

50376  
1991  
270

N° d'ordre : 832



67 882

50376  
1991  
270

THESE

présentée à l'

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DE LILLE - FLANDRES - ARTOIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Muriel DOISE

SYNTHESE D'OXAZOLO ET  
D'IMIDAZO [m, n - x] PYRIDINES,  
PYRIMIDINES ET PYRAZINES.

*Soutenu le 13 Décembre 1991 devant la commission d'examen*

MM. H. SLIWA, Président  
J. BROCARD, Rapporteur  
C. SERGHERAERT, Rapporteur  
J. C. DECHAUX, Examineur  
D. BLONDEAU, Examineur

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois sous la direction de Monsieur SLIWA. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et de l'aide qu'il m'a apporté dans la réalisation de ce travail. Je le remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury.

Je suis très reconnaissante à Monsieur SERGHERAERT, Professeur à l'Université de Pharmacie (Lille II) d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur BROCARD, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois a accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Ma gratitude va également à Monsieur DECHAUX, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois qui m'a fait l'honneur d'examiner ce document et de faire partie de ce Jury.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur BLONDEAU, Maître de Conférences à l'Université de Lille Flandres Artois pour m'avoir guidé dans ce travail et avoir su me faire profiter de son expérience et de ses connaissances qui m'ont permis de le mener à bien.

Je tiens à remercier Madame SAINLEGER qui a participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

enfin je remercie les membres de l'équipe du laboratoire et notamment Madame RICART qui a réalisé la dactylographie de cette thèse.

# S O M M A I R E

-----

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE D'OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES ET D'OXAZOLO (4,5-d)PYRIMIDINES.....	7
I. NOMENCLATURE.....	7
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	8
III. METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE.....	12
IV. SYNTHÈSE DES OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES.....	14
A. Synthèse des réactifs de cyclisations.....	14
1. Synthèse de l'acétimide d'éthyle.....	14
2. Synthèse de l'acétimide de thiobenzyle.....	14
B. Synthèse des oxazolo(4,5-b)Pyridines.....	15
1. A partir des orthoesters.....	15
a) Synthèse de l'oxazolo(4,5-b)pyridine.....	15
b) Synthèse de la série oxazolo(4,5-b)pyridine.....	15
2. A partir des thioimides.....	16
V. SYNTHÈSE DES OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINES.....	18
A. Synthèse de l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine.....	18
B. Synthèse de l'oxazolo(4,5-d)pyrimidine et la méthyl-2 oxazolo(4,5-d)pyrimidine.....	19
VI. SYNTHÈSE DES OXAZOLO(4,5-b)PYRAZINES.....	20
A. Synthèse de l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine.....	21
B. Etude structurale.....	22
VII. ETUDE STRUCTURALE.....	22
A. Infrarouge.....	22
B. RMN <sup>1</sup> H.....	25
C. RMN <sup>13</sup> C.....	28
D. Spectrométrie de Masse.....	31

VIII. CONCLUSION.....	34
-----------------------	----

DEUXIEME PARTIE : PREPARATION DES DIPHENOLS EN SERIE DIHYDROXY-3,8 IMIDAZO (1,2-a)PYRIDINES ET PYRAZINES.....	35
--	----

I. NOMENCLATURE.....	37
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	38
III. METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	44
IV. SYNTHESE D'ALCOXY-8 HYDROXY-3 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES.....	46
A. Synthèse de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine .....	46
1. Méthode Nedenskov.....	46
2. Catalyse à transfert de Phase.....	47
B. Synthèse des glyoxals.....	48
1. Synthèse du parachlorophénylglyoxal.....	48
2. Synthèse du paranitrophénylglyoxal.....	49
C. Synthèse de la benzyloxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo (1,2-a)Pyridine.....	49
D. Synthèse de la benzyloxy-8 hydroxy-3 parachlorophényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine et de la benzyloxy-8 hydroxy-3 paranitrophényl-2 imidazo(1,2-a)pyridines.....	51
E. Synthèse de la benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine.....	51
F. Obtention des phénols libres.....	52
V. SYNTHESE DES NITRO-5 et-8 HYDROXY-3 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES....	53
VI. ETUDE STRUCTURALE .....	55
A. Infrarouge.....	55
B. Ultraviolet.....	56
C. RMN <sup>1</sup> H.....	67
D. RMN <sup>13</sup> C.....	72
E. Spectrométrie de masse.....	72

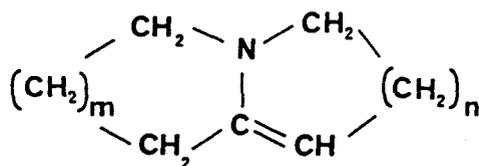
VII.	SYNTHÈSE D'HYDROXY-8 ET D'ALCOXY-8 HYDROXY-3 IMIDAZO (1,2-c)PYRIMIDINES et (1,2-a)PYRAZINES.....	77
A.	Synthèse de la benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 et phényl-2 imidazo(1,2-c)pyrimidines.....	77
B.	Synthèse de la méthoxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 et phényl-2 imidazo(1,2-a)pyrazines et de diphénols correspondants.....	77
VIII.	ETUDE STRUCTURALE.....	79
A.	IR.....	80
B.	UV.....	81
C.	RMN <sup>1</sup> H.....	86
D.	RMN <sup>13</sup> C.....	86
E.	Spectrométrie de Masse.....	91
IX.	CONCLUSION.....	91

TROISIÈME PARTIE : SYNTHÈSE DES N-(PYRIDYL-2) $\alpha$ -AMINOESTERS ET $\alpha$ -AMINOACIDES.....	93
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	95
II. MÉTHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE.....	98
III. SYNTHÈSE DES N-(HYDROXY-3 PYRIDYL-2) $\alpha$ -AMINOACIDES.....	99
Synthèse du N-(benzyloxy-3 pyridyl-2) $\alpha$ -glycinate, alaninate et phénylglycinate de méthyle.....	102
IV. ESSAIS DE PRÉPARATION DES N-(BENZYLOXY-5 PYRIMIDYL-4) ET DES N-(METHOXY-3 PYRAZINYL-2) $\alpha$ -GLYCINATE, ALANINATE ET PHENYLGLYCINATE DE METHYLE.....	103
Synthèse des N-(nitro-3 pyridyl-2) et N-(nitro-5 pyridyl-2) $\alpha$ -glycinate alaninate et phénylglycinate de méthyle.....	103
V. OBTENTION DES AMINOACIDES.....	104

VI. ETUDE STRUCTURALE.....	105
A. IR.....	105
B. UV.....	105
C. RMN <sup>1</sup> H.....	111
D. RMN <sup>13</sup> C.....	117
E. Spectrométrie de Masse.....	123
VII. CONCLUSION.....	130
CONCLUSION GENERALE.....	131
PARTIE EXPERIMENTALE.....	135
BIBLIOGRAPHIE.....	175

## I N T R O D U C T I O N

Les hétérocycles à azote ponté ont fait l'objet de nombreuses études notamment ceux dérivant de l'accolement d'un cycle à 6 chaînons avec un cycle pentagonal ou hexagonal, ces cycles comportant un ou plusieurs atomes d'azote.



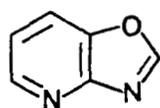
$$m = 2 \quad n = 2 ; \quad m = 2 \quad n = 1$$

Ceux-ci s'obtiennent généralement en faisant réagir soit une amino-2 ou hydrazino-2 méthyl-3 azine avec un réactif tel qu'un composé  $\alpha$ -dicarboxylé ou carbonylé  $\alpha$ -halogéné, un orthoester, un imidate ou un thioimidate, ou encore un  $\beta$ -cétoster suivant la nature du cycle recherché et la fonctionnalisation désirée. Plus particulièrement, si l'on souhaite préparer des phénols dérivés de ce type d'hétérocycle il convient de partir d'une azine portant un groupe hydroxyle protégé de manière à éviter sa réaction avec les réactifs précédents. C'est ainsi que nous avons pu obtenir au laboratoire un ensemble de nouveaux phénols hétérocycliques comme l'hydroxy-6 et -8 indolizine, l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine, l'hydroxy-8 triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidine l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a), pyrimido(1,6-a) et pyrazino (1,2-a)pyrimidine one-4.

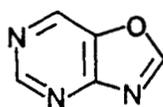
Il nous a paru intéressant, puisque celles-ci n'avaient pas fait l'objet de beaucoup d'études, d'examiner les réactions suivantes :

- condensation d'une amino azine comportant une fonction phénol libre avec les orthoesters, imidates et thioimidates.
- condensation d'une orthohydroxy amino azine dont la fonction phénol est protégée sous forme d'un éther benzylique ou méthylique avec des composés  $\alpha$ -dicarboxylés.

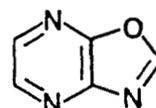
Dans le 1er cas la réaction réalisée devrait nous conduire de manière simple à un ensemble de composés nouveaux ou très peu représentés à savoir les oxazolo(4,5-b)pyridines, (4,5-d)pyrimidines et (4,5-b)pyrazines dont les hétérocycles fondamentaux 1, 2 et 3 étaient inconnus.



1

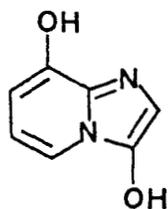


2

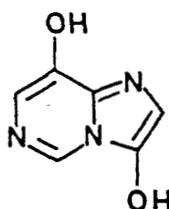


3

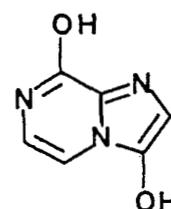
Dans le second cas cette condensation devrait permettre d'obtenir des diphénoles en série imidazo(1,2-a)pyridine, (1,2-c)pyrimidine et (1,2-a)pyrazines 4, 5 et 6.



4

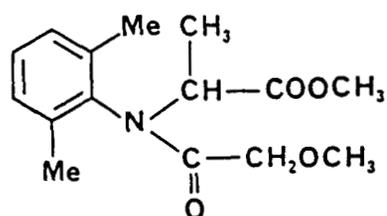


5



6

De tels composés nous ont paru intéressants à divers titres. Sur le plan de leurs propriétés physicochimiques on peut s'attendre à des tautoméries par suite des interactions possibles entre les groupes fonctionnels hydroxyle et les atomes d'azote hétérocycliques, ces derniers faisant également entrevoir des propriétés complexantes ou chélatantes pour ces diphénoles. Enfin on peut envisager l'accès, par ouverture du cycle imidazole à des  $\alpha$ -amino acides dans lesquels l'azote serait substitué par un groupe hétéroaryle fonctionnalisé. Outre l'intérêt que peuvent présenter de tels acides aminés pour la synthèse de peptides marqués ou modifiés on peut également en escompter une activité biologique à en juger par exemple pour l'activité herbicide que présente le ridomil de formule :

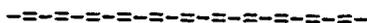


Après avoir rappelé succinctement les principales méthodes de synthèse de ce type d'hétérocycles fusionnés, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine.

Notre exposé comprendra les quatre parties suivantes :

- I. Synthèse des oxazolo(4,5-b)pyridines (4,5-d)pyrimidines.
- II. Synthèse de dihydroxy-3,8 imidazo(1,2-a)pyridines et (1,2-a)pyrazines.
- III. Synthèse de N-(pyridyl-2)  $\alpha$ -amino acides.
- IV. Conclusion.

P R E M I E R E   P A R T I E



SYNTHESE D'OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES ET D'OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINES

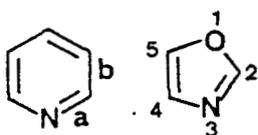
I. NOMENCLATURE :

La nomenclature des composés étudiés résulte du mode d'accolement des deux hétérocycles de base.

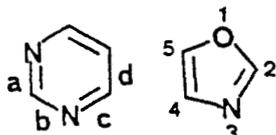
C'est ainsi que la fusion du côté b d'une pyridine avec le côté (4,5) d'un cycle oxazole conduit aux oxazolo(4,5-b)pyridines.

De même la fusion du côté d d'une pyrimidine avec le côté (4,5) d'un cycle oxazole fournit les oxazolo(4,5-d)pyrimidines.

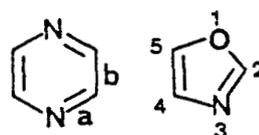
Enfin la fusion du côté b d'une pyrazine avec le côté (4,5) d'un cycle oxazole conduit aux oxazolo(4,5-b)pyrazines.



(4,5-b)

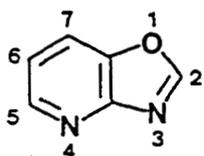


(4,5-d)

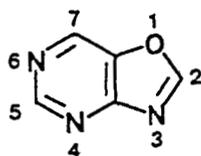


(4,5-b)

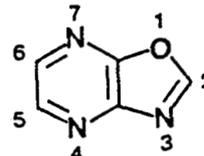
Dans l'hétérocycle fusionné résultant, la numérotation des sommets s'effectue à partir de l'atome d'oxygène comme indiqué ci-après :



oxazolo(4,5-b)pyridine



oxazolo(4,5-d)pyrimidine

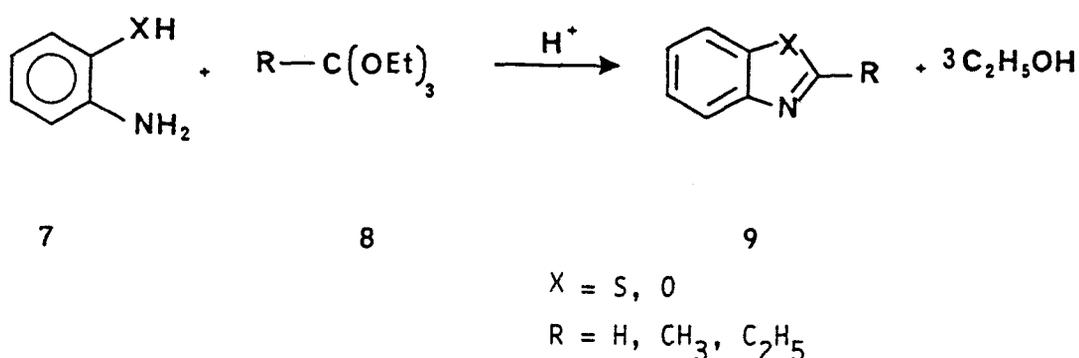


oxazolo(4,5-b)pyrazine

## II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

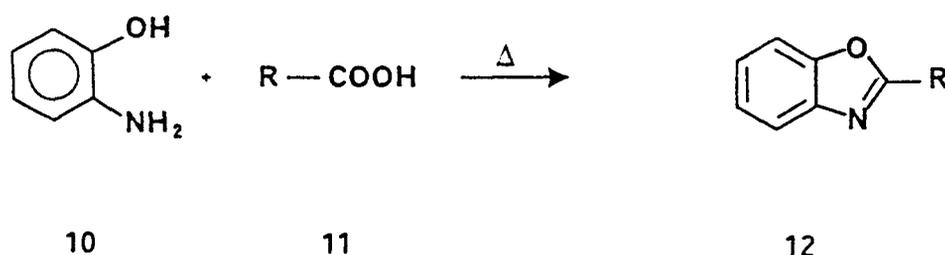
### PREPARATION DES BENZOXAZOLES ET DE LEURS ANALOGUES AZOTES

Une première méthode de synthèse des benzoxazoles 9 et de leurs homologues benzothiazoles consiste à condenser respectivement des orthoamino phénols 7 ou thiophénols avec des orthoesters 8 en présence d'une trace d'acide minéral selon le schéma suivant<sup>(1)</sup> :

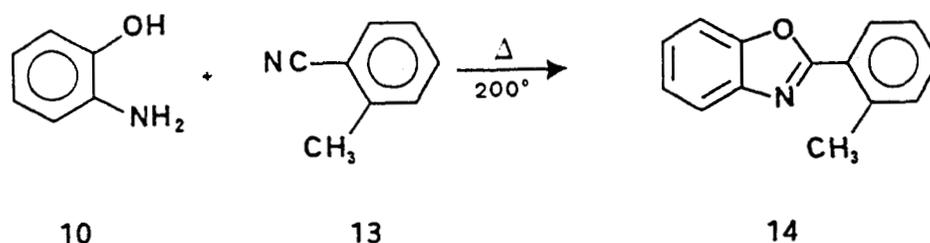


Les rendements obtenus sont de l'ordre de 75 à 85 %. Les groupes R sont en général de type alkyle. Les dérivés substitués par un groupe phényle sont obtenus par condensation des orthoaminophénols 10 et orthothiophénols avec un acide benzoïque 11 en présence de trichlorure de phosphore ou avec un aldéhyde aromatique en présence de phosphate de triéthyle à chaud, ce qui constitue une seconde méthode de préparation<sup>(2)</sup>.

Les rendements sont variables de 50 à 75 %.

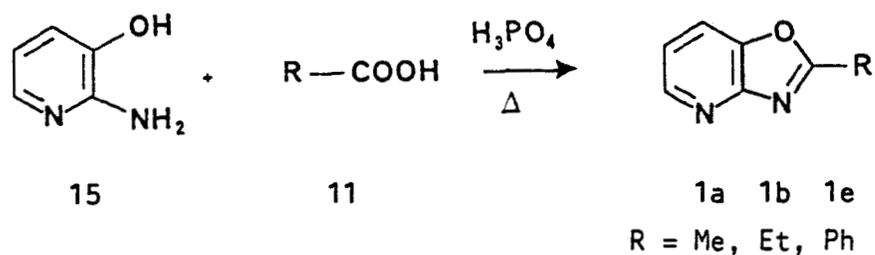


Une troisième méthode consiste à condenser à chaud en tube scellé l'orthoaminophénol 10 avec l'orthotoluinitrile 13 selon le schéma suivant :



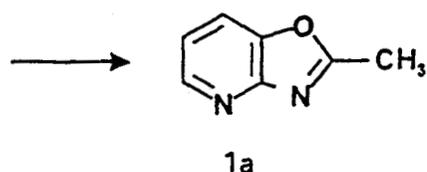
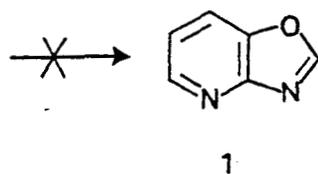
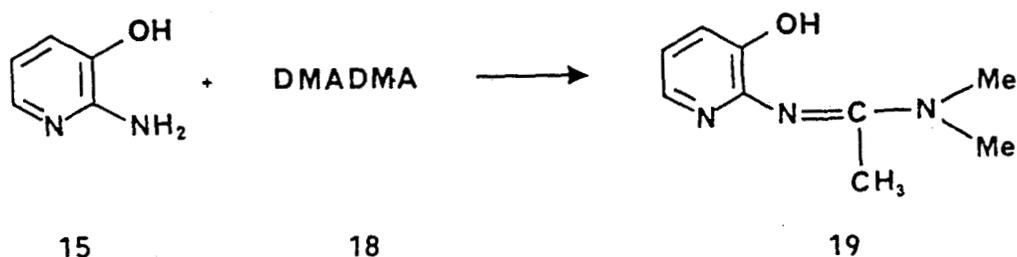
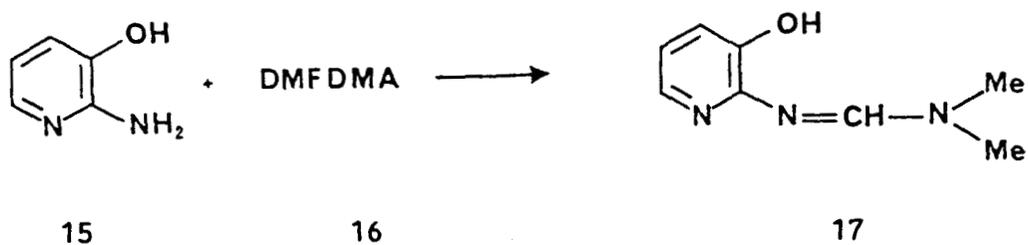
La réaction est applicable aux orthoaminobenzène-thiols<sup>(3)</sup>. Le benzoxazole lui-même peut être facilement obtenu par condensation de l'orthoaminophénol avec l'acide formique en présence d'acide polyphosphorique à chaud<sup>(4)</sup>.

En résumé, ces dérivés s'obtiennent donc par condensation d'ortho-hydroxyamines avec les amides, nitriles, acides carboxyliques, esters, anhydrides ou chlorures d'acides. L'extension de ces méthodes aux dérivés d'hétérocycles azotés donne en général des rendements faibles voire nuls. Seule, la condensation de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 avec les acides carboxyliques 11 ou les anhydrides en présence d'acide phosphorique ou polyphosphorique donnent de bons rendements. Elle demeure néanmoins inapplicable à la synthèse du cycle parent : oxazolo(4,5-b)pyridine 1<sup>(5)</sup>.

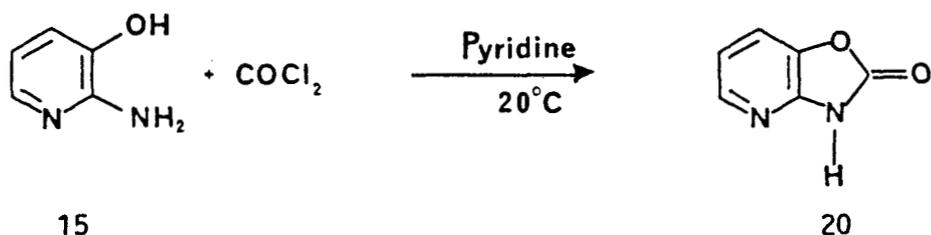


Une autre méthode de synthèse originale des oxazolo(4,5-b)pyridines développée par TISLER<sup>(6)</sup> consiste en la conversion des amino-2 hydroxy-3 pyridines 15 en N,N-diméthylaminométhylène-amino-2 hydroxy-3 pyridine 17 par la réaction avec le diméthylacétal du N,N-diméthyl formamide 16. Le dérivé méthylé 19 correspondant s'obtient quant à lui par traitement avec le diméthylacétal du N,N-diméthylacétamide 18.

Si la cyclisation de ce dernier à chaud conduit bien au dérivé méthyl-2 oxazolo(4,5-b)pyridine 1a, la cyclisation du premier ne conduit pas au cycle parent escompté 1.



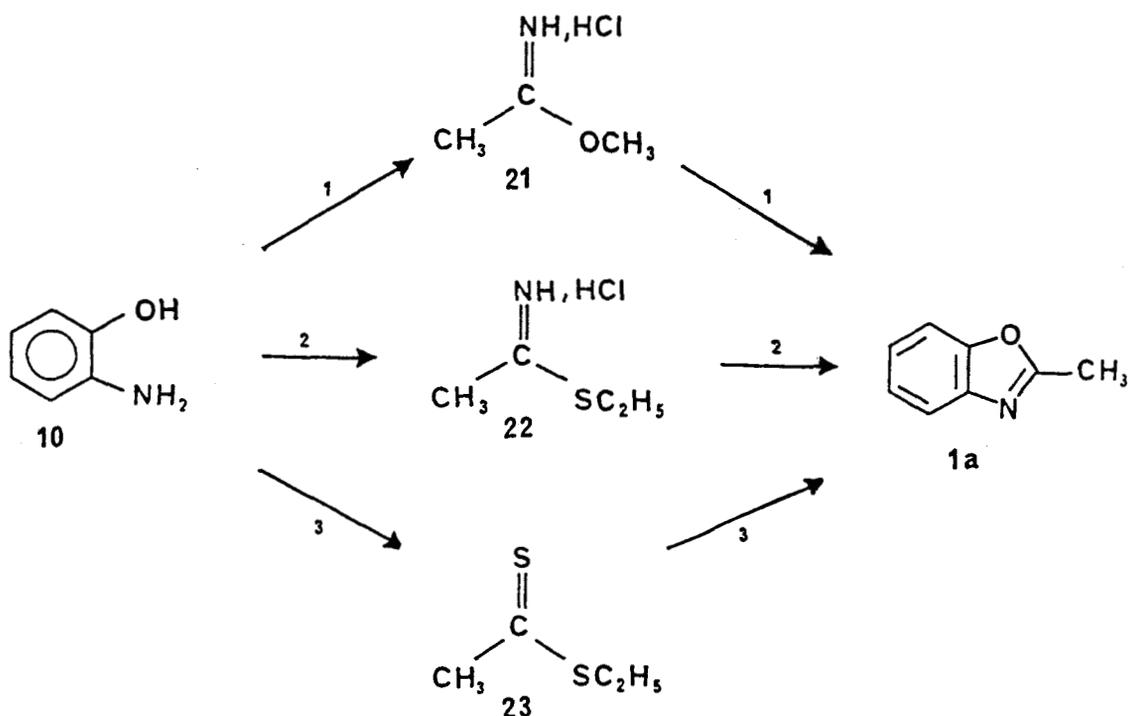
L'obtention du composé méthylé 1a peut même être effectuée en une seule étape au départ de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et en présence de DMA DMA 18 à chaud avec un rendement de 38 %. On notera donc que l'oxazolo(4,5-b)pyridine 1 demeure inconnue. Il en est de même pour l'oxazolo(4,5-b)pyrimidine 2 et (4,5-b)pyrazine 3 dont aucun dérivé n'est connu. Cependant la 3H-oxazolo(4,5-b)pyridine one-2 20 s'obtient comme son analogue la 3H-benzoxazolone-2 par condensation de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 avec le phosgène avec un bon rendement 95 %<sup>(7)</sup>.

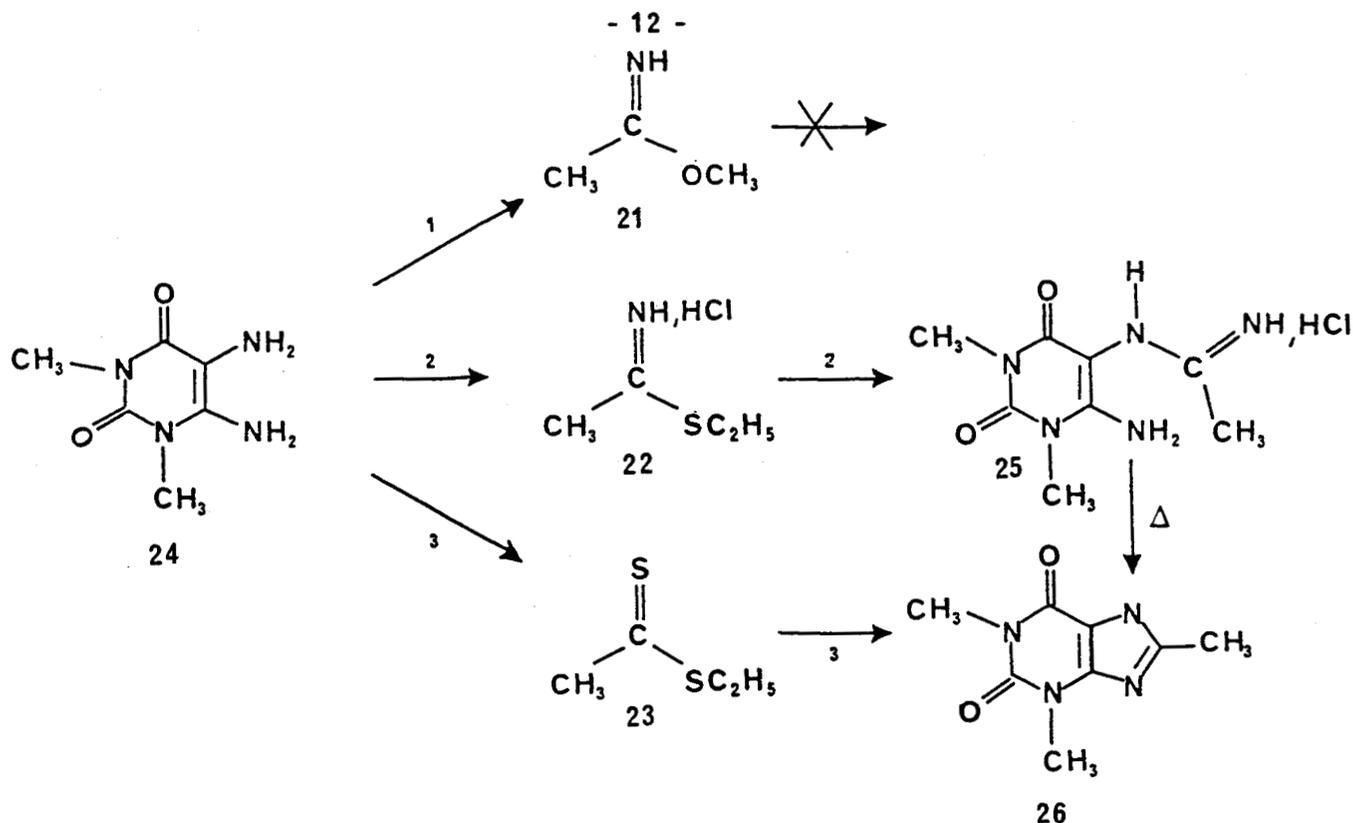


Malheureusement, ce dernier composé ne donne pas lieu aux réactions attendues pour conduire au dérivé escompté : l'oxazolo(4,5-b)pyridine 1.

Enfin, une méthode particulièrement intéressante, puisque plus générale, a été utilisée dans la littérature<sup>(8)</sup>. Celle-ci consiste à condenser les orthoaminophénols 10 avec les imidates 21, thioimidates 22 ou thioesters 23 dont la préparation, bien que difficile, est décrite pour une gamme très large de composés. La cyclisation s'effectue dans des conditions relativement douces puisqu'ici la réaction nucléophile est réalisée sur un carbone porteur de meilleurs groupes partants. On notera que le rendement de la condensation s'améliore quand on effectue l'hétérocyclisation sur le thioester 23 comparativement au thioimide 22 ou même à l'imide 21. Cette méthode a d'ailleurs été étendue au diamino-5,6 diméthyl-1,5 uracil 24 composé binucléophile ne réagissant pas avec les acétimidates 21.

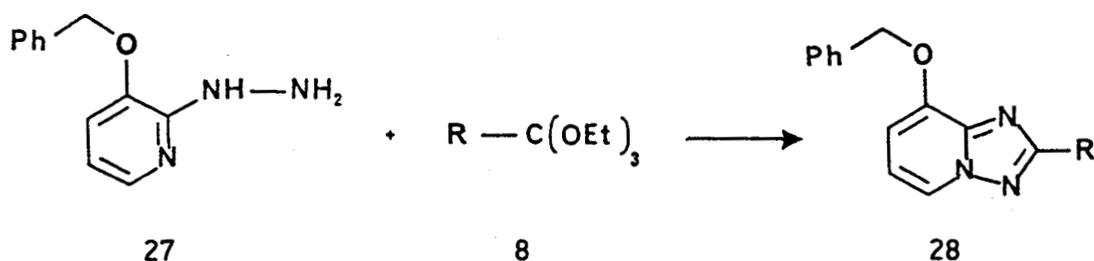
Le schéma ci-dessous résume les condensations réalisées :



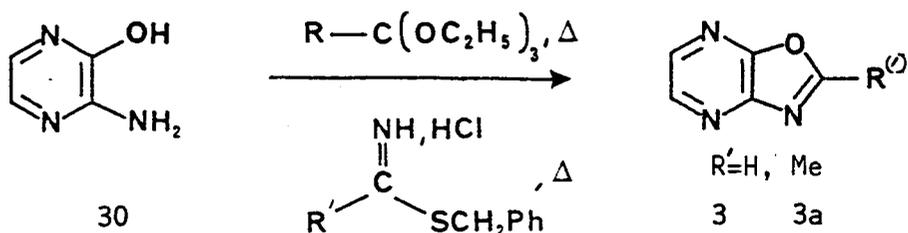
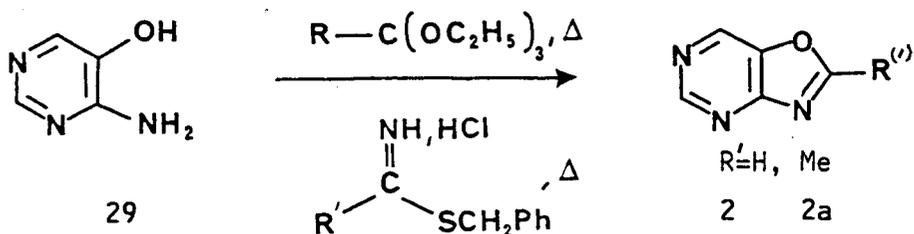
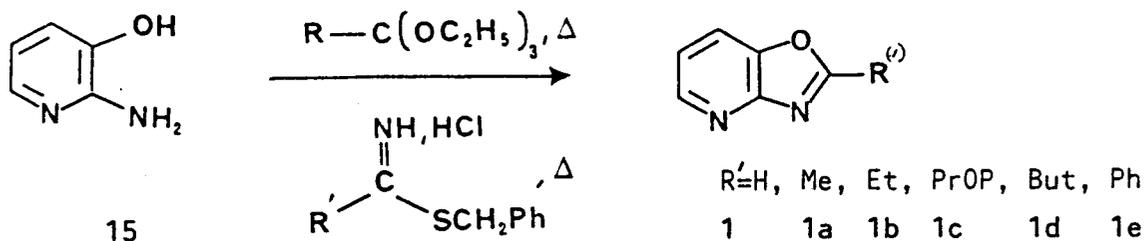


### III. METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE :

Dans le cadre des recherches antérieures effectuées au laboratoire sur la préparation de nouveaux phénols hétérocycliques, des hydroxyhydrazinoazines 27 avaient été condensées avec des orthoesters 8 pour obtenir les triazolo(4,3-c) et (1,5-c)pyrimidines 28<sup>(9)</sup>.



Dans ces réactions la fonction phénol était protégée sous forme de dérivé benzylé ; en effet lorsque celle-ci était libre, on observait un moins bon rendement en composé attendu. Nous avons donc envisagé de réaliser de telles réactions de condensation entre une ortho-hydroxyaminoazine et des orthoesters puis de les étendre aux imidates et aux thioimidates. Il convenait alors de mettre au point cette méthode dans le cas de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 puis de généraliser ces réactions aux analogues pyrimidiniques et pyraziniques.



Ces méthodes s'avèrent très intéressantes car elles permettent d'obtenir de manière simple et générale l'ensemble des composés 1, 2 et 3 au départ de produits commerciaux comme l'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 ou relativement accessibles comme l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine 29 et l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine 30 dont nous avons mis au point la synthèse.

En conclusion, on remarquera que toutes ces synthèses font appel à des réactions de type nucléophile opposant à une fonction trivalente un réactif binucléophile constitué par l'orthoaminophénol en série benzénique ou par l'amino-2 hydroxy-3 pyridine en série hétérocyclique. Si les réactions en série benzénique ont été bien développées, par contre elles n'ont été appliquées en série hétérocyclique qu'au cas de la pyridine et simplement vis-à-vis d'acides carboxyliques ou à des réactifs particuliers comme  $\text{CS}_2$ . C'est ainsi qu'aucune réaction n'est décrite dans le cas des orthoesters, imidates ou thioimidates. Nous nous sommes proposés d'appliquer ces méthodes en série pyridinique, pyrimidinique et pyrazinique bien que dans ces derniers cas la présence d'un second azote endocyclique introduit alors une difficulté supplémentaire.

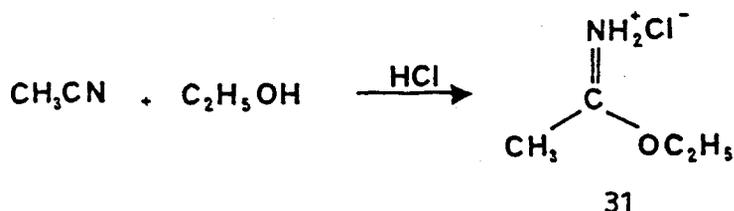
#### IV. SYNTHÈSE DES OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES :

##### A. SYNTHÈSE DES REACTIFS DE CYCLISATION :

Les orthoesters utilisés pour effectuer l'hétérocyclisation avec l'amino-2 hydroxy-3 pyridine, l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine sont commerciaux, par contre l'utilisation des imidates et des thioimidates dans ce même but a nécessité leurs préparations.

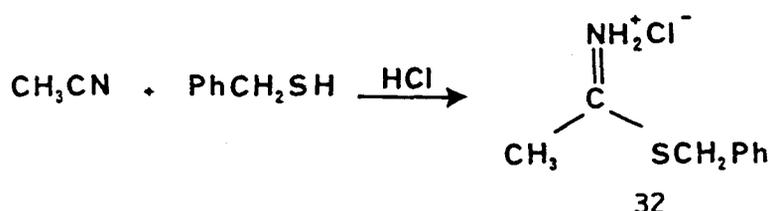
##### 1. Synthèse de l'acétimide d'éthyle :

L'acétimide d'éthyle a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature<sup>(10)</sup> par action d'acide chlorhydrique gazeux sur un mélange d'acétonitrile et d'éthanol à froid. On obtient le chlorhydrate d'iminoester 31 avec un bon rendement (97 %).



##### 2. Synthèse de l'acétimide de thiobenzyle :

Ce dernier est préparé selon une méthode analogue à la précédente<sup>(11)</sup>, à savoir par addition de benzylmercaptan sur l'acétonitrile saturé en acide chlorhydrique gazeux. On observe alors la précipitation du composé 32 que l'on obtient avec un bon rendement (98 %).

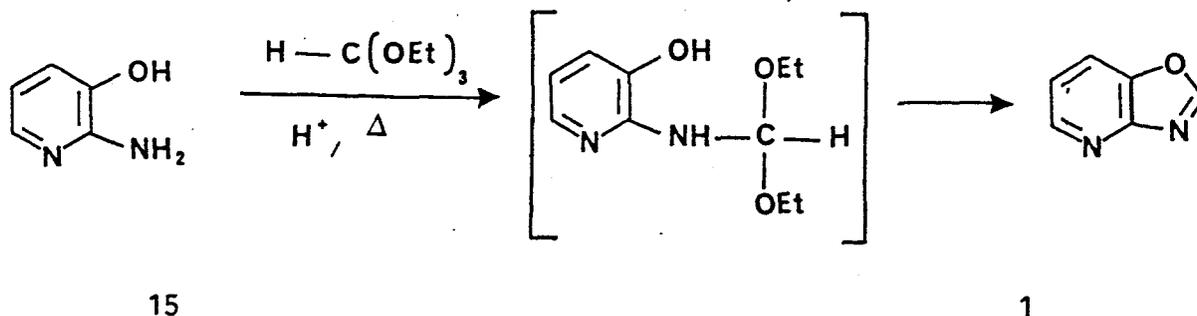


B. SYNTHÈSE DES OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES :

1. A partir des orthoesters :

a) Synthèse de l'oxazolo(4,5-b)pyridine :

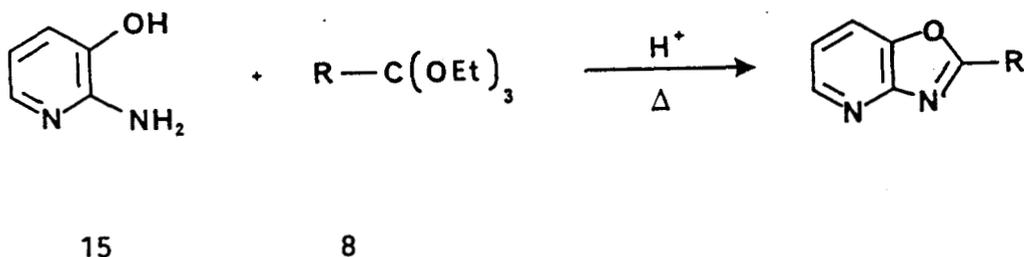
La synthèse de ce nouvel hétérocycle fondamental a été réalisée en s'inspirant de la méthode aux orthoesters qu'avait décrite JENKINS<sup>(1)</sup> afin d'obtenir le benzoxazole par condensation de l'orthoaminophénol avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de traces d'acide sulfurique. Pour notre part, nous avons repris ces conditions au départ de l'2-amino-3-hydroxy-5-pyridine 15 en présence d'acide paratoluène sulfonique (APTS). Le mélange est agité et ensuite chauffé progressivement jusqu'à distillation de l'éthanol. On obtient ainsi le produit désiré 1 avec un rendement de 60 %.



Le mécanisme implique une attaque nucléophile par les fonctions phénol et amine sur le carbone électrophile de l'orthoester suivie d'une élimination d'éthanol jusqu'au terme de l'aromatisation de l'hétérocycle.

b) Synthèse de la série oxazolo(4,5-b)pyridine substituée en position 2 :

Dans les mêmes conditions, nous sommes partis d'orthoesters substitués par un groupement R conduisant aux dérivés oxazolo(4,5-b)pyridines substitués en 2 par un groupe aliphatique ou aromatique selon le schéma exposé ci-après :



- 1a R = CH<sub>3</sub>
- 1b R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- 1c R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- 1d R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>
- 1e R = Ph

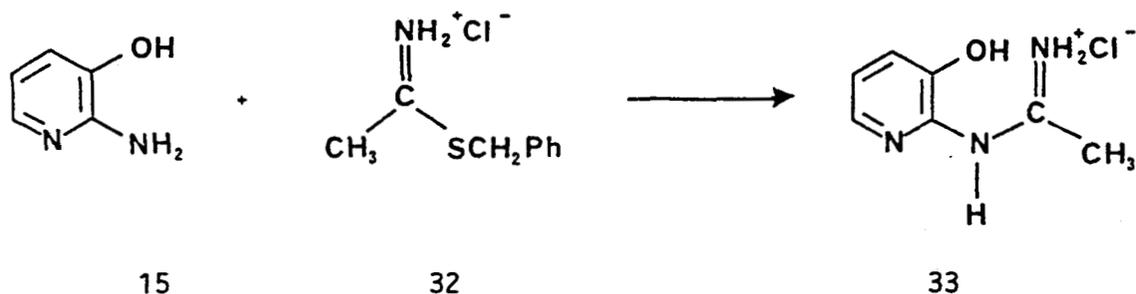
Ces composés sont des solides cristallisés. Toutefois, l'augmentation de la taille du groupement R quand on passe de R=H à R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> induit une diminution du point de fusion des composés jusqu'à l'obtention d'une huile pour le dernier d'entre eux.

## 2) A partir des thioimidates :

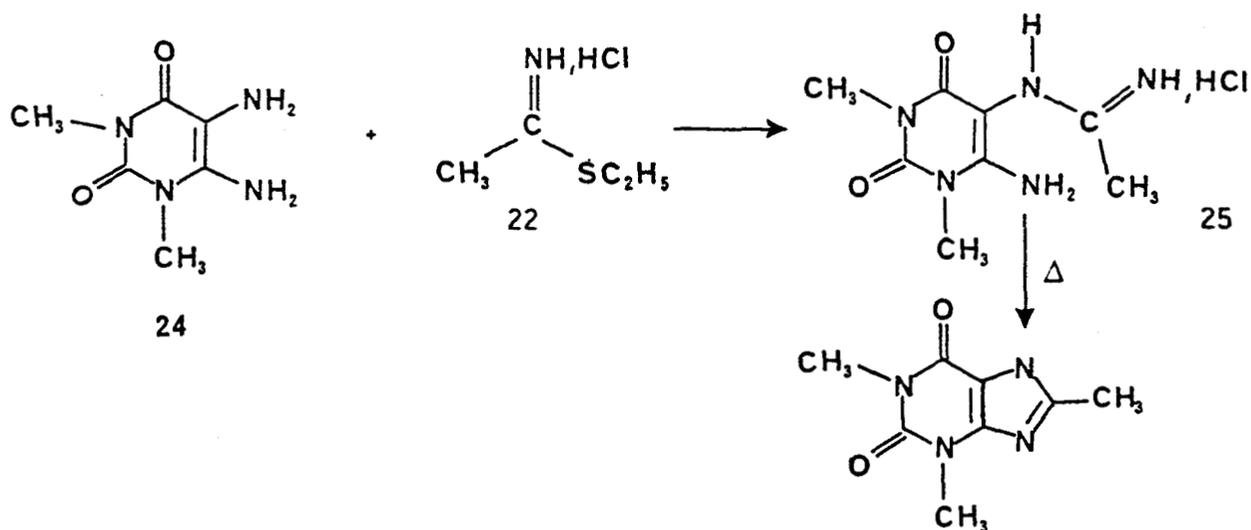
Dans un premier temps, l'étude a porté sur la réaction entre l'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 et le chlorhydrate d'acétimide d'éthyle 31. Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pu obtenir le dérivé escompté, alors que cette réaction s'avère satisfaisante dans le cas de l'orthoaminophénol conduisant au benzoxazole. Ce procédé consiste à chauffer un mélange équimolaire d'amino-2 hydroxy-3 pyridine 15 et de chlorhydrate d'acétimide d'éthyle 31 dans l'alcool à reflux pendant un temps assez court. Nous avons repris puis fait varier les conditions de temps, de température et de solvant. Mais, dans tous les cas, nous n'avons pas noté la présence du composé attendu.

Nous avons repris ces conditions opératoires en substituant l'acétimide d'éthyle 31 par l'acétimide de thiobenzyle 32. On pouvait en effet espérer que le groupe thiobenzyle soit, dans ce cas, un meilleur groupe partant, favorisant ainsi la condensation. Lorsque l'on chauffe le mélange à

180°C, on obtient, après traitement usuel, une huile résiduelle qui ne présente pas les caractéristiques spectroscopiques de la méthyl-2 oxazolo(4,5-b)pyridine 1a attendue. L'examen de ce brut de réaction en RMN proton montre qu'il s'agit de l'intermédiaire suivant :



Il s'agit d'un résultat analogue à celui décrit par H.S. EL KHADEM<sup>(8)</sup> lors de la préparation du dérivé 26 à partir du produit 24. La cyclisation, dans ce dernier cas, est obtenue par un chauffage à 250°C de l'intermédiaire 25. Nous avons repris ces conditions et obtenu effectivement le produit bicyclique attendu à savoir la méthyl-2 oxazolo(4,5-b)pyridine qui présente des caractéristiques spectrales identiques à celles du produit 1a obtenu par action d'orthoacétate d'éthyle sur l'amino-2 hydroxy-3 pyridine.



26

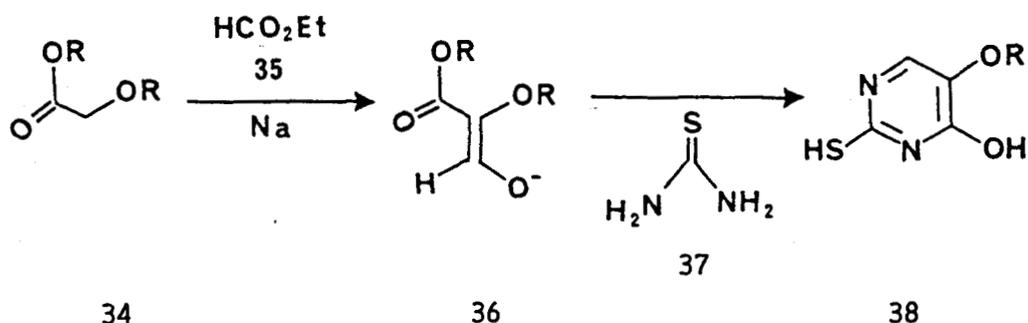
Nous avons cherché à généraliser en série pyrimidinique la méthode de synthèse précédente de l'oxazolo(4,5-b)pyridine. Pour cela, nous avons condensé l'orthoformiate, l'orthoacétate d'éthyle ainsi que l'acétimide de thiobenzyle avec l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine. On a pu ainsi accéder à un nouvel hétérocycle fondamental et à son dérivé méthylé en position 2

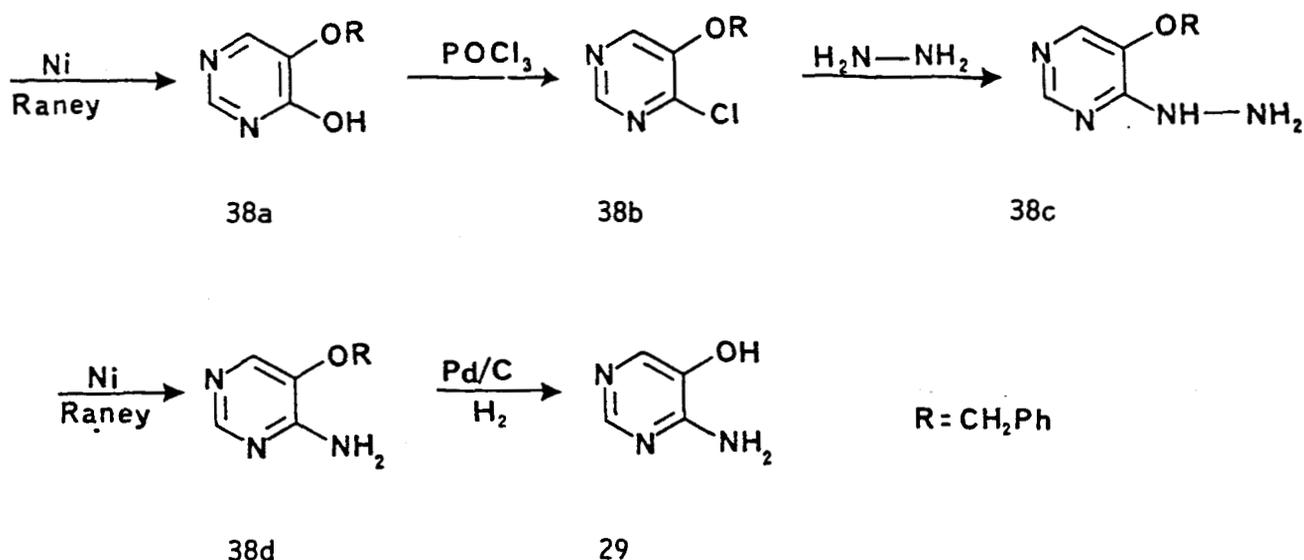
jusqu'alors non décrit. Cependant la première étape de la synthèse des oxazolo(4,5-b)pyrimidines consiste à préparer l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine selon les méthodes décrites dans la littérature et que nous exposons ci-dessous.

