



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Thèse

présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Lorraine
en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par **Adeline Jasselin-Hinschberger**

**Polyfonctionnalisations sélectives par voie organométallique en série
furopyridines : développement de procédés
séquentiels et "one-pot" originaux.**

Soutenance publique prévue le 6 novembre 2014

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mme Anne-Sophie Castanet	Professeur à l'Université du Maine, Le Mans
	Mr Frédéric Fabis	Professeur à l'Université de Caen
Examineurs :	Mme Sabine Choppin-Müller	Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg
	Mr Nicolas Oget	Professeur à l'Université de Lorraine
	Mr Yves Fort	Professeur à l'Université de Lorraine (Directeur de thèse)
	Mme Corinne Comoy	Maître de Conférences à l'Université de Lorraine (Co-directrice de thèse)

Equipe Hétérocycles : Réactivité et Interaction (HécRIIn) - UMR SRSMC 7565
Faculté des Sciences et Techniques, Université de Lorraine
BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex.

"Tout obstacle renforce la détermination. Celui qui s'est fixé un but n'en change pas."

Léonard de Vinci

Remerciements

Je tiens à assurer ma profonde gratitude à :

Mme Anne-Sophie Castanet,
Professeur à l'université du Mans,

Mr Frédéric Fabis,
Professeur à l'université de Caen

Mr Nicolas Oget,
Professeur à l'université de Lorraine,

Mme Sabine Choppin-Müller,
Maître de conférences à l'université de Strasbourg,

pour avoir accepté de juger mon travail.

Ce travail a été réalisé au sein de l'UMR Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (SRMSC) et plus particulièrement au sein de l'équipe HécRIn (Hétérocycles : Réactivité et Interactions), à la faculté des Sciences et technologies de l'université de Lorraine.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur le Professeur Yves Fort, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe, encadrée et conseillée durant ces trois années de thèse.

Mes plus vifs remerciements vont également à Madame le Docteur Corinne Comoy, qui a co-encadré cette thèse, pour ses conseils, son implication ainsi que pour la confiance qu'elle m'a accordée.

Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier Madame Brigitte Fernette, qui a réalisé l'ensemble des spectres RMN, Messieurs François Dupire et Fabien Lachaud, qui ont enregistré les spectres de masse. Merci à Sandrine Adach pour tous ses précieux conseils ainsi qu'à Tioga Gulon. Enfin, à tous les autres membres du laboratoire qui m'ont apportée leur aide ou leur soutien, un grand merci.

Merci à Mélissa et Wilfried pour leur bonne humeur quotidienne et pour tous les moments passés en leur compagnie.

Je ne peux terminer ces remerciements sans penser bien évidemment à mes proches, sans qui cette aventure n'aurait pas été possible. Je m'adresse tout d'abord à Laurent, mon mari, qui par ses paroles rassurantes, sa présence à mes côtés et sa compréhension m'a donnée la force d'avancer. Je tiens également à remercier ma maman pour son soutien indéfectible, ses conseils et son écoute ; Julien, mon frère, qui a toujours veillé sur moi ; ma grand-mère, qui a toujours cru en moi ; Delphine, ma confidente et conseillère, nos longues discussions téléphoniques ainsi que nos week-ends détente m'ont permis de me ressourcer et de me recentrer sur l'essentiel.

Sommaire

Abréviations	6
Introduction générale	8
Chapitre 1 - Etude bibliographique : la synthèse des furopyridines	10
I-1) Introduction	10
I-2) Synthèse du cycle furane à partir d'une pyridine substituée	12
I-2-1) Cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire	12
A) Cyclisation par attaque nucléophile d'un atome d'oxygène sur un groupement acétylénique	12
a) Procédure en deux étapes nécessitant une activation	15
b) Procédure « one-pot » impliquant une cyclisation spontanée	17
B) Formation d'une liaison C-C par attaque d'un carbanion sur un électrophile carboné (nitrile, carbonyle, alcyne)	19
C) Cyclisation par réaction de SN_{Ar} sur le cycle pyridinique	21
I-2-2) Cyclisation par couplage de Heck intramoléculaire	23
I-2-3) Autres réactions de cyclisation	26
I-3) Synthèse de furopyridines par construction du cycle pyridinique	26
A) Stratégies s'appuyant sur les travaux de Shiotani et Morita de 1982	26
B) Synthèse du cycle pyridinique par réaction de Friedländer	28
C) Synthèse du cycle pyridinique par réaction entre une amine aromatique et un dérivé dicarbonylé	29
D) Autres réactions conduisant à la synthèse du cycle pyridinique	30
I-4) Synthèse de furopyridines par construction simultanée des deux cycles	32
I-5) Conclusion	34
Chapitre 2 - Les réactions de lithiation : des outils puissants pour la fonctionnalisation des hétérocycles	35
II-1) Introduction	35
Quelques notions élémentaires	35
II-2) La métallation directe des hétérocycles non (ou faiblement) substitués	38
II-2-1) Métallation des hétérocycles nus mettant en jeu les alkyllithiens	38
II-2-2) Métallation des hétérocycles nus par action des amidures de lithium	42
II-2-3) Métallation des hétérocycles nus mettant en oeuvre les superbases	42
II-3) Comment moduler la réactivité des hétérocycles ?	45
II-3- 1) La métallation en présence d'un groupement directeur ou <i>ortho</i> -métallation (DoM)	46
II-3-2) Métallation d'adduits dipolaires de la pyridine et de ses analogues	50

II-3-3) Echange halogène/lithium	52
II-3-4) La danse des halogènes : un outil puissant	54
II-3-5) Métaillations latérale et à distance	57
a) La lithiation latérale	57
b) La métallation dirigée à distance ou « DReM : Directed Remote Metalation »	59
II-4) Conclusion	62
Chapitre 3 : Polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-<i>b</i>]pyridine	63
III-1) Fonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-<i>b</i>]pyridine par les bases et superbases lithiées	63
III- 1-1) Introduction	63
A) Fonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1 sur la position C-2	66
B) Fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a	67
III-1-2) Fonctionnalisation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 2a par les bases et superbases lithiées	68
A) Action de <i>n</i> -BuLi sur la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 2a	69
B) Etude de la lithiation de 2a par action de l'amidure de lithium LiTMP	70
C) Etude de la lithiation de 2a par action de la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	71
III-1-3) Réactivité des furopyridines 2,3,7-trisubstituées vis-à-vis des organolithiens	74
A) Fonctionnalisation de la position C-6	74
B) Fonctionnalisation de la position C-5	80
III-1-4) Conclusion	85
III-2) Fonctionnalisation de dérivés furopyridiniques par réactions de couplage catalysées par des métaux	86
III-2-1) Réactivité des 2-bromo et 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridines	86
A) Couplage de Stille	87
B) Synthèse de 2-triazolylfuropyridines	90
III-2-2) Réactivité des furo[3,2- <i>b</i>]pyridines 2,3-disubstituées	94
A) Couplage de Stille	94
B) Couplage de Hiyama	98
a) Couplage sur la position C-3 de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 2a	98
b) Couplage sur la position C-2 de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 2a	99
C) Couplage de Negishi	100
D) Couplage de Suzuki-Miyaura	102
III-2-3) Synthèse de bis-furo[3,2- <i>b</i>]pyridines	104
A) Réaction d'homocouplage	104
B) Synthèse de bis-furopyridines par couplage de Stille	106

a) 2,2'-Dichloro-3,3'-bis(triméthylsilyl)-7,7'-bisfuro[3,2-b]pyridine 31	106
b) Synthèse de 2,3'-bisfuro[3,2-b]pyridines	107
III-2-4) Conclusion	110
Chapitre 4 : Développement d'une séquence « one-pot » de lithiations régiosélectives	112
IV-1) Introduction	113
IV-2) Etude préliminaire	114
IV-3) Fonctionnalisation « one-pot » de la 2-chlorofuro[3,2-b]pyridine 1a sur les positions C-3 et C-7	115
IV-3-1) Comment éviter la formation de la furopyridine bis-silylée 3a ?	117
a) Ajout d'une quantité stœchiométrique de TMSCl	117
b) Piégeage du TMSCl résiduel	120
c) Evaporation du TMSCl résiduel	121
IV-3-2) Séquence de polyfonctionnalisation « one-pot » : optimisation des conditions	124
IV-4) Conclusion	128
Conclusion générale	130
Chapitre 5 : Partie expérimentale	133
V-1) Informations générales	133
a) Réactifs	133
b) Solvants	133
c) Purifications	133
d) Analyses	133
V-2) Préparation des bases lithiées	134
V-3) Chapitre 3 : Polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-b]pyridine	135
V-3-1) Fonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-b]pyridine par les bases et superbases lithiées	135
A) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2-b]pyridine 1a sur la position C-3 par le n-BuLi	135
✓ 2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine 2a	135
✓ 3-Bromo-2-chlorofuro[3,2-b]pyridine 2b	136
✓ 2-Chloro-3-tri-n-butylstannylfuro[3,2-b]pyridine 2c	136
✓ 1-(2-Chlorofuro[3,2-b]pyridin-3-yl)-1-phénylméthanol 2d	137
✓ 2,3-Dichlorofuro[3,2-b]pyridine 2e	137
B) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine 2a sur la position C-7 par action de n-BuLi ou de LiTMP	138
✓ 2-Chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-b]pyridine 3a .	138

✓ 7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3b .	139
✓ 2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3c	140
✓ 1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol 3d	140
✓ 2,7-Dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3e	141
✓ 2-Chloro-7-méthylthio-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3f	141
✓ 2-Chloro-7-formyl-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3g	142
C) Lithiation de différentes 7-substituées-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridines par LiTMP	142
✓ 7-Bromo-2-chloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 4b	142
✓ 6,7-Dibromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 4c	143
✓ 2,7-Dichloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 4e	143
✓ 2,6,7-Trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 4f	144
✓ 2,7-Dichloro-6-déutério-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 4g	144
✓ 2-Chloro-7-{phényl[(triméthylsilyl)oxy]méthyl}-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3h	145
D) Lithiation de 6,7-disubstituées-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridines par LiTMP	146
✓ 2,5,6,7-Tétrachloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5b	146
V-3-2) Fonctionnalisation de dérivés furopyridiniques par réactions de couplage catalysées par des métaux	146
A) Réactivité des 2-bromo- ou 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridines	147
a) Couplage de Stille	147
✓ 2-Phénylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 10	148
✓ 2-Vinylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 11	148
✓ 2-(Thiophén-2-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 12	148
b) Synthèse de 2-triazolylfuropyridines	149
✓ 2-(Phényléthynyl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 14	149
✓ 2-(5-Phényl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 15c	150
B) Réactivité des furo[3,2- <i>b</i>]pyridines 2,3-disubstituées	150
a) Couplage de Stille	150
✓ 2,3-Diphénylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 18	150
✓ 2,3-Di(thiophén-2-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 20	151
b) Couplage de Suzuki-Miyaura	151
✓ 2-Chloro-3-(6-chloropyridin-3-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 25a	152
✓ 2-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 25b et 2,3-bis(2-méthoxyphényl)-furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 27	152
✓ 2,3-Bis(2-méthoxyphényl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 27b	153

✓ 2-(4-Méthoxyphényl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 25c et 2,3-bis(4-méthoxyphényl)-furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 27c	153
✓ 2,3-Bis(4-méthoxyphényl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 27c	154
C) Synthèse de bisfuropyridines par couplage de Stille	155
a) 7,7'-Bisfuropyridine	155
✓ 2,2'-Dichloro-3,3'-bis(triméthylsilyl)-7,7'-bisfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 31	155
b) Synthèse de 2,3'-Bisfuropyridines	155
✓ 2,2':3',2''-Terfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 34	155
✓ 2'-Chloro-2,3'-bisfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 35 ou 3'-chloro-2,2'-bisfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 32	156
V-4) Chapitre 4 : Développement d'une séquence « one-pot » de lithiations régiosélectives	157
V-4-1) Fonctionnalisations sur les positions C-3 et C-7 de la 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a en « one-pot »	157
✓ 2-Chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 3a	158
✓ 7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3b	158
✓ 2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3c	158
✓ 1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol 3d	158
✓ 2,7-Dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3e	159
✓ 2-Chloro-7-méthylthio-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3f	159
✓ 2-Chloro-7-formyl-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 3g	159
V-4-2) Fonctionnalisations sur les positions C-3, C-7 et C-6 de la 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a en « one-pot »	159
✓ 6,7-Dibromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 4c	160
✓ 2,6,7-Trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 4f	160
Bibliographie	161

Abréviations

B/N	Rapport basicité sur nucléophilie
CCM	Chromatographie sur couche mince
CIPE	Complex induced proximity effect
Coll.	Collaborateurs
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIA	Di- <i>iso</i> -propylamine
DMAE	2-(Diméthylamino)éthanol
DMF	Diméthylformamide
DoM	Directed <i>ortho</i> metalation
DReM	Directed Remote Metalation
E ⁺	Electrophile
Eq.	Equivalent
F	Point de fusion
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse
GD	Groupe directeur
Hz	Hertz
IC	Ionisation chimique
IE	Impact électronique
IES-SMHR	Ionisation électrospray-spectrométrie de masse haute résolution
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN
LiDA	Di- <i>iso</i> -propylamide de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -Butyllithium/ <i>tert</i> -butylate de potassium
LiDMAE	Diméthylaminoéthanolate de lithium
LiHMDS	Hexaméthyldisilazane de lithium
LiTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine de lithium
PDM	Métallation pyridino-dirigée
ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -Toluène sulfonate de pyridinium
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T°C	Température

TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butyle ammonium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMSCl	Chlorotriméthylsilane
Tps	Temps
Vs	<i>Versus</i>

Introduction générale

Parmi les très nombreux domaines constituant la chimie organique, la chimie hétérocyclique représente une thématique des plus importantes, les hétérocycles constituant les unités structurales de ligands, de cryptants ou de pharmacophores. Les systèmes aromatiques tels que les indoles,¹ les benzofuranes² sont fréquemment rencontrés et présentent un intérêt biologique certain. Ces systèmes ayant été largement étudiés au cours des dernières décennies, l'enjeu actuel pour le chimiste organicien est d'une part d'élaborer de nouvelles structures et d'autre part d'être capable de fonctionnaliser de manière hautement régiosélective ces composés dans le but de moduler leurs propriétés.

Dans ce contexte, les furopyridines ont attiré l'attention de nombreux chercheurs, tout d'abord en tant qu'isostères pyridiniques des classiques benzofuranes et indoles, puis plus tard, en raison de leur activité biologique potentielle. La formation de dérivés furopyridiniques fonctionnels ayant fait l'objet de nombreuses publications, nous allons dans la première partie de ce manuscrit décrire les différentes voies de synthèse, leurs avantages ainsi que leurs inconvénients. Nous montrerons alors que l'introduction de groupements fonctionnels peut être envisagée avant la formation du bicycle, ce qui limite fortement le choix des groupements greffés, ou après l'étape finale de cyclisation, c'est-à-dire travailler sur le squelette nu.

Le projet qui m'a été confié vise à étendre les possibilités de fonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine en opérant directement sur le cycle nu. Deux types de réactions peuvent être envisagés pour mener à bien ce projet : la C-H activation ou les réactions de lithiation.

La C-H activation correspond à une réaction de couplage particulière. En effet cette dernière n'implique pas de partenaires spécifiques (dérivés halogénés, stannylés, silylés ou autres...) mais une liaison C-H classique.³ La liaison C-H est alors considérée comme un groupe fonctionnel à part entière, rendant les limitations de cette méthode quasi nulles. De

¹ Par exemple : Kochanowska-Karamyan, A. J. ; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.

² Par exemple : Pahari, P. ; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2750-2754.

³ Quelques revues traitant du sujet : a) Alberico, D. ; Scott, M. E. ; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. b) Seregin, I. V. ; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193. c) Ackermann L. ; Vicente, R. ; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826. d) Chen, X. ; Engle, K. M. ; Wang, D.-H. ; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115. e) Bellina, F. ; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310. f) Roger, J. ; Gottumukkala, A. L. ; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20-40. g) Tsurugi, H. ; Yamamoto, K. ; Nagae, H. ; Kaneko, H. ; Mashima, K. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 2331-2343. h) Kapdi, A. R. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 3021-3034.

nombreuses recherches ont été menées sur ce sujet comme en témoigne la littérature.⁴ Cette technique semble très prometteuse mais souffre d'un manque de sélectivité et d'efficacité. Les solutions proposées pour palier ce problème nécessitent souvent l'emploi de catalyseurs coûteux, donc inutilisables d'un point de vue industriel.

Les réactions de lithiations représentent quant à elle une alternative puissante, puisqu'elles permettent d'allier efficacité et régiosélectivité. Les travaux décrits dans ce mémoire se concentrent sur l'élaboration de méthodologies de synthèse mettant en œuvre des séquences inédites de métallation sélective *via* des systèmes basiques lithiés modifiés, issus de la chimie organométallique polaire ainsi que des réactions faisant appel à la chimie organométallique de transition. D'autre part, dans un contexte actuel de « chimie verte », de nouvelles séquences « one-pot » aux avantages indéniables (économie d'atomes, économie de temps et de ressources mais aussi diminution de la quantité de déchets générés au cours des réactions) ont été développées.

⁴ Par exemple : a) Carrër, A. ; Rousselle, P. ; Florent, J.-C. ; Bertounesque, E. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2751-2756. b) Moon, Y. ; Kim, Y. ; Hong, H. ; Hong, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8323-8325. c) Yu, J. ; Jin, Y. ; Zhang, H. ; Yang, X. ; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 16804-16808. d) Saget, T. ; Perez, D. ; Cramer, N. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1354-1357. e) Sirois, J. J. ; Davis, R. ; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 868-871.

Chapitre 1 - Etude bibliographique : la synthèse des furopyridines

I-1) Introduction

De nos jours, la chimie hétérocyclique représente une thématique des plus importantes de la chimie organique, les hétérocycles constituant les unités structurales de nombreux ligands, de cryptants ou de pharmacophores... Parmi les nombreuses familles de molécules biologiquement actives, les bicycles aromatiques fusionnés tels que les indoles,¹ les benzofuranes² sont de plus en plus fréquemment rencontrés. Dans ce contexte général, les furopyridines ont attiré notre attention en tant qu'isostères pyridiniques de ces bicycles.

Résultant de l'association d'un cycle furane π -excédentaire et d'un cycle pyridine π -déficient, les furopyridines présentent, *a priori*, une réactivité particulière. Six isomères peuvent être identifiés, chacun se différenciant d'un autre par la position relative des deux hétéroatomes (Figure 1)

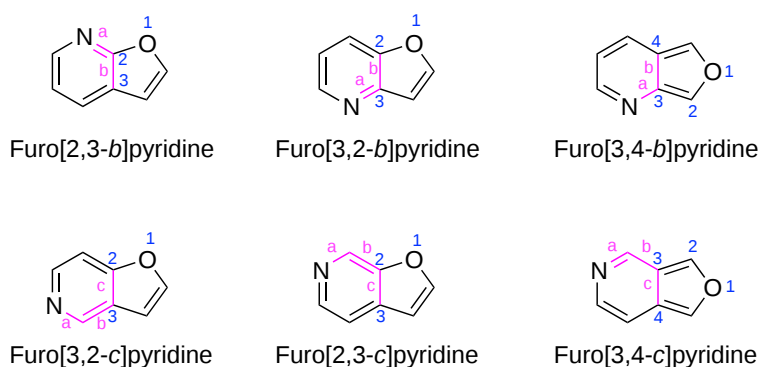


Figure 1 : Les six isomères de furopyridines

En 1997, Shiotani, l'un des premiers chercheurs à s'intéresser aux furopyridines, publie une revue consacrée à la synthèse et à la réactivité de ces hétérocycles fusionnés.⁵ Ces bicycles particuliers sont aujourd'hui bien connus, puisqu'ils ont fait l'objet de plusieurs études, et présentent un intérêt pharmaceutique certain. En effet, les dérivés furopyridiniques sont par exemple utilisés dans le traitement de désordres cognitifs, de certaines maladies auto-immunes, de l'asthme ou plus classiquement comme antibactérien.^{6,11,14b-c,18,22,22,31,39,43c}

⁵ Shiotani S. *Heterocycles* **1997**, 45, 975-1011.

⁶ Par exemple : a) Fokialakis, N. ; Magiatis, P. ; Aligiannis, N. ; Mitaku, S. ; Tillequin, F. ; Sévenet, T. *Phytochemistry* **2001**, 57, 593-596. b) Fukuda, T. ; Yamaguchi, Y. ; Masuma, R. ; Tomoda, H. ; Omura, S. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 309-314. c) Surman, M. D. ; Freeman, E. E. ; Grabowski, J. F. ; Hadden, M. ; Henderson, A. J. ; Jiang, G. ; Jiang, X. M. ; Luche, M. ; Khmel'nitsky, Y. ; Vickers, S. ; Viggers, J. ; Cheetham, S. ; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7015-7019.

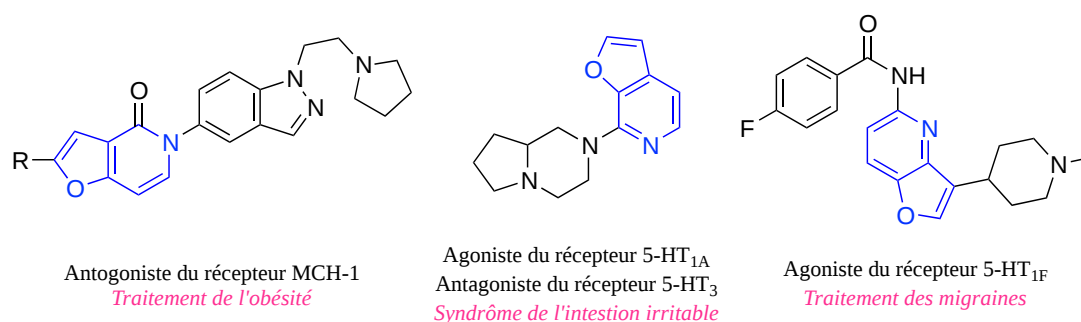


Figure 2 : Exemples de dérivés furopyridiniques possédant une activité biologique

Cette étude bibliographique a pour but de présenter les méthodes récentes ou innovantes conduisant à l'obtention de dérivés furopyridiniques, décrites depuis 1997.

A la lecture de la littérature, trois stratégies principales peuvent être identifiées :

- (i) la synthèse du cycle furane à partir d'une pyridine substituée

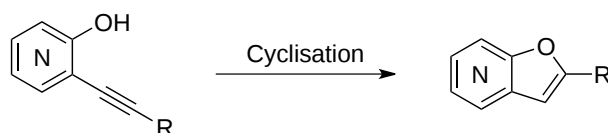


Schéma 1 : Première stratégie de synthèse de furopyridines

- (ii) la synthèse du cycle pyridine à partir d'un furane substitué

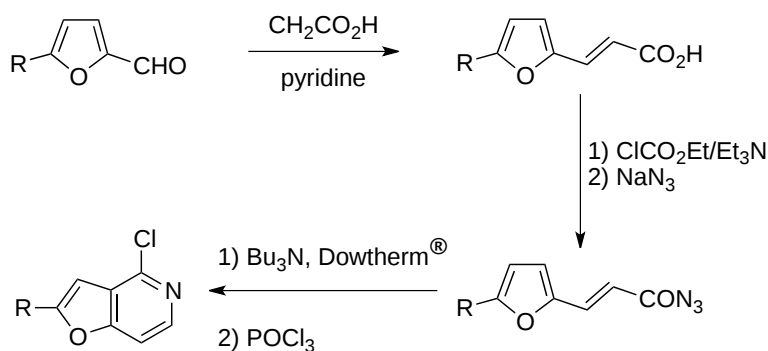


Schéma 2 : Synthèse de furopyridines à partir de 2-furaldéhydes

- (iii) la formation simultanée des deux cycles.

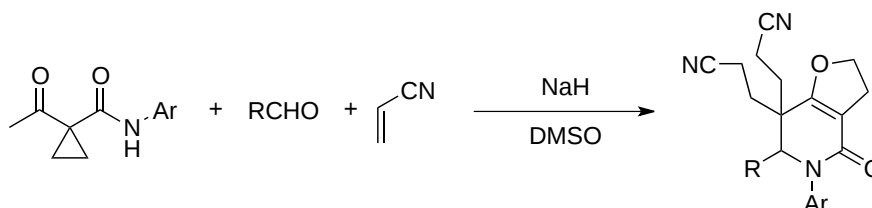


Schéma 3 : Exemple de synthèse impliquant la formation des deux cycles

I-2) Synthèse du cycle furane à partir d'une pyridine substituée

Cette stratégie est la plus communément mise en œuvre ; nous avons donc choisi de classer ces réactions en trois catégories faisant intervenir :

- une cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire : attaque d'un atome d'oxygène sur un groupement acétylénique, attaque d'un carbanion sur un groupement nitrile ou carbonyle ou bien, selon une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire (S_NAr) sur le cycle pyridinique (Schéma 4) ;

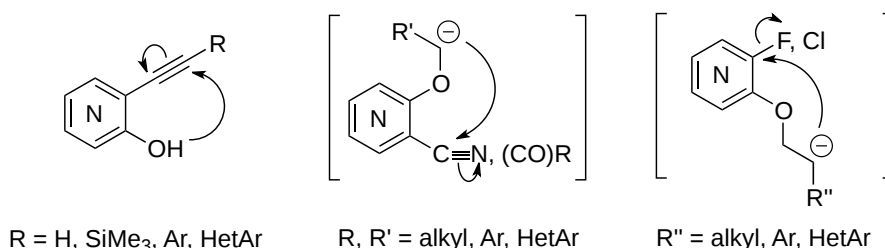


Schéma 4 : Exemples de cyclisations par attaque nucléophile intramoléculaire

- une cyclisation par couplage intramoléculaire de Heck (Schéma 5) ;

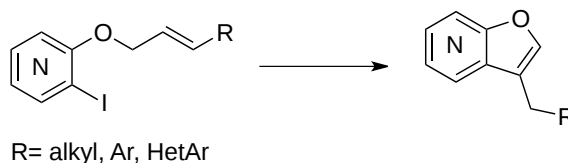


Schéma 5 : Exemples de cyclisation par couplage intramoléculaire de Heck

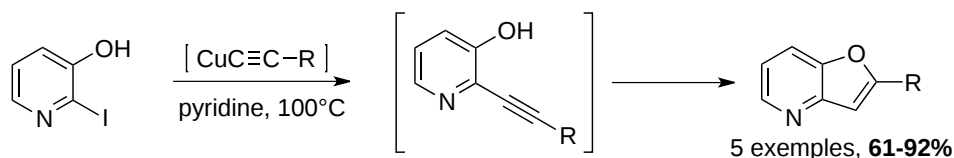
- d'autres réactions de cyclisations (insertion C-H aromatique de composés carbéniques, réactions de Diels-Alder, hétéro Diels-Alder ou encore cyclisation radicalaire).

I-2-1) Cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire

A) Cyclisation par attaque nucléophile d'un atome d'oxygène sur un groupement acétylénique

Les premiers balbutiements de cette stratégie datent de 1968. A cette époque, Mladenovic et Castro proposent une méthode de synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines par réaction entre la 3-hydroxy-2-iodopyridine et un cuprate d'alcyne (variante intramoléculaire de la réaction de Castro-Stephens), suivie par la cyclisation spontanée de l'intermédiaire en présence de cuivre (Schéma 6).⁷

⁷ Mladenovic, S. A. ; Castro, C. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 5, 227-230.

Schéma 6 : Synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines

De nombreux chercheurs se sont ensuite inspirés de cette technique pour mettre au point de nouvelles synthèses plus efficaces. Le cuivre est alors progressivement passé du rang de catalyseur unique (méthode de Castro), à celui de co-catalyseur en présence de palladium (couplage de Sonogashira). De nos jours l'utilisation de cuivre n'est plus systématique, la seule présence de palladium permet en général d'activer la triple liaison et donc d'induire la cyclisation. Au regard de la littérature, la cyclisation impliquant un dérivé acétylénique portant un substituant nucléophile est la plus fréquente pour la synthèse de furopyridines.

Après une analyse détaillée des synthèses proposées, deux stratégies se distinguent :

- une séquence pas à pas, dont la première étape est l'introduction d'un motif alcyne sur le noyau pyridinique grâce à un couplage de Sonogashira. La seconde étape correspond à la cyclisation, possible après activation de la triple liaison ainsi formée par du cuivre, du palladium...
- une procédure « one-pot » dans laquelle une cyclisation spontanée est réalisée sans isolement de l'intermédiaire issu du couplage de Sonogashira.

Quelles que soient les stratégies mises en œuvre, les dérivés préparés peuvent être nus ou substitués sur la partie furanique en fonction de la nature de l'alcyne et des conditions réactionnelles. En effet, si l'alcyne engagé porte un groupement fonctionnel (par ex : SiMe₃, Ph, Bn...) la cyclisation, réalisée dans un solvant protique, conduit à un produit porteur de ce même groupement sur la position C-2, c'est-à-dire en α de l'atome d'oxygène (Schéma 7, voie A). En revanche, si la réaction est réalisée en milieu aprotique, l'intermédiaire formé peut être piégé par un électrophile et conduire à un dérivé bi-fonctionnalisé en positions C-2 et C-3 (Schéma 7, voie B). Il faut souligner qu'en présence d'un solvant protique, la reprotonation de l'intermédiaire est en compétition avec le piégeage électrophile, un mélange de produits mono- et bi-fonctionnalisés peut donc être obtenu à l'issue de la réaction.

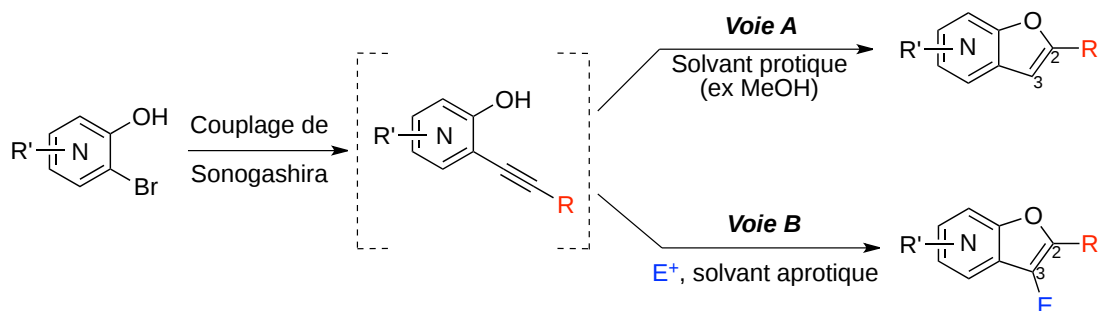


Schéma 7 : Stratégies mises en œuvre

La cyclisation électrophile permet donc d'introduire un substituant durant l'étape finale de cyclisation, et non pas au moment du couplage de Sonogashira par l'intermédiaire de l'alcyne, offrant ainsi un plus large choix de fonctionnalités. Ce processus a été appliqué par de nombreuses équipes de recherche, comme en témoigne la littérature.⁸

Une limitation de ces deux voies de synthèse réside dans la modulation du substituant porté par l'alcyne. Pour contourner ce problème, Arcadi et coll. proposent en 2002⁹ une séquence faisant intervenir deux couplages de Sonogashira : le premier met en jeu une 3-acétoxy-2-halogénopyridine et le triméthylsilylacétylène commercial, et conduit après déprotection simultanée des fonctions acétyle et triméthylsilyle par le fluorure de potassium, au 2-éthynylpyridin-3-ol. Un second couplage de Sonogashira est ensuite réalisé pour introduire une nouvelle fonctionnalité sur l'alcyne *via* le dérivé halogéné engagé, avant l'étape finale de cyclisation (Schéma 8).

⁸ Par exemple : a) Arcadi, A. ; Cacchi, S. ; Di Giuseppe, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409-2412. b) Yue, D. ; Yao, T. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296. c) Aillaud, I. ; Bossharth, E. ; Conreaux, D. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1113-1116. d) Bossharth, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 614-616. e) Cho, C.-H. ; Neuenswander, B. ; Lushington, G. H. ; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941-947. f) Delaunay, T. ; Conreaux, D. ; Bossharth, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Synthesis*, **2010**, *10*, 1741-1744.

⁹ Arcadi A. ; Cacchi, S. ; Di Giuseppe, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. *Synlett* **2002**, *3*, 453-457.

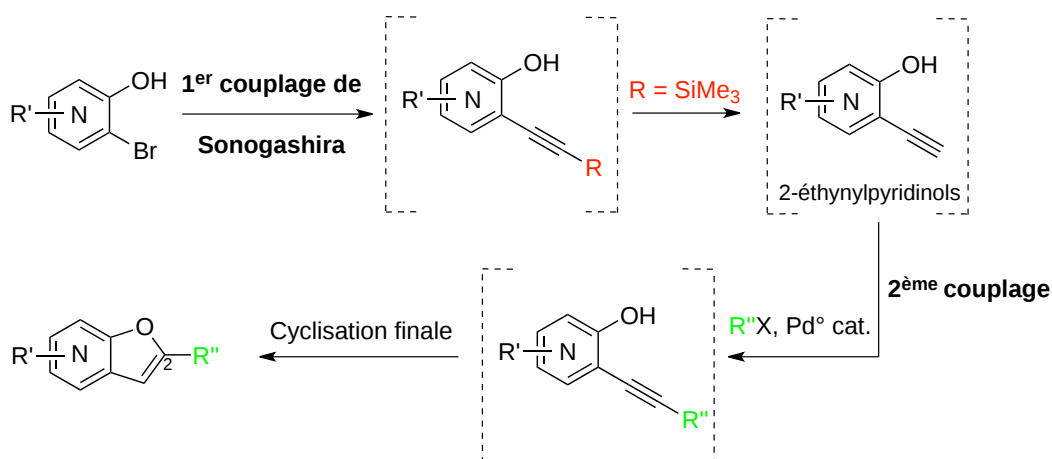


Schéma 8 : Schéma général de la stratégie développée par Arcadi

La cyclisation par attaque nucléophile d'un oxygène sur un groupement acétylénique étant très largement développée dans la littérature,^{8f, 10-13} nous avons choisi d'en présenter quelques exemples, détaillés ci-dessous.

a) Procédure en deux étapes nécessitant une activation

En 1998, Morris et coll. développent une synthèse efficace de deux dérivés de la furo[2,3-c]pyridine (PNU-142721 et PNU-109886), potentiellement actifs contre le virus HIV-1.¹¹ Les 4-alcynyl-pyridin-3-ols sont obtenus avec de bons rendements (80%) grâce un couplage classique de Sonogashira entre un dérivé pyridinique iodé et le triméthylsilylacétylène. La cyclisation ainsi que la déprotection simultanée du motif silylé sont obtenues après activation de la triple liaison en présence de cuivre (Schéma 9).

