3660 (ν O-H...X) ; 3580 (ν O-H) ; 2260 (CN) ; 1605, 1495 (ν_{C-C} Ph) ; 1455 ; 1445 ; 1380 ; 765 ; 705.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm) :

• ¹H : 7,2-7,6 (m, Ph) ; 3,33 (dd, H₃, J_{3-2a} = 11,2 Hz ; J_{3-2e} = 4,3 Hz) ; 3,00 (dd, H_{2e}, J_{2e-2a} = -11,0 Hz) ; 2,9-2,6 (m, OH, H_{6e}, H_{2a}) ; 2,49 (td, H_{6a}, J_{6a-6e} = J_{6a-5a} = -11,8 Hz, J_{6a-5e} = 2,7 Hz) ; 2,33 (s, Me) ; 2,09 (ddd, H_{5a}, J_{5a-5e} = -14,1 Hz ; J_{3-2e} = 4,3 Hz) ; 1,81 (td, H_{5e}, J_{5e-6} = 2,7Hz).

• ¹³C : 144,5 (C_{1'}) ; 128,4 (C_{4'}) ; 128,1 (C_{3'}) ; 124,5 (C_{2'}) ; 118,4 (CN) ; 71,1 (C₄) ; 53,4 (C₂) ; 50,6 (C₆) ; 45,6 (Me) ; 39,9 (C₅) ; 38,6 (C₃).

cis-méthyl-4-phényl-3-(aminométhyl)pipéridin-4-ol **101a**

Dans un tricol d'un litre avec une atmosphère d'azote, une ampoule à addition, un réfrigérant et une agitation magnétique, 11,0 g du pyridinenitrile 105 (50 mmol) sont ajoutés par portion à une suspension de 6,65 g d'hydruure de lithium et d'aluminium (175 mmol) dans 500 ml d'éther sec. Le mélange est ensuite chauffé vers 40 °C pendant 6 heures. Une fois refroidi à l'aide d'un bain de glace, 60 ml d'eau sont ajoutés prudemment. Le précipité est filtré et lavé à l'éther, puis la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation, le solide est recristallisé dans un mélange de toluène et d'hexane (1:2) pour donner 4,5 g de cristaux incolores (20 mmol).

Rendement : 41%

M = 220 g/mol

(C₁₃H₂₀N₂O)

F : 108-109 °C (lit.⁵⁹ : F=108-110 °C)

IR (pastilles KBr) - ν (cm⁻¹) : 3340 (ν_{NH_2}) ; 3220, 3120 ($\nu_{\text{Y-H...X}}$) ; 1610, 1595, 1480 ($\nu_{\text{C-C}}$ Ph) ; 1455 ; 1430 ; 1195 ; 750 ; 695.

RMN (CDCl₃) - δ (ppm) :

• ¹H : 7,2-7,7 (m, Ph) ; 2,5-2,7 (m, CH₂, H_{2e}, H_{2a}, H_{6e}, H₆) ; 2,40 (s, Me) ; 1,9-2,1 (m, H₃, H_{5a}) ; 1,63 (td, H_{5e}, J_{5e-6} = 2,6 Hz) ; 1,5-1,0 (pic large, OH, NH₂, échangeable avec D₂O).

• ¹³C : 148,6 (C_{1'}) ; 128,1 (C_{3'}) ; 126,2 (C_{4'}) ; 125,0 (C_{2'}) ; 74,9 (C₄) ; 54,5 (C₂) ; 51,8 (C₆) ; 46,5 (Me) ; 43,4 (C₃) ; 41,6 (CH₂) ; 40,5 (C₅).

Conclusion

Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse d'hétérocycles fondamentaux nouveaux de type $[C_5N-C_3O_2P]$ et $[C_5N-C_3NOP]$ en effectuant la fusion du cycle pyridinique via un diol ou un aminoalcool, par condensation avec divers dichlorophosphates.

Pour accéder à ces hétérocycles, nous avons dans un premier temps synthétisé les ortho-(hydroxyméthyl)pyridinols où la fonction phénol est en position 2, 3 ou 4 sur le cycle pyridinique. Si parmi ces composés certains étaient connus, la mise au point de leur synthèse a été rendue nécessaire dans tous les cas afin de pouvoir disposer de quantités suffisantes de produits pour les réactions d'hétérocyclisation. La synthèse commode des 2- et 4-(aminométhyl)pyridin-3-ols a également été effectuée. Cette préparation a ensuite été étendue aux dérivés N-alkylés, au départ des 2- et 4-(hydroxyméthyl)pyridin-3-carbaldéhydes.