## V. SYNTHESE DES OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINES :

### A. SYNTHESE DE L'AMINO-4 HYDROXY-5 PYRIMIDINE :

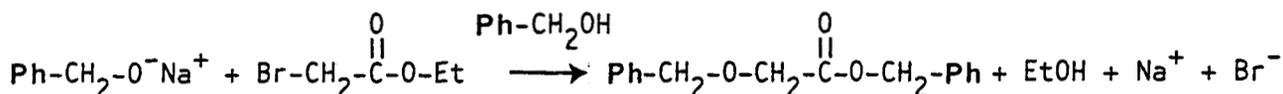
La condensation d'un alcoxy acétate 34 sur le formiate d'éthyle 35 en présence de sodium suivie d'une addition de thiourée<sup>(12)</sup> conduit à la mercapto-2 hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 38. La désulfuration en présence de nickel de Raney<sup>(12,13)</sup> permet d'obtenir l'hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 38a. Celle-ci est alors traitée à chaud par l'oxychlorure de phosphore<sup>(12,13)</sup> et conduit à la chloro-4 alcoxy-5 pyrimidine 38b. Cette dernière se révèle être particulièrement instable aussi il faut l'employer brute et fraîchement préparée pour faire la réaction suivante ; il faut aussi noter que lors de sa préparation, plus particulièrement lors de la distillation de  $\text{POCl}_3$ , il convient de ne pas provoquer une surchauffe du produit, sinon on risque d'obtenir une résinification importante du mélange réactionnel. La chloro-4 alcoxy-5 pyrimidine opposée à l'hydrate d'hydrazine<sup>(12,13)</sup> conduit à l'hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidine 38c. La coupure de la jonction hydrazine est réalisée par action du nickel de Raney, on obtient alors l'amino-4 alcoxy-5 pyrimidine 38d. Enfin, un dernier traitement à l'hydrogène en présence de palladium sur charbon permet de déprotéger la fonction alcool dans le cas de l'amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 29.





Il faut cependant noter que la synthèse du composé mercapto-2 hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine s'effectue avec un faible rendement si on la réalise sur une grande quantité. Il est préférable dans ce cas de multiplier les préparations sur des quantités plus faibles. Les étapes limitantes sont nombreuses : la désulfuration de la mercaptopyrimidine sur nickel de Raney, la coupure de l'hydrazine qui se font avec des rendements de 30% à 40%.

La préparation du benzyloxyacétate d'alkyle non commercial a été réalisée selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll.<sup>(12)</sup> : l'action du sel de sodium de l'alcool benzylique sur le bromoacétate d'éthyle en présence d'un excès d'alcool benzylique conduit à l'ester fonctionnalisé attendu. On favorise la transestérification par distillation de l'éthanol formé au cours de la réaction.

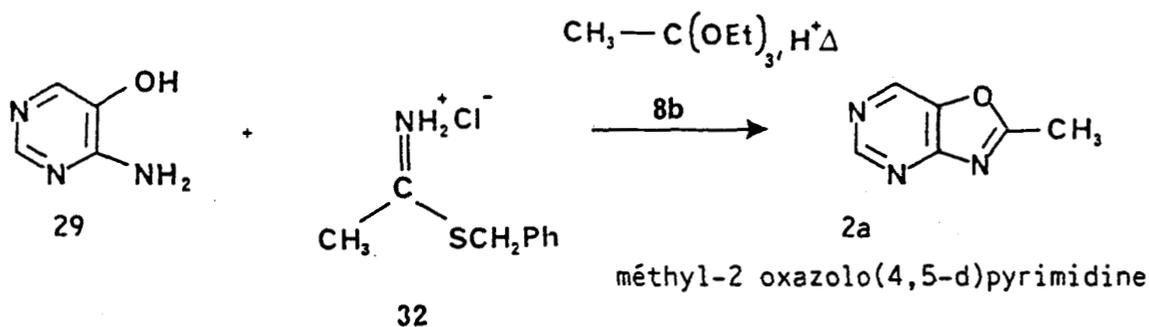
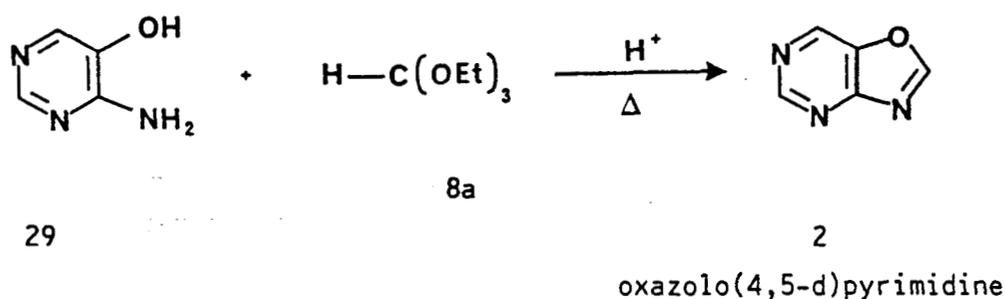


#### B. SYNTHÈSE DE L'OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINE ET DE LA METHYL-2 OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINE :

Nous avons repris, pour effectuer cette synthèse les mêmes conditions que celles décrites précédemment lors de la synthèse des oxazolo(4,5-b)pyridines.

Les résultats obtenus amènent deux remarques essentielles :

- la réaction d'hétérocyclisation nécessite une température plus élevée lorsque l'on condense l' amino-4 hydroxy-5 pyrimidine 29 et les orthoesters 8a, 8b. Celle-ci passe de 140-150°C à 190-195°C.
- la condensation de l' amino-4 hydroxy-5 pyrimidine 29 avec l'acétimide de thiobenzyle 32 s'effectue avec un meilleur rendement que celle obtenue avec l' amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et l'orthoacétate d'éthyle.



## VI. SYNTHÈSE DE L'OXAZOLO(4,5-b)PYRAZINE :

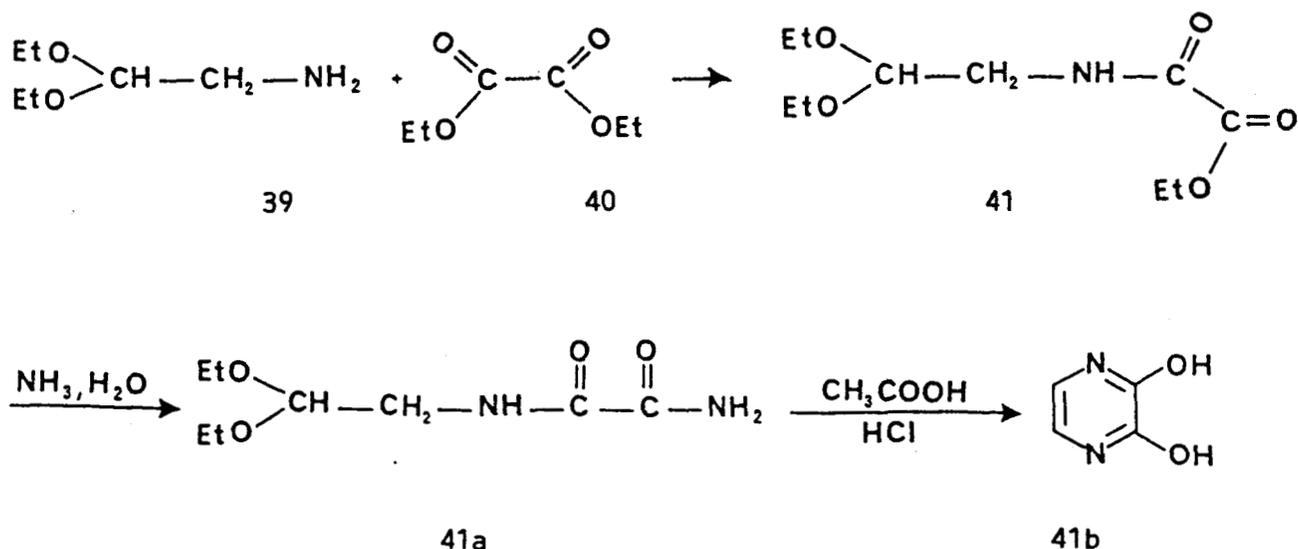
Il n'existe pas dans la littérature de publication concernant la synthèse des oxazolo(4,5-b)pyrazines. Les méthodes générales de synthèse que nous avons développées précédemment en série oxazolo(4,5-b)pyridine et

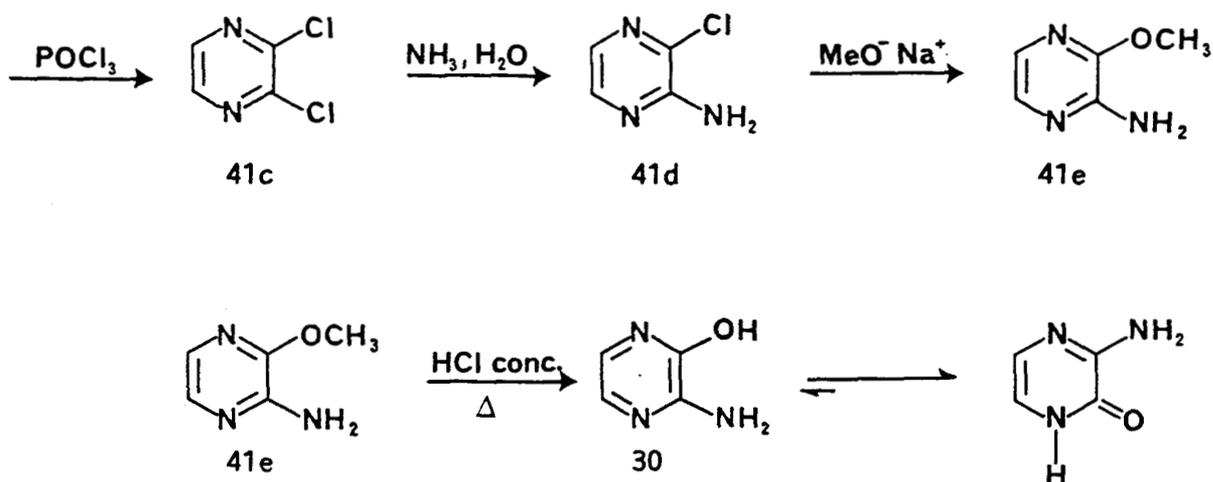
oxazolo(4,5-d)pyrimidine ont été appliquées au cas de l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine afin d'obtenir l'oxazolo(4,5-b)pyrazine.

L'amino-2 hydroxy-3 pyrazine 30 a été préparée selon les méthodes décrites dans la littérature et que nous exposons ci-après.

A. SYNTHÈSE DE L'AMINO-2 HYDROXY-3 PYRAZINE :

La condensation de l'aminoacétaldéhyde diéthyl acétal 39 sur l'oxalate de diéthyl 40<sup>(14)</sup> conduit au N-(acétaldéhyde diéthyl acétal) oxamate d'éthyle 41. Nous avons pu améliorer le rendement de cette réaction (de 70 %<sup>(15)</sup> à 80 %) en mettant en oeuvre deux équivalents d'oxalate de diéthyle et en effectuant cette réaction à la température de 40°C. Le composé 41 en présence d'ammoniaque<sup>(14)</sup> conduit à la N-(acétaldéhyde diéthylacétal) oxamide 41a qui après cyclisation dans l'acide acétique à chaud<sup>(14)</sup> fournit la dihydroxy-2,3 pyrazine 41b. Après traitement par l'oxychlorure de phosphore<sup>(15)</sup>, on obtient la dichloro-2,3 pyrazine 41c. Ce composé relativement instable est utilisé rapidement et directement pour la réaction suivante, qui consiste à passer à l'amino-2 chloro-3 pyrazine, par action de l'ammoniaque<sup>(14)</sup>. La substitution du chlore par le méthylate de sodium s'effectue de façon classique en solution méthanolique avec un équivalent de réactif. On obtient avec un rendement de 85 % le dérivé méthoxylé 41e correspondant, conformément à la littérature<sup>(16)</sup>. Par hydrolyse acide de ce dernier composé en milieu HCl concentré nous avons pu obtenir l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine 30 avec un rendement quantitatif.





#### B. SYNTHÈSE DE L'OXAZOLO(4,5-b)PYRAZINE :

En reprenant les conditions décrites précédemment lors de la synthèse des oxazolo(4,5-b)pyridine, nous avons tenté d'effectuer la synthèse de l'oxazolo(4,5-b)pyrazine, au départ de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et d'orthoformiate d'éthyle en présence d'acide paratoluène sulfonique (APTS).

Si l'on observe effectivement la formation d'éthanol, nous ne pouvons obtenir le produit de cyclisation malgré toutes les tentatives réalisées (variation du mode de chauffage, quantité d'acide paratoluène sulfonique, etc...).

#### VII. ETUDE STRUCTURALE :

##### A. INFRAROUGE :

Dans le cas des composés oxazolo(4,5-b)pyridines et oxazolo(4,5-d)pyrimidines, on observe la disparition de la large bande centrée sur  $2500 \text{ cm}^{-1}$  de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et située à  $3400 \text{ cm}^{-1}$  pour l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine, correspondant à la fonction phénol chélatée ainsi que la

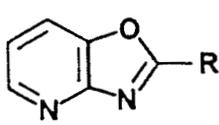
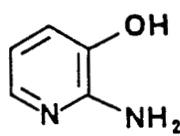
IR	$\gamma(C-N)$	$\gamma(C-O)$	$\gamma(C-H)$	$\delta(C-H)$	
KBr	cm <sup>-1</sup>	pyr.arom.	éther	aliph.	
	:R=H	:	: 1260	:	
	:	: 1620	: 1160	:	
	:	: 1560	: 1120	:	
	:	:	: 1060	:	
	:	:	:	:	
	:R=CH <sub>3</sub>	:	: 1280	:	
	:	: 1620	: 1255	: 1475	
	:	: 1560	: 1165	: 1380	
	:	:	: 1120	:	
	:	:	:	:	
	:R=CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	:	: 1260	: 3060	: 1440
	:	: 1620	: 1210	: 2990	: 1420
:	: 1560	: 1145	: 2950	: 1380	
:	:	: 1100	:	: 1375	
:R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	:	: 1260	: 3060	: 1465	
:	: 1620	: 1200	: 2980	: 1420	
:	: 1550	: 1150	: 2940	: 1380	
:	:	: 1110	:	: 1375	
:R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	:	: 1260	: 3080	: 1465	
:	: 1620	: 1200	: 2980	: 1420	
:	: 1560	: 1150	: 2940	: 1375	
:	:	: 1110	:	: 1340	
:R=Ph	:	: 1280	:	:	
:	: 1610	: 1250	:	:	
:	: 1550	: 1110	:	:	
:	:	: 1080	:	:	
	:	$\gamma$ arom.	$\gamma(OH), \gamma(NH)$	:	
	:	: 1580	:	:	
	:	: 1572	: 3250	:	
	:	: 1482	: 2460	:	
:	: 1439	:	:		

Tableau 1

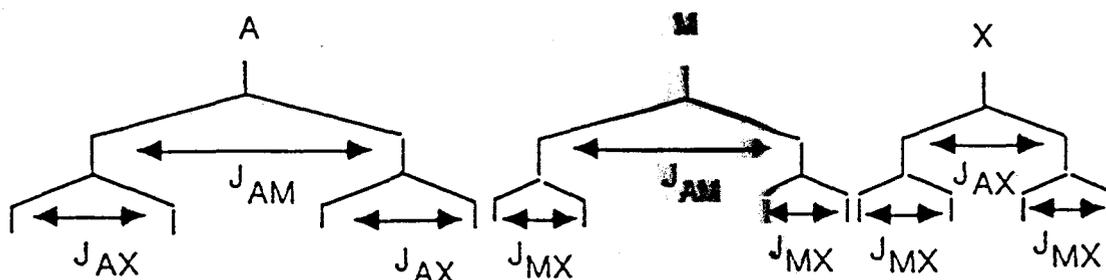


bande de vibration  $\gamma_{NH}$  de la fonction amine ~~primaire~~ située à 3280 et 3400  $cm^{-1}$  pour l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et à ~~3400, 360~~  $cm^{-1}$  pour l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine, confirmant ainsi l'hétérocyclisation. On retrouve pour chacune des séries les bandes habituelles vers ~~1600~~, 1560 et 1440  $cm^{-1}$  du cycle pyridinique et les bandes 1550, 1520  $cm^{-1}$  du cycle pyrimidinique. Quant à la fonction éther endocyclique nouvellement ~~crée~~, on trouve de nombreuses bandes situées entre 1260 et 1060  $cm^{-1}$  pour les ~~oxazolo~~pyridines et situées entre 1290 et 1050  $cm^{-1}$  pour les oxazolo~~pyrimidines~~. Enfin, les groupes alkyles en position 2 des composés 1a, 1b, ~~1c, 1d~~ et 2a donnent lieu à des bandes d'élongation de liaisons CH entre 3060 et ~~2820~~  $cm^{-1}$  ainsi que des bandes d'absorption situées vers 1440 et ~~1370~~  $cm^{-1}$  correspondant aux déformations des liaisons CH.

### B. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

L'étude spectrale en RMN du proton pour l'ensemble des composés de la famille des oxazolo(4,5-b)pyridines donne les résultats suivants :

Les signaux les plus déblindés, du spectre, correspondent aux protons hétéroaromatiques, tandis que la chaîne alkyle se caractérise par des multiplets, apparaissant aux champs forts. La partie pyridinique forme un système de type AMX dont le signal le plus déblindé (8,5 ppm) est attribué au proton  $H_5$  constituant la partie X de ce système. La partie AM relative aux protons  $H_6, H_7$  apparaît vers 7,2 et 7,7 ppm respectivement. L'étude d'un tel système fait apparaître trois constantes de couplages qui sont rapportées dans le tableau 3 où figurent également les déplacements chimiques observés, pour les différents composés étudiés.

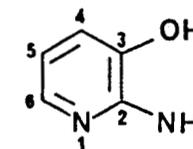
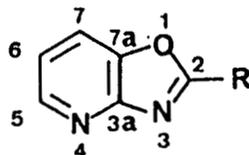


Pour l'hétérocycle fondamental 1, le proton  $H_2$  se caractérise par un singulet situé à 8,24 ppm, signal qui disparaît lorsque cette position est substituée. Pour les groupes alkylés 1a, 1b, 1c et 1d, nous avons pu déterminer les constantes de couplages entre les protons de la chaîne latérale en enregistrant les spectres à 400 MHz. A cette fréquence les différents

Déplacements chimiques en ppm

<sup>1</sup>H BRUKER  
WP 400 MHz

CDCl<sub>3</sub>



R=H : R=CH<sub>3</sub> : R=CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> : R=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> : R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> : R=Ph

H <sub>2</sub>	s	8.25							
H <sub>5</sub>	dd	8.46	8.52	8.42	8.52	8.40	8.40	H <sub>5</sub>	7.50 ppm
H <sub>6</sub>	dd	7.21	7.25	7.15	7.24	7.13	7.27	H <sub>6</sub>	6.47 ppm
H <sub>7</sub>	dd	7.77	7.76	7.67	7.76	7.65	7.85	H <sub>4</sub>	6.93 ppm
R=CH <sub>3</sub>			s:2.71						
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				t:1.38					
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				q:2.93					
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					t:1.07				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					m:1.95				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					t:2.97				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>						t:0.86			
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>						m:1.36			
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>						m:1.8			
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>						t:2.88			
							8.31		
R=Ph							m:		
							8.73		

Tableau 3



groupes méthyléniques sont assez séparés pour permettre une analyse du 1er ordre. On observe que ces différents groupes méthyléniques sont de plus en plus déblindés au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'hétérocycle. Les tableaux 3 et 4, rassemblant les déplacements chimiques et les constantes de couplages, présentent de grandes similitudes pour chacun des composés de cette série.

Dans le cas particulier du dérivé 1e, le substituant phényl donne lieu à deux signaux distincts sous forme de multiplets. Le signal le plus déblindé s'intégrant pour deux protons correspond aux protons en ortho qui subissent de façon plus prononcée l'effet déblindant de l'hétérocycle aromatique.

Quant aux spectres de RMN du proton pour les composés de la famille des oxazolo(4,5-d)pyrimidines (tableau 5), ils sont relativement simples, ils ne présentent que des singulets. Le plus déblindé d'entre eux est attribué au proton H<sub>5</sub> situé entre les deux azotes pyrimidiniques. Le moins déblindé d'entre eux est attribué au proton H<sub>2</sub>, signal qui disparaît lorsque cette position est substituée, ce qui permet d'affecter sans ambiguïté le signal restant au proton H<sub>7</sub>.

#### C. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

L'ensemble des résultats de RMN <sup>13</sup>C est consigné dans les tableaux 6 et 7. Les déplacements chimiques de la série des oxazolo(4,5-b)pyridines ont été attribués par comparaison avec les données de la littérature<sup>(17,18)</sup>. Ainsi nous avons affecté le signal le plus déblindé au carbone C<sub>2</sub>, puisqu'il est situé en α de l'atome d'azote et d'oxygène. On vérifie bien que l'intensité relative de celui-ci diminue lorsque le carbone C<sub>2</sub> est substitué par une chaîne alkyle ou un groupe phényl. Les signaux situés vers 154-156 et 141-143 ppm d'intensité très réduite sont attribués aux carbones quaternaires C<sub>3a</sub> et C<sub>7a</sub> respectivement, le signal le plus déblindé étant attribué au carbone C<sub>3a</sub> situé entre les deux atomes d'azote.

Les signaux les plus intenses correspondent aux carbones C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub>, porteurs d'hydrogène, le plus déblindé 145-146 ppm est attribué au carbone C<sub>5</sub> puisqu'en α de l'azote. La proximité des deux signaux relatifs aux carbones C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> ne permet pas de les différencier. Signalons toutefois qu'une

Déplacements chimiques en ppm

13C BP MHz	R=CH <sub>3</sub>		R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>		R=Ph
	CDCl <sub>3</sub>	THF (24)	CDCl <sub>3</sub>	THF (24)	CDCl <sub>3</sub>	THF (24)	CDCl <sub>3</sub>	THF (24)	
C <sub>2</sub>	155.17	167.1	171.2	170.38	170.43	165.67	170.43	165.67	165.67
C <sub>3a</sub>	154.2	155.97	155.87	155.93	155.84	156.42	155.84	156.42	155.5
C <sub>5</sub>	146.72	146.06	145.95	145.95	146.03	146.66	146.03	146.66	145.5
C <sub>7</sub>	118.01	117.74	117.67	117.73	117.62	118.07	117.62	118.07	117.3
C <sub>6</sub>	120.54	119.59	119.47	119.51	119.40	120.01	119.40	120.01	119.1
C <sub>7a</sub>	141.79	143.08	142.00	142.9	142.78	143.09	142.78	143.09	142.6
R=CH <sub>3</sub>		15.02							14.4
R=CH <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>			10.65						
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>			22.52						
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				13.72					
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				20.1					
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>				30.86					
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					13.52				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					22.13				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					28.48				
R=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>					28.56				
R=Ph						p:132.3			
						o:128.9			
						m:128.06			
						ipso:126.9			

Tableau 7



publication récente<sup>(17)</sup> indique une méthode permettant de distinguer ces deux atomes, en examinant les couplages  $J^2_{(C6-H5)}$  et  $J^3_{(C7-H5)}$  valant respectivement 9,6 et 7,8 Hz.

L'attribution des signaux correspondant aux carbones de la chaîne aliphatique a été réalisée de manière classique, le carbone le plus déblindé est dans tous les cas le carbone en  $\alpha$  du cycle.

Comme il n'existe pas dans la littérature d'étude de RMN du  $^{13}C$  concernant les composés de la série des oxazolo(4,5-d)pyrimidines, l'analyse spectrale a donc été effectuée par corrélation avec les déplacements chimiques des oxazolo(4,5-b)pyridines.

L'examen des intensités relatives des signaux permet d'attribuer les valeurs de 160,55 et 141,67 ppm aux carbones  $C_{3a}$  et  $C_{7a}$  respectivement, le plus déblindé d'entre-eux étant attribué au carbone en  $\alpha$  des deux hétéroatomes.

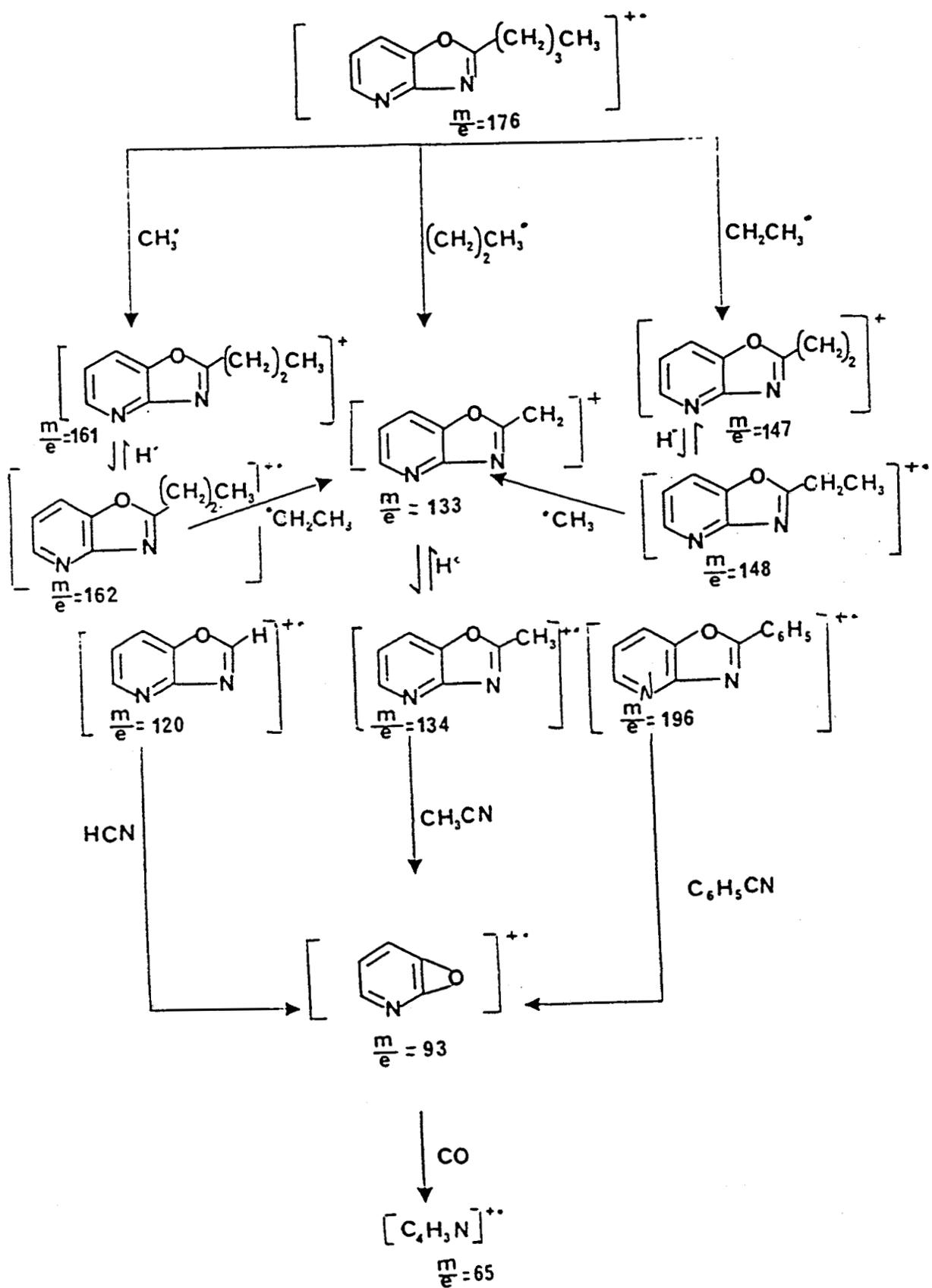
Il reste à attribuer la séquence des signaux  $C_2$ ,  $C_5$ ,  $C_7$ , plus intense car liée à un atome d'hydrogène ; le plus déblindé a été assigné au carbone  $C_2$ , situé en  $\alpha$  des deux hétéroatomes O et N ; le suivant a été attribué à  $C_5$ , compris entre deux atomes d'azote.

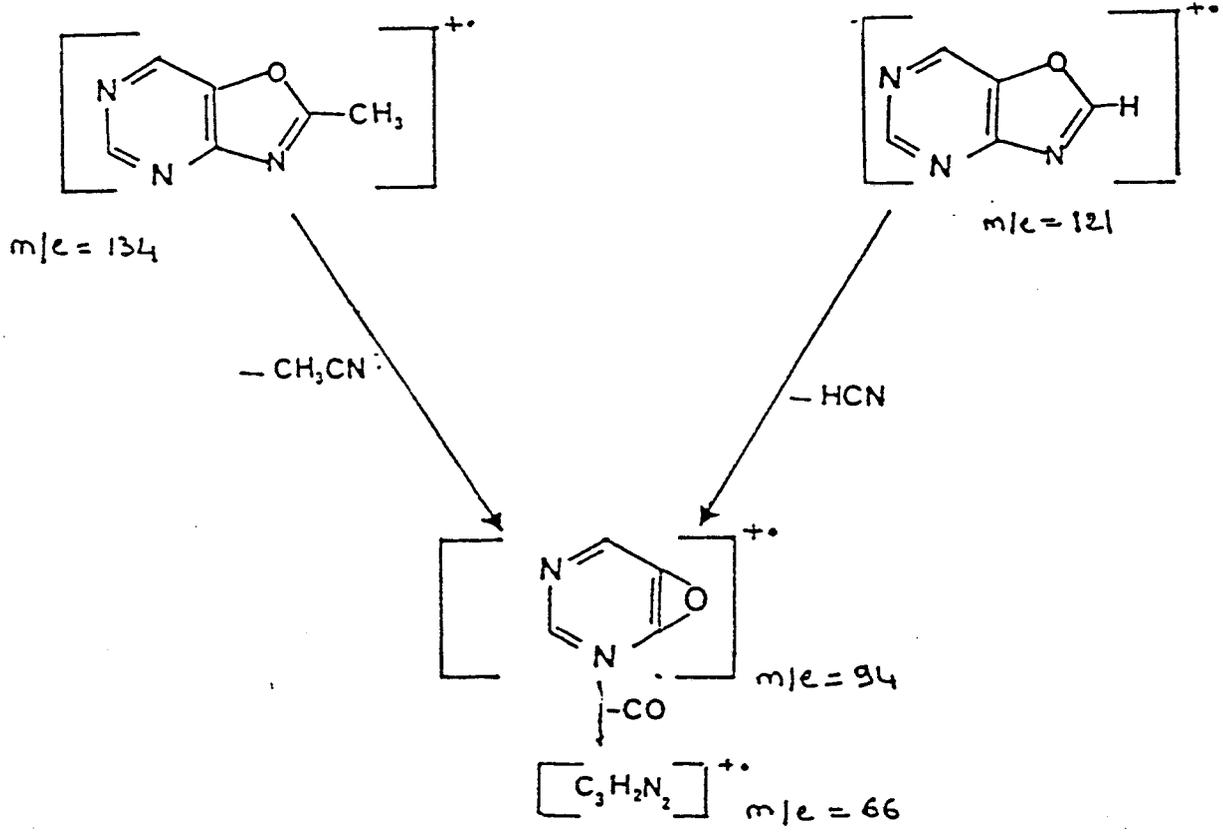
Le signal à 157,7 ppm est attribué au carbone  $C_2$  ; ceci est confirmé par le déblindage qu'il subit lors de l'introduction d'un substituant méthyl (13 ppm) alors que les carbones  $C_6$  et  $C_7$  ne sont pratiquement pas perturbés.

Le carbone du groupe méthyle se caractérise, quant à lui, par un pic à 15,24 ppm (tableau 7).

#### D. SPECTROMETRIE DE MASSE :

Nous avons rassemblé dans le schéma suivant, toutes les différentes fragmentations observées pour chacun de nos composés. Ils présentent, en ce qui concerne les oxazolo(4,5-b)pyridines substituées en position 2 par une chaîne aliphatique, un fragment identique de masse  $m/e = 134$ , terme ultime des





fragmentations successives de la chaîne alkyle. Ce fragment constitue le pic moléculaire de la méthyl-2 oxazolo(4,5-b)pyridine. Ce dernier, par perte du fragment acétonitrile, conduit au pic de masse  $m/e = 93$  que l'on retrouve dans les spectres de masse de l'oxazolo(4,5-b)pyridine (perte de HCN) et de la phényl-2 oxazolo(4,5-b)pyridine (perte de PhCN). La perte ultime de CO conduit au pic de masse  $m/e = 65$ , commun à tous ces composés.

Les fragmentations relevées pour les oxazolo(4,5-d)pyrimidines sont analogues à celles des oxazolo(4,5-b)pyridines à savoir la perte de  $\text{CH}_3\text{CN}$  et de HCN qui conduit respectivement aux fragments de masse  $m/e = 94$  pour la méthyl-2 oxazolo(4,5-d)pyrimidine et de masse  $m/e = 66$  pour l'oxazolo (4,5-d)pyrimidine.

#### VIII. CONCLUSION :

En conclusion, on remarquera que la synthèse d'hétérocycles condensés en série oxazolo(4,5-b)pyridine et oxazolo(4,5-d)pyrimidine a pu être réalisée en mettant en oeuvre des réactifs de cyclisation tels que les orthoesters, les imidates ou thioimidates auxquels on oppose une orthoaminohydroxyzine comme l'amino-2 hydroxy-3 pyridine ou l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine.

La méthode aux orthoesters se révèle être une méthode efficace qui nous a permis d'accéder non seulement aux hétérocycles fondamentaux jusqu'alors inconnus mais également à des dérivés substitués par des groupes alkyles ou phényles.

On notera également l'intérêt de la méthode aux thioimidates dans la mesure où elle pourrait être généralisée à des glycosylthioimidates susceptibles de conduire à des analogues de C-nucléosides dérivés de ce type d'hétérocycles.

DEUXIEME PARTIE

-----

PREPARATION DES DIHYDROXY-3,8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES

ET (1,2-a)PYRAZINES

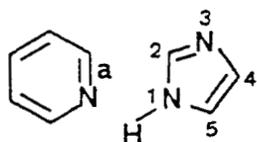
I. NOMENCLATURE :

La nomenclature des composés étudiés résulte du mode d'accolement des systèmes hétérocycliques de base.

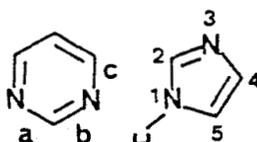
La fusion du côté a d'une pyridine avec le côté (1,2) d'un cycle imidazole donne les imidazo(1,2-a)pyridines.

La fusion du côté c d'une pyrimidine avec le côté (1,2) d'un cycle imidazole conduit aux imidazo(1,2-c)pyrimidines.

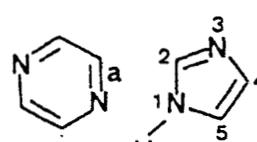
La fusion du côté a d'une pyrazine avec le côté (1,2) d'un cycle imidazole donne les imidazo(1,2-a)pyrazines.



(1,2-a)

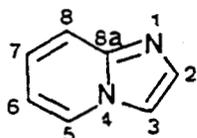


(1,2-c)

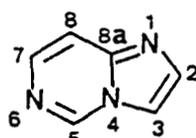


(1,2-a)

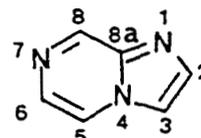
La numérotation des sommets s'effectue alors de la manière suivante :



Imidazo(1,2-a)pyridine



imidazo(1,2-c)pyridine



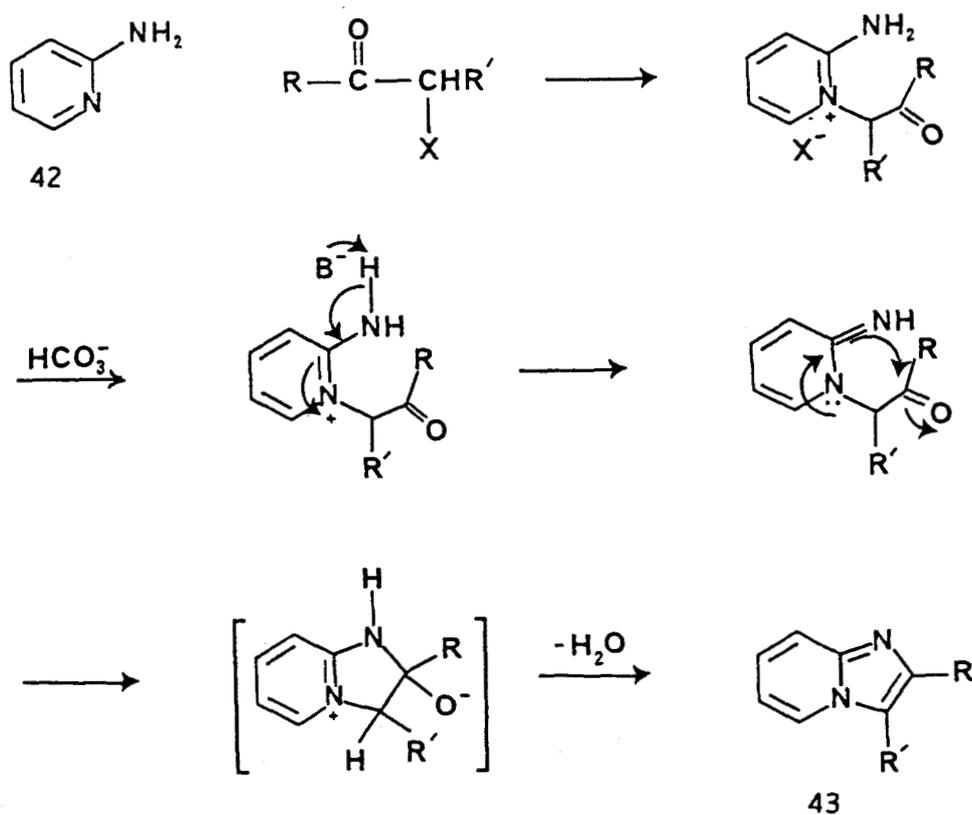
imidazo(1,2-a)pyrazine

## II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

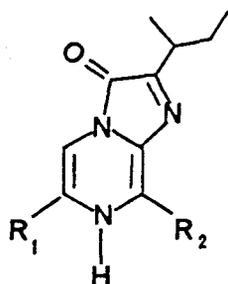
Il existe dans la littérature diverses méthodes de synthèse de l'imidazo(1,2-a)pyridine et de ses dérivés.

La première méthode de synthèse a été élaborée par TSCHITSCHIBABIN<sup>(19)</sup> avec la condensation de l'amino-2 pyridine 42 et du bromoacétaldéhyde en tube scellé à température élevée (150-200°C). Les conditions sévères et le peu de généralité de la méthode font que celle-ci n'est plus guère utilisée.

Une méthode plus générale développée par PAUDLER<sup>(20)</sup> permet d'obtenir des imidazo(1,2-a)pyridines diversement substituées 43 ; elle consiste à traiter l'amino-2 pyridine par une cétone  $\alpha$ -halogénée selon le schéma ci-dessous. Après quaternarisation de l'azote hétérocyclique par le dérivé halogéné, l'action d'une base faible permet la cyclisation intramoléculaire par action du groupe amino sur la fonction carbonylée. Le produit se réaromatise par perte d'une molécule d'eau.



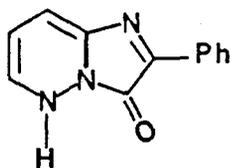




$R_1 = 3 \text{ indolyl}$

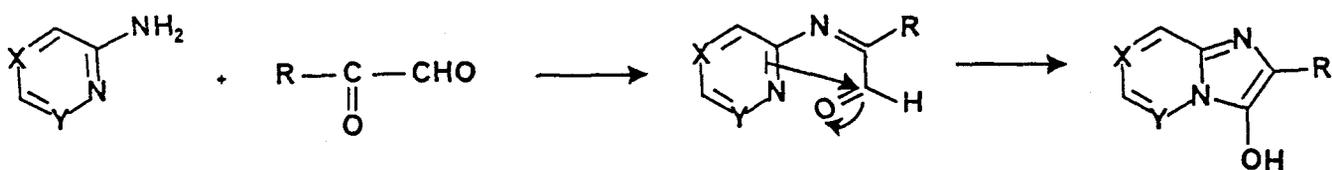
$R_2 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$

Plus tard, BARLIN<sup>(25)</sup> a étendu cette condensation à la synthèse de composés analogues en série imidazo(1,2-b)pyridazine 49.



49

Dans ces deux cas, les auteurs expliquent la régiosélectivité de la réaction par la formation intermédiaire d'un  $\alpha$ -cétimine aldéhyde provenant de la condensation initiale du groupe amino avec le groupe cétonique du dérivé  $\alpha$  cétoaldéhyde selon le mécanisme suivant :

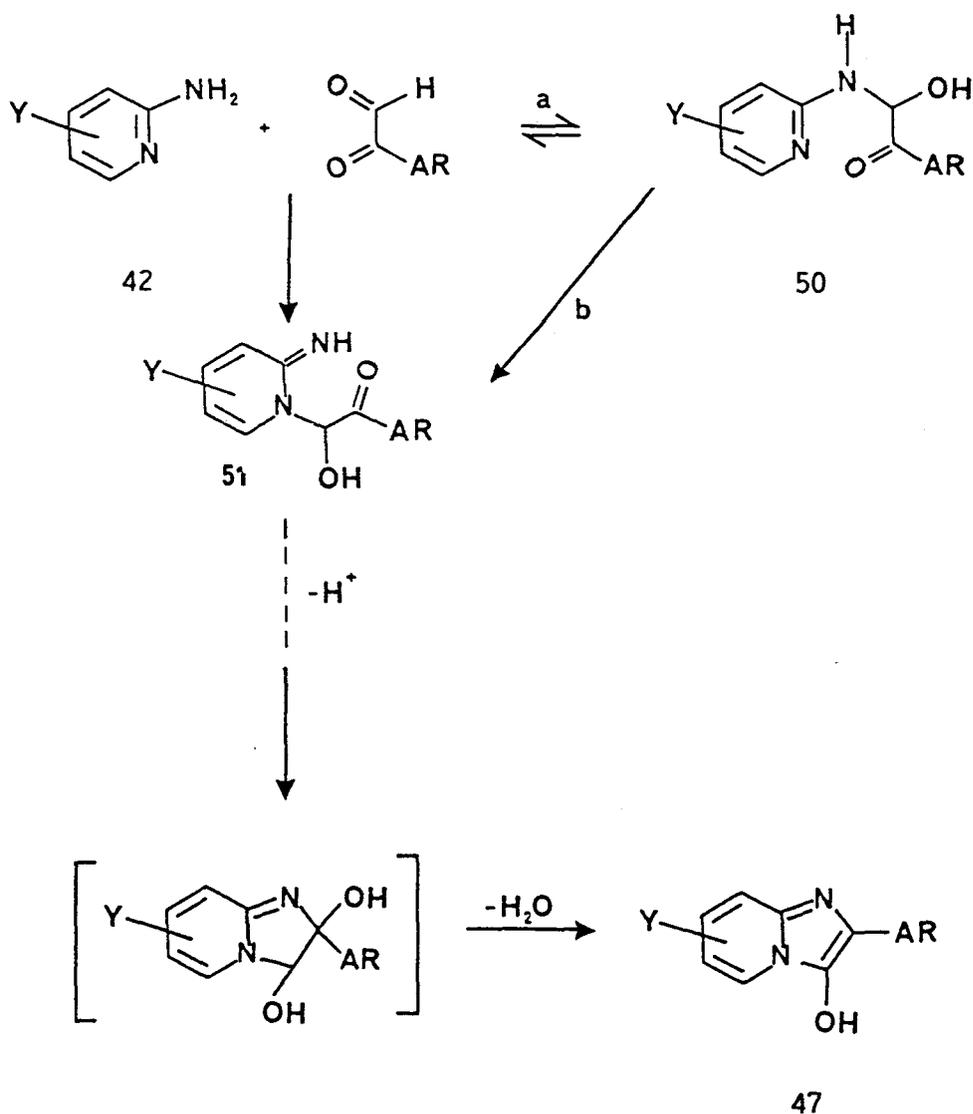


Dernièrement ce mécanisme a été réexaminé par ALCAIDE<sup>(23)</sup> qui a condensé diverses amino-2-azines : (pyrazines, pyridines et pyrimidines) substituées ou non, avec le phénylglyoxal et des dérivés selon deux méthodes.

La première consiste à traiter l'hydrate de l'arylglyoxal par l'amine hétérocyclique en solution dans le benzène. La seconde s'effectue en milieu hétérogène : la suspension des réactifs dans le chlorure de méthylène

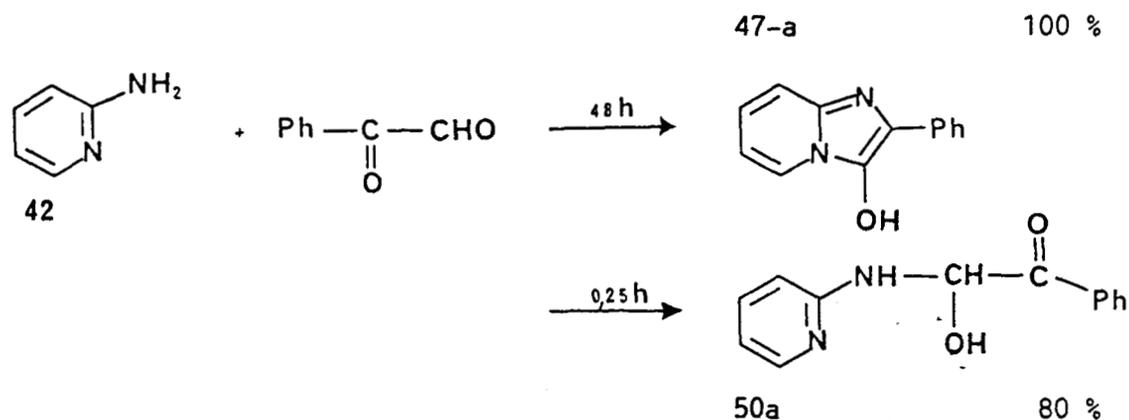
est traitée par une quantité catalytique de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , les temps étant variables suivant les produits à obtenir (substituants différents, produits cinétiques ou thermodynamiques).

Le mécanisme définitivement admis pour expliquer la régiosélectivité de cette condensation entre l'arylglyoxal et l'amino-2 pyridine 42 fait intervenir la formation réversible d'une carbinolamine intermédiaire 50 qui constitue le produit cinétique de la réaction.



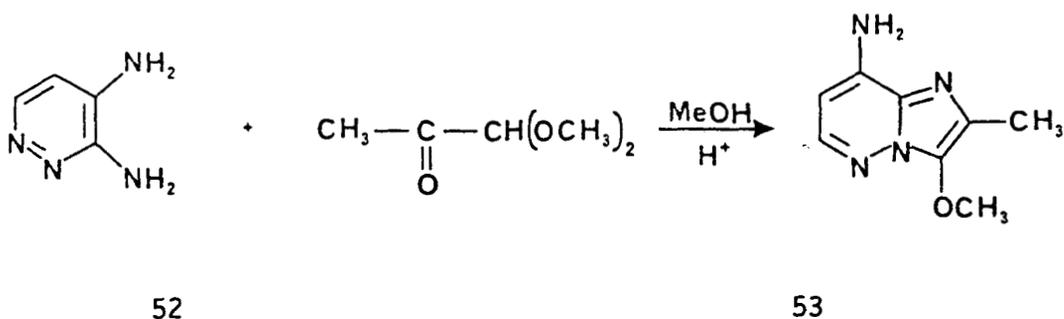
Cet intermédiaire conduit à la pyridone imine 51 par retour aux réactifs de départ qui se recombinent au niveau de l'azote hétérocyclique. Cette dernière se cyclise rapidement pour conduire au dérivé dihydroxyimidazoline non isolé, lequel se déshydrate spontanément en aryl-2 hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridine 47.

