

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE DE N-ALKYL-3-ARYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-PYRIDO [2, 3-b] [1,4]THIAZINES

Axel Couture^a; Eric Deniau^a; Pierre Grandclaudon^a

^a Laboratoire de Chimie Organique Physique UA CNRS N° 351, Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois, Villeneuve d'Ascq Cédex, (France)

To cite this Article Couture, Axel , Deniau, Eric and Grandclaudon, Pierre(1992) 'SYNTHESE DE N-ALKYL-3-ARYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-PYRIDO [2, 3-b] [1,4]THIAZINES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 68: 1, 91 – 97

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509208038375

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509208038375>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE DE N-ALKYL-3-ARYL-2-DIPHENYLPHOSPHINOYL-1H-PYRIDO[2,3-b][1,4]THIAZINES

AXEL COUTURE,* ERIC DENIAU et PIERRE GRANDCLAUDON

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA CNRS N° 351,
Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois, 59655,
Villeneuve d'Ascq Cédex (France)*

(Received November 15, 1991)

A variety of *N*-alkyl-3-aryl-2-diphenylphosphinoyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazines has been efficiently synthesized by treatment of the anion of 3-(*N*-alkyl-*N*-diphenylphosphinoylmethylamino)-2-chloro or -2,6-dichloropyridines with the appropriate aromatic *O*-ethyl thiocarboxylates.

Diverses *N*-alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1H-pyrido [2,3-b][1,4]thiazines ont été préparées par action de différents thioesters aromatiques sur l'anion de 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)-2-chloro ou -2,6-dichloropyridines.

Key words: *N*-alkyl-3-aryl-2-diphenylphosphinoyl-pyrido-thiazines; 3-(*N*-alkyl-*N*-diphenylphosphinoylmethylamino)-chloropyridines; *O*-ethyl thiocarboxylates.

INTRODUCTION

Les chimistes organiciens de synthèse disposent actuellement d'un nombre important de méthodologies pour élaborer, de manière efficace, une large variété de systèmes hétérocycliques azotés ou soufrés. Paradoxalement un certain nombre de modèles bicycliques de structure relativement simple demeurent difficilement accessibles. C'est le cas notamment des pyrido[2,3-b][1,4]thiazines, composés d'intérêt pharmaceutique croissant dont les propriétés antiallergiques,¹ anti-inflammatoires,¹ antibiotiques² et comme inhibiteur de lipoxigénase³ ont fait l'objet de différents brevets.

Il n'existe à notre connaissance que deux méthodes d'élaboration de cette charpente hétérobicyclique. La première consiste à faire réagir la 3-amino-2-mercaptopyridine sur divers chlorures ou bromures de phénacyle.^{4,5} La seconde préconise de condenser également cette pyridine disubstituée sur certaines β -dicétones α -halogénées.⁶ Les rendements sont en général modestes et surtout la nature des réactifs utilisés limite singulièrement les possibilités d'introduction de substituants divers notamment en position 3 de la partie thiazine.

Si d'autre part les réactifs de Wittig-Horner, espèces anioniques stabilisées par un dérivé phosphoré en α et porteurs d'hétéroatome en α' , permettent l'accès à une gamme diversifiée d'espèces insaturées telles que éthers⁷ et thioéthers d'énol,⁸ halogénures de vinyle,⁹ et surtout d'énamines,¹⁰ il y a peu d'exemples d'utilisation de ces réactifs dans l'élaboration de produits d'hétérocyclisation.

C'est la raison pour laquelle nous souhaitons rapporter dans cet article une nouvelle approche originale et efficace des pyrido[2,3-b][1,4]thiazines.