Si pour les composés ortho-hydroxyméthylés où la fonction phénol est portée en 3, la condensation avec les dichlorophosphates est réalisée sans problème et conduit aux hétérocycles fondamentaux de type "4H-2 λ^5 -[1,3,2]dioxaphosphinino[m,n-x]pyridine", (avec «m,n-x» = «4,5-c» ou «5,4-b»), l'équilibre tautomérique des composés où la fonction phénol est en position 2 ou 4 sur le cycle pyridinique ne permet pas d'accéder aux dérivés recherchés. L'hydroxyle est alors bloqué sous la forme pyridinone. Ce manque de réactivité associé à la faible solubilité et à la fragilité des composés obtenus peut être avancé pour expliquer ces échecs. L'instabilité a également été montrée pour la plupart des composés synthétisés.

La préparation de plusieurs composés basés sur les hétérocycles de type "3,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido["x,y"-e][1,3,2]oxazaphosphinine" (avec «x,y» = «2,3» ou «4,3») a été réalisée au départ des 2- et 4-(aminométhyl)pyridin-3-ols. Ceux-ci comportent différents

substituants sur l'atome de phosphore (OMe, OPh, OAr, Mu) ainsi que sur l'atome d'azote (H, CH₂Ph).

L'hydrogénation catalytique de certains de ces dérivés n'a pas permis d'accéder directement aux composés perhydrogénés, par suite de l'hydrogénolyse du cycle dioxaphosphoré qui conduit à des mélanges complexes difficilement séparables. De même, Nous avons montré que l'utilisation des composés de type « pipéridine », comme le *cis*-1-méthyl-4-phényl-3-(aminométhyl)pipéridin-4-ol, ne permet pas, là non plus, d'accéder aux composés recherchés, ceci malgré toutes les tentatives réalisées.

Toutefois, la mise au point commode des synthons de départ et, pour certains d'entre eux, leur condensation avec différents dichlorophosphates, montre qu'il est possible d'accéder aux structures analogues de la 2-méthoxy-4*H*-2λ⁵-1,3,2-benzodioxaphosphinin-2-one déjà décrite (Salioxon). Les activités biologiques potentielles de ces composés étant modulées par la nature de l'hétérocycle ainsi que par les différents substituants portés par les cycles pyridinique et/ou dioxaphosphoré ou oxazaphosphoré, ce travail a permis d'enrichir à la série pyridinique les condensations précédemment réalisées en série benzénique et de cerner les différents paramètres de réactions.

Signalons que ces recherches ont fait l'objet de deux publications :

- "Syntheses of ortho-(hydroxymethyl)pyridinols and dioxaphosphorino[m,n-x]pyridines " :

F. Leroy, M. Bigan, P. Desprès, D. Blondeau, *Synthetic Communications*, 1996, vol. 26, N°12, p 2257-2973.

- "Syntheses of ortho-(aminomethyl)pyridinols and oxazaphosphorino[m,n-x]pyridines " :

F. Leroy, M. Bigan, D. Blondeau, *Synthetic Communications*, 1997, vol. 27, N°17, p 2899-2916.

Annexes

1) Annexe 1 : Nomenclature

La nomenclature utilisée dans cet ouvrage découle des règles établies par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Celles-ci sont résumées dans le volume 1 du traité pharmaceutique édité par l'AFET¹¹, qui nous a servi de référence. Nous rappelons ici les règles principales utilisées pour nommer nos composés :

1) distinguer le groupe principal, parmi les fonctions classées dans l'ordre croissant de priorité dans le tableau suivant :

acide	cétone
anhydride	alcool
ester	thiol
amide	amine
nitriles	imine
aldéhyde	éther

2) localiser l'unité structurale (USF : squelette sur lequel est branché le groupe principal).

3) donner un nom au composé fondamental.

4) substituer les radicaux aux hydrogènes de l'USF.

5) placer en préfixe les noms classés par ordre alphabétique.