Dans la plupart des cas, le produit cinétique de la réaction peut être observé et isolé comme le montre le schéma suivant :

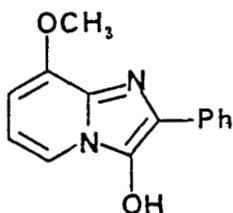


Le passage direct de la carbinolamine 50 à la pyridone imine 51 selon un mécanisme intramoléculaire a pu être exclu au vu des résultats obtenus lors d'expériences mettant en jeu deux carbinolamines différemment substituées tant au niveau de l'hétérocycle qu'au niveau du substituant phényle. Ces expériences conduisent alors à 4 imidazo pyridines isomères, ce qui montre bien qu'il y a retour aux réactifs initiaux avant recombinaison en pyridone imine. Les résultats observés par ALCAIDE<sup>(23)</sup> se justifient aisément lorsqu'on analyse la relative nucléophilie des aminohétérocycles utilisés. Dans le cas des hétérocycles les plus nucléophiles (Y = MeO, Me, H) on assiste à une cyclisation directe et rapide tandis que pour les moins nucléophiles (Y = 5-Cl, 5-NO<sub>2</sub>) on n'obtient que les carbinolamines intermédiaires. L'addition de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O s'avère alors nécessaire pour effectuer la cyclisation.

Il est à noter que peu de composés difonctionnels dérivés de ces hétérocycles condensés ont été décrits. On retiendra l'amino-8 méthyl-2 méthoxy-3 imidazo(1,2-b)pyridazine obtenue par condensation de la diamino-3,4 pyridazine et du diméthylacétal du pyruvaldéhyde en solution méthanolique d'acide chlorhydrique<sup>(25)</sup>.

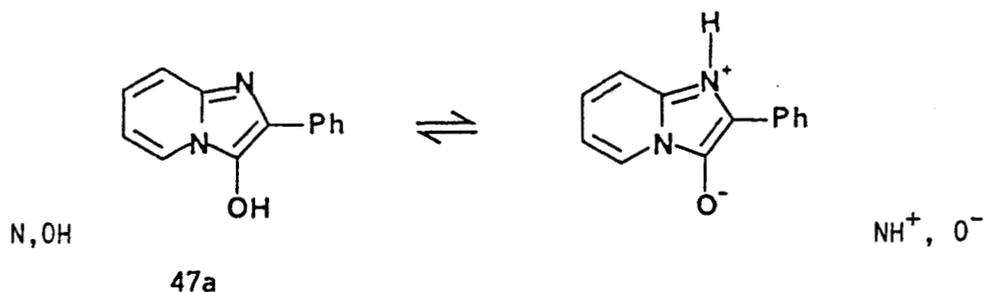


ALCAIDE décrit également l'hydroxy-3 méthoxy-8 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine<sup>(23)</sup> préparée selon le schéma déjà invoqué :



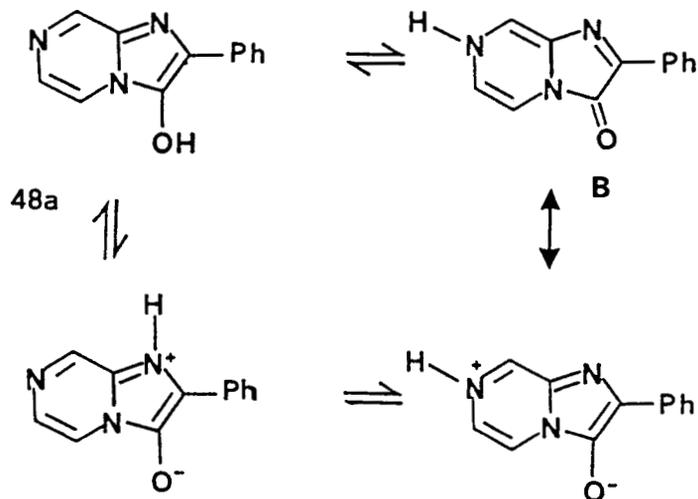
Aucune mention de dérivé dihydroxylé n'est rencontrée dans la littérature.

Un dernier point est à signaler. Il concerne la tautomérie observée pour l'hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine 47a qui évolue vers la



forme mésoionique phényl-2 1H-imidazo(1,2-a)pyridinium-oate-3 qui est celle représentative du composé tant à l'état cristallisé (IR) qu'en solution méthanolique (UV).

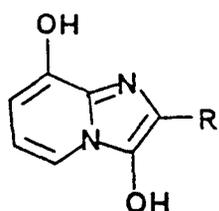
Une tautomérie différente est également observée pour les dérivés aza analogues comme nous le montre le schéma suivant :



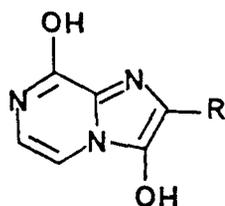
où la structure B de type oxo est également retenue au vu des résultats spectroscopiques (RMN, IR)<sup>(25)</sup>.

### III. METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE :

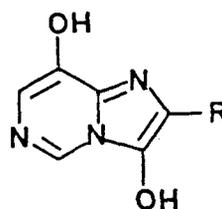
Pour accéder aux composés hydroxylés 4, 5, 6 en position 3 et 8 on ne peut envisager une substitution au niveau de l'hétérocycle lui même comme nous l'avons montrée avec la synthèse de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine effectuée au laboratoire par RYDZKOWSKI<sup>(22)</sup>. En effet, les réactions de substitutions, sur ces composés, sont toutes de type électrophile, la substitution nucléophile ne se produisant qu'exceptionnellement car elle s'accompagne généralement d'une ouverture du cycle à 5 chaînons. Nous n'avons donc pas retenu cette possibilité en raison de la difficulté à placer un tel groupement de façon régiosélective sur l'hétérocycle.



4



6

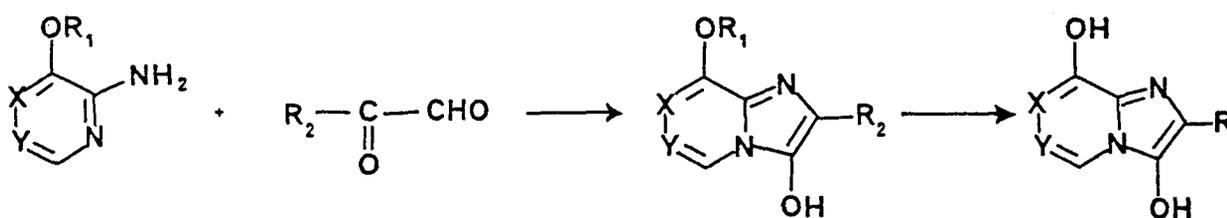


5

R = Me, Ph

Pour obtenir les dihydroxy-3,8 imidazo(1,2-a)pyridines 4, (1,2-c)pyrimidines 5 et (1,2-a)pyrazines 6 représentées ci-dessus, il est donc nécessaire d'effectuer la synthèse du système bicyclique au départ respectivement d'une amino-2 pyridine, amino-4 pyrimidine et d'une amino-2 pyrazine dans lesquelles la fonction phénol préexiste respectivement en position 3, 5 et 3 sous forme protégée comme celle d'un éther méthylique ou benzylique. Selon le réactif choisi pour effectuer l'hétérocyclisation, on obtiendra des composés diversement substitués sur le cycle à 5 chaînons.

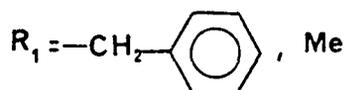
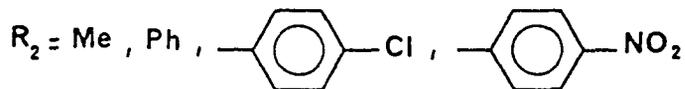
En effet, l'utilisation d'un agent de cyclisation bifonctionnel, comme un dérivé  $\alpha$ -dicarboxylé (pyruvaldéhyde, phénylglyoxal), nous conduira à des produits hydroxylés en position 3 et alkylés en position 2 du cycle imidazole. La déprotection de la fonction hydroxyle en 8 s'effectuera lors de la dernière étape de la synthèse que résume le schéma suivant :



X = Y = CH

X = N, Y = CH

X = CH, Y = N



IV. SYNTHÈSE D'ALCOXY-8 HYDROXY-3 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES  
ET DE DIHYDROXY-3,8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES :

Dans ce chapitre, nous exposerons la synthèse des imidazo(1,2-a)pyridines obtenues par condensation d'amino-2 pyridines substituées avec divers glyoxals. Les conditions opératoires seront détaillées et discutées. Enfin, les structures des composés seront confirmées par les analyses spectrales.

A. SYNTHÈSE DE L'AMINO-2 BENZYLOXY-3 PYRIDINE :

La préparation des éthers de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine peut être réalisée en faisant appel à deux méthodes différentes.

1. Méthode de NEDENSKOV<sup>(26)</sup> :

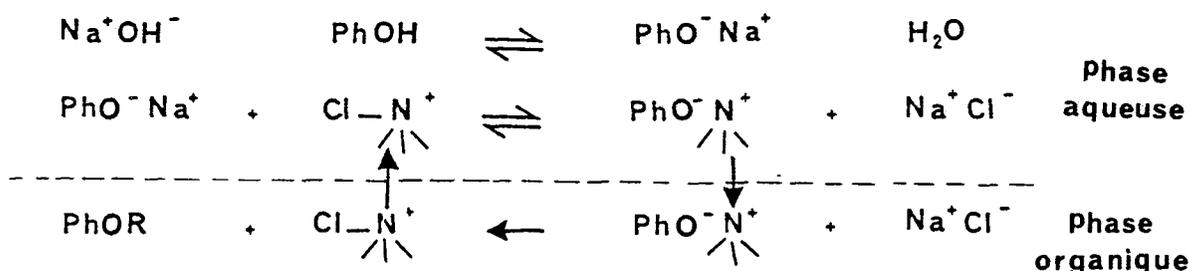
La plupart des alkylations de pyridinols-3 citées dans la littérature ne conduisent aux produits de O-alkylation qu'avec de faibles rendements, du fait d'une réaction concurrente de N-alkylation<sup>(27)</sup>, cette dernière étant prépondérante dans les solvants protiques comme le méthanol. Par contre, en opérant dans un solvant dipolaire aprotique comme le diméthylsulfoxyde, NEDENSKOV observe préférentiellement une O-alkylation des sels de sodium de pyridinols-3. Cette différence de comportement résulte d'effets de solvation spécifique et peut s'interpréter à l'aide de la théorie HSAB de PEARSON<sup>(28)</sup>. Alors que le DMSO accroît la nucléophilie de l'anion phénate, du fait de la solvation spécifique du cation sodium favorisant ainsi une O-alkylation, par contre, le méthanol, acide dur, solvate davantage l'oxygène qui constitue une base plus dure que l'azote pyridinique ou le groupe amino-2, de sorte que la N-alkylation devient prépondérante dans ce cas.

NEDENSKOV a décrit la préparation selon ce procédé d'un certain nombre d'éthers dérivés d'hydroxy-3 pyridines diversement substituées.

## 2. Catalyse à transfert de phases <sup>(29,30)</sup> :

Le principe de cette méthode consiste à opérer en milieu biphasique : une phase aqueuse contenant la base nécessaire à la formation de l'anion phénate (généralement la soude) et une phase organique ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) comportant l'agent alkylant (chlorure ou bromure d'alkyle). Le phénol se répartit entre les deux phases, mais en l'absence d'agent de transfert on n'observe pas l'alkylation : la soude fournit l'anion phénate, mais le phénate de sodium reste en solution aqueuse alors que le dérivé halogéné demeure dans la phase organique.

En ajoutant une quantité catalytique d'un chlorure de tétraalkylammonium\* (qui possède la propriété d'être soluble dans les deux phases), on observe un échange de cation au sein de la paire d'ions que constitue le phénate de sodium. On obtient alors un phénate de trialkylammonium qui passe dans la phase organique où il subit l'alkylation. L'ion chlorure libéré dans la substitution forme alors une paire d'ions avec l'ion tétraalkylammonium, régénérant le catalyseur initial qui retourne en solution aqueuse, où de nouveau le processus se répète :



\* l'adogen 464 utilisé est un chlorure de méthyltrialkyl ( $\text{C}_8\text{H}_{10}$ ) ammonium.

Comment rendre compte d'une O-alkylation préférentielle dans ce cas ?  
on peut avancer les deux raisons suivantes :

- la réaction se déroule dans la phase organique où l'anion phénate n'est plus solvaté au niveau de l'oxygène par un solvant protique comme l'eau.
- de même que le DMSO, dans la méthode de NEDENSKOV, solvate spécifiquement le cation sodium, ici le chlorure de méthylène solvate le contre-ion ammonium quaternaire fortement lipophile par ses chaînes alkyles, lesquelles contribuent également à masquer la charge positive de l'azote rendant la paire d'ion plus lâche.

Cette méthode facile à mettre en oeuvre donne généralement de bons rendements. BRISTOL et Coll.<sup>(31)</sup> l'ont précisément utilisée pour préparer un certain nombre d'éthers dérivés de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine, en particulier l'éther benzylique. C'est la méthode à catalyse à transfert de phases que nous avons donc retenue pour la préparation de l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine.

Par cette méthode (voir la description en partie expérimentale), nous avons obtenu cet éther avec un rendement de 45 % après recristallisation. Il se présente sous forme solide (F = 93°C).

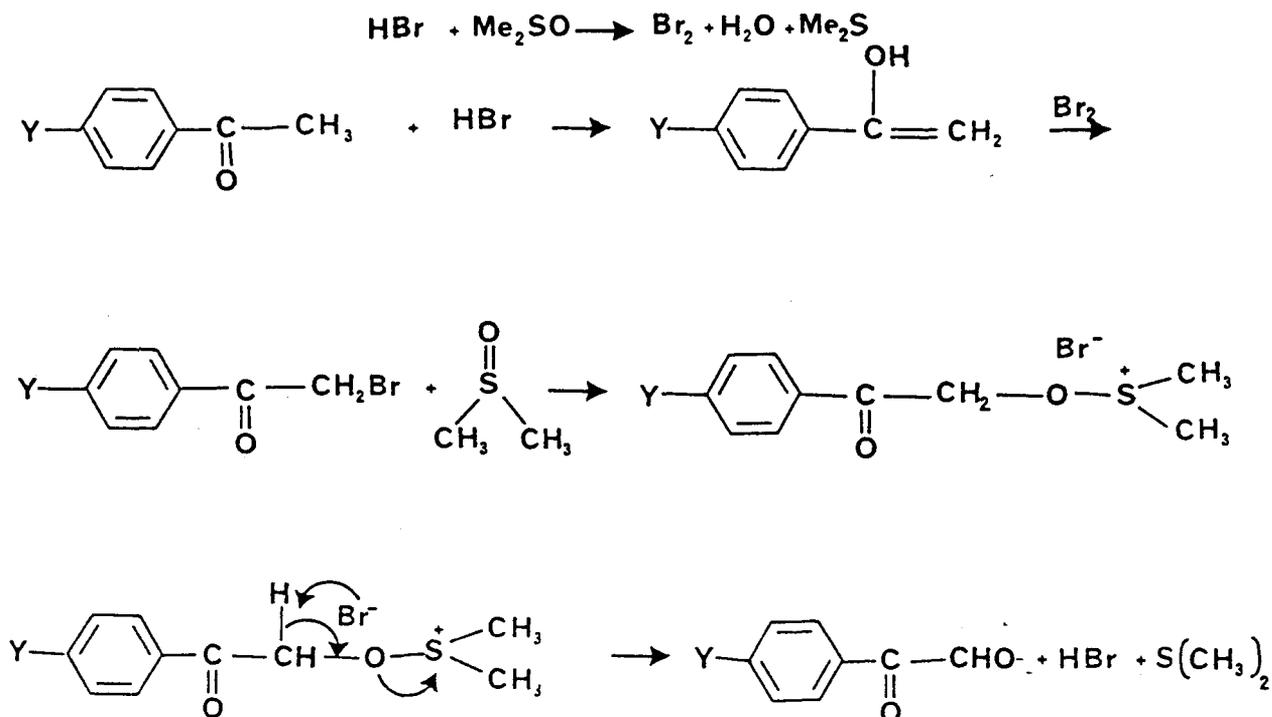
## B. SYNTHÈSE DE DIVERS GLYOXALS :

Afin d'effectuer la synthèse des benzyloxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridines diversement substitués en para du cycle phényle, il a fallu préparer les glyoxals correspondants. En effet, si le méthylglyoxal ou pyruvaldéhyde est commercial, et se trouve sous deux formes possibles, la forme libre ou la forme diméthylacétal, ainsi que le phénylglyoxal, il n'en est pas de même pour les parachloro et nitrophénylglyoxals qui ont été élaborés selon la méthode décrite dans la littérature<sup>(32)</sup> et que nous exposons ci-dessous.

### 1. Synthèse du parachlorophénylglyoxal :

L'addition lente d'HBr, en solution à 48 % dans l'eau dans une solution de parachloroacétophénone dans le DMSO conduit dans un premier temps, à la parachloro  $\alpha$ -bromoacétophénone qui dans un deuxième temps, est oxydée par le DMSO en parachlorophénylglyoxal. Le milieu réactionnel est agité en 24 heures à 55°C et suivi en chromatographie sur couches minces. On obtient le composé recherché 54a avec un rendement de 86 % .

Le mécanisme général de la réaction se décrit de la manière suivante :



## 2. Synthèse du paranitrophénylgyoxal :

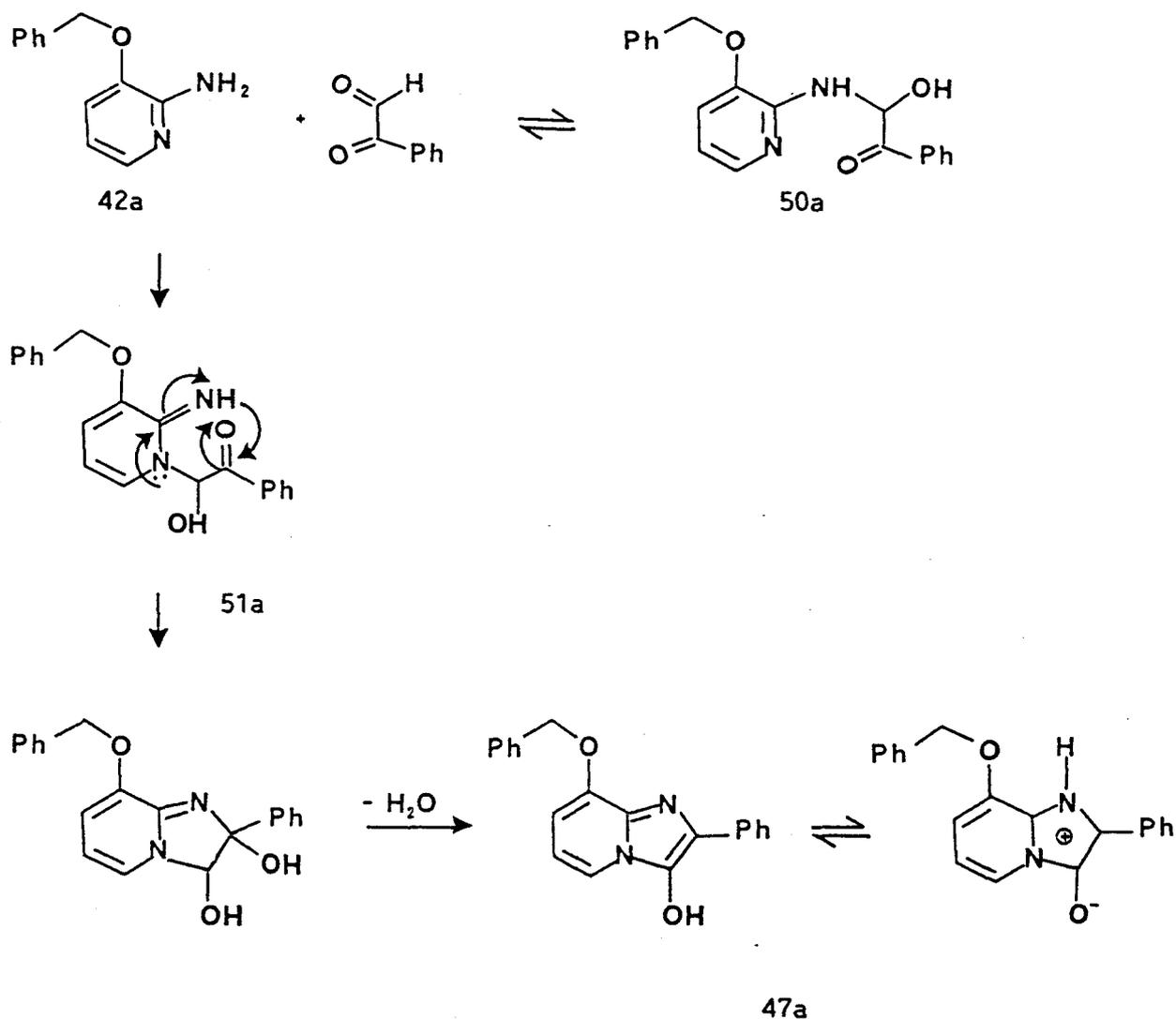
La préparation de ce composé se déroule dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Le produit désiré 54b est alors obtenu par distillation avec un rendement de 60 % sous forme de son dihydrate.



54b

## C. SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a) PYRIDINE :

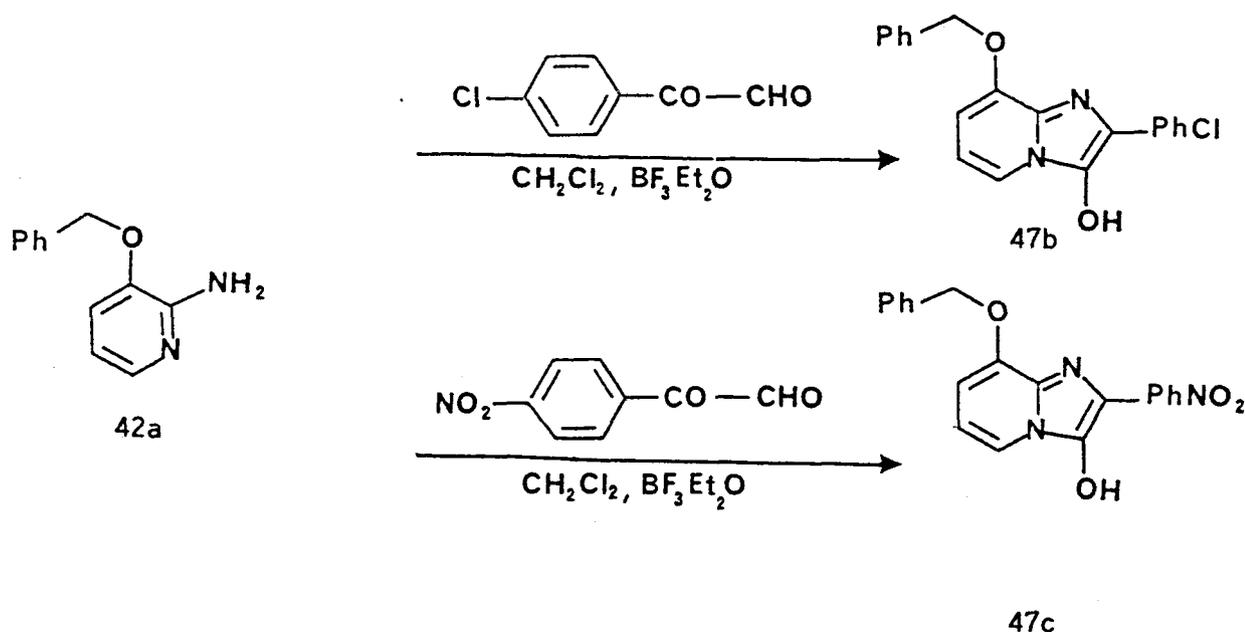
La condensation du phénylgyoxal sur l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine 42a est réalisée selon la méthode développée auparavant par ALCAIDE<sup>(23)</sup> pour ce type de réactif. La condensation est conduite en solution dans le benzène à température ambiante pendant 48 heures. En accord avec la littérature précédemment citée, le mécanisme de cette réaction peut s'écrire de la manière suivante :



L'hypothèse d'une attaque nucléophile de la fonction aldéhyde par la fonction amine de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine 42a suivie d'une cyclisation intramoléculaire est à rejeter ; nous obtenons en effet un seul produit, celui où le substituant phényle se trouve en position 2 du cycle imidazo(1,2-a)pyridine comme le confirmeront les études spectrales en accord avec les données de la littérature<sup>(23)</sup>. Le mécanisme consiste donc bien en une attaque nucléophile de l'azote pyridinique sur la fonction aldéhyde du phénylglyoxal conduisant à une imine intermédiaire 51a qui se cyclise par réaction intramoléculaire sur le carbonyle. L'hétérocycle 47a ainsi obtenu se réaromatise par perte d'une molécule d'eau. Le rendement est de 98 %.

D. SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PARACHLOROPHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE ET DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PARANITROPHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE.

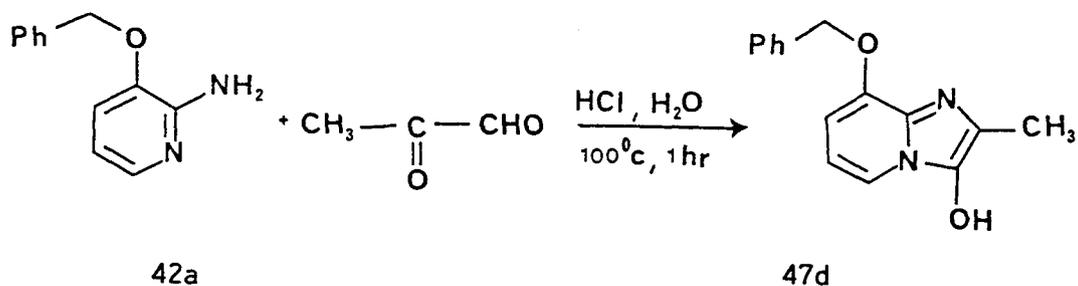
En ce qui concerne la condensation de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine avec les parachloro et paranitrophényl glyoxals, nous avons relevé les mêmes phénomènes qu'ALCAIDE<sup>(23)</sup>, à savoir, une moindre réactivité de ces dérivés carbonylés vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'azote par suite de la présence d'un groupe électroattracteur sur le cycle phényle. Il est alors nécessaire pour obtenir la condensation de réaliser celle-ci au sein du chlorure de méthylène en présence d'une quantité catalytique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Les produits 47b et 47c sont alors obtenus avec un rendement de 69 % et 78 % respectivement.



E. SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 METHYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE :

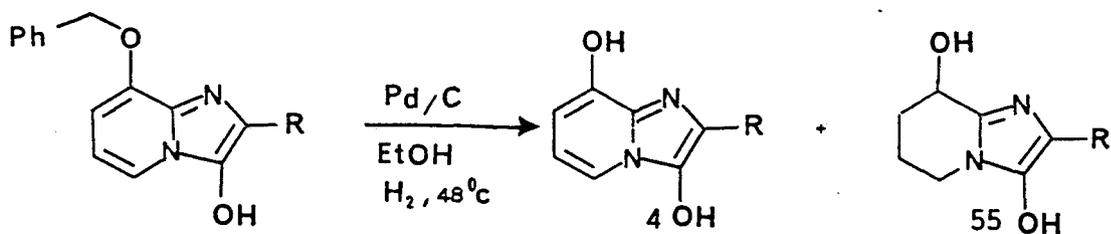
L'obtention de la benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine 47d selon la méthode précédemment décrite n'a pu être réalisée. Par contre la condensation de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine 42a sur le méthylglyoxal peut être effectuée avec un rendement de 72 % en présence d'acide chlorhydrique concentré et à chaud (50-100°C, 1 heure). C'est ce

procédé qui a permis à GOTO<sup>(24)</sup> d'obtenir la méthyl-2 hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridine. Par contre l'application de cette méthode au cas des phénylgyoxals et de ses dérivés ne donne pas les produits escomptés mais un mélange de composés résultant vraisemblablement de réaction de polycondensation, ce qui semble réserver cette méthode aux alkylgyoxals.

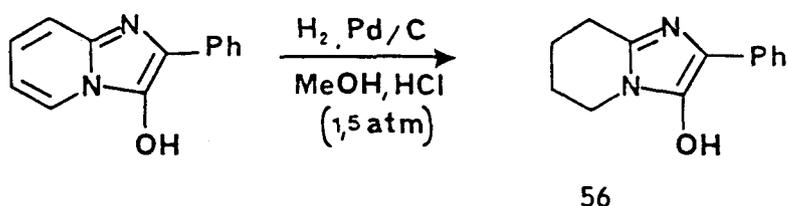


#### F. OBTENTION DES PHENOLS LIBRES :

Les débenzylations des dérivés 47a et 47d ont été effectuées par action de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon (suivant la méthode proposée par AUGUSTINE<sup>(33)</sup>). Toutefois, ces réactions conduisent aux phénols libres correspondant avec des rendements limités (tableau 8) ; ceci est dû au fait que la réaction d'hydrogénolyse de la fonction éther s'accompagne d'une réaction d'hydrogénation partielle ou totale de l'hétérocycle 4.



C'est en effet une réaction semblable qu'ALCAIDE réalise au départ de l'hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine 47a selon le schéma suivant :



Composé	R:Ph 4a	R :PhCl 4b	R = Me 4d
% rendement	53	40	48

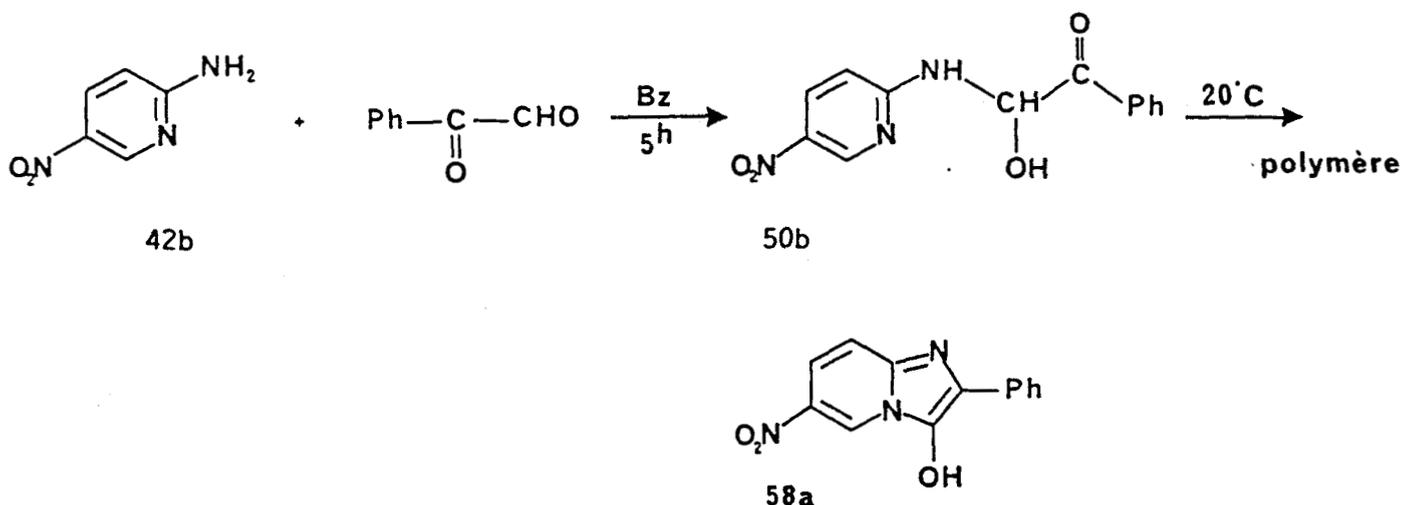
Tableau 8

La débenzylation du composé 47c a été tentée mais conduit à un mélange de composé du fait de l'hydrogénation partielle du groupe NO<sub>2</sub>.

V. SYNTHESE DES HYDROXY-3 NITRO-6 OU -8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES :

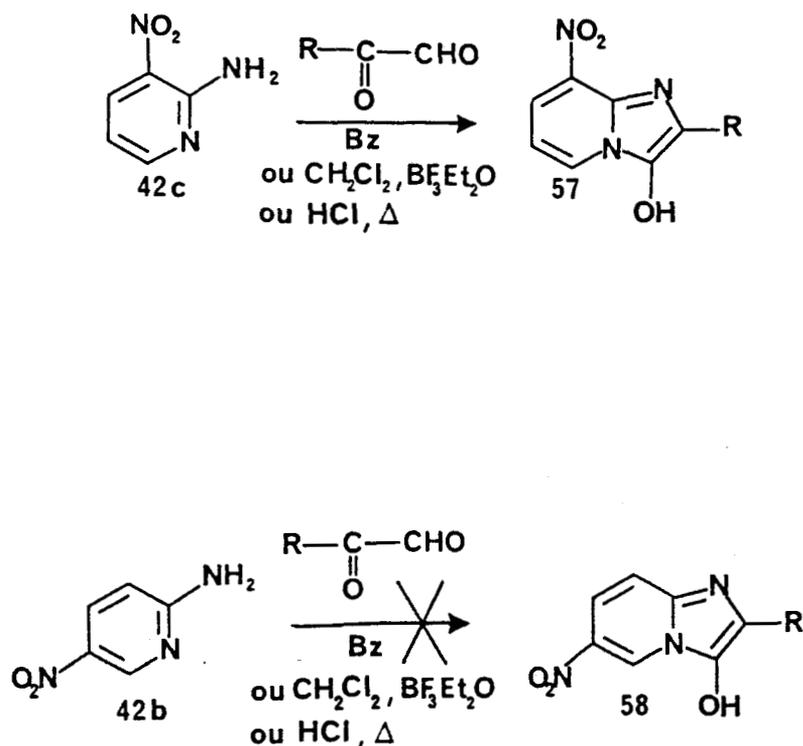
Nous avons voulu vérifier l'influence d'un groupe nitro sur le déroulement de la réaction de condensation. En effet, ALCAIDE<sup>(23)</sup> note une moindre réactivité des dérivés nitrés avec lesquels il obtient aisément les carbinolamines intermédiaires, mais il ne signale pas l'obtention d'imidazo(1,2-a)pyridines dans ce cas.

Ces carbinolamines intermédiaires sont décrites comme étant stables à -20°C mais conduisent à des mélanges complexes très rapidement à température ambiante.



L'obtention d'imidazopyridines nitrés n'étant pas clairement établie nous avons repris les condensations des nitro-3 et nitro-5 amino-2 pyridine 42c et 42b avec le méthyle ou le phénylgyoxal dans les diverses conditions

suivantes : soit dans le benzène à froid, soit dans le chlorure de méthylène en présence d'une quantité catalytique de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , soit enfin suivant la méthode évoquée précédemment à savoir en solution chlorhydrique à chaud. L'ensemble des résultats est repris dans le schéma suivant :



Dans les conditions classiques habituelles (en solution dans le benzène, à température ambiante) on n'observe pas de condensation conduisant à l'imidazopyridine, par contre en solution dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  l'amino-2 nitro-3 pyridine se condense avec le phénylglyoxal pour conduire à l'hydroxy-3 nitro-8 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine 57a.

La condensation se produit également avec le méthylglyoxal lorsqu'on opère par chauffage dans l'acide chlorhydrique.

Par contre au départ de l'amino-2 nitro-5 pyridine il ne nous a pas été possible d'isoler les hydroxy-3 méthyl (ou phényl)-2 nitro-6 imidazo(1,2-a)pyridines 58b ou 58a escomptés, bien que nous ayons tenté les

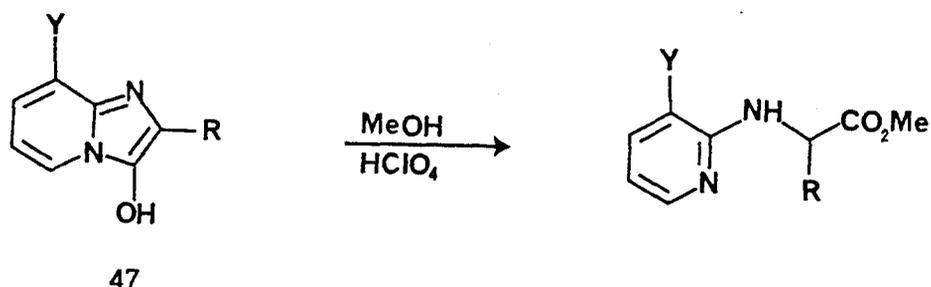
condensations dans les diverses conditions évoquées précédemment.

On constate donc une moindre nucléophilie de l'azote pyridinique et/ou de l'azote du groupe amino-2 dans le cas de l'amino-2 nitro-5 pyridine 42b comparativement à l'isomère nitré en 3 42c.

## VI. ETUDE STRUCTURALE :

Celle-ci a été réalisée en spectrométrie infrarouge, ultraviolette, ainsi qu'en résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 et en spectrométrie de masse.

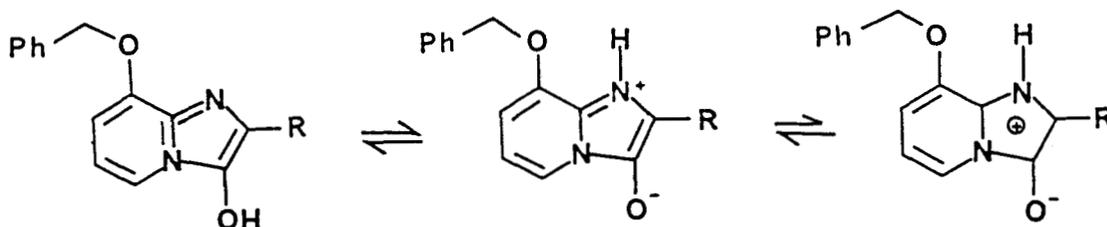
Un problème préalable à cette étude spectroscopique concerne la disposition relative des substituants méthyle ou phényle et OH au niveau du cycle imidazole des imidazo pyridines obtenus. Nous verrons dans la troisième partie que l'étude des produits d'ouverture de ces dérivés (suivant le schéma ci-dessous) permet de conclure que le substituant méthyle ou phényle est bien en position 2 tandis que le groupe OH est porté par le sommet 3 comme le laissait prévoir l'étude du mécanisme de la cyclisation précédemment exposé.



### A. INFRAROUGE :

On note pour chacune des imidazopyridines obtenues la disparition des bandes fines de vibration  $\gamma_{\text{NH}}$  à 3400 et 3280  $\text{cm}^{-1}$  de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine qui confirme la modification de la fonction amine primaire. La présence d'une large bande qui s'étend de 3250 à 2550  $\text{cm}^{-1}$  traduit l'existence de liaisons hydrogène qui peuvent être attribuées à l'interaction intermoléculaire de l'hydroxyle en position 3 avec l'azote en position 1.

On peut également envisager une forme tautomère amphi-ionique résultant du transfert total du proton entre la fonction hydroxyle acide et l'atome d'azote basique en position 1 schématisée de la manière suivante :



C'est ainsi que les bandes situées entre  $1670$  et  $1620\text{ cm}^{-1}$  pourraient être attribuées au groupe  $\text{C-O}^-$  comme le suggèrent quelques auteurs<sup>(23)</sup> mais elles peuvent être également attribuées au groupe  $\text{C=N}$ . Il faut en effet remarquer que les chlorhydrates de nos composés présentent les mêmes bandes en infrarouge infirmant alors la première hypothèse.

L'apparition de bandes situées vers  $1630$ ,  $1500$  et  $1440\text{ cm}^{-1}$  confirme la création du cycle imidazole<sup>(22)</sup>. Dans cette région on rencontre en outre les bandes d'absorption du cycle benzénique pour les composés comportant, soit un substituant benzyloxy en 8, soit un groupe phényle en position 2. Enfin les divers substituants en position 2 des hétérocycles 47d, 4d et 57b donnent lieu pour le groupe méthyle à une bande de vibration  $\delta\text{CH}$  à  $1375\text{ cm}^{-1}$  et à une série de bandes dans l'intervalle  $800\text{-}700\text{ cm}^{-1}$  pour le noyau phényle mono ou disubstitué des composés (47a, 47b, 47d, 4a et 57a). Quant aux bandes relatives aux vibrations d'élongation des liaisons  $\gamma\text{C-O}$  d'éthers benzyliques qui se caractérisent par un signal à  $1220$  et  $1050\text{ cm}^{-1}$ , elles disparaissent lors de l'obtention des diphénols (4a et 4d) confirmant ainsi la libération de la fonction hydroxyle en 8. Quant au groupe nitro, il se caractérise par un ensemble de 2 bandes de forte intensité comprises entre  $1550\text{-}1510$  et  $1356\text{-}1340\text{ cm}^{-1}$ .

## B. ULTRAVIOLET :

Nous avons réalisé les spectres ultraviolets pour les composés synthétisés en solution dans le méthanol, puis en solution dans le méthanol

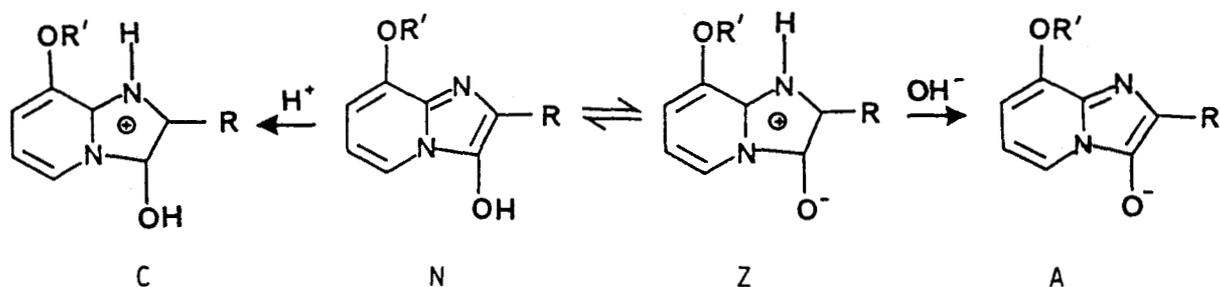
après ajout d'acide chlorhydrique. Les spectres des diphénols ont été réalisés en solution aqueuse aux fins de comparaison avec les données de la littérature rapportées dans le tableau 9. En milieu basique on observe des résultats inexploitable par suite de l'ouverture probable de nos composés due à l'instabilité de ceux-ci dans ce milieu, phénomène déjà constaté par ALCAIDE<sup>(23)</sup>.

On note deux grandes zones d'absorption dans les spectres ultraviolets :

La première située aux alentours de 230 nm est attribuée à la bande K de la transition  $\pi \pi^*$  et celle située vers 270 à 350 nm région dans laquelle se superpose la bande B de la transition  $\pi \pi^*$  et de la bande R de la transition  $n \pi^*$ .

Par comparaison avec le spectre de l'hétérocycle fondamental<sup>(34,35)</sup> l'imidazo(1,2-a)pyridine, celui des hydroxy-3 phényl (ou méthyl)-2 benzyloxy-8 (ou hydroxy-8)imidazo(1,2-a)pyridines montre bien l'effet bathochrome que l'on attend d'un substituant auxochrome comme le groupe hydroxyle au niveau des bandes K et B.

En ce qui concerne la bande R de la transition  $n \pi^*$ , on constate des variations significatives entre les spectres réalisés en solution neutre et en solution acide qui reflètent l'intervention d'une forme zwitterionique en milieu neutre. On peut en effet envisager en milieu neutre un équilibre entre la forme neutre N et la forme zwitterionique Z, tandis qu'en milieu acide intervient la forme cationique C, et en milieu basique la forme anionique A.



Pour les dérivés dihydroxylés (R=H) on remarquera que deux formes zwitterioniques peuvent intervenir suivant que la charge négative est portée par l'oxygène en 3 ou en 8.