¹⁰ a) Wishka, D. G. ; Walker, D. P. ; Yates, K. M. ; Reitz, S. C. ; Jia, S. ; Myers, J. K. ; Olson, K. L. ; Jacobsen, E. J. ; Wolfe, M. L. ; Groppi, V. E. ; Hanchar, A. J. ; Thornburgh, B. A. ; Cortes-Burgos, L. A. ; Wong, E. H. F. ; Staton, B. A. ; Raub, T. J. ; Higdon, N. R. ; Wall, T. M. ; Hurst, R. S. ; Walters, R. R. ; Hoffmann, W. E. ; Hajos, M. ; Franklin, S. ; Carey, G. ; Gold, L. H. ; Cook, K. K. ; Sands, S. B. ; Zhao, S. X. ; Soglia, J. R. ; Kalgutkar, A. S. ; Arneric, S. P. ; Rogers, B. N. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4425-4436. b) Lechel, T. ; Dash, J. ; Brüdgam, I. ; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647-3655.

¹¹ a) Wishka, D. G. ; Graber, D. R. ; Seest, E. P. ; Dolak, L. A. ; Han, F. ; Watt, W. ; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7851-7859. b) Wishka, D. G. ; Graber, D. R. ; Kopta, L. A. ; Olmsted, R. A. ; Friis, J. M. ; Hosley, J. D. ; Adams, W. J. ; Seest, E. P. ; Castle, T. M. ; Dolak, L. A. ; Keiser, B. J. ; Yagi, Y. ; Jeganathan, A. ; Schlachter, S. T. ; Murphy, M. J. ; Cleek, G. J. ; Nugent, R. A. ; Poppe, S. M. ; Swaney, S. M. ; Han, F. ; Watt, W. ; White, W. L. ; Poel, T.-J. ; Thomas, R. C. ; Voorman, R. L. ; Stefanski, K. J. ; Stehle, R. G. ; Tarpley, W. G. ; Morris, J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1357-1360.

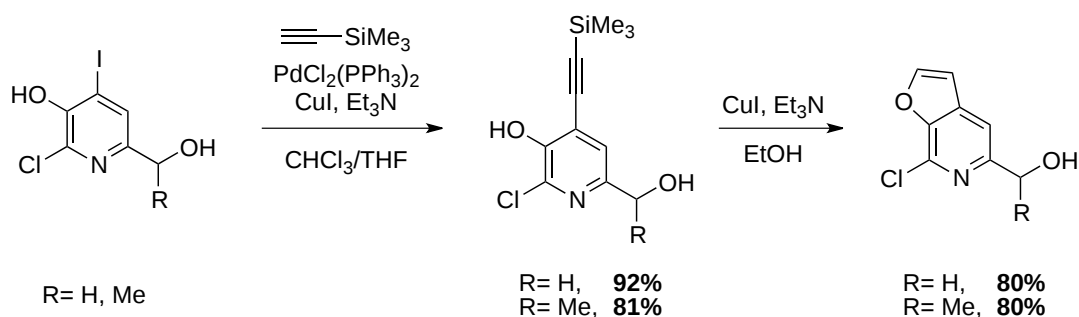


Schéma 9 : Synthèse de furopyridines développées par Morris et coll.

En 2003, une nouvelle voie de synthèse est proposée par Park dans laquelle la cyclisation est obtenue par photolyse du 1-(3-hydroxy-2-pyridyl)-2-(pentaméthyl-disilanyl)éthyne.¹² Il faut cependant noter qu'en fonction du solvant utilisé, la cyclisation conduit à l'obtention de composés différents, parmi lesquels des furopyridines avec des rendements faibles (3-20%).

C'est en 2004 qu'Alvarez et Albericio adaptent pour la première fois la séquence de formation du cycle furane par cyclisation d'hydroxy-pyridylacétylènes sur support solide (Schéma 10).¹³ La synthèse sur support solide est une technique qui peut facilement être automatisée, ce qui est intéressant lorsque le produit désiré doit être produit en grosses quantités. De plus, elle permet de gagner du temps dans la mesure où aucun intermédiaire n'est purifié.

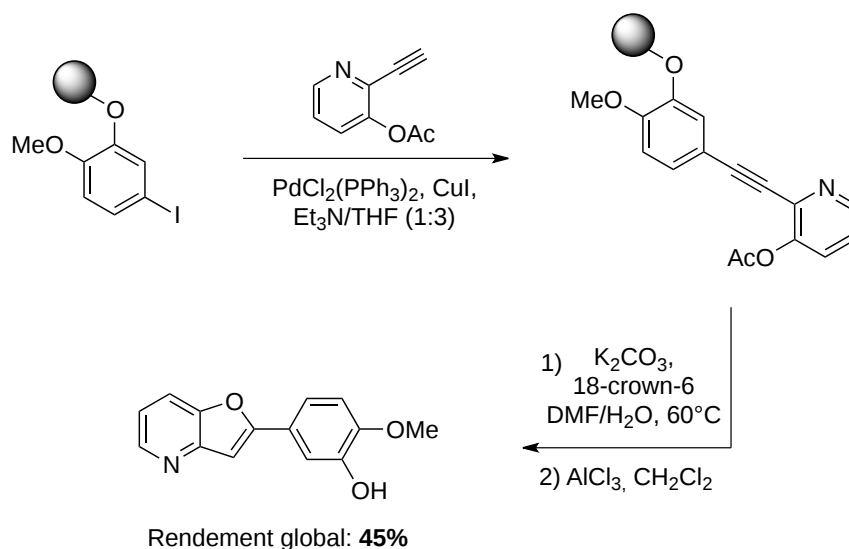


Schéma 10 : Synthèse de furopyridines sur support solide

¹² Park, S. K. ; Baek, D. J. *J. Photochem. Photobiol.* **2003**, 157, 15-22.

¹³ Cironi, P. ; Tulla-Puche, J. ; Barany, G. ; Albericio, F. ; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1405-1408.

Six ans plus tard, Monteiro et Balme développent une voie d'accès à divers squelettes furopyridiniques, à partir d'alkynylpyridones activées dans un mélange $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ à 80°C . Le point original de cette séquence réside dans le rôle de la triéthylamine, utilisée comme co-solvant, puisque les auteurs ont démontré qu'elle est à l'origine de la déméthylation, induisant donc la cyclisation (Schéma 11).

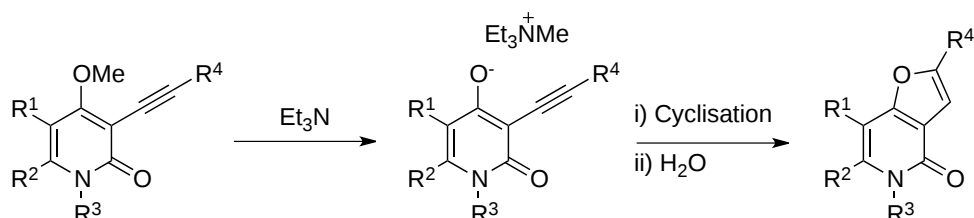


Schéma 11 : Déméthylation du groupement méthoxy par Et_3N

Cette méthode présente l'avantage d'être peu coûteuse et de n'utiliser aucun métal, mais nécessite toutefois des temps de réaction relativement longs (6 jours). Une amélioration a été apportée au procédé par chauffage sous micro-ondes, ce qui a permis de réduire à 1,5h le temps de réaction (Schéma 12).^{8f}

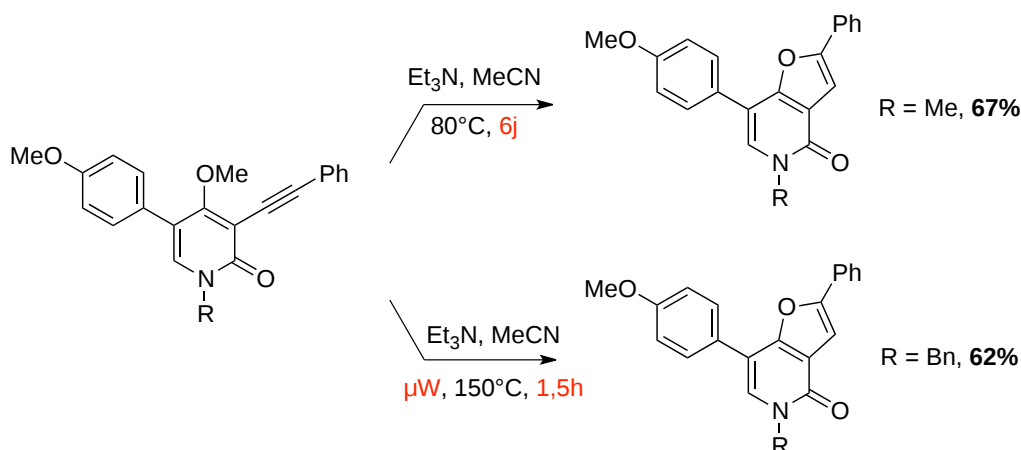


Schéma 12 : Activation d'alkynylpyridones en présence de Et_3N

b) Procédure « one-pot » impliquant une cyclisation spontanée

Au cours de leurs recherches, Mladenovic et Castro ont mis en évidence que les 2-alkynyl-3-pyridinols, obtenus par addition d'un acétylure de cuivre sur la 2-iodo-3-hydroxypyridine à 100°C , ne sont pas stables et cyclisent spontanément en furopyridines.⁷ Par

la suite, cette caractéristique a donc été largement mise à profit pour la synthèse de furopyridines, comme en témoigne la littérature.^{14,15,17-19}

Dans ce contexte, Fort et coll. mettent au point une séquence efficace permettant l'accès aux furo[3,2-*b*] et [2,3-*c*]pyridines non substituées qui combine un couplage de Sonogashira suivi de la déprotection simultanée des groupements silylé et acétylé.¹⁵ Cette méthode présente l'avantage de conduire à l'hétérocycle nu avec un excellent rendement comparé aux méthodes antérieures (Schéma 13).¹⁶

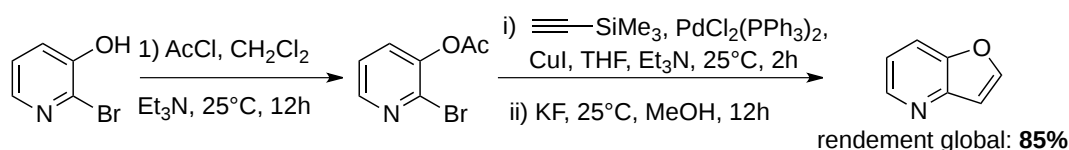


Schéma 13 : Synthèse de la furo[3,2-*b*]pyridine

Balme et coll. ont également synthétisé plusieurs dérivés de furo[2,3-*b*]pyridones à partir de 4-alkoxy-3-iodo-2-pyridones avec des rendements allant de 29 à 93%.¹⁷ Cette séquence combine deux procédés pallado-catalysés, à savoir un couplage de Sonogashira pour insérer un motif alcyne sur le substrat iodo hétéroaromatique, puis une cyclisation en présence de Pd⁰, préalablement obtenu par réduction de PdCl₂(PPh₃)₂ par *n*-BuLi dans le THF.

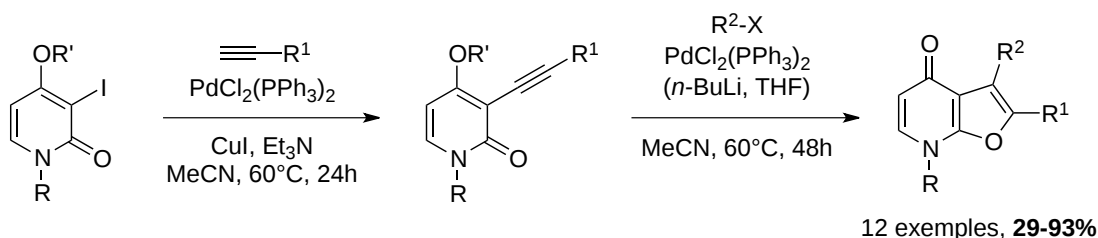


Schéma 14 : Travaux de Balme et coll. sur les 4-alkoxy-3-iodo-2-pyridones

¹⁴ a) Malamas, M. S. ; Sredy, J. ; Moxham, C. ; Katz, A. ; Xu, W. ; McDevitt, R. ; Adebayo, F. O. ; Sawicki, D. R. ; Seestaller, L. ; Sullivan, D. ; Taylor, J. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1293-1310. b) Cheng, Y. ; Zhang, F. ; Rano, T. A. ; Lu, Z. ; Schleif, W. A. ; Gabryelski, L. ; Olsen, D. B. ; Stahlhut, M. ; Rutkowski, C. A. ; Lin, J. H. ; Jin, L. ; Emini, E. A. ; Chapman, K. T. ; Tata, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2419-2422. c) Duffy, J. L. ; Kevin, N. J. ; Kirk, B. A. ; Chapman, K. T. ; Schleif, W. A. ; Olsen, D. B. ; Stahlhut, M. ; Rutkowski, C. A. ; Kuo, L. C. ; Jin, L. ; Lin, J. H. ; Emini, E. A. ; Tata, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2423-2426. d) Sorensen, U. S. ; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2697-2703. e) Conreaux, D. ; Belot, S. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8619-8622. f) Conreaux, D. ; Delaunay, T. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3299-3301.

¹⁵ Chartoire, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10867-10873.

¹⁶ a) Gronowitz, S. ; Westerlund, C. ; Hörnfeldt, A.-B. *Acta. Chem. Scand. Ser. B* **1975**, 29, 233-238. b) Hickson, C. L. ; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464-465. c) Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1207-1209. d) Morita, H. ; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 549-552. e) Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 665-668.

¹⁷ Bosshart, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2441-2444.

Cette même méthode a été utilisée par Martin et coll. quatre ans plus tard pour la synthèse de diverses 2,3-diarylfuro[2,3-*b*]pyridines-4-amines dans le but d'élaborer un inhibiteur sélectif des Lck (lymphocyte-specific kinase).¹⁸

En 2010, Manabe et Wang expérimentent un nouveau catalyseur composé de palladium et d'hydroxy-terphénylphosphine pour la synthèse de benzofuranes à partir de 2-chlorophénols et d'alcynes vrais.¹⁹ Un exemple est également appliqué pour la synthèse d'une furopyridine à partir de la 2-chloro-3-hydroxypyridine. L'avantage de ce catalyseur particulier est de pouvoir engager des substrats chlorés dans la réaction de couplage, pourtant moins réactifs que leurs homologues bromés ou iodés, et d'obtenir de très bons rendements.

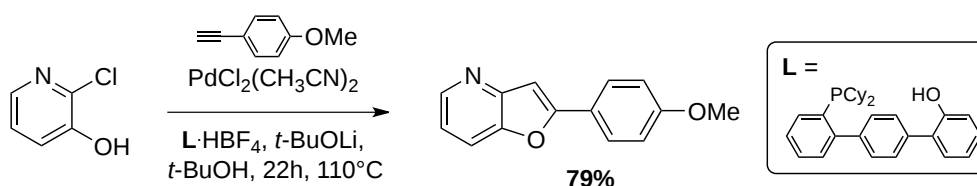


Schéma 15 : Synthèse de furopyridines à partir de 2-chloropyridines

B) Formation d'une liaison C-C par attaque d'un carbanion sur un électrophile carboné (nitrile, carbonyle, alcyne)

Certaines voies de synthèse se distinguent par leur originalité, comme les travaux menés par Maddaluno et Le Strat en 2002 qui conduisent à l'obtention d'un dérivé de la furo[3,2-*b*]pyridine substituée sur la position C-3 par un groupement vinylique activé.²⁰ La séquence décrite est une cyclisation 5-exo-dig impliquant un acétal propargylique. La première étape de cette cyclisation est un échange I/Li par action de *n*-BuLi sur le dérivé acétylénique iodé. Le lithien issu de cette métallation s'additionne ensuite sur la triple liaison. Après perte de EtOLi et le réarrangement de l'allène exocyclique ainsi formé, l'alcène de configuration *E* est alors majoritairement isolé et peut être engagé par la suite dans une réaction de cycloaddition de Diels-Alder.²¹

¹⁸ Martin, M. W. ; Newcomb, J. ; Nunes, J. J. ; Bemis, J. E. ; McGowan, D. C. ; White, R. D. ; Buchanan, J. L. ; DiMauro, E. F. ; Boucher, C. ; Faust, T. ; Hsieh, F. ; Huang, X. ; Lee, J. H. ; Schneider, S. ; Turci, S. M. ; Zhu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2299-2304.

¹⁹ Wang, J.-R. ; Manabe, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5340-5342.

²⁰ Le Strat, F. ; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2791-2793.

²¹ Le Strat, F. ; Vallette, H. ; Toupet, L. ; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296-5305.

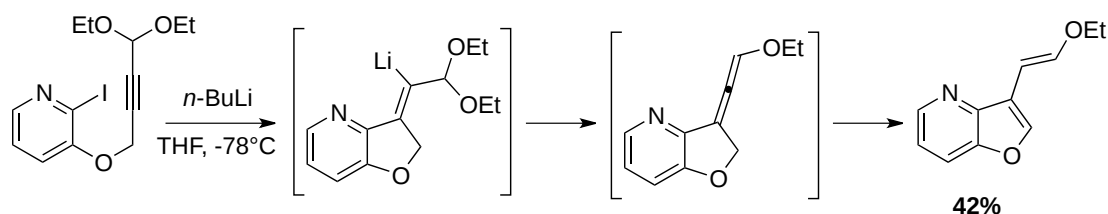


Schéma 16 : Cyclisation 5-exo-dig d'acétals propargyliques

Dans leurs recherches visant à trouver de nouveaux traitements potentiels contre le VIH, Zhuang et coll. ont synthétisé divers hétérocycles fusionnés fonctionnalisés.²² Un dérivé de la furo[3,2-*b*]pyridine substituée sur les positions C-2 et C-3 est alors isolé à partir du méthyl 3-hydroxypicolinate et de la 1-(3-benzylphényl)éthanone. La première étape est une bromation en position alpha de la cétone, permettant ensuite la substitution nucléophile de cette dernière par une hydroxypyridine. L'ajout de diisopropylamidure de lithium (LiDA) dans le milieu initie la dernière étape de cyclisation en induisant une déprotonation de l'intermédiaire formé.

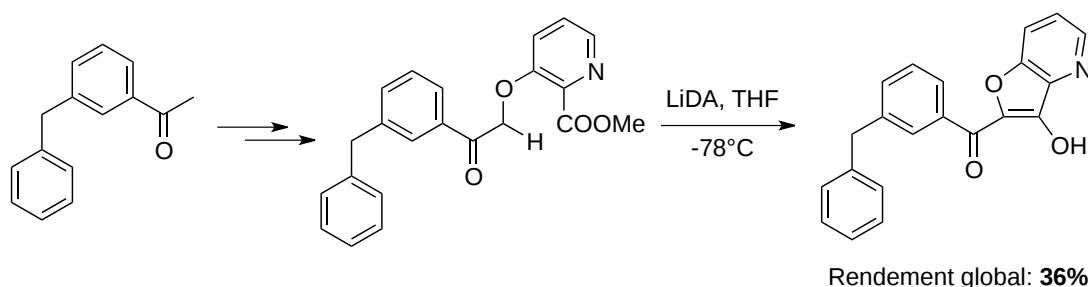


Schéma 17 : Exemple rapporté par Zhuang et coll.

La formation du squelette furopyridinique est également possible par simple *O*-alkylation de pyridones ou d'hydroxypyridines.²³ Le produit issu de cette alkylation est ensuite déprotoné par une base (par exemple : NaH, EtONa, ou encore Cs₂CO₃) et cyclise spontanément. A titre d'exemple, cette stratégie a été employée par Kaigorodova et al. pour

²² Zhuang, L. ; Wai, J. S. ; Embrey, M. W. ; Fisher, T. E. ; Egbertson, M. S. ; Payne, L. S. ; Guare Jr, J. P. ; Vacca, J. P. ; Hazuda, D. J. ; Felock, P. J. ; Wolfe, A. L. ; Stillmock, K. A. ; Witmer, M. V. ; Moyer, G. ; Schleif, W. A. ; Gabryelski, L. J. ; Leonard, Y. M. ; Lynch Jr, J. J. ; Michelson, S. R. ; Young, S. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453-456.

²³ Par exemple : a) Dabaeva, V. V. ; Bagdasaryan, M. R. ; Noravanyan, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1333-1335. b) Rodriguez, A. L. ; Williams, R. ; Zhou, Y. ; Lindsley, S. R. ; Le, U. ; Grier, M. D. ; Weaver, C. D. ; Conn, P. J. ; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3209-3213. c) Shah, H. C. ; Shah, V. H. ; Desai, N. D. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3126-3140. d) Debenham, J. S. ; Madsen-Duggan, C. B. ; Toupence, R. B. ; Walsh, T. F. ; Wang, J. ; Tong, X. ; Kumar, S. ; Lao, J. ; Fong, T. M. ; Xiao, J. C. ; Huang, C. R.-R. C. ; Shen, C.-P. ; Feng, Y. ; Marsh, D. J. ; Stribling, D. S. ; Shearman, L.P. ; Strack, A. M. ; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1448-1452. e) Salem, M. S. ; Sakr, S. I. ; El-Senousy, W. M. ; Madkour, H. M. F. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 766-773. f) Brétéché, A. ; Marchand, P. ; Nourrisson, M.-R. ; De Nanteuil, G. ; Duflos, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4490-4494. g) Loidreau, Y. ; Marchand, P. ; Dubouilh-Benard, C. ; Nourrisson, M.-R. ; Duflos, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 944-947.

la synthèse de deux furo[2,3-*b*]pyridines.²⁴ Le composé isolé est le produit d'une isomérisation de Thorpe-Ziegler.

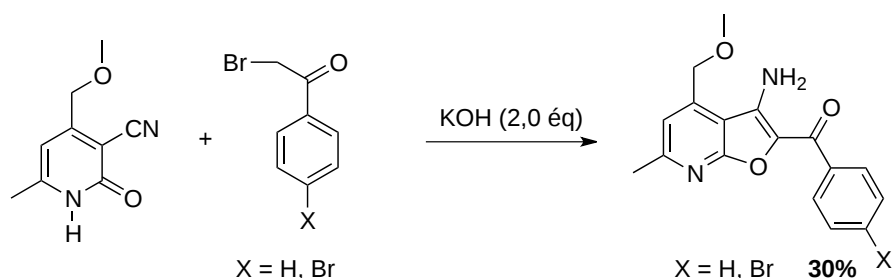


Schéma 18 : Synthèse de furopyridines par O-alkylation d'une pyridone

Enfin, une autre méthode de synthèse de dérivés de furopyridines a également été développée à partir de la 2-chloro-3-cyanopyridine.²⁵ Il s'agit d'une réaction de S_NAr réalisée en présence de glycolate d'éthyle pour conduire après déprotonation et cyclisation à l'hétérocycle fusionné attendu avec des rendements de l'ordre de 50%.

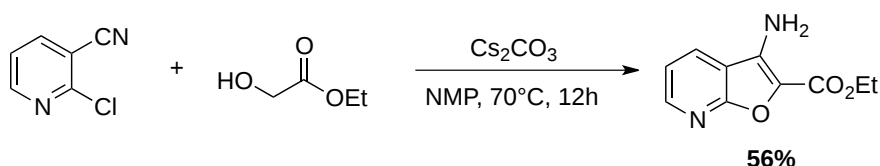


Schéma 19 : Formation de furopyridines à partir de la 2-chloro-3-cyanopyridine

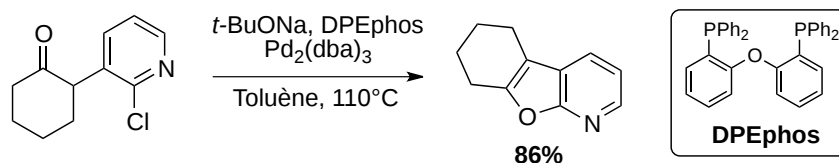
C) Cyclisation par S_NAr sur le cycle pyridinique

Plusieurs équipes de recherche ont synthétisé le noyau furopyridinique à partir de chloro- ou de bromopyridines portant une fonction cétone énolisable en position α de l'halogène.²⁶⁻²⁹ L'ajout d'une base et d'un catalyseur (cuivre ou palladium) induit la cyclisation par simple attaque intramoléculaire de l'énolate sur la pyridine. Un exemple détaillant cette stratégie est décrit dans le schéma 20.

²⁴ Kaigorodova, E. A. ; Vasilin, V. K. ; Sidorova, E. A. ; Zavodnik, V. E. ; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1442-1453.

²⁵ Par exemple : a) Hayakawa, M. ; Kaizawa, H. ; Moritomo, H. ; Koizumi, T. ; Ohishi, T. ; Yamano, M. ; Okada, M. ; Ohta, M. ; Tsukamoto, S.-I. ; Raynaud, F. I. ; Workman, P. ; Waterfield, M. D. ; Parker, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2438-2442. b) Cailly, T. ; Lemaître, S. ; Fabis, F. ; Rault, S. *Synthesis* **2007**, *20*, 3247-3251. c) Wu, Z. ; Robinson, R. G. ; Fu, S. ; Barnett, S. F. ; Defeo-Jones, D. ; Jones, R. E. ; Kral, A. M. ; Huber, H. E. ; Kohl, N. E. ; Hartman, G. D. ; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2211-2214.

²⁶ Par exemple : a) Willis, M. C. ; Taylor, D. ; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755-4757. b) Chen, C.-Y. ; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6964-6967. c) Willis, M. C. ; Taylor, D. ; Gillmore, A. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11513-11520. d) Tadd, A. C. ; Fielding, M. R. ; Willis, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7578-7581. e) Ackermann, L. ; Kaspar, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149-6153.

Schéma 20 : Un exemple de cyclisation par S_NAr sur le cycle pyridinique

En 2010, Comins et Ondachi expérimentent une séquence de synthèse d'hétérocycles fusionnés à partir de la (S)-nicotine.²⁷ Leur stratégie se compose d'un couplage de Suzuki entre un dérivé dihalogéné de la nicotine et l'ester 2-hydroxyphénylboronique suivi d'une cyclisation par S_NAr pour conduire au dérivé furopyridinique désiré avec un rendement de 75%.

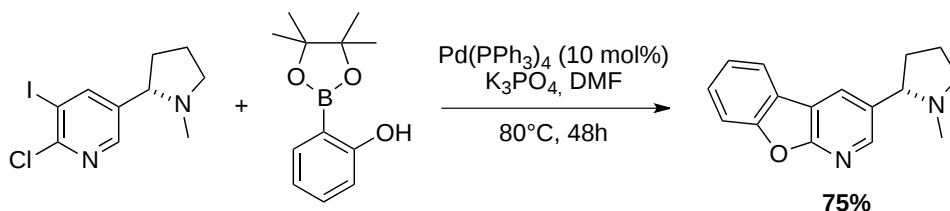


Schéma 21 : Synthèse de furopyridines à partir de la (S)-nicotine

La même année, Sandford et coll. proposent une méthode de synthèse de furo[2,3-*b*]pyridines pentasubstituées à partir de la tétrafluoro-4-cyanopyridine.²⁸ Ce substrat, fortement électrophile, est mélangé à un dérivé 1,3-dicarbonylé en présence d'hydruure de sodium dans le THF. Le dérivé furopyridinique ainsi formé est isolé avec un rendement moyen (31 à 59%). Il faut souligner que l'avantage de cette méthode est l'obtention d'une furopyridine pentasubstituée en « one-pot ». Cette méthode a récemment été reprise par Ranjbar-Karimi et coll. pour la synthèse de dérivés de furo[3,2-*b*]pyridines.²⁹

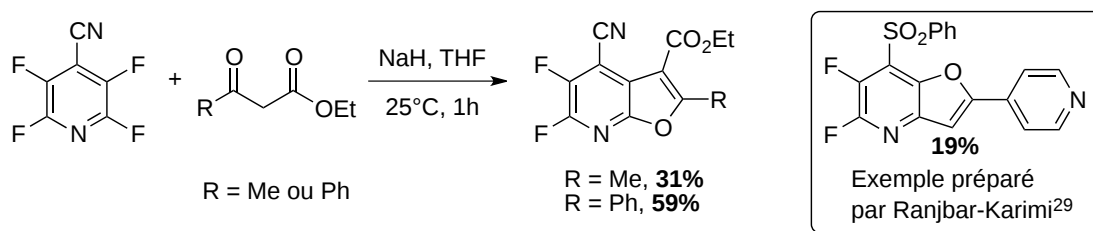


Schéma 22 : Synthèse de furopyridines à partir de pyridines polyfluorées

²⁷ Ondachi, P. W. ; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1706-1716.

²⁸ Cartwright, M. W. ; Parks, E. L. ; Pattison, G. ; Slater, R. ; Sandford, G. ; Wilson, I. ; Yufit, D. S. ; Howard, J. A. K. ; Christopher, J. A. ; Miller, D. D. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3222-3227.

²⁹ Ranjbar-Karimi, R. ; Heidari, E. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 154, 47-52.

I-2-2) Cyclisation par couplage de Heck intramoléculaire

Bien que représentant potentiellement une méthode alternative intéressante pour la synthèse de furopyridines, le couplage de Heck n'a été que très peu employé. En 1998, Morris et coll. reportent la synthèse du PNU-109886, potentiellement actif contre le virus HIV-1.^{11a} Dans l'une des stratégies envisagées, la cyclisation est réalisée par couplage intramoléculaire de Heck, selon les conditions décrites par Larock,³⁰ c'est-à-dire, en présence d'acétate de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), de formiate de sodium, de carbonate de sodium et de chlorure de tétra-*n*-butyle ammonium dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) à 60°C. Le dérivé furopyridinique est alors isolé avec un rendement faible de 29%.

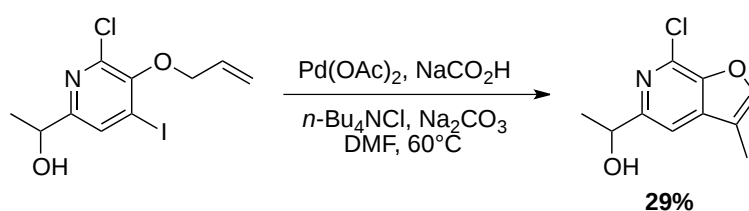


Schéma 23 : Stratégie de Larock pour la synthèse de furopyridines

Les travaux de Larock ont ensuite été repris par d'autres équipes de recherche pour la synthèse de dérivés de furopyridines.³¹

Grigg et coll. ont montré qu'un processus de type Heck appliqué à des allènes pyridiniques permet également l'obtention de bicycles fusionnés, et notamment d'un dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine.³²

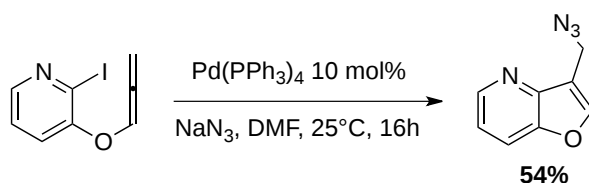


Schéma 24 : Synthèse de furopyridines à partir d'allènes pyridiniques

I-2-3) Autres réactions de cyclisation

En 1998, Kitamura et coll. proposent une séquence originale de synthèse de furopyridines par insertion C-H aromatique de composés carbéniques.³³ Ces derniers sont

³⁰ Larock, R. C. ; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4687-4690.

³¹ a) Cho, S. Y. ; Kang, S. K. ; Kim, S. S. ; Cheon, H. G. ; Choi, J.-K. ; Yum, E. K. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2001**, 22, 1217-1223. b) Mathes, B. M. ; Filla, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 725-728. c) Mathes, B. M. ; Hudziak, K. J. ; Schaus, J. M. ; Xu, Y.-C. ; Nelson, D. L. ; Wainscott, D. B. ; Nutter, S. E. ; Gough, W. H. ; Branche, T. A. ; Zgombick, J. M. ; Filla, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 167-170.

³² Gardiner, M. ; Grigg, R. ; Kordes, M. ; Sridharan, V. ; Vicker, N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7729-7735.

³³ Kitamura, T. ; Tsuda, K. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5375-5376.

générés *in situ* par addition d'un alcoolate de potassium sur des dérivés acétyléniques d'iode hypervalent (Schéma 25).

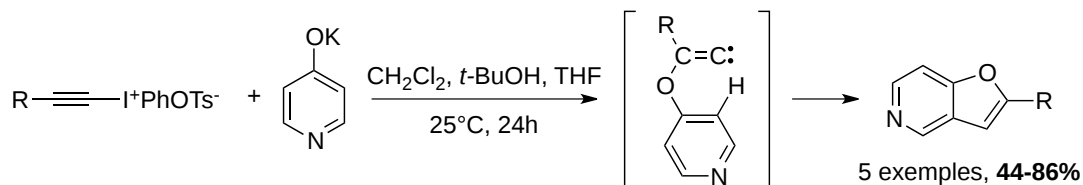


Schéma 25 : Insertion C-H aromatique de dérivés carbéniques

Cette méthode a inspiré d'autres chercheurs, comme l'équipe de Carroll, qui a étudié la réactivité de ces sels d'iode hypervalent et mis au point une séquence permettant de synthétiser huit furo[3,2-c]pyridines diversement substituées avec des rendements allant de 40 à 64%.³⁴

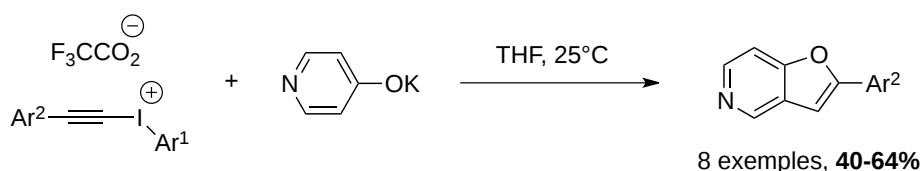
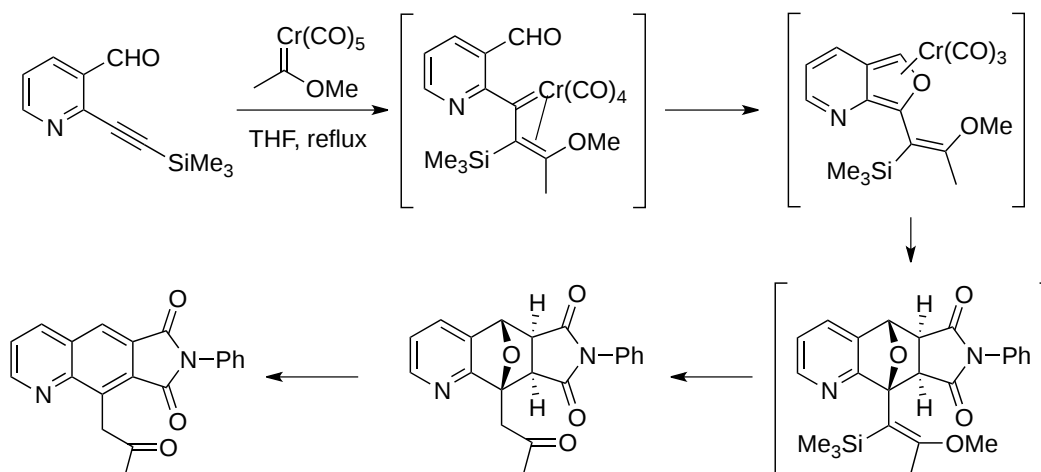


Schéma 26 : Travaux de Carroll et coll.