Pour le cas particulier des hétérocycles, nous développons l'exemple des composés **88a** et **58** :



1) groupe fondamental : "one"

2) éclater l'USF en cycles plus simples (ayant le maximum de doubles liaisons) :



pyridine

A



1,3,2-dioxaphosphinine

B



1,3,2-oxazaphosphinine

B'

3) distinguer le constituant fondamental (CF) du constituant adjacent (CA) :

choix du CF : - azoté => A pour **58**.

- ayant le plus grand nombre d'hétéroéléments => B' pour **88a**.

Rq : malgré l'analogie structurale de **58** et de **88a**, les noms de ces composés seront donc construits différemment.

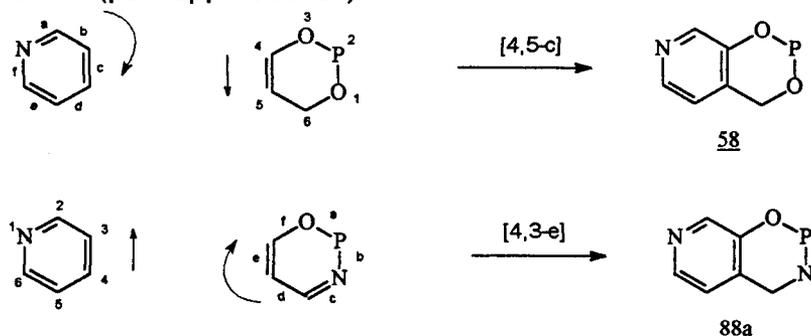
Le nom du CF est celui du cycle possédant le maximum d'insaturations (**58** : pyridine ; **88a** : dioxaphosphinine).

Le nom du CA est celui du radical, terminé par 'o' (88a : pyrido ; 58 : dioxaphosphinino).

4) pour nommer l'USF, on place le nom du CA avant celui du CF, en les séparant par la position de fusion de cycles qui sont indexés de la manière suivante :

- pour CF : "a,b,c.." suivant le sens de sa numérotation.
- pour CA : la numérotation propre est conservée.

La jonction se fait avec les indices les plus faibles possibles. Elle exprime également la direction de la fusion (par rapport au CF) :

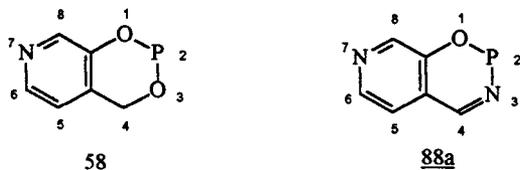


5) numérotation :

elles s'effectue dans le sens des aiguilles d'une montre, à partir de la structure correctement positionnée :

- mettre le plus grand nombre de cycle sur une ligne horizontale.
- le n°1 - appartient au cycle le plus à droite
 - correspond à un hétéroatome suivant l'ordre O > N > P.
 - donne les indices les plus faibles aux hétéroatomes.

L'USF est prise en prenant le maximum de double liaisons non cumulées.



6) Pour indiquer que le phosphore n'est pas au degré d'oxydation de référence (P III), le préfixe λ^5 est rajouté dans le nom de l'USF.

7) Pour indiquer qu'un sommet n'est pas saturé, et qu'un choix est possible, on ajoute les préfixes 1H, 2H,... en lui donnant la valeur minimale. (pour 58, on peut avoir l'hydrogène sur le cycle pyridinique => 4H. pour 88a, l'hydrogène peut être placé pratiquement n'importe où => 2H).

8) placer les hydrogènes indiqués : pour 88a, il faut ajouter deux hydrogènes en 3 et 4 : on ajoute donc le préfixe 3,4-dihydro.

9) le nom des composés est alors formé en ajoutant le GP en suffixe et les substituants (avec leur position) en préfixe :

58 : 2-méthoxy-4H-2 λ^5 -1,3,2-dioxaphosphinino[4,5-c]pyridin-2-one

88a : 2-méthoxy-1,4-dihydro-2H-2 λ^5 -pyrido[4,3-e][1,3,2]-oxazaphosphinin-2-one.

2) Annexe 2 : Analyse des spectres de type "ABX"

Les protons méthyléniques des dioxaphosphinopyridines et des pyridoxazaphosphinines forment avec le phosphore un système de spins de type "ABX". Les fréquences de résonance (ν_a , ν_b) et les constantes de couplage (J_{ab} , J_{ax} , J_{bx}) ont été calculées à partir du spectre de RMN ^1H , en nous inspirant des ouvrages de Mathisson⁶³ et de Günther⁶⁴.