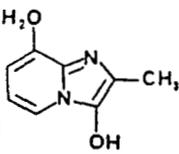
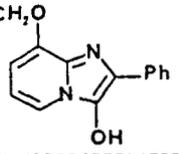
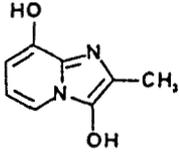
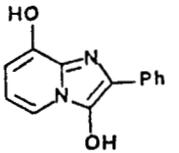
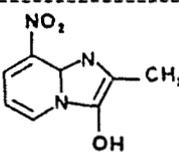
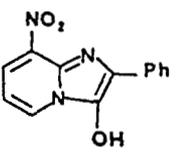
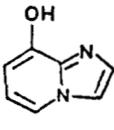
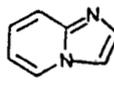
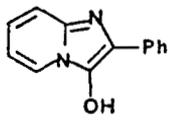
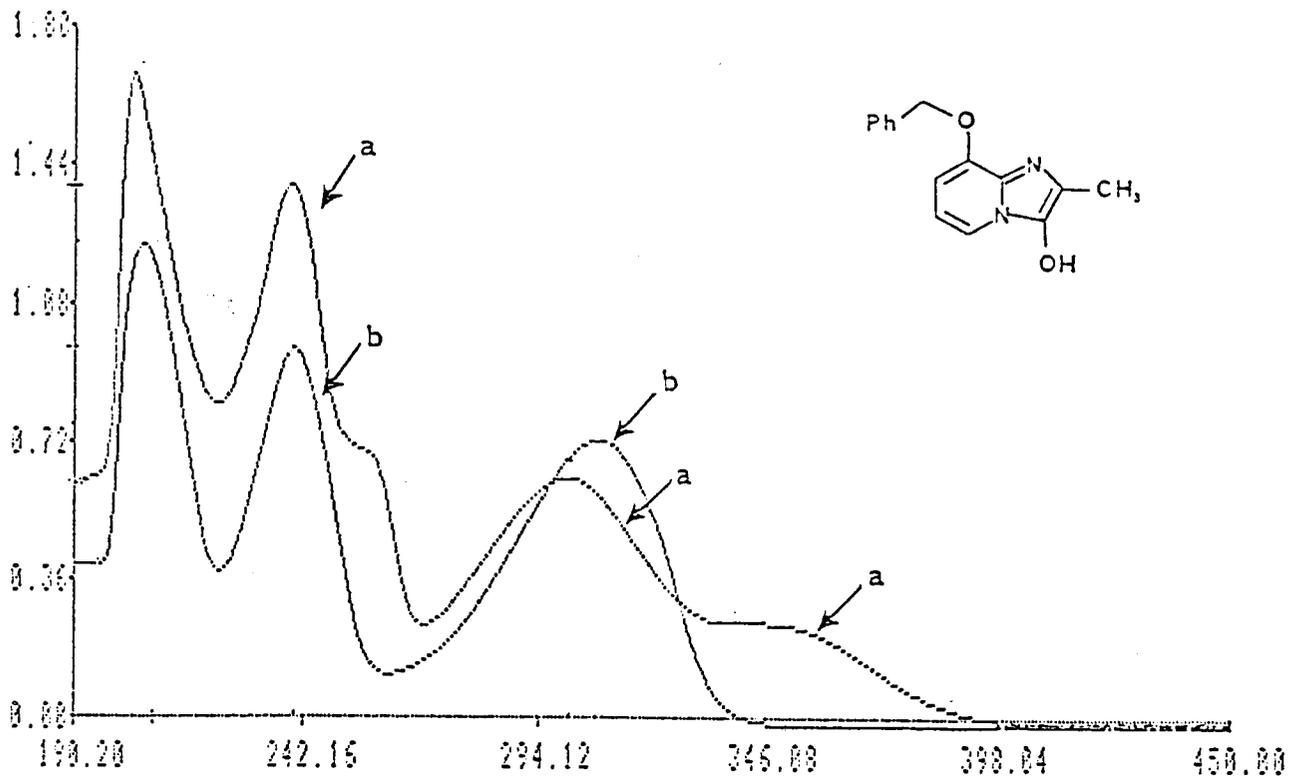
Composés	nm	(log ε)	Solvant
 47d	3 43 (3,40) ; 301 (3,79) ; 239 (4,14) 3 07 (3,86) ; 250 (3,98)		MeOH MeOH/HCl
 47a	3 50 (3,07) ; 288 (3,9) ; 225 (4,29) 3 15 (4,01) ; 245 (4,13)		MeOH MeOH/HCl
 4d	3 98 (2,96) ; 317 (3,63) ; 250 (3,60) 3 15 (3,94) ; 240 (3,75)		H <sub>2</sub> O H <sub>2</sub> O/HCl
 4a	3 94 (2,58) ; 297 (3,46) ; 249 (3,82) 3 12 (3,69) ; 241 (3,78)		H <sub>2</sub> O H <sub>2</sub> O/HCl
 57b	505 (3,17) ; 340 (3,66) ; 295 (3,83) 259 (3,87) 388 (3,61) ; 292 (3,60) ; 268 (4,07)		MeOH MeOH/HCl
 57a	358 (3,91) ; 284 (4,20) 325 (3,91) ; 277 (3,96)		MeOH MeOH/HCl
 45	298 (4) ; 277 ep (3,88) 290 ep (3,94) ; 282 (3,98) 304 ep (3,88) ; 293 (3,96)		H <sub>2</sub> O H <sub>2</sub> O/HCl H <sub>2</sub> O/NaOH
	277 (3,65) 277 (3,81)		H <sub>2</sub> O H <sub>2</sub> O/HCl
 43a	400 (4,10) ; 273 (4,16) 323 (4,10) ; 245 (4,20)		MeOH MeOH/HCl

Tableau 9



a: MeOH b: MeOH, HCl

$C = 10^{-4} \text{ mole l}^{-1}$

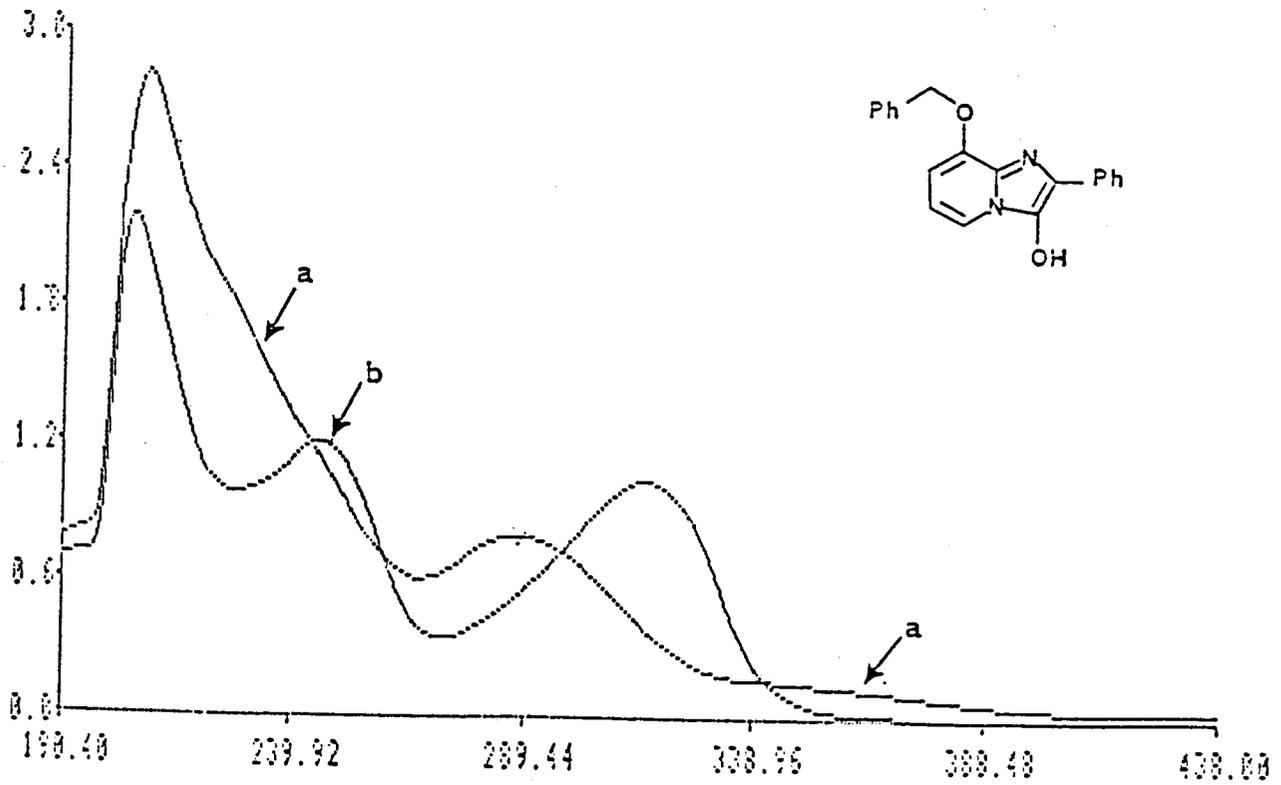
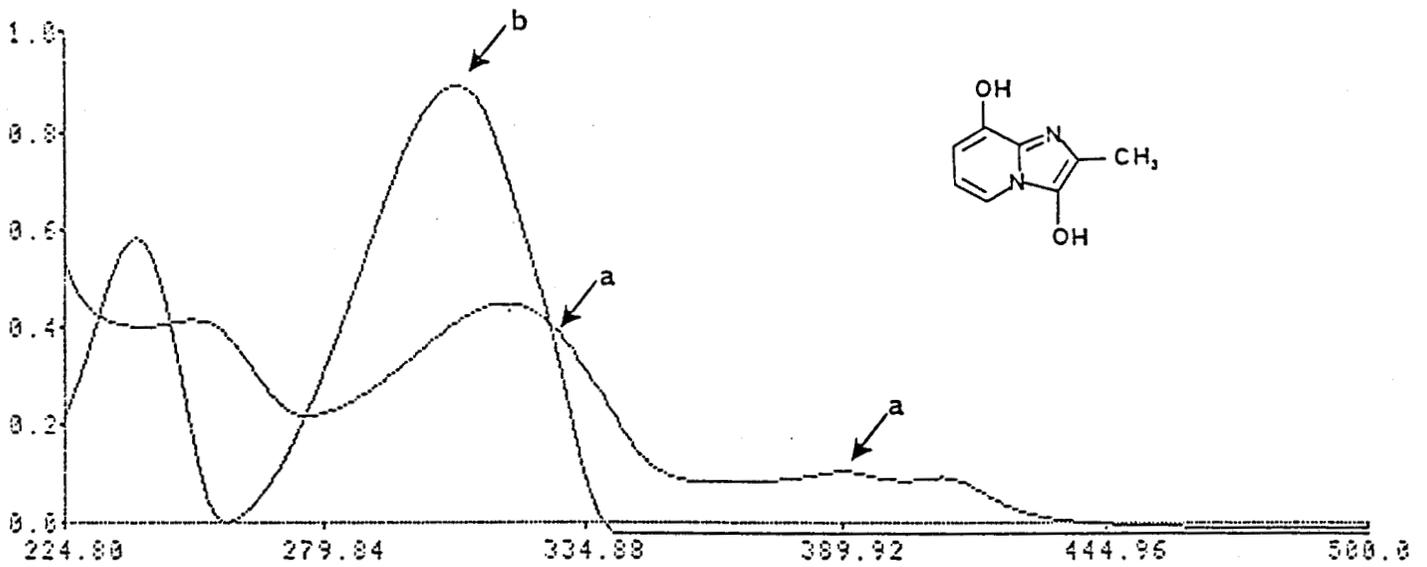


figure 1 et 2

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



a: H<sub>2</sub>O b: H<sub>2</sub>O, HCl

C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

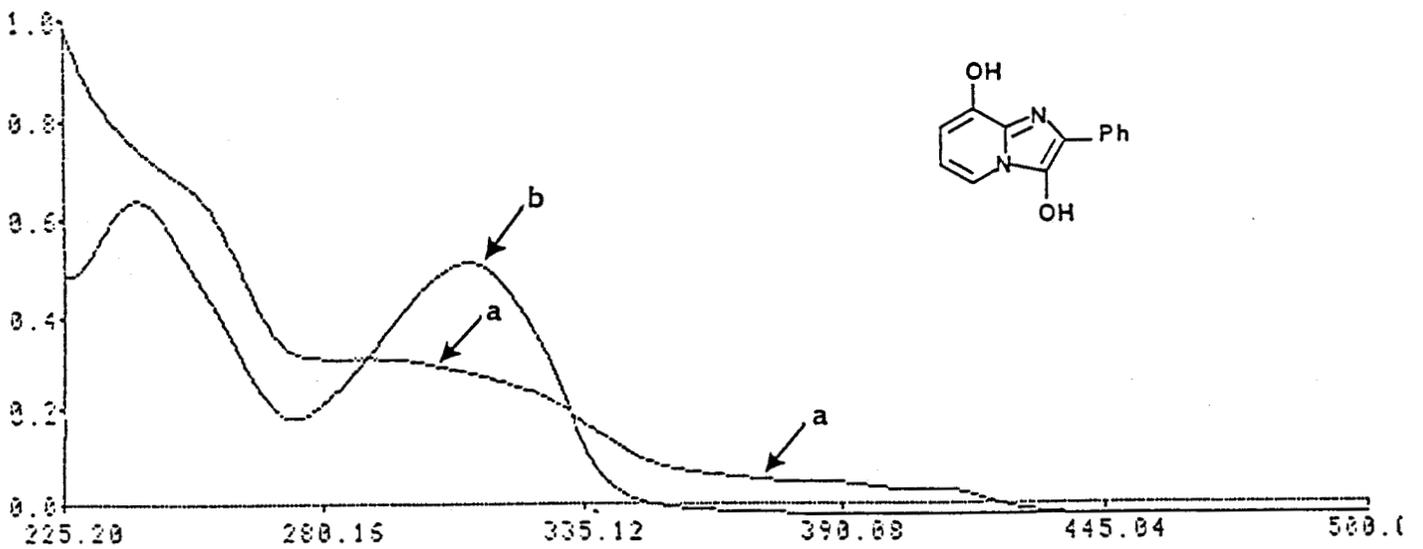
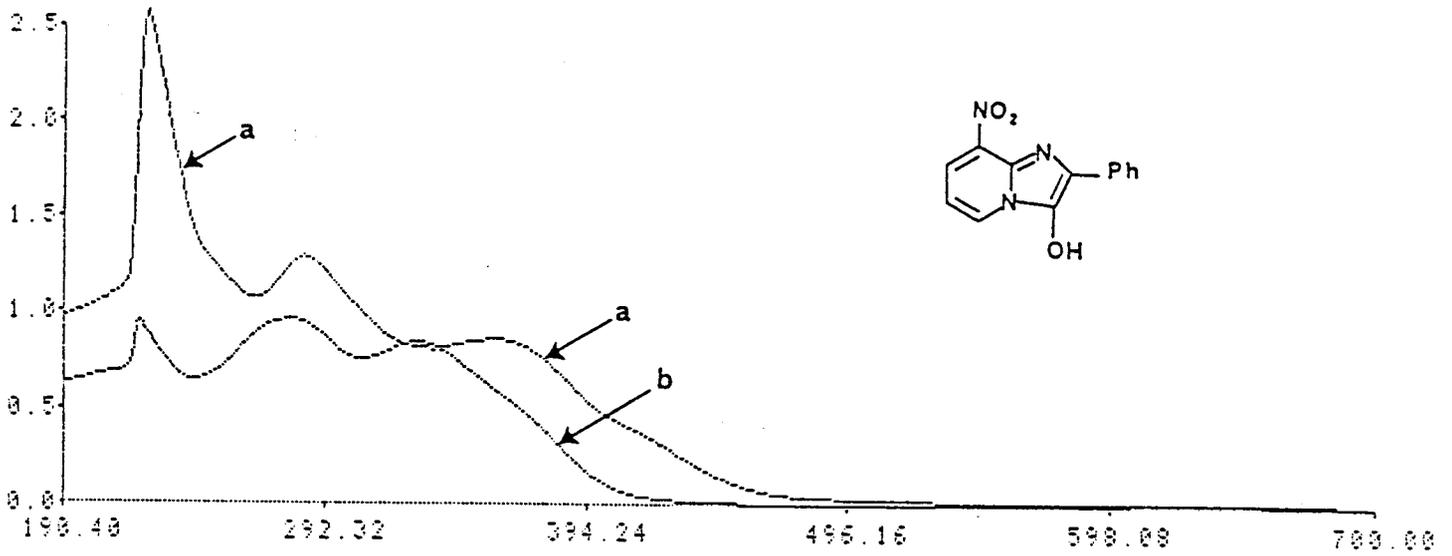


figure 3 et 4

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



a: MeOH b: MeOH, HCl  
C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

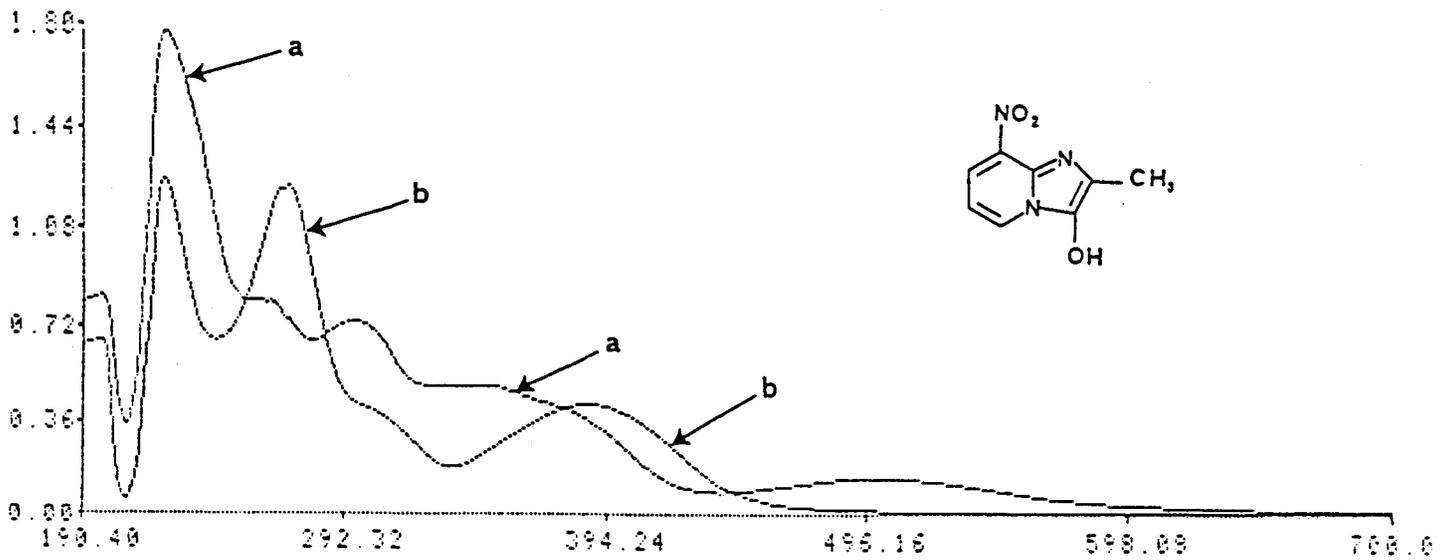


figure 5 et 6

De manière générale la forme zwitterionique d'un phénol hétérocyclique se caractérise en UV par un effet bathochrome marqué relativement à la forme neutre. C'est ainsi que MANSON a établi<sup>(36)</sup> que les maxima d'absorption des hydroxy-azines se classent selon l'ordre suivant :

$$\lambda_{\max} (Z) > \lambda_{\max} (A^-) > \lambda_{\max} (C) > \lambda_{\max} (N)$$

Dans le cas présent l'instabilité de certains de nos composés en milieu basique ne nous a pas permis de faire la comparaison systématique avec la forme anionique. Toutefois, l'étude des spectres réalisés en milieu neutre et en milieu acide conduit aux constatations suivantes :

- Dans le cas de la benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl (ou phényl)-2 imidazo(1,2-a)pyridine on observe un net effet hypsochrome lorsqu'on passe en milieu acide puisque les bandes d'absorption à 343 nm (et 350 nm) font place à des maxima d'absorption situés respectivement à 307 et 315 nm.

Il en est de même pour l'hydroxy-3 méthyl-2 (ou phényl -2) nitro-8 imidazo(1,2-a)pyridine où cet effet hypsochrome est du même ordre pour le dérivé phénylé mais est considérablement amplifié pour le dérivé méthylé où il atteint 117 nm .

Quant aux dérivés dihydroxylés 4a et 4d, ils donnent lieu également à un effet hypsochrome marqué ( $\Delta\lambda \approx 82$  nm).

Ces diverses constatations confirment donc l'intervention d'une forme zwitterionique en solution neutre pour les composés étudiés.

Ces résultats sont en accord avec les conclusions d'ALCAIDE<sup>(23, 38)</sup> qui notait un tel effet hypsochrome pour l'hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine dont la longueur d'onde d'absorption maximum en solution dans le méthanol passait de 400 nm en milieu neutre à 323 nm en milieu acide.

C. RMN  $^1\text{H}$  :

L'attribution des signaux a été faite selon les données de la littérature et par analogie avec les spectres de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine 45.

On attribue, pour les composés ayant le groupe benzyloxy en 8, le signal à 5,35-5,40 ppm au carbone méthylénique, la disparition de celui-ci en série hydroxylée confirmant la coupure de la fonction éther lors de l'hydrogénolyse.

Le proton le plus déblindé du spectre est le proton  $\text{H}_5$  qui donne un signal vers 8,1-8,2 ppm, généralement sous forme d'un doublet dédoublé du fait de son couplage avec les protons  $\text{H}_7$  et  $\text{H}_6$  ( $J_{5-6} = 7,6 \text{ Hz}$ ,  $J_{5-7} = 1 \text{ Hz}$ ).

Ces derniers donnent des signaux dans la région 6,7-7,5 ppm selon la séquence  $\delta\text{H}_6 < \delta\text{H}_7$  pour les composés benzyloxylés en 8, inverse de celle rencontrée par les composés à la fonction hydroxylée libre.

On constate dans ce cas un léger blindage de ces deux signaux ( $\Delta\delta\text{H}_6 < \Delta\delta\text{H}_7$ ) confirmant ainsi la libération de la fonction phénol.

L'analyse du spectre pour les composés comportant un cycle benzénique est rendue difficile ceci en raison du recouvrement partiel des signaux des protons aromatiques avec les raies des protons  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ . La fonction OH se caractérise quant à elle par un singulet élargi  $\delta\text{OH} > 10 \text{ ppm}$ , échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ .

En ce qui concerne le composé 57b c'est une analyse sensiblement équivalente qui nous permet d'attribuer l'ensemble des pics. Le proton le plus déblindé est le proton  $\text{H}_5$ , les protons  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_7$  se situent dans la région 7,5-8,7 ppm respectivement à des valeurs plus fortes que dans le cas des dérivés benzyloxylés et hydroxylés. Dans le cas du composé phénylé, nous avons constaté le même phénomène que celui relevé pour la benzyloxy-8 hydroxy-3 paranitrophényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine ainsi que pour les dérivés pyraziniques. En effet, si les spectres IR et de masse ainsi que l'analyse centésimale sont en faveur de la structure proposée, les spectres RMN réalisés dans le DMSO (solvant dans lequel ces dérivés sont peu solubles), ne sont pas

RMN <sup>1</sup> H	Déplacements chimiques en ppm										Constantes de couplage
Composé	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	0-CH <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>	:OCH <sub>2</sub> -Ph	Ph	PhCl	OH	Hz
400 MHz											
R=CH <sub>3</sub>	8,11	7,28	7,35		5,40	2,38	7,39			11,4	J <sub>5-6</sub> =6,43 J <sub>6-7</sub> =7,17 J <sub>5-7</sub> =1
47a											
R=Ph	8,15	masqué par les	m		5,37		7,37-7,26			10,3	J <sub>5-6</sub> =7,7
47b											
R=PhCl	8,17	7,5-7,3	m		5,36		7,43		7,31	11,5	J <sub>5-6</sub> =8,61
47a											
R=Ph	8,16	6,93	7,31	7,34							J <sub>5-6</sub> =6,53 J <sub>5-7</sub> =1,2 J <sub>6-7</sub> =6,14 J <sub>7-8</sub> =8,1
47b											
R=PhCl	8,16	6,92	7,31	7,32							J <sub>5-6</sub> =6,91 J <sub>5-7</sub> =0,73 J <sub>6-7</sub> =6,83 J <sub>7-8</sub> =8,65
47c											
R=PhNO <sub>2</sub>	8,24	6,97	7,47	7,36							J <sub>5-6</sub> =6,68 J <sub>5-7</sub> =1 J <sub>7-6</sub> =6,83 J <sub>7-8</sub> =8,33

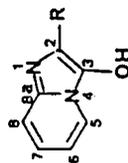
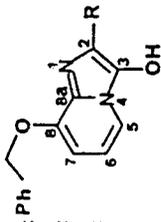


Tableau 10

RMN <sup>1</sup> H	Déplacements chimiques en ppm							Constantes de couplages	
Composés	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	PhCl	OH		
400 MHz									
DMSO d <sub>6</sub>									
4d									J <sub>5-6</sub> = 6,64 Hz
R=CH <sub>3</sub>	7,96	7,17	7,12	2,36			12,1		J <sub>6-7</sub> = 7,34 Hz
	<u>dd</u>	<u>ddi</u>	<u>dd</u>						J <sub>5-7</sub> = 0,9 Hz
4a									J <sub>5-6</sub> = 7,6 Hz
R=Ph	8,14	6,84	6,71		7,42		10,3		J <sub>6-7</sub> = 7,92 Hz
	<u>dd</u>	<u>ddi</u>	<u>dd</u>		<u>m</u>				J <sub>5-7</sub> = 1Hz
4b									J <sub>5-6</sub> = 8,62 Hz
R=PhCl	8,05	6,98	6,91			7,37	11,6		J <sub>7-6</sub> = 7,51 Hz
	<u>dd</u>	<u>ddi</u>	<u>dd</u>			<u>m</u>			J <sub>5-7</sub> = 1 Hz

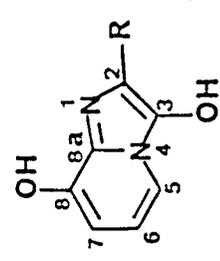


Tableau 11

RMN <sup>1</sup> H	Composé	Déplacements chimiques en ppm				Constantes de couplages	
400 MHz	DMSO d <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	Hz
	R=CH <sub>3</sub>	8,96	7,58	8,75	2,5	10,5	J <sub>5-6</sub> =6,52 Hz
		<u>dd</u>	<u>ddi</u>	<u>dd</u>	<u>s</u>		J <sub>5-7</sub> = 1 Hz
							J <sub>6-7</sub> =7,34 Hz

Tableau 12

exploitables vraisemblablement du fait de la dégradation que subissent ces dérivés lorsqu'on les chauffe pour les dissoudre dans ce solvant.

#### D. RMN $^{13}\text{C}$ :

Les tableaux suivants 13, 14 et 15 regroupent l'ensemble des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  pour les composés que nous avons synthétisés, ainsi que les valeurs relevées dans la littérature (tableau 16) pour quelques exemples. Il est à noter qu'il existe peu de données concernant de telles structures.

L'attribution a donc été effectuée en se basant d'une part sur les intensités relatives des différents pics, d'autre part d'après les quelques valeurs relevées sur les incréments connus des substituants en série aromatique<sup>(37)</sup>. Les spectres les plus simples à analyser sont ceux des dérivés méthylés en 2, la substitution de cette position par un groupe phényle se traduit par un plus grand nombre de pics voisins rendant l'attribution directe plus hasardeuse.

En ce qui concerne l'analyse des composés 4d et 47d, le carbone le plus déblindé est attribué au carbone 8 puisque ce dernier est porteur d'une fonction hydroxyle ou éther  $\delta = 142$  et  $149$  ppm. C'est une valeur sensiblement identique que l'on relève pour le carbone 8 de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine (154 ppm).

Le carbone en jonction de cycle  $\text{C}_{8a}$  et en  $\alpha$  de deux atomes d'azote se situe à 134-139 ppm.

Les pics les plus intenses du spectre de la dihydroxy-3,8 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine sont attribués aux carbones  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_7$  et  $\text{C}_6$  puisqu'ils portent tous un atome d'hydrogène comparativement aux carbones  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_2$ . Les déplacements chimiques de ces deux derniers carbones ont été déterminés par comparaison avec les spectres de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine 45<sup>(22)</sup> et de l'acétoxy-3 parachlorophényl-2 imidazo(1,2-a)pyrimidine 59<sup>(23)</sup>.

: RMN <sup>13</sup> C		Déplacements chimiques en ppm										
: composés												
: 400MHz		C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8a</sub>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph	Ph	PhCl	CH <sub>3</sub>
: DMSO d <sub>6</sub>		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
: 47d		:	:	:	:	:	:	:	i:135,25:	:	:	:
: R=CH <sub>3</sub>		111,74:	126,52:	115,94:	108,94:	115,86:	143,05:	135,30:	70,86:	o:128,06:	:	8,50
: 47a		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
: R=Ph		129,1	131,63:	115,8	112,59:	115,85:	149,28:	139,45:	69,50:	130,06	à 121,6	:
: 47b		:	:	:	:	:	:	:	:	i:131,28:	:	i:129,66 :
: R=PhCl		128,5	126,12:	115,9	112,67:	115	143,41:	135,80:	70,35:	p:128,17:	:	m:127,94 :
: 47c		:	:	:	:	:	:	:	:	o:128,04:	:	p:128,46 :
: 47d		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	o:123,8 :

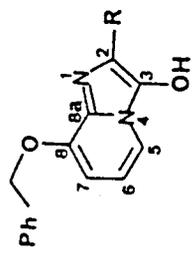


Tableau 13



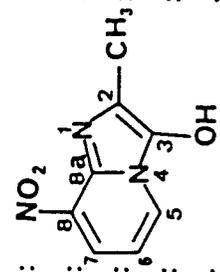
RMN <sup>13</sup> C	Déplacements chimiques en ppm									
Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8a</sub>	CH <sub>3</sub>
400 MHz DMSO d <sub>6</sub>										
	113,72	126,03	130,14	128,77	114,76	136,01	133,08	136,01	133,08	8,93
										70

Tableau 15

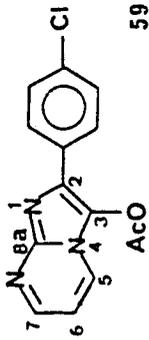
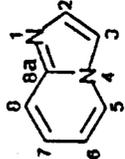
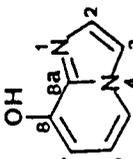
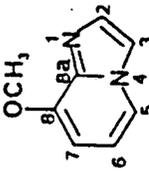
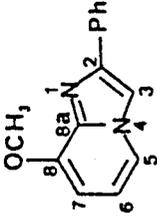
RMN <sup>13</sup> C		Déplacements chimiques en ppm									
Composé		C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8</sub> <sup>a</sup>	-OC-CH <sub>3</sub>	O-C-CH <sub>3</sub>	
Littérature											
		130,3	142,6	129	108,5	149,5		131,7	167	20,1	134,1 128,7
	59										128 123,7
		133,3	113,2	128,9	112	114,2	117,4	145,2			
	43a										
		123,9	116,7	117,5	115,7	121,2	154	141,1			
	45										
		132,5	113,3	118,7	100	112,1	149,3	138,7			
	45a										
		145	109	118,4	100,6	112,2	149,1	139			
	45b										

Tableau 16

On attribue alors au carbone  $C_3$  la valeur la plus forte 127,16 ppm puisque celui-ci est porteur d'une fonction hydroxyle. L'attribution des signaux dus aux autres atomes de carbone de l'hétérocycle est faite de manière à respecter l'ordre habituel de la séquence  $\delta C_5 > \delta C_7 > \delta C_6$

L'éther benzylique 47d présente quant à lui les raies supplémentaires dû au groupe  $-CH_2Ph$  dont il devient alors facile de repérer le groupement  $CH_2$  (70, 86 ppm) et d'attribuer la séquence  $i > m > p > o$  : (135,28 > 128,51 > 128,37 > 128,06).

L'analyse des spectres 47a, 47b, 4a et 4b a été effectuée selon le même principe en prenant bien sûr comme composé modèle le dérivé méthylé en 2. On notera simplement que la substitution du groupe méthyle par un groupe phényle se traduit par un déblindage du carbone  $C_2$  qui se situe alors à une valeur proche de celle rencontrée pour le composé 59.

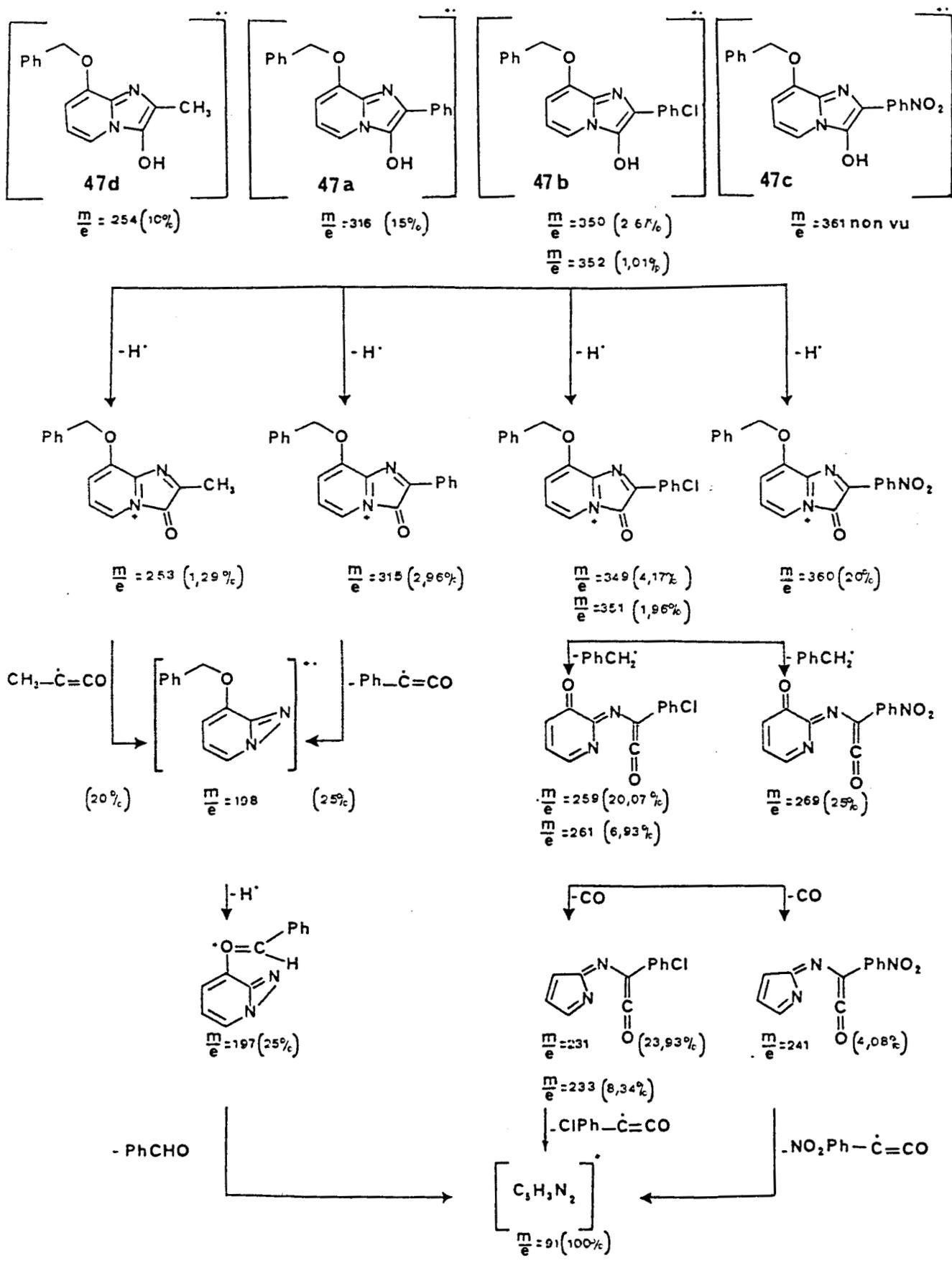
L'introduction d'un groupe  $NO_2$ , sur le cycle imidazo(1,2-a)pyridine se traduit par un blindage accentué pour le carbone  $C_8$  porteur du groupe par rapport à l'hétérocycle fondamental. Nous lui avons donc affecté la valeur de 136,01 ppm. Le carbone en ortho et en  $\alpha$  de deux atomes d'azote se situe quant à lui à 133,08 ppm et constitue le pic d'intensité la plus faible du spectre.

Les deux autres pics d'intensité réduite sont attribués aux carbones  $C_2$  et  $C_3$  (113,72 et 126,03 ppm respectivement) qui ne subissent que très faiblement l'influence du groupe  $NO_2$ . Il reste donc à attribuer les pics à 130,14 ppm, 128,77 et 114,78 ppm pics de forte intensité, aux carbones  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$  classés selon cet ordre puisque le carbone  $C_7$  est l'atome qui subit le plus l'influence du groupe  $NO_2$  placé en ortho.

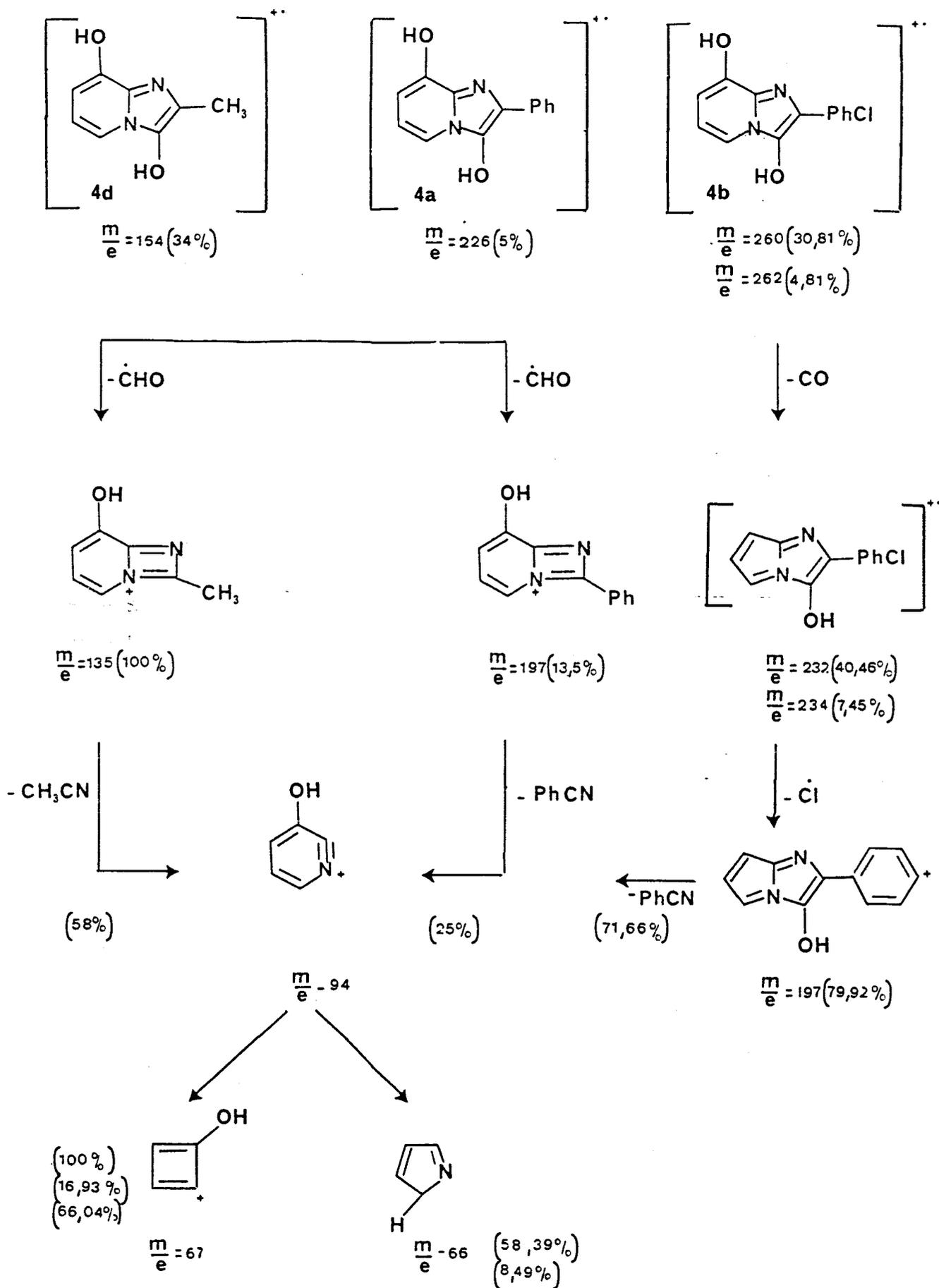
#### E. SPECTROMETRIE DE MASSE :

En spectrométrie de masse, il est délicat de présenter une étude générale compte tenu des particularités des spectres de chacun de ces éthers (partie expérimentale).

A titre d'exemple, nous présentons les fragmentations remarquables observées dans les quatre composés benzyloxylés (schéma 1).



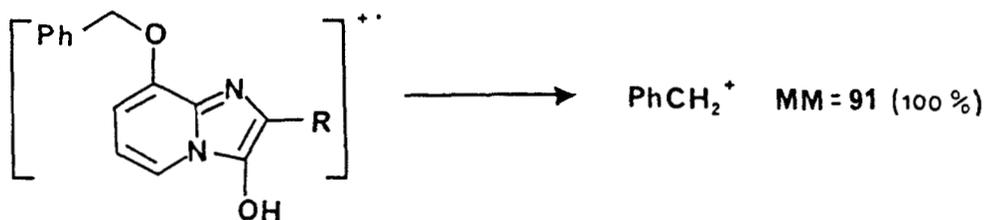
Schema 1



Schema 2

Les pics moléculaires sont situés à 254 (10%) pour 47d,  $M^{+\cdot} = 316$  (1,5 %) pour 47a,  $M^{+\cdot} = 350$  (2,6 %) pour 47b et  $M^{+\cdot} - H^{\cdot} = 360$  (20 %) pour 47c.

L'ion tropylium est alors le pic principal du spectre ( $m/e = 91$ )



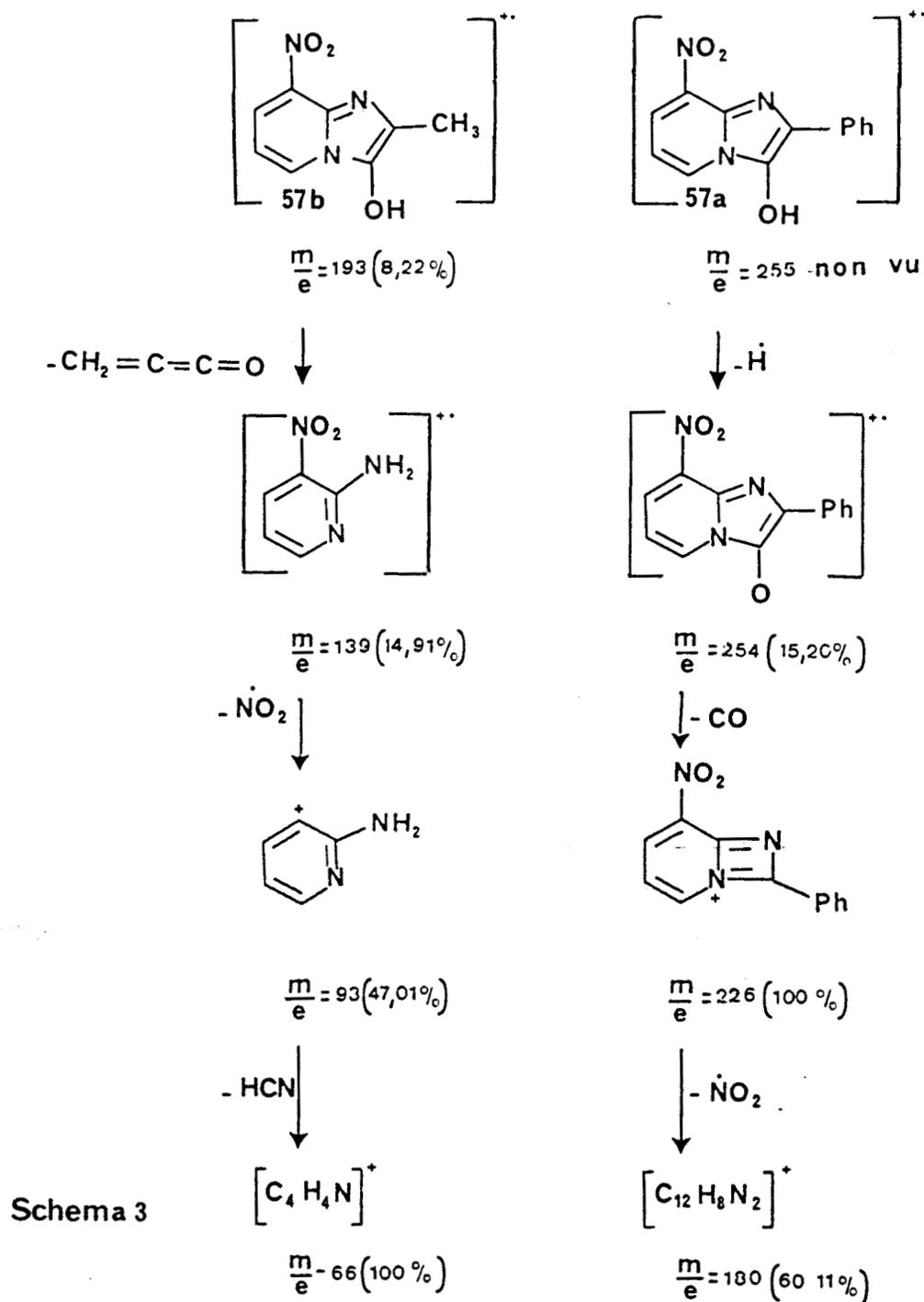
On observe également à partir du pic moléculaire la perte immédiate de  $H^{\cdot}$  conduisant au pic  $M^{+\cdot} - 1$ , puis celle du méthylcétène ou du phénylcétène dans le cas des composés 47d et 47a respectivement tandis que l'on observe la perte de  $\text{PhCH}_2^{\cdot}$  pour le dernier puis celle de CO.

En ce qui concerne les composés hydroxylés en 8 4a, 4b, 4d, on constate l'absence des pics moléculaires des composés à la fonction éther protégée ainsi que les fragmentations mentionnées précédemment et caractéristiques de ceux-ci (91, 100 %).

On a alors les fragmentations rassemblées dans le schéma 2. Elles appellent peu de commentaires particuliers, sauf en ce qui concerne la fragmentation directement observée au départ de l'ion moléculaire.

En effet si pour les composés 4d et 4a on observe d'abord la perte de  $\text{CHO}^{\cdot}$  puis  $\text{RCN}$ , par contre en ce qui concerne le composé 4b, la perte de CO se fait sur le cycle à 6 chaînons et non sur celui à 5 chaînons.

Les fragmentations observées pour les dérivés nitrés 57b et 57a sont rassemblées dans le schéma suivant :



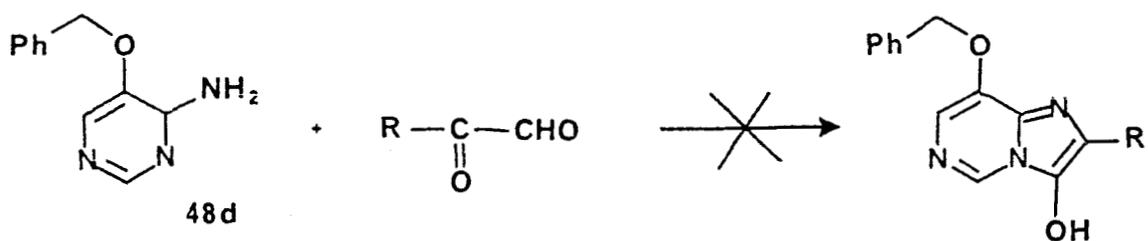
Si la perte immédiate de  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  est caractéristique du dérivé méthylé en 2, elle est bien impossible dans le cas du dérivé phénylé.

On constate pour celui-ci une perte successive de  $\text{H}^+$  puis  $\text{CO}$  pour donner le pic de masse 226 qui constitue le pic le plus important du spectre (100 %). On a alors au départ de celui-ci la perte de  $\text{NO}_2^+$  pour donner le pic de masse 180, cette perte est d'ailleurs constatée également pour le dérivé méthylé et au départ de l'amino-2 nitro-3 pyridine pour donner un pic de masse à 93. Ce dernier, par perte de  $\text{HCN}$ , conduit au pic de masse 66 ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}^+$ ) ce qui constitue pour ce dérivé le pic principal du spectre.

VII. SYNTHESE D'ALCOXY-8 ET D'HYDROXY-8 HYDROXY-3 IMIDAZO(1,2-c) PYRIMIDINES ET (1,2-a)PYRAZINES :

Après avoir réussi à condenser l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine avec les dérivés de type glyoxals, il était intéressant de poursuivre notre étude en remplaçant le cycle de la pyridine par celui de la pyrimidine ou de la pyrazine, tout en conservant l'emplacement relatif des substituants OH et NH<sub>2</sub> (amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine ou amino-2 méthoxy-3 pyrazine). En effet la littérature ne signale que peu d'exemples d'une telle condensation : il s'agit de la réaction du phénylglyoxal et de deux de ses dérivés avec l' amino-2 pyrimidine et l' amino-2 pyrazine <sup>(23)</sup>.

A. TENTATIVES DE SYNTHESE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 METHYL-2 (OU PHENYL-2) IMIDAZO(1,2-c)PYRIMIDINE :



60

méthode a : bz, 20°C

méthode b : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O

méthode c : HCl

Toutes les tentatives de condensation de l' amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 48d avec les glyoxals n'ont pas conduit aux produits escomptés 60. Dans tous les cas, nous récupérons la presque totalité du produit de départ, ceci quelque soit les conditions utilisées.

B. SYNTHESE DE LA METHOXY-8 HYDROXY-3 METHYL-2 (ET PHENYL-2) IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE ET DES DIPHENOLS CORRESPONDANTS :

Les condensations ont été réalisées sur l' amino-2 méthoxy-3 pyrazine dont l'obtention est plus facile que celle de l'éther benzylique correspondant.



Nous avons condensé l' amino-2 méthoxy-3 pyrazine 41e avec le phénylglyoxal et avec le méthylglyoxal selon les méthodes déjà évoquées. Si la première méthode (a, benzène, 20°) ne conduit pas aux produits de condensation, par contre, la seconde qui consiste à opérer dans le chlorure de méthylène en présence de  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  fournit bien le composé attendu 63. Mais cette méthode se révèle inopérante dans le cas du méthylglyoxal ; dans ce dernier cas, seule l'action de l'acide chlorhydrique à chaud permet d'observer la condensation. On obtient alors directement le diphénol 6b. Celui-ci résulte de la coupure de la fonction éther méthylique par l'acide chlorhydrique à chaud comme cela avait été signalé auparavant pour la formation de l' amino-2 hydroxy-3 pyrazine au départ de son éther méthylique.

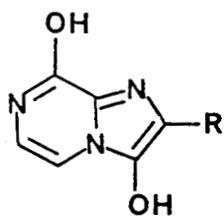
Ce clivage facile par l'acide chlorhydrique permet d'utiliser les éthers méthyliques comme groupement protecteur de fonctions phénols. Nous l'avons mis à profit pour préparer à partir du composé 63 la dihydroxy-3,8 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyrazine 6a. Dans ce cas, on constate effectivement la coupure de la fonction éther, comme le confirme l'analyse du spectre IR et du spectre de masse du produit obtenu. Mais ce dernier se révèle être d'après l'étude en RMN en solution dans le diméthylsulfoxyde, soit souillé de produits secondaires soit relativement instable par suite de sa dégradation en produits d'ouverture.

#### VIII. ETUDE STRUCTURALE :

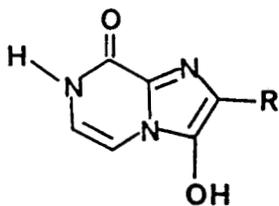
En ce qui concerne les dérivés dihydroxylés 6a, 6b on peut s'attendre aux différentes structures tautomères suivantes A, B, C, D, A', A'', B' et C'.

On peut en effet envisager une tautomérie de type cétoénolique entre trois formes amides B, C, D et la forme diphénol A, à laquelle se superposerait une tautomérie avec les formes zwitterioniques dérivées.

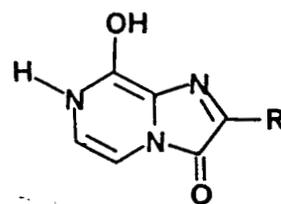
Parmi ces diverses formes tautomères on peut a priori éliminer la forme D du fait de la perte totale d'aromaticité au niveau de son cycle à 5 chaînons.



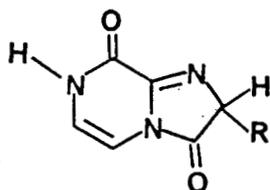
A



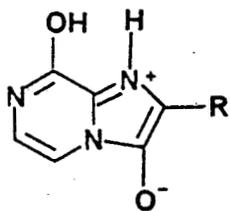
B



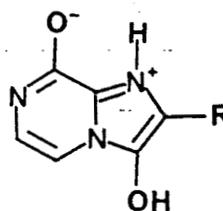
C



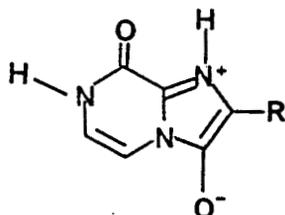
D



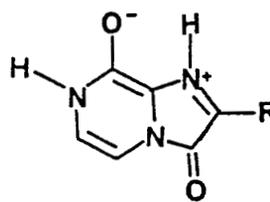
A'



A''



B'



C'

Schéma 4

Les différentes techniques spectroscopiques que nous avons utilisées nous ont permis de mettre en évidence certains de ces tautomères.