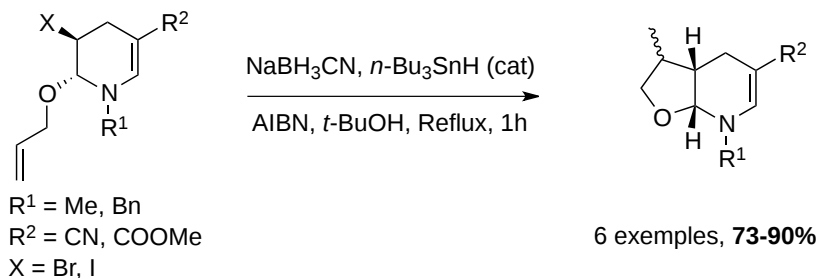
En 2007, Ghorai et coll. développent une réaction particulière consistant en la formation d'une furo[3,4-b]pyridine suivie d'une réaction de Diels-Alder.³⁵ Cet isomère étant instable, il apparaît dans cette séquence comme un intermédiaire non isolé, issu d'un couplage entre un carbène de Fischer (ici un complexe carbène/Cr) et une 2-alcynyl-3-pyridine. Ce produit est ensuite directement engagé dans une réaction de Diels-Alder pour conduire après hydrolyse acide à un dérivé de la quinoléine.

³⁴ Dixon, L. I. ; Carroll ; M. A. ; Gregson, T. J. ; Ellames, G. J. ; Harrington, R. W. ; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2334-2345.

³⁵ a) Jana, G. P. ; Ghorai, B. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12015-12025. b) Mukherjee, S. ; Jana, G. P. ; Ghorai, B. K. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 4100-4106.

Schéma 27 : Séquence impliquant une furo[3,4-*b*]pyridine comme intermédiaire clé

La cyclisation radicalaire est elle aussi, une voie d'accès possible pour la synthèse de bicycles, et plus particulièrement d'hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridines.³⁶ Ainsi, six dérivés ont été isolés avec d'excellents rendements après 1h à 80°C dans le *tert*-butanol en présence de cyanoborohydrure de sodium, de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) (AIBN) et d'une quantité catalytique d'hydruure de tri-*n*-butylétain.

Schéma 28 : Cyclisation radicalaire conduisant à des hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridines

Récemment, Martin et coll. ont développé un procédé de synthèse d'hétérocycles fusionnés grâce à la chimie en flux continu.³⁷ Ils ont envisagé la formation de ces bicycles à partir de pyrimidines portant un motif acétylénique, par une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande inverse. Le mécanisme proposé est une cycloaddition intramoléculaire [4+2] suivie de la perte de cyanure d'hydrogène, piégé par la pentan-3-one. Seize exemples ont été reportés concernant la synthèse de dérivés de furo[2,3-*b*]pyridines avec des rendements compris entre 31 et 75%.

³⁶ Kumar, R. ; Kumar, D. ; Prasad, A. K. *Indian J. Chem. Sec. B* **2012**, 51B, 1123-1130.

³⁷ Martin, R. E. ; Morawitz, F. ; Kuratli, C. ; Alker, A. M. ; Alanine, A. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 47-52.

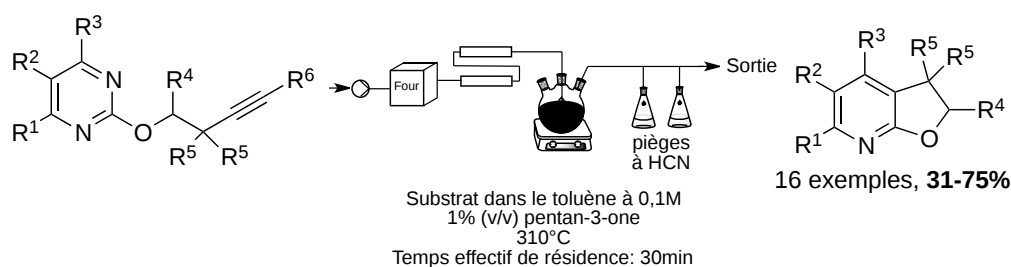


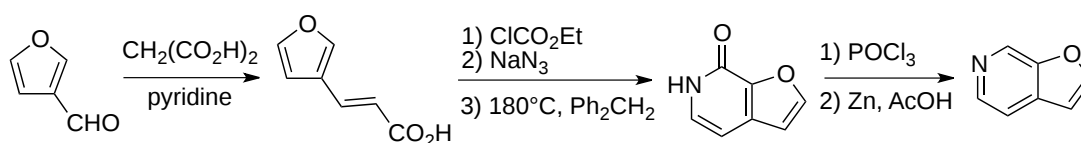
Schéma 29 : Synthèse de dérivés furopyridiniques en flux continu

I-3) Synthèse de furopyridines par construction du cycle pyridinique

La synthèse de furopyridines par construction du cycle pyridinique à partir d'un cycle furane substitué est une stratégie moins courante que celle décrite dans la partie précédente.

A) Stratégies s'appuyant sur les travaux de Shiotani et Morita de 1982³⁸

En 1982, Shiotani et Morita mettent au point une stratégie permettant d'obtenir la furo[2,3-c]pyridine. La première étape correspond à une condensation de Knoevenagel entre le 3-furaldéhyde et l'acide malonique. L'acide furan-3-acrylique ainsi obtenu, est converti en anhydride puis traité avec de l'azoture de sodium pour obtenir un acyl azoture. La furo[2,3-c]pyridinone est finalement obtenue après cyclisation grâce à un réarrangement de Curtius dans le diphenylméthane à 180°C. Après chloration de cette dernière et réduction de la liaison C-Cl sous l'action du zinc dans l'acide acétique, la furo[2,3-c]pyridine est isolée avec un rendement global de 46%.



Rendement global: 46%

Schéma 30 : Séquence mise au point par Shiotani et Morita

La littérature regorge d'exemples s'appuyant sur cette stratégie pour la synthèse de furopyridines, nous avons choisi d'en développer quelques exemples parmi les plus significatifs.³⁹⁻⁴²

³⁸ Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 1207-1209.

³⁹ Par exemple : a) Miyazaki, Y. ; Nakano, M. ; Sato, H. ; Truesdale, A. T. ; Stuart, J. D. ; Nartey, E. N. ; Hightower, K. E. ; Kane-Carson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 250-254. b) Asagarasu, A. ; Matsui, T. ; Hayashi, H. ; Tamaoki, S. ; Yamauchi, Y. ; Sato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 34-42. c) Sree Lakshmana Rao, N. ; Prasad, K. R. S. ; Basaveswara Rao, M. V. *Der Chemica Sinica* **2013**, 4, 17-23.

Ainsi en 2002, Sharpe et coll. reprennent la méthode développée vingt ans plus tôt par Shiotani et Morita pour la synthèse de 7-méthoxyfuro[2,3-c]pyridine-4-carboxamides. Ces dérivés ont été identifiés comme inhibiteurs potentiels de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4) et pourraient ainsi être utilisés dans le traitement de l'asthme. L'avantage de ces nouveaux composés par rapport aux traitements existants est qu'ils présentent de meilleures propriétés pharmacocinétiques.⁴⁰

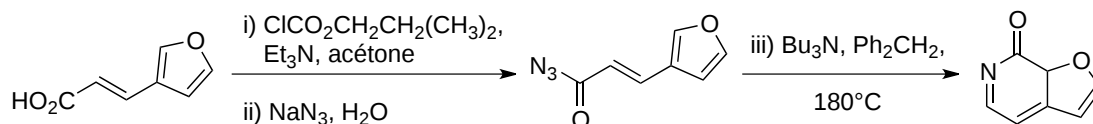


Schéma 31 : Application de la stratégie de Shiotani par Sharpe et coll.

En 2005, Boca et coll. s'intéressent aux complexes de nickel (II) ayant pour ligands des dérivés de furo[3,2-c]pyridines.⁴¹ Plusieurs publications ont rapporté ce travail, puisque l'équipe a synthétisé différents ligands et mené une étude pour établir les propriétés des complexes ainsi formés.⁴² Les dérivés furopyridiniques testés forment avec le nickel des complexes stables à l'air, solubles dans l'eau, l'éthanol, le méthanol ou le diméthylsulfoxyde (DMSO). D'après les études structurales, les furopyridines se complexent au métal au niveau de l'azote pyridinique. Une fois de plus la stratégie de Shiotani a été mise à profit avec cette séquence appliquée à des furan-2-carbaldéhydes substitués (Schéma 32).

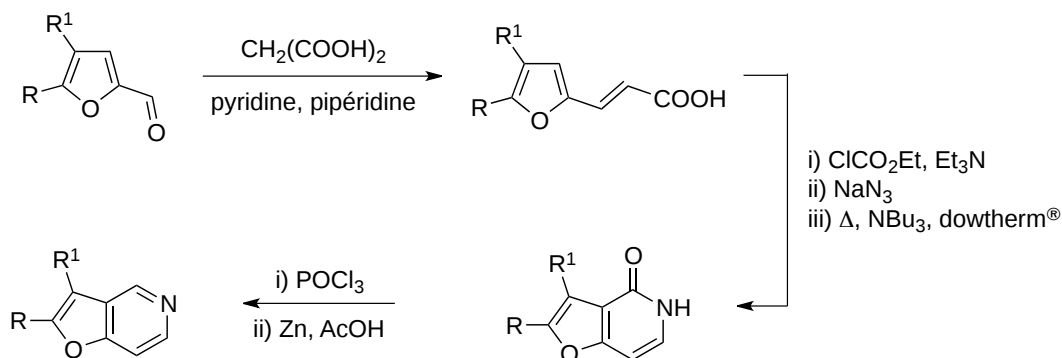


Schéma 32 : Synthèse des ligands furopyridiniques

⁴⁰ Buckley, G. M. ; Cooper, N. ; Davenport, R. J. ; Dyke, H. J. ; Galleway, F. P. ; Gowers, L. ; Haughan, A. F. ; Kendall, H. J. ; Lowe, C. ; Montana, J. G. ; Oxford, J. ; Peake, J. C. ; Picken, C. L. ; Richard, M. D. ; Sabin, V. ; Sharpe, A. ; Warneck, J. B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 509-512.

⁴¹ Baran, P. ; Boca, M. ; Boca, R. ; Krutosikova, A. ; Miklovic, J. ; Pelikan, J. ; Titis, J. *Polyhedron* **2005**, 24, 1510-1516.

⁴² a) Mojumbar, S. C. ; Miklovic, J. ; Krutosikova, A. ; Valigura, D. ; Stewart, J. M. *J. Therm. Anal. Cal.* **2005**, 81, 211-215. b) Budova, M. ; Fojtikova, K. ; Miklovic, J. ; Mrazova, V. ; Horvath, B. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2006**, 60, 231-236. c) Gajdos, P. ; Miklovic, J. ; Krutosikova, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 719-725. d) Bradiakova, I. ; Pronayova, N. ; Gatial, A. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2008**, 62, 428-434. e) Bradiakova, I. ; Durcekova, T. ; Pronayova, N. ; Gatial, A. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2009**, 63, 586-591.

B) Synthèse du cycle pyridinique par réaction de Friedländer

Dans sa forme initiale, la réaction de Friedländer correspond à la réaction entre un *ortho*-aminoaldéhyde aromatique et un dérivé carbonylé. Elle a ensuite été étendue aux dérivés portant une fonction nitrile en position *ortho* d'une amine pour la synthèse d'hétérocycles et notamment de furopyridines, comme le montrent les exemples détaillés ci-dessous.^{43,44,45}

La Tacrine ou 9-amino-1,2,3,4-tétrahydroacridine, premier composé reconnu pour ses effets bénéfiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, s'avère être nocif, hépatotoxique notamment, ce qui limite son utilisation. En 2002, Marco, Villaroya et coll. décident d'élaborer de nouveaux composés dérivés de la Tacrine, dans le but de limiter la toxicité de la molécule de référence.⁴⁴ Ainsi, trois dérivés de furo[2,3-*b*]pyridines ont été obtenus grâce à une réaction de Friedländer entre un 3-aminofuran-2-carbonitrile et la cyclohexanone (Schéma 33).

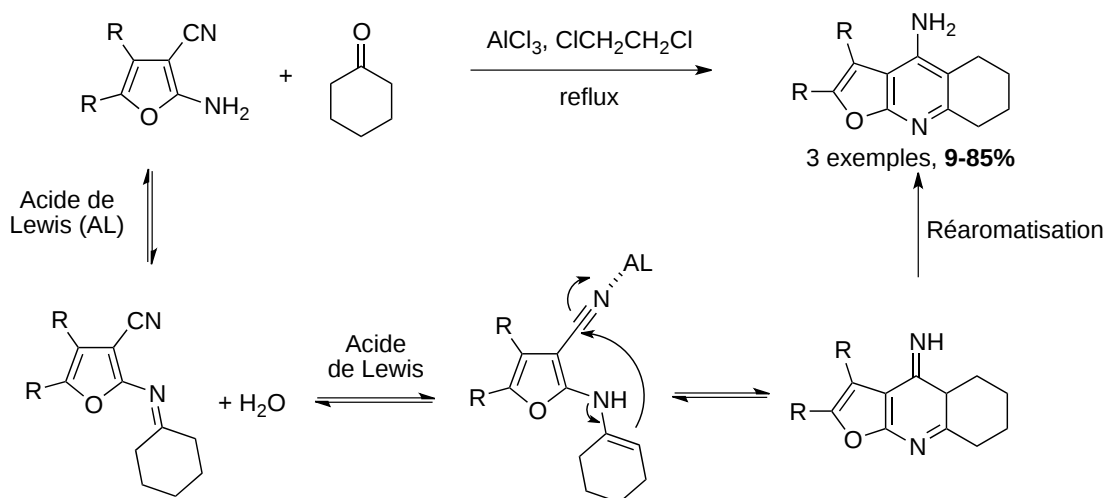


Schéma 33 : Synthèse de nouveaux dérivés de la Tacrine

Plus tard, Tverdokhlebov et coll. exploitent une méthode de type Friedländer, en faisant réagir des aminofuranes avec le malonitrile en présence de chlorure d'ammonium pour

⁴³ Par exemple : a) Willemann, C. ; Grünert, R. ; Bednarski, P. J. ; Troschütz, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4406-4419. b) Frasinuk, M. S. ; Gorelov, S. V. ; Bondarenko, S. P. ; Khilya, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1261-1269. c) Ronco, C. ; Sorin, G. ; Nachon, F. ; Foucault, R. ; Jean, L. ; Romieu, A. ; Renard, P.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4523-4536.

⁴⁴ De los Rios, C. ; Marco, J. L. ; Carreiras, M. D. C. ; Chinchon, P.M. ; Garcia, A. G. ; Villaroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077-2088.

la formation de dérivés de furo[2,3-*b*]pyridines.⁴⁵ Deux furo[2,3-*b*]pyridines substituées sur les positions C-2, -5 et -6 ont ainsi été isolées avec un bon rendement.

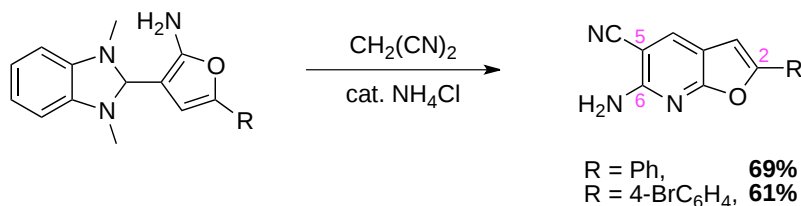


Schéma 34 : Synthèse de furo[2,3-*b*]pyridines selon une méthode type Friedländer

C) Synthèse du cycle pyridinique par réaction entre une amine aromatique et un dérivé dicarbonylé

La synthèse de furopyridines par formation du cycle pyridinique est souvent décrite selon une réaction de condensation entre une 2-furanamine (non substituée sur la position C-3) et un dérivé 1,3-dicarbonylé, s'apparentant alors à une réaction du type Combes.⁴⁶ A noter qu'initialement, la réaction de Combes correspond à la condensation de l'aniline et d'une β -dicétone pour synthétiser un dérivé de quinoléine (Schéma 35).

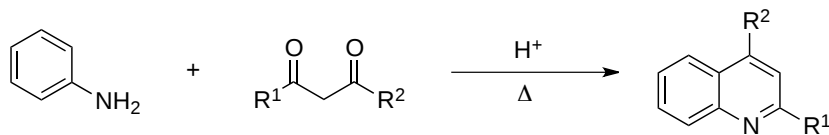


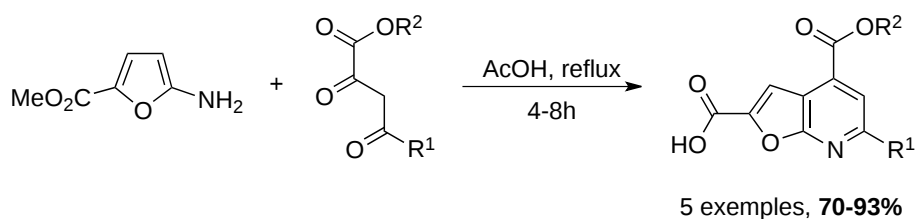
Schéma 35 : Réaction de Combes

Avec le temps, cette méthode a été étendue à la synthèse de furopyridines, à partir de 2-furanamine et de dérivés 1,3-dicarbonylés. Par exemple, entre 2003 et 2010, Volochnyuk et coll. mettent à profit cette réaction pour la synthèse de diverses furo[2,3-*b*]- et [3,4-*b*]pyridines.⁴⁷ Un exemple est détaillé dans le schéma 36 ci-dessous.

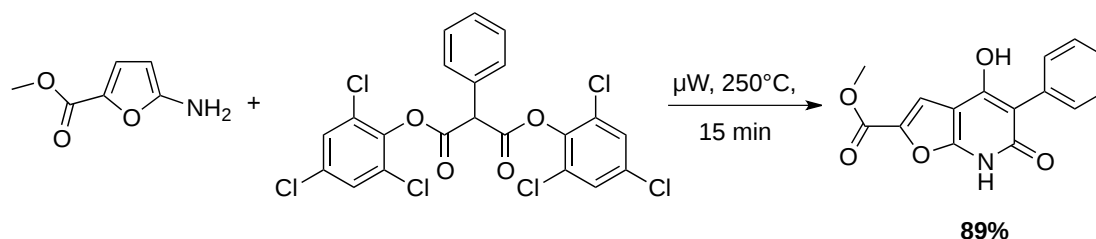
⁴⁵ Denisenko, A. V. ; Tverdokhlebov, A. V. ; Tolmachev, A. A. ; Volovenko, Y. M. ; Shishkina, S. V. ; Shikin, O. V. *Synthesis* **2010**, 6, 1009-1013.

⁴⁶ a) Jie Jack Li *Name reactions A collection of detailed mechanisms and synthetic applications* Fourth edition **2009** Springer. b) Combes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, 49, 89-92.

⁴⁷ a) Volochnyuk, D. M. ; Pushechnikov, A. O. ; Krotko, D. G. ; Sibgatulin, D. A. ; Kovalyova, S. A. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, 10, 1531-1540. b) Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Volochnyuk, D. M. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, 12, 1861-1871. c) Kotljarov, A. ; Iaroshenko, V. O. ; Volochnyuk, D. M. ; Irgashev, R. A. ; Sosnovskikh, V. Y. *Synthesis* **2009**, 22, 3869-3879. d) Mityuk, A. P. ; Volochnyuk, D. M. ; Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Shivanyuk, A. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2009**, 11, 1858-1864. e) Volochnyuk, D. M. ; Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Dmytriv, Y. V. ; Grygorenko, O. O. ; Mykhailiuk, P. K. ; Krotko, D. G. ; Pushechnikov, A. ; Tolmachev, A. A. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 510-517.

**Schéma 36 : Réaction de type Combes pour la synthèse de furopyridines**

En 2006, Rivkin et Adams synthétisent un dérivé de furo[2,3-*b*]pyridone en mettant en œuvre cette stratégie, mais en modifiant les conditions réactionnelles.⁴⁸ La procédure proposée est une synthèse sans solvant et sous irradiation micro-ondes, réduisant ainsi considérablement le temps de réaction.

**Schéma 37 : Travaux de Rivkin et Adams**

D) Autres réactions conduisant à la synthèse du cycle pyridinique

Des stratégies plutôt classiques ou au contraire atypiques ont parfois été utilisées pour la formation du cycle pyridinique.^{49,50,51,52} Dans ce paragraphe seuls quelques exemples peu communs seront présentés.

En 2005, Novikov et coll. s'intéressent à la synthèse de 7-fluoro-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]pyridinones.⁵⁰ La première étape, impliquant un furane porteur d'une imine et le difluorocarbène, permet l'obtention de 6,6-difluorocyclopropa[*b*]furo[2,3-*c*]pyrroles, qui après thermolyse en l'absence de solvant et perte d'acide fluorhydrique conduisent aux dérivés furopyridiniques correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 38).

⁴⁸ Rivkin, A. ; Adams, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2395-2398.

⁴⁹ Par exemple : a) Austin, M. ; Egan, O. J. ; Tully, R. ; Pratt ; A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3778-3786. b) Parthasarathy, K. ; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9359-9364. c) Degl'Innocenti, A. ; Funicello, M. ; Scafato, P. ; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2171-2174. d) Clive, D. L. J. ; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1872-1879. e) Badr, M. Z. A. ; Kamal El-Dean, A. M. ; Moustafa, O. S. ; Zaki, R. M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, 54, 1045-1052. f) Almansa, C. ; Virgili, M. ; Carceller, E. ; Grima-Poveda, P. *Heterocycles* **2008**, 75, 1695-1709. g) Queiroz, M. J. R. P. ; Abreu, A. S. ; Calhelha, R. C. ; Carvalho, M. S. D. ; Ferreira, P. M. T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5139-5146. h) Anis'kova, T. V. ; Chadina, V. V. ; Yegorova, A. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1460-1463. i) Yang, D. ; Burugupalli, S. ; Daniel, D. ; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4466-4472. j) Maestre, L. ; Fructos, M. R. ; Diaz-Requejo, M. M. ; Pérez, P. J. *Organometallics* **2012**, 31, 7839-7843.

⁵⁰ Voznyi, I. V. ; Novikov, M. S. ; Khlebnikov, A. F. *Synlett* **2005**, 6, 1006-1008.

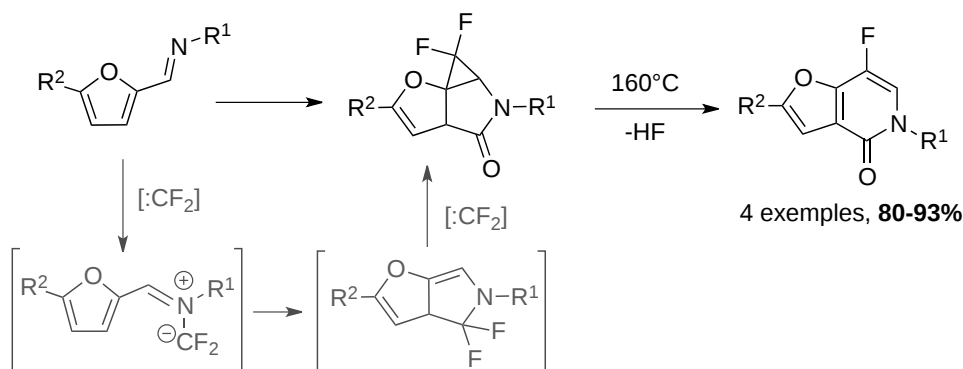


Schéma 38 : Travaux de Novikov et coll.

La formation du cycle pyridinique a également été décrite à partir de précurseurs du type 3-(azidométhyl)-2-éthynylfuranes. Les furopyridines sont alors obtenues après une réaction classique de cyclisation électrophile (avec I_2) ou à l'issue d'une cyclisation catalysée avec de l'or.⁵¹

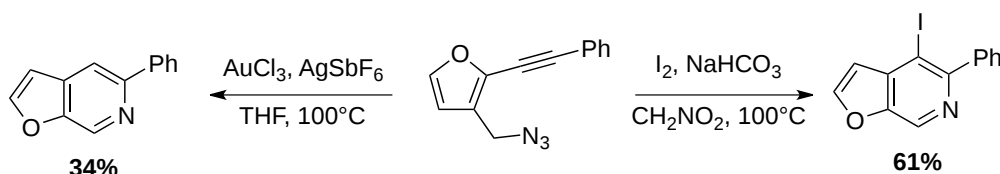


Schéma 39 : Les 3-(azidométhyl)-2-éthynylfuranes : précurseurs de furopyridines

En 2009, Yudin et Cheung développent une nouvelle méthode conduisant à l'obtention d'énamides cycliques à 8 chaînons, par réarrangement sigmatropique [3,3] de *N*-vinyl- β -lactames.⁵² Ils constatent alors que lorsque le β -lactame précurseur porte un furane sur une chaîne latérale, deux produits sont isolés dans des proportions quasiment identiques : le macrocycle attendu et une furo[2,3-*c*]pyridone. La formation de l'hétérocycle est alors interprétée comme une réaction d'addition de Friedel-Crafts sur le β -lactame, suivie par l'extrusion du motif isoprène.

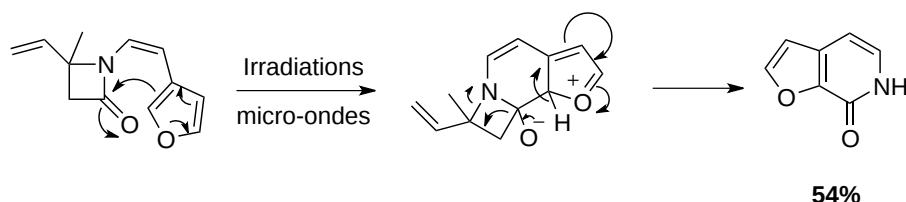


Schéma 40 : Réarrangement sigmatropique [3,3]

⁵¹ Par exemple : a) Fischer, D. ; Tomeba, H. ; Pahadi, N. K. ; Patil, N. T. ; Huo, Z. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15720-15725. b) Huo, Z. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651-3653.

⁵² a) Cheung, L. L. W. ; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1281-1284. b) Cheung, L. L. W. ; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4100-4109.

I-4) Synthèse de furopyridines par construction simultanée des deux cycles

Les deux stratégies précédentes (formation du cycle furane ou du cycle pyridinique) sont de loin les plus couramment utilisées pour la synthèse de furopyridines, mais elles ne sont pas les seules. En effet, certaines équipes ont opté pour la construction simultanée des deux cycles, comme en témoignent les exemples ci-après.

Ainsi, en 2010, Sasaki, Okuda et coll. proposent une méthode de synthèse de dérivés de furo[2,3-*b*]pyridines en une seule étape, à partir de 2-(3-cyanopropoxy)arylnitrile.⁵³ Ils constatent alors que le bicyclic fusionné obtenu est le produit d'un réarrangement du type Truce-Smiles. Dans sa forme initiale, le réarrangement de Truce-Smiles correspond à une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire en position *ipso* d'un (hétéro)cycle aromatique. Jusqu'alors, ce processus n'avait jamais été observé sur des alcènes aliphatiques, rendant la méthode de Sasaki, Okuda et coll. très originale. En revanche, il convient néanmoins de noter que les rendements de réaction sont assez faibles (21 à 43%). Cette stratégie a ensuite été étendue à la synthèse de polyhétérocycles.⁵⁴

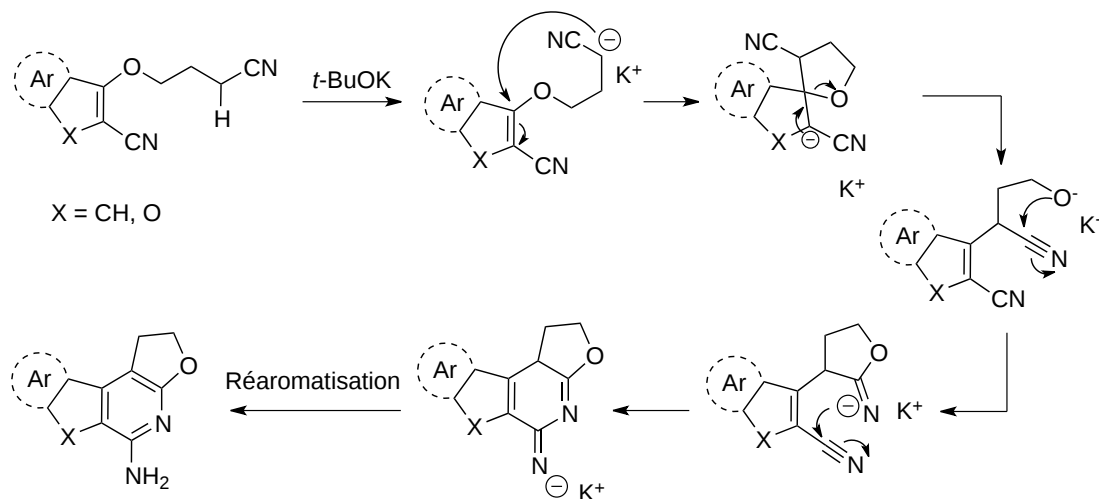


Schéma 41 : Synthèse de furopyridines par réarrangement de Truce-Smiles

Liu et coll. développent peu après, une réaction multi-composants, mettant en jeu un acétylecyclopropanecarboxamide, un aldéhyde et de l'acrylonitrile, conduisant à l'obtention de

⁵³ Okuda, K. ; Watanabe, N. ; Hirota, T. ; Sasaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 903-906.

⁵⁴ Okuda, K. ; Takano, J.-I. ; Hirota, T. ; Sasaki, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 281-287.

furo[3,2-*c*]pyridones polysubstituées.⁵⁵ Douze dérivés de furo[3,2-*c*]pyridones ont alors été synthétisés avec des rendements allant de 76 à 93% (Schéma 42).

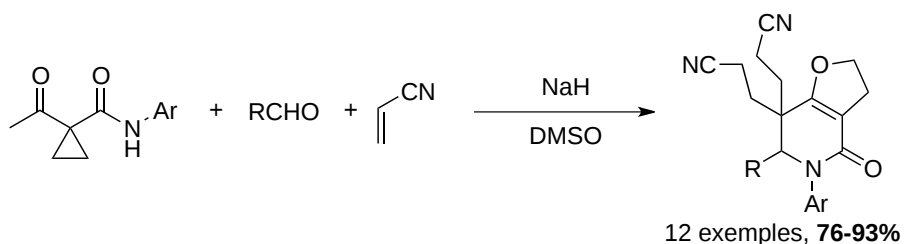


Schéma 42 : Synthèse de furopyridones via une réaction multi-composants

Le mécanisme proposé par les auteurs est décrit dans le schéma ci-dessous :

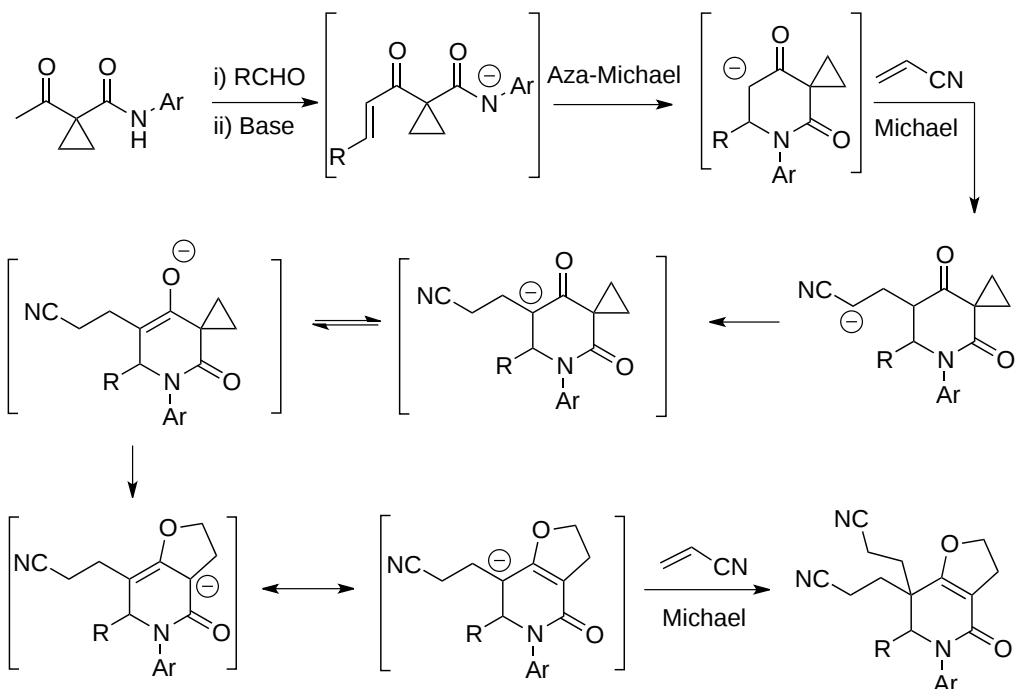


Schéma 43 : Mécanisme proposé par Liu et coll.

La même année, Asghari et Iravani développent eux aussi une réaction multi-composants, à base d'isonitrile d'alkyle, de 2-aminopyridine et d'un ester acétylénique.⁵⁶ Quatre dérivés de furo[3,4-*b*]pyridones ont été isolés après seulement 3 heures d'agitation à température ambiante dans le diéthyléther.

⁵⁵ Lin, S. ; Wei, Y. ; Liang, F. ; Zhao, B. ; Liu, Y. ; Liu, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4571-4576.

⁵⁶ Asghari, S. ; Iravani, F. *Acta Chim. Slov.* **2012**, 59, 692-696.