RESULTATS ET DISCUSSION

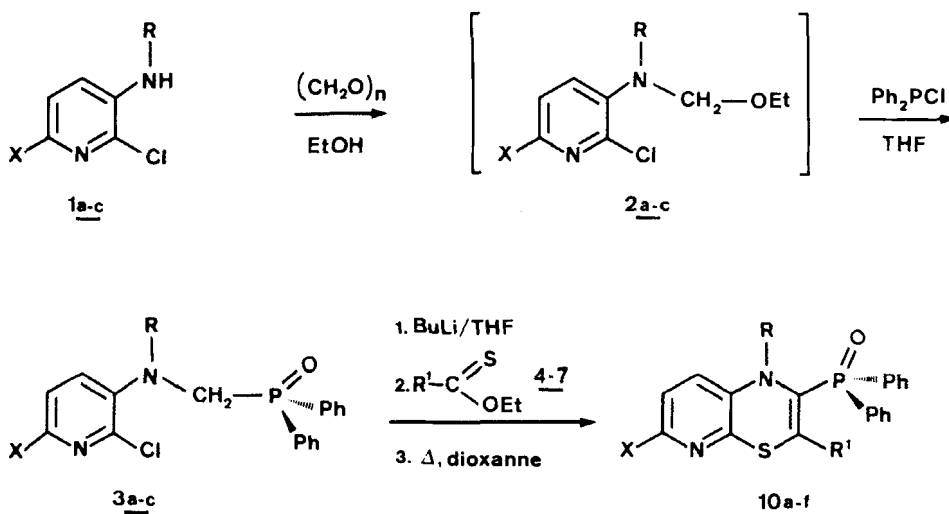
Notre stratégie consiste à faire réagir différents thioesters aromatiques et hétéroaromatiques **4–7** avec le dérivé lithié de diverses 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)-2-chloro ou -2,6-dichloropyridines **3a–c** (Schéma, Tableau I).

Les thioesters aromatiques **4–6**, hétéroaromatique **7** et aliphatiques **8, 9** ont été préparés préalablement à partir des nitriles correspondants. Dans un premier temps ces nitriles sont convertis en imidates selon la méthode préconisée par Pinner.¹¹ La conversion de ces imidates en thioesters est réalisée par traitement à l'hydrogène sulfuré dans le méthanol en présence de résines de type Dowex 50W-X8.¹² Pour les thioesters aliphatiques **8, 9**, la conversion s'effectue selon un mode opératoire plus classique préconisé par Moreau et coll., dans la pyridine.¹¹

Les 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)pyridines halogénées **3a–c** ont été obtenues par traitement à la chlorodiphénylphosphine des *N,O*-acétals **2a–c** facilement accessibles par réaction de Mannich sur les 3-(*N*-alkylamino)-2-chloro et -2,6-dichloropyridines **1a–c** (schéma).¹³

Ces réactions ont été réalisées à partir des 3-(*N*-méthylamino) et 3-(*N*-benzylamino)pyridines **1a,b** et **1c** respectivement. La monométhylation des 3-amino-2-chloro et -2,6-dichloropyridines s'effectue en 3 étapes: acétylation de l'amine aromatique suivie de la *N*-méthylation de l'amide secondaire par le diméthylsulfate en présence d'hydrure de sodium et déprotection de l'amine. L'amine **1c** est accessible par réduction au borohydrure de sodium de l'imine obtenue par condensation de la 3-amino-2-chloropyridine et du benzaldéhyde.

Les *N,O*-acétals **2a–c** sont obtenus de façon presque quantitative par mise à reflux des amines **1a–c** dans l'éthanol en présence de paraformaldéhyde.¹⁴ En raison de leur instabilité lors des traitements chromatographiques il est préférable de les utiliser à l'état brut lors de leur conversion, par réaction d'Arbusov, en oxydes de diphénylphosphine **3a–c**.¹³



SCHEMA Synthèse et réactivité des 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)chloropyridines.