#### A. ETUDE A L'ETAT SOLIDE PAR SPECTROSCOPIE INFRAROUGE :

L'existence de tautomères de type amide est confirmée par la présence dans les spectres des 3 composés étudiés 6a, 6b et 63 de bandes d'absorption

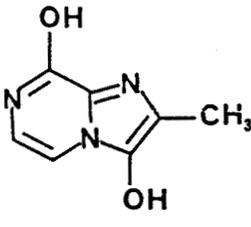
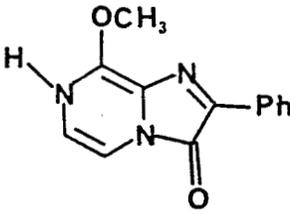
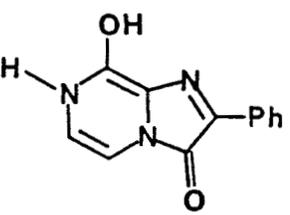
Composé	nm	log	nm	log	nm	log	Solvant
 6b			338	3,34	222	3,53	H <sub>2</sub> O
	348	3,13	295	3,64	220	3,85	H <sub>2</sub> O/HCl
			331	3,52	228	3,58	H <sub>2</sub> O/KOH
 63	388	3,64	270	3,84	227	3,93	MeOH
			311	3,87	235	4,12	MeOH/HCl
	388	3,64	270	3,84	232	4,09	MeOH/KOH
 6a	359	3,18	272	3,09	196	3,18	H <sub>2</sub> O
			236	3,39			
			255	3,52	198	4,35	H <sub>2</sub> O/HCl
	320	3,39	236	5,60			
	361	3,78	257	4,06	209	4,56	H <sub>2</sub> O/KOH
			233	4,16			

Tableau 17

caractéristiques de la fonction amide, dues à la vibration d'élongation  $\gamma_{C=O}$ .

Ces bandes sont particulièrement intenses pour les deux dérivés dihydroxylés 6a et 6b : elles apparaissent respectivement à 1695 et 1665  $\text{cm}^{-1}$  pour le dérivé 6b et à 1690 et à 1655  $\text{cm}^{-1}$  pour le dérivé 6a.

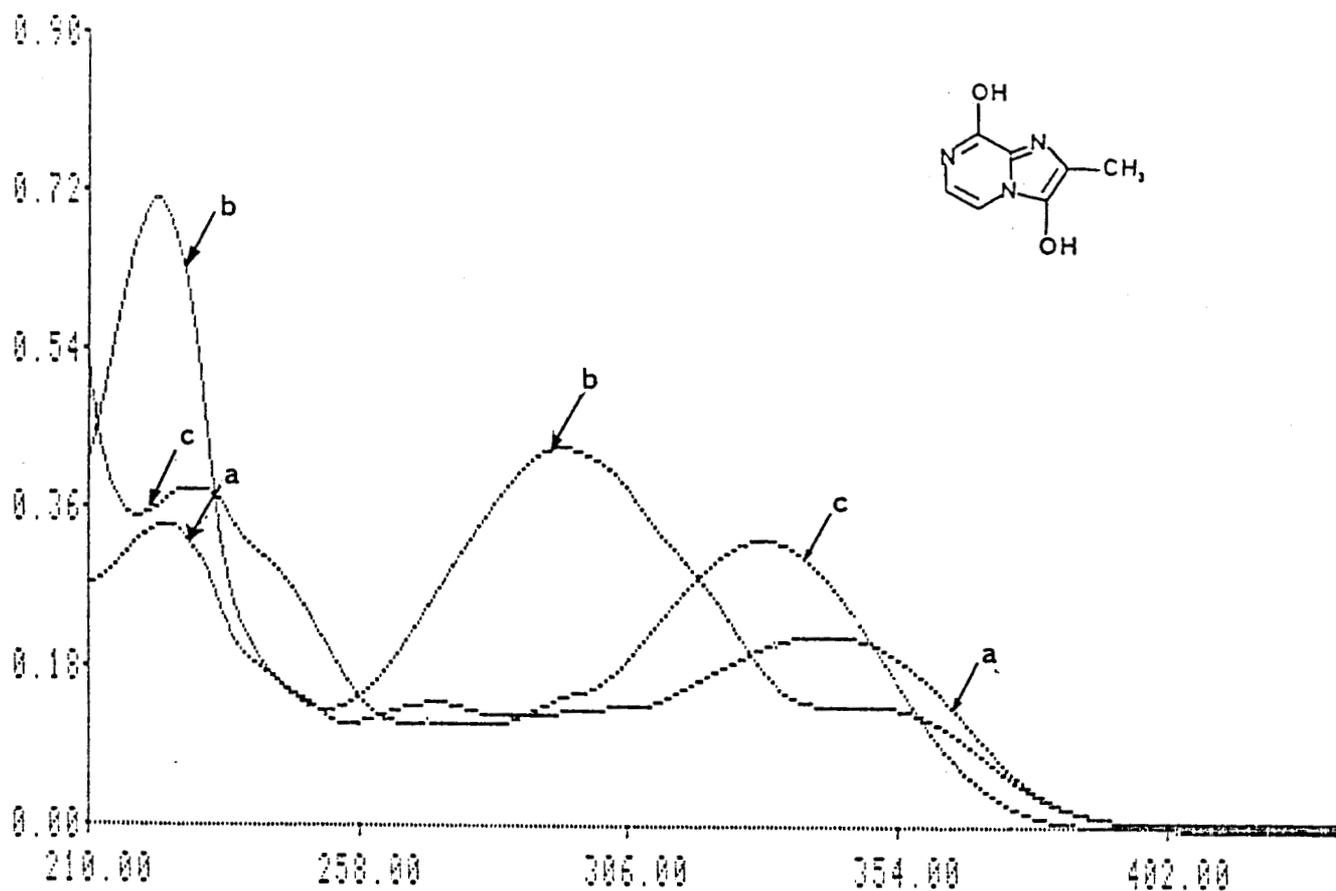
Le présence de deux bandes dans cette région peut s'interpréter soit par la présence simultanée des 2 tautomères B et C ou encore par l'existence d'un seul de ces deux tautomères en équilibre avec sa forme zwitterionique.

On peut également envisager l'existence simultanée des tautomères B et C et de leurs formes zwitterioniques B' et C' dans lesquelles le groupement amide est conservé : c'est sans doute cette dernière interprétation qu'il convient de retenir puisque le dérivé 6c, où l'hydroxyle en 8 a fait place à une fonction éther méthylique, présente lui aussi dans son spectre IR deux bandes d'absorption dans cette région (à 1690 et 1650  $\text{cm}^{-1}$ ) mais moins intenses que pour les deux dérivés précédents. Effectivement il ne peut présenter qu'une forme amide neutre (C) en équilibre avec la forme zwitterionique (A').

Il est difficile d'attribuer à des liaisons O-H ou NH ou  $\text{NH}^+$  les bandes d'absorption observées entre 2500 et 3500  $\text{cm}^{-1}$ . On retrouve une large bande de 3000 à 2500  $\text{cm}^{-1}$  ainsi qu'une bande plus ou moins prononcée à 3400  $\text{cm}^{-1}$  que l'on peut attribuer à des formes zwitterioniques susceptibles de donner aussi bien des associations intermoléculaires que des chelations intramoléculaires, la bande à 3400  $\text{cm}^{-1}$  peut également correspondre à la vibration  $\gamma_{N-H}$  d'amides associés ou à la vibration  $\gamma_{OH}$  de phénols également associés.

## B. SPECTROSCOPIE UV :

L'analyse des spectres UV du dérivé diphenol méthylé 6b montre peu de différences entre les spectres réalisés en milieu neutre ou en milieu basique si ce n'est au niveau de la bande la plus proche du visible pour laquelle on observe un effet hyperchrome en milieu basique et un effet bathochrome en milieu neutre.



a: H<sub>2</sub>O b: H<sub>2</sub>O, HCl c: H<sub>2</sub>O, KOH  
C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

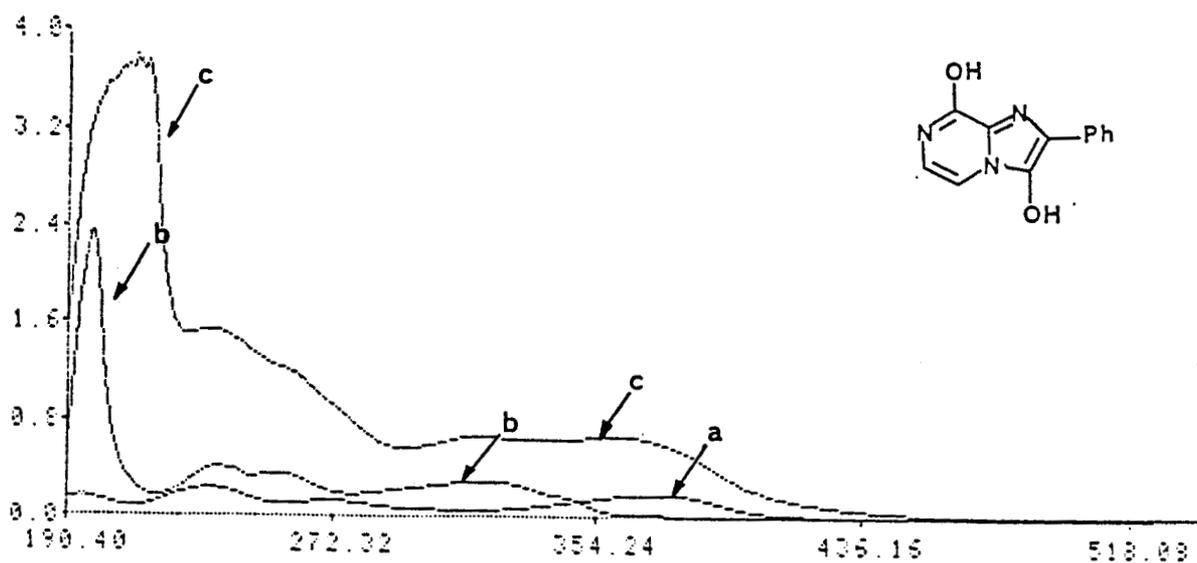
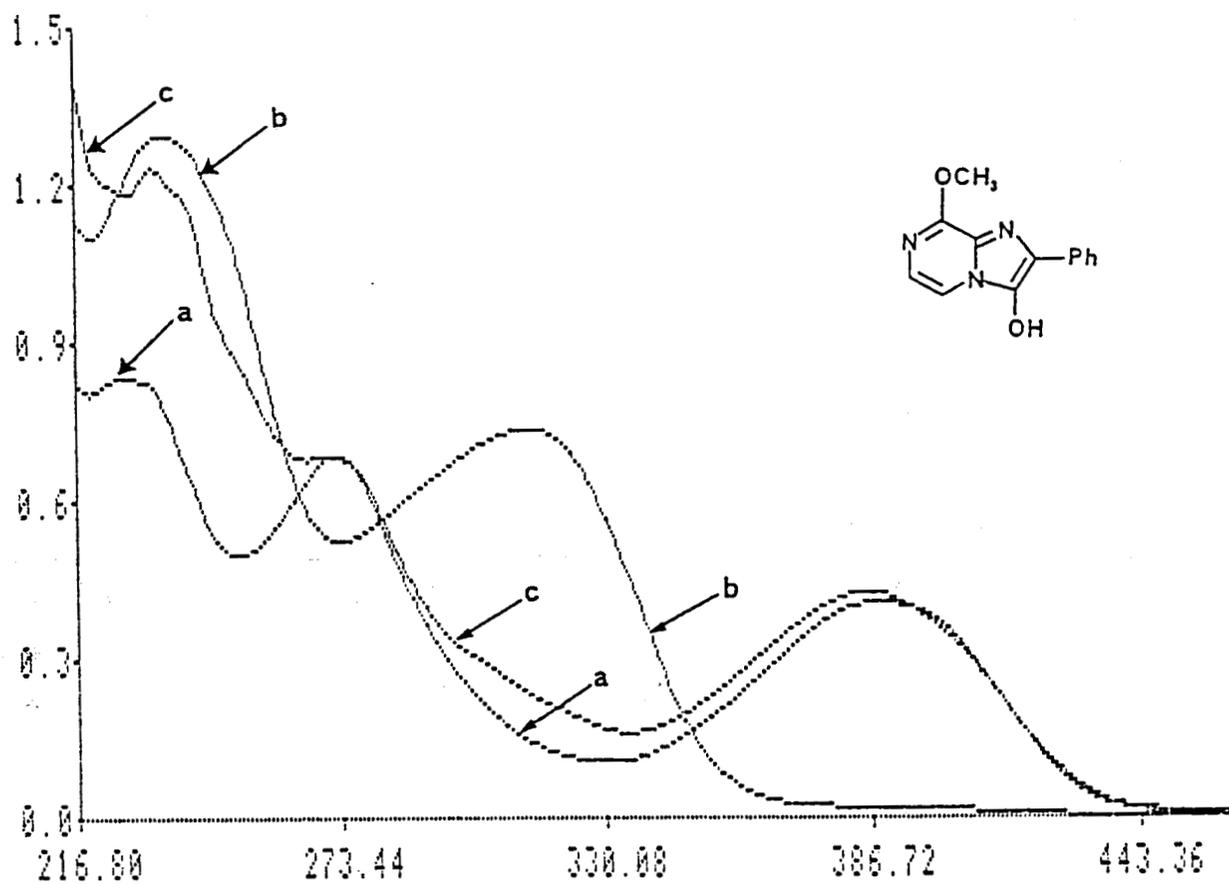


figure 7 et 8



a : MeOH b : MeOH, HCl c : MeOH, KOH  
C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

figure 9

Ceci montre une participation en milieu neutre d'une forme possédant un caractère anionique prononcé. De plus on observe une nette différence avec le spectre de l'espèce cationique enregistré en milieu acide qui présente un dédoublement de cette bande sous forme d'une large bande intense vers les plus faibles longueurs d'onde (295 nm) et d'un épaulement marqué vers les plus grandes longueurs d'onde (348 nm).

La comparaison de ces différents spectres (fig. 7, 8 et 9) montre qu'en milieu neutre l'absorption paraît être la résultante des absorptions des formes cationiques et anioniques.

Ce résultat serait en faveur d'une structure zwitterionique prépondérante pour le dérivé 6b en solution aqueuse neutre, sans que l'on puisse préciser s'il s'agit d'une structure de type A', A'', B' ou C' (schéma 4).

Dans le cas du dérivé 63 dont la fonction phénol en 8 est sous forme d'éther méthylique on constate une similitude encore plus grande pour les spectres réalisés en milieu basique et en milieu neutre ; par contre le spectre en milieu acide se distingue nettement par un effet hyperchrome et un effet hypsochrome marqué. Ceci peut s'interpréter en considérant que le dérivé 63 serait essentiellement sous forme amide (C), laquelle peut se protoner facilement en milieu acide sur l'azote 1 dont le doublet ne participe ni à l'aromaticité de l'hétérocycle ni à une mésomérie avec le groupe amide. Par contre cet amide ne présentant pas d'hydrogène particulièrement acide il verra sa structure in affectée en milieu basique d'où la quasi identité des spectres en milieu basique et neutre.

Quant au diphénol 6a substitué par un groupe phényle en 2 il présente des spectres se différenciant nettement suivant la nature neutre acide ou basique du milieu, notamment au niveau de la bande d'absorption la plus proche du visible.

En milieu acide on observe un net effet hypsochrome accompagné d'un léger effet hyperchrome correspondant à la protonation d'un atome d'azote de l'hétérocycle.

En milieu basique, on note un léger effet bathochrome et un net effet hyperchrome. Contrairement au cas précédent, où le groupe OH en 8 était remplacé par un groupe méthoxyle, le passage en milieu basique s'accompagne ici d'une modification sensible du spectre UV. Cette modification résulte alors de l'ionisation de la fonction phénol supplémentaire en 8.

En conclusion, le dérivé 6a se présenterait donc comme le dérivé 64 sous une forme amide de type C prépondérante en milieu neutre, susceptible de se protoner en milieu acide au niveau de l'azote en position 1 et s'ionisant en milieu basique au niveau de sa fonction phénol en 8.

#### C. RMN $^1\text{H}$ :

Nous avons reproduit dans le tableau 17 les spectres de nos composés ainsi que celui décrit par ALCAIDE qui constitue le seul exemple de spectre RMN de ce type de structure. L'attribution des différents pics est rendu facile en ce qui concerne le produit 6b par l'observation du couplage  $J_{6-5}$  et  $J_{6-\text{NH}}$  pour le pic attribué à  $\text{H}_6$  à 7,25 ppm. Un signal à 12,2 ppm en forme de doublet est attribué au groupe NH. Le proton  $\text{H}_5$  est situé à 7,5 ppm en forme de doublet  $J_{5-6} = 8,9$  Hz. Ainsi le dérivé se présenterait, tout au moins en solution dans le DMSO, préférentiellement sous la forme amide B. Cette conclusion n'est pas valable pour le dérivé phénylé en 2 63 ; dans ce dernier cas malgré un recouvrement partiel des pics dus aux protons du cycle pyrazine avec ceux du noyau aromatique on n'observe pas de couplage entre le proton  $\text{H}_6$  et un éventuel proton sur l'azote en 7.

Le dérivé 63 se présenterait donc en solution dans le DMSO préférentiellement sous la forme hydroxy-3 et non sous la forme  $\alpha$ -pyrazinone.

#### D. RMN $^{13}\text{C}$ :

Le tableau 18 regroupe les données recueillies en RMN  $^{13}\text{C}$  ainsi que les attributions réalisées. Celles-ci ont été effectuées selon les méthodes classiques déjà évoquées précédemment. En ce qui concerne le dérivé méthylé 6b les pics à 119,7 ppm et 102,6 ppm sont attribués aux carbones  $\text{C}_5$  et  $\text{C}_6$  puisque leur intensité relative est plus élevée. Il est néanmoins difficile de



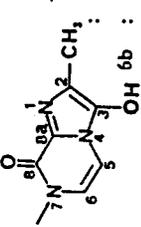
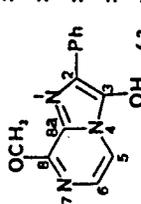
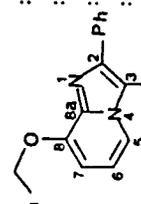
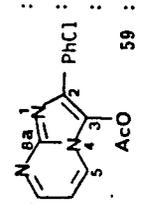
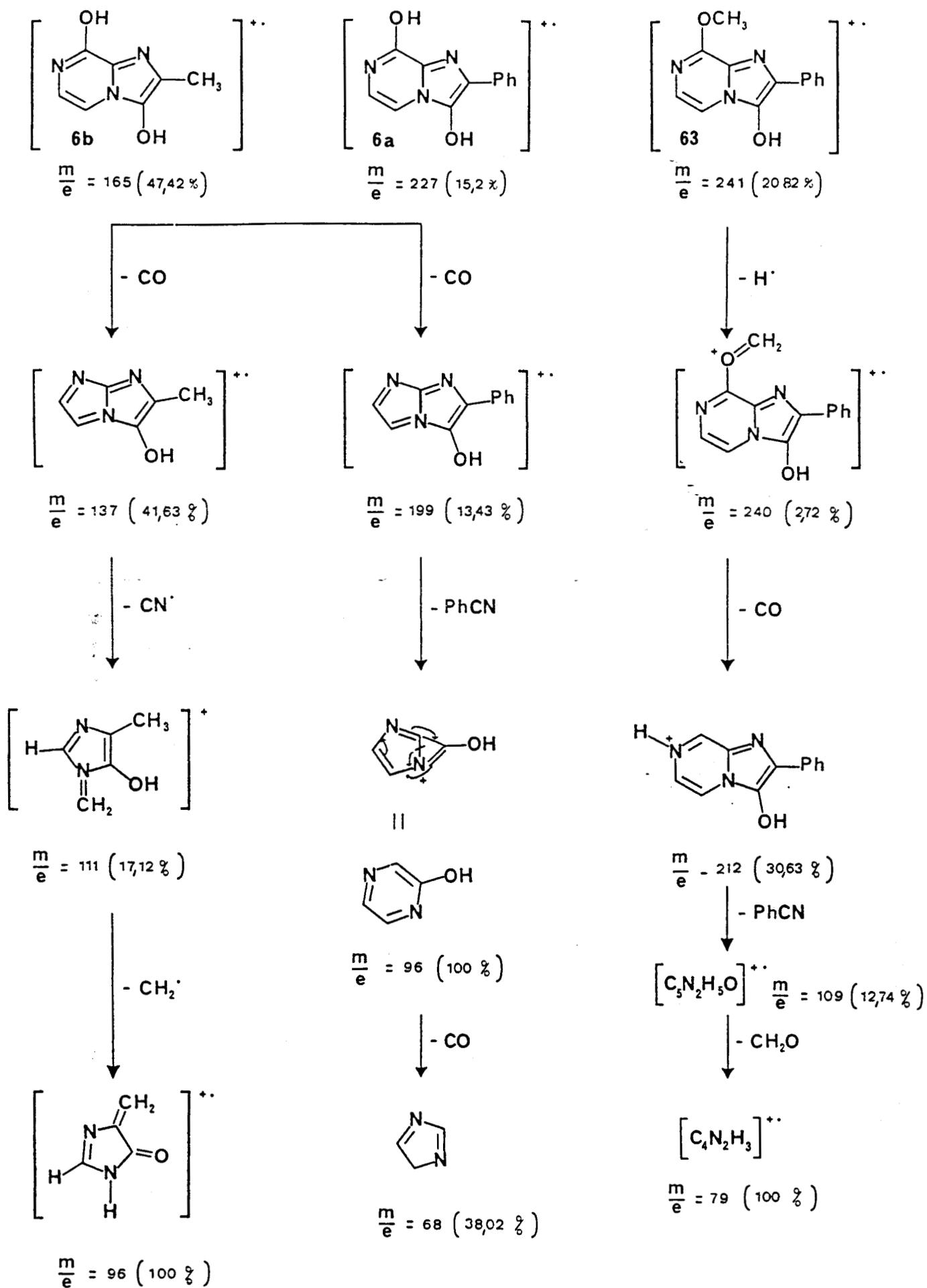
RMN <sup>13</sup> C	Déplacements chimiques en ppm													
	Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8</sub> <sup>a</sup>	R=Me	R=Ph	OCH <sub>3</sub>	CO	-O-C-CH <sub>3</sub>	PhCl
	DMSO d <sub>6</sub>													
		114,3	137,7	119,7	102,6		149,9	124,4	8,9					
		123,75	131,28	112,66	115,91		142,5	135,82					70,84	
		129,1	131,63	115,8	112,59	115,85	149,28	139,45						
		130,3	142,6	127	108,5	149,5	131,7					167	20,4	

Tableau 18



Scheme 5

trancher entre  $C_5$  et  $C_6$  pour l'attribution de ces deux valeurs. Le signal le plus déblindé du spectre à 149,9 ppm est attribué au carbone  $C_8$ , celui-ci correspond en effet à un carbonyle de type amide. Le carbone porteur de la fonction OH ( $C_3$ ) se situe quant à lui à 137,7 ppm valeur sensiblement identique à celle attribuée par ALCAIDE pour ce type de carbone. Il reste à attribuer  $C_{8a}$  et  $C_2$ . Nous avons donné la valeur la plus élevée au carbone  $C_{8a}$  (124,4 ppm). En effet, celui-ci se trouve en  $\alpha$  de deux atomes d'azote alors que  $C_2$  n'est à proximité que d'un seul atome d'azote et est porteur d'un substituant méthyle. Cette analyse corrobore le spectre IR qui montrait l'existence de formes tautomères de type amide à l'état solide.

Quant au dérivé méthylé 63 nous avons attribué les différents pics par comparaison avec le spectre de la benzyloxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine. On affecte tout d'abord les pics à 123,47, 128,18, 128,04 et 127,85 ppm aux carbones du groupe phényle suivant la séquence  $i > m > p > o$ . Le groupe méthoxy apparaît quant à lui à la valeur de 70 ppm. Les carbones  $C_3$  et  $C_2$  sont relativement peu affectés par l'introduction de l'atome d'azote sur le cycle pyridinique. On les retrouve donc à des valeurs sensiblement égales. Le pic le plus déblindé du spectre est attribué au carbone porteur de la fonction éther. Le carbone  $C_{8a}$  se trouve légèrement blindé du fait de la position relative par rapport à l'azote en 7. C'est le même effet que l'on constate au niveau des carbones 5 et 6, le second subissant un déblindage de 3 ppm du fait de sa position en  $\alpha$  d'un azote et se situe à 115,91 ppm.

#### CONCLUSION DE L'ETUDE SPECTROSCOPIQUE

Les différentes spectroscopies utilisées ont permis de mettre en évidence diverses formes tautomères pour les structures étudiées.

A l'état solide l'infrarouge indique la présence de formes amides et zwitterioniques.

En solution dans des solvants ionisants comme le méthanol ou l'eau, l'étude UV montre l'intervention d'une forme zwitterionique pour le diphenol méthylé 6b tandis que les dérivés phénylés seraient préférentiellement sous

correspondants. Nous avons montré de plus que si on substituait le groupe alcoxy par un groupe nitro en série pyridinique, nous obtenons de la même manière les nitro-8 hydroxy-3 méthyl-2 et aryl-2 imidazo(1,2-a)pyridines.

Par contre il ne nous a pas été possible d'obtenir ce même résultat avec l'amino-2 nitro-5 pyridine. Ces diverses observations montrent que cette condensation dépend étroitement de la nucléophilie de l'azote endocyclique.

Quatre méthodes ont été utilisées : a) en solution dans le benzène à température ambiante 20°C ; b) en solution dans le chlorure de méthylène en présence d'éthérate de trifluorure de bore ; c) à reflux de l'acide chlorhydrique ; d) en solution méthanolique en présence d'acide perchlorique à chaud. Les trois premières permettent d'obtenir la cyclisation ; la dernière permet de préciser la structure des composés obtenus mais elle conduit aux aminoacides résultant de leur ouverture, réaction que nous développerons dans le chapitre suivant.

forme amide. Cette différence pourrait être attribuée à une plus grande basicité de l'hétérocycle 6b due à l'effet donneur du substituant méthyle qui favoriserait alors la forme zwitterionique par transfert de proton entre l'une des fonctions phénols et un atome d'azote de l'hétérocycle. Il est à noter qu'en solution dans le diméthyl sulfoxyde le dérivé 6b, d'après l'étude en RMN du proton, existe sous une forme amide de type  $\alpha$  pyrazinone.

#### E. SPECTROMETRIE DE MASSE :

Nous avons reproduit dans le schéma 5 les fragmentations significatives pour les dérivés pyraziniques.

Les fragmentations observées pour les dihydroxy-3,8 méthyl-2 et phényl-2 imidazo(1,2-a)pyrazines sont différentes de celles relevées pour le dérivé méthylé.

La fragmentation initiale pour les composés 6a et 6b conduit à un rétrécissement de cycle (perte de CO) alors que nous observons pour le dérivé 6 la conservation de celui-ci (pertes successives de H<sup>+</sup> et CO).

Dans le premier cas on a ensuite coupure du cycle pour conduire au fragment de masse  $m/e = 111$  (perte de CN<sup>+</sup>) puis la perte de CH<sub>2</sub> donne le pic le plus intense du spectre à  $m/e = 96$  (100 %) alors que dans le second cas c'est la perte de PhCN avec réarrangement de cycle qui donne ce même pic.

#### IX. CONCLUSION :

Comme nous l'espérions, la condensation d'amino-2 alcoxy-3 pyridine et pyrazine avec le méthylglyoxal, le phénylglyoxal et deux de ses dérivés (dans le premier cas) nous a permis après cyclisation d'accéder aux alcoxy-8 hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridines et pyrazines substituées en 2 par un groupe méthyle ou aryle. Malheureusement la condensation avec des amino-4 alcoxy-5 pyrimidines ne nous a pas permis d'obtenir les dérivés cyclisés.

TROISIEME PARTIE

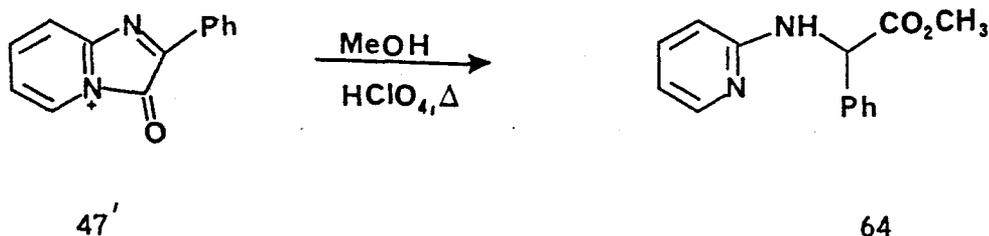


SYNTHESE DE N-(PYRIDYL-2),  $\alpha$ -AMINOESTERS ET  $\alpha$ -AMINOACIDES

PREPARATION DE N-HETEROARYL-2  $\alpha$ -AMINOESTERS

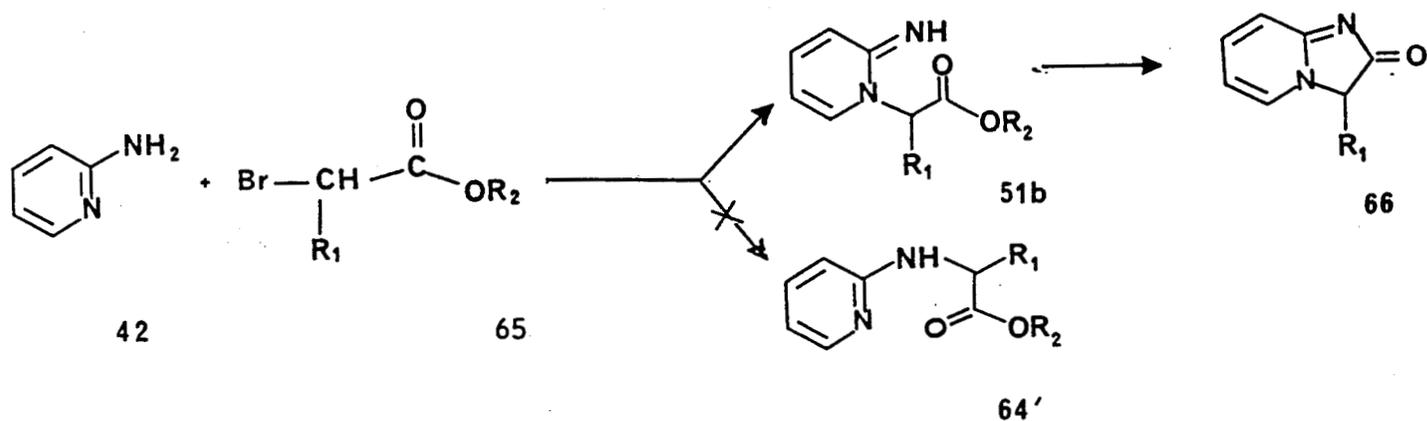
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

Une réaction caractéristique des imidazo(1,2-a)pyridines substituées en position 3 par un groupe hydroxy, consiste à placer ces derniers composés au reflux du méthanol en présence d'acide perchlorique 41. On obtient alors l' $\alpha$ -aminoester correspondant selon la réaction générale qui ferait intervenir la forme protonée d'un tautomère amide 47'.

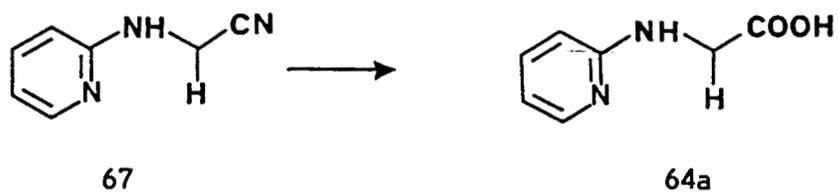
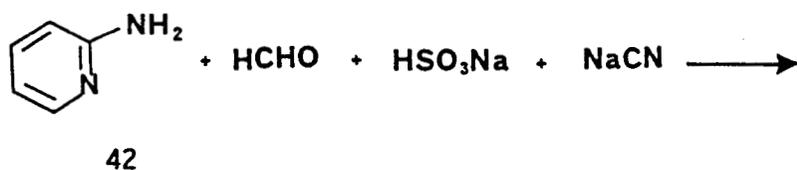


Cette réaction permet de préciser de façon non ambiguë l'emplacement relatif du groupe hydroxyle et du groupe phényle substituant le cycle imidazole. Outre l'intérêt pour cette détermination structurale, cette réaction permet de préparer de manière simple des  $\alpha$ -aminoesters 64 où l'azote est substitué par un groupe hétéroaryle avec un bon rendement.

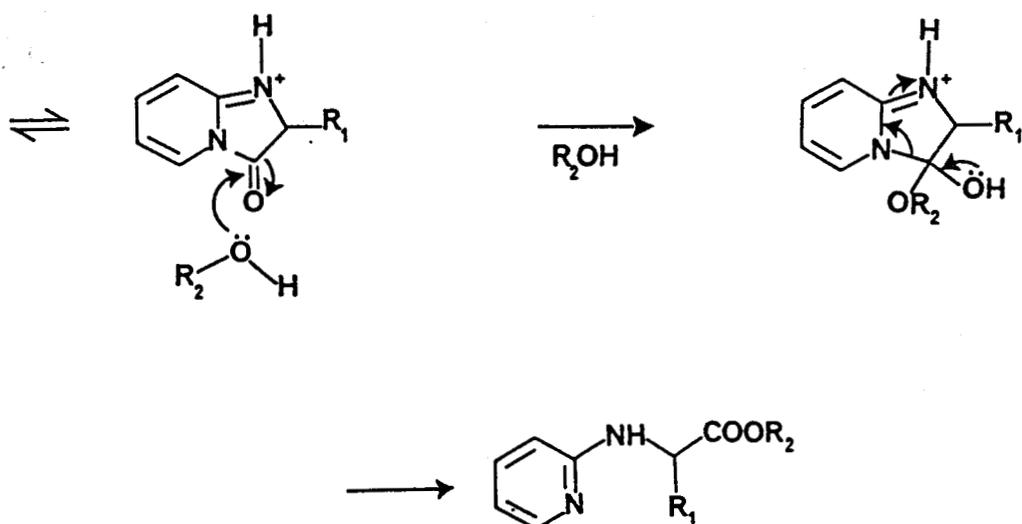
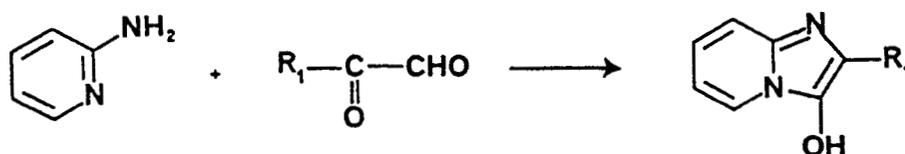
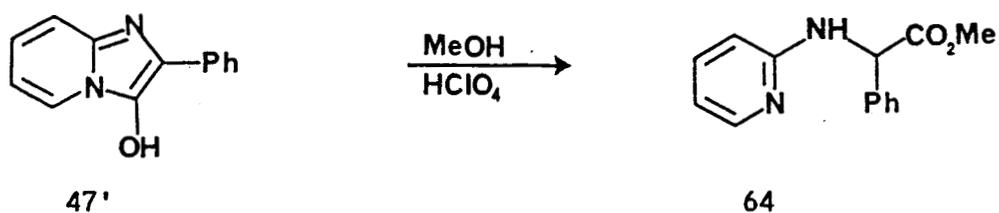
Des N-alkyls  $\alpha$ -aminoacides sont présents dans la nature et jouent un rôle métabolique important dans quelques cas. De plus, les N-alkyls et N-aryls 2-aminoacides sont des composés de départ pour la synthèse de nombreux médicaments. En outre les dérivés N-aryl alanines comme le ridomil se montrent être des herbicides sélectifs. Il existe relativement peu de méthode générale de synthèse de N-(hétéroaryl-2)  $\alpha$ -aminoacides et de leurs dérivés. Ceci tient au fait que la méthode générale, c'est à dire l'alkylation directe de l'azote exocyclique par des dérivés esters ou acides  $\alpha$ -halogénés est concurrencée par la réaction de l'azote endocyclique<sup>(38)</sup>, le composé résultant se cyclisant rapidement en imidazo(1,2-a)pyridine.



\* BRISTOW<sup>(39)</sup> décrit la synthèse de la N-(pyridyl-2)glycine, avec des rendements modestes par condensation de l'amino-2 pyridine avec le formaldéhyde et le cyanure de sodium. Le N-(2-pyridyl) aminoacétonitrile 67 résultant est ensuite hydrolysé pour conduire au produit recherché 64a.

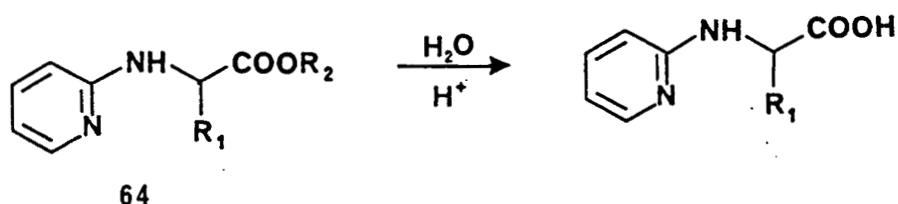


- \* GOTO<sup>(24)</sup> utilise une méthode semblable pour obtenir un faible rendement de N-(pyrazinyl-2)glycine lors de la synthèse et de l'étude de la cypridine luciférine.
- \* La synthèse de la N-(pyridyl-2) α-alanine est également mentionnée par GOTO<sup>(24')</sup> selon une méthode identique.
- \* ALCAIDE<sup>(41)</sup> utilise quant à lui une méthode originale à savoir l'ouverture du cycle imidazole des hydroxy-3 phényl-2imidazo (1,2-a)pyridine 47' par l'acide perchlorique en solution méthanolique.



Cette réaction est applicable lorsque le groupe hétéroaryle est un groupe pyridine substitué ou non (Me ou Cl), pyrimidine ou thiazolidine. On peut même la réaliser directement au départ de l'α-amino-2 azine et d'un dérivé de type glyoxal par condensation au sein du mélange méthanol-acide perchlorique avec un rendement de 60 à 90 %.

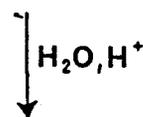
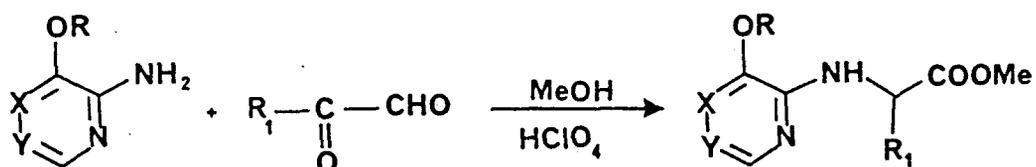
L'ester méthylique 64 est ensuite soumis à l'hydrolyse acide et conduit à l'α-aminoacide recherché.



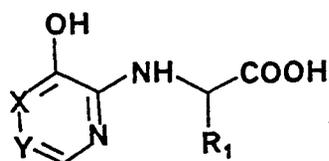
## II. SYNTHESE ENVISAGEE :

Nous retiendrons que si la méthode d'ALCAIDE<sup>(38)</sup> a été appliquée dans le domaine de la pyridine, pyrimidine et thiazolidine, les dérivés substitués obtenus restent rares et les groupes fonctionnels sur le motif hétéroaryle peu variés.

Les préparations d'α-aminoazines fonctionnalisées par un groupe orthohydroxy, tant en série amino-2 pyridine, amino-4 pyrimidine et amino-2 pyrazine que nous avons réalisées ainsi que la mise au point des condensations conduisant aux imidazo(1,2-a)pyridines et aux imidazo(1,2-a)pyrazines devaient nous permettre d'accéder à de tels composés où le cycle hétéroaryle substituant l'azote de l'α-aminoacide serait fonctionnalisé par un groupe hydroxyle ou éther.



X = Y = CH  
 X = N Y = CH  
 X = CH Y = N



On peut escompter pour de tels dérivés des propriétés physicochimiques particulières notamment des propriétés complexantes ou chélatantes puisqu'on peut envisager un comportement de ligand bi ou tridentate pour ce type de structure. Ils pourraient également s'avérer intéressants comme agent de synthèse de peptides modifiés ou de molécules à activité biologique.

### III. SYNTHESE DES N-(HYDROXY-3 PYRIDYL-2) α-AMINOACIDES :



Deux méthodes de synthèse ont permis d'accéder à ces nouveaux composés. La première utilise les composés obtenus lors des condensations mises en oeuvre précédemment, à savoir les benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 ou phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine 47d ou 47a ; la seconde constitue une voie d'accès directe au départ de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine et du glyoxal correspondant. Nous développerons dans ce chapitre cette seconde méthode de synthèse ainsi que la structure des composés obtenus ; la première méthode, qui conduit à de moins bons rendements, sera simplement étudiée dans la partie expérimentale.

#### SYNTHESE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2) α-GLYCINATE, ALANINATE ET PHENYLGLYCINATE DE METHYLE.

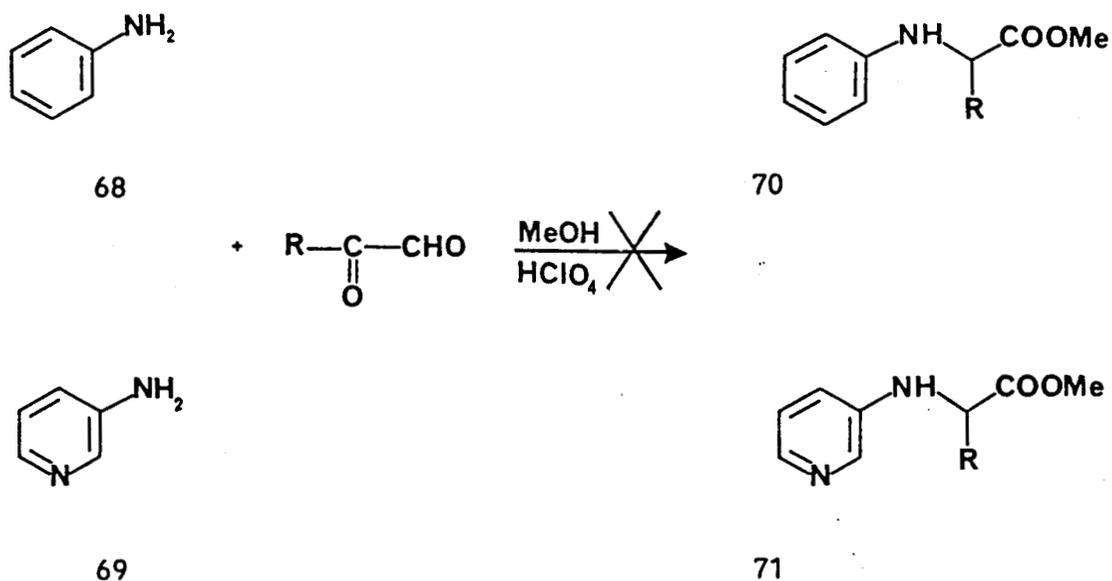
La méthode utilisée pour obtenir ces composés consiste à condenser l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine 42a avec le glyoxal, le méthylglyoxal ou le



Ce dernier composé subit ensuite l'attaque immédiate d'une molécule d'alcool sur la forme tautomère protonée 2H-imidazo(1,2-a)pyridinium one-3 et conduit par un mécanisme d'addition-élimination à l'ester méthylique de l'acide amino.

A priori il semblerait que cette voie a ne puisse être retenue pour l'obtention du dérivé non substitué en 2 résultant de la condensation de l'2-amino-2-benzyloxy-3-pyridine avec le glyoxal. En effet dans les conditions moins sévères que nous avons utilisées lors des synthèses décrites dans la 2ème partie (soit en solution dans le benzène à température ambiante (a), soit en solution dans le chlorure de méthylène en présence d'éthérate de trifluorure de bore (b), soit enfin par action d'acide chlorhydrique dans le méthanol à reflux (c) nous n'avons pas obtenu la benzyloxy-8-hydroxy-3-imidazo(1,2-a)pyridine.

On peut alors envisager dans ce cas un second mécanisme décrit par la voie b, qui lui n'implique pas une hétérocyclisation intermédiaire. Toutefois cette seconde hypothèse ne peut être valablement retenue car on n'observe pas de réaction semblable lorsqu'on oppose à divers glyoxals (R=H, CH<sub>3</sub>, Ph) l'aniline 68 ou l'3-amino-pyridine 69<sup>(38)</sup>. On en conclut donc que c'est bien selon la voie a que se déroulerait également la réaction dans le cas du glyoxal et de l'2-amino-2-benzyloxy-3-pyridine. Le fait de n'avoir pas pu isoler l'imidazo(1,2-a)pyridine intermédiaire lorsque la réaction est conduite dans les conditions a, b, c que nous venons de rappeler montre simplement que cette hétérocyclisation exige des conditions plus sévères dans ce cas, qui sont précisément réalisées en milieu méthanol/acide perchlorique. Enfin on peut citer un argument supplémentaire favorable à cette hypothèse mécanistique à savoir que l'action de l'acide perchlorique dans le méthanol sur les imidazo(1,2-a)pyridines diversement substituées 47a ou 47d que nous avons obtenues précédemment, nous conduit bien à ces N-(pyridyl-2) α-aminoesters. Ceux-ci sont alors obtenus avec un moins bon rendement que par la méthode directe (voir partie expérimentale).



IV. ESSAIS DE PREPARATION DES N-(BENZYLOXY-5 PYRIMIDYL-4) ET DES N-(METHOXY-3 PYRAZINYL-2)GLYCINATE, ALANINATE ET PHENYLGLYCINATE DE METHYLE :

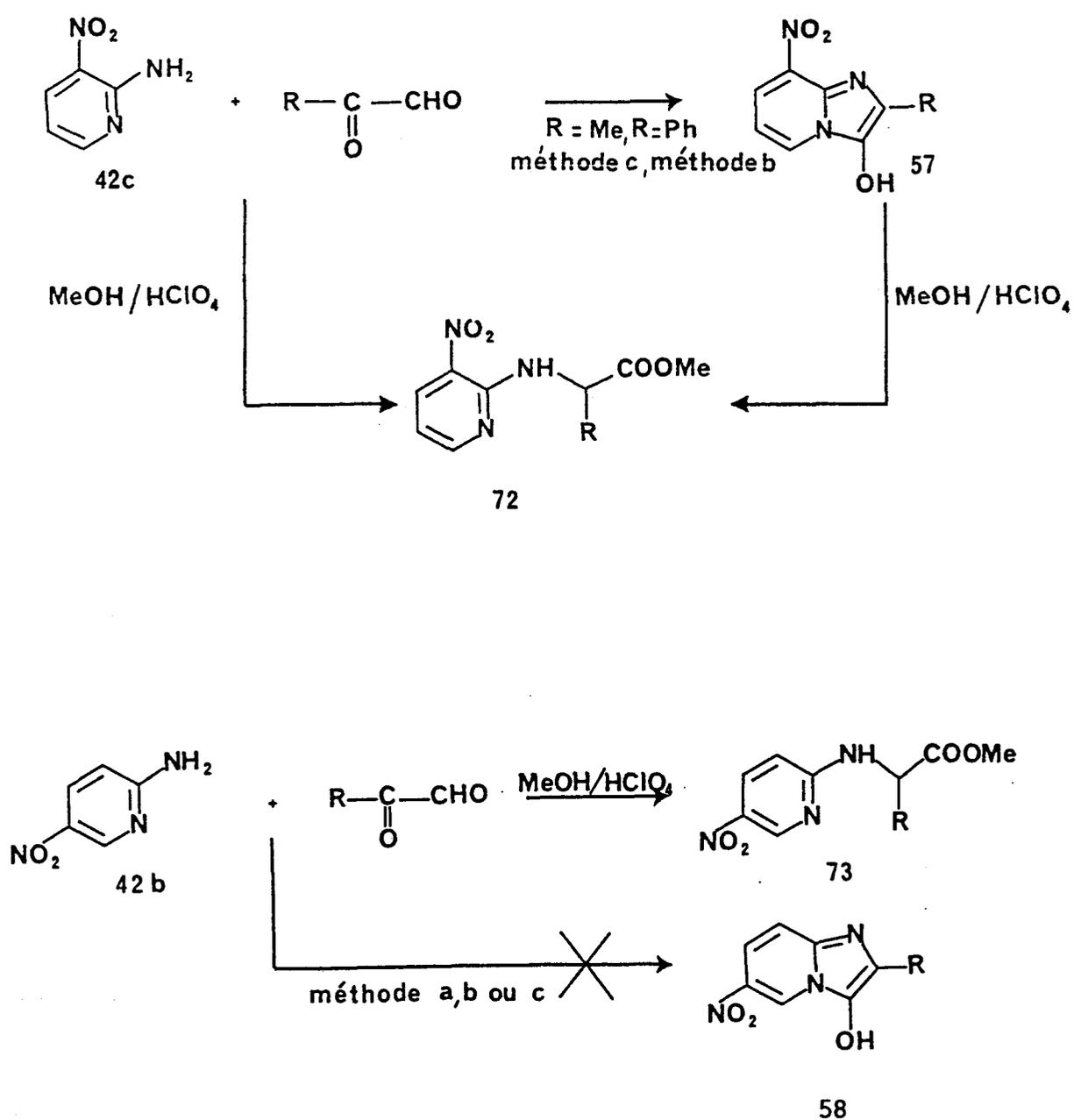
Nous avons vu dans la 2ème partie qu'on ne pouvait obtenir les imidazo(1,2-c)pyrimidines correspondantes quelle que soit la méthode utilisée (a : Bz 20°C, b : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O, c : HCl, Δ).

Les essais de condensation en milieu MeOH/HClO<sub>4</sub>, ne nous ont rien donné, non plus, c'est à dire ni imidazo(1,2-a)pyrimidine, ni N-(pyrimidyl-4) α-aminoesters. On peut alors supposer que l'hétérocyclisation ne se fait pas non plus dans ces conditions plus sévères.