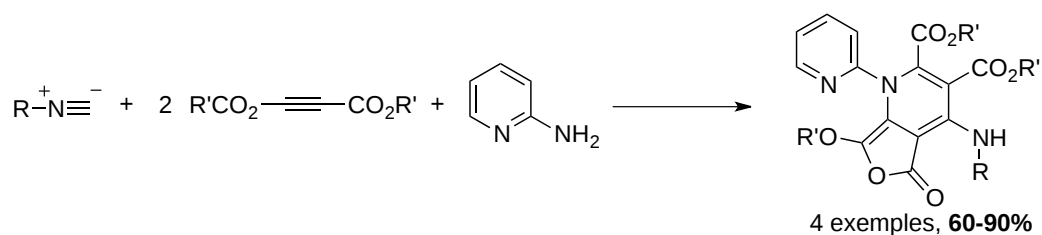


Schéma 44 : Variante proposée par Asghari et Iravani

I-5) Conclusion

Comme le montre cette étude bibliographique, l'intérêt porté aux squelettes furopyridiniques et donc à leur synthèse, a considérablement augmenté au cours de ces deux dernières décennies. Parmi les trois stratégies existantes, la formation du cycle furane est la plus courante et plus particulièrement les séquences impliquant un acétylène pyridinique.

Nous pouvons également noter que la plupart des méthodes proposées permettent l'accès à des dérivés substitués mais dans lesquels la nature des substituants est imposée et fortement limitée par la voie réactionnelle choisie et par les substrats et réactifs engagés. C'est pourquoi il nous a semblé opportun d'élaborer de nouvelles voies d'accès à des hétérocycles hautement fonctionnalisés mais ceci en réduisant au maximum les limitations sur le choix des substituants. Pour mener à bien ce projet et nous appuyant sur l'expertise de l'équipe, nous avons envisagé de réaliser la fonctionnalisation sur des cycles furopyridiniques nus en mettant en œuvre des séquences de métallations sélectives par des systèmes basiques lithiés ainsi que des couplages pallado-catalysés.

Avant toute chose, il convient de dresser un inventaire des différentes réactions de métallation envisageables avec des organolithiens, afin de mieux comprendre leur réactivité et leur utilité.

Chapitre 2 - Les réactions de lithiation : des outils puissants pour la fonctionnalisation d'hétérocycles

II-1) Introduction⁵⁷

« *Hardly a molecule is made without a bottle of BuLi : evaporation as butane is the destiny of at least one proton of the starting material in almost any synthetic sequence* » c'est ainsi que Jonathan Clayden présente les dérivés lithiés dans l'ouvrage⁵⁸ qu'il leur a consacré en 2002. Aujourd'hui outils indispensables à la synthèse moderne, les dérivés organométalliques polaires étaient pourtant encore peu connus au début du siècle dernier. Les travaux de Grignard sur les organomagnésiens préfiguraient pourtant un avenir certain à ces réactifs lithiés et à leur utilisation en synthèse. Si on exclue ces travaux, qui constituaient le point d'origine incontestable, c'est sans aucun doute la découverte à la fin des années 1930 par les équipes de Gilman⁵⁹ et de Wittig,⁶⁰ de l'*ortho*-métallation de l'anisole induite par le butyllithium qui marque le début de la chimie organométallique polaire telle qu'on la connaît actuellement. A cette avancée notoire en terme de réactivité est venue s'ajouter la vulgarisation du travail en conditions cryogéniques et/ou sous atmosphère contrôlée, facilitant ainsi le développement de ces outils.

Quelques notions élémentaires

Les organolithiens sont souvent réduits à une représentation schématique de la forme RLi ; c'est le cas par exemple du *n*-butyllithium classiquement abrégé *n*-BuLi. Or, derrière cette annotation simpliste se cache une réalité bien plus complexe. En effet, il faut avoir à l'esprit que la liaison C-Li est une liaison particulière, par conséquent nous ne pouvons considérer les dérivés lithiés comme des entités isolées où le carbone serait chargé négativement et où le lithium, chargé positivement serait assimilé à un cation.

En effet, en solution, ces espèces forment des agrégats,⁶¹ dont la réactivité et la structure dépendent de différents facteurs comme :

- la température du milieu
- la concentration

⁵⁷ Par exemple : Fort, Y. ; Comoy, C. *Lithiated heterocycles in modern synthesis* dans "Lithium compounds in organic synthesis – From fundamentals to applications" **2014**, Luisi, Capriati (Eds), Ed Wiley VCH Verlag, p. 423-462.

⁵⁸ Clayden, J. *Organolithiums : Selectivity for synthesis* **2002**, chap. 1, Tetrahedron Organic Chemistry Series.

⁵⁹ Gilman, H. ; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109-112.

⁶⁰ Wittig, G. ; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1940**, 73B, 1197-1218.

⁶¹ Par exemple : Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7130-7178.

- la présence d'autres espèces lithiées
- la nature du solvant utilisé, ...

Ainsi plus le degré d'agrégation est petit, plus le système est réactif, d'où l'importance accordée à ce paramètre. Le tableau ci-dessous illustre l'influence du solvant, de l'encombrement et de la délocalisation sur le degré d'agrégation des organolithiens.

Tableau 1 : Influence du solvant, de la délocalisation électronique et de l'encombrement sur le degré d'agrégation des organolithiens

	<i>n</i> -BuLi	<i>t</i> -BuLi	PhCH ₂ Li
Solvant apolaire	Hexamère	Tétramère	Dimère
Solvant étheré	Tétramère	Dimère	Monomère

Nous pouvons constater qu'en présence d'un solvant étheré, le degré d'agrégation diminue, et conduit même parfois à la désagrégation complète du système (ex : PhCH₂Li). De plus, l'encombrement a également une influence sur le degré d'agrégation, puisque plus le système est encombré, moins il est agrégé. Enfin, la délocalisation électronique est également un facteur défavorisant l'agrégation.

Les systèmes basiques utilisés ne sont pas les seules espèces constituant les agrégats observés en solution. En effet, d'autres composés organiques portant des hétéroatomes peuvent également entrer dans la composition de ces agrégats pour former ce que l'on appelle des hétéro-agrégats. A titre d'exemple, lors d'une réaction de métallation impliquant un dérivé aromatique Ar-H et *n*-BuLi comme base lithiée, la quantité de [Ar-Li] formé augmente progressivement alors que celle de *n*-BuLi décroît. En conséquence, différentes espèces lithiées coexistent dans le milieu réactionnel ce qui peut conduire à la formation de nouveaux agrégats, comme [(*n*-BuLi)_x(ArLi)_y], dont les propriétés diffèrent de celles de l'agrégat initial.

Un phénomène similaire peut également être observé avec les solutions de bases lithiées commerciales du type RLi, sensibles à l'hydrolyse. Avec le temps, des composés de la forme R'OLi peuvent se former et conduire à la formation d'agrégats mixtes [(RLi)_x(R'OLi)_y(solv)_z], ce qui peut expliquer la différence de réactivité du système basique.

Le solvant, le substrat, les impuretés, les sels lithiés... sont autant de composés qui peuvent conduire à la formation de ces agrégats mixtes, et donc modifier le cours de la réaction.

Il faut également souligner que les organolithiens peuvent réagir avec le solvant, et conduire à des produits de dégradation. Le THF est plus particulièrement concerné par ces phénomènes comme le montre le schéma ci-dessous.⁵⁸

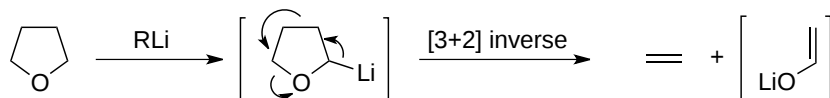


Schéma 45 : Réaction de décomposition du THF par un organolithien

Notons également, que compte tenu de leur caractère polaire, les organolithiens possèdent des propriétés basiques et nucléophiles. Il est donc possible de définir, pour nous chimistes, un rapport basicité/nucléophilie (B/N). Il est important de préciser que ces deux données ne sont pas reliées entre elles, c'est-à-dire qu'une augmentation de la basicité n'implique pas forcément une diminution de la nucléophilie. Cette dualité se traduit par le fait que les réactions de métallation peuvent être en compétition avec des réactions d'addition nucléophile de l'organolithien sur l'hétérocycle et ce, en particulier lorsque le caractère électrophile du substrat est marqué (Schéma 46).

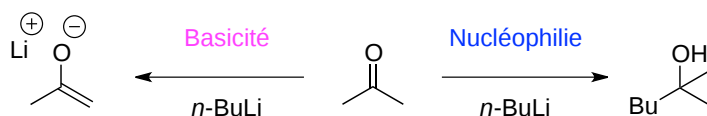


Schéma 46 : Basicité vs nucléophilie du *n*-BuLi. Exemple des cétones énolisables

Dans ce contexte, les réactions de lithiation des hétérocycles aromatiques ne peuvent pas être envisagées de la même manière que celle du benzène ou de ses dérivés, car la densité électronique à proximité de l'hétéroatome est modifiée, ce qui implique une différence d'acidité entre les protons aromatiques. De plus, des phénomènes de complexation entre cet hétéroatome et la base lithiée ajoutée dans le milieu réactionnel peuvent être observés. En conséquence, la réactivité des hétérocycles vis-à-vis des organolithiens est fondamentalement différente de celle d'un cycle benzénique classique.

Avant de poursuivre, rappelons également que les hétérocycles peuvent être classés en deux catégories, les systèmes π -déficients (les hétérocycles à 6 chaînons par exemple) et les dérivés π -excédentaires (les hétérocycles composés de 5 atomes par exemple). Si l'on prend l'exemple de la pyridine, le doublet libre de l'atome d'azote n'étant pas conjugué au reste du cycle, l'écriture des différentes formes limites de résonance fait apparaître des charges

positives sur les positions C-2, C-4 et C-6, d'où le terme π -déficient, et le caractère électrophile résultant en position C-2 et C-4 (Figure 3).

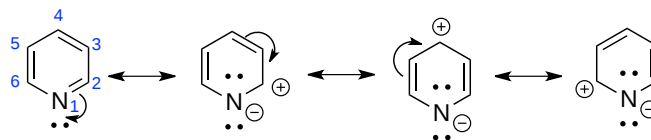


Figure 3 : Formes de résonance de la pyridine

Ces quelques éléments témoignent de la complexité d'une étude de métallation d'un hétérocycle et montrent qu'il est crucial de connaître les différents paramètres d'une réaction et d'être capable d'évaluer les phénomènes en compétition pour contrôler les chimio- et régiosélectivités d'une réaction.

Le second chapitre de ce manuscrit est donc consacré à la présentation des différentes stratégies de métallation existantes pour la fonctionnalisation régiosélective d'hétérocycles. Les substrats sur lesquels portent la majorité de nos recherches étant des furopyridines, nous avons choisi de limiter notre étude bibliographique aux dérivés aromatiques azotés uniquement.

II-2) La métallation directe des hétérocycles non (ou faiblement) substitués

La première stratégie consiste à fonctionnaliser les hétérocycles nus à l'aide de bases lithiées classiques ou modifiées. Le travail sur la sélectivité des réactions de lithiation n'est pas fondé sur la modulation de la réactivité de l'hétérocycle, mais sur la modification du système basique lui-même.

II-2-1) Métallation des hétérocycles nus mettant en jeu les alkylolithiens

Parmi les principales bases lithiées, les plus connues sont les alkylolithiens avec le *n*-butyllithium comme chef de file (*n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, PhLi, MeLi par exemple). Ces réactifs sont facilement accessibles, car commerciaux, et relativement peu coûteux. Cependant, la déprotonation directe d'hétérocycles aromatiques azotés tels que la pyridine,⁶² la pyrazine ou leurs analogues fusionnés (isoquinoline,⁶³...) par les alkylolithiens, est une

⁶² a) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1930**, 63B, 1847-1851. b) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 485, 174-192.

⁶³ Alexakis, A. ; Amiot, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 2117-2122.

réaction très peu développée car la plupart d'entre eux, systèmes π -déficients par nature, sont sujets aux attaques nucléophiles. Le caractère nucléophile intrinsèque des alkyllithiens conduit à l'obtention de produits d'addition en position α de l'atome d'azote. Le mécanisme de cette réaction d'addition-élimination est similaire à celui de la réaction de Chichibabin⁶⁴ classique impliquant un amidure de sodium comme nucléophile. Après acidification et oxydation spontanée cette dernière réaction conduit à la formation du dérivé 2-amino-pyridine.⁶⁵ Dans le cas des lithiens, la réaction conduit à un produit d'alkylation en position C-2 *via* un intermédiaire *dihydro* qui peut être isolé. La réaction est dite de type Chichibabin (*Chichibabin like*).

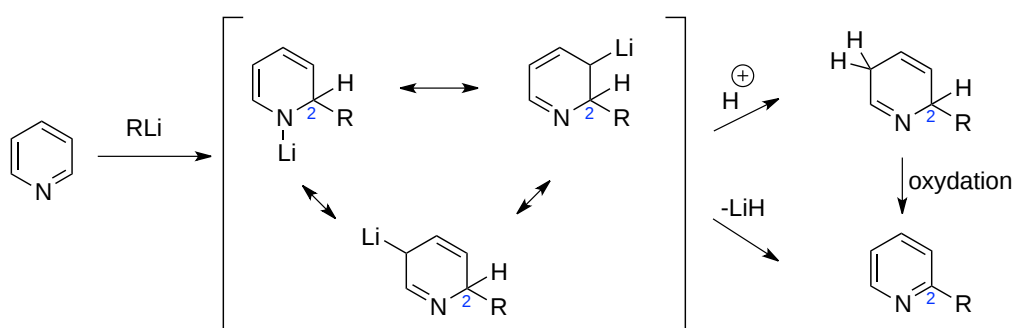


Schéma 47 : Mécanisme de la réaction type Chichibabin sur la pyridine

Alors que cette réaction d'addition est généralement considérée comme parasite, elle a parfois été exploitée pour conduire, après un piégeage électrophile du lithien intermédiaire et réaromatisation, à des dérivés 2,5-disubstitués. Cette séquence est en particulier bien connue pour la pyridine,⁶⁶ mais a également été mise à profit avec succès par Fort et coll. pour la double fonctionnalisation d'isoquinoléines.⁶⁷

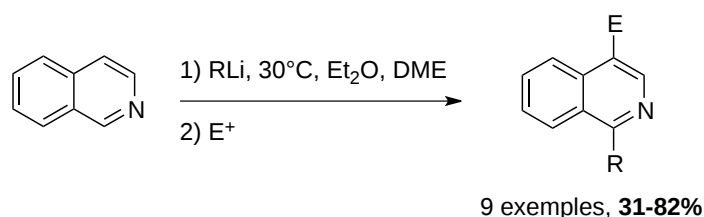


Schéma 48 : Séquence d'addition nucléophile/piégeage électrophile sur l'isoquinoléine

⁶⁴ a) Chichibabin, A. E. ; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, 46, 1216-1236. b) Chichibabin, A. E. *Bull. Soc. Chim. Fr., Mem.* **1936**, 3, 762-779.

⁶⁵ Makosza, M. ; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2631-2666.

⁶⁶ Par exemple : a) Giam, C. S. ; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 478. b) Levine, R. ; Kadunce, W. M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 921-922. c) Finch, N. ; Gemenden, C. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 569-574.

⁶⁷ Louërat, F. ; Fort, Y. ; Mamane, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5716-5718.

Cette séquence d'addition/piégeage électrophile a également été transposée à la 2,2'-bipyridine, mais aucune trace du produit attendu n'a été détectée (Schéma 49). En revanche, avec le diméthyldisulfure (Me_2S_2) comme électrophile, la 6-(méthylthio)-2,2'-bipyridine est isolée avec un excellent rendement (80 à 90%). La présence de ce produit fonctionnalisé en position α de l'atome d'azote n'est pas due à une réaction de métallation suivie du piégeage du lithien par l'électrophile, mais est le résultat d'une attaque nucléophile du thiolate de lithium, généré *in situ* par attaque de l'alkyllithien sur Me_2S_2 , sur l'un des cycles pyridiniques. La réaction de substitution nucléophile est d'autant plus favorable que chaque cycle pyridinique active l'autre.

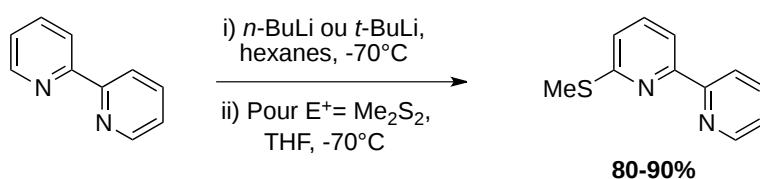


Schéma 49 : Attaque nucléophile de la bipyridine par un thiolate généré *in situ*

Au fil du temps, malgré l'intérêt suscité par les travaux de Gilman ou Wittig, les limites des alkyllithiens ont été rapidement atteintes tant en terme d'efficacité que de sélectivité ou compatibilité fonctionnelle. La nécessité de développer de nouveaux systèmes basiques plus performants est alors devenue essentielle. Une des stratégies envisagées a été de modifier la réactivité du classique $n\text{-BuLi}$, en ajoutant dans le milieu des polyamines chélatantes, dont la plus courante est la N,N' -tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) (Figure 4).⁶⁸

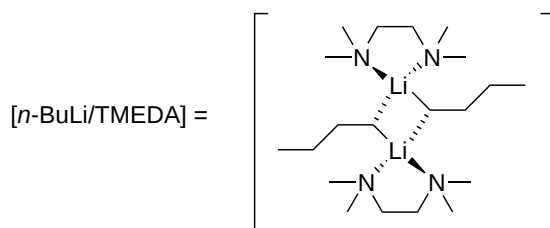


Figure 4 : Le système basique $[n\text{-BuLi/TMEDA}]$

L'atome de lithium du réactif est complexé par la diamine ce qui conduit à une diminution du degré d'agrégation de l'organolithien et donc à une augmentation de sa réactivité.

⁶⁸ Par exemple : a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454. b) Rennels, R. A. ; Maliakal, A. J. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 421-422.

Ainsi, dans un solvant comme l'hexane, le butyllithium hexamérique ne peut métaller le benzène à température ambiante. Le simple ajout de TMEDA dans le milieu permet d'effectuer un échange H/Li sur le cycle benzénique de manière quantitative et ce, à température ambiante. La diamine chélatante permet de casser les agrégats initiaux de butyllithium pour conduire à la formation de nouveaux agrégats mixtes [*n*-BuLi/TMEDA], possédant un plus faible degré d'agrégation donc une réactivité accrue (Schéma 50).⁶⁹

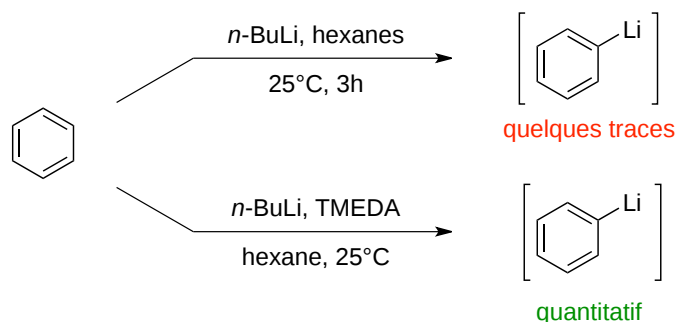


Schéma 50 : Métallation du benzène par *n*-BuLi et [*n*-BuLi/TMEDA]

D'autres activateurs du type diamines chélatantes (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane⁷⁰ (DABCO) ou spartéine, par exemple) ont aussi été utilisés pour activer le butyllithium.⁷¹ On notera que la spartéine (alkaloïde azoté chirale) permet de former des complexes activés asymétriques conduisant à la formation de composés fonctionnalisés énantiomériquement enrichis selon un processus de métallation/fonctionnalisation chirale.

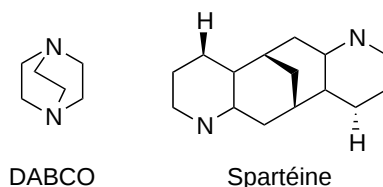


Figure 5 : Deux autres diamines chélatantes : le DABCO et la spartéine

Appliqués aux hétérocycles aza- π -déficients, le système [*n*-BuLi/TMEDA] s'avère cependant peu efficace. En effet, le rapport B/N du système étant assez semblable à celui du *n*-BuLi, la réaction d'addition nucléophile est très souvent observée. Ainsi, la lithiation de la 2-chloropyridine par [*n*-BuLi/TMEDA] conduit de façon majoritaire à la formation du produit

⁶⁹ Rausch, M. D. ; Ciappenelli, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127-136.

⁷⁰ Par exemple : a) Eberhardt, G. G. ; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2928-2932. b) Biellmann, J. F. ; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *54*, 5629-5630.

⁷¹ Par exemple : a) Hoppe, D. ; Hintze, F. ; Tebben, P. ; Paetow, M. ; Ahrens, H. ; Schwerdtfeger, J. ; Sommerfeld, P. ; Haller, J. ; Guarnieri, W. ; Kolczewski, S. ; Hense, T. ; Hoppe, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479-1486. b) Wu, S. ; Lee, S. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715-721. c) Beak, P. ; Kerrick, S. T. ; Wu, S. ; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.

d'addition (Schéma 51).⁷² Notons également que le produit issu de la substitution de l'atome de chlore par un groupement butyle n'a jamais été détecté (ou décrit), ce qui est assez inattendu au regard de la réactivité classique des 2-chloropyridines.

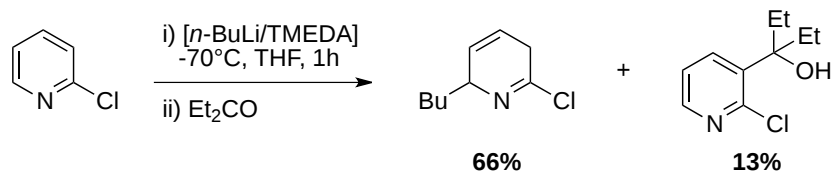


Schéma 51 : La métallation de la 2-chloropyridine par [n-BuLi/TMEDA]

II-2-2) Métallation des hétérocycles nus par action des amidures de lithium

Le caractère nucléophile des alkyllithiens pose donc problème lors de la métallation de substrats électrophiles comme les hétérocycles aza- π -déficients. Pour palier cette difficulté, de nouveaux systèmes basiques non nucléophiles ont été développés. En effet, lorsque leur structure est particulièrement encombrée, les amidures de lithium sont non-nucléophiles, ce qui se traduit par un rapport B/N très élevé. Les amidures les plus couramment utilisés sont le di-*iso*-propylamidure de lithium (LiDA), le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinure de lithium (LiTMP) et l'hexaméthyldisilazanure de lithium (LiHMDS) (Figure 6). Ces amidures de lithiums sont facilement préparés à basse température à partir des amines correspondantes et de *n*-BuLi.

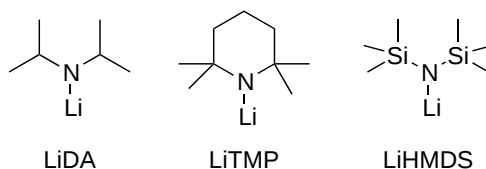
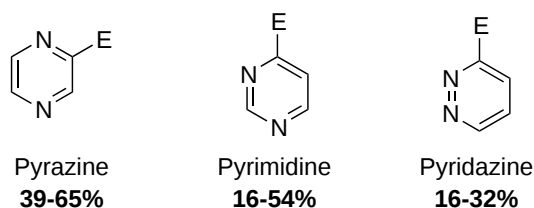


Figure 6 : Les amidures de lithium les plus courants

Ces systèmes basiques ont notamment permis de fonctionnaliser des substrats de type diazines, impossible à métaller à l'aide des alkyllithiens classiques car trop électrophiles. Ainsi les travaux du groupe Quéguiner à Rouen ont permis de fonctionnaliser des pyridazines, pyrimidines ou encore des pyrazines par simple réaction avec du LiTMP dans des conditions cryogéniques (en général -78°C).⁷³ On notera cependant que l'amidure de lithium est généralement utilisé en large excès dans ces réactions. La raison classiquement invoquée est la forte capacité de complexation des hétérocycles azotés vis-à-vis de cette base lithiée.

⁷² Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.

⁷³ Plé, N. ; Turck, A. ; Couture, K. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3781-3786.



Conditions : LiTMP (3,0-4,0 éq), -70 ou 75°C, THF, 1h puis E⁺

Figure 7 : Métallation de diazines par LiTMP

Bien qu'un certain nombre de problèmes aient été résolus avec l'emploi des amidures de lithium, la fonctionnalisation post-métallation des hétérocycles azotés mais aussi celle des dérivés aromatiques classiques restaient limitées en terme d'efficacité, de chimio- ou de régio-sélectivités. De nouvelles bases ont alors été développées pour contourner ces difficultés et le concept de "superbase" a vu le jour à la fin des années 60.

II-2-3) Métallation des hétérocycles nus mettant en œuvre les superbases

Rappelons que les superbases⁷⁴ sont des agrégats polaires mixtes résultant de l'association de deux bases produisant une nouvelle base (la superbase) dont les propriétés (basicité et nucléophilie) sont différentes de celles des deux bases constituantes prises séparément. Selon cette définition, la notion de superbase n'implique pas forcément une augmentation de propriétés basiques mais simplement une variation de ces propriétés par rapport aux réactifs initiaux.

Après leur découverte par Morton⁷⁵ dans les années 1950, ces outils ont été largement étudiés et développés. Il existe formellement deux types de superbases : les superbases unimétalliques n'impliquant qu'un seul métal (étudiées par Lochman dans le cas du lithium et Caubère dans le cas du sodium) et les superbases multimétalliques contenant deux métaux différents (principalement développées par Schlosser) (Figure 8).

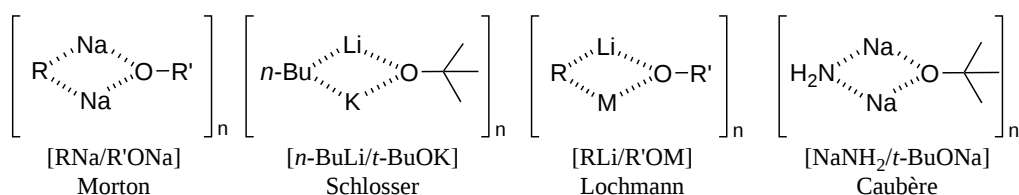


Figure 8 : Quelques superbases connues

⁷⁴ Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1627-1634.

⁷⁵ Morton, A. A. ; Claff, Jr C. E. ; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 428-439.

La plus connue d'entre elles est le LiCKOR de Schlosser,⁷⁶ une association de butyllithium avec du *tertio*-butylate de potassium qui est capable de métaller le benzène à température ambiante. Il faut cependant noter que les régiosélectivités obtenues avec cet agrégat mixte dépend fortement des conditions réactionnelles (température, durée de la métallation, quantité de base utilisée...) et qu'un mélange de produits mono- et dimétallés est souvent obtenu.⁷⁷

Il faut noter que les superbases classiques de Schlosser autant que celles de Lochman ou Caubère ne sont pas capables de métaller efficacement et sélectivement la pyridine, une réaction de type Chichibabin étant généralement obtenue de façon majoritaire.

La première lithiation régiosélective de la pyridine a été décrite en 1995, grâce à une superbase unimétallique développée au sein de notre équipe : la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE],⁷⁸ lors d'une réaction devant impérativement être conduite dans le *n*-hexane et à basse température. Différentes pyridines substituées sur la position C-2 sont alors synthétisées avec de bons rendements allant de 40 à 90% (Schéma 52).⁷⁹ Une telle sélectivité, plus communément appelée « alpha Pyridino Directed Metalation » ou α -PDM, a été expliquée par la coordination entre l'atome d'azote pyridinique et l'agrégat lithié. De très nombreux développements de ce nouveau réactif [*n*-BuLi/LiDMAE] ont été décrits⁸⁰. On notera que le remplacement du *n*-BuLi par du TMSCH₂Li permet dans certains cas de travailler dans des conditions non cryogéniques.⁸¹

⁷⁶ a) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, 6, 227-271. b) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16. c) Schlosser, M. ; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 741-744.

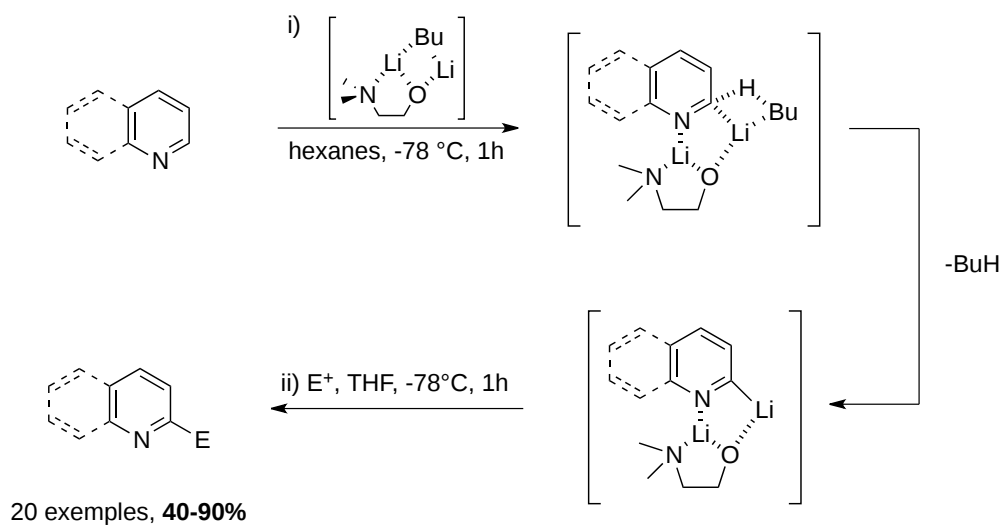
⁷⁷ a) Clayden, J. *Organolithium : reactivity for synthesis* **2002**, 87-89. b) Schlosser, M. ; Choi, J. H. ; Takagishi, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5633-5648.

⁷⁸ a) Gros, P. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4791-4794. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080. c) Khartabil, H. K. ; Gros, P. C. ; Fort, Y. ; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9393-9402.

⁷⁹ Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383.

⁸⁰ Par exemple : a) Comoy, C. ; Pétrignet, J. ; Banaszak, E. ; Chartoire, A. ; Fort, Y. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 50-56. b) Gros, P. C. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209. c) Comoy, C. ; Banaszak, E. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6036-6041 et les deux références précédentes.

⁸¹ Doudouh, A. ; Gros, P. C. ; Fort, Y. ; Woltermann, C. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6166-6171.

Schéma 52 : Lithiation de la pyridine ou de la quinoléine avec la superbase $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$

Malgré la découverte de nouveaux systèmes basiques plus sélectifs et plus efficaces, la métallation univoque des hétérocycles nus reste un sujet d'actualité et constitue toujours un challenge. C'est pourquoi, devant ces difficultés, des stratégies alternatives mais indirectes ont été développées pour permettre de métaller et fonctionnaliser des hétérocycles azotés. Ces stratégies consistent toutes en une modulation de la réactivité de l'hétérocycle lui-même.

II-3) Comment moduler la réactivité des hétérocycles ?

Dans cette seconde partie, nous allons détailler les différentes stratégies envisagées qui permettent de modifier la réactivité d'un hétérocycle dans le cadre d'un processus de métallation. Nous allons donc aborder successivement :

- ✓ la métallation en présence d'un groupement directeur,
- ✓ la métallation d'aza-hétérocycles, dont la polarité de la liaison $\text{C}=\text{N}$ a été modifiée,
- ✓ la métallation par échange halogène/lithium, et la danse des halogènes,
- ✓ la métallation latérale et/ou à distance.

II-3- 1) La métallation en présence d'un groupement directeur ou *ortho*-métallation (DoM)⁸²

Comme évoqué plus haut, c'est dans les années 1930 que le très célèbre concept d'*ortho*-métallation a vu le jour lorsque les équipes de Gilman⁵⁹ et de Wittig⁶⁰ découvrent que l'anisole peut être métallée sélectivement par du *n*-butyllithium en position *alpha* du groupement méthoxy. L'*ortho*-lithiation correspond à l'arrachement d'un atome d'hydrogène d'un (hétéro)cycle aromatique par une base forte sur la carbone situé en position *alpha* d'un groupement directeur (GD). Le groupement directeur impliqué dans cette réaction est constitué d'un hétéroatome ou d'un groupement d'atomes complexants, et doit absolument tolérer les bases fortes pour que la lithiation soit efficace (Figure 9).^{82b}

Classiquement, les groupements directeurs sont constitués de fragments du type base de Lewis, capables d'interagir avec l'atome de lithium, considéré comme acide de Lewis. De plus, lorsqu'ils sont fortement électro-attracteurs, ils permettent également d'augmenter l'acidité du proton voisin, favorisant ainsi la réaction de métallation. Dans certains cas, le groupement directeur peut porter une fonction sujette aux attaques nucléophiles (C=O par exemple), il faut donc veiller à ce que cette dernière soit assez encombrée pour éviter toute réaction entre la base lithiée et le groupement directeur.

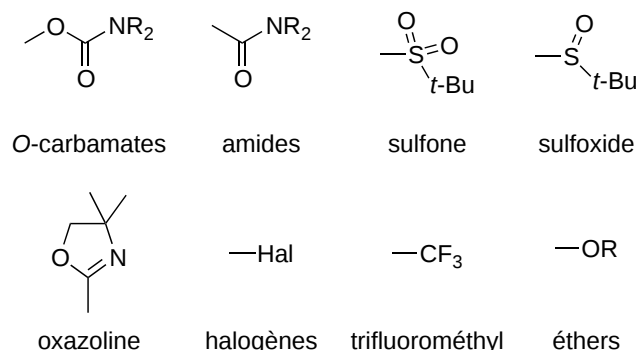


Figure 9 : Exemples de groupes directeurs courants

Ce phénomène d'*ortho*-métallation est habituellement composé de deux étapes (Schéma 53) :

- i) la complexation de la base lithiée par l'hétéroatome du GD,
- ii) la déprotonation conduisant à un lithien stabilisé sous forme d'agrégat incluant le GD.

⁸² Par exemple : a) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React. (N. Y.)* **1979**, 26, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933. c) Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 52, 187-304. d) Mortier, J. ; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc Chim.* **1998**, 1, 465-478. e) Hartung, C. G. ; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.

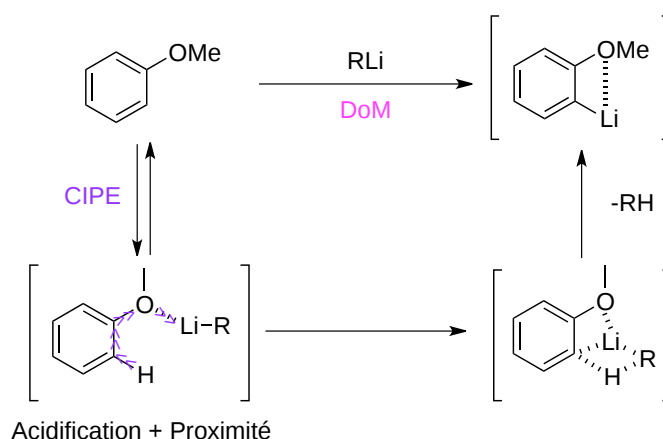


Schéma 53 : Représentation de la DoM

La première étape de complexation joue un rôle clé puisqu'elle permet dans un premier temps d'induire une proximité entre la base et l'atome d'hydrogène à arracher, tout en augmentant l'acidité de ce proton en raison du partage d'électrons entre l'hétéroatome et le métal. Ce phénomène est appelé CIPE⁸³ (Complex Induce Proximity Effect). Différentes études ont été menées pour tenter de comprendre quel effet est réellement à l'origine de la métallation, à savoir la proximité de la base, ou l'acidification du proton. A l'heure actuelle, aucune conclusion ferme et définitive n'est possible, les résultats étant trop dépendants des substrats étudiés ou des systèmes basiques utilisés.