La partie 'AB' donne théoriquement un massif qui peut se décomposer en deux quadruplets symétriques (spectres partiels $Sp_{(I)}$ et $Sp_{(II)}$). Il est cependant fréquent d'observer un nombre moins important de raies en raison de recouvrements, ou d'un effet 'AB' important ($\nu_0 \cdot \Delta\delta / J \ll 10$) engendrant des pics de faible intensité. Il faut alors recourir à des approximations en déduisant les fréquences manquantes d'après les constantes de couplage calculées à partir des raies présentes.

Les quadruplets sont distingués en comparant les intensités relatives et les séparations entre les différentes raies. Celles-ci sont indexées de façon à remplir les conditions suivantes :

- $|f_1 - f_3| = |f_5 - f_7| = |f_2 - f_4| = |f_6 - f_8| = J_{ab}$ (f_n : fréquence de la raie n)
- $I_1 \approx I_7$; $I_3 \approx I_5$; $I_2 \approx I_8$; $I_4 \approx I_6$ (I_n : intensité de la raie n)
- $f_1 < f_2$

Les deux spectres, composés des raies 1,3,5,7 pour $Sp_{(I)}$ et des raies 2,4,6,8 pour $Sp_{(II)}$, sont ensuite analysés séparément comme pour des systèmes de spins de type AB_2 .

Nous aurons pour le spectre $Sp_{(I)}$:

- $C(I) = (f_1 - f_5)/2 = (f_3 - f_7)/2$
- $\nu(I) = (4 \cdot C^2 - J^2)^{1/2}$
- $Z(I) = (f_1 + f_7)/2 = (f_3 + f_5)/2$
- $\nu_a^*(I) = Z(I) - \nu(I)/2$; $\nu_b^*(I) = Z(I) + \nu(I)/2$

A partir des fréquences effectives de Larmor ν_a^* et ν_b^* obtenues pour chaque spectre partiel, nous pouvons calculer les fréquences de résonance réelles ν_a et ν_b , ainsi que les constantes de couplage J_{ax} et J_{bx} . Ces valeurs sont déduites des équations suivantes :

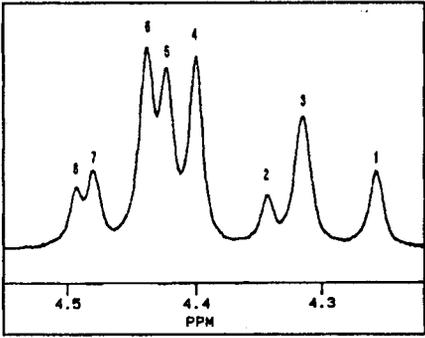
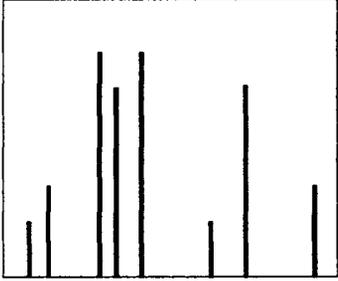
$$\begin{aligned}
 - \quad v_a^* &= v_a \pm J_{ax}/2 & ; & & v_b^* &= v_b \pm J_{bx}/2 \\
 \text{d'où : } v_a &= [v_a(I) + v_a(II)]/2 & ; & & v_b &= [v_b(I) + v_b(II)]/2 \\
 J_{ax} &= v_a(I) - v_a(II) & ; & & J_{bx} &= v_b(I) - v_b(II)
 \end{aligned}$$

La validité des solutions peut être vérifiée en traçant un diagramme représentant les intensités en fonction des fréquences (nous avons utilisé le tableur "Microsoft Excel"). Les intensités relatives et les fréquences théoriques sont calculées d'après les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
 - \quad v_{ab} &= (v_a + v_b)/2 \\
 - \quad F(I) &= [\arcsin[J_{ab}/(2C(I))]]/2 & ; & & F(II) &= [\arcsin[J_{ab}/(2C(II))]]/2
 \end{aligned}$$

