

PYRIDINES PHOSPHORYLEES II<sup>(1)</sup>: AMINOPYRIDINES

Michel Wakselman et Eryka Guibé-Jampel

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Bât. 420

Faculté des Sciences, 91 - Orsay, France.

(Received in France 6 March 1970; received in UK for publication 16 March 1970)

L'acylation, la sulfonylation, la phosphorylation des amino-, hydroxy- et mercapto-2 ou -4 pyridines s'effectuent en général sur l'hétéroatome extranucléaire<sup>(2)</sup>. Certains auteurs interprètent ces résultats par une attaque primaire sur l'azote pyridinique suivie de transposition<sup>(3, 4)</sup>.

Chanley<sup>(5)</sup> et Jencks<sup>(6)</sup> ont montré qu'il y avait accumulation d'un intermédiaire N-phosphorylé instable du type 2a ou 2b dans la réaction du phosphoramidate avec la pyridine et la picoline-4. La phosphorylation des dialcoylamino-4 pyridines donne également des ions N-phosphoryl pyridinium 2d et 2e<sup>(7)</sup>.

Nous avons précédemment observé que la phosphorylation de l'hydroxy-4 pyridine par l'oxychlorure de phosphore en milieu aqueux basique donne une N-phosphoryl pyridone-4 5 très stable en milieu alcalin et qui s'hydrolyse rapidement en milieu acide<sup>(1, 8)</sup>. Nous avons poursuivi cette étude dans le cas des amino-pyridines primaires ou secondaires telles que les amino-2, amino-4 et isopropylamino-4 pyridines.

L'action de l'oxychlorure de phosphore sur l'amino-4 pyridine en milieu alcalin nous a conduit, avec un rendement de 80%, à un dérivé phosphorylé dont les caractéristiques spectrales sont en accord avec une structure N<sup>1</sup>-phosphorylpyridonimmonium 7b dominante.

Dans les mêmes conditions l'amino-2 pyridine donne un mélange, inséparable par cristallisation, de N<sup>1</sup>-phosphoryl pyridonimmonium-2 9 et de phosphorylamino-2 pyridine 10 en proportions variables selon les expériences, ce qui permet par comparaison des intensités relatives des bandes IR et RMN (en se basant sur les vibrations IR à 1660 et 1550 caractéristiques de la forme immonium), les attributions spectrales mentionnées plus loin.

L'isopropylamino-4 pyridine, insoluble dans l'eau, donne par réaction avec POCl<sub>3</sub> un dérivé phosphorylé difficilement purifiable. Nous avons plus aisément obtenu le chlorure de l'isopropyl (N-phosphoryl γ-pyridone) immonium cherché 13, avec 80% de rendement, en effectuant une transphosphorylation au moyen du chlorure de N-phosphoryl N'-méthyl imidazolium 12<sup>(9)</sup>.

Cette méthode permet également d'obtenir le dérivé phosphorylé de la diméthylamino-4 pyridine 15 déjà décrit par Lawlor<sup>(7)</sup>. L'absorption IR à  $1655\text{ cm}^{-1}$  témoigne de l'importance de la forme immonium b dans la mésomérie de 15.

Les phosphoryl-pyridonimmoniums 7, 13 et 15 sont très stables en milieu aqueux. Alors que la liaison P-N des phosphoramides est acidolabile, les vitesses d'hydrolyse de 7, de 13 et de 15 dans l'acide chlorhydrique 0,1 N sont lentes comparées à celles de la N-phosphoryl pyridone-4 5, ou même à celle du chlorure de N-phosphoryl N'-méthyl imidazolium 12 (voir tableau).

Produit	$\lambda$ isobest. nm	$\lambda$ nm*	$t_{1/2}$ (mn)	$k_{\text{obs}}$ (mn <sup>-1</sup> )	$k_{\text{hyd}}$ (mn <sup>-1</sup> )(t°)(litt)**
<u>5</u> <sup>x</sup>	232	240	2,1	$3,3 \cdot 10^{-1}$	
<u>7</u> <sup>x</sup>	262	280	184	$3,75 \cdot 10^{-3}$	
<u>13</u> <sup>x</sup>	249	290	451	$1,53 \cdot 10^{-3}$	
<u>15</u> <sup>x</sup>	271	295	455	$1,52 \cdot 10^{-3}$	$2,34 \cdot 10^{-5}$ (25°) (7)
<u>12</u> <sup>x</sup>	214	210	57	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$ (39°) (6)
<u>16</u> <sup>y</sup>	290	313	3,9	$1,7 \cdot 10^{-1}$	

\* Longueur d'onde choisie pour suivre l'apparition du produit final pour 12, et la disparition du produit initial pour 5, 7, 13, 15 et 16.