La présence d'un groupement directeur permet donc d'orienter la métallation. Cette stratégie a été employée à de nombreuses reprises en série hétéroaromatique comme en témoigne la littérature (Figure 10).⁸⁴

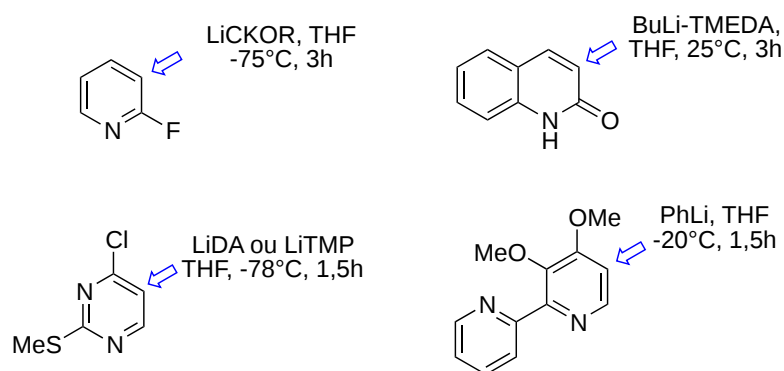


Figure 10 : Exemples de DoM

⁸³ Par exemple : a) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363. b) Resek, J. E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405-406. c) Whisler, M. C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

⁸⁴ Par exemple : a) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059-4090. b) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505.

Lorsque plusieurs groupements directeurs sont présents, les conditions réactionnelles utilisées (base, température, solvant) peuvent orienter la sélectivité de la réaction. A titre d'exemple, après protection du motif aldéhyde sous forme d'acétal de la 1-(2-chloro-6-méthoxypyridin-4-yl)propan-1-one, la métallation peut être envisagée sur deux positions : sur le carbone situé en α du groupement méthoxy ou sur celui en α de l'atome de chlore (Figure 11). L'ajout de *n*-BuLi dans un solvant apolaire (heptane) à 0°C permet de favoriser l'agrégation de la base avec le substrat à proximité du groupement méthoxy, la fonctionnalisation de la position C-5 est donc observée de façon majoritaire. Cependant, lorsque la métallation est réalisée dans le THF comme solvant, en présence de *sec*-BuLi à -40°C c'est le produit fonctionnalisé sur la position C-3 qui est isolé. Dans le THF, le degré d'agrégation du système basique diminue, augmentant ainsi sa réactivité. Dans ce cas c'est l'hydrogène le plus acide qui est arraché, d'où une sélectivité différente.⁸⁵

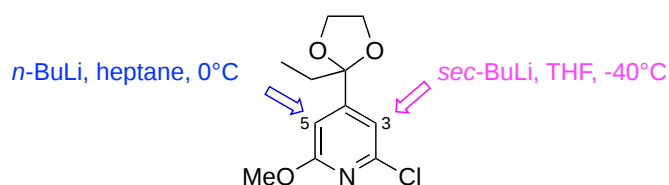


Figure 11 : Influence des conditions réactionnelles sur la sélectivité de la réaction.

Comme mentionné précédemment, la métallation de substrats électrophiles est problématique, surtout lorsque le système basique a un caractère nucléophile marqué. L'*ortho*-métallation a donc été envisagée pour métaller des substrats très électrophiles tels que les pyrimidines. Ainsi lorsque la 5-bromopyrimidine⁸⁶ est mise en présence simultanée de LiDA et de benzaldéhyde (électrophile), le produit issu de la lithiation sur la position C-4 puis du piégeage électrophile, est isolé avec un rendement moyen de 40% (Schéma 54, voie 1).

⁸⁵ Henegar, K. E. ; Ashford, S. W. ; Baughman, T. A. ; Sih, J. C. ; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6588-6597.

⁸⁶ Kress, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2081-2082.

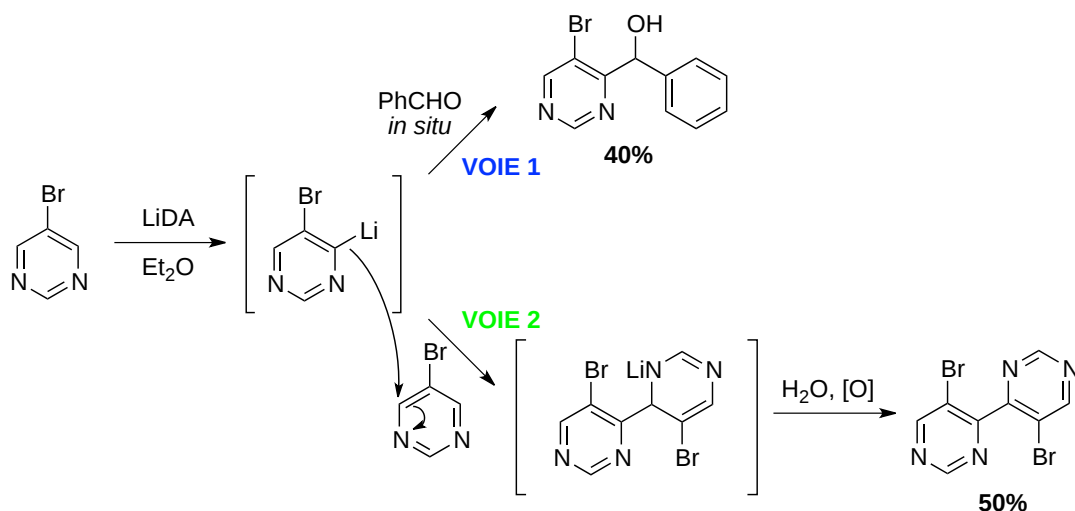


Schéma 54 : Méallation de la 5-bromopyrimidine par LiDA

En revanche, lorsque cette même réaction est réalisée sans ajout d'agent électrophile, le produit isolé est la 5,5'-dibromo-4,4'-bipyrimidine, avec un rendement de 50%. En effet, les réactions de lithiation avec LiDA étant équilibrées, le substrat ainsi que le lithien formé en position C-4 coexistent dans le milieu réactionnel. Comme le substrat est très électrophile, une réaction d'addition nucléophile du lithien sur ce dernier est alors observée (Schéma 54, voie 2).

Les conditions utilisées tout comme la nature du système basique ont une influence sur la sélectivité des réactions de méallation. Prenons par exemple le cas de la méallation de la 2-chloropyridine par les superbases $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ ou $[\text{TMSCH}_2\text{Li/LiDMAE}]$.⁸¹ Avec la présence d'un atome de chlore, *ortho*-directeur, nous pourrions *a priori* envisager une méallation en position α de ce dernier (en position C-3). Or la méallation a toujours lieu de manière régiosélective sur la position C-6, c'est-à-dire en position α de l'atome d'azote pyridinique lorsque celle-ci est réalisée dans un solvant apolaire comme le *n*-hexane (Schéma 55). Cette sélectivité particulière est due à la complexation préférentielle de la superbase à proximité de l'atome d'azote pyridinique (α -PDM), orientant ainsi la réaction de méallation en position C-6.

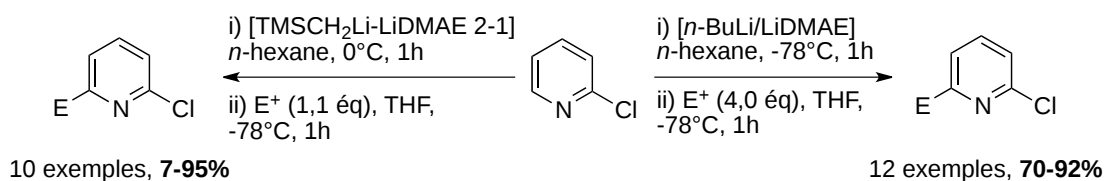


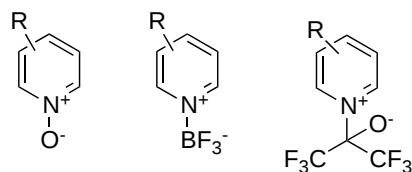
Schéma 55 : Fonctionnalisation de la 2-chloropyridine par les superbases

L'*ortho*-métallation est donc un phénomène pouvant être hautement régiosélectif. Cependant les conditions réactionnelles (température, solvant) ainsi que la nature du système basique lithié utilisé sont des facteurs importants qu'il convient de prendre en considération pour obtenir la sélectivité désirée. Bien que très utile, la DoM ne résout pas tous les problèmes, notamment en série hétéroaromatique.

II-3-2) Métallation d'adduits dipolaires de la pyridine et de ses analogues

Nous avons vu précédemment qu'un moyen de limiter les réactions d'addition nucléophile sur les hétérocycles aza- π -déficients est d'utiliser des systèmes basiques du type amidures encombrés non-nucléophiles. La seconde option envisagée est de modifier la réactivité de l'aza-hétérocycle lui-même, par exemple en modulant la polarité de la liaison C=N par simple réaction du doublet libre de l'azote ou par oxydation.

Dans ce contexte, les dérivés *N*-oxydes⁸⁷ ainsi que les adduits avec BF₃⁸⁸ apparaissent comme d'excellents candidats, puisque d'une part les effets électrostatiques permettent d'activer la position C-2 et d'autre part la partie *N*-oxyde favorise la coordination de la base lithiée.

Figure 12 : Quelques pyridines-*N*-activées

En série pyridinique, ces adduits s'avèrent être très efficaces, puisque la métallation en position C-2 est toujours majoritaire et ce, même en présence d'un groupement directeur sur

⁸⁷ Par exemple : a) Abramovitch, R. A. ; Saha, M. ; Smith, E. M. ; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 6, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A. ; Knaus, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 683-690. c) Abramovitch, R. A. ; Smith, E. M. ; Knaus, E. E. ; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1690-1696. d) Abramovitch, R. A. ; Coutts, R. T. ; Smith, E. M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3584-3587. e) Mongin, O. ; Rocca, P. ; Thomas-dit-Dumont, L. ; Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 19, 2503-2508.

⁸⁸ Par exemple : a) Kessar, S. V. ; Singh, P. ; Singhand, K. N. ; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571. b) Kessar, S. V. ; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 721-737. c) Vedejs, E. ; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1809-1810.

le cycle pyridinique, ce qui témoigne de l'importance des effets de complexation entre le système basique et le substrat.

Les complexes arène-chrome tricarbonyl⁸⁹ ont également été utilisés pour la fonctionnalisation de pyridines en position α de l'atome d'azote (Figure 13). Dans ce cas la complexation du cycle aromatique avec un métal de transition est à l'origine de la diminution de la densité électronique sur le cycle et donc de l'augmentation de l'acidité des atomes d'hydrogène.

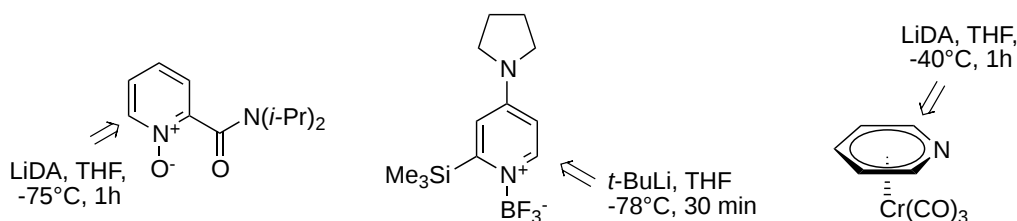


Figure 13 : Exemples d'adduits formés à partir de dérivés pyridiniques

Appliquée aux bipyridines, cette stratégie permet une fois de plus d'insérer une fonctionnalité de manière sélective en position α de l'atome d'azote et non en position α d'un groupement méthoxy directeur impliquant une complexation préférentielle du système basique lithié avec la fonction *N*-oxyde (Schéma 56).⁹⁰

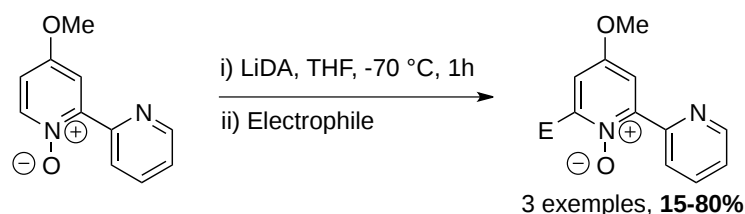


Schéma 56 : Fonctionnalisation de la 4-méthoxy-(2,2'-bipyridine)-*N*-oxyde

De manière surprenante, les essais de métallation des complexes d'(iso)quinoléines avec BF_3 se sont avérés infructueux alors que les dérivés *N*-oxydes conduisent à des réactions peu sélectives.⁹¹

Aussi efficaces soient elles, ces différentes séquences nécessitent deux étapes supplémentaires : une première pour la formation du complexe et une seconde pour la libération de l'azote. De plus ce n'est pas une méthode généralisable à tous les hétérocycles,

⁸⁹ Davies, S. G. ; Shipton, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1991**, 501-507.

⁹⁰ a) Trécourt, F. ; Gervais, B. ; Mongin, O. ; Le Gal, C. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2892-2897. b) Clayden, J. *Organolithiums : selectivity for synthesis* **2002**, page 67.

⁹¹ Tagawa, Y. ; Hama, K. ; Goto, Y. Hamana, M. *Heterocycles* **1995**, 40, 809-816.

puisque tous ne peuvent pas former ces complexes, ou alors tous ne conduisent pas à des réactions possédant un fort degré de sélectivité.

II-3-3) Echange halogène/lithium

Jusqu'à présent la fonctionnalisation des hétérocycles aromatiques a été envisagée par un échange H/Li appelé plus communément métallation. Une autre stratégie a été développée, consistant à engager dans la réaction un substrat halogéné afin de réaliser un échange halogène/Li. Il est alors nécessaire dans un premier temps, de préparer les dérivés halogénés désirés.⁹²

C'est en 1938 que Wittig décrit la première réaction d'échange entre un atome de brome et un atome de lithium par action de phényllithium (PhLi) sur le 1,5-dibromo-2,4-méthoxybenzène.⁹³ Après l'hydrolyse de l'intermédiaire lithié formé, le produit de monodé bromation est alors isolé à hauteur de 95%.

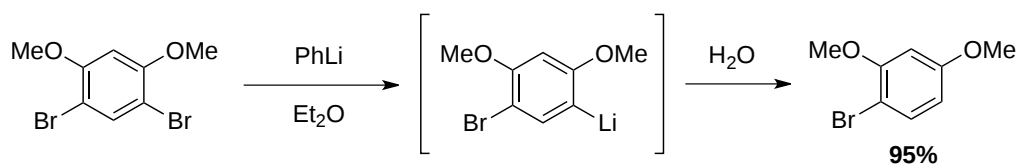


Schéma 57 : Réaction d'échange halogène/lithium décrite par Wittig

C'est ensuite Gilman qui exploite cette réaction pour la synthèse régiosélective d'organolithiens et leur piégeage par différents électrophiles.⁹⁴

Généralement ces réactions d'échange s'avèrent efficaces en présence de dérivés iodés ou bromés, les composés aromatiques chlorés ou fluorés favorisant, le plus souvent des réactions de déprotonation. Deux mécanismes ont été envisagés pour décrire ce processus : le premier implique la formation d'espèces radicalaires (Schéma 58),⁹⁵ alors que le second décrit

⁹² Pour des exemples d'halogénéation voir : a) Dunn, G. E. ; Blackburn, B. L. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 2552-2559. b) Sugimoto, O. ; Mori, M. ; Tanji, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7477-7478. c) Sugimoto, O. ; Mori, M. ; Moriya, K. ; Tanji, K.-I. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1112-1118. d) Kalyani, D. ; Dick, A. R. ; Anani, W. Q. ; Sandford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483-11498. e) Bartucci, M. A. ; Wierzbicki, P. M. ; Gwengo, C. ; Shajan, S. ; Hussain, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6839-6842.

⁹³ Wittig, G. ; Pockels, U. ; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903-1912.

⁹⁴ Gilman, H. ; Langham, W. ; Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.

⁹⁵ Bryce-Smith D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1603-1610.

une interaction acide-base de Lewis entre le lithien et l'atome d'halogène, conduisant ainsi un complexe « ate » (Schéma 59).⁹⁶

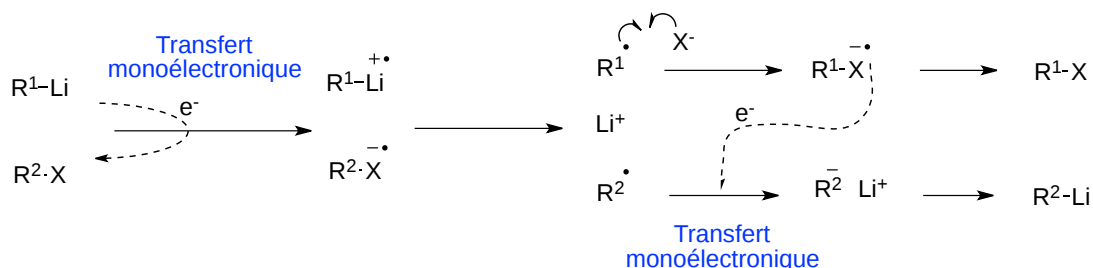


Schéma 58 : Mécanisme par formation d'espèces radicalaires

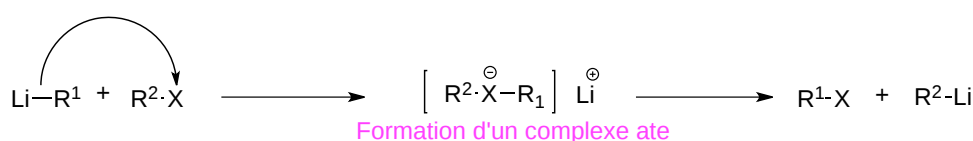


Schéma 59 : Mécanisme de l'échange X/Li par formation d'un complexe ate

Bien que le débat soit encore d'actualité, la piste d'une attaque nucléophile est généralement privilégiée en série (hétéro)aromatique.⁹⁷

Ces réactions d'échange halogène/Li sont notamment très utiles pour atteindre des positions qui réagissent difficilement, comme par exemple la position C-3 du cycle pyridinique. De plus, comme le montre le schéma ci-dessous, l'échange Br/Li peut être réalisé avec succès à l'aide du classique *n*-BuLi, sur des substrats très électrophiles comme les quinoléines ou les pyrimidines (Schéma 60).

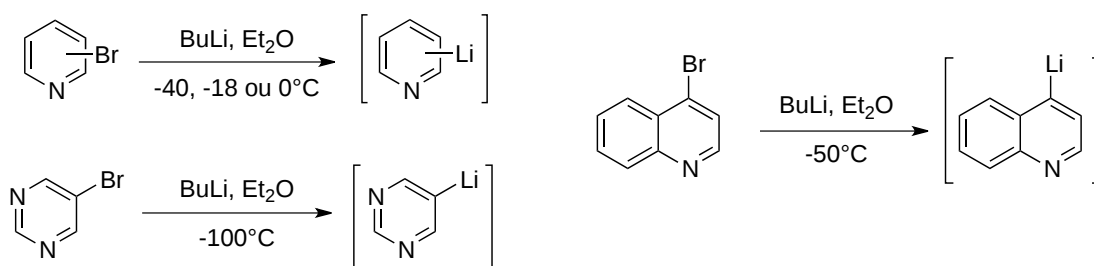


Schéma 60 : Réactions d'échange Br/Li sur des aza-hétérocycles classiques

En 2001, Kondo et coll. décrivent la synthèse d'un précurseur de la camptothécine.⁹⁸ Ils montrent alors que le mésityllithium (MesLi), composé aromatique relativement

⁹⁶ a) Zefirov, N. S. ; Makhanolov, D. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 615-624. b) Bailey, W. F. ; Patricia, J. J. J. *Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1-46.

⁹⁷ Wittig, G. ; Schöllkopf, U. *Tetrahedron*, **1958**, 3, 91-93.

⁹⁸ Kondo, Y. ; Asai, M. ; Miura, T. ; Uchiyama, M. ; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 13-15.

encombré, permet de réaliser de manière sélective un échange I/Li et ce, même en présence de groupements esters, témoignant ainsi du fort potentiel de telles réactions (Schéma 61).

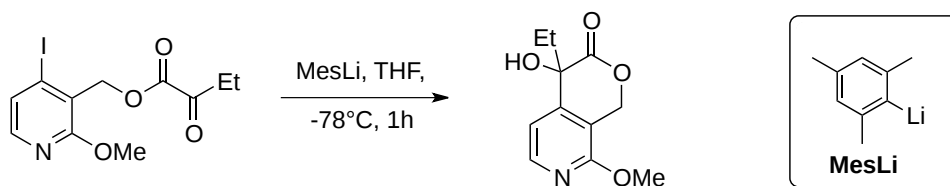


Schéma 61 : Echange I/Li par addition de mésityllithium

Rappelons que les halogènes sont également des groupements *ortho*-directeurs. Par conséquent, selon les conditions réactionnelles choisies, l'échange X/Li peut être en compétition avec l'*ortho*-métallation (Schéma 62).

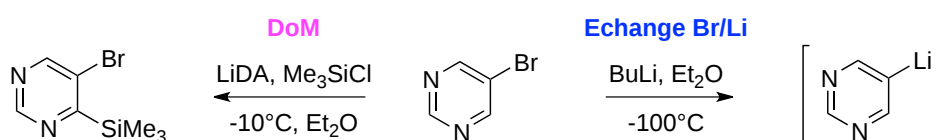


Schéma 62 : DoM vs échange Br/Li

Les réactions d'échange X/Li apparaissent parmi les plus couramment utilisées pour la synthèse d'organolithiens, puisque dotées d'une forte sélectivité. En revanche, elles trouvent souvent leurs limites dans la synthèse des composés halogénés initiaux, parfois difficiles à synthétiser ou à isoler.

II-3-4) La danse des halogènes : un outil puissant⁹⁹

En 1951, alors qu'il étudie la métallation du 2-bromothiophène par l'acétylure de sodium, Vaitiekunas isole un produit inattendu : le tétrabromothiophène.¹⁰⁰ De cette observation ont découlé différentes études, et c'est finalement Bunnett¹⁰¹ qui décrit pour la première fois le concept de danse des halogènes (DH) tel qu'on le connaît encore actuellement. Ce processus est une réaction intervenant lors de la fonctionnalisation de

⁹⁹ Exemples de revues : a) Schnürch, M. ; Spina, M. ; Khan, A. F. ; Mihovilovic, M. D. ; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1046-1057. b) Schnürch, M. *Topics in Heterocyclic Chemistry, Halogenated heterocycles* **2012**, volume 27, (ed. Iskra, J.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pp.185-218.

¹⁰⁰ Vaitiekunas, A. ; Nord, F. F. *Nature* **1951**, 168, 875-876.

¹⁰¹ Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 139-147.

composés halogénés aromatiques par réaction de métallation. Le produit formé porte alors un atome d'halogène sur une position différente de la position halogénée du substrat.

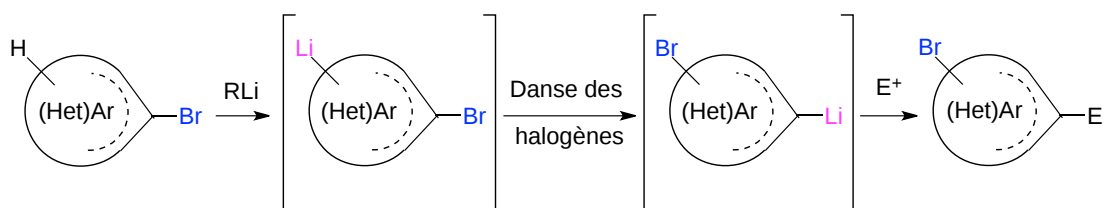


Schéma 63 : La danse des halogènes : schéma général

C'est à travers l'étude de la métallation d'un substrat simple comme la 3-bromo-2-chloropyridine que Mallet et Quéguiner¹⁰² ont proposé un mécanisme détaillé pour la danse des halogènes (Schéma 64). Cette réaction fait intervenir différents échanges halogène/lithium entre les intermédiaires lithiés et les composés halogénés présents dans le milieu réactionnel, selon un mécanisme baptisé *homotransmétallation*. La quantité substoéchiométrique de base assure la présence simultanée du substrat et des espèces lithiées intermédiaires. Dans des conditions thermodynamiques, c'est l'espèce anionique la plus stable qui est formée à l'issue de cette réaction.

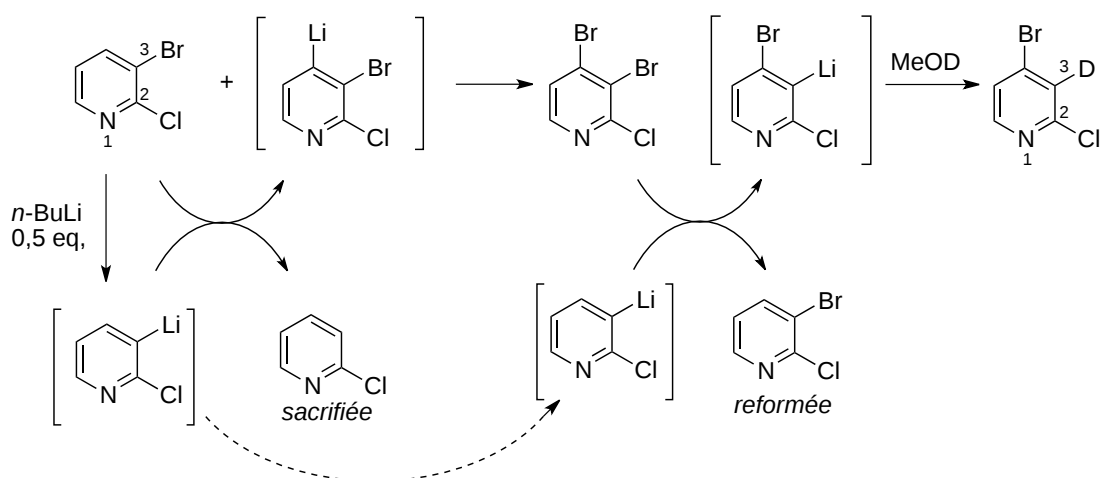


Schéma 64 : Mécanisme de la danse des halogènes

Différentes études ont montré que des facteurs comme la température, la quantité de base utilisée ou encore l'ordre d'addition des réactifs ont une conséquence directe sur ce processus.

¹⁰² Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1625-1631.

A titre d'exemple, en 1994 Quéguiner et coll. mettent en évidence pour la première fois une séquence impliquant une danse des halogènes sur un dérivé de la pyrimidine (Schéma 65).¹⁰³

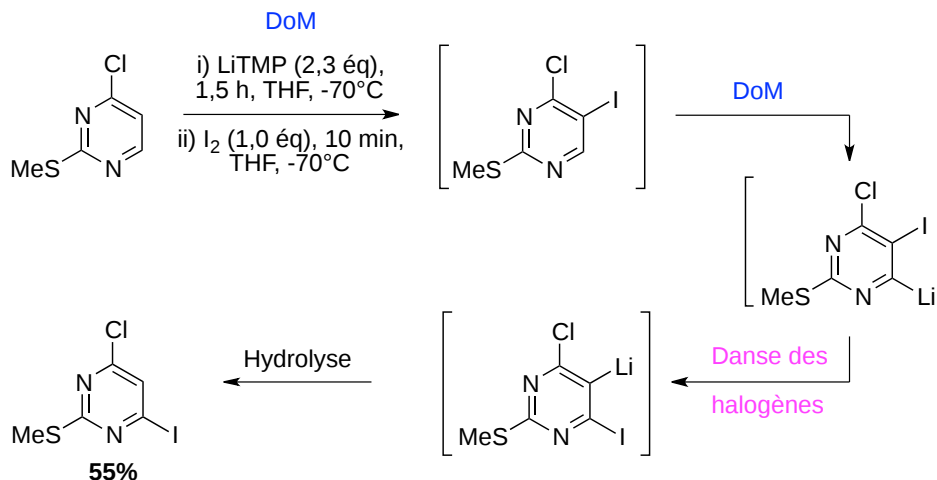


Schéma 65 : Séquence DoM puis danse des halogènes

En effet, la 4-chloro-2-(méthylthio)pyrimidine, en présence d'un excès de LiTMP (2,3 équ) pendant 1,5h puis de diode (1,0 équ), est tout d'abord fonctionnalisée sur la position C-5 selon un processus de type DoM. Le dérivé 5-iodo ainsi obtenu est métallé une seconde fois, en position C-6, pour conduire après un mécanisme de danse des halogènes à la 4-chloro-6-iodo-2-(méthylthio)pyrimidine avec un rendement de 55%.

Il faut également noter que la danse des halogènes peut également être observée sur des dérivés fusionnés comme les quinoléines.¹⁰⁴

En 2010, Snieckus et ses collaborateurs décrivent une séquence inédite, combinant *ortho*-métallation et « danse des halogènes », et permettant d'accéder à des pyridines hautement substituées.¹⁰⁵

¹⁰³ Plé, N. ; Turck, A. ; Couture, K. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10299-10308.

¹⁰⁴ Par exemple : Marull, M. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1576-1588.

¹⁰⁵ Miller, R. E. ; Rantanen, T. ; Ogilvie, K. A. ; Groth, U. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2198-2201.

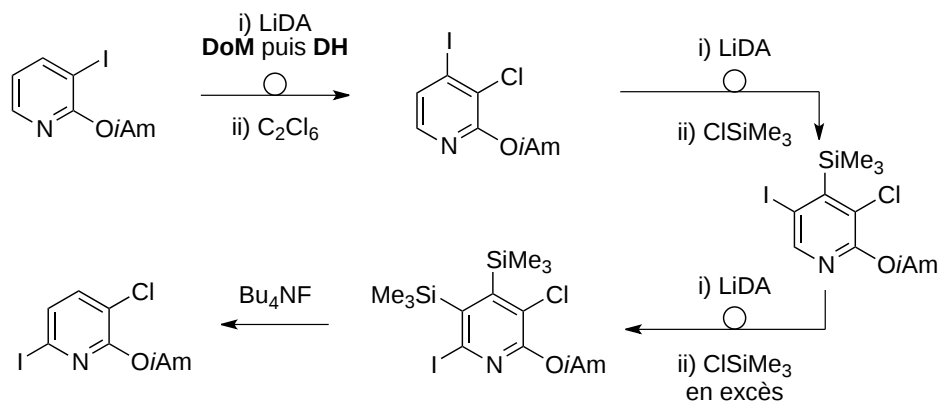


Schéma 66 : Synthèse de pyridines via une séquence DoM/Danse des halogènes

Cette réaction, initialement découverte par hasard et décrite comme réaction parasite, s'avère donc être un outil puissant en synthèse organique puisqu'elle permet en série (hétéro)aromatique d'atteindre des positions inaccessibles avec d'autres méthodes.

II-3-5) Métaillations latérale et à distance

a) La lithiation latérale

De manière générale, on appelle métaallation latérale, la lithiation d'un groupement alkyl benzylique, lui même en *ortho* d'un groupement directeur.¹⁰⁶

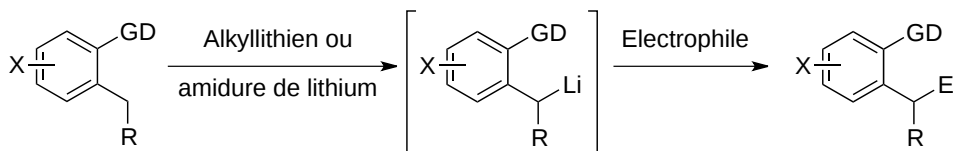


Schéma 67 : Principe général de la lithiation latérale

Le lithien intermédiaire issu d'une métaallation latérale est benzylique et donc d'un point de vue thermodynamique plus stable que la plupart des autres espèces lithiées susceptibles d'être formées. Dans le cas de groupements alkyles portés par des hétérocycles π -déficients, la lithiation latérale peut être observée et ce, même en l'absence de groupement directeur. En effet les 2- ou 4-picolines réagissent avec les alkyllithiens pour former un intermédiaire type « aza-énolate » issu de la déprotonation du groupement méthyle (Schéma 68).¹⁰⁷

¹⁰⁶ Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. Reac.* **1995**, 47, 1-314.

¹⁰⁷ Hamana, H. ; Sugawara, T. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1591-1594.

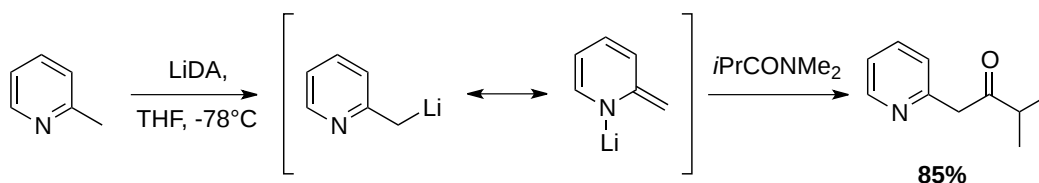


Schéma 68 : Lithiation latérale de la 2-picoline

A l'inverse, la lithiation latérale de la 3-picoline est minoritaire¹⁰⁸ et ce, avec la plupart des bases lithiées employées, puisque le carbanion ainsi engendré ne peut pas être délocalisé sur l'azote. En présence de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE], la lithiation latérale a bien lieu, mais le lithien se réarrange pour conduire après piégeage électrophile, au dérivé fonctionnalisé en position α de l'azote (α -PDM) (Schéma 69).¹⁰⁹

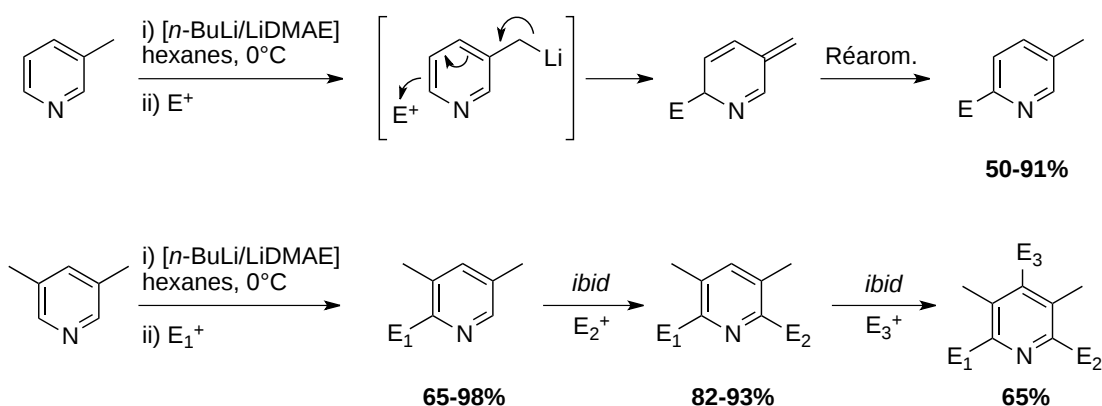


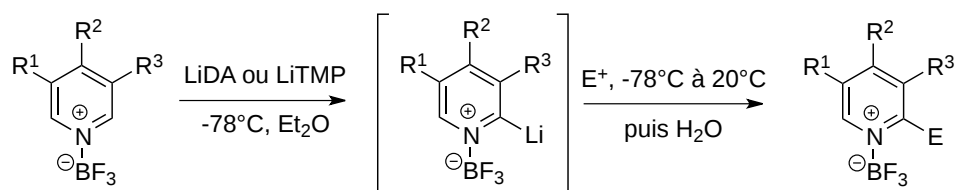
Schéma 69 : Fonctionnalisation sélective des picolines et lutidines

Les phénomènes de complexation de la base ou de l'amino-alcoolate au voisinage de l'azote pyridinique ont été rendus responsables de cette équilibration. Cependant, l'hypothèse d'une métallation directe n'est pas exclue notamment si on reprend les résultats récemment obtenus par Dhau et Bharatam.¹¹⁰ Ces auteurs ont en effet démontré qu'une fois complexées avec BF₃, les picolines ou lutidines peuvent être métallées sélectivement par LiDA sur le cycle aromatique et non pas en position benzylique (Schéma 70). Une complexation initiale avec la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE] pourrait donc conduire au même résultat.