TABLEAU I
Réactifs utilisés

Amine 1			Composé 3			Thioester	
N°	X	R	N°	X	R	N°	R ¹
1a	H	CH ₃	3a	H	CH ₃	4	Ph
1b	Cl	CH ₃	3b	Cl	CH ₃	5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
1c	H	CH ₂ Ph	3c	H	CH ₂ Ph	6	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄
						7	2-Furyl
						8	CH ₃
						9	<i>t</i> -Butyl

TABLEAU II
N-alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1H-pyrido [2,3-*b*] [1,4]thiazines préparées

N°	X	R	R ¹	Rdt %
10a	H	CH ₃	Ph	82
10b	Cl	CH ₃	Ph	73
10c	H	CH ₂ Ph	Ph	71
10d	H	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	75
10e	H	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	76
10f	H	CH ₃	2-Furyl	65

La déprotonation des 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)chloropyridines **3a–c** est réalisée à l'aide de *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane à –35°C. L'addition des thioesters **4–7** est effectuée à cette température mais l'obtention des produits d'hétérocyclisation nécessite la mise à reflux préalable, le remplacement du tétrahydrofurane par un solvant à plus haut point d'ébullition, le dioxanne, et la mise à reflux du mélange réactionnel pendant 2 heures. Le traitement classique du brut de réaction suivi de chromatographie sur silice fournit les produits de cyclocondensation, les *N*-alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1H-pyrido[2,3-*b*] [1,4]thiazines **10a–f**, avec de bons rendements quelle que soit la nature des thioesters utilisés (Schéma, Tableau II). Il faut cependant observer que ce type d'annélation est limité aux thioesters aromatiques comme l'atteste l'absence de réactivité entre le dérivé métallé de **3a** et les thioesters aliphatiques **8, 9**. Ces phénomènes s'expliquent vraisemblablement, dans le premier cas, par une réaction de transmétallation entre le dérivé lithié de **3a** et le thioester énolisable **8**. Ce type de réaction d'échange ne pouvant avoir lieu avec le thioester *ter*-butylé **9**, ce sont

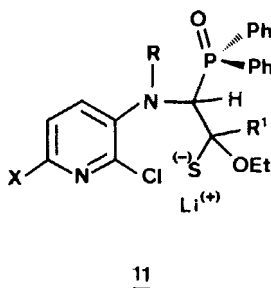


FIGURE Composé 11.

plutôt des considérations d'ordre stérique qui justifient la non réactivité de ces modèles.

En raison du caractère labile des protons du groupe diphenylphosphinoylméthyle dans les composés **3a–c**, donc de leur facilité d'arrachement par une base forte, il est probable que ces réactions d'annélation procèdent par l'intermédiaire d'espèces transitoires telles que **11** (Figure) issues de l'attaque nucléophile du carbanion ainsi généré sur une espèce insaturée fortement polarisée comme les thioesters **4–7**. La réaction qui donne naissance aux produits d'hétérocyclisation **10a–f** résulte d'une part de la remarquable nucléophilie des anions sulfurés transitoires et d'autre part de la grande sensibilité des halogènes en position 2 des noyaux pyridiniques aux attaques nucléophiles.

CONCLUSION

La réaction de thioesters (hétéro)aromatiques avec divers réactifs de Wittig-Horner tels que l'anion de 3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)chloropyridines constitue donc une nouvelle approche synthétique du squelette des pyrido[2,3-*b*] [1,4] thiazines. Bien que la méthode permette essentiellement l'introduction d'unités aromatiques et hétéroaromatiques en position 3 de la partie thiazine, cette limite est compensée par la facilité d'accès aux différents réactifs et par la simplicité et l'efficacité du procédé. Ces réaction constituent en outre une nouvelle illustration du rôle-clé des thioesters aromatiques dans l'élaboration de produits d'hétérocyclisation, un phénomène préalablement démontré pour divers modèles à cinq,¹⁵ six,¹⁶ et sept chaînons.¹⁷

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre BRUKER WP80. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en hertz. Les spectres ont été obtenus à partir de solutions dans le chloroforme deutérié.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10. Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil PERKIN ELMER 881.