\*\*  $k_{\text{hyd}}$  en milieu neutre, d'après la littérature.

x) hydrolyse de phosphoramides hétérocycliques dans l'acide chlorhydrique 0,1 N à 27°C.

y) hydrolyse du chlorure de N<sup>1</sup>-acétyldiméthylamino-4 pyridinium : tampon acétate pH 5,5,  $\mu = 1$  (KCl) 25°. Constante extrapolée à concentration nulle en tampon.

Caractéristiques spectrales (sels de baryum sauf 16):

IR :  $\lambda$  (nujol)cm<sup>-1</sup>; RMN :  $\delta^1$ (D<sub>2</sub>O),  $\delta^2$ (DMSO) 10<sup>-6</sup>; UV :  $\lambda^1$  max (H<sub>2</sub>O)nm ;  $\lambda^2$  max (HCl 0,1 N) (log  $\epsilon$ )

7 : C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>BaCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O.  $\lambda = 1650$  (C=N<sup>+</sup>), 1555, 1540, 1510.  $\delta^1 = 8,5$  (H-2 et H-6); 6,8 (H-3 et H-5).  $\lambda^1 = 268$ ;  $\lambda^2 = 272$  (4,41).

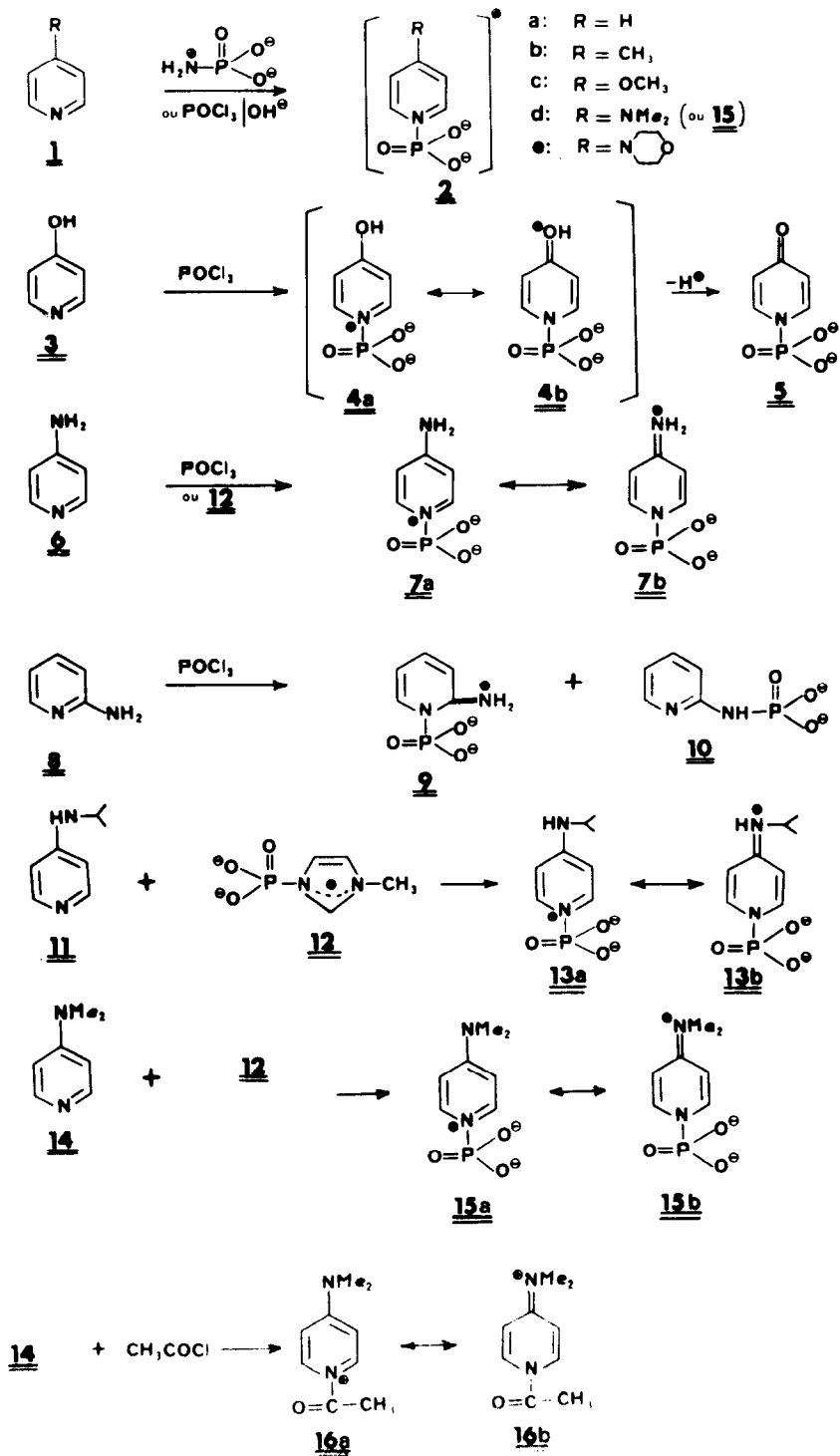
9 :  $\lambda = 1660$  (C=N<sup>+</sup>), 1550.  $\delta^1 = 7,95$  (H-3 et H-6); 7,1 (H-4 et H-5).