¹⁰⁸ Stalick, W. M. ; Murray, J. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 677-678.

¹⁰⁹ a) Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 951-952. b) Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1879-1881.

¹¹⁰ Dhau, J. S. ; Singh, A. ; Kasetti, Y. ; Bharatam, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1746-1752.



A: $R^1 = \text{CH}_3$ et $R^2 = R^3 = \text{H}$

B: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ et $R^3 = \text{H}$

C: $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$ et $R^2 = \text{H}$

17 exemples, **59-86%**

Schéma 70 : Fonctionnalisation des complexes de BF_3 de picolines et lutidines avec LiDA ou LiTMP

Si on s'intéresse aux hétérocycles aromatiques riches en électrons comme le pyrrole, il apparaît que ce sont de mauvais candidats pour la lithiation latérale puisque les chaînes alkyles qu'ils portent sont moins acides, et donc par conséquent moins sujettes à déprotonation. La présence d'un groupement directeur peut favoriser, dans certains cas la lithiation latérale.^{106,111} Parmi ceux-ci, les meilleurs candidats à la métallation latérale sont les dérivés de l'indole ou du pyrrole pour lesquels une activation sera envisagée par fonctionnalisation de l'atome d'azote pyridinique par un groupement directeur (Schéma 71).¹¹²

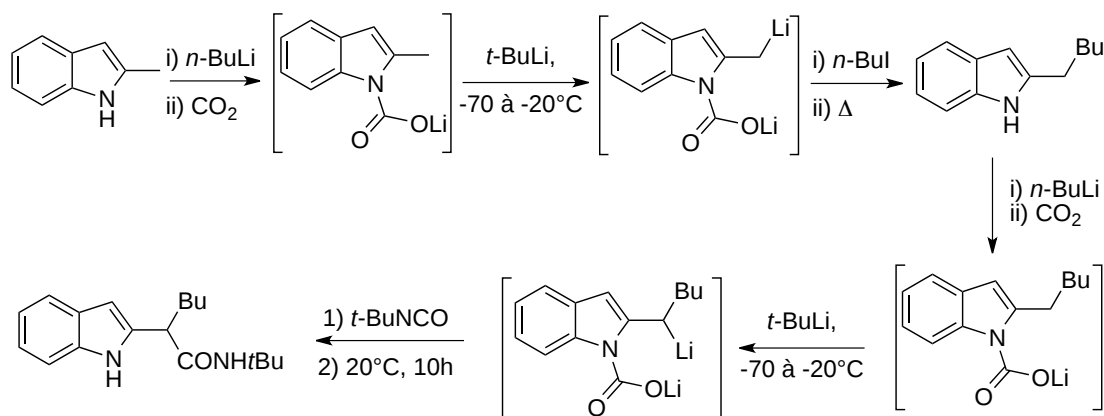


Schéma 71 : Exemple de lithiation latérale

b) La métallation dirigée à distance ou « DReM : Directed Remote Metalation »¹¹³

La métallation dirigée à distance est souvent présentée comme une extension de la DoM, dans laquelle le pouvoir « dirigeant » du groupement directeur se propage bien au-delà

¹¹¹ Clark, R. D. ; Miller, A. B. ; Berger, J. ; Repke, D. B. ; Weinhardt, K. K. ; Kowalczyk, B. A. ; Eglen, R. M. ; Bonhaus, D. W. ; Lee, C.-H. ; Michel, A. D. ; Smith, W. L. ; Wong, E. H. F. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2645-2657.

¹¹² Katritzky, A. R. ; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6808-6809.

¹¹³ Tilly, D. ; Magolan, J. ; Mortier, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3804-3820.

de l'atome d'hydrogène qui se trouve en *ortho*.^{83c} De manière générale, il s'agit d'une métallation assistée par un groupement directeur qui est formellement à distance de l'atome d'hydrogène à arracher, mais qui d'un point de vue conformation, est proche et peut être complexé par un agent de métallation (Figure 14).

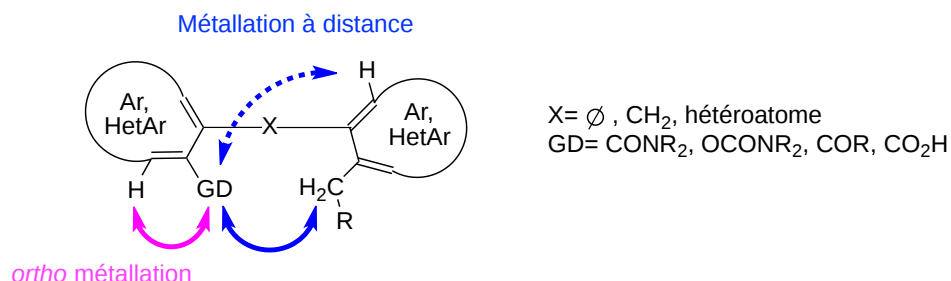


Figure 14 : *Ortho* métallation et métallation à distance

Snieckus et coll. ont étudié la DreM sur de nombreux substrats impliquant différents groupes directeurs.^{83c,114} Initialement, le mécanisme à l'origine de la DreM a été attribué au seul effet CIPE, faisant de la DreM une simple extension de la DoM. Cependant, des études récentes montrent que ce seul effet ne peut pas toujours expliquer la régiosélectivité observée. La DreM serait donc un phénomène plus complexe, influencé notamment par divers facteurs comme la rigidité ou la flexibilité du squelette engagé, la nature de la base utilisée, les propriétés du groupement directeur, la stabilité des espèces formées, la nature des électrophiles éventuellement utilisés, l'acidité des atomes d'hydrogène à arracher...

Dans leur revue consacrée à la DreM, Mortier et coll. ont identifié deux grands types de réactions : dans le premier cas, l'anion généré à l'issue de la DreM est piégé en intramoléculaire, alors que dans le second cas, il est piégé par un électrophile externe.¹¹³

Les substrats permettant un piégeage intramoléculaire de l'anion sont des structures relativement flexibles (ex biaryles) portant un groupement directeur électrophile (ester, carbamate..). Deux types de métallation peuvent donc être observée : 1) la métallation à

¹¹⁴ Par exemple : a) James, C. A. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4080-4093. b) MacNeil, S. L. ; Wilson, B. J. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1133-1136. c) Cai, X. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2293-2295. d) Chauder, B. A. ; Kalinin, A. V. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1435-1438 e) Chauder, B. ; Green, L. ; Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1521-1529 f) Benesch, L. ; Bury, P. ; Guillaneux, D. ; Houldsworth, S. ; Wang, X. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 961-964 g) Fu, J.-M. ; Zhao, B.-P. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 227-236. h) Brandao, M. A. F. ; De Oliveira, A. B. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2437-2440.

distance sur le cycle aromatique ou 2) une métallation latérale à distance, c'est-à-dire la métallation d'une chaîne alkyle portée par le cycle aromatique (Figure 15).

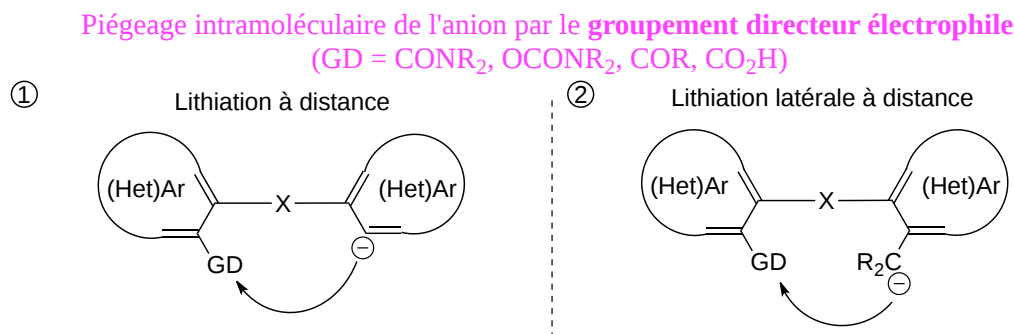


Figure 15 : DreM avec piégeage intramoléculaire de l'anion

Lorsque le piégeage est assuré par un électrophile externe, le substrat engagé possède une structure rigide empêchant une attaque intramoléculaire de l'anion sur le groupement directeur électrophile, ou alors il est porteur d'un groupement directeur non nucléophile. (Figure 16).

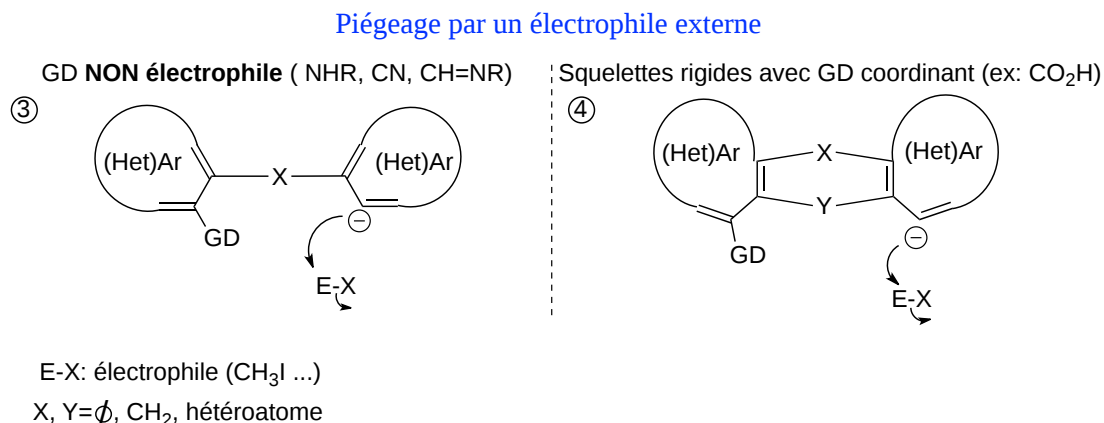


Figure 16 : DreM avec piégeage par un électrophile externe

Comme précédemment pour la lithiation latérale, en série pyridinique le rôle de l'atome d'azote est capital dans le processus de métallation à distance car il est capable d'induire une coordination intramoléculaire. C'est ainsi qu'en 2002 Fort et Rodriguez développent la première mono-métallation de la 2-chloro-6-phénylpyridine par le *t*-BuLi dans

un milieu faiblement polaire (mélange Et₂O/cumène) induite par la complexation du groupement pyridyle (Figure 17).¹¹⁵

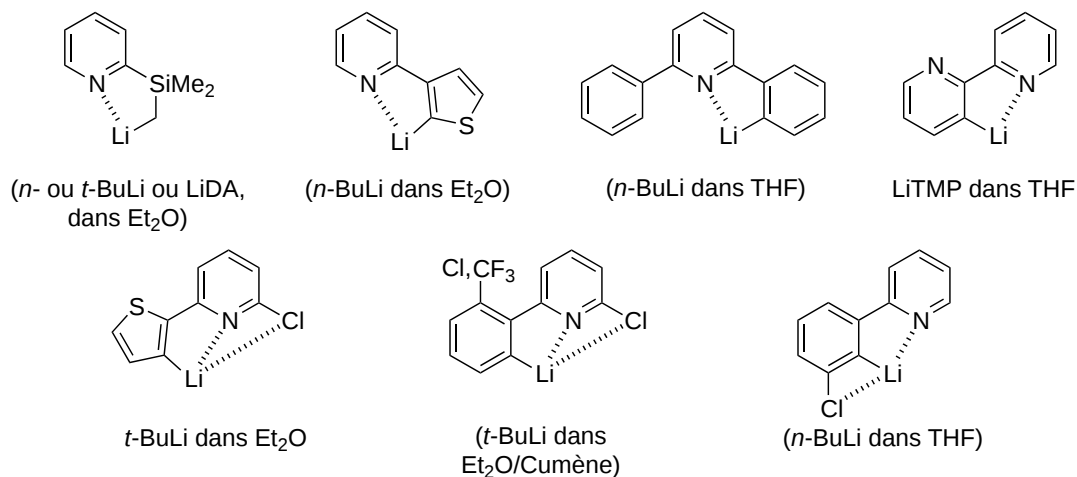


Figure 17 : Coordination intramoléculaire du groupement pyridyle

La métallation latérale et la métallation à distance offrent donc de nouvelles opportunités de fonctionnalisation des hétérocycles. De plus, elles s'avèrent extrêmement efficaces sur les hétérocycles aza- π -déficients.

II-4) Conclusion

Ce bilan bibliographique (non exhaustif) montre que de nombreux outils ont été développés pour la fonctionnalisation des hétérocycles aromatiques. L'efficacité et la sélectivité des systèmes basiques lithiés peuvent être modulées en fonction des conditions réactionnelles (température, concentration, solvant...) mais aussi en fonction du substrat. La métallation de systèmes simples comme la pyridine est aujourd'hui largement maîtrisée et représente une base solide pour la suite de nos travaux. Cependant, ce manuscrit montrera que la métallation régiosélective de bicycles fusionnés comme les furopyridines représente un réel challenge.

¹¹⁵ Fort, Y. ; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4918-4922.

Chapitre 3 : Polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine

Comme évoqué précédemment, les furopyridines constituent des unités structurales de nombreux ligands ou pharmacophores. La fonctionnalisation régiosélective de ces hétérocycles apparaît donc comme un réel challenge pour envisager la modification de leurs propriétés. Le travail présenté dans ce chapitre est donc consacré à la polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** d'une part par des séquences impliquant des bases et superbases lithiées, et d'autre part par des réactions de couplages métallo-catalysées.

III-1) Fonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine par les bases et superbases lithiées

En nous appuyant sur une étude préliminaire réalisée au laboratoire,^{15,116} la première partie de ces travaux a pour objectif de développer une boîte à outils permettant la fonctionnalisation des cinq positions disponibles sur cet hétérocycle complexe.

III- 1-1) Introduction

La furo[3,2-*b*]pyridine présente un atome d'azote et un atome d'oxygène qui sont opposés l'un par rapport à l'autre et cinq positions hydrogénées donc cinq positions

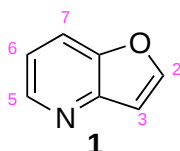


Figure 18 : Furo[3,2-*b*]pyridine **1**

potentiellement réactives lors de réactions de lithiation.

En terme de réactivité, l'étude de la métallation de cet hétérocycle est *a priori* intéressante puisqu'en raison de la présence de ces deux hétéroatomes, la réaction d'arrachement d'un atome d'hydrogène induit par un

système basique rentre en compétition avec des phénomènes de complexation entre la base et le substrat pouvant induire des modifications de réactivité ou des phénomènes d'activation/désactivation du substrat ou de la base elle-même.

Nous allons étudier la réactivité de la furo[3,2-*b*]pyridine vis-à-vis de différents systèmes basiques lithiés. Le premier est un alkylolithien, le *n*-BuLi. Commercial et peu coûteux, il présente un caractère basique et nucléophile marqué.

Notre second choix s'est orienté vers une base de type amidure de lithium encombré, donc non nucléophile. Comme évoqué précédemment, les deux systèmes les plus courants

¹¹⁶ Chartoire, A. *Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines par voie organométallique*. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy, **2010**.

sont le LiDA et le LiTMP. Compte tenu de la faiblesse relative de sa basicité, les réactions avec LiDA sont généralement équilibrées, notre étude pourrait être complexe.¹¹⁷ Par conséquent, même s'il est plus onéreux, nous avons choisi d'utiliser le LiTMP pour mener notre étude.

Enfin, un dernier système basique a été sélectionné, la superbases unimétallique [*n*-BuLi/LiDMAE] développée au sein du laboratoire. En effet, des études antérieures ont montré que celle-ci pouvait induire une régiosélectivité particulière en raison de sa complexation préférentielle avec les atomes d'azotes de pyridine, de quinoléine... La furo[3,2-*b*]pyridine possédant deux hétéroatomes, il apparaît intéressant de savoir où sera privilégiée la complexation en présence de cette superbases.

Parmi les cinq atomes d'hydrogène présents sur le squelette furopyridinique, H², H³, H⁵ et H⁷ semblent de bons candidats en vue de réactions de métallation. En effet, grâce à leur proximité avec les hétéroatomes (N et O), des réactions telles que l' α -lithiation ou encore l'*ortho*-métallation (DoM) peuvent être envisagées sur les positions C-2 et C-7 par action du *n*-BuLi ou du LiTMP. La superbases pourrait quant à elle permettre d'atteindre les positions C-3 et C-5 selon une α - ou β - métallation pyridino-dirigée (α - ou β -PDM) (Figure 19). Cependant une complexation de la superbases avec l'atome d'oxygène ne peut pas être totalement exclue, ce phénomène ayant déjà été observé au cours de la métallation d'azaphthalanes.¹¹⁸

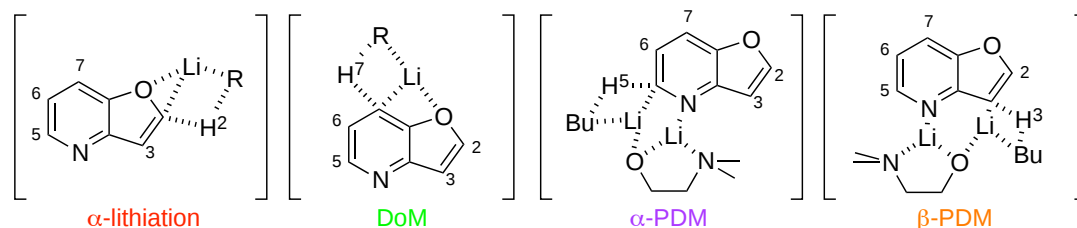


Figure 19 : Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine 1.

Avant de commencer notre travail expérimental, nous avons décidé de nous appuyer sur des travaux antérieurs pour tenter de comprendre quelle réaction pourrait être privilégiée.

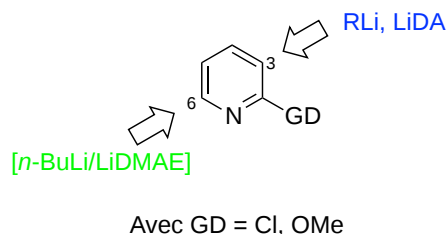
En 2002, Fort et son équipe réalisent une étude de la métallation de la 2-chloro et de la 2-méthoxypyridines par les bases lithiées.¹¹⁹ En présence d'alkyllithiens ou de LiDA, c'est l'hydrogène en position C-3 qui est arraché sélectivement. En revanche, sous l'action de [*n*-

¹¹⁷ Par exemple : a) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3035-3042. b) Collum, D. B. ; McNeil, A. J. ; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3002-3017.

¹¹⁸ Fort, Y. ; Gros, P. ; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4045-4048.

¹¹⁹ Gros, P. ; Choppin, S. ; Mathieu, J. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 234-237.

BuLi/LiDMAE] la fonctionnalisation a lieu exclusivement sur la position C-6 du cycle pyridinique (Figure 20).



Valeur des charges de Mulliken :^a

GD	H ³	H ⁶	Diff.
Cl	0,125	0,121	0,004
OMe	0,126	0,119	0,007

^aMéthode semi-empirique PM3

Figure 20 : Fonctionnalisation de la 2-chloro- ou 2-méthoxy-pyridine

Un calcul théorique a été réalisé selon une méthode semi-empirique PM3 afin d'apprécier les valeurs relatives des charges de Mulliken des atomes d'hydrogène H³ et H⁶ de ces deux substrats (Figure 20). Les résultats montrent que la différence d'acidité entre les deux atomes d'hydrogène est faible dans les deux cas (0,004 et 0,007) ce qui suggère que la régiosélectivité observée avec la superbases est vraisemblablement due aux phénomènes de complexation avec l'azote pyridinique, plutôt qu'à l'acidité de l'hydrogène.

Au regard de ces résultats, nous avons choisi d'évaluer l'acidité des différents atomes d'hydrogène de la furopyridine **1**. Ce calcul théorique a été réalisé avec une méthode de type DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant le code Gaussian 03 (Figure 21).¹²⁰ Si on considère que plus la valeur de la charge de Mulliken affectée à un hydrogène est élevée, plus celui-ci possède un caractère acide, alors l'atome H² présente l'acidité la plus élevée (Figure 21). De plus, la différence entre H²-H⁵ ou H²-H³ est plus marquée que dans le cas de la 2-méthoxypyridine, il est donc difficile de savoir quel phénomène sera *a priori* privilégié, à savoir l'acidification de l'hydrogène H² ou les phénomènes de complexation à proximité de H⁵ ou H³.

¹²⁰ Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J. ; Trucks, G. W. ; Schlegel, H. B. ; Scuseria, G. E. ; Robb, M. A. ; Cheeseman, J. R. ; Montgomery Jr., J. A. ; Vreven, T. ; Kudin, K. N. ; Burant, J. C. ; Millam, J. M. ; Iyengar, S. S. ; Tomasi, J. ; Barone, V. ; Mennucci, B. ; Cossi, M. ; Scalmani, G. ; Rega, N. ; Petersson, G. A. ; Nakatsuji, H. ; Hada, M. ; Ehara, M. ; Toyota, K. ; Fukuda, R. ; Hasegawa, J. ; Ishida, M. ; Nakajima, T. ; Honda, Y. ; Kitao, O. ; Nakai, H. ; Klene, M. ; Li, X. ; Knox, J. E. ; Hratchian, H. P. ; Cross, J. B. ; Bakken, V. ; Adamo, C. ; Jaramillo, J. ; Gomperts, R. ; Stratmann, R. E. ; Yazyev, O. ; Austin, A. J. ; Cammi, R. ; Pomelli, C. ; Ochterski, J. W. ; Ayala, P. Y. ; Morokuma, K. ; Voth, G. A. ; Salvador, P. ; Dannenberg, J. J. ; Zakrzewski, V. G. ; Dapprich, S. ; Daniels, A. D. ; Strain, M. C. ; Farkas, O. ; Malick, D. K. ; Rabuck, A. D. ; Raghavachari, K. ; Foresman, J. B. ; Ortiz, J. V. ; Cui, Q. ; Baboul, A. G. ; Clifford, S. ; Cioslowski, J. ; Stefanov, B. B. ; Liu, G. ; Liashenko, A. ; Piskorz, P. ; Komaromi, I. ; Martin, R. L. ; Fox, D. J. ; Keith, T. ; Al-Laham, M. A. ; Peng, C. Y. ; Nanayakkara, A. ; Challacombe, M. ; Gill, P. M. W. ; Johnson, B. ; Chen, W. ; Wong, M. W. ; Gonzalez, C. and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

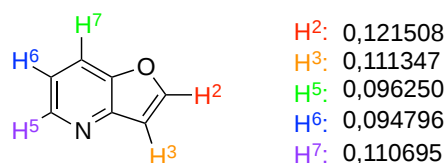
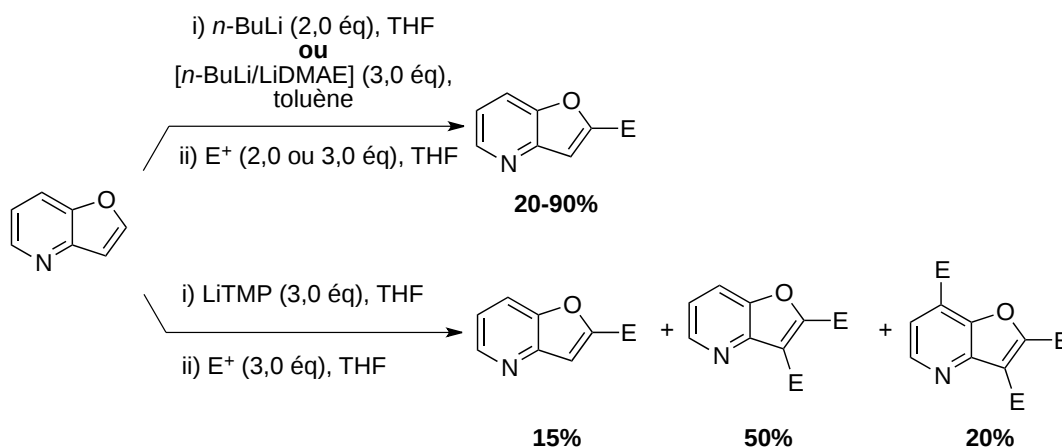


Figure 21: Calcul des charges de Mulliken sur 1

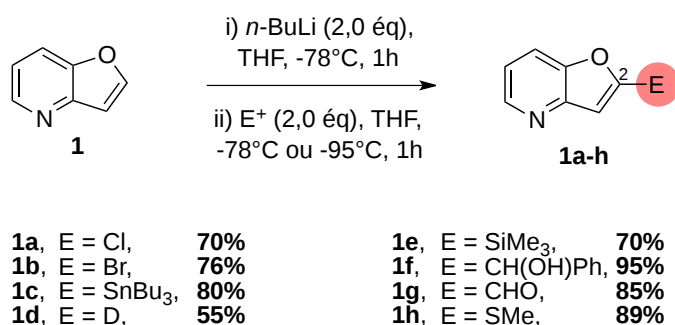
La lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1**, initiée au sein de notre équipe par Anthony Chartoire, a permis la mise au point de conditions réactionnelles permettant successivement l'introduction régiosélective d'une fonctionnalité sur la position C-2, puis sur la position C-3.^{15,116}

A) Fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** sur la position C-2

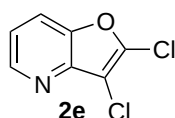
Les résultats des différents essais réalisés sur le cycle nu ont montré que quel que soit le système basique employé, la réaction de métallation a lieu exclusivement sur la position C-2 de la furo[3,2-*b*]pyridine **1**. Aucune trace de déprotonation exclusive en position C-7 impliquant potentiellement un processus de DoM n'a été détectée. De plus, même en présence de la superbasse c'est le dérivé furopyridinique fonctionnalisé sur la position C-2 qui est isolé, ce qui montre que l'acidité de H² est le facteur prépondérant.

Schéma 72 : Réactivité de **1** vis-à-vis de *n*-BuLi, LiTMP et [*n*-BuLi/LiDMAE]

D'après ces premiers résultats, lorsque la métallation est réalisée avec le *n*-BuLi, la conversion n'est complète qu'en présence d'un excès de base (2,0 éq) (Schéma 73). Cette nécessité, classiquement observée en présence de composés hétérocycliques, est probablement due à des phénomènes de complexation du système basique par les hétéroatomes du substrat.

Schéma 73 : Fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** sur la position C-2

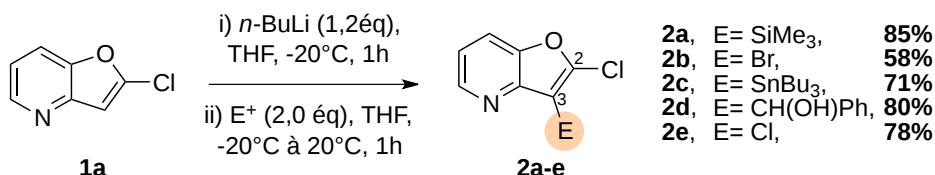
Par ailleurs, lorsque le piégeage électrophile est réalisé avec l'hexachloroéthane (C₂Cl₆), deux produits ont pu être isolés : la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine attendue **1a** (70%) ainsi que la 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2e** (12%).

Figure 22 : 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2e**

Comme nous pouvions l'imaginer, la présence d'un atome de chlore sur le cycle furane augmente considérablement l'acidité de H³, favorisant ainsi l'échange H³/Li et, de ce fait, la formation du sous-produit **2e**. Cette réaction parasite montre que le dérivé chloré **1a** est sujet aux réactions de lithiation. Notre équipe a donc exploité ce résultat et mené de nouvelles investigations pour fonctionnaliser la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position C-3.

B) Fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**

Les essais réalisés ont ainsi révélé que le dérivé chloré **1a**, isolé du mélange réactionnel précédent, pouvait être sélectivement métallé en présence de *n*-BuLi (1,2 éq) dans le THF à -20°C. Après 1h de métallation, divers électrophiles ont été ajoutés au milieu pour conduire aux dérivés 2,3-disubstitués attendus avec de très bons rendements (Schéma 74).¹¹⁶

Schéma 74 : Fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position C-3

Ces travaux préliminaires montrent donc qu'il est possible de métaller sélectivement la furopyridine **1** grâce au classique *n*-BuLi sur la position C-2, puis sur la position C-3. Les travaux qui m'ont été confiés avaient donc pour objectif de fonctionnaliser les trois dernières positions de l'hétérocycle. La stratégie a été de travailler de façon itérative en déterminant à chaque fois la position préférentielle et la nature des électrophiles utilisables.

III-1-2) Fonctionnalisation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** par les bases et superbases lithiées

La première partie de notre travail a consisté à introduire une troisième fonctionnalité sur le squelette fuopyridinique. Pour ce faire, la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** a été choisie comme substrat. Le choix de ce dernier n'a pas été laissé au hasard ; en effet dans notre objectif de formation de polyhétérocycles complexes, le chlore et le groupement silylé apparaissent comme des groupes fonctionnels de choix puisque potentiellement réactifs au cours de réactions de couplage.¹²⁴ De plus, ils jouent le rôle de groupements protecteurs des sommets hydrogénés pour la suite de notre étude car ils sont tolérants des bases organolithiées.

Après examen du substrat **2a**, la position C-6 n'étant *a priori* pas activée, deux lithiations peuvent être envisagées : sur la position C-7 ou sur la position C-5 (Figure 23). En effet, comme évoqué précédemment, la présence de l'atome d'oxygène peut induire une métallation *ortho*-dirigée (DoM) en position C-7 sous l'action de bases lithiées (*n*-BuLi, LiTMP). La superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] pourrait quant à elle se complexer à proximité de l'atome d'azote et induire un échange H⁵/Li (Figure 23).

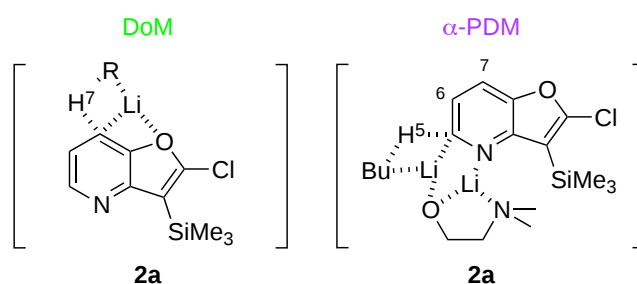
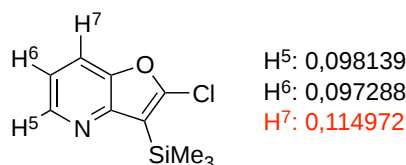


Figure 23 : DoM vs PDM

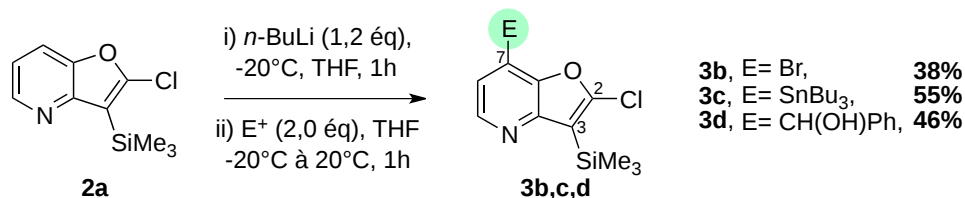
Un calcul théorique permettant d'apprécier les valeurs relatives des charges de Mulliken des atomes d'hydrogène de la furopyridine **2a** a été réalisé avec une méthode de type DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant le code Gaussian 03 (Figure 24).¹²⁰

Figure 24 : Calcul des charges de Mulliken de H^5 , H^6 et H^7

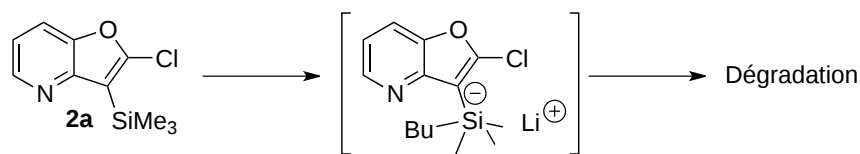
La différence d'acidité entre H^5 et H^7 est plus marquée (0,016) que dans le cas de la 2-méthoxypyridine (cf Figure 20). En considérant que plus la valeur de la charge de Mulliken affectée à un hydrogène est élevée, plus celui-ci possède un caractère acide, alors l'atome H^7 présente l'acidité la plus élevée. Nous allons par conséquent étudier la réactivité de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** vis-à-vis des bases lithiées choisies (*n*-BuLi, LiTMP et [*n*-BuLi/LiDMAE]) dans le but d'identifier le facteur prépondérant, à savoir l'acidité de l'atome d'hydrogène H^7 ou alors la complexation de la base au niveau de l'atome d'azote pyridinique.

A) Action de *n*-BuLi sur la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**¹¹⁶

En premier lieu nous avons envisagé l'action de *n*-BuLi sur la furopyridine **2a**. Les essais menés ont révélé qu'une fonctionnalisation sélective sur la position C-7 est possible par action de 1,2 éq de *n*-BuLi dans le THF comme solvant à -20°C (Schéma 75).