Les produits réactionnels ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (MERCK Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope REICHERT-THERMOPAN. Les analyses centésimales ont été effectuées par les services de microanalyse du CNRS de Vernaison (France).

3-(*N*-méthylamino)-2-chloro et -2,6-dichloropyridines 1a,b. L'acylation des 3-amino-2-chloro et -2,6-dichloropyridines par l'anhydride acétique dans le toluène suivie de la *N*-méthylation des amides obtenus par le diméthylsulfate en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide a été réalisée selon un procédé décrit dans la littérature.^{18,19}

La déprotection de l'amine s'effectue par une mise à reflux d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique (3N) des 2-chloro- et -2,6-dichloro-3-(*N*-méthylacétamido)pyridines obtenues. Après traitement classique le brut de réaction est chromatographié sur colonne de silice (éluant: acétone/éther de pétrole).

Composé 1a. Ses caractéristiques spectrales sont identiques à celles décrites dans la littérature.¹⁹

Composé 1b. Huile; RMN ¹H δ ppm: 7.1 (d, 2H, H_{pyridine}, J_{AB} = 8.3 Hz), 4.4 (d, 1H échangeable, NH, J = 5.3 Hz), 2.9 (d, 3H, N-CH₃, J = 5.3 Hz); Analyse C₆H₆N₂Cl₂: Calc %: C, 40.70; H, 3.41; N, 15.82; Cl, 40.03 Tr. %: C, 40.51; H, 3.39; N, 15.66; Cl, 40.44.

3-(*N*-benzylamino)-2-chloropyridine 1c. L'obtention de la 3-(*N*-benzylidèneamino)-2-chloropyridine s'effectue par mise à reflux de 3-amino-2-chloropyridine (1.29g, 10 mmol) et de benzaldéhyde fraîchement distillé (1.00 g, 11 mmol) dans le toluène (100 ml) en présence de tamis moléculaire 4Å pendant 12 h. Après évaporation sous vide du toluène et du benzaldéhyde en excès le brut est mis en solution dans l'éthanol absolu (25 ml) et on ajoute par petites portions le borohydrure de sodium (0.57 g, 15 mmol) en maintenant la température à 20°C pendant 1 h sous agitation. On ajoute alors 50 ml d'eau et on extrait à l'aide de dichlorométhane (3 × 50 ml) qu'on sèche sur sulfate de magnésium. La recristallisation du brut dans un mélange hexane-toluène fournit la 3-(*N*-benzylamino)-2-chloropyridine **1c** (2.00 g, Rdt: 91.5%).

Composé 1c. F°C = 87; RMN ¹H δ ppm: 7.7 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1.8 Hz, 4.4 Hz), 7.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 4.4 Hz, 8.1 Hz), 6.8 (dd, 1H_{pyridine}, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 4.7 (m, 1H échangeable, NH), 3.9 (m, 2H, N-CH₂Ph); m/z (intensité relative): 218 (M⁺, 35), 91 (CH₂Ph, 100); Analyse C₁₃H₁₁N₂Cl: Calc %: C, 65.91; H, 5.07; N, 12.81; Cl, 16.21 Tr. %: C, 66.01; H, 4.97; N, 12.78; Cl, 15.94.

3-(*N*-méthyl-*N*-éthoxyméthylamino)-2-chloro et -2,6-dichloropyridines 2a-c. Les amines **1a-c** (20 mmol) sont mises en solution dans un mélange toluène (20 ml)—éthanol absolu (15 ml). On y ajoute 2 g de paraformaldéhyde et on met à reflux pendant 12 h. Les solvants sont évaporés sous vide, l'excès de paraformaldéhyde éliminé à la pompe à palette. L'examen des spectres de RMN indique la présence exclusive des *N*,*O*-acétals **2a-c** qui sont utilisés comme tels dans l'étape suivante.