10 :  $\lambda = 1620$  (C=C), 1575.  $\delta^1 = 7,5$  (H-3 et H-6); 6,5 (H-4 et H-5).

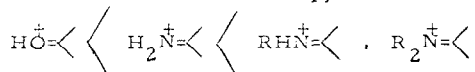
13 : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>BaCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O.  $\lambda = 1650$  (C=N<sup>+</sup>), 1580, 1500.  $\delta^1 = 8,6$  (H-2 et H-6); 6,65 (H-3 et H-5); 3,6 (CH); 1,5 (2 CH<sub>3</sub>).  $\lambda^1 = 278$ .  $\lambda^2 = 282$  (4,33).

15 :  $\lambda = 1655$  (C=N<sup>+</sup>), 1575, 1540.  $\delta^1 = 8,2$  (H-2 et H-6); 6,85 (H-3 et H-5); 3,15 (2 CH<sub>3</sub>).  $\lambda^2 = 288$ .

16 : C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OCl. F = 106°C.  $\lambda = 1755$  (C=O), 1660 (C=N<sup>+</sup>).  $\delta^2 = 8,75$  (H-2 et H-6); 7,2 (H-3 et H-5); 3,4 (2 CH<sub>3</sub>); 2,82 (CH<sub>3</sub>CO).  $\lambda^1 = 313$ .



Des mesures à pH variable seraient nécessaires pour déterminer dans chaque cas quelles sont les espèces ioniques réagissantes. Cependant l'égalité des vitesses d'hydrolyse de 13 et de 15 indique que c'est la forme protonée sur l'azote extranucléaire de 13 qui subit l'hydrolyse. Il en est probablement de même pour 7. Quant à 5 dont la forme neutre est stable, en cas de protonation incomplète  $t_{1/2}$  serait obtenu par excès. Qualitativement on observe que la vitesse d'hydrolyse décroît lorsque la basicité du substituant porté par le noyau pyridinique croît. Ce ralentissement peut s'interpréter par une diminution de la charge positive sur l'azote pyridinique. Autrement dit le poids des formes onium ou immonium stables du type b croît aux dépens des formes mésomères pyridinium labiles du type a dans le sens :



Cette interprétation est en accord avec les conclusions obtenues par Batts et Spinner dans l'étude des formes protonées de la méthyl-1 pyridone-4 et de la méthyl-1 pyridonimine-4. Dans le premier cas le cation a une structure hydroxypyridinium (charge + sur azote pyridinique) et dans le second une structure pyridonimmonium (charge + sur azote extracyclique)<sup>(10)</sup>.

Une délocalisation partielle de la charge positive sur l'azote extranucléaire rend compte également de la stabilité relative du chlorure de N<sup>1</sup>-acétyl diméthylamino-4 pyridinium 16 obtenu en faisant réagir le chlorure d'acétyle avec la diméthylamino-4 pyridine. Comparé à l'ion acétylpyridinium<sup>(11)</sup>, le chlorure de N-acétyl diméthylamino-4 pyridinium 16 s'hydrolyse environ 2000 fois plus lentement.

Steglich et Höfle<sup>(12)</sup> viennent de signaler le pouvoir catalytique de la diméthylamino-4 pyridine dans les réactions d'acylation.

Ce travail a pu être accompli grâce à une bourse du Centre National d'Etudes et Techniques Nucléaires de Saclay accordée à E. G. J.

#### Références

1. 1ere partie : E. Guibé-Jampel et M. Wakselman, Chem. Comm. 1969, 720.
2. K. Schofield, "Hetero-aromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", 1ere éd. Butterworths, London, 1967, p.195 et p.393.
3. S. J. Angyl, Austr. J. Sci. Res., 1952, A5 n° 2, p.374.
4. R. A. Jones et A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., 1959, 1317.
5. J. D. Chanley et E. Feaguson, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1181.
6. W. P. Jencks et M. Gilchrist, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3199.
7. G. W. Jameson et J. M. Lawlor, J. Chem. Soc. (B), 1970, 53.
8. Dans les mêmes conditions l'hydroxy-2 pyridine donne un O-phosphate et la méthoxy-4 pyridine un intermédiaire instable 2c<sup>(1)</sup>.
9. E. Jampel, M. Wakselman et M. Vilkas, Tetrahedron Letters, 1968, 3533.
10. B. D. Batts et E. Spinner, Austr. J. Chem. 1969, 22, 2595.
11. A. R. Fersht et W. P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 2125.
12. W. Steglich et G. Höfle, Angew. Inter., 1969, 8, 981.