Schéma 75 : Action de *n*-BuLi sur la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**

Bien que la conversion soit complète, les dérivés 2,3,7-trisubstitués n'ont été isolés qu'avec des rendements moyens (38-55%) et de nombreux sous-produits issus de la dégradation du substrat (ou du produit de réaction) ont été détectés en GC-MS. Une hypothèse probable est que le *n*-BuLi s'additionne sur l'atome de silicium pour former un complexe « ate » instable à -20°C, entraînant la dégradation partielle du substrat (Schéma 76).

Schéma 76 : Attaque de *n*-BuLi sur le groupement silylé**B) Etude de la lithiation de 2a par action de l'amidure de lithium LiTMP**

Afin d'éviter la formation de produits de dégradation issus de l'attaque nucléophile de *n*-BuLi sur le groupement silylé, nous avons décidé de poursuivre notre étude avec une autre base lithiée le LiTMP, qui est un amidure de lithium encombré donc non-nucléophile. Les conditions utilisées sont les mêmes que précédemment (Tableau 2) :

- (i) la métallation a été effectuée en présence de 2,0 éq de LiTMP dans le THF comme solvant, à -20°C pendant 1h,
- (ii) le piégeage du lithien a été réalisé par ajout de divers agents électrophiles (2,0 éq) dans le THF, de -20°C à 20°C pendant 1h.

Tableau 2 : Fonctionnalisation de la furopyridine 2a par le LiTMP^a

Produit	Rendement (%) ^b	Produit	Rendement (%) ^b
3a	78	3e	92
3b	88	3f	67
3c	87	3g	85
3d	90		

^aLes réactions ont été réalisées avec 0,53 mmol de furopyridine 2a. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

Notons que la métallation d'hétérocycles par LiTMP requiert toujours un excès de base, d'où l'addition de 2,0 éq et non 1,2 éq comme dans le cas de mise en œuvre du *n*-BuLi.⁸⁴ Dans ces conditions, et en faisant varier la nature de l'électrophile, plusieurs dérivés trisubstitués ont alors été synthétisés avec de très bons rendements (78-92%). En plus d'être efficace, cette séquence permet d'introduire un large choix de substituants comme des halogènes, des groupements silylé, carbonylé, stannylé ou encore soufré, groupements fonctionnels à haute valeur synthétique puisque potentiellement réactifs au cours de réactions de couplage.¹²⁴

Ces résultats montrent donc que le dérivé furopyridinique **2a** peut être métallé sur la position C-7 (Figure 25) : soit par action de *n*-BuLi, soit par action de LiTMP.

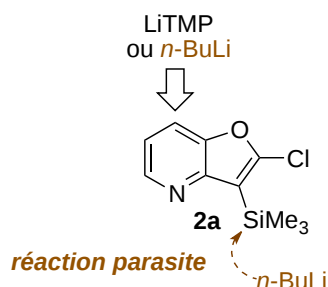


Figure 25 : Lithiation de **2a**

Cependant, le *n*-BuLi est à l'origine de la formation de produits de dégradation en raison de sa nucléophilie intrinsèque, le LiTMP apparaît donc comme la base lithiée de choix pour cette réaction. Par conséquent, pour la suite de nos travaux nous utiliserons LiTMP et non *n*-BuLi pour la lithiation de dérivés furopyridiniques silylés.

Comme nous l'évoquions précédemment, une métallation directe de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine **2a** peut être envisagée sur la position C-5 par action de la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] selon un processus de PDM. Cette réaction potentielle de métallation sélective a donc fait l'objet de la suite de notre étude.

C) Etude de la lithiation de **2a** par action de la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE]

En premier lieu, il convient de rappeler que la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] est une superbasse monométallique faiblement nucléophile qui, en milieu apolaire, induit la formation d'agrégats spécifiques avec l'atome d'azote pyridinique, permettant ainsi une fonctionnalisation sélective en position α de ce dernier (α -PDM).^{78,119} Les différentes recherches effectuées sur cette superbasse au sein du laboratoire ont permis de montrer que la quantité de superbasse à ajouter est dépendante du nombre d'hétéroatomes présents sur le

substrat. Typiquement, nous estimons que le nombre d'équivalents de base correspond à (nombre d'hétéroatomes + 1).⁷⁹

Différents essais de métallation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (3,0 éq) ont été réalisés (Tableau 3).

Tableau 3 : Fonctionnalisation de la furopyridine **2a par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE]^a**

Reaction scheme: 2a reacts with i) [*n*-BuLi/LiDMAE] (3,0 éq), T °C, t h in *n*-hexane to form [2a-5Li]. This intermediate then reacts with ii) E⁺ (3,0 éq), THF at T à 20°C, 1 h to yield products 6a (E = SiMe₃), 6b (E = Cl), 3a (E = SiMe₃), and 3e (E = Cl).

Métallation			Piégeage électrophile		Rendement (%) ^b		
T (°C)	t (h)	E ⁺	T (°C)	2a	6a,b	3a,e	
1	1	ClSiMe ₃ ou C ₂ Cl ₆	-78	100	- ^c	- ^c	
	-78						2
							4
2	-45	1	ClSiMe ₃	-45	70	^c 28	
			C ₂ Cl ₆	-45	77	^c 21	
3	-20	1	ClSiMe ₃	-20	traces	^c 75	
			C ₂ Cl ₆	-20	traces	^c 85	

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,53 mmol de dérivé **2a**. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^cAucune trace du composé n'a été détectée.

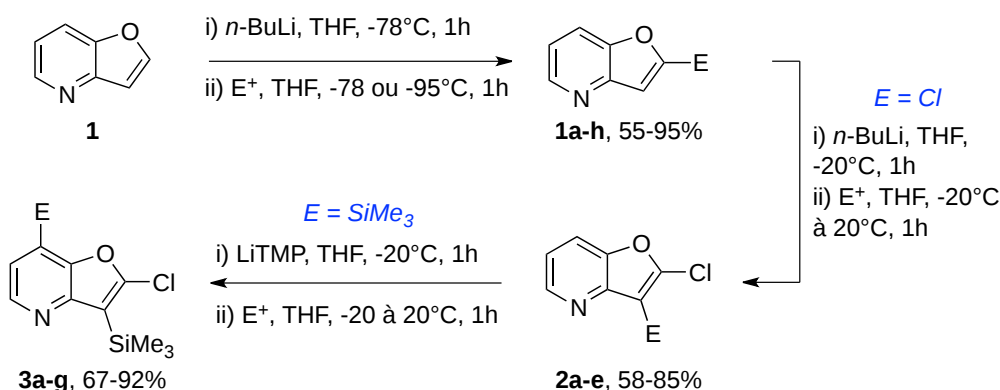
Lorsque la métallation est réalisée en présence de 3,0 éq de superbases dans le *n*-hexane comme solvant à -78°C pendant 1, 2 ou 4h, le substrat est toujours retrouvé inchangé à la fin de la réaction (entrée 1). A -45°C, un échange H/Li est observé mais de manière partielle puisque la conversion est inférieure à 30% (entrée 2). A -20°C celle-ci devient complète, mais les analyses des spectres RMN ^1H ont révélé que l'échange H/Li n'a pas eu lieu sur la position C-5 comme escompté, mais sur la position C-7 (entrée 3).

Cet ensemble de résultats est assez surprenant car les études menées sur les dérivés de la pyridine ont montré que la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] réagit sélectivement en position α de l'atome d'azote, et ce, même si un groupement *ortho*-directeur est présent sur la pyridine.^{78a,b,79,80} Dans le cas des furopyridines, la déprotonation a lieu exclusivement sur la position C-7, phénomène qui pourrait être expliqué par une complexation préférentielle de la superbase avec l'atome d'oxygène au détriment de l'atome d'azote.

Cette même observation avait été faite lors de la métallation d'azaphtalanes par [*n*-BuLi/LiDMAE]. L'effet CIP (CIPE : complex induced proximity effect) induit alors une acidification accrue de l'atome d'hydrogène H⁷ par rapport à H⁵ et la métallation n'a lieu qu'au voisinage de l'oxygène.

Une autre interprétation peut cependant être formulée. Habituellement, les métallations sélectives en α de l'atome d'azote pyridinique induite par [*n*-BuLi/LiDMAE] sont réalisées à basse température notamment si des compétitions peuvent être observées. Ces métallations sont sous contrôle cinétique. Il est par ailleurs connu qu'une élévation de température favorise la formation du produit thermodynamique par des réactions de transmétallation. Dans des conditions peu favorables à un strict contrôle cinétique, il est possible que le lithien en position C-5, s'il est formé, s'équilibre vers le lithien en position C-7. Les faibles taux de conversion obtenus à basse température ne nous ont pas permis de conforter cette dernière hypothèse en isolant des traces du produit espéré.

Trois groupements fonctionnels différents ont donc pu être introduits successivement et de manière régiosélective sur les positions C-2, -3 et -7 de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** par un choix judicieux des bases lithiées (Schéma 77).

Schéma 77 : Fonctionnalisation des positions C-2, -3 et -7 de la furo[3,2-*b*]pyridine 1

Notre objectif étant de fonctionnaliser chaque position du squelette furopyridinique, la suite de notre étude a été consacrée à la réactivité de ces furopyridines 2,3,7-trisubstituées vis-à-vis des bases lithiées.

III-1-3) Réactivité des furopyridines 2,3,7-trisubstituées vis-à-vis des organolithiens

A) Fonctionnalisation de la position C-6

Comme évoqué précédemment, la position C-6 est le seul sommet hydrogéné à ne pas être dans l'environnement direct d'un des hétéroatomes de la furo[3,2-*b*]pyridine **1**, par conséquent elle est inaccessible lorsque l'on travaille sur le cycle nu. En revanche si l'on considère les dérivés furopyridiniques 2,3,7-trisubstitués, un échange H⁶/Li semble désormais possible. En effet, nous avons postulé qu'en présence d'un groupement directeur sur la position C-7, une lithiation impliquant un processus de DoM pourrait permettre une fonctionnalisation régiosélective sur la position C-6 de l'hétérocycle (Figure 26).

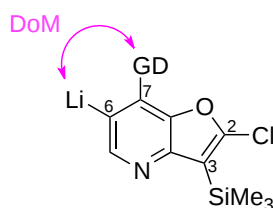


Figure 26 : Méallation de la position C-6

Pour vérifier cette hypothèse, trois substrats ont été choisis (Figure 27) :

- la 2-chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **3a** : le groupement silylé n'étant pas un groupement activant, ce dérivé peut être considéré comme une référence pour notre étude,

- la 7-bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b** : le caractère δ^+ de l'atome d'hydrogène H^6 est augmenté par la présence d'un brome en *ortho*,
- la 2,7-dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e**, dont la position C-6 est activée par la présence d'un atome de Cl.

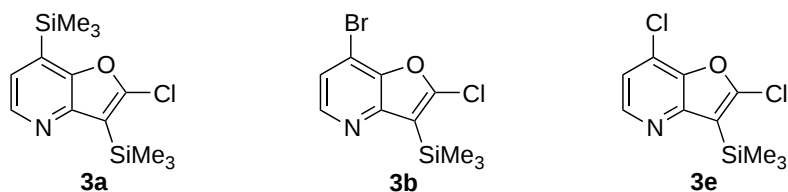
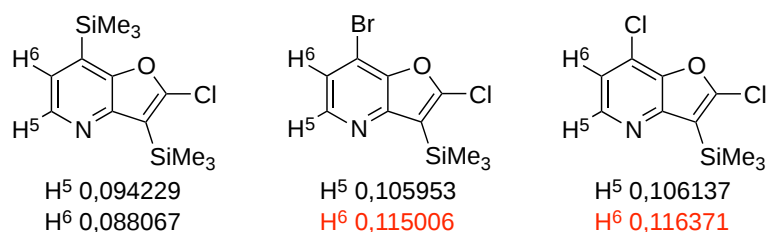


Figure 27 : Substrats choisis pour étudier la métallation en position C-6.

Dans un premier temps, nous avons donc décidé d'effectuer des calculs théoriques sur les trois dérivés choisis pour estimer l'influence du groupement fonctionnel présent en position C-7 sur la valeur des charges de Mulliken de l'atome d'hydrogène H^6 (méthode de type DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p)).

Figure 28 : Valeurs des charges de Mulliken de H^5 et H^6

Comme attendu, les atomes d'halogène tels que le chlore ou le brome augmentent par effet inductif l'acidité de H^6 , ce qui pourrait favoriser un échange H^6/Li . D'un autre côté, avec une acidité comparable pour les protons H^5 et H^6 dans le cas du dérivé silylé **3a**, le cours de la réaction est difficile à prédire *a priori*. En effet, le groupement $SiMe_3$ peut être considéré d'une part comme désactivant par effet inductif donneur et d'autre part comme encombrant.¹²¹ Dans les deux cas de figure, la métallation apparaît plus difficile.

Nous rappelons que le *n*-BuLi a été écarté précédemment puisqu'il est à l'origine de réactions parasites en raison de son caractère nucléophile (Figure 25). En conséquence, les premiers essais de métallation ont été réalisés sur le substrat bis-silylé **3a** avec le LiTMP comme base et le TMSCl comme électrophile représentatif (Tableau 4).

¹²¹ Par exemple : a) Schlosser, M. ; Heiss, C. ; Leroux, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 735-737. b) Heiss, C. ; Cottet, F. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5236-5241. c) Heiss, C. ; Marzi, E. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4625-4629.

Tableau 4 : Fonctionnalisation de **3a** par LiTMP^a

3a			[3a-6Li]		4a
Entrée	LiTMP (éq)	T (°C)	t (h)	TMSCl (éq)	Rendement ^b (%)
1	2,0	-20	1	2,0	- ^b
2	4,0	-20	1	4,0	- ^b
3	4,0	0	1	4,0	- ^b
4	4,0	-20	6,5	4,0	- ^b
5	10,0	-20	6,5	10,0	- ^b

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,53 mmol de dérivé **3a**. ^bAucune trace du produit **4a** n'a été détectée.

Quelles que soient les conditions utilisées (LiTMP de 2,0 à 10,0 éq, à -20°C ou 0°C, pendant 1h ou 6h30) aucune trace du produit fonctionnalisé sur la position C-6 n'a été détectée, ce qui montre qu'en l'absence d'activation, l'échange H⁶/Li ne peut avoir lieu.

Nous avons ensuite poursuivi nos investigations avec les substrats halogénés **3b** et **3e**. La mise au point des conditions de métallation a été réalisée sur le dérivé chloré, ce dernier étant plus stable que son homologue bromé. D'autre part, les réactions d'échange Cl-Li étaient peu probables contrairement aux échanges Br/Li potentiellement envisageables, sans parler des danses d'halogènes classiques avec les dérivés bromés (cf chap 2).

Dans un premier temps, des conditions similaires à celles utilisées pour fonctionnaliser la position C-7 ont été utilisées pour métaller le dérivé **3e**, à savoir 2,0 éq de LiTMP à -20°C dans le THF pendant 1h. L'électrophile (TMSCl, 2,0 éq) a ensuite été ajouté à -20°C et la température est remontée jusqu'à l'ambiante sur une période d'une heure (entrée 1, tableau 5). A l'issue de la réaction deux composés ont pu être isolés : une partie du substrat **3e** n'ayant pas réagi (40%) et le dérivé 6,7-disubstitué **4e** avec un rendement moyen de 54%. La présence d'un atome de chlore en position C-7 permet donc de réaliser un échange H⁷/Li en présence de LiTMP. Cependant, la conversion n'étant pas totale, nous avons décidé d'utiliser un plus large excès de base (3,0 éq) (entrée 2, tableau 5).

Tableau 5 : Fonctionnalisation de **3e** par le LiTMP^a

3e		[3e-6Li]		4e-g
Entrée	LiTMP (éq)	E ⁺ (éq)	Conversion (%)	Rendement ^b (%)
1	2,0	TMSCl (2,0)	60	 4e 54
2	3,0	TMSCl (3,0)	100	 4e 90
3	3,0	C ₂ Cl ₆ (3,0)	100	 4f 79
4	3,0	CD ₃ OD (3,0)	100	 4g 82

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,53 mmol de dérivé **3e**. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Ces nouvelles conditions nous ont permis de synthétiser la 2,7-dichloro-3,6-bistriméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4e** avec un excellent rendement de 90%. Cette séquence a ensuite été transposée à d'autres électrophiles (CD₃OD et C₂Cl₆) et a permis d'accéder aux furopyridines tetrasubstituées **4f** et **4g** avec de très bons rendements (respectivement 79 et 82%).

Les conditions de métallation du dérivé chloré **3e** sont ensuite appliquées à son homologue bromé, la 7-bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b** (Tableau 6). Le dérivé **3b** est mis en présence de LiTMP (3,0 éq) à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation, le TMSCl (3,0 éq) a été ajouté et la température est remontée à 20°C sur une période de 1h (entrée 1). Dans ces conditions, le substrat **3b** est entièrement consommé. Cependant, le produit attendu **4b** (isolé avec un faible rendement de 31%) est en mélange avec de nombreux produits de dégradation, ce qui pourrait être expliqué par la faible stabilité

des espèces lithiées formées. Pour pallier ce problème, nous avons choisi de baisser la température de métallation et de piégeage électrophile à -45°C (entrées 2, 3).

Tableau 6 : Fonctionnalisation de 3b par LiTMP^a

3b			[3b-6Li]	4b-c
Entrée	Température de métallation (°C)	Piégeage électrophile		Rendement ^b (%)
		E ⁺	T (°C)	
1	-20	TMSCl	-20 °C à 20°C	 4b 31
2	-45	TMSCl	-45	 4b 73
3	-45	CBr ₄	-45	 4c 41 ^c

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,53 mmol de dérivé **3b**. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^cLe produit est instable à la lumière et à température ambiante.

Dans ces conditions, aucune trace de produit de dégradation n'est détectée et le substrat est entièrement consommé. De façon remarquable, nous n'observons pas d'échange Br/Li. A l'issue de la réaction la 7-bromo-2-chloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **4b** a pu être isolée avec un très bon rendement (73%). Avec le CBr₄ comme agent électrophile, le dérivé 6,7-dibromé **4c** est obtenu avec un rendement de 41%. Il faut noter que ce produit est très sensible à la lumière et à température ambiante. Le faible rendement peut donc être expliqué par la nature même du produit, qui se dégrade très rapidement lors ou après isolement.

Comme attendu, les résultats de ces essais sont substrat-dépendants. En présence d'un groupement silylé sur la position C-7, la métallation n'a pas lieu puisque le substrat **3a** est retrouvé inchangé à l'issue de la réaction. Les dérivés halogénés **3b** et **3e** ont quant à eux été entièrement consommés et les produits issus d'une métallation sélective sur la position C-6 ont été isolés avec de bons rendements (41 à 90%).

La position C-6 réagit donc si elle est suffisamment activée par le groupement voisin. Une première hypothèse serait que le phénomène à l'origine de cette *ortho*-lithiation est l'effet CIP.⁸³ La complexation du LiTMP par l'atome de Cl ou de Br implique une proximité entre la base et l'hydrogène H⁶. Le fait que l'atome d'halogène partage ses électrons avec le métal accentue l'acidité de H⁶, favorisant ainsi l'*ortho*-lithiation. Cependant, les halogènes, en raison de leur taille, sont peu complexants, ce qui nous suggère que *a priori* ce n'est pas le phénomène majeur. Une seconde hypothèse serait donc que l'effet d'acidification induit par la présence de l'atome d'halogène est le facteur prépondérant dans cette réaction.

Afin de montrer la validité de ces deux hypothèses, nous avons étudié la réactivité d'un dérivé particulier, le 1-(2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol **3d**. En effet, même si le substituant présent en position C-7 n'augmente pas l'acidité de H⁶ voisin, le groupement hydroxyméthyle conduit, en milieu basique, à un oxy-anion qui peut potentiellement être *ortho*-directeur.

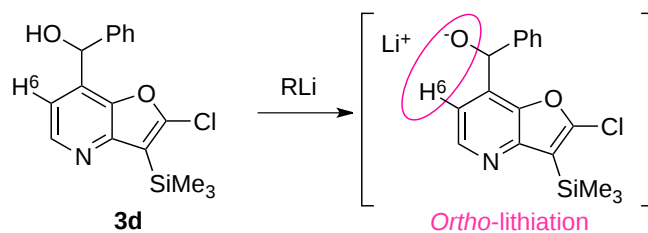


Schéma 78 : *Ortho*-lithiation envisagée

D'après les premiers résultats de notre étude, la fonctionnalisation sur la position C-6 requiert 3,0 éq de LiTMP. Or, le dérivé furopyridinique **3d** possède une fonction hydroxyle qu'il convient de déprotoner pour induire la sélectivité désirée, nous avons donc décidé d'ajouter de 4,0 à 10 éq de base lithiée pour réaliser les essais de métallation. Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, ce n'est pas le dérivé **4d** fonctionnalisé sur la position C-6 qui a été isolé, mais l'éther silylé **3h** issu du piégeage de l'oxy-anion par le TMSCl de façon quantitative (Schéma 79). L'intervention d'un mécanisme impliquant une complexation préalable du système basique (et d'un effet CIP consécutif) semble par conséquent, à la lumière de ces résultats, peu probable.

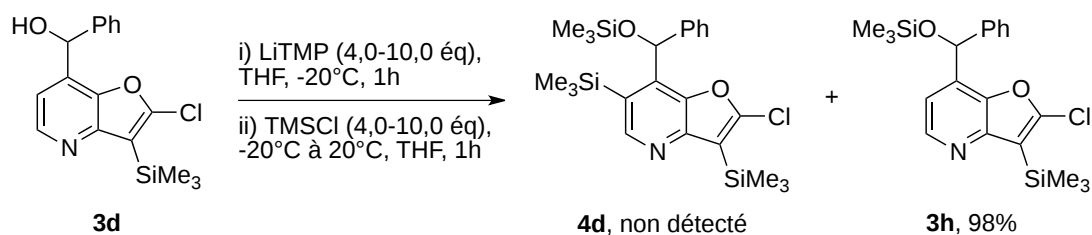
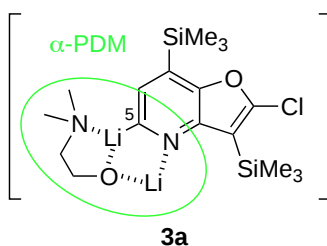


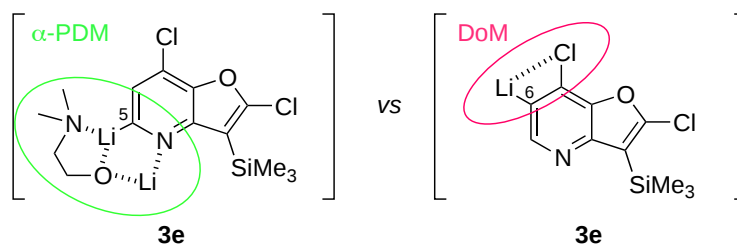
Schéma 79 : Fonctionnalisation de 3d par le LiTMP

B) Fonctionnalisation de la position C-5

Les résultats précédents nous suggèrent que la lithiation des furopyridines n'est envisageable que si l'acidité de l'atome d'hydrogène est suffisante pour permettre la réaction acide-base. Pour vérifier cette hypothèse, des essais de métallation des composés **3a** et **3e** par [*n*-BuLi/LiDMAE] ont été réalisés. Ainsi, sans activation de la position C-6 (furopyridine **3a**), seule une lithiation sur la position C-5 impliquant une pyridino-direction et donc une coordination entre la superbasse et l'atome d'azote (α -PDM), pourrait être envisagée (Figure 29), ceci est d'autant plus légitime que la différence d'acidité entre les atomes d'hydrogène H⁵ et H⁶ est faible (cf Figure 28).

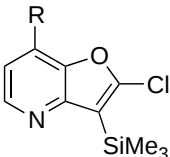
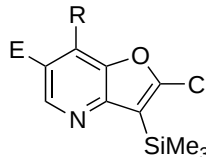
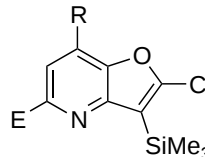
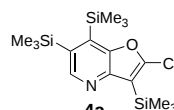
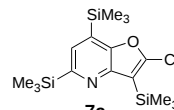
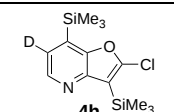
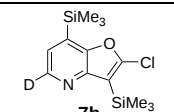
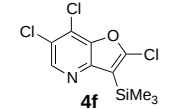
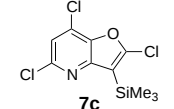
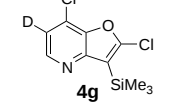
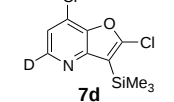
Figure 29 : α -PDM en position C-5

En revanche, dans le cas d'un substrat bénéficiant de l'effet activant du groupement présent sur la position C-7 (la furopyridine **3e**), deux cas de figures sont possibles : la métallation peut être envisagée sur la position C-6 ou sur la position C-5. Un échange H⁶/Li impliquerait un mécanisme principalement gouverné par l'effet acidifiant de l'atome de chlore voisin. Un échange H⁵/Li suggérerait quant à lui que la coordination de la base avec l'azote pyridinique est le phénomène prépondérant (Figure 30).

Figure 30 : DoM vs α -PDM

Comme indiqué dans le tableau 7, différents essais ont été réalisés. Les substrats ont été métallés en présence de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (de 4,0 à 12,0 éq) pendant 1 ou 4h, à -20°C dans le *n*-hexane comme solvant. Le piégeage électrophile a ensuite été réalisé dans le THF à -20°C avec ClSiMe₃, C₂Cl₆ ou CD₃OD (de 4,0 à 12,0 éq), puis la température est remontée progressivement à 20°C sur une période de 1h.

Tableau 7 : Fonctionnalisation des dérivés 3a et 3e par [*n*-BuLi/LiDMAE]^a

 3a , R= SiMe ₃ 3e , R= Cl	i) [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] (n éq), -20°C, <i>n</i> -hexane, t h ii) E ⁺ (n éq), -20°C à 20°C, THF, 1h				 4a,f,g,h	+	 7a-d
Substrat	Base (éq)	t (h)	E ⁺	n (éq)	Rendements ^b (%)		
					4a,f,g,h		7a-d
3a	6,0	1	ClSiMe ₃	6,0	 4a	- ^c	 7a
	12,0	1	ClSiMe ₃	12,0	- ^c	- ^c	
	12,0	4	ClSiMe ₃	12,0	- ^c	- ^c	
3e	12,0	4	CD ₃ OD	12,0	 4h	- ^c	 7b
	4,0	1	C ₂ Cl ₆	4,0	 4f	45	 7c
	4,0	1	CD ₃ OD	4,0	 4g	40	 7d

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,53 mmol de dérivé 3. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^cAucune trace du produit n'a été détectée.

Quelles que soient les conditions utilisées, aucune trace des composés **7a-b**, impliquant potentiellement une pyridino-direction, n'a été détectée. Par ailleurs, le substrat **3a** est toujours retrouvé inchangé à l'issue de la réaction. D'autre part, les essais menés sur le substrat chloré **3e** n'ont pas permis non plus l'obtention des produits **7c-d** attendus, fonctionnalisés sur la position C-5. En revanche, les produits **4f-g** issus de la métallation de la position C-6 ont pu être isolés avec un rendement moyen (40-45%), ce qui suggère que l'arrachement de l'hydrogène est favorisé ici par la présence de l'atome de chlore électro-attracteur en position *ortho*. En raison de son état d'agrégation élevé, la superbase [*n*-BuLi-

LiDMAE] possède une basicité relativement faible comparée à LiTMP, le rendement de réaction est donc logiquement inférieur.

En résumé, il apparaît que la métallation en position C-6 est probablement contrôlée par l'acidité de l'atome d'hydrogène. La présence de substituant attracteur inductif (tels que Cl ou Br) semble donc essentielle. Un substituant donneur (donc désactivant tel que SiMe₃) ou complexant (par exemple Ph(CH)*O*⁻) ne permet pas d'obtenir la réaction recherchée (Figure 31).

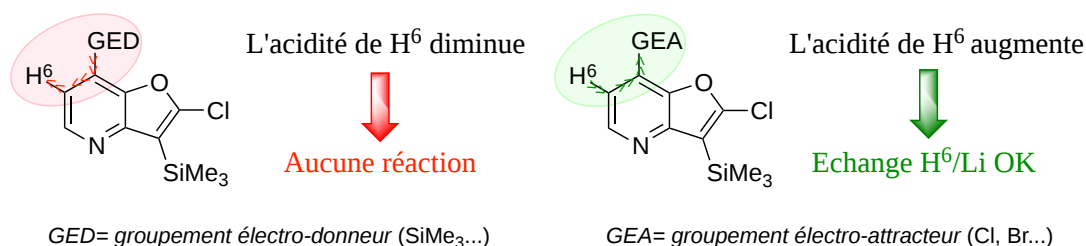


Figure 31 : Bilan de la fonctionnalisation de la position C-6

Pour terminer cette étude concernant la fonctionnalisation complète de la furo[3,2-*b*]pyridine **1**, nous avons cherché à substituer la dernière position disponible à savoir la position C-5. D'après les résultats obtenus dans le paragraphe précédent, on peut raisonnablement penser que celle-ci pourrait être facilement accessible en présence d'un groupement activant sur la position C-6 voisine. Afin de vérifier cette hypothèse, deux substrats ont été choisis : le dérivé 6-chloro **4f**, qui semble être un bon candidat car bénéficiant de l'activation de l'atome de chlore et la 2,7-dichloro-3,6-bistriméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4e** qui devrait être plus difficile à fonctionnaliser.

Cette dernière fonctionnalisation a été envisagée de la même manière que celle réalisée en position C-6, c'est-à-dire par action de LiTMP (3,0 éq) dans le THF comme solvant, à -20°C. Après une heure d'agitation, l'électrophile C₂Cl₆ (3,0 éq) est ajouté et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure (Schéma 80).

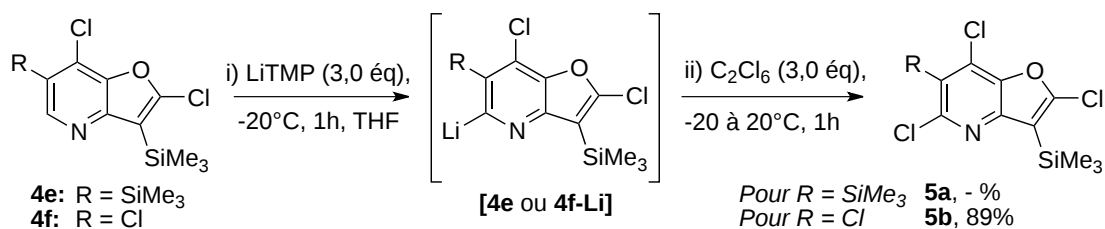


Schéma 80 : Fonctionnalisation de **4e** et **4f** par le LiTMP

Comme nous l'avions imaginé, la présence d'un groupement triméthylsilyle en position C-6 (dérivé **4e**) désactive la position C-5, puisque le substrat est retrouvé inchangé à l'issue de la réaction. En revanche, ces mêmes conditions appliquées au dérivé **4f** ont permis l'obtention de la furopyridine pentasubstituée **5b** avec un excellent rendement de 89%.

Comme précédemment, nous pouvons conclure qu'un groupement activant est nécessaire sur la position C-6 du squelette furopyridinique pour pouvoir réaliser une métallation en position C-5. La présence d'un groupement SiMe₃ désactive la position C-5 par effet inductif donneur mais également par encombrement, rendant impossible l'échange H⁵/Li (Figure 32).

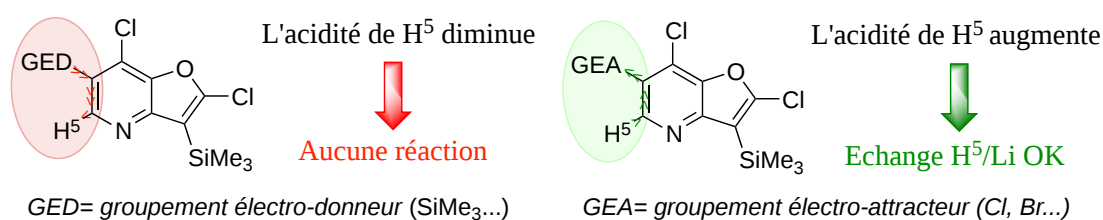


Figure 32 : Influence du substituant en position C-6 sur l'échange H⁵/Li

Pour compléter cette dernière étude, nous avons ensuite décidé d'examiner l'effet de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] sur le substrat chloré **4f**. En effet, H⁵ se situant à la fois en α de l'azote pyridinique et de l'atome de chlore, un effet coopératif pourrait être observé et conduire efficacement à l'échange H⁵/Li escompté. Le mode opératoire utilisé est le suivant :

- i) métallation en présence de 6,0 éq de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] dans le *n*-hexane comme solvant à -20°C pendant 1h,
- ii) puis le piégeage du lithien formé, par addition de CD₃OD ou de ClSiMe₃ (6,0 éq) dans le THF à -20°C. La température est ensuite remontée à l'ambiante sur une période d'une heure.