3-(*N*-alkyl-*N*-diphénylphosphinoylméthylamino)-2-chloro et -2,6-dichloropyridines 3a-c. Les *N*,*O*-acétals bruts **2a-c** (20 mmol) sont mis en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. La chlorodiphénylphosphine (5.51 g, 25 mmol) est alors ajoutée goutte à goutte en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 50°C à l'aide d'un bain d'eau. Le mélange est agité 30 mn sous argon puis on ajoute 3 g de carbonate de potassium. On agite 15 mn, on filtre et on verse le liquide obtenu dans l'hexane (200 ml). Après avoir laissé décanter pendant la nuit au réfrigérateur le résidu huileux est séparé de l'hexane, dissous dans le dichlorométhane qui est séché sur sulfate de magnésium. Le produit est ensuite purifié par chromatographie (éluant: acétone/éther de pétrole) et recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Composé 3a. Rdt = 86%; F°C = 61; RMN ¹H δ ppm: 7.2–8.2 (m, 12H, H_{arom}), 7.0 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 4.5 Hz, 8 Hz), 4.2 (d, 2H, N-CH₂, J_{P-CH} = 3.5 Hz), 3.1 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1179 (PO), 1436 (PPh); m/z (intensité relative): 356 (M⁺, 30), 320 (M⁺ – HCl, 16), 201 (POPh₂, 74), 155 (M⁺ – POPh₂, 100); Analyse C₁₈H₁₈NOPCl: Calc %: C, 63.96; H, 5.09; N, 7.85; O, 4.48; P, 8.68; Cl, 9.94. Tr. %: C, 63.49; H, 5.55; N, 7.85; O, 4.45; P, 8.18; Cl, 9.54.

Composé 3b. Rdt = 85%; F°C = 76; RMN ¹H δ ppm: 7.0–8.1 (m, 11H, H_{arom}), 6.9 (d, 1H, H_{pyridine}, J = 8 Hz), 4.2 (d, 2H, N-CH₂, J_{P-CH} = 2.9 Hz), 3.1 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1177 (PO), 1440 (PPh); m/z (intensité relative): 390 (M⁺, 31), 354 (M⁺ – HCl, 28), 201 (POPh₂, 80), 189 (M⁺ – POPh₂, 100); Analyse C₁₉H₁₇N₂OPCl₂: Calc %: C, 58.33; H, 4.38; N, 7.16; O, 4.09; P, 7.92; Cl, 18.12. Tr. %: C, 58.59; H, 4.52; N, 6.87; O, 3.91; P, 8.27; Cl, 17.71.

Composé 3c. Rdt = 91%; F°C = 87; RMN ¹H δ ppm: 7.2–8.2 (m, 17H, H_{arom}), 7.0 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 4.5 Hz, 8 Hz), 4.7 (s, 2H, N-CH₂Ph), 4.2 (d, 2H, N-CH₂-P, J_{P-CH} = 2.2 Hz); IR cm⁻¹ (KBr): 1182 (PO), 1435 (PPh); m/z (intensité relative): 432 (M⁺, 30), 396 (M⁺ – HCl, 13), 231 (M⁺ – POPh₂, 50), 201 (POPh₂, 25), 91 (CH₂Ph); Analyse C₂₅H₂₂N₂OPCl: Calc %: C, 69.37; H, 5.12; N, 6.47; O, 3.70; P, 7.16; Cl, 8.19. Tr. %: C, 69.43; H, 5.11; N, 6.58; O, 4.12; P, 7.25; Cl, 8.22.