Il n'en est pas de même pour les dérivés pyraziniques pour lesquels on observe bien la cyclisation mais les imidazo(1,2-a)pyrazines résultantes résistent à l'ouverture du cycle imidazole par le mélange HClO<sub>4</sub>/MeOH. En effet, lorsqu'on traite dans ces conditions les dérivés bicycliques obtenus précédemment on n'observe pas leur transformation en N-(pyrazinyl-2) α-aminoesters.

SYNTHÈSE DES N-(NITRO-3 PYRIDYL-2) ET DES N-(NITRO-5 PYRIDYL-2)  
GLYCINATE, ALANINATE ET PHENYLGLYCINATE DE METHYLE :

L'hypothèse d'un mécanisme réactionnel selon la voie a passant par l'intermédiaire bicyclique est également confortée par les résultats que nous avons observés lors des condensations effectuées sur les nitro-3 et nitro-5 amino-2 pyridines et qui sont résumées dans le schéma suivant :



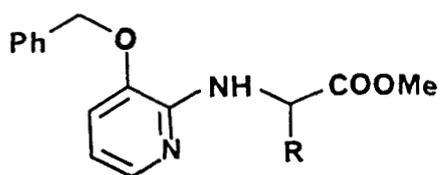
Lorsqu'on oppose à l' amino-2 nitro-3 pyridine 42c, le glyoxal, le méthylglyoxal ou le phénylglyoxal, la méthode MeOH/HClO<sub>4</sub> conduit directement au composé ouvert 72. On peut par ailleurs préparer indépendamment les hydroxy-3 méthyl-2 et phényl-2 nitro-8 imidazo(1,2-a) pyridines 57b et 57a par condensation selon la méthode c pour R=Me ou la méthode b pour R=Ph. Mais ces deux méthodes sont inopérantes pour le glyoxal lui même (R=H). L'application des méthodes a, b, c au cas de l' amino-2 nitro-5 pyridine 42b mise en réaction avec le glyoxal, le méthylglyoxal ou le phénylglyoxal ne conduit pas aux produits escomptés 58. Par contre l'utilisation de la méthode d (MeOH/HClO<sub>4</sub>) conduit directement aux produits ouverts 73 via les composés cyclisés.

#### V. OBTENTION DES AMINOACIDES :

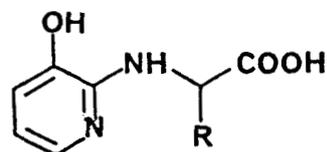
L'hydrolyse de la fonction ester en vue d'obtenir l'acide aminé est réalisée par de l'acide chlorhydrique concentré à chaud. Dans le cas des dérivés benzoxylés elle s'accompagne de la coupure de la fonction éther. On obtient alors directement les phénols libres avec de bons rendements.

Les réactions d'hydrolyse menées sur les dérivés de type phénylglycinate ne permettent pas d'obtenir le produit final.

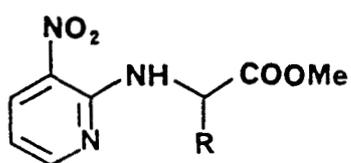
Nous observons alors une résinification importante, un comportement analogue avait été observé par ALCAIDE qui signalait en outre une recyclisation partielle de l'acide aminé résultant de l'hydrolyse du N-(pyridyl-2)phényl glycinate de méthyle<sup>(38)</sup>.



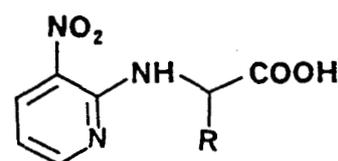
74



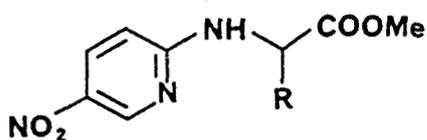
75



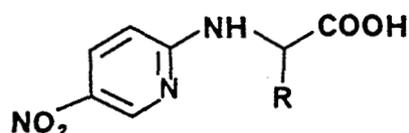
72



76



73



77

R = H, CH<sub>3</sub>

## VI. ETUDE STRUCTURALE :

### A. INFRAROUGE :

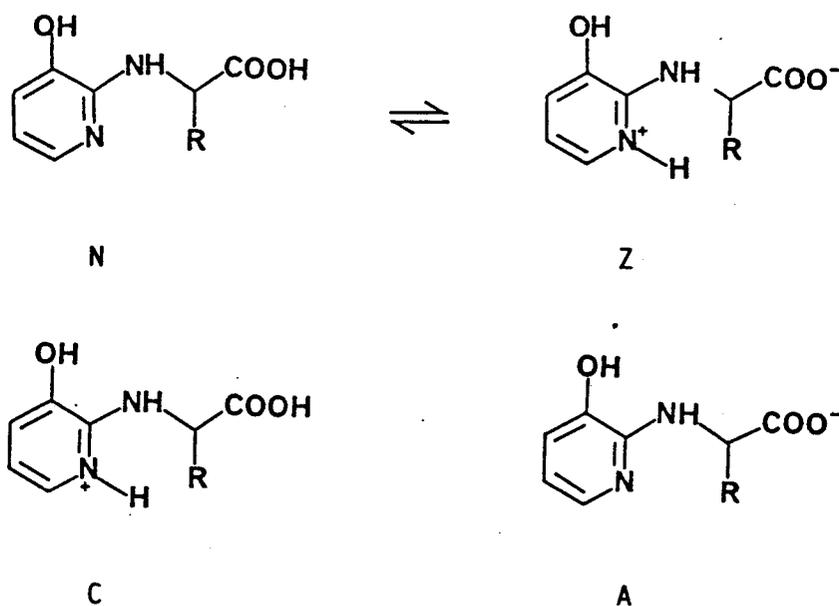
La fonction amine secondaire présente dans toute la série des  $\alpha$ -aminoesters synthétisés est caractérisée, conformément aux données de la littérature<sup>(38)</sup>, par une bande située vers  $3460 \text{ cm}^{-1}$ . Dans le cas des  $\alpha$ -aminoacides 75a et 75b on observe entre  $3400$  et  $2500 \text{ cm}^{-1}$  une série de plusieurs bandes larges dues à  $\gamma\text{N-H}$  et  $\gamma\text{OH}$  associés. Le groupe carboxyle

des  $\alpha$ -aminoesters présente quant à lui une bande de vibration  $\gamma_{C=O}$  à 1750  $\text{cm}^{-1}$  et fait place à une bande située à 1720  $\text{cm}^{-1}$  pour les aminoacides. On retrouve aussi pour tous ces composés les bandes habituelles vers 1600, 1540, 1500 et 1450  $\text{cm}^{-1}$  caractéristiques du cycle pyridinique, auxquelles se superposent les bandes aromatiques du noyau phényle pour les composés ayant la fonction phénol protégée par l'éther benzylique et ceux dont le substituant R est de type phényle, parachlorophényle et paranitrophényle. On observe pour les composés  $\alpha$ -aminoesters les bandes situées vers 1150, 1130  $\text{cm}^{-1}$  correspondant aux bandes de vibration  $\gamma_{C-O}$  éther qui disparaissent pour les aminoacides ainsi que les bandes situées dans l'intervalle 400-750  $\text{cm}^{-1}$ , caractéristiques du noyau benzénique monosubstitué. Le groupe méthyle du groupe ester ou du substituant de l'aminoacide donne quant à lui une bande de vibration  $\gamma_{CH}$  à 2980  $\text{cm}^{-1}$  et une bande de déformation  $\delta_{C-H}$  à 1395  $\text{cm}^{-1}$ .

On peut relever aussi des bandes particulières de vibrations pour les composés où le substituant est de type parachlorophényle 74d ( $\gamma_{Cl}$  aromatique : 800-600  $\text{cm}^{-1}$ ) ou de type paranitrophényle 74e ( $\gamma_{NO_2}$  aromatique) et pour les composés 72a, 72b, 76a et 76b vers 1520  $\text{cm}^{-1}$  et 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

#### B. SPECTROSCOPIE UV :

Nous avons réalisé les spectres UV de nos composés en solution aqueuse en milieu neutre, acide et basique :



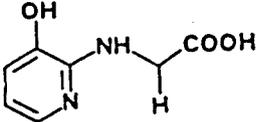
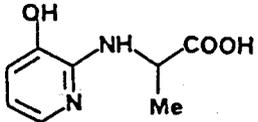
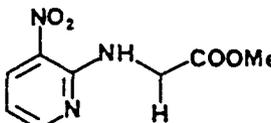
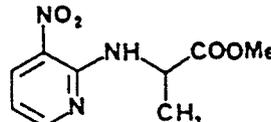
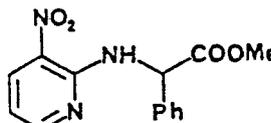
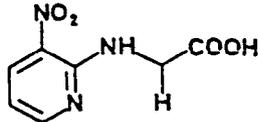
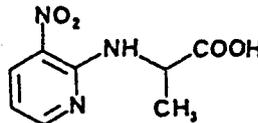
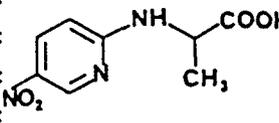
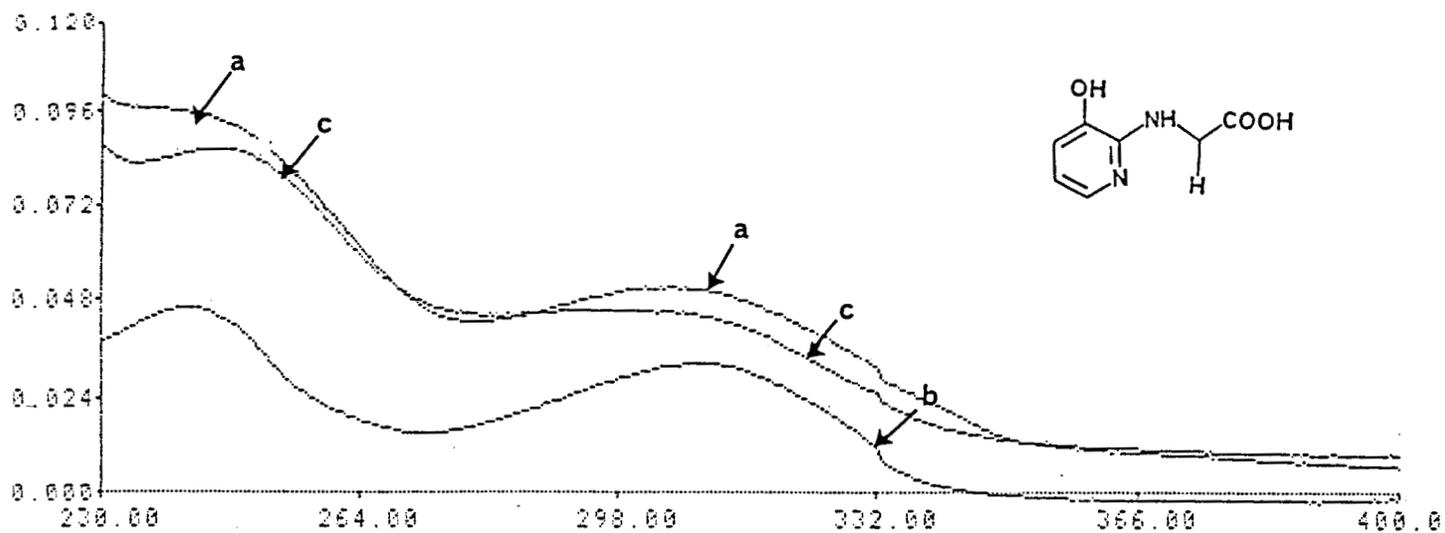
Composé	$\lambda_{nm}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{nm}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{nm}$	$\log \epsilon$	Solvant
 75a	305	2,73	244	3			H <sub>2</sub> O
	309	2,53	242	2,69			H <sub>2</sub> O/HCl
	305	2,67	246	2,95			H <sub>2</sub> O/NaOH
 75b	312	3,73	243	3,60			H <sub>2</sub> O
	307	3,96	240	3,83			H <sub>2</sub> O/HCl
	310	3,92	250	3,91			H <sub>2</sub> O/NaOH
 72a	401	3,14	258	3,04	219	3,65	H <sub>2</sub> O
	371	3,52	266	3,48	209	4,03	H <sub>2</sub> O/HCl
	414	3,78	264	3,72	213	4,56	H <sub>2</sub> O/NaOH
 72b	381	3,42	246	3,15	204	3,85	H <sub>2</sub> O
	348	3,82	250	3,72	195	4,2	H <sub>2</sub> O/HCl
	397	3,97	251	3,84	202	4,54	H <sub>2</sub> O/NaOH
 72c	348	4,37	221	4,12	206	4,08	H <sub>2</sub> O
	317	4,13	219	4,29	206	4,25	H <sub>2</sub> O/HCl
	370	4,06	217	4,55			H <sub>2</sub> O/NaOH
 76a	486	3,87	291	3,79	233	4,36	H <sub>2</sub> O
	402	3,22	265	3,22	214	3,79	H <sub>2</sub> O/HCl
	414	3,82	262	3,72	212	4,57	H <sub>2</sub> O/NaOH
 76b	416	3,52	245	3,52	231	4,04	H <sub>2</sub> O
	359	3,42	245	3,52	209	3,90	H <sub>2</sub> O/HCl
	401	4,09	268	3,93	211	4,59	H <sub>2</sub> O/NaOH
 77	370	2,92	232	2,69	190	3,66	H <sub>2</sub> O
	313	3,95	213	3,82	198	4,47	H <sub>2</sub> O/HCl
	370	4,5			211	4,58	H <sub>2</sub> O/NaOH

Tableau 19

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



a: H<sub>2</sub>O b: H<sub>2</sub>O, HCl c: H<sub>2</sub>O, NaOH

C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

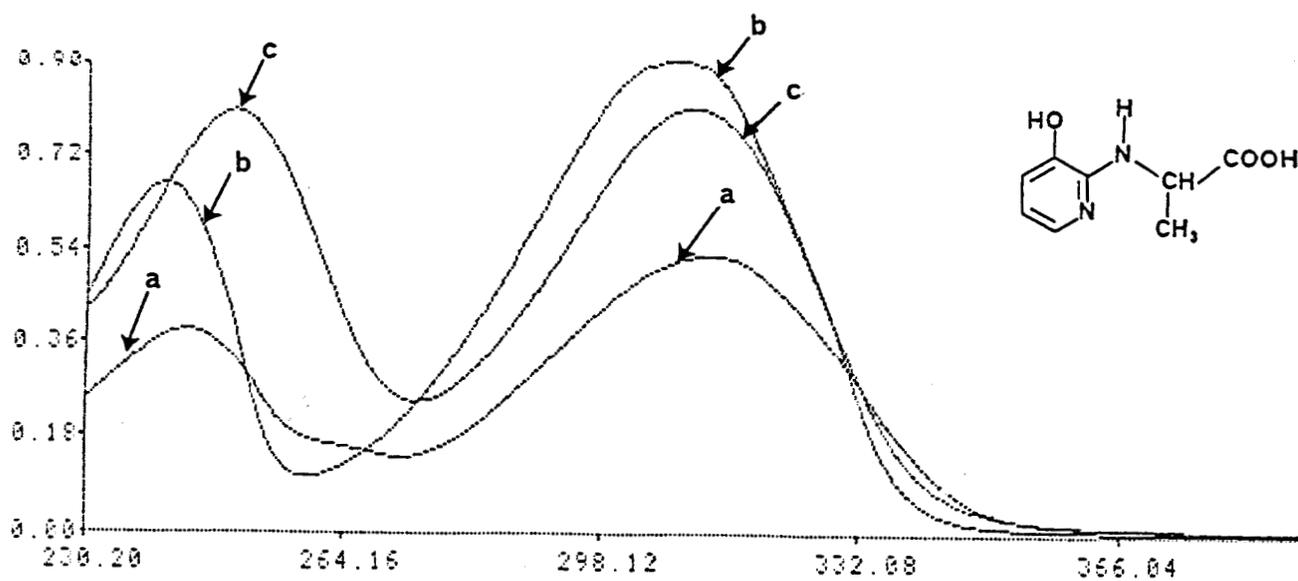
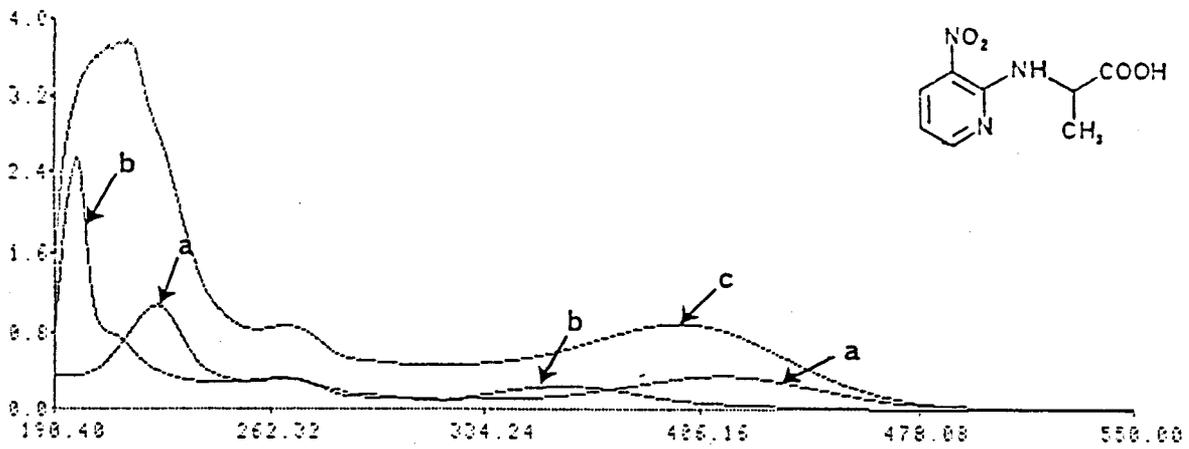


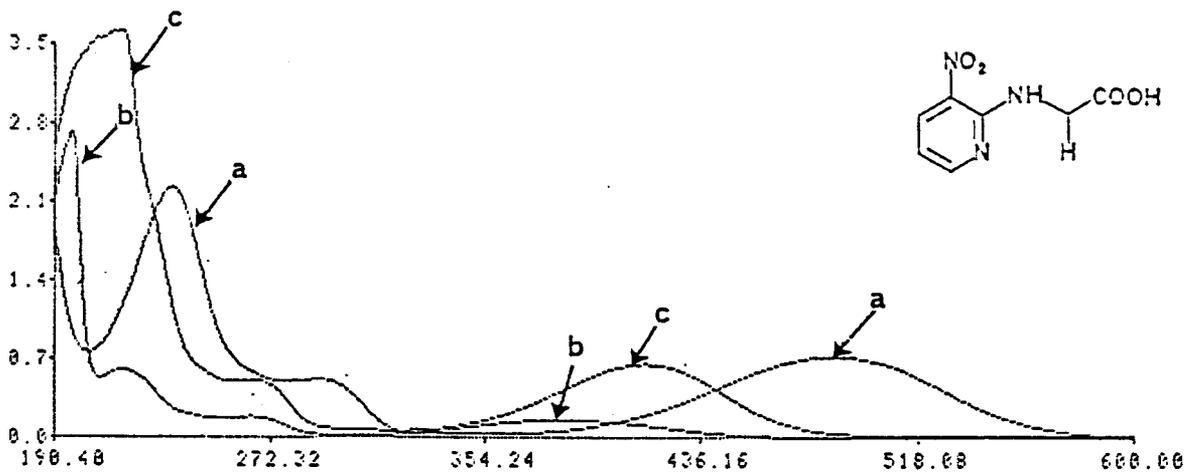
figure 10 et 11

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



a: H<sub>2</sub>O b: H<sub>2</sub>O, HCl c: H<sub>2</sub>O, NaOH

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

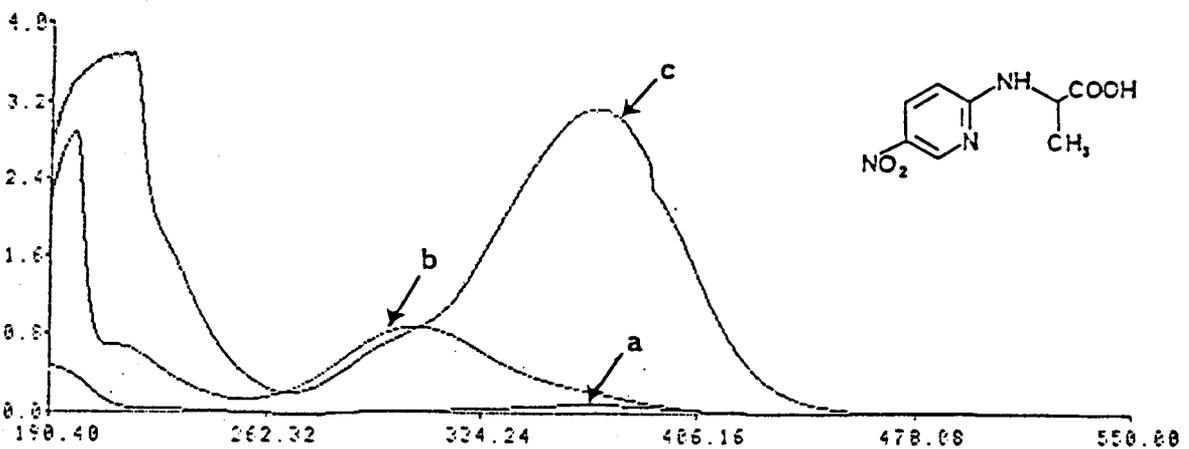
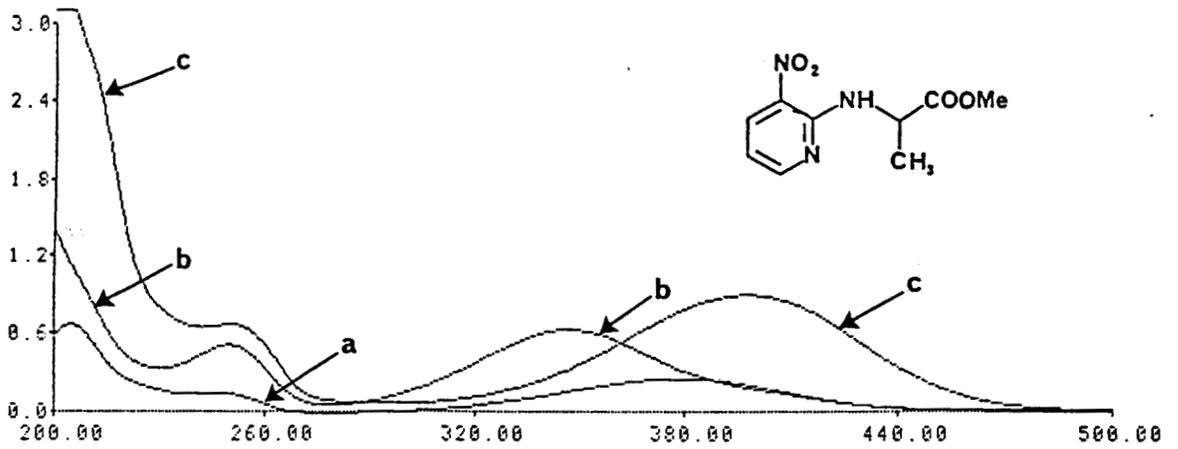
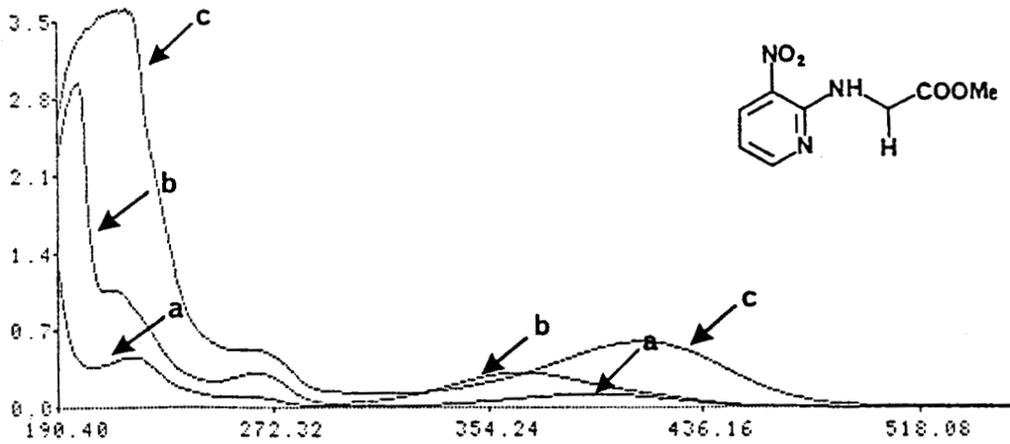


figure 12, 13 et 14

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



a: MeOH b: MeOH, HCl c: MeOH, NaOH  
C = 10<sup>-4</sup> mole l<sup>-1</sup>



PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

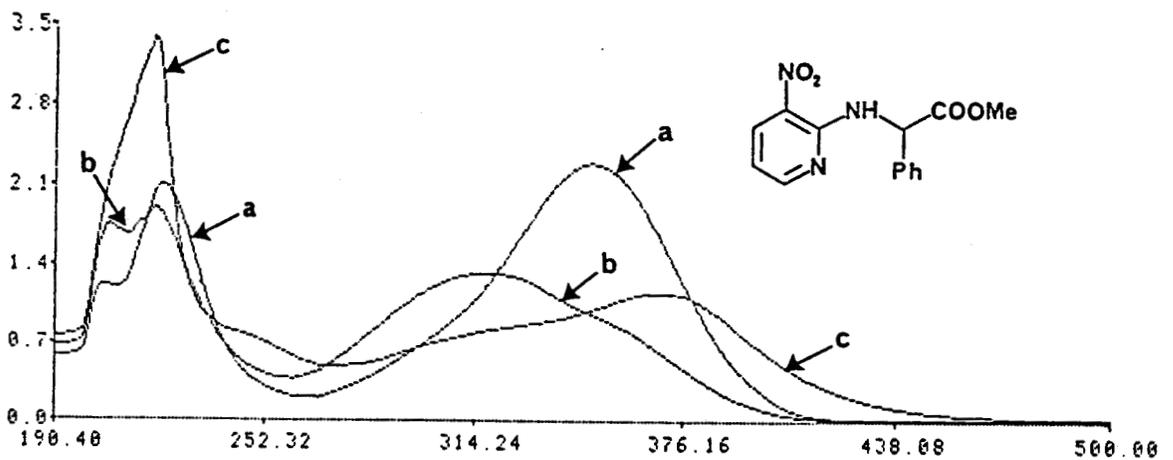


figure 15, 16 et 17

On pouvait en effet s'attendre à ce que ces N-(pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoacides existent sous une forme anionique B en milieu basique, sous une forme cationique C en milieu acide et sous une forme zwitterionique Z en milieu neutre. Bien que 2 sites de protonation soient a priori possibles on peut retenir une protonation préférentielle de l'azote du cycle pyridinique dans la mesure où c'est l'atome présentant la plus grande densité électronique dans le cas de l'amino-2 pyridine<sup>(40)</sup>. De même la déprotonation affecte préférentiellement la fonction acide carboxylique plus acide que la fonction phénol.

L'analyse des spectres UV obtenus dans ces différents milieux au niveau de la bande  $n \rightarrow \pi^*$  la plus déplacée vers le visible ne permet pas de tirer de conclusions vraiment générales. En effet, pour la N-(hydroxy-3 pyridyl-2)glycine 75a on observe essentiellement un léger effet hyperchrome lorsque l'on passe du milieu acide au milieu basique puis neutre.

Par contre pour le dérivé correspondant de l'alanine 75b c'est un effet hypochrome que l'on observe dans ces conditions. Mais celui-ci s'accompagne alors d'un effet bathochrome, qui traduirait l'existence d'une forme zwitterionique en milieu neutre. C'est également cette conclusion qui se dégage dans le cas des N-(nitro-3 pyridyl-2)glycine et alanine 76a et 76b où cet effet bathochrome, lors du passage du milieu acide au milieu basique puis au milieu neutre, est nettement plus marqué. C'est le cas également dans une moindre mesure de la N-(nitro-5 pyridyl-2)alanine 77 pour laquelle on observe en outre un net effet hyperchrome en milieu basique.

Quant aux  $\alpha$ -aminoesters 78a, 72b et 72c on observe dans les trois cas étudiés (tableau 19) un net effet bathochrome en milieu basique s'accompagnant d'un effet hyperchrome pour les dérivés de la glycine et de l'alanine 72a, 72b. En milieu acide on observe un effet hypochrome pour ces trois dérivés. En milieu neutre la bande  $n \rightarrow \pi^*$  apparaît à une longueur d'onde intermédiaire.

### C. RMN $^1\text{H}$ :

Les résultats en RMN du proton pour les  $\alpha$ -aminoacides sont consignés dans les tableaux 20, 21 et 22 et sont comparés à ceux décrits dans la

Déplacements chimiques en ppm															
RMN <sup>1</sup> H	Composés								Constantes						
	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	NH	CH	R=H	O-CH <sub>2</sub> -Ph	O-CH <sub>3</sub>	Ph	R=Ph	R=PhCl	R=PhNO <sub>2</sub>	R=CH <sub>3</sub>	de couplages
Solvant	CDCl <sub>3</sub>														
400 MHz															
R=H	6,88	6,52	77	5,46	4,23	5,05	3,48	à 7,30							J <sub>6-5</sub> =4,78 J <sub>6-4</sub> =1,05 J <sub>5-4</sub> =7,61
a	dd	ddi	dd	brs		s	s	m							
R=CH <sub>3</sub>	6,89	6,51	7,68	5,39	4,78	5,07	3,72	à 7,3							J <sub>6-5</sub> =5,14 J <sub>6-4</sub> =1,36 1,5 d J <sub>4-5</sub> =7,8
b	dd	ddi	dd	d	q	s	s	m							
R=Ph	6,89	6,51	7,68	5,81	5,8	5,09	3,71	à 7,39	à 7,28						J <sub>6-5</sub> =5,15 J <sub>6-4</sub> =1,22 J <sub>4-5</sub> =7,87
c	dd	ddi	dd	brd	d	s	s	m	m						
R=PhCl	6,9	6,51	7,65	5,9	5,78	5,1	3,71	à 7,24	à 7,4						J <sub>6-5</sub> =5,12 J <sub>6-4</sub> =1,12 J <sub>4-5</sub> =7,84
d	dd	ddi	dd	brs	d	s	s	m	m						
R=PhNO <sub>2</sub>	6,91	6,52	7,65	5,92	5,81	5,1	3,72	à 7,24	à 7,24						J <sub>6-5</sub> =5,14 J <sub>6-4</sub> =1,05 J <sub>4-5</sub> =7,84
e	dd	ddi	dd	br	d	s	s								
300 MHz															
R=H	6,44	à 6,56	à 7,34	8,80	5,24	4,14	3,74								
a	d	m	m	dd	brs	d	s								
R=CH <sub>3</sub>	6,41	à 6,53	à 7,27	8,06	4,98	4,58	3,72								1,46 d
b	d	m	m	dd	d	d	s								
R=Ph	6,35	à 6,52	à 7,42	8,04	5,41	5,52	3,68		à 7,21						
64				dd	brd	d	s		m						

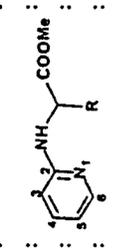
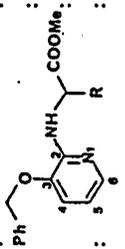


Tableau 20





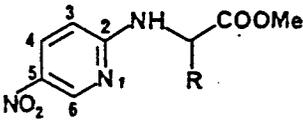
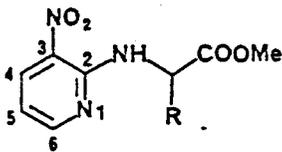
		Contantes de couplage en Hz					
		$J_{3-4}$	$J_{6-4}$	$J_{4-5}$	$J_{4-6}$	$J_{5-6}$	
		R=H	9,19	2,53			
	R=Me	9,16	2,7				
		R=Ph	9,01	2,65			
		R=H		1,69	4,69		8,37
	R=Me		1,7	4,66		8,49	
		R=Ph		1,82	4,07		9,2

Tableau 23

littérature<sup>(38)</sup>. Les attributions des divers signaux s'effectuent sans ambiguïté, sur la base des déplacements chimiques et des couplages observés. Les spectres des  $\alpha$ -aminoesters, dont la fonction phénol est protégée par un éther benzylique, présentent un singulet vers 5,09 ppm d'intensité relative = 2 protons, confirmant ainsi la présence d'un carbone méthylénique. Le noyau phényle apparaît quant à lui sous la forme d'un massif entre 7,25 et 7,4 ppm.

La fonction ester méthylique que l'on retrouve pour tous les  $\alpha$ -aminoesters donne un singulet vers 3,7 ppm. On note la disparition de ces signaux lorsqu'on passe des  $\alpha$ -aminoesters aux  $\alpha$ -aminoacides par hydrolyse acide et l'apparition de signaux dus au groupe OH phénolique et carboxylique entre 12 et 13 ppm.

Le déplacement chimique des protons aromatiques ( $H_4$ ,  $H_5$  et  $H_6$ ) des N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoesters 74a, 74b, 74c, 74d et 74e, est semblables à ceux présentés par l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine dont ils dérivent. Le proton  $H_6$ , le plus déblindé du spectre apparaît vers 7,7 ppm car il se trouve en  $\alpha$  de l'atome d'azote du cycle est résonne sous la forme d'un doublet dédoublé par suite de son couplage avec  $H_4$  et  $H_5$  ( $J_{6-5}=5,14$  Hz,  $J_{6-4}=1,1$ Hz) ; ensuite on trouve le proton  $H_4$  vers 6,9 ppm, plus déblindé que  $H_5$  par la proximité du groupement éther benzylique porté par le carbone voisin. Il se présente aussi sous forme d'un doublet dédoublé avec  $J_{5-4}=7,8$ Hz  $> J_{6-4}=1,1$ Hz. Il reste alors à attribuer le signal vers 6,5 ppm à  $H_5$ , celui-ci donne un doublet dédoublé interpénétré du fait des constantes de couplage  $J_{6-5}=5,14$ Hz et  $J_{5-4}=7,8$ Hz.

On note que pour les aminoacides 75a et 75b il n'y a pas de changement de forme des signaux ni de changement dans l'ordre des déplacements décrits précédemment. En effet,  $H_6$  reste toujours le plus déblindé vers 7,4 ppm ; vient ensuite  $H_4$  à 6,8 ppm puis seulement  $H_5$  vers 6,3 ppm. On peut simplement constater que la fonction phénol libre provoque un léger blindage des protons  $H_6$  et  $H_5$  ( $\Delta\delta H_6 = 0,32$  ppm ;  $\Delta\delta H_5 = 0,23$  ppm) tandis qu'elle n'a pas d'effet sur le proton  $H_4$  conformément à la littérature<sup>(37)</sup>. Quant au proton NH et celui du groupe CH-R des aminoacides ou esters, on leur attribue les deux signaux situés entre 4,8 et 5,9 ppm en accord avec les déplacements relevés par ALCAIDE pour ce type de composés ; la distinction entre ces deux signaux s'effectuant facilement par l'étude des couplages et par l'élargissement du signal du proton porté par l'azote.

En ce qui concerne les dérivés nitrés, nous avons procédé de la même manière par comparaison avec les spectres de l'amino-2 nitro-3 (et nitro-5) pyridine et les composés synthétisés, en tenant compte des couplages des protons hétérocycliques entre eux. Nous avons également relevé que les protons hétéroaromatiques des N-(nitro-3 pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoester et acides 72a, 72b, 72c et 76a, 76b apparaissent selon la séquence habituelle  $\delta H_6 > \delta H_4 > \delta H_5$  bien que le proton  $H_4$  soit plus particulièrement déblindé par le groupe nitro situé en ortho (tableau 22).

Dans le cas des N-(nitro-5 pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoesters et acides 73a, 73b, 73c et 77 ce déblindage affecte tout autant  $H_6$  que  $H_4$  ; on retrouve là encore l'ordre habituel des déplacements des protons pyridiniques  $\delta H_6 > \delta H_4 > \delta H$

D. RMN  $^{13}C$  :

Nous avons reproduit dans les tableaux 24, 25 et 26 l'ensemble des attributions pour les composés modèles dont le noyau pyridinique ne présente pas d'autres substituants 64a, 64b et 64c.

L'attribution des pics a été réalisée selon la méthode classique déjà développée précédemment.

Ainsi le déplacement chimique le plus élevé pour tous les composés sera affecté au carbonyle vers 172-173 ppm.

Les spectres des  $\alpha$ -aminoesters 74a, 74b, 74c, 74d et 74e présentent un signal vers 70 ppm correspondant au carbone méthylénique de l'éther benzylique protégeant la fonction phénol et 4 signaux groupés que l'on attribue aux carbones du noyau phényle selon la séquence  $i > m > p > o$  entre 136,3 et 127,5 ppm. Quant au groupement méthyle de l'ester il se caractérise par un signal au voisinage de 52 ppm en accord avec les données de la littérature<sup>(41)</sup>.

Déplacements chimiques en ppm														
Composés														
Solvant CDCl <sub>3</sub>														
	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CH	R=H	O-CH <sub>2</sub> -Ph	-O-CH <sub>3</sub>	-C=O	Ph	R=Ph	R=PhNO <sub>2</sub>	R=CH <sub>3</sub>
400 MHz														
R=H	149,25	141,67	112,63	115,73	138,8	42,86	70,20	52,02	172,01	m:128,67				
b										p:128,22				
										o:127,53				
400 MHz														
R=CH <sub>3</sub>	148,96	141,51	112,53	115,88	138,84	49,30	70,27	52,13	175,22	m:128,69				18,69
b										p:128,22				
										o:127,51				
400 MHz														
R=Ph	148,62	141,55	112,89	116,15	138,98	58,02	70,32	52,45	172,28	m:128,69				
c										p:128,16				
										o:127,36				
400 MHz														
R=PhCl	148,31	141,59	113,44	116,28	138,83	57,38	70,38	52,64	172,41	m:128,73				
d										p:127,39				
										p:128,24				
400 MHz														
R=PhNO <sub>2</sub>	148,19	141,60	113,06	116,34	138,57	57,28	70,42	56,65	172,35	m:128,74				
e										p:128,26				
										o:127,39				
400 MHz														
R=CH <sub>3</sub>	157,1	108,1	113	136,7	147,5	51,7	49,5	174,8						18,61
b														
400 MHz														
R=Ph	157,6	109,6	112,2	137,5	147,2	58,1	51,9	172,2						
c														

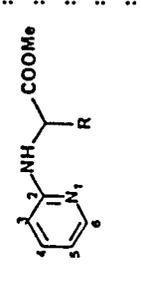
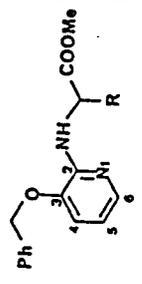


Tableau 74

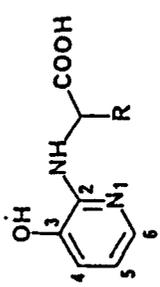
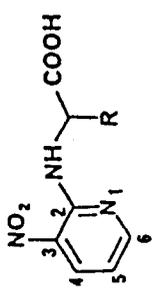
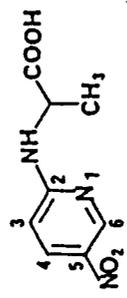
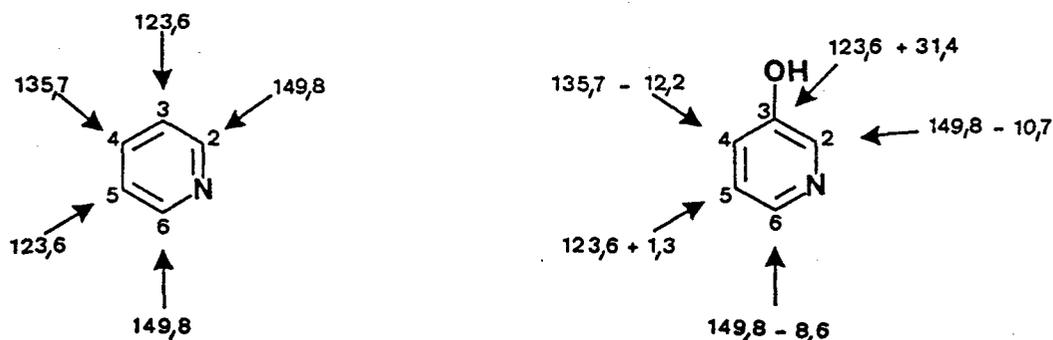
RMN <sup>13</sup> C	Déplacement chimique en ppm						
Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CH	R=H : R=CH <sub>3</sub> : COOH
400 MHz DMSO	:	:	:	:	:	:	:
	R=H : 149,91	140,40	116,57	110,76	136,35	45,92	173,32
a	:	:	:	:	:	:	:
75	R=CH <sub>3</sub> : 149,50	140,08	116,83	110,68	136,58	50,87	19,63 : 177,36
b	:	:	:	:	:	:	:
	R=H : 151	127,1	135,0	111,1	156,4	46,2	170,7
a	:	:	:	:	:	:	:
76	R=CH <sub>3</sub> : 150,9	127,8	135,3	112,7	155,8	49,4	17,7 : 173,9
b	:	:	:	:	:	:	:
	169,71	108,63	134,92	131,85	146,35	51,96	17,35 : 174,28
77	:	:	:	:	:	:	:

Tableau 25



On relève la disparition de ces signaux pour les  $\alpha$ -aminoacides 75a et 75b, ce qui confirme la déprotection de la fonction phénol ainsi que la libération de la fonction acide carboxylique lors de l'hydrolyse des esters.

En ce qui concerne les déplacements chimiques des carbones du cycle pyridinique des composés 74a, 74b, 74c, 74d, 74e et 75a, 75b, on attribue la valeur la plus élevée au carbone  $C_2$  porteur de la fonction amine secondaire vers 149,5-148 ppm ; vient ensuite le carbone  $C_6$  se trouvant en  $\alpha$  de l'azote du cycle pyridinique à 141,6 ppm. Celui-ci subit un effet blindant lors de la déprotection de la fonction phénol et passe à 136,4 ppm. Les pics des carbones  $C_4$  et  $C_5$  ont été attribués par comparaison avec les composés décrits par ALCAIDE<sup>(38)</sup> et en tenant compte des incréments résultant de l'introduction d'un substituant OH en position 3 reproduit sur le schéma suivant :



La substitution de la position 3 par un groupement éther ou hydroxyle provoque un blindage important ( $\Delta\delta = 11,2$  ou  $12,2$  respectivement) au niveau du carbone  $C_4$  (en ortho) et n'a que peu d'influence sur le carbone  $C_5$  ( $0,3$  ou  $1,3$  respectivement). On attribue alors au carbone  $C_4$  un déplacement d'environ 116 ppm pour les  $\alpha$ -aminoesters ou acides substitués en 3 par un groupe benzyloxy ou hydroxyle. Le carbone  $C_5$  se voit alors attribuer un déplacement de l'ordre de 113 ppm et de 110,7 ppm.

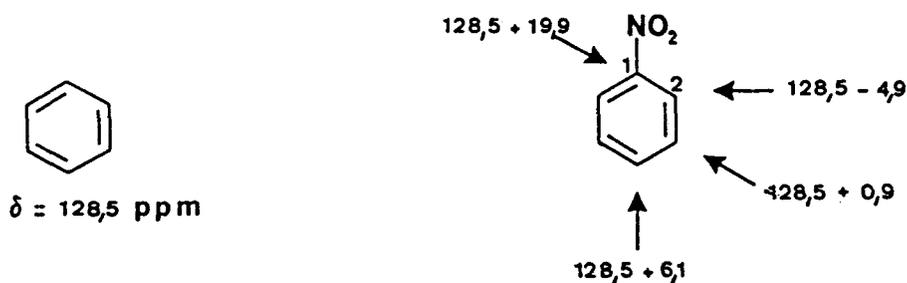
Il reste le signal du carbone  $\alpha$  de l'acide amino  $CH-R$  ; nous proposons de lui attribuer la valeur  $\delta = 42,9$  ppm dans le cas où  $R=H$  et non la

valeur de 51,5 ppm indiquée par ALCAIDE<sup>(38)</sup> nous estimons qu'il faut inverser les attributions qu'ALCAIDE a effectuées pour les signaux O-CH<sub>3</sub> (ester) et -N-CH<sub>2</sub> (2). En effet il est connu qu'une substitution d'un hydrogène d'un groupe méthylène par un groupe méthyle déblinde le carbone correspondant de 6 ppm<sup>(41)</sup>. Si l'on tient compte de ce fait, les attributions d'ALCAIDE ne sont pas cohérentes puisqu'elles affectent un déplacement pratiquement identique au C<sub>α</sub> des N-(pyridyl-2)glycinate de méthyle et N-(pyridyl-2)alaninate de méthyle 64a et 64b<sup>(38)</sup> ; de plus ALCAIDE attribue des déplacements nettement différents (42,8 et 49,5 ppm) pour le groupe méthyle de la fonction ester dans ces deux dérivés ce que rien ne justifie. Il convient donc d'attribuer un déplacement de 42,9 ppm au carbone α de l'ainoester où R=H ; dès lors la valeur de 49,3 ppm est parfaitement logique pour l'ainoester où R = CH<sub>3</sub> (en accord avec l'incrément de + 6 ppm) ainsi que les valeurs de 57 à 58 ppm pour les aminoesters où R = phényle (pour lequel l'incrément est de + 17 ppm).

Quant aux signaux des atomes de carbone des substituants de type phényle, ils se trouvent dans la même zone que ceux des éthers benzyliques et leur déplacement respecte l'ordre habituel de la séquence i > m > p > o.

En l'absence de toutes données relatives aux amino-2 nitro-3 et nitro-5 pyridines, l'analyse des spectres des aminoesters et acides substitués par ces groupes a été effectuée de la manière suivante : le pic le plus déblindé du spectre est attribué au carbone du carbonyle de la fonction acide ou ester vers 170-175 ppm. Le pic le plus blindé, à l'exception de celui du groupe méthyle porté par le carbone C<sub>α</sub> des dérivés de l'alanine (situé vers 18-19 ppm, correspond dans le cas des esters méthyliques au carbone du groupe OCH<sub>3</sub> vers 52 ppm, tandis que pour les aminoacides c'est le carbone C<sub>α</sub> qui se situe vers 46 ppm lorsqu'il s'agit d'un méthylène et vers 50 ppm lorsqu'il est substitué par un méthyle.

Pour l'attribution des signaux des carbones de l'hétérocycle nous avons tenu compte des incréments de blindage ou de déblindage d'un substituant nitro en série benzénique (reproduits ci-dessous) faute de pouvoir disposer de ces incréments en série pyridinique.



Dès lors on calcule pour le carbone  $C_2$  dans les dérivés nitrés en 3 un déplacement de  $157,3 - 4,9 = 152,4 \text{ ppm}$  très proche de la valeur observée à  $151,9 \text{ ppm}$  pour un pic de faible intensité qui est donc attribué au carbone  $C_2$ .

De même pour  $C_3$  qui porte le groupe nitro la valeur calculée est de  $108 + 19,9 = 127,9 \text{ ppm}$  en très bon accord avec la valeur observée pour un second signal de faible intensité à  $128,9 \text{ ppm}$ .

Les signaux de plus forte intensité reviennent aux carbones  $\alpha$  non substitués 4,5 et 6 avec des déplacements voisins de ceux observés pour les dérivés décrits par ALCAIDE<sup>(38)</sup>; le signal du carbone  $C_6$  étant déblindé d'environ  $8 \text{ ppm}$ .