N°	noyau	Fréquence	Int. Rel.
1	B	$v_{ab} + (-2J_{ab}-J_{ax}-J_{bx})/4 - C(I)$	$1 - \sin(2F(I))$
2	B	$v_{ab} + (-2J_{ab}+J_{ax}+J_{bx})/4 - C(II)$	$1 - \sin(2F(II))$
3	B	$v_{ab} + (+2J_{ab}-J_{ax}-J_{bx})/4 - C(I)$	$1 + \sin(2F(I))$
4	B	$v_{ab} + (+2J_{ab}+J_{ax}+J_{bx})/4 - C(II)$	$1 + \sin(2F(II))$
5	A	$v_{ab} + (-2J_{ab}-J_{ax}-J_{bx})/4 + C(I)$	$1 + \sin(2F(I))$
6	A	$v_{ab} + (-2J_{ab}+J_{ax}+J_{bx})/4 + C(II)$	$1 + \sin(2F(II))$
7	A	$v_{ab} + (+2J_{ab}-J_{ax}-J_{bx})/4 + C(I)$	$1 - \sin(2F(I))$
8	A	$v_{ab} + (+2J_{ab}+J_{ax}+J_{bx})/4 + C(II)$	$1 - \sin(2F(II))$
9	X	$v_x - (J_{ax}+J_{bx})/2$	1
10	X	$v_x + C(II) - C(I)$	$\cos^2(C(I)-C(II))$
11	X	$v_x - C(II) + C(I)$	$\cos^2(C(I)-C(II))$
12	X	$v_x + (J_{ax}+J_{bx})/2$	1
13	X (comb.)	$v_x - C(II) - C(I)$	$\sin^2(C(I)-C(II))$
14	X (comb.)	$v_x + C(II) + C(I)$	$\sin^2(C(I)-C(II))$

La solution correcte peut être déterminée en étudiant la partie 'X', qui correspondra dans notre cas au spectre de RMN ^{31}P . Toutefois, pour tous les composés synthétisés, seule l'une des deux solutions obtenues est acceptable (l'autre propose des valeurs trop élevées et/ou de signe contraire à la théorie). Ceci nous permet d'éviter l'étude du spectre de résonance du phosphore couplé au proton. Le spectre du composé **87c** (avec irradiation sélective du proton sur l'azote) permet d'illustrer cette méthode d'analyse :

<p>fréquences :</p> <table border="0"> <tr><td>1278,21</td><td>1</td></tr> <tr><td>1295,29</td><td>3</td></tr> <tr><td>1303,78</td><td>2</td></tr> <tr><td>1330,84</td><td>4</td></tr> <tr><td>1337,46</td><td>5</td></tr> <tr><td>1331,75</td><td>6</td></tr> <tr><td>1344,52</td><td>7</td></tr> <tr><td>1348,64</td><td>8</td></tr> </table>	1278,21	1	1295,29	3	1303,78	2	1330,84	4	1337,46	5	1331,75	6	1344,52	7	1348,64	8	 <p>spectre expérimental (DMSO-d⁶)</p>
1278,21	1																
1295,29	3																
1303,78	2																
1330,84	4																
1337,46	5																
1331,75	6																
1344,52	7																
1348,64	8																
<p>Solutions :</p> <table border="0"> <tr> <td>1 :</td> <td>2 :</td> </tr> <tr> <td>va = 1336 Hz</td> <td>va = 1347 Hz</td> </tr> <tr> <td>vb = 1302 Hz</td> <td>vb = 1291 Hz</td> </tr> <tr> <td>Jab = 17,0 Hz</td> <td>Jab = 17,0 Hz</td> </tr> <tr> <td>Jax = 26,9 Hz</td> <td>Jax = 49,3 Hz</td> </tr> <tr> <td>JbX = 2,8 Hz</td> <td>JbX = -19,3 Hz</td> </tr> </table>	1 :	2 :	va = 1336 Hz	va = 1347 Hz	vb = 1302 Hz	vb = 1291 Hz	Jab = 17,0 Hz	Jab = 17,0 Hz	Jax = 26,9 Hz	Jax = 49,3 Hz	JbX = 2,8 Hz	JbX = -19,3 Hz	 <p>spectre calculé pour la solution 1 (Excel)</p>				
1 :	2 :																
va = 1336 Hz	va = 1347 Hz																
vb = 1302 Hz	vb = 1291 Hz																
Jab = 17,0 Hz	Jab = 17,0 Hz																
Jax = 26,9 Hz	Jax = 49,3 Hz																
JbX = 2,8 Hz	JbX = -19,3 Hz																