Thioesters. Les thioesters aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques **4-9** ont été préparés selon des procédés préalablement décrits.^{16,17,19}

N-alkyl-3-aryl-2-diphénylphosphinoyl-1*H*-pyrido[2,3-*b*] [1,4]thiazines **10a-f**. A une solution des composés **3a-c** (5 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre fraîchement distillé (20 ml) maintenue sous agitation et refroidie à -35°C sous atmosphère d'argon on ajoute goutte à goutte une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.6 M, 3.5 ml, 5.5 mmol). On laisse réagir pendant 30 mn et on introduit en une seule fois le thioester **4-7** (5.5 mmol) en solution dans le minimum de tétrahydrofurane. On laisse revenir à température ambiante puis on porte à ébullition. Le tétrahydrofurane est alors chassé sous courant d'argon et soigneusement remplacé par la même quantité de dioxane anhydre. On chauffe à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace et les produits extraits au dichlorométhane (2 × 100 ml). On évapore après séchage et l'huile récupérée est chromatographiée sur silice à l'aide d'un mélange acétone/éther de pétrole. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Composé 10a. F°C = 190; RMN ¹H δ ppm: 8.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 5 Hz), 6.8–7.8 (m, 16H, H_{arom}), 6.5 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 8.8 Hz), 3.0 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1181 (PO), 1441 (PPh); m/z (intensité relative): 440 (M⁺, 21), 239 (M⁺ - POPh₂, 70), 201 (POPh₂, 100); Analyse C₂₆H₂₁N₃O₂PS: Calc %: C, 70.89; H, 4.81; N, 6.36; O, 3.63; P, 7.03; S, 7.28. Tr. %: C, 70.51, H, 4.81, N, 5.93, O, 7.04, P, 6.92; S, 7.03.

Composé 10b. F°C = 196; RMN ¹H δ ppm: 6.8–7.9 (m, 16H, H_{arom}), 6.4 (d, 1H, H_{pyridine}, J = 9 Hz), 3.0 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1177 (PO), 1437 (PPh); m/z (intensité relative): 474 (M⁺, 30), 273 (M⁺ - POPh₂, 19), 201 (POPh₂, 72); Analyse C₂₆H₂₀N₂O₂PS: Calc %: C, 65.75; H, 4.24; N, 5.90; O, 3.37; P, 6.52; S, 6.75; Cl, 7.46. Tr. %: C, 65.63; H, 4.43; N, 5.33; O, 3.48; P, 6.77; S, 6.62; Cl, 7.33.

Composé 10c. F°C = 198; RMN ¹H δ ppm: 8.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 4.2 Hz), 6.7–7.9 (m, 21H, H_{arom}), 6.5 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 7.7 Hz), 4.4 (s, 2H, N-CH₂); IR cm⁻¹ (KBr): 1196 (PO), 1440 (PPh); m/z (intensité relative): 516 (M⁺, 39), 425 (M⁺ - CH₂Ph, 75), 315 (M⁺ - POPh₂, 80), 201 (POPh₂, 100), 91 (CH₂Ph, 85); Analyse C₃₂H₂₅N₃O₂PS: Calc %: C, 74.40; H, 4.88; N, 5.42; O, 3.10; P, 6.00; S, 6.21. Tr. %: C, 74.14; H, 4.94; N, 5.43; O, 3.48; P, 6.05; S, 6.04.

Composé 10d. F°C = 190; RMN ¹H δ ppm: 8.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 4.6 Hz), 6.8–7.9 (m, 15H, H_{arom}), 6.5 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 8.2 Hz), 3.0 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1192 (PO), 1436 (PPh); m/z (intensité relative): 474 (M⁺, 37), 273 (M⁺ - POPh₂, 17), 201 (POPh₂, 100); Analyse C₂₆H₂₀N₂O₂PS: Calc %: C, 65.75; H, 4.24; N, 5.90; O, 3.37; P, 6.52; S, 6.75; Cl, 7.46. Tr. %: C, 65.80; H, 4.39; N, 5.91; O, 3.62; P, 6.81; S, 6.54; Cl, 7.33.