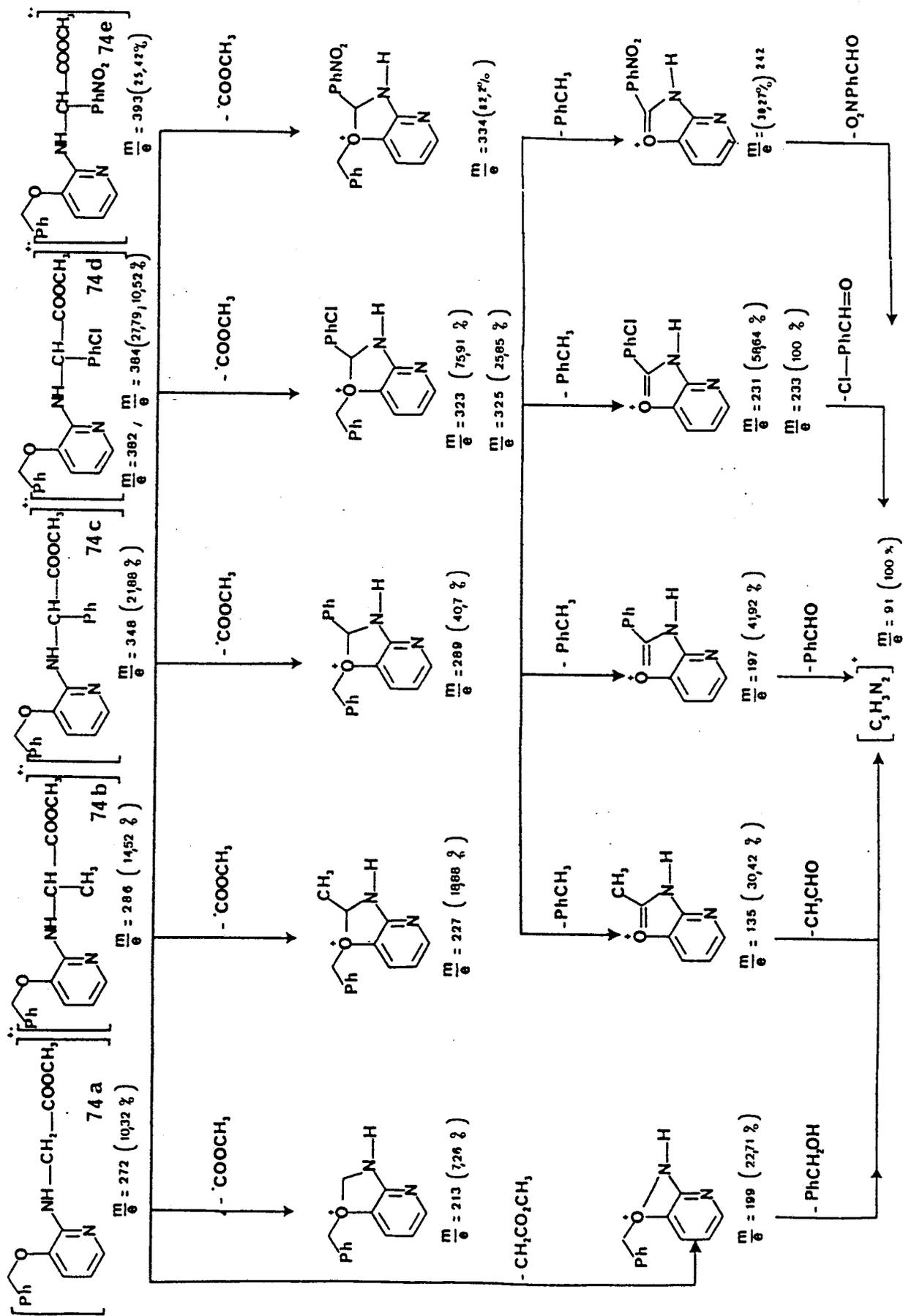
Nous avons attribué selon le même principe les pics des spectres des dérivés nitrés en 5 73a, 73b, 73c et 77.

#### E. SPECTROMETRIE DE MASSE :

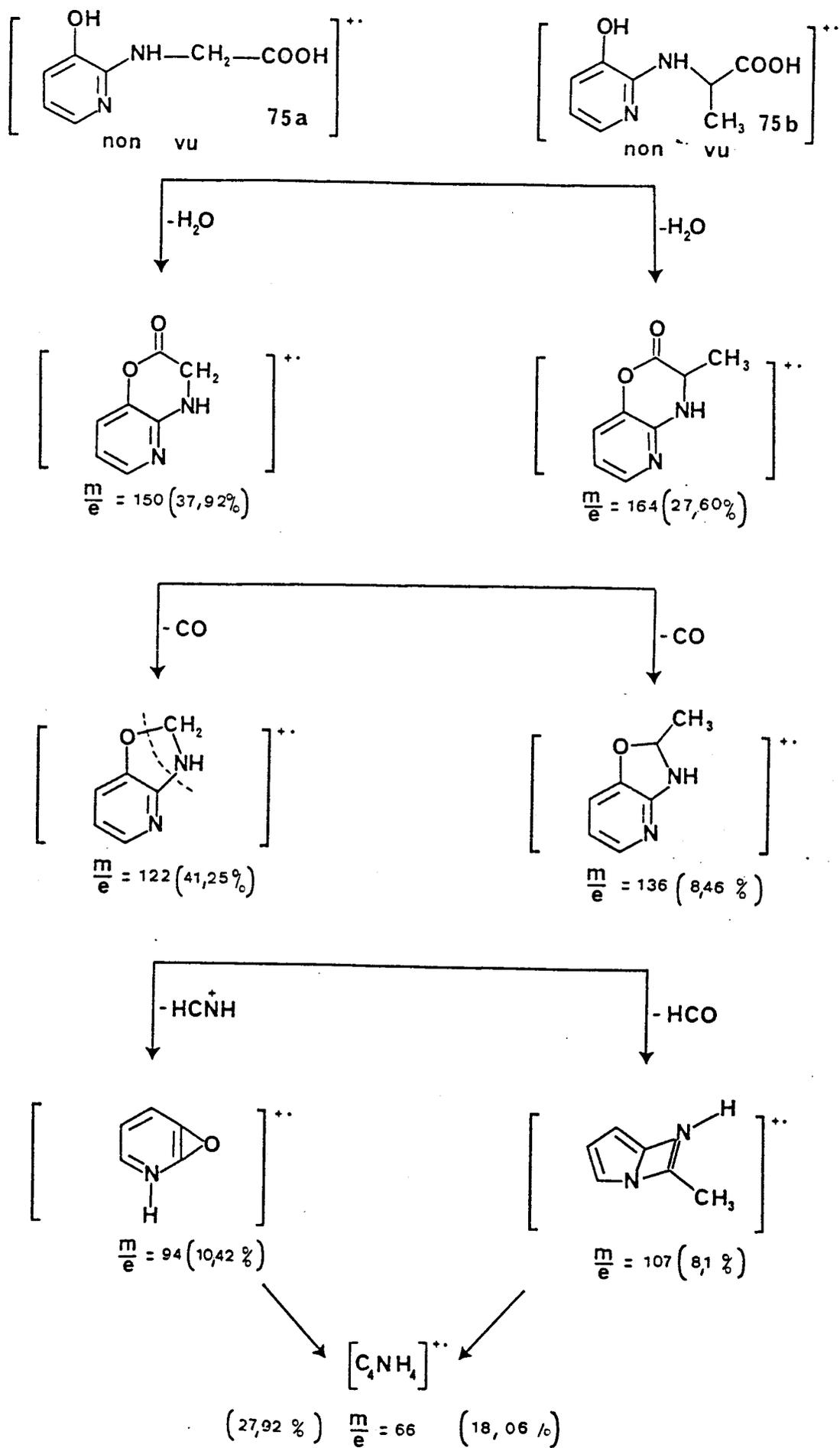
Les tableaux rassemblent les résultats obtenus en spectrométrie de masse et proposent quelques hypothèses pour rendre compte des principales fragmentations observées.

Nous avons rassemblé dans le schéma suivant les principales fragmentations rencontrées pour nos composés.

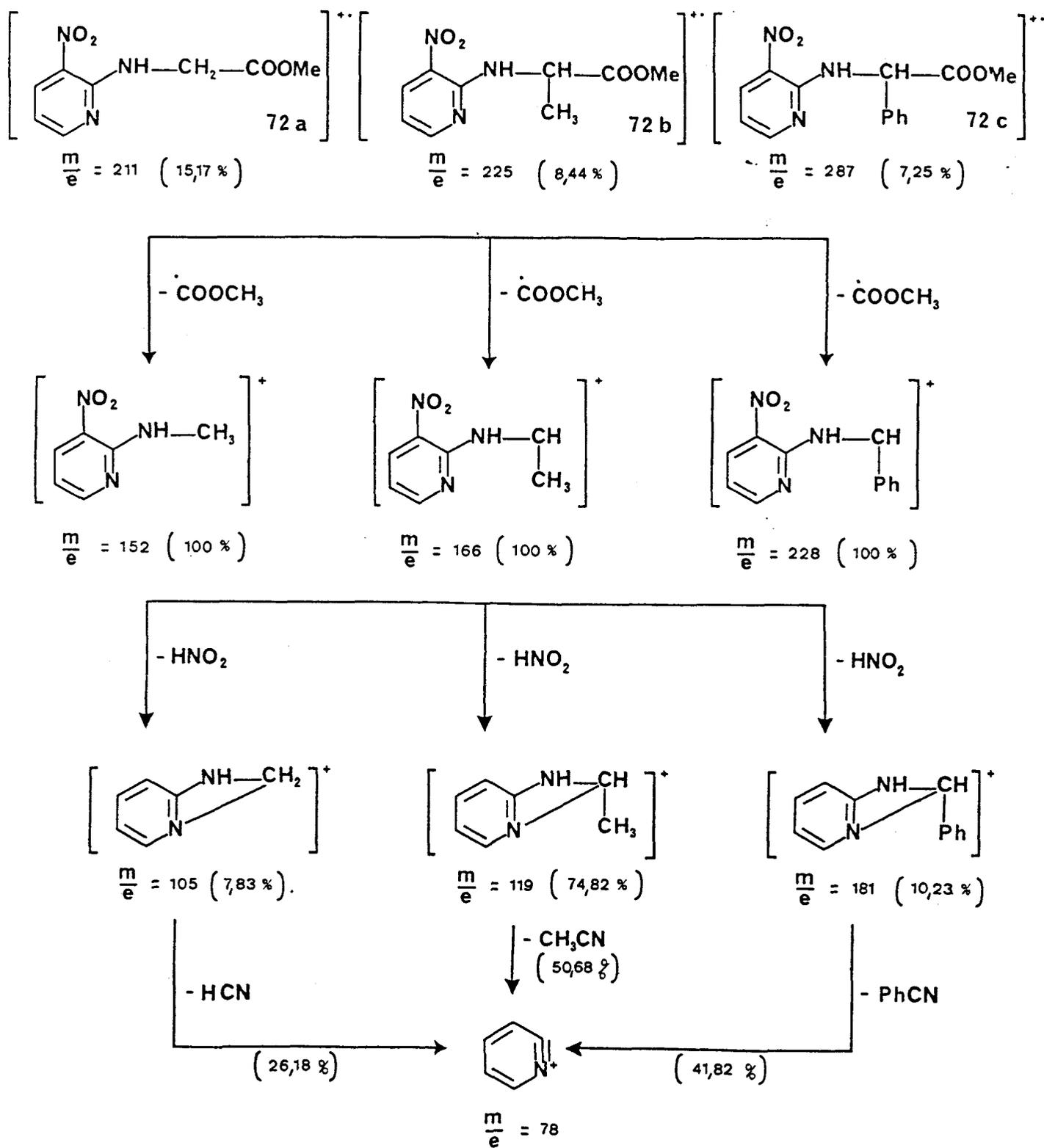
La fragmentation débute pour les éthers benzyliques par la perte du motif  $\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$  et conduit aux masses respectives de 213, 227, 289 et 323. Celle-ci est parallèle à la perte de  $\cdot\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$  pour le composé 74a. La



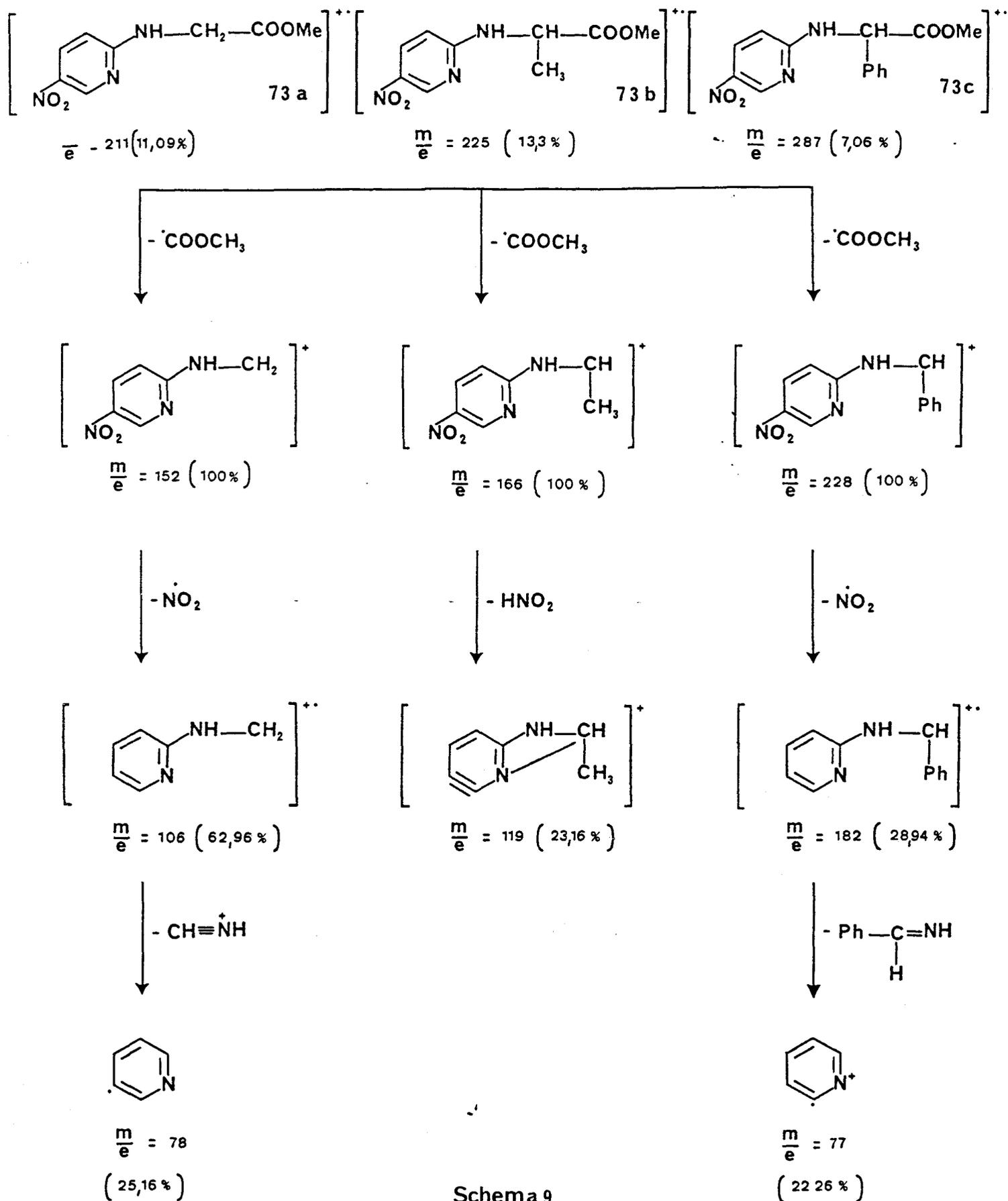
Scheme a 6



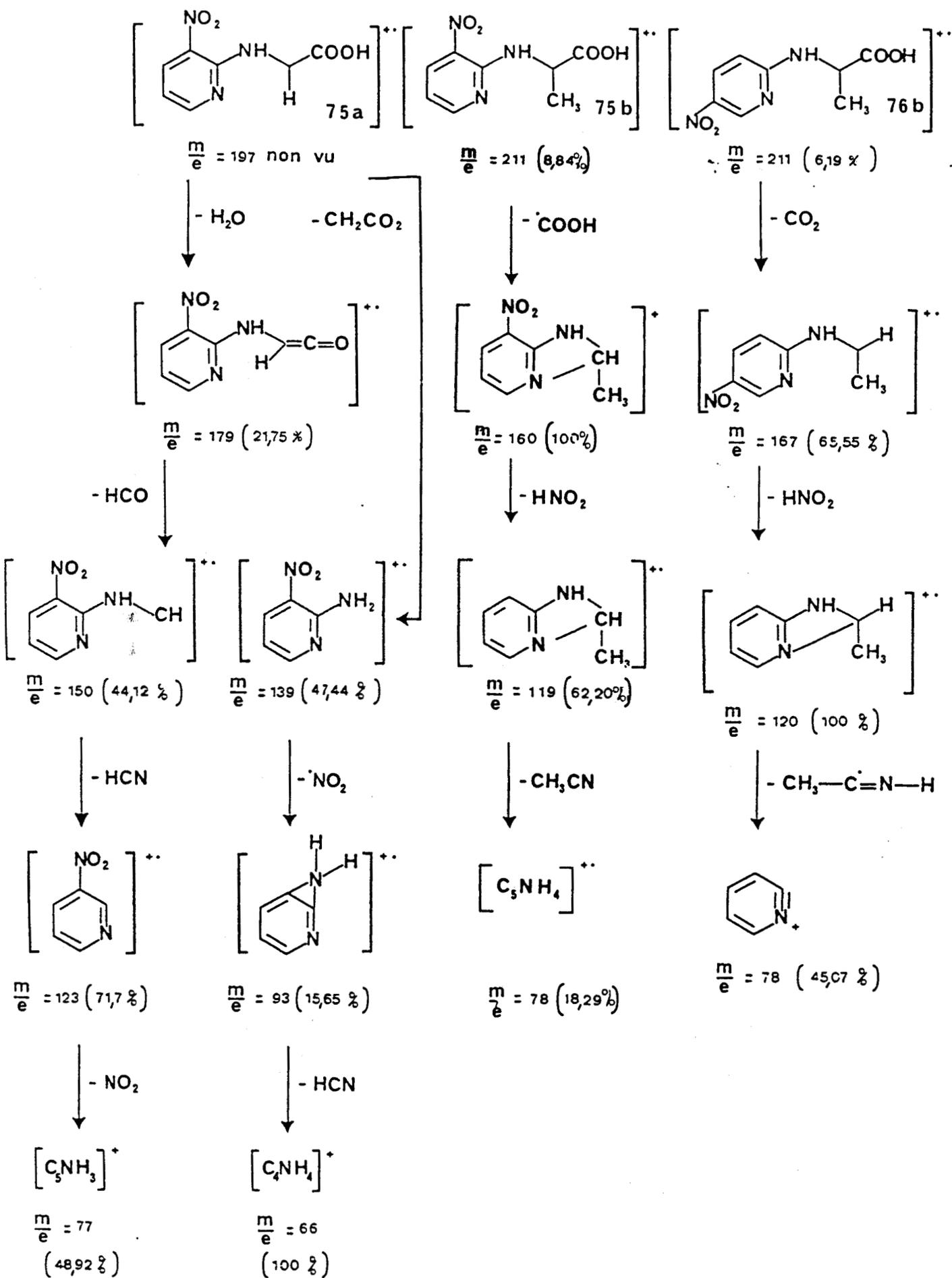
Schema 7



Schema 8



Schema 9



Schema 10

fragmentation suivante consiste en la perte du fragment toluène provenant de la fonction éther benzylique et conduit à une structure sensiblement identique pour l'ensemble des composés. La perte du fragment RCHO conduit ensuite au pic commun à tous nos composés et de masse 91 (100 %).

En ce qui concerne les phénols libres 75a et 75b on constate l'absence du pic moléculaire, la perte de  $H_2O$  étant immédiate dans tous les cas. Celle-ci est suivie de l'étape de décarboxylation. La fragmentation suivante est différente selon qu'il s'agit d'un aminoacide non substitué ou substitué par un groupe méthyle sur le carbone  $\alpha$ .

Dans le premier cas, on constate une perte de  $H_2CN^{\cdot}$  puis du fragment  $CHO^{\cdot}$ , tandis que dans le second cas on a la perte successive de  $H^{\cdot}$ , CO et  $CH_3CN$ . Dans les deux cas, on récupère le fragment de masse 66 (28 %).

Les aminoesters nitrés se fragmentent également par perte du groupe  $CO_2CH_3$  conduisant au pic principal. Ensuite on observe 2 fragmentations successives au cours desquelles sont éliminés les fragments  $HNO_2$  puis RCN pour les dérivés nitrés en 3, tandis que les dérivés nitrés en 5 éliminent le plus souvent les fragments  $NO_2$  puis  $RCH=NH$ .

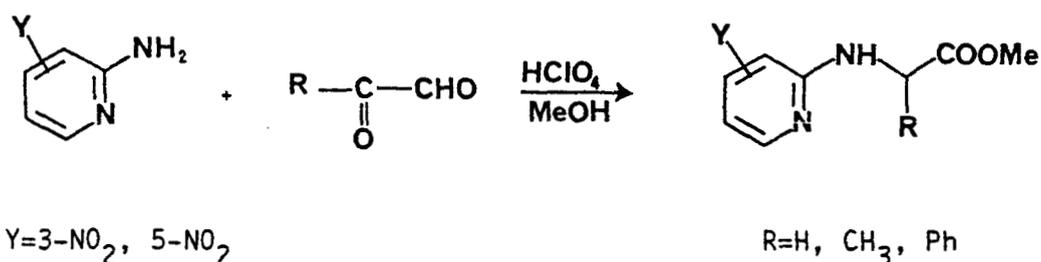
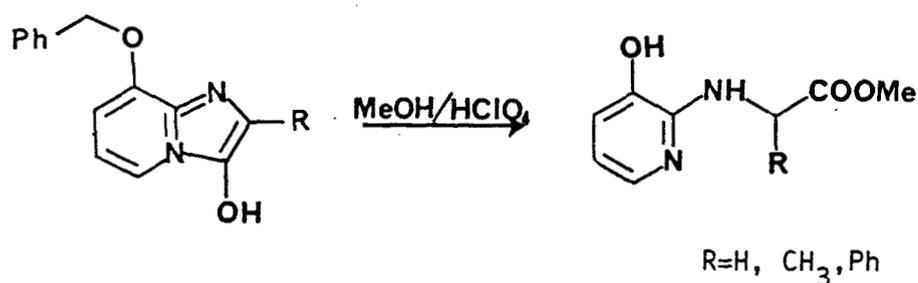
En ce qui concerne les aminoacides nitrés on observe une fragmentation différente selon que le carbone  $\alpha$  est substitué ou non. S'il est substitué par un groupe méthyle on note d'abord une décarbonylation puis la perte de  $HNO_2$  suivie de celle de RCNH.

Par contre dans le cas du dérivé 76a on observe deux séries de fragmentations. La première consiste en une déshydratation suivie de la perte de l'un des fragments  $HCO^{\cdot}$  puis  $CN^{\cdot}$  et  $NO_2^{\cdot}$ .

La seconde fragmentation débute par la perte du motif  $CH_2CO_2$  suivie par celle des fragments  $NO_2$  et HCN.

VII. CONCLUSION :

Par traitement par l'acide perchlorique en milieu méthanolique des hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridines obtenues dans le chapitre précédent ou mieux par action dans ce même milieu de divers glyoxals sur l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine, nous avons obtenu les N-(hydroxy-3 pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoesters dérivés de la glycine, de l'alanine et de la phénylglvcine. Cette réaction a pu être généralisée à l'obtention de N-(nitro-3 ou nitro-5 pyridyl-2)glycinate, alaninate et phénylglvcinate de méthyle.



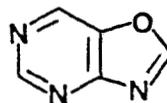
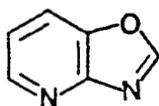
L'hydrolyse des esters méthyliques ainsi préparés nous a conduit aux  $\alpha$ -aminoacides correspondants substitués sur l'azote par un groupe pyridyle fonctionnalisé par un groupe hydroxyle ou un groupe nitro. On peut escompter pour de tels dérivés des propriétés complexantes potentielles. Ils permettent également d'envisager la synthèse de peptides modifiés ; la modification présenterait l'intérêt d'introduire un chromophore pouvant servir de marqueur, ou une structure complexante exploitable pour le transport de certains cations métalliques.

C O N C L U S I O N

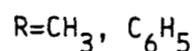
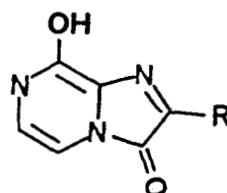
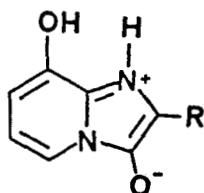
-----

Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse et l'étude structurale de nouveaux composés hétérocycliques condensés dérivés d'orthohydroxy-aminoazines.

Dans une première partie, nous avons montré que la condensation de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine et de l' amino-4 hydroxy-5 pyrimidine avec des orthoesters ou des thioimidates, conduit à deux séries d'hétérocycles condensés, les oxazolo(4,5-b)pyridines et les oxazolo(4,5-d)pyrimidines, cette dernière série étant jusqu'alors inconnue. La condensation avec l'orthoformiate d'éthyle nous a permis d'obtenir les chefs de file de chacune de ces deux séries qui constituent deux nouveaux hétérocycles fondamentaux, isostères de la purine.



Dans une seconde partie, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux phénols en série imidazo(1,2-a)pyridine et imidazo(1,2-a)pyrazine, en condensant divers  $\alpha$ -cétoaldéhydes avec la benzyloxy-3 amino-2 pyridine ou avec la méthoxy-3 amino-2 pyrazine. L'hydrogénéolyse des éthers benzyliques obtenus dans la première série nous a conduit aux dihydroxy-3,8 imidazo(1,2-a)pyridines qui se présenteraient sous forme zwitterionique en milieu neutre. Les condensations en série pyrazinique s'effectuant dans des conditions acides plus sévères conduisent directement aux dihydroxy-3,8 imidazo(1,2-a)pyrazines, lesquelles existeraient préférentiellement sous une forme tautomère oxo :



Dans une troisième partie nous avons préparé des N-(pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoesters diversement substitués soit par ouverture sous l'action de l'acide perchlorique dans le méthanol des dérivés obtenus en série hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridine soit par l'action, dans ce même milieu, de différents glyoxals sur des amino-2 pyridines diversement substitués en 3 ou 5. L'hydrolyse de ces esters nous a permis d'accéder à des N-(pyridyl-2)  $\alpha$ -aminoacides dont l'hétérocycle est fonctionnalisé par un groupe OH en 3 ou un groupe nitro en 3 ou en 5.



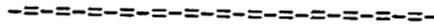
Y = 3-OH, 3-NO<sub>2</sub>, 5-NO<sub>2</sub>

Les structures de l'ensemble des dérivés obtenus ont été établies par l'utilisation conjointe de la spectrométrie de masse et des différentes spectroscopies IR, UV et de RMN. L'utilisation de la RMN à haut champ nous a permis d'effectuer l'attribution des déplacements chimiques du proton et du <sup>13</sup>C pour la quasi-totalité des dérivés préparés. L'étude en IR et en UV nous a permis d'analyser de manière qualitative la tautomérie qui affecte les nouveaux diphenols hétérocycliques que nous avons préparés ; et pour lesquels des formes zwitterioniques et de type oxo ont pu être mises en évidence.

Outre l'intérêt que peuvent présenter sur le plan théorique (hétérocycles fondamentaux, tautomérie) les dérivés que nous avons préparés au cours de ce travail, signalons qu'ils sont susceptibles de présenter pour certain d'entre eux des propriétés complexantes, voire chélatantes.

Ils peuvent également conduire à des dérivés d'intérêt biologique dans la mesure où les dérivés bicycliques obtenus s'apparentent aux purines et que les dérivés résultant de leur ouverture sont des  $\alpha$ -aminoacides modifiés.

PARTIE EXPERIMENTALE



Les points de fusion ont été pris en tube capillaires à l'aide d'un appareil BUCHI SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur l'appareil PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide.

Les spectres ultraviolets ont été obtenus à l'aide de l'appareil BECKMANN 5270 et PERKIN ELMER LAMBDA 15.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un appareil BRUKER WP 60 (RMN<sup>1</sup>H, 60 MHz), ou sur les spectromètres BRUKER WP 80 (RMN<sup>1</sup>H, 80 MHz et <sup>13</sup>C, 20 MHz) et A.M. 400 WB (<sup>1</sup>H, 400 MHz ; <sup>13</sup>C, 100 MHz ; D.E.P.T.).

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au T.M.S. (tétraméthylsilane). Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; dd = doublet dédoublé ; m = multiplet.

Le service de spectrométrie de masse du Centre Commun de Mesure à réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10 (70 ev.) et KRATOS CONCEPT II NH en mode FAB (1mA ; 7 kv ; Xe).

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le service de Microanalyse du C.N.R.S.

SYNTHESE DES OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES

PREPARATION DES REACTIFS DE CYCLISATION :

CHLORHYDRATE D'ACETIMIDATE DE METHYLE 31 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par Mc ELVAIN<sup>(10)</sup> avec un rendement de 92 %.

F = 92-95°C (Littérature : 92-95°C).

IR (KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3000 ( $\gamma$  NH large bande) ; 2800-2000 ( $\gamma$  C = NH, HCl) ; 1649 ( $\gamma$  C=N) ; 1560 ( $\gamma$  NH<sub>2</sub>) ; 875 ( $\gamma$  NH<sub>2</sub>).

CHLORHYDRATE D'ACETIMIDATE DE THIOBENZYLE 32 :

Ce composé a été préparé selon la méthode de SCHMIDT<sup>(11)</sup> avec un rendement de 94 %.

F = 165°C (Littérature : 165°C).

PREPARATION DES OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINES :

\* à partir des orthoesters.

OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1 :

Le mélange constitué de 1,8 g d' amino-2 hydroxy-3 pyridine (16,30 m.moles), de 13 cm<sup>3</sup> d'orthoformiate d'éthyle et de 10 mg d'acide paratoluène sulfonique est introduit dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> surmonté d'une petite

colonne à distiller. On chauffe progressivement celui-ci jusqu'à distillation de l'éthanol. La température finale est de 180°C.

Après refroidissement du milieu réactionnel, le composé 1 précipite. Après filtration et recristallisation dans l'éther de pétrole l'on obtient avec un rendement de 60 %.

F(éther de pétrole) = 71-73°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

Analyse :  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$

	% C	% N	% H	% O
exp.	59,96	23,48	3,09	
calc.	59,99	23,32	3,35	13,32

METHYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1a :

Selon un mode opératoire identique au précédent et au départ de l'orthoacétate d'éthyle, on obtient le produit désiré avec un rendement de 42 %.

F(éther de pétrole) = 67-69°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

ETHYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1b :

Selon le mode opératoire décrit pour 1 on obtient au départ de l'orthoéthanoate d'éthyle, le composé 1b avec un rendement de 30 %.

F(éther de pétrole) : 52-53°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

de 50 cm<sup>3</sup> de pyridine sèche, est porté à reflux sous atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement, la pyridine est distillée sous pression réduite. L'huile résiduelle obtenue est portée quelques minutes à 250°C. Après refroidissement, le résidu est repris au chloroforme, puis les phases organiques lavées par une solution de bicarbonate de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, les phases chloroformiques sont évaporées. L'huile résiduelle est reprise à l'éther de pétrole chaud. Après refroidissement, le composé 1a cristallise. Le rendement est de 41 %. Ce composé présente des caractéristiques physicochimiques en tout point identiques à celles présentées pour le composé obtenu avec la méthode aux orthoesters.

#### SYNTHESE DES OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINES

PREPARATION DE L'AMINO-4 BENZYLOXY-5 PYRIMIDINE :

BENZYLOXYACETATE DE BENZYLE 34 :

ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll.<sup>(13)</sup> avec un rendement de 50 % : les produits de départ utilisés sont l'alcool benzylique et le bromoacétate d'éthyle. La transestérification est favorisée par distillation de l'alcool éthylique formé au cours de la réaction.

Eb = 145-155°C.

IR(liquide KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3060-3030 ( $\gamma$ CH aromatique) ; 1755 ( $\gamma$ C=O ester).

RMN <sup>1</sup>H (acétone d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 4,21 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-COO) ; 4,62 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O) ; 5,21 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O-CO) ; 7,36 (d, 10H, phényle).

BENZYLOXY-5 HYDROXY-4 MERCAPTO-2 PYRIMIDINE 38 :

Ce composé a été préparé à partir du benzyloxyacétate de benzyle suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll.<sup>(13)</sup> avec un rendement de 60 %.

PROPYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1c :

Selon le mode opératoire décrit pour 1 on obtient au départ de l'orthopropionate d'éthyle le composé 1c avec un rendement de 43 %.

F(éther de pétrole) = 49-51°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

BUTYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1d :

Selon le mode opératoire décrit pour 1 on obtient au départ de l'orthobutyrate d'éthyle le composé 1d avec un rendement de 42 %.

F(éther de pétrole) 35-38°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

PHENYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1e :

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 1 on obtient au départ de l'orthobenzoate d'éthyle le composé 1e avec un rendement de 34 %.

F(éther de pétrole) = 116-117°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

\* A partir du chlorhydrate d'acétimide de thiobenzyle :

METHYL-2 OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE 1a :

Le mélange, constitué de 2 g d' amino-2 hydroxy-3 pyridine ( 2 m.moles), 4 g de chlorhydrate d'acétimide de thiobenzyle (2 m.moles) et

F(décomposition) = 228°C (Littérature : 230-232°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3220 ( $\gamma$ OH phénol) ; 1670 ( $\gamma$ C=O,  $\alpha$ -pyridone) ; 1270 ( $\gamma$  C-O asym., éther) ; 1240 ( $\gamma$ C-O phénol).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 5,5 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7,65 (s, 1H, cycle) ; 7,92 (s, 5H, phényle) ; 12,9 (s, large, 2H, SH et OH, échange avec D<sub>2</sub>O).

SM : M<sup>+•</sup> = 234 (11 %) ; M<sup>+•</sup> +1 = 235 (1,3 %) ; M<sup>+•</sup> +2 = 236 (0,5 %) ; 91 (100 %) = PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

BENZYLOXY-5 HYDROXY-4 PYRIMIDINE 38a :

Ce composé a été préparé à partir de 38 suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll.<sup>(13)</sup> avec un rendement de 30 %.

F = 92-94°C (Littérature : 87-90°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3410( $\gamma$ OH, phénol) ; 1660 ( $\gamma$ C=O  $\alpha$ -pyridone).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 5,07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ; 7,42 (s, 5H, phényle) ; 7,36 (s, 1H, cycle) ; 7,86 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+•</sup> = 202 (20 %) ; 112 (6,2 %) = perte de PhCH<sub>2</sub> et H<sup>+</sup>, 91 (100 %) = PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

BENZYLOXY-5 CHLORO-4 PYRIMIDINE 38b :

Ce composé a été préparé à partir de 38a suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll.<sup>(13)</sup>. Le produit instable est utilisé directement pour la synthèse de 38c.

BENZYLOXY-5 HYDRAZINO-4 PYRIMIDINE 38c :

ce composé a été préparé à partir de 38b suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll.<sup>(12)</sup> avec un rendement de 50 %.

F = 122-123°C (Littérature : 122-123°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3350-3290 ( $\gamma$ NH, hydrazine) ; 3020 ( $\gamma$ CH, arom.) ; 2890 ( $\gamma$ CH, aliph.).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 5,5 (s large, 3H, NH-NH<sub>2</sub> échangeable avec D<sub>2</sub>O) ; 5,2 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ; 7,2-7,68 (m, 5H, phényle) ; 7,8 (s, 1H, cycle) ; 8,15 (s, large à la base, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> = 216 (6,2 %) ; 125 (8,2 %) = perte de PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup> ; 91 (100 %) = PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

AMINO-4 BENZYLOXY-5 PYRIMIDINE 38d :

Ce composé a été préparé à partir de 38c suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll.<sup>(12)</sup> avec un rendement de 39 %.

F = 137-138°C (Littérature : 142-143°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3450 ( $\gamma$ NH, amine) ; 1580 ( $\gamma$ C=N, pyrimidine) ; 1260 ( $\gamma$ C-O, éther).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 5,09 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O) ; 5,42 (s, large, 2H échangeable avec D<sub>2</sub>O) ; 7,39 (s, 5H, phényle) ; 7,89 (s, 1H, cycle) ; 8,23 (s, 1H, cycle).

SM : M<sup>+</sup> = 187 (6,6 %) ; 96 = (10 %) perte de PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup> ; PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup> = 91 (100 %).

AMINO-4 HYDROXY-5 PYRIMIDINE 29 :

La débenzylation du composé précédent est menée dans un appareil à hydrogénation à lecture de volume d'hydrogène absorbé sur une suspension de Pd/C (0,3)g dans une solution de 1 gramme de 38d dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à

température ambiante. Après absorption d'un équivalent d'hydrogène ( $112 \text{ cm}^3$ ) le volume absorbé reste constant. On filtre le catalyseur sur célite et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient après recristallisation dans l'éther le composé 29 avec un rendement de 92 %.

F > 232°C (Littérature 250°C).

IR (KBr) :  $\nu \text{ cm}^{-1}$  ; 3360-3280 ( $\gamma \text{COH}$ , phénol,  $\gamma \text{NH}$ , amine) ; 1650, 1560, 1480 ( $\gamma \text{C}=\text{C}$ ,  $\gamma \text{C}=\text{N}$ , arom.) ; 1250 ( $\gamma \text{C}-\text{O}$ , phénol).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3,43 (1H, large échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ , OH) ; 6,47 (2H, large, échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ) ; 7,65 (1H,  $\text{H}_6$  cycle) ; 7,93 (1H,  $\text{H}_2$  cycle).

PREPARATION DES OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINE :

OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINE 2 :

Selon la méthode utilisée pour la synthèse de 1 on obtient, à partir de l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et de l'orthoformiate d'éthyle, le composé attendu avec un rendement de 45 %.

F(éther de pétrole) = 110°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

Analyse :  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{O}$

	% C	% N	% H	% O
exp.	49,48	34,36	2,55	
calc.	49,59	34,69	2,49	13,21

METHYL-2 OXAZOLO(4,5-d)PYRIMIDINE 2a :

La méthode précédemment décrite est reprise au départ de l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et de l'orthoacétate d'éthyle. On obtient alors le

composé attendu avec un rendement de 40 %.

F(éther de pétrole) : 103-105°C.

IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , SM : voir partie théorique.

Analyse :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$

	% C	% N	% H	% O
exp.	53,13	31,20	3,54	
calc.	53,33	31,09	3,72	11,84

Ce composé a été préparé également au départ de l' amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et du chlorhydrate d'acétimide de thiobenzyle. On obtient le composé attendu avec un rendement de 50 %. Ce composé présente des caractéristiques physicochimiques identiques à celles présentées par le composé obtenu selon la méthode aux orthoesters.

#### PREPARATION DE L'AMINO-2 HYDROXY-3 PYRAZINE :

##### N-(ACETALDEHYDE DIETHYLACETAL)OXAMATE D'ETHYLE 41 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par PALAMIDISSI et Coll. <sup>(14)</sup> avec les modifications suivantes : l' aminoacétaldéhyde diéthylacétal est additionné à deux équivalents d'oxalate de diéthyl en milieu alcoolique. La solution, abandonnée 1 heure à température ambiante, est ensuite chauffée à 40°C pendant 3 heures. Après évaporation du solvant, la solution est distillée sous 2 mmHg. On obtient avec un rendement de 80 % (Litt. : 70 %) le N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxamate d'éthyle.

$\text{Eb}_2 = 104-105^\circ\text{C}$  (Littérature :  $\text{Eb}_4 = 146-152^\circ\text{C}$ ).

IR(liquide KBr) :  $\nu\text{cm}^{-1}$  ; 3400-3300 ( $\gamma\text{NH}$ , amide) ; 2950 ( $\gamma\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 1700 ( $\gamma\text{C=O}$ , amide).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1,20 (m, 9H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 3,46 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 4,33 (m, 3H,  $\text{CH-CH}_2$  et  $\text{CH-CH}_2$ ) ; 7,26 (pic élargi, 1H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ).

SM :  $\text{M}^+ \cdot \text{-OEt} = 188$  (100 %) ;  $\text{M}^+ \cdot \text{-OEt-C}_2\text{H}_4 = 160$  (40 %) ;  $\text{EtO}^+\text{CH-OEt} = 103$  (100 %).

N-(ACETALDEHYDE DIETHYLACETAL)OXALAMIDE 41a :

Ce composé a été préparé à partir de 41 suivant la méthode proposée par PALAMEDISSI et Coll.<sup>(14)</sup> avec un rendement de 90 %.

F = 139-140°C (Littérature : 138-140°C).

IR (KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$  : 3320 ( $\gamma \text{NH}$ , amine) ; 1700 ( $\gamma \text{C=O}$ , amide).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  ppm : 1,10 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 3,53 (m, 6H,  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$  et  $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 4,60 (t, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ) ; 8,10 (s, élargi, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 8,10 (s, élargi, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 8,52 (t, élargi, 1H,  $\text{CH}_2\text{-HH}$ ).

SM :  $\text{M}^+ \cdot \text{-OEt} = 159$  (30 %),  $\text{EtO-}^+\text{CH-OEt} = 103$  (79 %).

DIHYDROXY-2,3 PYRAZINE 41b :

Ce composé a été préparé à partir de 41a suivant la méthode proposée par PALAMEDISSI et Coll.<sup>(14)</sup> avec un rendement de 68 %.

F = 350°C (Littérature : 270°C).

IR(KBr) :  $\nu \text{ cm}^{-1}$  ; 3350 ( $\gamma \text{OH}$ ) ; 1650 ( $\gamma \text{C=C}$  et  $\gamma \text{C=N}$ , pyrazine).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ ) ppm : 6,26 (d, 2H, H cycle) ; 10,94 (pic élargi, 2H, OH).

SM :  $\text{M}^+ \cdot = 112$  (100 %) ;  $\text{M}^+ \cdot \text{-CO} = 84$  (27 %).

DICHLORO-2,3 PYRAZINE 41c :

Ce composé a été préparé à partir de 41b suivant la méthode proposée par BERNARDI et Coll.<sup>(15)</sup> avec un rendement de 84 %. Du fait de son instabilité, le produit brut est utilisé directement pour la synthèse de 41d.

AMINO-2 CHLORO-3 PYRAZINE 41d :

Ce composé a été préparé à partir de 41c suivant la méthode proposée par PALAMEDISSI et Coll.<sup>(14)</sup> avec un rendement de 78 %.

F = 168-169°C (Littérature : 165°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3400 et 3300 ( $\gamma$  NH, amine) ; 1640 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 6,78 (s, élargi, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7,56 (d, 1H, H cycle) ; 7,92 (d, 1H, H cycle).

SM : M<sup>+</sup>• = 129 (67 %) ; M<sup>+</sup>• - Cl = 94 (53 %).

AMINO-2 METHOXY-3 PYRAZINE 41e :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CAMERINO et Coll.<sup>(16)</sup> avec un rendement de 84 % à partir de 41d.

F = 86-87°C (Littérature : 85°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3400 ( $\gamma$  NH, amine) ; 2830 ( $\gamma$  CH, OMe) ; 1650 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 7,22 (d, 1H, H cycle) ; 7,40 (d, 1H, H cycle).

SM : M<sup>+</sup>• = 125 (48 %).

AMINO-2 HYDROXY-3 PYRAZINE 30 :

Ce composé a été obtenu par hydrolyse acide : on porte à reflux pendant 2 heures 1 g d' amino-2 méthoxy-3 pyrazine dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N. Après refroidissement, on neutralise le milieu par une solution de bicarbonate de sodium saturé ; le composé attendu précipite alors avec un rendement quantitatif. Il présente une pureté suffisante pour être employé directement sans purification supplémentaire.

F > 230°C

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3360 et 3180 ( $\nu$ NH, amine) ; 1665 ( $\nu$ C=O,  $\alpha$ -pyridone) ; 1620, 1500, 1420, ( $\nu$ C=C,  $\nu$ C=N, pyrazine).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 6,59 (m, 2H, cycle).

SM : M<sup>+</sup>• = 111 (100 %) ; M<sup>+</sup>•-CO = 83 (25 %) ; M<sup>+</sup>•- (CO, HCN) = 56 (45 %).

SYNTHÈSE DE DIPHENOLS EN SÉRIE IMIDAZO(m,n-x)AZINE

PRÉPARATION DES DIHYDROXY-3,8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES :

\* Les réactifs :

AMINO-2 BENZYLOXY-3 PYRIDINE 42a :

Ce composé a été préparé suivant la méthode utilisée par RYDZKOWSKI<sup>(22)</sup> avec un rendement de 45 %.

F = 93-94°C (Littérature : F = 93-94°C).

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3500-3000 (  $\gamma$  NH, amine primaire ) ; 3120 (  $\gamma$  CH, noyau aromatique ) ; 1630 (  $\gamma$  C=C ) ; 1630, 1560, 1490 (  $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N dans la pyridine ) ; 1460 (  $\delta$  CH ) ; 1210, 1050, 1020 (  $\gamma$  CO éther benzylique ) ; 750, 700 (  $\delta$  CH pour 5H adjacents dans un cycle aromatique ).

RMN <sup>1</sup>H(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 4,76 (s, élargi, NH<sub>2</sub>) ; 5,06 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O) ; 6,51 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>H4-H5</sub> = 7,2 Hz, J<sub>H4-H6</sub> = 7,2 Hz, J<sub>H5-H6</sub> = 5 Hz) ; 7,0 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>H4-H5</sub> = 7,2 Hz, J<sub>H4-H6</sub> = 1,5 Hz) ; 7,40 (s, 5H, phényle) ; 7,72 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>H5-H6</sub> = 5 Hz, J<sub>H6-H4</sub> = 1,5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 7,02 (O-CH<sub>2</sub>-Ph) ; 113,5 (C<sub>5</sub>) ; 116,8 (C<sub>4</sub>) ; o : 127,5 ; p : 128,2 ; m : 128,6 (5 carbones du phényle) ; 136,3 (carbone du phényle attaché au CH<sub>2</sub>) ; 139,2 (C<sub>6</sub>) ; 141,5 (C<sub>3</sub>) ; 150,3 (C<sub>2</sub>).

SM : M<sup>+</sup> = 200 (21 %) ; PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup> = 91 (100 %).

PARACHLOROPHENYLGLYOXAL 54a :

Ce composé a été synthétisé selon la méthode préconisée par FLOYD et Coll.<sup>(32)</sup> avec un rendement de 86 %.

F(éther) = 132-135°C.

\* Les réactions de condensation :

SYNTHESE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 METHYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 47d :

2 g d'amino-2 benzyloxy-3 pyridine (10 m.moles) et 1,9 g d'aldéhyde pyruvique à 40 % dans l'eau (10 m.moles) sont introduits dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>. On ajoute alors 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange obtenu est chauffé 40 mn à 90-100°C sous agitation. Après refroidissement du milieu réactionnel on obtient le composé 47d avec un rendement de 72 % après recristallisation (dans le méthanol).

F(méthanol) = 120-123°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3500-2900 ( $\gamma$ CO-H) ; 1675, 1640, 1575, 1500 ( $\gamma$ C=C,  $\gamma$ C=N, aromatiques) ; 1290, 1250 ( $\gamma$ C-O phénol) ; 1110, 1030, 1010 ( $\gamma$ C-O) ; 1350 ( $\delta$  CH aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>· = 254 (10 %) ; M<sup>+</sup>·-H· = 253 (1,29 %) ; M<sup>+</sup>·-(H·, CH<sub>3</sub>-C=C=O) = 198 (100 %) ; M<sup>+</sup>·-(H·, CH<sub>3</sub>-C=C=O, H·) = 197 (25 %) ; M<sup>+</sup>·-(CH<sub>3</sub>-C=C=O, 2H·, Ph-CHO) = 91 (100 %) ; Ph-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> = 91 (100 %).

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (HCl, 1/2 H<sub>2</sub>O)

	% C	% H	% N	% O	% Cl
exp.	60,46	5,64	9,05		
Calc.	60,1	5,3	9,34	13,34	11,82

SYNTHESE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 47a :

1,32 g d'amino-2 benzyloxy-3 pyridine soit 6,59 m.moles sont introduits dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, on ajoute 15 ml de benzène puis, sous agitation, en une seule fois 1 g de phénylglyoxal monohydrate soit 6,59 m.moles. Le mélange réactionnel est abandonné 48 heures sous agitation. On obtient le composé 47a avec un rendement de 98 %.

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3450-3320 ( $\gamma$  OH, composé sous forme semi hydrate) ; 1695 ( $\gamma$  C=O, cétone conjuguée à un cycle benzénique) ; 1600, 1480, 1400 ( $\gamma$  C=C aromatique) ; 1280( $\gamma$ C-OH) ; 800 ( $\gamma$ C-Cl).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 5,92 (0,5 H,  $1/2 \text{H}_2\text{O}$ ) ; massif symétrique : 7,44 (2H, hydrogènes du phényle en ortho du chlore) ; 8,15 (2H, hydrogène du phényle en ortho de la fonction cétone) ; 9,65 (0,5H, fonction aldéhyde).

SM :  $\text{M}^{+\cdot}$  = 168-170 (non vu) ;  $\text{M}^{+\cdot}-(\text{HCO})$  = 139 (100 %) ; 141 (37,04 %) ;  $\text{M}^{+\cdot}-(\text{HCO}, \text{CO})$  = 111 (48,66 %) ; 113 (15,31 %) ;  $\text{M}^{+\cdot}-(\text{HCO}, \text{CO}, \text{HCl})$  = 48,22 %).

PARANITROPHENYLGLYOXAL 54b :

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par FLOYD et Coll. <sup>(32)</sup> avec un rendement de 60 %. Le produit est isolé par distillation ( $\text{Eb}_{0,02} = 105^\circ\text{C}$ ) et caractérisé comme un quaterhydrate.

F =  $50^\circ\text{C}$  (Littérature :  $55-70^\circ\text{C}$ ).

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3400-3250 (large bande, forme hydratée) ; 1700 ( $\gamma$  C=O) ; 1630 ( $\gamma$  CHO, aldéhyde) ; 1650, 1430 ( $\gamma$  C=C aromatique) ; 1580, 1370, 1300 (nitro aromatique,  $\gamma$ C- $\text{NO}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 8,35, 8,40 (4H, doublet faiblement dédoublé : 2H en ortho du groupe  $\text{NO}_2$ , 2H en ortho du groupe C=O) ; 9,68 (1H, hydrogène aldéhydique).