3) Annexe 3 : Abréviations utilisées

Me :	méthyle
Et :	éthyle
Ph :	phényle
Ar :	aryle (pour nos composés : 4-chloro-3-méthylphényle)
Bz :	benzyle
DMF :	diméthylformamide
DMSO-d ⁶ :	diméthylsulfoxyde hexadeutééré
CDCl ₃ :	chloroforme deutéré
D ₂ O :	deutérium
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
DEPT :	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
s :	singulet
d :	doublet
dd :	doublet dédoublé
t :	triplet
td :	triplet dédoublé
q :	quadruplet
m :	multiplet
ppm :	partie par million
F :	point de fusion
Eb x :	point d'ébullition à x mm Hg.
n _D ²⁰ :	indice de réfraction (à 20 °C)
M :	masse molaire
Lit. :	littérature
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
Rf :	front de résolution
UV :	Ultra violet
IR :	infrarouge

Bibliographie

Bibliographie

-
1. Mann F. G., "The Heterocyclic Derivatives of Phosphorus, Arsenic, Antimony and Bismuth", *Heterocyclic compounds*, second edition, Wiley Interscience, 1970, 307.
 2. a) Eto M., Kinoshita Y., Kato T. and Oshima Y., *Nature* (London), 1963, 200, 171.
b) Eto M., Kinoshita Y., Kato T. and Oshima Y., *Agr. Biol. Chem.* (Tokyo), 1963, 27, 789.
 3. a) Hirashima A., Ueno R., Oyama K., Koga H., Eto M., *Agr. Biol. Chem.* (Tokyo), 1990, 54, 1313.
b) Wu S.-Y., Hirashima A., Eto M., *Agr. Biol. Chem.*, 1989, 53, 157.
 4. Pillon D. and Ducret J. (PEPRO), *Ger. Offen.*, 1973, 2.251.035 (*Chem. Abstr.*, 1973, 79, 18769y).
 5. Ruefenacht, Kurt (CIBA-GEIGY), *Ger. Offen.*, 1971, 2.259.953 (*Chem. Abstr.*, 1973, 79, 53382p).
 6. Yoshikawa H., Fuchigami K., Shono T., *J. Pesticide Sci.*, 1986, 11, 631.
 7. a) Naïdu M. S. R., Naga Raju C., *Indian J. Chem.*, 1988, 27b, 88.
b) Naïdu M. S. R., Prasad M. V. S. R., *J. Indian Chem. Soc.*, 1992, 69, 686.
c) Naïdu M. S. R., Naga Raju C., *Magn. Reson. Chem.*, 1990, 28, 908.
 8. a) Lundeman M., Zon G., *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 1251.
b) Zon G. Lundeman M., *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72, 687.
 9. Stec W. J., "Cyclophosphamide and its congeners", *Organophosphorus Chemistry*, 1982, 13, 145.
 10. Lilo B., Moreau M., Bouchu D., *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 887.
 11. Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique, "Denomination Chimique", *Traité de Chimie Thérapeutique*, 1, Editions Médicales Internationales, Tec & Doc Lavoisier.
 12. Heinert D., Martell A. E., *Tetrahedron*, 1958, 3, 49.
 13. Abramovitch R. A., "Pyridine and derivatives", *Heterocyclic Compounds*, Klingsberg, Interscience Publishers, 1974, 14, a) : 816 ; b) : 731.

-
14. Déjardin J.V., Lapière C.L., *Bull. Soc. Chim. France*, 1978, 2, 75.
 15. Kato T., Kitagawa T., *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 559e.
 16. Brown E.V., "Pyridine and derivatives", *Heterocyclic Compounds*, Klingsberg, Interscience Publishers, 1964, 4, p92
 17. Smirnov L. D., *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 1963, 752 (Chem. Abstr., 1963, 59, 7474).
 18. O'Leary M., Payne R., *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 773.
 19. Katritzky A. R., Lagagowski J. M., "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", *Org. Chem.*, 1971, 19, a) 362 ; b)232.
 20. a) Mariella P., Havlik A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 1915.
b) Mariella P., Belcher P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2616.
 21. Murakami Y., Sunamoto J., Kinuwaki S., Honda H., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1973, 46, 2187.
 22. a) Sliwa H., *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, II, 631.
b) Delaunay L., *Thèse USTL Lille, décembre 1976*, 53
 23. Furniss B. S., Hannaford A. J., Smith P.W. G., Tatchell A. R., "Vogel's : Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition, 1989, p988-989 et p1254-1256.
 24. Bhatt M. V., Kulkarni S. U., "Cleavage of Ethers", Georg Thieme Verlag, 1983, 249.
 25. Ulbricht T., *J. Chem. Soc.*, 1961, 3345.
 26. Jung M., Lyster M., *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3761.
 27. Heyl D., Luz E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 3430.
 28. Marsais F., Trécourt F., Bréant P., Quéguiner, *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, 25, 81.
 29. Huffman K. R., Schaefer F. C., *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 551.
 30. Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, 1985, p47.
 31. Ross W., *J. Chem. Soc., C*, 1966, 1816.
 32. Taylor E.C., Crovetti A. J., *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 1633.
 33. Taylor E. C., Crovetti J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 214.
 34. Taylor E.C., Driscoll J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 3141.
 35. Herz W., Murty D. K. R., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 122.