Composé 10e. F°C = 195; RMN ¹H δ ppm: 8.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 4.8 Hz), 6.8–7.8 (m, 13H, H_{arom}), 7.0 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1 Hz, 8 Hz), 6.5 (d, 2H, H_{arom}, J = 8.6 Hz), 3.7 (s, 3H, O-CH₃), 3.0 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1189 (PO), 1436 (PPh); m/z (intensité relative): 470 (M⁺, 38), 269 (M⁺ - POPh₂, 33), 201 (POPh₂, 100); Analyse C₂₇H₂₃N₂O₂PS: Calc %: C, 68.92; H, 4.93; N, 5.95; O, 6.80; P, 6.58; S, 6.81. Tr. %: C, 68.63; H, 4.82; N, 5.73; O, 6.95; P, 6.43; S, 6.72.

Composé 10f. F°C = 178; RMN ¹H δ ppm: 8.1 (dd, 1H, H_{pyridine}, J = 1.1 Hz, 4.8 Hz), 6.8–7.9 (m, 12H, H_{arom}), 6.5 (m, 2H, 1H_{furanne} + 1H_{pyridine}), 6.0 (dd, 1H, H_{furanne}, J = 1.7 Hz, 3.5 Hz), 3.0 (s, 3H, N-CH₃); IR cm⁻¹ (KBr): 1177 (PO), 1437 (PPh); m/z (intensité relative): 430 (M⁺, 37), 229 (M⁺ - POPh₂, 39), 201 (POPh₂, 100); Analyse C₂₄H₁₉N₂O₂PS: Calc %: C, 66.97; H, 4.45; N, 6.51; O, 7.43; P, 7.20; S, 7.45. Tr. %: C, 66.65; H, 4.35; N, 6.29; O, 7.17; P, 7.15; S, 7.36.

REFERENCES

1. R. D. Youssefeyeh, *U.S.* 4,576,942; C.A., **105**, 42826 (1986).
2. K. Araki, T. Kuroda, S. Uemori, A. Moriguchi and T. Ikeda, *Jpn Kokai Tokkyo Koho JP*, 63 08,387; C.A., **109**, 149209 (1988).
3. G. Fengler, A. Klausener and H. J. Buysch, *Ger. Offen.* DE 3,701,737; C.A., **109**, 170449 (1988).
4. T. Takahashi and Y. Maki, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 481 (1957).
5. L. G. Levkovskaya and T. S. Safonova, *Puti Sin. Izyskaniya Protivopuklolevykh Prep.*, **3**, 155 (1968).
6. N. I. Traven and T. S. Safonova, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **6**, 787 (1980).
7. C. Earnshaw, C. J. Wallis and S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 3099 (1977) et références citées.
8. J. I. Grayson and S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2263 (1977) et références citées.
9. J. Petrova, P. Coutrot, M. Dreux and P. Savignac, *Synthesis*, 658 (1975) et références citées.
10. N. L. J. M. Broekhof and A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 305 (1984).
11. P. Reynaud, R. C. Moreau and J. P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3628 (1965).
12. W. H. Bunnelle, R. B. Mc Kinnis and B. A. Narayanan, *J. Org. Chem.*, **55**, 768 (1990).

13. N. L. J. M. Broekhof, P. van Elburg and A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **103**, 312 (1984).
14. I. N. Azerbaev, Yu G. Bosyakov and S. D. Dzhailauov, *Zh. Obshch. Khim.*, **45**, 2349 (1975).
15. A. Couture and P. Grandclaoudon, *Synthesis*, 533 (1985).
16. A. Couture, P. Grandclaoudon and E. Huguerre, *Tetrahedron*, **45**, 4153 (1989).
17. A. Couture, P. Grandclaoudon and E. Huguerre, *J. Org. Chem.*, **55**, 4337 (1990).
18. R. R. Goehring, Y. P. Sachdeva, J. S. Pisipati, M. C. Sleevi and J. F. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 435 (1985).
19. J. W. Clark-Lewis and M. J. Thompson, *J. Chem. Soc.*, 442 (1957).