SM :  $\text{M}^{+\cdot}$  = 179 (non lu) ;  $\text{NO}_2\text{-Ph-}^+\text{C} = \text{O} = 150$  (100 %) ;  $\text{Ph-}^+\text{C} = \text{O} = 104$  (44,05 %) ;  $\text{Ph}^+$  = 76 (42,06 %).

F(méthanol) > 220°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3050-2550 ( $\gamma$  O-H) ; 1645, 1600, 1570, 1525 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N, cycle aromatique) ; 1210-1100 ( $\gamma$  C-OH phénol,  $\gamma$  CO éther) ; 1360 ( $\delta$  CH, aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 316 (15 %) ; M<sup>+</sup>•-H<sup>+</sup>=315 (2,96 %) ; M<sup>+</sup>•-(H<sup>+</sup>, Ph-C=C=O) = 198 (100 %) ; M<sup>+</sup>•-(H<sup>+</sup>, Ph-C=C=O, H<sup>+</sup>) = 197 (25 %) ; M<sup>+</sup>•-(Ph-C=C=O), 2H<sup>+</sup>, Ph-CHO) = 91 (100 %) ; Ph-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> = 91 (100 %).

Analyse : C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2H<sub>2</sub>O)

	% C	% H	% N	% O
exp.	68,45	8,19	5,5	
calc.	68,16	7,95	5,72	18,16

SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PARACHLOROPHENYL-2

IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 47b :

0,64 g d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine (2x1,6 m.moles) sont ajoutés à 10 ml de chlorure de méthylène dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, on ajoute alors sous agitation en une seule fois (2x1,6 m.moles) soit 0,537 g de parachlorophénylglyoxal, après quelques minutes ( 5'), le résultat de la suspension est alors traité par une goutte d'étherate de BF<sub>3</sub> (BF<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O) fraîchement distillé. Le composé initial se dissout lentement, après dissolution totale un composé nouveau se dépose au bout de 25 heures. Le produit est isolé par simple filtration avec un rendement de 69 %.

F(méthanol) = 146-148°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3200-3000 ( $\gamma$  OH phénol) ; 1650, 1600, 1560, 1495 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N, cycle aromatique) ; 1265, 1220 ( $\gamma$  C-O phénol) ; 1100-1080 ( $\gamma$  CO éther) ; 1360 ( $\delta$  CH, aliphatique) ; 820-750 ( $\gamma$  C-Cl).

RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ ) : voir partie théorique.

SM :  $M^+$  = 352 (1,01 %), 350 (2,67 %) ;  $M^+ - \text{H}^+$  = 351 (1,96 %), 349 (4,17 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2)$  = 261 (6,93 %), 259 (20,07 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2, \text{CO})$  = 233 (8,34 %), 231 (23,98 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2, 2\text{CO}, \text{PhCl})$  = 91 (100 %) ;  $\text{PhCH}_2^+$  = 91 (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  (2,5  $\text{H}_2\text{O}$ )

	% C	% H	% N	% Cl	% O
exp.	60,83	4,86	7,12		
calc.	60,68	5,09	7,07	8,95	18,18.

SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-8 HYDROXY-3 PARANITROPHENYL-2  
IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 47c :

Selon un mode opératoire identique à celui décrit précédemment au départ de 0,64 g (2x1,6 m.moles) d'amino-2 benzyloxy-3 pyridine et de 0,572 g (2x1,6 m.moles) de paranitrophényl glyoxal dans 10 ml de chlorure de méthylène et d'une goutte de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  fraîchement distillé, on obtient le produit 47c avec un rendement de 78 % (120 heures).

F(méthanol) > 225°C

IR(KBr) :  $\nu \text{ cm}^{-1}$  ; 3250-300 ( $\gamma \text{ OH}$  phénol) ; 1640, 1600, 1580, 1510 ( $\gamma \text{ C=C}$ ,  $\gamma \text{ C=N}$ , aromatique) ; 1260, 1240 ( $\gamma \text{ CO}$  phénol) ; 1110, 1050 ( $\gamma \text{ CO}$  éther) ; 1380 ( $\delta \text{ CH}$ , aliphatique).

RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ ) : voir partie théorique.

SM :  $M^+$  = 361 (non vu) ;  $M^+ - \text{H}^+$  = 360 (20 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2)$  = 269 (25 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2, \text{CO})$  = 241 (4,08 %) ;  $M^+ - (\text{H}^+, \text{PhCH}_2, 2\text{CO}, \text{PhNO}_2)$  = 91 (100 %) ;  $\text{PhCH}_2^+$  = 91 (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  (2,5  $\text{H}_2\text{O}$ )

	% C	% H	% N	% O
exp.	59,28	4,78	9,85	
calc.	59,11	4,96	10,33	25,59.

OBTENTION DES PHENOLS LIBRES

DIHYDROXY-3,8 METHYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 4d :

Dans un autoclave de 250 cm<sup>2</sup>, on introduit 1 g de benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine (3,9 m.moles) en solution dans 70 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. L'hydrogénation est menée en présence de 0,3 g de Pd/C à 10 % sous une pression de 3 bars d'hydrogène pendant 8 heures à 45°C. Le mélange réactionnel est filtré sur célite. Après évaporation du solvant, on recueille un produit grisâtre avec un rendement de 43 %.

F(méthanol) = 163-165°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 32-2850 ( $\gamma$ COH, phénol) ; 1670, 1640, 1570, 1450, ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$ C=N, aromatique) ; 1285, 1250 ( $\gamma$ CO phénol) ; 1360 ( $\delta$ CH, aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 164 (34 %) ; M<sup>+</sup>•- (H•, CO) = 1135 (100 %) ; M<sup>+</sup>•- (H•, CO, CH<sub>3</sub>CN) = 94 (58 %) ; M<sup>+</sup>•- (H•, 2CO, CH<sub>3</sub>CN) = 66 (58,39 %) ; M<sup>+</sup>•- (H-2CO, CH<sub>3</sub>CN, HCN) = 67 (100 %).

Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (HCl, 1/2 H<sub>2</sub>O).

	% C	% H	% N	% O
exp.	45,75	4,86	12,93	
calc.	45,83	4,80	13,36	19,08

DIHYDROXY-3,8 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 4a :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour le dihydroxy-3,8 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine, le produit de départ étant la benzyloxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyridine. Le produit est recueilli avec un rendement de 53 %.

F(méthanol) = 170-171°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3200-2900 ( $\gamma$  OH phénol) ; 1650, 1600, 1550, 1475 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N, aromatique) ; 1280, 1230 ( $\gamma$  CO phénol).

RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>· = 226 (5 %) ; M<sup>+</sup>·- (H<sup>+</sup>, CO) = 197 (13,5 %) ; M<sup>+</sup>·- (H<sup>+</sup>, CO, PhCN) = 94 (25 %) ; M<sup>+</sup>·- (H<sup>+</sup>, CO, PhCN, HCN) = 66 (8,49 %) ; M<sup>+</sup>·- (H<sup>+</sup>, 2CO, PhCN) = 67 (16,93).

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O)

	% C	% H	% N	% O
exp.	64,01	11,71	4,95	
calc.	63,92	11,47	4,95	19,65.

DIHYDROXY-3,8 PARACHLOROPHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 4b :

Selon le mode opératoire précédemment développé pour le composé 4a et au départ de la benzyloxy-8 hydroxy-3 parachlorophényl-2 imidazo(1,2-a) pyridine, nous obtenons le produit attendu avec un rendement de 40 %.

F(méthanol) = 215°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3300-3000 ( $\gamma$  CO-H phénol) ; 1600, 1500, 1400 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N, aromatique) ; 1100-1020 ( $\gamma$  CO phénol) ; 800 ( $\gamma$  C-Cl).

RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>· = 262 (4,81 %), 260 (30,81 %) ; M<sup>+</sup>·-(CO) = 234 (7,45 %), 232 (40,46 %) ; M<sup>+</sup>·- (CO, ·Cl) = 197 (79,92 %) ; M<sup>+</sup>·- (CO, ·Cl, PhCN) = 95 (71,66 %) ; M<sup>+</sup>·- (CO, ·Cl, PhCN, CO) = 67 (66,04 %).

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl (2,5 H<sub>2</sub>O)

	% C	% H	% N	% O
exp.	57,48	5,01	9,97	
calc.	57,77	5,22	10,36	26,63

SYNTHÈSE DES HYDROXY-3 NITRO-8 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINES

HYDROXY-3 NITRO-8 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 57a :

3,2 m.moles d' amino-2 nitro pyridine soit 0,44 g sont introduits dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, on ajoute alors 10 ml de chlorure de méthylène puis sous agitation et en une seule fois 3,2 m.moles de phénylglyoxal monohydrate (0,5 g). Le mélange réactionnel est alors traité par une goutte d'étherate de BF<sub>3</sub> (BF<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O) fraîchement distillé. Au bout de 168 heures le produit est isolé par filtration avec un rendement de 70 %.

F(méthanol) = 192-195°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3300-2800 ( $\nu$  OH phénol) ; 1570, 1500 et 1370, 1300 ( $\nu$  C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1660, 1600, 1550, 1475 ( $\nu$  C=C et  $\nu$  C=N aromatique) ; 1250-1150 ( $\nu$  C-OH phénol) ; 500-700 ( $\nu$  CH degré de substitution du noyau aromatique).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>-H = 254 (15,20 %) ; M<sup>+</sup>-(H<sup>+</sup>, CO) = 226 (100 %) ; M<sup>+</sup>-(H<sup>+</sup>, CO, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) = 150 (60,11 %).

Analyse : C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + 2,5 H<sub>2</sub>O

	% C	% N	% H	% C
exp.	52,19	14,22	4,47	
calc.	52	13,99	4,69	13,99

HYDROXY-3 NITRO-8 METHYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE 57b :

1,39 g d' amino-2 nitro-3 pyridine (10 m.moles) et 1,9 g d'aldéhyde pyruvique à 40 % dans l'eau (10 m.moles) sont introduits dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>. On ajoute alors 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est alors chauffé 1h à 50-100°C. Après refroidissement un solide orange cristallise avec un rendement de 80 %.

F(méthanol) : 225-227°C.

IR :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3010-2500 (  $\nu$ OH large bande) ; 1650, 1550, 1450 (  $\nu$ C=C,  $\nu$ C=N) ; 1375 (  $\delta$ CH aliphatique) ; 1500, 1350 (  $\nu$ C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1250, 1200, 1150 (  $\nu$ COH phénol).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup> = 193 (8,32%), M<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>=C=C=O) = 139 (14,91%) ; M<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>=C=C=O,NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) = 93 (47,01 %) ; M<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>=C=C=O, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, HCN) = 66 (100 %).

Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + HCl

	% C	% N	% H	% O	% Cl
exp.	41,90	18,11	3,70		
calc.	41,84	18,29	3,51	20,90	15,44

SYNTHÈSE DES DIHYDROXY-3,8 IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINES

DIHYDROXY-3,8 METHYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE 6b :

Selon la méthode utilisée pour le composé 47b on obtient, au départ de l'amino-2 méthoxy-3 pyrazine (1,25 g soit 10 m. moles) et de l'aldéhyde pyruvique à 40 % dans l'eau (1,9 g soit 10 m. moles) en présence d'acide chlorhydrique concentré à chaud, le produit désiré avec un rendement de 70 %.

F(méthanol) = 230°C.

IR :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3500-3400 ( $\nu$ NH de type amide) ; large bande centrée à 2900  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH phénol) ; 1695 , 1650 ( $\nu$ CO) ; 1550-1445 et 1325 ( $\nu$  C=C,  $\nu$  C=N cycle imidazole) ; 1375 ( $\delta$ C-H caractéristique du groupe  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : voir partie théorique.

SM :  $M^+$  = 165 (47,42 %) ;  $M^+-(\text{CO})$  = 137 (41,63 %) ;  $M^+-(\text{CO}, \cdot\text{CN})$  = 111 (17,12 %) ;  $M^+-(\text{CO}, \cdot\text{CN}, \cdot\text{CH}_2)$  = 96 (100 %).

Analyse : Méthyl  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2 + 2\text{HCl}$

	% C	% N	% H	% O	% Cl
exp.	35,48	17,27	3,66		
calc.	35,31	17,64	3,81	13,44	29,78.

HYDROXY-3 METHOXY-8 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE 63 :

Selon la méthode utilisée pour le composé 47b et au départ de 3,2 m.moles d'amino-2 méthoxy-3 pyrazine (0,4 g) et de 3,2 m.moles de phénylgyoxalmonohydrate (0,5 g) dans le chlorure de méthylène. Après 168 heures en présence de catalyseur ( $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ ) on filtre le milieu réactionnel et on obtient le produit excompté avec un rendement de 92 %.

F(méthanol) : 171-173°C.

IR(KBr):  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  ; 3100-2600 ( $\gamma_{\text{CO-H}}$  phénol) ; 1660, 1600, 1550, 1500, 1450 ( $\gamma_{\text{C=C}}$ ,  $\gamma_{\text{C=N}}$ ) ; 1375 ( $\delta_{\text{CH}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ ) : voir partie théorique.

SM :  $M^{+\cdot} = 241$  (20,32 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{H}^{\cdot}) = 240$  (2,72 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{H}^{\cdot}, \text{CO}) = 212$  (30,63 %).  $M^{+\cdot}-(\text{H}^{\cdot}, \text{CO}, \text{PhCN}) = 109$  (12,74 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{H}^{\cdot}, \text{CO}, \text{PhCN}, \text{CH}_2\text{O}) = 79$  (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

	% C	% N	% H	% O
exp.	59,87	16	4,74	
calc.	60,22	16,20	5,05	18,51

DIHYDROXY-3,8 PHENYL-2 IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE 6a :

Ce produit a été obtenu par hydrolyse acide du méthoxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a)pyrazine. Celui-ci est mis à reflux 2 heures dans l'acide chlorhydrique concentré. Le produit désiré précipite lors du refroidissement avec un rendement quantitatif.

F > 230°C.

IR(KBr) :  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  ; 3450 - 2900 ( $\gamma_{\text{OH}}$  phénol +  $\gamma_{\text{NH}}$ ) ; 1600, 1550, 1445 ( $\gamma_{\text{C=C}}$ ,  $\gamma_{\text{C=N}}$  aromatique).

SM :  $M^{+\cdot} = 227$  (25,20 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{CO}) = 199$  (13,43 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{CO}, \text{PhCN}) = 96$  (100 %) ;  $M^{+\cdot}-(\text{CO}, \text{PhCN}, \text{CO}) = 68$  (38,02 %).

Analyse :  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$  (1/2 HCl)

	% C	% N	% H	% O	% Cl
exp.	59,35	17,38	3,86		
Calc.	58,72	17,11	3,90	13,03	7,22.

PREPARATION DES N-(HYDROXY-3 PYRIDYL-2)  $\alpha$ -AMINOACIDES

SYNTHESE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2)GLYCINATE DE METHYLE 74a :

\* Au départ de l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine :

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, on introduit 10 m.moles d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine soit 2 g. On ajoute alors sous agitation 3 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 65 %, puis après quelques instants, on additionne alors rapidement en une seule fois 10 m. moles de glyoxal à 30 % dans l'eau soit 1,93 cm<sup>3</sup> dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu. Le milieu réactionnel est alors porté à léger reflux pendant 48 heures. La solution est alors refroidie à 0°C. Après neutralisation par une solution saturée en carbonate de sodium, on extrait par (3x15cm<sup>3</sup>) de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont alors rassemblées et lavées par de l'eau salée puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées sous vide. On obtient alors une huile que l'on purifie par une chromatographie sur colonne de silice éluée d'abord à l'hexane/acétate d'éthyle (1/1) 75 cm<sup>3</sup>, puis à l'acétate d'éthyle (100 %) 100 cm<sup>3</sup>. Après évaporation des dernières fractions (CCM homogène) on obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 50 %.

$$n_D^{23} = 1,5735.$$

IR(liquide, KBr):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3410, 3150 ( $\gamma$ NH, amine 2nd) ; 1745 ( $\gamma$ C=O ester) ; 1600, 1500, 1450, 1425 ( $\gamma$ C=C,  $\gamma$ C=N, pyridine) ; 1290, 1250, 1200 ( $\gamma$ CO) ; 1375 ( $\delta$ CH, aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 272 (10,32 %) ; M<sup>+</sup>• - (•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 213 (7,26 %) ; M<sup>+</sup>• - (•CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 199 (22,71 %) ; M<sup>+</sup>• - (•CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>2</sub>OH) = 91 (100 %).

Analyse : C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	66,65	6,13	9,93	
calc.	66,16	5,92	10,28	17,62

SYNTHÈSE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2)α-ALANINATE DE METHYLE 74b :

\* Au départ de l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine :

Selon le mode opératoire décrit précédemment, on additionne 10 m.moles d'aldéhyde pyruvique à 40 % dans l'eau soit 1,62 cm<sup>3</sup> dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu à une solution de 10 m. moles d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine soit 2 g dans 2 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 65 %. Le milieu réactionnel est porté à léger reflux pour une durée de 25 heures. Après refroidissement à 0°C, on neutralise par une solution de carbonate de sodium saturée, puis on extrait par le chlorure de méthylène (3x15cm<sup>3</sup>). Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur une colonne de silice : 75 cm<sup>3</sup> (hexane/acétate d'éthyle : 1/1), 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Par évaporation lente, le produit précipite peu à peu (2 j). Après filtration on le recristallise dans le méthanol absolu. Le rendement est de 78 % de cristaux de couleur jaune pâle.

F(méthanol) = 62-64°C.

IR(KBr):νcm<sup>-1</sup> : 3460, 3000 (γNH), 1750 (γC=O) ; 1620, 1590, 1540 (γC=C, γC=N pyridine) ; 1220, 1200, 1170 (γC-O) ; 1390, 1300 (δCH, aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup> = 286 (14,52 %) ; M<sup>+</sup>-(·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 227 (18,88 %) ; M<sup>+</sup>-(·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>) = 135 (30,42 %) ; M<sup>+</sup>-(·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CHO) = 91 (100 %).

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	67,08	6,38	9,65	
calc.	67,11	6,33	9,78	16,76

\* Au départ de la benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 imidazo(1,2-a) pyridine :

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> on met 1 g de benzyloxy-8 hydroxy-3 méthyl-2 imidazo(1,2-a)pyridine soit 3,54 m. moles dans 10 ml de méthanol absolu on

ajoute 3 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 65 %. Le milieu réactionnel est alors porté à léger reflux pour une durée de 20 heures. Après refroidissement, on reprend le même traitement habituel : neutralisation par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraction au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant le résidu est purifié sur colonne de silice dans les mêmes conditions citées précédemment et on obtient un composé cristallisé, qui présente des caractéristiques physico-chimiques identiques à celles relevées pour le composé obtenu par la précédente méthode, avec un rendement de 52 %.

SYNTHESE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2)PHENYLGLYCINATE DE METHYLE 74c :

\* Au départ de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 74a ; les produits de départ étant l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine 2 g (10 m.moles) et le phénylglyoxal monohydrate 1,52 g (10 m. moles). La durée du reflux est de 40 heures. Après traitement habituel, on purifie le produit sur colonne de chromatographie constituée de silice, éluée à l'aide des mêmes volumes d'éluants utilisés précédemment. Après évaporation lente d'une partie du solvant, le produit attendu cristallise au bout de 2 jours. On recristallise celui-ci dans le méthanol absolu. On obtient des cristaux de couleur grenat avec un rendement de 76 %.

F(méthanol) = 79-81°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3400, 3000 (  $\gamma$ NH ) ; 1750 (  $\gamma$ C=O ) ; 1600, 1570, 1500, 1440 (  $\gamma$ C=C,  $\gamma$ C=N, pyridine, noyaux aromatique ) ; 1220, 1250, 1190 (  $\gamma$ C-O ) ; 1375 (  $\delta$ CH, aliphatique ).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 348 (21,88 %) ; M<sup>+</sup>•-(•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 289 (46,70 %) ; M<sup>+</sup>•-(•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>) = 197 (41,92 %) ; M<sup>+</sup>•-(•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>, PhCHO) = 91 (100 %).

Analyse :  $C_{21}H_{20}N_2O_3$

	% C	% H	% N	% O
exp.	71,99	5,77	8,10	
calc.	72,39	5,78	8,04	13,77

\* Au départ de la benzyloxy-8 hydroxy-3 phényl-2 imidazo(1,2-a) pyridine :

1 g de composé soit 3,16 m. moles est introduit dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> avec 10 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu et 3 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 65 %. Le mélange est alors porté à léger reflux pour une durée de 30 heures. Après traitement habituel, on purifie le produit sur colonne de silice dans les mêmes conditions que le composé 74b cité précédemment. Après évaporation lente le produit cristallise au bout de 2 jours. Celui-ci possède les mêmes caractéristiques physicochimiques que le composé obtenu par la méthode directe, en utilisant l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine. Le rendement est cependant nettement inférieur puisqu'il est de l'ordre de 50 %.

SYNTHESE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2)PARACHLOROPHENYLGLYCINATE DE METHYLE 74d :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 74b, les produits de départ étant l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine 2 g (10 m.moles) et le parachlorophényl glyoxal 1,68 g (10 m.moles). Le milieu réactionnel est porté à reflux léger pendant 45 heures. Après traitement habituel, on obtient une huile que l'on purifie dans les mêmes conditions que celles développées précédemment. On obtient alors une huile brune avec un rendement de 56 %.

$$n_D^{23} = 1,5938.$$

IR(liquide, KBr) :  $\nu_{cm^{-1}}$  ; 3450, 3050 ( $\gamma$  NH) ; 1750 ( $\gamma$  C=O) ; 1690, 1610, 1440 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N, pyridine) ; 1280, 1200, 1150 ( $\gamma$  CO) ; 1300 ( $\delta$  CH, aliphatique) ; 780, 750 ( $\gamma$  CCl).

RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : Voir partie théorique.

SM :  $\text{M}^+$  = 384 (10,52 %), 382 (27,79 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3)$  = 325 (25,85 %), 323 (75,91 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3, \text{PhCH}_3)$  = 233 (100 %), 231 (58,64 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3, \text{PhCH}_3, \text{ClPhCHO})$  = 91 (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$  ( $1/2 \text{H}_2\text{O}$ )

	% C	% H	% N	% O	% Cl
exp.	64,06	4,93	6,80		
Calc.	64,36	5,14	7,14	14,29	9,05.

SYNTHÈSE DU N-(BENZYLOXY-3 PYRIDYL-2)PARANITROPHENYLGLYCINATE 74e :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 74a, les produits de départ étant l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine 2 g (10 m.moles) et le paranitrophényl glyoxal 1,79 g (10 m.moles). Le milieu réactionnel est alors porté à léger reflux pendant 48 heures. Après traitement habituel et la purification sur une colonne de silice éluée par les mêmes volumes d'éluants et évaporation lente d'une partie du solvant, on obtient la cristallisation du composé attendu au bout d'une journée. On recristallise celui-ci dans le méthanol absolu avec un rendement de 40 %.

F(méthanol) = 144-146°C

IR(KBr) :  $\nu \text{cm}^{-1}$  ; 3450, 3350 ( $\gamma \text{NH}$ ) ; 1745 ( $\sim \text{C}=\text{O}$ ) ; 1610, 1590, 1445 ( $\gamma \text{C}=\text{C}, \gamma \text{C}=\text{N}, \text{pyridine}$ ) ; 1280, 1210, 1155 ( $\gamma \text{CO}$ ) ; 1550 et 1345 ( $\gamma \text{C}-\text{NO}_2$ , aromatique).

RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : voir partie théorique.

SM :  $\text{M}^+$  = 393 (25,42 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3)$  = 334 (82,2 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3, \text{PhCH}_3)$  = 242 (30,27 %) ;  $\text{M}^+ - (^-\text{CO}_2\text{CH}_3, \text{PhCH}_3, \text{NO}_2\text{PhCHO})$  = 91 (100 %).

Analyse :  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$

	% C	% H	% N	% O
exp.	64,08	4,72	10,52	
cal.	64,11	4,86	10,68	20,33.

OBTENTION DES  $\alpha$ -AMINOACIDES PAR HYDROLYSE DES ESTERS PRECEDENTS

N-(HYDROXY-3 PYRIDYL-2)  $\alpha$ -GLYCINE 75a :

Ce composé est obtenu par hydrolyse acide du N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)glycinate de méthyle. Dans un ballon de 90 cm<sup>3</sup>, 1 g d'  $\alpha$ -aminoester est ajouté à 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange résultant est porté à reflux 2 h. Après évaporation le chlorhydrate de l'  $\alpha$ -amino acide est alors obtenu avec un rendement quantitatif. L'  $\alpha$ -aminoacide 75a est isolé par traitement du sel avec 3 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante contenant 0,44 g de carbonate de sodium. Après évaporation et redissolution dans un peu d'alcool chaud, filtration et refroidissement, on obtient le composé attendu avec 85 % de rendement.

F(alcool) > 230°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3420-2980 (  $\gamma$  NH,  $\gamma$  OH chélaté ) ; 1620, 1600, 1550, 1465 (  $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N ) ; 1320 (  $\delta$  CH, aliphatique ) ; 1240, 1200 (  $\gamma$  C-O phénol, acide ).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : Voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 168 (non vu) ; M<sup>+</sup>•-(H<sub>2</sub>O) = 150 (37,92 %) ; M<sup>+</sup>•-(H<sub>2</sub>O, CO) = 122 (41, 25 %) ; M<sup>+</sup>•-(H<sub>2</sub>O, CO, HCNH<sup>+</sup>) = 94 (10,42 %) ; M<sup>+</sup>•-(H<sub>2</sub>O, CO, HCNH<sup>+</sup>, CHO) = 66 (27,92%).

Analyse : C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	49,88	4,65	11,34	
calc.	50	4,79	16,66	28,54.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 HYDROXY-3)  $\alpha$ -ALANINE 75b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 75a, le produit de départ étant le N-(benzyloxy-3 pyridyl-2) alaninate de méthyle. Le composé attendu est obtenu avec un rendement de 95 %.

F(méthanol) = 108-110°C.

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3400-2985 ( $\gamma$  NH,  $\gamma$  OH chélaté) ; 1620, 1600, 1520 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N) ; 1280, 1200 ( $\gamma$  OH phénol, acide) ; 1375 ( $\delta$  CH aliphatique).

RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ ) : Voir partie théorique.

SM :  $M^{+ \cdot} = 182$  (non vu) ;  $M^{+ \cdot} - (\text{H}_2\text{O}) = 164$  (27,60 %) ;  $M^{+ \cdot} - (\text{H}_2\text{O}, \text{CO}) = 136$  (8,46%) ;  $M^{+ \cdot} - (\text{H}_2\text{O}, \text{CO}, \text{HCO}) = 107$  (8,10%) ;  $M^{+ \cdot} - (\text{H}_2\text{O}, \text{CO}, \text{HCO}, \text{CH}_3\text{CN}) = 66$  (18,06 %).

Analyse :  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

	% C	% H	% N	% C
exp.	52,39	5,25	15,15	
calc.	52,74	5,53	15,57	26,34.

PREPARATION D' $\alpha$ -AMINOACIDE AU DEPART DES AMINONITROPYRIDINE

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-5)  $\alpha$ -GLYCINATE DE METHYLE 73a :

Le mode opératoire est identique à celui développé pour la préparation du N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)  $\alpha$ -glycinate de méthyle : à 10 m.moles d'amino-2 nitro-5 pyridine (1,39 g) dans 3 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 65 %, on ajoute 10 m.moles de glyoxal (1,93 g) dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu, le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. La solution est ensuite refroidie à 0°C, après neutralisation par une solution de carbonate de sodium et extraction au chlorure de méthylène, on évapore le solvant, et on purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice éluée à l'hexane:acétate d'éthyle (75 cm<sup>3</sup>) puis acétate d'éthyle (100 cm<sup>3</sup>). Un solide jaunâtre cristallise avec un rendement de 80 % après évaporation lente des dernières fractions homogènes en CCM.

F(méthanol) = 180-182°C.

IR(KBr) :  $\nu$ cm<sup>-1</sup> ; 3380 (  $\gamma$  NH ) ; 1730 (  $\gamma$  C=O ) ; 1610, 1580, 1540 (  $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N ) ; 1500, 1350, 1300 (  $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique ) ; 1260, 1220 (  $\gamma$  CO ) ; 1370 (  $\delta$  CH, aliphatique ).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 211 (11,09 %) ; M<sup>+</sup>•- (•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 152 (100 %) ; M<sup>+</sup>•- (•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>) = 106 (62,96 %) , M<sup>+</sup>•- (•CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, HNO<sub>2</sub>, HCN) = 78 (25,16 %).

Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	45,13	4,43	19,60	
calc.	45,50	4,29	19,89	30,30.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-5)  $\alpha$ -ALANINATE DE METHYLE 73b :

La méthode précédemment décrite est appliquée au départ d'amino-2 nitro-5 pyridine et d'aldéhyde pyruvique. Le composé 73b a été purifié sur colonne selon les mêmes conditions et est obtenu sous forme d'un solide jaûne avec un rendement de 88 %.

F(méthanol) = 115-116°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3370 ( $\gamma$  NH) ; 1745 ( $\gamma$  C=O) ; 1620, 1550, 1460 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N) ; 1350 ( $\delta$  CH aliphatique,  $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1550 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup> = 225 (13,13 %) ; M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) = 166 (100 %) ; M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HNO<sub>2</sub>) = 119 (23,16 %) ; M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HNO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-CH<sup>-</sup>-CH<sub>3</sub>) = 75 (83,85 %).

Analyse : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	47,83	4,99	18,06	
calc.	48	4,92	18,65	28,41.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-5)PHENYLGLYCINATE DE METHYLE 73c :

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite précédemment avec un rendement de 80 %.

F(méthanol) = 135-137°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3400 ( $\gamma$  NH) ; 1750 ( $\gamma$  C=O) ; 1620, 1530, 1460 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N) ; 1555, 1350 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub>) ; 1365 ( $\delta$  CH) ; 1220, 1180, 1110 ( $\gamma$  CO).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM :  $M^{+ \cdot} = 287$  (7,06 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3) = 220$  (100 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3, ^{\cdot}NO_2) = 182$  (28,94 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3, ^{\cdot}NO_2, PhCHNH) = 77$  (22,26 %).

Analyse :  $C_{14}H_{13}N_3O_4$

	% C	% H	% N	% O
exp.	58,52	4,72	14,57	
calc.	58,53	4,56	14,62	22,27.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-3)  $\alpha$ -GLYCINATE DE METHYLE 72a :

Ce composé a été préparé selon la méthode précédemment décrite pour le composé 73a avec un rendement de 85 %.

F(méthanol) = 88-90°C.

IR(KBr) :  $\nu_{cm^{-1}}$  ; 3395 ( $\gamma$  NH) ; 3100-2950 ( $\gamma$  CH) ; 1750 ( $\gamma$  CO) ; 1620, 1560, 1450 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N) ; 1510, 1360, 1300 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1260, 1240, 1580 ( $\gamma$  C-O ester).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM :  $M^{+ \cdot} = 211$  (15,17 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3) = 152$  (100 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3, HNO_2) = 105$  (7,83 %) ;  $M^{+ \cdot} - (^{\cdot}CO_2CH_3, HNO_2, HCN) = 78$  (26,15 %).

Analyse :  $C_8H_9N_3O_4$

	% C	% H	% N	% O
exp.	45,53	4,31	19,66	
calc.	45,50	4,29	19,89	30,30.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-3)  $\alpha$ -ALANINATE DE METHYLE 72b :

Ce composé a été préparé selon la méthode précédemment décrite pour le composé 73a avec un rendement de 80 %.

F(méthanol) = 60-62°C.

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3395 ( $\gamma$  NH) ; 3000, 2900 ( $\gamma$  CH aliphatique) ; 1740 ( $\gamma$  C=O) ; 1620, 1550, 1460 ( $\gamma$  C=N,  $\gamma$  C=C) ; 1550, 1350, 1300 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1265, 1230, 1200 ( $\gamma$  C-O ester) ; 1370 ( $\delta$  CH aliphatique).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>· = 225 (8,44 %) ; M<sup>+</sup>· - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>·) = 166 (100 %) ; M<sup>+</sup>· - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>·, HNO<sub>2</sub>) = 119 (74,82 %) ; M<sup>+</sup>· - (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>·, HNO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-CN) = 79 (50,68 %).

Analyse : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	48,09	4,85	18,52	
calc.	48	4,92	18,65	28,41.

SYNTHESE DU N-(PYRIDYL-2 NITRO-3)PHENYLGLYCINATE DE METHYLE 72c :

Ce composé à été préparé selon la méthode décrite par le composé 73c avec un rendement de 82 %.

F(méthanol) : 138-140°C

IR(KBr) :  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; 3400 ( $\gamma$  NH) ; 1745 ( $\gamma$  C=O) ; 1620, 1530, 1460 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N) ; 1365 ( $\delta$  CH) ; 1550 et 1350 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub>) ; 1220, 1180, 1110 (C-O).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>· = 287 (7,25 %) ; M<sup>+</sup>· - (·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) = 228 (100 %) ; M<sup>+</sup>· - (·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, HNO<sub>2</sub>, PhCN) = 78 (41,82 %).

Analyse : C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

	% C	% H	% N	% O
exp.	58,22	4,51	14,58	
calc.	58,53	4,56	14,62	22,77.

OBTENTION DES  $\alpha$ -AMINOACIDE PAR HYDROLYSE DES ESTERS PRECEDENTS

N-(PYRIDYL-2 NITRO-5)  $\alpha$ -ALANINE 77b :

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite pour le composé 75a au départ de la N-(pyridyl-2 nitro-5)  $\alpha$ -alaninate de méthyle avec un rendement de 81 %.

F(eau) = 166-168°C.

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3300 ( $\gamma$  NH amine 2nd) ; 3100-3000 ( $\gamma$  OH acide chelaté) ; 1700 ( $\gamma$  CO acide) ; 1620, 1600, 1500, 1450 ( $\gamma$  C=C,  $\gamma$  C=N aromatique) ; 1590, 1390 ( $\gamma$  C-NO<sub>2</sub> aromatique) 1360 ( $\delta$  CH aliphatique) ; 1180, 1170, 1120 ( $\gamma$  OH).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM : M<sup>+</sup>• = 211 (6,19 %) ; M<sup>+</sup>•-(CO<sub>2</sub>) = 167 (65,55 %) ; M<sup>+</sup>•-(CO<sub>2</sub>, HNO<sub>2</sub>) = 120 (100 %) ; M<sup>+</sup>•-(CO<sub>2</sub>, HNO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CNH<sup>+</sup>) = 45,07 %).

N-(PYRIDYL-2 NITRO-3)  $\alpha$ -GLYCINE 76a :

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite pour le composé 75a au départ de la N-(pyridyl-2 nitro-3)  $\alpha$ -glycinate de méthyle avec un rendement de 80 %.

F(eau) > à 230°C.

IR(KBr) :  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  ; 3550-3530 ( $\gamma$  NH) ; 3300-3000 ( $\gamma$  OH de la fonction acide chélatée) ; 1690 ( $\gamma$  CO acide) ; 1585, 1370 ( $\gamma$  CNO<sub>2</sub> aromatique) ; 1640, 1520, 1450, ( $\gamma$  C=C aromatique) ; 1200, 1250, 1310 ( $\gamma$  C-O) ; 1420 ( $\delta$  CH).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM :  $M^{+\cdot}$  (non vu) ;  $M^{+\cdot}-(H_2O) = 179$  (21,75 %) ;  $M^{+\cdot}-(H_2O, HCO) = 150$  (44,12 %) ;  $M^{+\cdot}-(H_2O, HCO, HCN) = 123$  (71,0 %) ;  $M^{+\cdot}-(HCO, HCN, NO_2) = 77$  (48,9 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CH_2CO_2) = 139$  (47,44 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CH_2CO_2, NO_2\cdot) = 93$  (15,65 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CH_2CO_2, NO_2\cdot, HCl) = 66$  (100 %).

N-(PYRIDYL-2 NITRO-3)  $\alpha$ -ALANINE 76b :

Ce composé a été préparé selon la méthode utilisée pour le composé 75a au départ de la N-(pyridyl-2 nitro-3)  $\alpha$ -alaninate de méthyle avec un rendement de 78 %.

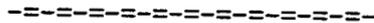
F(eau) = 128-130°C.

IR(KBr) :  $\nu$   $cm^{-1}$  ; 3550-3535 ( $\gamma$ NH) ; 3300-2995 ( $\gamma$ OH, acide chelaté) ; 1695 ( $\gamma$ C=O) ; 1565, 1350 ( $\gamma$ C-NO<sub>2</sub> aromatique) ; 1640, 1520, 1450 ( $\gamma$ C=C aromatique) ; 1310, 1245, 1200 ( $\gamma$ C-O) ; 1375 ( $\delta$ CH).

RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>) : voir partie théorique.

SM :  $M^{+\cdot} = 211$  (8,84 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CO_2H) = 160$  (100 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CO_2H, HNO_2) = 119$  (62,20 %) ;  $M^{+\cdot}-(\cdot CO_2H, HNO_2, CH_3CN) = 78$  (18,29 %).

B I B L I O G R A P H I E



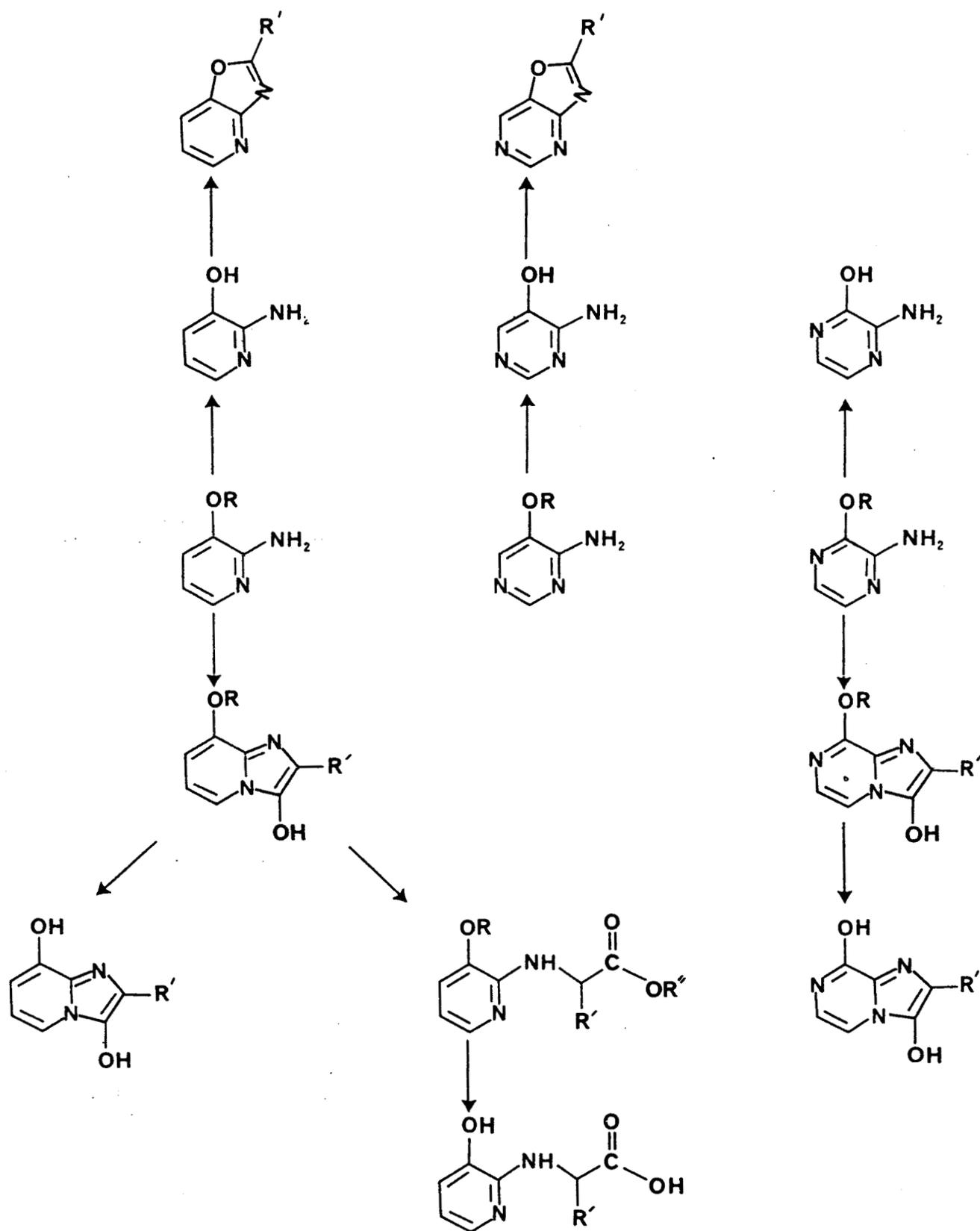
B I B L I O G R A P H I E

-----

1. JENKINS. G.L., KNEVEL.A.M., DAVIS.C.S, J. Org. Chem., 26, 274 (1967).
2. KEVIN. A., BROWN.R.G., HEPWORTH.J.D., HODGSON.K.W., MAY.B, WEST.A.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 2111 (1984).
3. PASSERINI.R., J. Chem. Soc., 2256-2261 (1954).
4. WEEB.R.L., LABAW.C.S., EGGLESTON.D.S., LEWIS.J.J., WERT.K., J. Heterocyclic. Chem., 14, 275 (1957).
5. CLARK.R., PESSDANO.A.A., WITZEL.B., LANZA.T., SHEN.T.Y., VAN ARMAN.C.G., RISLEY.A., J. Med. Chem., 21 (11) 1158 (1978).
6. STANOVNIK.B., PODERGAJS.S., TISLER. M., VERCK.B, Vestn. Slov. Kem. Dnus, 39-49 (1983).
7. RUFENACHT K., KRISTINSSEN H. Helvetica Chimica Acta, 59, Fasc 5, 1593-1612 (1976).
8. EL KHADEM.H.S., KAWAI.J., Carbohydr. Research, 153, 271-283 (1986).
9. ROUSSEAUX. O., BLONDEAU. D., SLIWA. H., Tetrahedron Letters, 3127 (1986).
10. Mc ELVAIN, NELSON. J.W., J. Chem. Soc., 1925 (1940).
11. SCHMIDT.E., J. Chem. Soc., 2545 (1914).
12. Mc OMIE.J.F.W., TUTE.M.S., J. Chem. Soc., 5590 (1963).
13. CHESTERFIELD.J.M., Mc OMIE.J.F.W., TUTE.M.S., J. Chem. Soc. 4590 (1960).
14. PALAMIDESSI.G., BONANONI.M., Gazz. Chem. Ital., 11, 799 (1966).
15. BERNADI. L., PALAMIDESSI.G., LEONE.A., Gazz. Chim. Ital., 91, 1431 (1961).
16. CAMERINO.B., PALAMIDESSI.G., Gazz. Chim. Ital., 90, 1807 (1960).
17. CHIMICHI.S., TEDESCHI.P., NESI.R., Magnetic Resonance in Chem., 2, 1823 (1985).
18. FRASER.R.R., MANSOUR.T.S., SAVARD.S., Can. J. Chem., 63, 3505 (1985).
19. TISCHITSCHIBABIN.A.E., Ber., 58, 1704 (1925).
20. PAUDLER.W.W. et BLEWITT.H.L., J. Org. Chem., 30, 4081 (1965).
21. GUINAMANT.J.L., ROBERT.A., Tetrahedron, 42, 1169 (1986).
22. RYDZKOWSKI.R., Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Techniques de Lille (1985).
23. ALCAIDE.B., PLUMET.J., SIERRA.M.A., VINCENT.C., a. Tetrahedron Letters, 27, 1627 (1986) ; b. J. Org. Chem., 54, 5763 (1989).
24. GOTO.T., INOVE.S., SUGIURA S., Yakugaku Zasshi, 90, 707 (1970).

- 24'. GOTO.T., INOVE.S., SUGIURA.S., KAKOI.H., Yakugaku Zasshi, 90, 441 (1970).
25. BARLIN.B.G., BROWN.I.L., GOLIC.L., KAUCICV.V., Aust. J. Chem., 35, 423 (1982).
26. NEDENSKOV, Acta. Chem. Scand., 23, 1791 (1969).
27. FURST.H., DIETZ.H., J. Prakt. Chem., 4, 147 (1956).
28. PEARSON.R.G. "Hard and Soft acids and Bases", DOWDEN, HUTCHINSON et Ross. Inc. Strendsburg Pennsylvania (1973).
29. KILLOP.A.H., FIAUD.C.H., HUG.R.P.K, Tetrahedron, 30, 1379 (1974).
30. GOKEL.W.G., WEBER.N.P., J. Chem. Educ. 55 n°3, 350 (1978).
31. BRISTOL.J.A., GROSS.I., LOVEY.R.G., Synthesis 971 (1981).
32. FLOYD.B., DU.T.M., FABIO.F.P., JACOB.A.L., JOHSON.D.B., J. Org. Chem., 50, 5022 (1985).
33. AUGUSTINE.R.L., "Catalytic hydrogenation" Marcel Dekker Inc. (1965).
34. BLEWITT.H.L. "Special Topics in heterocyclic Chemistry", WEISSBERGER.A. et TAYLOR.E.C. Ed. Y. WILEY ans Sons, 30, 117 (1977).
35. FIESER.M. et FIESER.L.F. "Reagents for Organic Synthesis" Ed. John WILEY and Sons, 7, 275 (1979).
36. MANSON.S.F., J. Chem. Soc., 1253 (1959).
37. PRETSCH. Clerc. Seibl. Simon "Tables of spectral data for structure determination of Organic Compounds" RMN<sup>13</sup>C, RMN<sup>1</sup>H, MS, UV/VIS, Chemical Laboratory Practice. Second edition. SPRINGER-VERLAG (1989).
38. ALCAIDE.B., PLUMET.J., SIERRA.A.M., J. Org. Chem., 55, 3142 (1990).
39. BRISTON.N.W., CHARLTON.P.T., PEAK.A.D., SHORT.W.F., J. Chem. Soc., 616 (1954).
40. ABRAMOVITCH.R.A. "Pyridine and its Derivatives" Vol 14 Supplement Part 1, Interscience (1974).
41. SYLVERSTEIN.H., BASSLER.G.C., MORILL.T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", John WILEY and Sons, 4ème edition (1981).

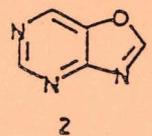
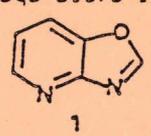
TABLEAU SYNOPTIQUE



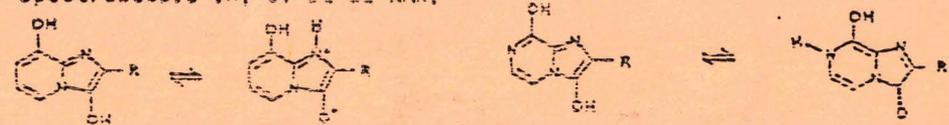
RESUME

Ce travail décrit la synthèse et l'étude structurale de nouveaux composés hétérocycliques condensés dérivés d'orthohydroxyaminoazines.

La première partie est consacrée à la synthèse de deux nouveaux hétérocycles fondamentaux isostères de la purine : l'oxazolo(4,5-b)pyridine 1 et de l'oxazolo(4,5-d)pyrimidine 2 ainsi que celle de leurs dérivés substitués en -2 ; cette seconde série était jusqu'alors inconnue.

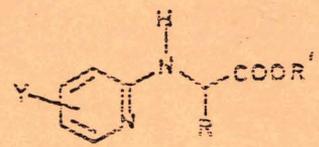


La seconde partie décrit la synthèse de nouveaux phénols susceptibles de présenter des propriétés complexantes en série imidazo(1,2-a)pyridine et pyrazine par condensation de glyoxals avec la benzyloxy-3 amino-2 pyridine ou la méthoxy-3 amino-2 pyrazine. Après clivage des fonctions éthers on aboutit aux diphénols suivants dont la tautomérie est étudiée par spectroscopie IR, UV et de RMN.



La troisième partie est consacrée à l'ouverture en milieu HClO<sub>4</sub>/MeOH d'hydroxy-3 imidazo(1,2-a)pyridines, ou à l'action de ce même milieu sur un mélange de glyoxals et d'amino-2 pyridines diversément substituées, qui conduisent à des N-(pyridyl-2) α-aminobesters et acides.

Y = 3-OH  
3-NO<sub>2</sub>  
5-NO<sub>2</sub>



R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R'=CH<sub>3</sub> ou H

MOTS CLES :

HETEROCYCLES CONDENSES  
PHENOLS HETEROCYCLIQUES  
N-HETERODARYLAMINO-2 ACIDE  
TAUTOMERIE

OXAZOLO(4,5-b)PYRIDINE  
OXAZOLO(4,5-b)PYRIMIDINE  
IMIDAZO(1,2-a)PYRIDINE  
IMIDAZO(1,2-a)PYRAZINE