-
36. Kalatzis E., *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1977, 1830.
37. Mather J., Browne A., *Chem Abstr.*, 1962, 58, 89172h.
38. Kampe W., *Chem. Ber.*, 1965, 98, 1031.
39. Malcolm R. B., Hall L. D., *Can. J. Chem.*, 1972, 50, 2092.
40. Bentrude W.G. , Hargis J. H., *Chem. Com.*, 1969, 1113.
41. Pretsch, Clerc, Seibl, Simon, "*Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*", Springer-Verlag, Second Edition, 1989.
42. Mavel G., *Colloque international C.N.R.S., "Composés Organophosphorés"*, 1969, 131.
43. Thomas L. C., "*Interpretation of the Infrared Spectra of Organophosphorus Compounds*", Heyden, 1974.
44. Bernstein J., *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 7148.
45. Vorbruggen H, Krolikiewicz K., *Synthesis*, 1983, 316.
46. Augustine R. L., "*Catalytic Hydrogenation*", 1965, a) : 97 ; b) : 104.
47. a) Pfeuffer T., Ehrlich J., *Biochemistry*, 1972, 11, 2125.
b) Matsumoto S., Karube Y., Matsushima Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, 23, 1819.
c) Ikawa M., Snell E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 637.
48. Ayling J. E., Snell E. E., *Biochemistry*, 1968, 7, 1626.
49. Rokach J., Girard Y., *J. Heterocyclic Chem.*, 1978, 15, 683.
50. La Mattina J. L., Taylor R. L., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4179.
51. Hartung W., Simonof R., "*Organic Reactions*", 1967, 7, 263.
52. Stempel A., Aeschlimann J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3323.
53. Blanchard M., Fosset B., "*Chimie Organique Expérimentale*", 1987, 219.
54. Naïdu M. S. R., Devendranath Reddy C., *Indian J. Chem.*, 1974, 12, 349.
55. Gorenstein D., Rowell R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 4925.
56. Schmidt B, Wei-Ci T., Eisenbrand G., *Mag. Reson. Chem.*, 1992, 30, 1224.
57. a) Crabb T. A., Newton R. F., *Tetrahedron*, 1968, 24, 1197.
b) Zymalkowski F., Koppe F., *Arch. Pharm.*, 1961, 294, 453.
c) Himelgein N., Rylander P, *Chem. Abstr.*, 1967, 69, 43806j.



-
58. Barnes R. A., "Pyridine and Derivatives", *Heterocyclic Compounds*, Klingsberg, Interscience Publishers, 1960, 1, p48.
59. Golovin E. T., Nikiforova A. P., Unkovskii B. V., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1978, 10, 1363.
60. Hassner A., Rai L., *Heterocycles*, 1990, 30, 817.
61. Golovin E.T., Badosov E. P., Nikiforova A. P., Unkovskii B.V., *Zh. Organ. Khim.*, 1974, 10, 706.
62. Golovin E.T., Badosov E. P., Nikiforova A. P., Khasirdzahev, Unkovskii B.V, *Zh. Organ. Khim.*, 1974, 10, 1265.
63. a) Ludeman S. M., Zon G., Egan W., *J. Med. Chem.*, 1979, 22, 151.
b) Kinas R., Stec W., *J. Org. Chem.*, 1979, 42, 1650.
c) Bajwa G., Bentrude W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 6385.
64. Banwell C.N., "Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists", Edited by D.W. Mathieson, 1967, 85.
65. Günther H., "La spectroscopie de RMN", Editions Masson, 1994, 171.