Etonnamment, malgré la conversion totale, aucune trace des produits **5c-d** résultant formellement d'une pyridino-direction n'a été détectée. Cependant, un composé très largement majoritaire a été isolé au cours de chaque réaction. Les analyses réalisées ont finalement permis d'identifier les produits : il s'agit de la 2,7-dichloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **4e** et de la 2,7-dichloro-6-deutéro-3-triméthylsilyl-furo[3,2-*b*]pyridine **4g** isolées respectivement avec 70 et 80% de rendement (Schéma 81). Ce résultat inattendu montre qu'un échange Cl/Li a eu lieu. Ce phénomène est relativement rare lors de réaction de métallation avec le LiTMP. Cependant, il avait déjà été mis en évidence au

sein du laboratoire au cours de travaux antérieurs, à savoir lors de la métallation d'un autre isomère furopyridinique par la superbase $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.¹²²

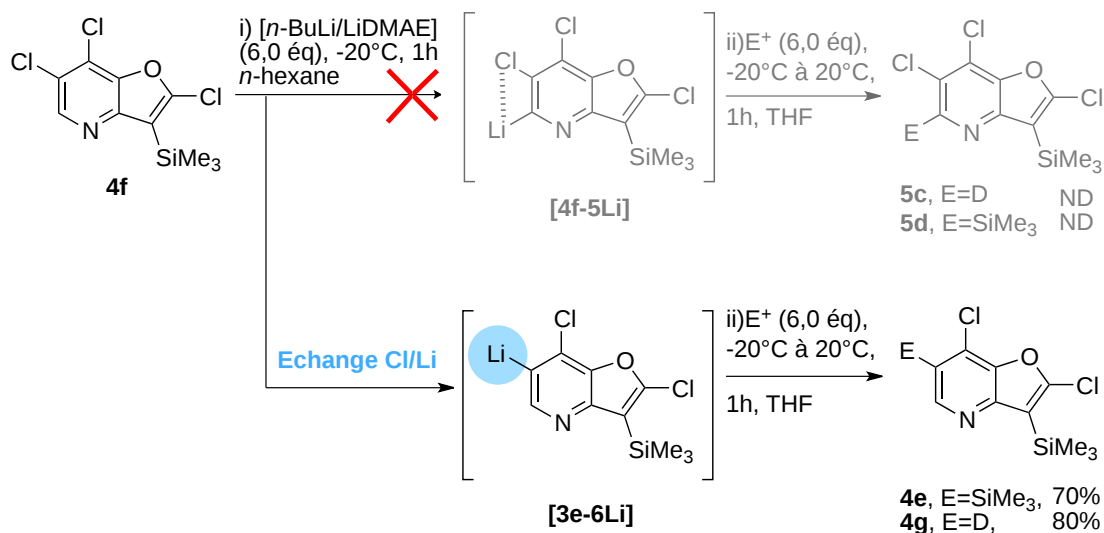


Schéma 81 : Réactivité de **4f** vis-à-vis de $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$

Bien que le mécanisme de l'échange halogène/Li soit encore source de débat de nos jours, la piste d'une attaque nucléophile du lithien sur l'halogène, formant ainsi un complexe « ate », est privilégiée en série (hétéro)aromatique (cf chapitre 2, paragraphe II-3-3). Par conséquent, une hypothèse légitime serait la suivante : lors de l'étape de métallation dans le $n\text{-hexane}$, des agrégats spécifiques se forment entre la superbase et le substrat. Quand le THF est ajouté (lors de l'ajout de l'électrophile), ces agrégats sont localement modifiés. Cette décomplexation partielle induit le relargage de $n\text{-BuLi}$ à proximité de la liaison C-Cl, provoquant ainsi l'échange Cl/Li observé (Schéma 82).

¹²² Chartoire, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2227-2235.

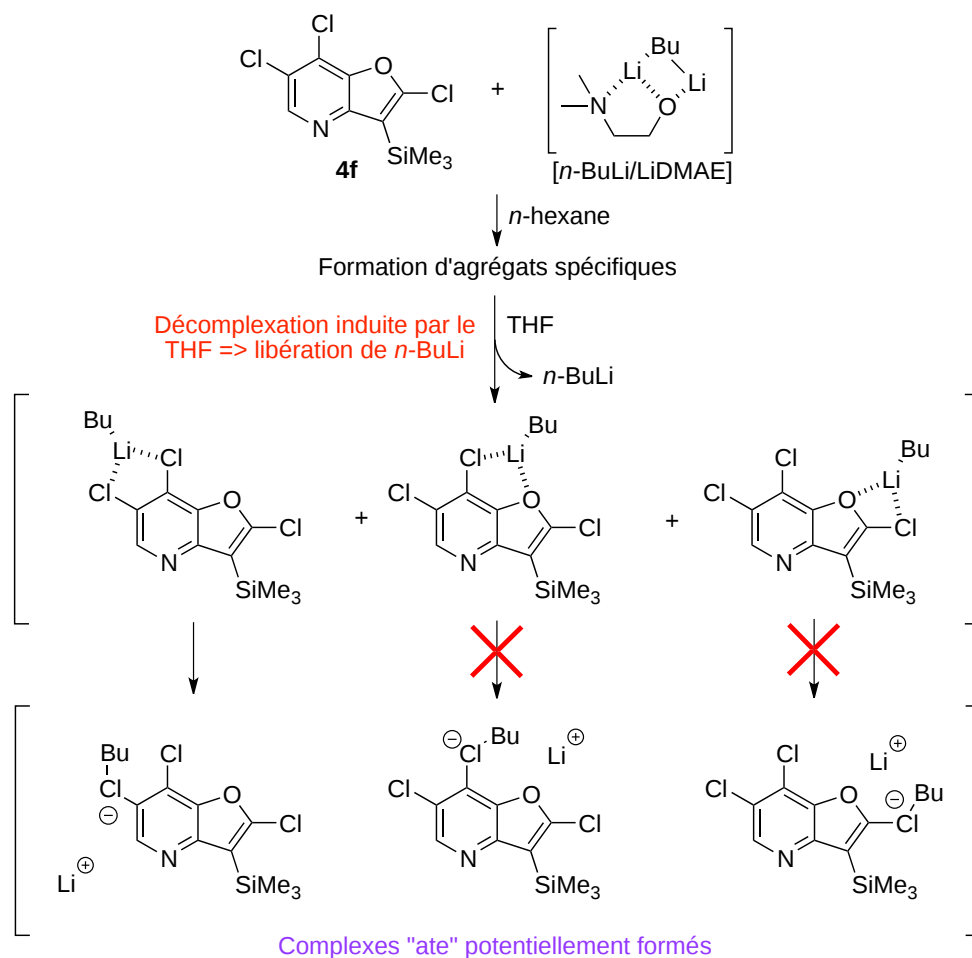


Schéma 82 : Mécanisme proposé pour l'échange Cl/Li

La superbasse $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ n'a donc pas eu l'effet escompté sur le dérivé **4f**, puisqu'aucune trace du produit issu d'une lithiation en position C-5 n'a été détectée. Cependant, cette dernière étude nous a permis de mettre en évidence un échange Cl/Li, rarement observé conduisant à la formation de dérivés furopyridines polysubstitués avec de bons rendements.

III-1-4) Conclusion

Pour conclure, les cinq positions du squelette furopyridinique peuvent être successivement fonctionnalisées de manière régiosélective grâce aux bases lithiées classiques ($n\text{-BuLi}$ ou LiTMP). Alors que la partie furane est facilement métallée en présence de $n\text{-BuLi}$, la lithiation de la partie pyridinique a, quant à elle, soulevé quelques problèmes. En effet,

nous avons pu constater qu'un échange H^6/Li ou H^5/Li n'est possible qu'en présence d'un groupement activant (un halogène par exemple) en position *ortho*.

Au regard des résultats obtenus et des bases lithiées utilisées, nous pouvons raisonnablement penser que c'est l'acidité des atomes d'hydrogène qui gouverne la métallation des furopyridines et que les phénomènes de complexation, lorsqu'ils existent, sont relativement faibles et ne permettent pas d'induire une acidité suffisante pour conduire à l'échange H/Li .

Cette étude nous a finalement permis de mettre en évidence que les effets de complexation peuvent aussi conduire à un phénomène peu commun, un échange Cl/Li probablement induit par une attaque de *n*-BuLi sur l'atome d'halogène.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *The Journal of Organic Chemistry*.¹²³

III-2) Fonctionnalisation de dérivés furopyridiniques par réactions de couplage catalysées par des métaux

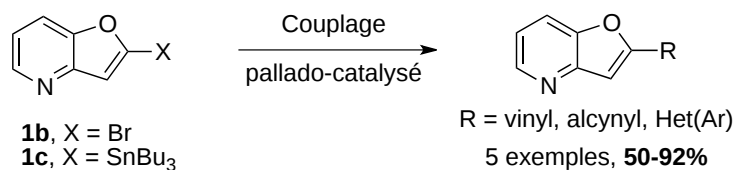
Les études menées jusqu'alors nous ont permis de mettre au point une stratégie efficace de polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** à l'aide de différents systèmes basiques lithiés. Le choix des substituants est assez large et varié, puisque des halogènes, des groupements silylé, carbonylé ou encore stannylé ont pu être introduits avec succès. Ces réactions permettent notamment de préparer des composés polyhalogénés, synthons extrêmement intéressants puisque potentiellement re-fonctionnalisables *via* des réactions de couplages métallo-catalysées. La suite de ce manuscrit a donc pour objectif de répondre à une nouvelle question : est-il possible, dans le cas de substrats furopyridiniques polyhalogénés, de différencier chaque position et donc de former des polyhétérocycles complexes de manière régiosélective ?

III-2-1) Réactivité des 2-bromo- et 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridines

Des travaux initiés au sein de notre équipe¹⁵ ont montré que les 2-bromo- ou 2-tributylstannyl-furo[3,2-*b*]pyridines **1b** et **1c** sont d'excellents candidats pour les réactions de couplage pallado-catalysées, tels que les couplages de Stille¹²⁴ ou de Sonogashira^{124b-c,125} (Schéma 83).

¹²³ Jasselin-Hinschberger, A. ; Comoy, C. ; Chartoire, A. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5618-5626.

¹²⁴ Par exemple : a) Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott, W. J. *Org. React.* **2004**, 50, 1–652. b) Negishi, E. in *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis* **2002**, (ed E.-i. Negishi), John Wiley & Sons,

Schéma 83 : Fonctionnalisation de **1b,c** par couplage Pd-catalysé

Le dérivé bromé **1b** étant peu stable à la lumière et à température ambiante, nous avons choisi de tester ces réactions avec son homologue chloré **1a**. A première vue ce choix peut paraître surprenant puisque les composés chlorés sont habituellement moins réactifs. En effet, la liaison C-Cl étant plus forte qu'une liaison C-I ou C-Br, il est plus difficile de réaliser des réactions de couplages à partir de substrats chlorés. Cependant, lorsque cette liaison est activée, par exemple par des groupements électro-attracteurs, les réactions de couplage classiques peuvent être envisagées.¹²⁶ Dans le cas de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**, la liaison C-Cl bénéficie de l'activation de l'atome d'oxygène situé juste en position α , ce qui devrait nous permettre d'atteindre l'objectif que nous nous sommes fixés.

A) Couplage de Stille¹²⁴

Dans un premier temps, un couplage entre la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** et le phényltributylétain (PhSnBu₃) a été envisagé dans des conditions classiques de couplage de Stille, c'est-à-dire en présence d'une source de palladium (PdCl₂(PPh₃)₂ ou Pd(PPh₃)₄) dans le DMF comme solvant à 110°C (Tableau 8, entrées 1 et 2). Dans ces conditions, les conversions sont moyennes car de l'ordre de 60 à 70%, ce qui permet de recueillir de 55 à 61% du dérivé **10** attendu après purification. Afin d'augmenter cette conversion, nous avons choisi d'ajouter une phosphine au système catalytique et ce, afin de favoriser les réactions élémentaires du couplage de Stille. Ainsi nous avons choisi de réaliser des essais avec PCy₃, *Pt*-Bu₃, (Ph₂)*t*-Bu₂P ou encore PnBu₃, qui présentent un caractère donneur plus marqué que PPh₃ et devraient aider l'addition oxydante. De plus l'encombrement stérique de ces phosphines devrait quant à lui aider au bon déroulement de l'élimination réductrice. Les résultats de ces différents essais sont détaillés dans le tableau 8 ci-dessous.

Inc., New York, USA. c) Ackermann, L. in *Modern arylation methods* **2009** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. d) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771-1780.

¹²⁵ Par exemple : a) Chinchilla, R. ; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.

¹²⁶ a) Littke, A. F. ; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211. b) Littke, A. F. ; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.

Tableau 8 : Mise au point des conditions expérimentales - couplage de Stille^a

1a → **10**

SPhos **XPhos**

Entrée	[Pd]	Phosphine	Conversion (%)	Rendement ^b (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^c	69	61
2	Pd(PPh ₃) ₄	- ^c	61	55
3	Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	86	79
4	Pd(PPh ₃) ₄	PtBu ₃	58	53
5	Pd(PPh ₃) ₄	(Ph ₂)tBu ₂ P	90	81
6	Pd(PPh ₃) ₄	PnBu ₃	58	57
7	Pd(PPh ₃) ₄	(2-furyl) ₃ P	12	10
8	Pd(PPh ₃) ₄	XPhos	80	69
9	Pd(PPh ₃) ₄	SPhos	72	68

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de dérivé furopyridinique **1a**. ^bRendements isolés après colonne chromatographique sur gel de silice. ^cAucune phosphine n'a été ajoutée.

Les systèmes catalytiques composés de Pd(PPh₃)₄ et de PCy₃, (Ph₂)t-Bu₂P, XPhos ou bien SPhos s'avèrent relativement efficaces puisque le taux de conversion et le rendement sont augmentés (Tableau 8, entrées 3, 5, 8 et 9). L'ajout de Pt-Bu₃, (2-furyl)₃P ou Pn-Bu₃ ne permet pas d'obtenir le résultat escompté, les taux de conversion étant médiocres (12-58%) et les rendements faibles (10-53%) (Tableau 8, entrées 4, 6, 7). Nous pouvons donc conclure que quelles que soient les conditions utilisées, la conversion n'est jamais totale (12-82%).

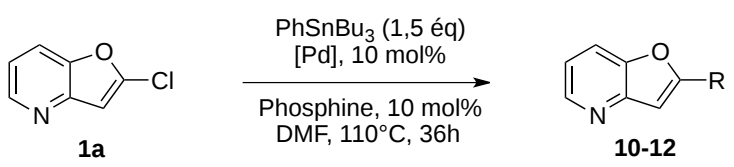
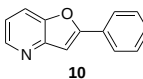
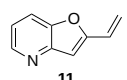
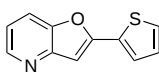
De plus, au regard de ces premiers résultats nous avons choisi quatre systèmes catalytiques pour étendre cette séquence à d'autres partenaires de couplages :

- i) les classiques PdCl₂(PPh₃)₂ ou Pd(PPh₃)₄, qui permettent sans ajout de phosphine d'obtenir des résultats corrects,
- ii) la combinaison [Pd(PPh₃)₄ + PCy₃] : cette phosphine facilement accessible et peu coûteuse augmente l'efficacité de la réaction d'environ 20%,
- iii) la combinaison [Pd(PPh₃)₄ + (Ph₂)tBu₂P] qui donne les meilleurs résultats dans des conditions non-optimisées.

Notons également que les phosphines du type XPhos et SPhos sont elles aussi efficaces, mais plus onéreuses, nous ne les avons donc pas retenues pour la suite de notre étude.

Afin d'augmenter le taux de conversion de la réaction nous avons tout d'abord choisi de réitérer les couplages avec les 4 systèmes catalytiques cités précédemment mais en utilisant un plus large excès de dérivé stannylé, c'est-à-dire 1,5 éq au lieu de 1,2 éq (Tableau 9, entrées 1-4). Dans ces nouvelles conditions réactionnelles, la totalité du substrat est consommée lorsque le système catalytique utilisé est du type [Pd(PPh₃)₄ + Phosphine] (Tableau 9, entrées 3, 4). En outre, en l'absence de phosphine, la conversion reste incomplète, et ce, même si un excès de dérivé stannylé est ajouté (Tableau 9, entrées 1, 2).

Tableau 9 : Fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a par couplage de Stille**

 <chem>c1cc2cc(Cl)oc2cn1</chem> 1a $\xrightarrow[\text{Phosphine, 10 mol\%, DMF, 110}^\circ\text{C, 36h}]{\text{PhSnBu}_3 \text{ (1,5 éq), [Pd], 10 mol\%}}$ <chem>c1cc2cc(R)oc2cn1</chem> 10-12 10, R = phényl 11, R = vinyl 12, R = thiophényl					
Entrée	R =	[Pd]	Phosphine	Conversion (%)	Rendement ^b (%)
1	phényl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^c	72	65
2		Pd(PPh ₃) ₄	- ^c	64	 58
3		Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	100	84
4		Pd(PPh₃)₄	(Ph₂)t-Bu₂P	100	86
5	vinyl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^c	17	11
6		Pd(PPh ₃) ₄	- ^c	29	 23
7		Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	75	68
8		Pd(PPh₃)₄	(Ph₂)t-Bu₂P	80	70
9	thiophényl	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^c	35	29
10		Pd(PPh ₃) ₄	- ^c	49	 41
11		Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	73	59
12		Pd(PPh₃)₄	(Ph₂)t-Bu₂P	100	78

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de dérivé furopyridinique **1a**. ^bRendements isolés après colonne chromatographique sur gel de silice. ^cAucune phosphine n'a été ajoutée.

Nous avons donc choisi d'étendre cette séquence à d'autres partenaires de couplages stannylés (Tableau 9, entrées 5-12). Au regard de ces résultats, le système catalytique [Pd(PPh₃)₄ + (Ph₂)t-Bu₂P] apparaît comme le plus efficace puisqu'il permet d'obtenir trois produits de couplage avec d'excellents rendements isolés :

- la 2-phénylfuro[3,2-*b*]pyridine **10** (86%)
- la 2-vinylfuro[3,2-*b*]pyridine **11** (70%)

➤ la 2-thiophénylfuro[3,2-*b*]pyridine **12** (78%)

Comme attendu, la liaison C-Cl de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** est assez activée pour réagir dans des réactions de couplage pallado-catalysées. Afin d'explorer différents types de réactions, nous avons envisagé d'engager ce même substrat dans des réactions catalysées par du cuivre et du palladium pour la synthèse de triazoles selon un processus du type chimie click (*click chemistry*).

B) Synthèse de 2-triazolylfuropyridines

Les motifs triazoles sont des fragments moléculaires fréquemment rencontrés dans des molécules biologiquement actives.¹²⁷ Une méthode efficace conduisant à l'obtention de ces dérivés est la réaction de Huisgen, qui correspond à une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture (Schéma 84).¹²⁸

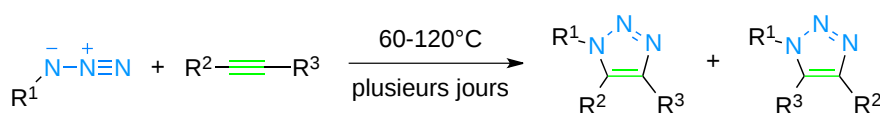


Schéma 84 : réaction de Huisgen

De nombreuses études ont montré qu'une catalyse au cuivre permet de réduire considérablement les temps de réactions ainsi que les températures. Cette réaction, largement connue de la communauté scientifique, est un des premiers exemples de « click chemistry ».¹²⁹ La « click chemistry » est un concept introduit par Sharpless et coll. qui vise à synthétiser de nouvelles molécules en s'inspirant de la nature, en assemblant de petites entités moléculaires entre elles. Par définition ces réactions doivent être simples, modulables, stéréospécifiques, doivent avoir une grande portée, des rendements élevés et conduire à la formation de sous-produits inoffensifs. De plus, la nature du solvant ainsi que la méthode de purification du produit sont également des critères importants pour que l'on puisse parler de « click chemistry ».

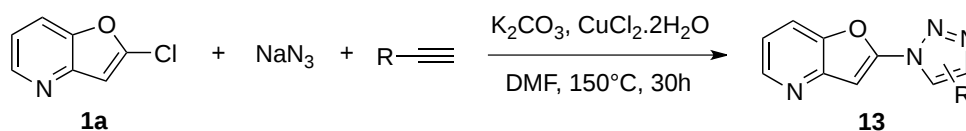
¹²⁷ Par exemple : a) Ganesh, A. *Int. J. Chem. Sci.* **2013**, 11, 573-578. b) Wakale, V. S. ; Pattan, S. R. ; Tambe, V. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* **2013**, 4, 985-1001.

¹²⁸ Par exemple : a) Amblard, F. ; Cho, J. H. ; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207-4220. b) Meldal, M. ; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952-3015. c) Dedola, S. ; Nepogodiev, S. A. ; Field, R. A. *Org. Biomol. chem.* **2007**, 5, 1006-1017. d) Bock, V. D. ; Hiemstra, H. ; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.

¹²⁹ Par exemple : a) Moses, J. E. ; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249-1262. b) Kolb, H. C. ; Finn, M. G. ; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

En 2013, Kumar et coll. ont mis au point une séquence, simple et efficace, permettant de la formation du motif triazole sur un hétérocycle aromatique par réaction de cycloaddition entre un alcyne et l'azoture de sodium suivie par un couplage C-N de type Ullmann.¹³⁰ Cette séquence présente l'avantage d'éviter le couplage préalable de Sonogashira conduisant au dérivé hétérocyclique acétylénique, précurseur pour la réaction de Huisgen. Nous avons donc naturellement choisi d'utiliser ces conditions pour la suite de nos travaux.

Ainsi, le dérivé chloré **1a** a été mis dans les conditions décrites, c'est-à-dire en présence de différents alcynes commerciaux (phénylacétylène, triméthylsilylacétylène, 3-phényl-1-propyne, 4-bromo-1-butyne), d'azoture de sodium, de carbonate de potassium et CuCl₂ dans le DMF comme solvant à 150°C (Schéma 85).



Avec R = Ph, Bn, SiMe₃, CH₂CH₂Br

Schéma 85 : Conditions de Kumar et coll. appliquées au dérivé 1a

A l'issue de la réaction, une analyse du milieu réactionnel réalisée en GC-MS révèle la présence :

- de nombreux produits de dégradation
- de la 2,2'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **28**
- d'un produit issu de l'homocouplage de l'alcyne formant ainsi une diyne
- des produits attendus mais avec de faibles rendements (<30%).

De plus, malgré de multiples tentatives, les produits attendus n'ont jamais pu être isolés. En effet, en fin de réaction un mélange inextricable a été obtenu et certains produits étaient instables ou formés en trop faible quantité. Les conditions de Kumar et coll. ne sont donc pas utilisables dans notre cas.

Une hypothèse envisagée pour contourner le problème rencontré et éviter les mélanges complexes en fin de réaction, est de partir sur une séquence plus classique et d'introduire de façon préalable le motif alcyne sur la furopyridine de départ grâce à un couplage de Sonogashira.¹²⁵ Le triazole serait ensuite formé par simple réaction avec l'azoture de triméthylsilyl par exemple, dans le DMF comme solvant.

¹³⁰ Pericherla, K. ; Jha, A. ; Khungar, B. ; Kumar, A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4304-4307.

La 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **1b** a donc été mise en réaction avec le phénylacétylène dans des conditions classiques de couplage de Sonogashira et permet l'obtention de la 2-(phényléthynyl)furo[3,2-*b*]pyridine **14** de manière quantitative (Schéma 86).

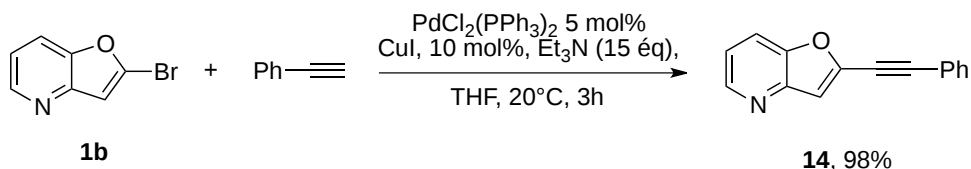


Schéma 86 : Synthèse de la 2-(phényléthynyl)furo[3,2-*b*]pyridine **14**

Cette dernière est ensuite mise en présence d'azoture de triméthylsilyle dans le DMF comme solvant à 150°C pendant 8h (Schéma 87).

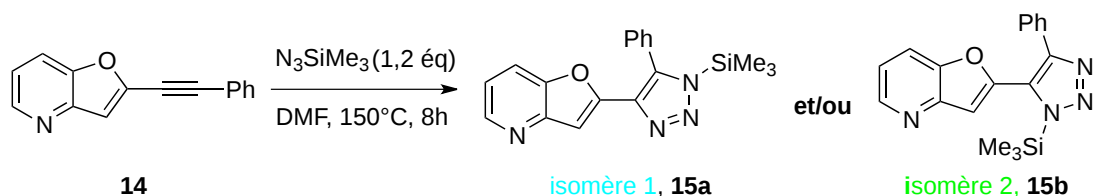


Schéma 87 : Réaction de Huisgen

Dans ces conditions, deux isomères pouvaient être formés : la 2-(5-phényl-1-(triméthylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2-*b*]pyridine (isomère 1, **15a**) ou la 2-(4-phényl-1-(triméthylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)furo[3,2-*b*]pyridine (isomère 2, **15b**), produits qui se différencient par la position relative des groupements triméthylsilyle et phényle.

Contrairement à ce que nous attendions, à l'issue de la réaction ce n'est pas l'un de ces isomères qui est détecté, mais un homologue désilylé, ce qui signifie que la déprotection du groupement triméthylsilyle a lieu *in situ*. De plus un seul isomère est finalement synthétisé. Ce dernier a pu être identifié, grâce à des expériences en RMN 2D, comme étant la 2-(5-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **15c**. En effet, le spectre NOESY montre clairement un couplage entre le groupement N-H du triazole et les atomes d'hydrogène du phényle, ce qui suggère une structure dans laquelle le NH se trouve du même côté que le groupement phényle (Figure 33).

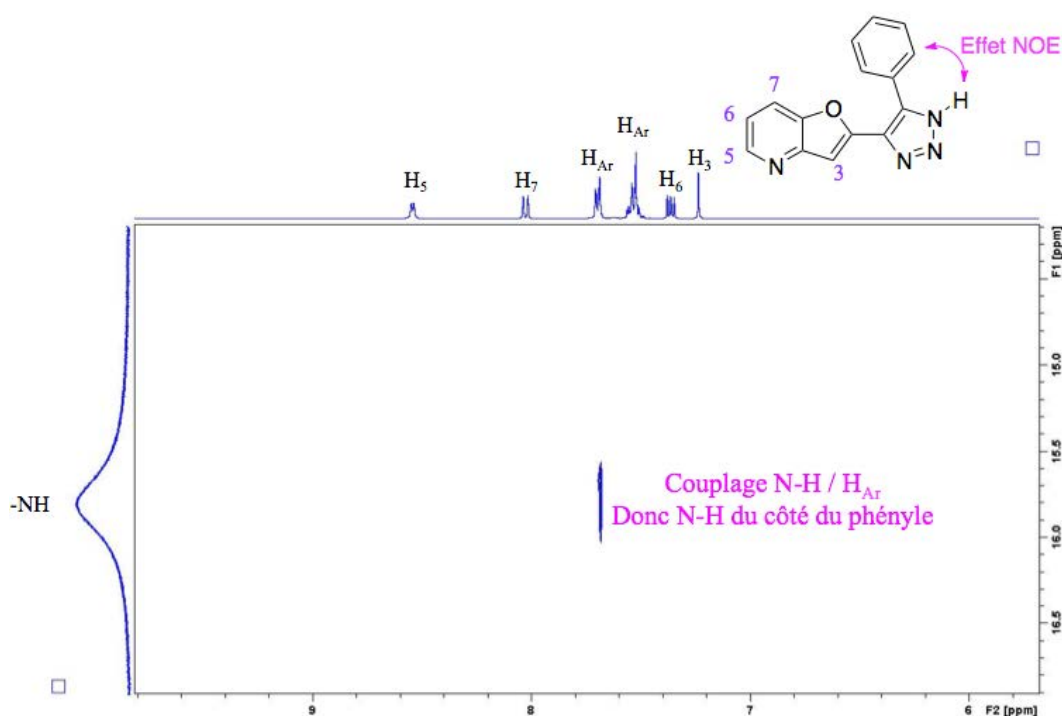


Figure 33 : Spectre NOESY

Pour conclure, un seul isomère a pu être préparé, la 2-(5-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **15c**, avec un excellent rendement de 76% (Schéma 88).

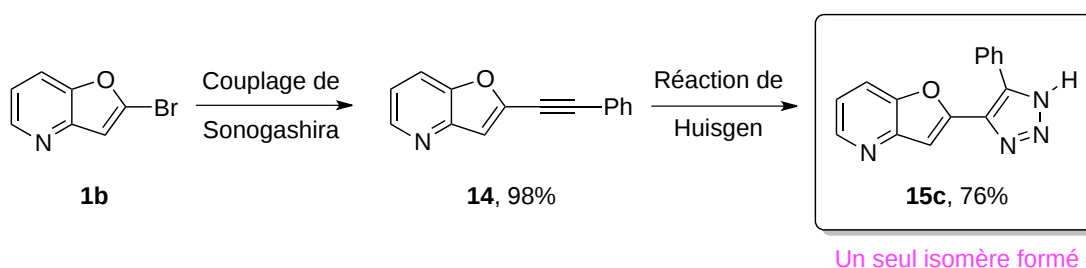


Schéma 88 : Bilan : séquence Sonogashira/Huisgen

Cette première étude a permis de montrer que les couplages pallado-catalysés peuvent être facilement réalisés sur la position C-2 du squelette furopyridinique. Notre attention s'est ensuite portée sur les furopyridines 2,3-dihalogénées, potentiellement réactives lors de réactions de couplages pallado-catalysés.

III-2-2) Réactivité des furo[3,2-b]pyridines 2,3-disubstituées

Dans cette partie, nous allons décrire la réactivité de plusieurs squelettes furopyridiniques 2,3-disubstitués dans diverses réactions de couplages¹²⁴ :

- couplage de Stille,¹²⁴
- couplage de Hiyama,^{124b-c,131}
- couplage de Negishi,^{124b-c}
- couplage de Suzuki-Miyaura.^{124b-c,132}

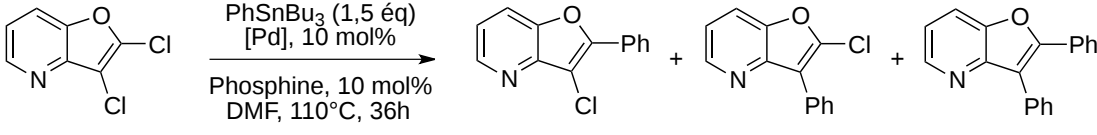
Dans le cadre de cette étude, l'ensemble des réactions testées visait à démontrer les potentialités des synthons préparés précédemment. Comme nous allons le voir, aucunes de ces réactions ne s'est montrée très viable.

A) Couplage de Stille

Nous avons choisi d'étudier la réactivité de la 2,3-dichlorofuro[3,2-b]pyridine **2e** qui pose un problème intéressant de régiosélectivité puisque chaque atome de chlore joue le rôle d'activant pour l'autre, il est donc difficile de prévoir le cours de la réaction de couplage.

Le dérivé dichloré **2e** a donc été engagé dans un couplage de Stille, selon les conditions décrites précédemment avec le phényltributylétain comme partenaire (Tableau 10).

Tableau 10 : Couplage de Stille sur le dérivé **2e**

					
2e		16	17	18	
Entrée	[Pd]	Phosphine	Conversion (%)	Rendements (%)	
				(16 + 17) ^c	18
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^b	55	49	5
2	Pd(PPh ₃) ₄	- ^b	85	78	6
3	Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	93	84	6

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de dérivé furopyridinique **2e**. ^bAucune phosphine n'a été ajoutée. ^cLes produits **16** et **17** n'ont jamais pu être séparés.

¹³¹ Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61.

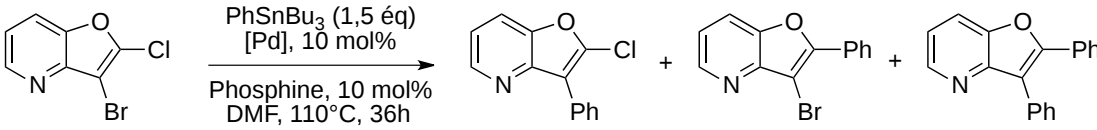
¹³² Par exemple : a) Miyaura, N. ; Yamada, K. ; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437-3440. b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419-422. c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213-222. d) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. e) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759-4763.

Une fois encore, le taux de conversion et le rendement dépendent fortement des systèmes palladés utilisés, le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ étant le moins adapté d'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus. Une hypothèse envisagée pour expliquer ce résultat est que le dérivé stannylé est en partie consommé pour réduire *in situ* le Pd(II) initial en Pd(0) (forme active), conduisant à la formation de 1,1'-biphényle.

De plus, à l'issue de la réaction nous sommes contraints de constater que la réaction a eu lieu d'une part sur la position C-2 (produit **15**), d'autre part sur la position C-3 (produit **16**) mais également sur les deux à la fois (produit **17**). De plus, les deux produits de monocouplage **15** et **16** sont inséparables, et ce malgré les diverses tentatives effectuées. Nous pouvons donc conclure qu'avec le dérivé furopyridinique dichloré **2e**, il est impossible de réaliser un couplage efficace de manière régiosélective.

Pour contourner ce problème, nous avons émis l'hypothèse que la différenciation des deux positions pourrait être obtenue par l'introduction de deux halogènes différents sur le substrat. Dans ce contexte la 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** semble être un excellent candidat. Les liaisons C-Br sont généralement plus réactives que les liaisons C-Cl, ce qui pourrait favoriser un couplage sur la position C-3 en priorité. En adaptant les conditions réactionnelles, nous espérons former un produit de mono-couplage de façon majoritaire. Dans un premier temps, les conditions précédemment utilisées ont été appliquées au dérivé **2b**, préparé selon les conditions préalablement décrites dans ce chapitre, paragraphe III-1-1 (Tableau 11).

Tableau 11 : Couplage de Stille sur le dérivé 2b

						
2b		17	19	18		
Entrée	[Pd]	Phosphine	Conversion (%)	Rendements GC (%)		
				17	19	18
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	- ^b	78	6	11	49
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	- ^b	80	4	11	61
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	PCy_3	83	4	11	62

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de dérivé furopyridinique **2e**. ^bAucune phosphine n'a été ajoutée.

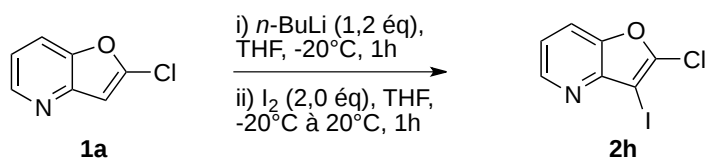
À l'issue de ces essais, nous pouvons noter que les résultats sont similaires quels que soient les systèmes catalytiques mis en jeu. Comme nous l'avons déjà constaté

précédemment avec le dérivé **2e**, le couplage mettant en jeu le dérivé **2b** conduit lui aussi à un mélange de produits de mono et de bis-couplage, à la différence près que le produit de bis-couplage est cette fois largement majoritaire. Il faut également souligner que le produit de bis-couplage se forme quelle que soit la quantité de dérivé stannylé ajoutée. En effet, des essais menés avec seulement 1,1 éq de phényltributylétain conduisent également à la formation du dérivé **18** à hauteur de 28% et du dérivé **17** à hauteur de 19 % ; seul le taux de conversion est affecté par cette modification puisqu'il ne dépasse pas 49%.

Ces essais montrent donc que même en différenciant les halogènes sur les positions C-2 et C-3 (dérivé **2b**) il n'est possible d'obtenir ni une réaction ni une régiosélectivité univoque dans ces conditions de couplages.

Dans le cas de la furo[3,2-*b*]pyridine, la différence de réactivité entre une liaison C-Cl en C-2 et une liaison C-Br en C-3 étant peu marquée, nous avons envisagé d'utiliser un synthon portant un Cl et un I. Les dérivés iodés sont des substrats de choix pour les réactions de couplages, cependant ils sont souvent très fragiles. Jusqu'à présent, nous n'avons jamais tenté d'insérer un iode sur le squelette furopyridinique, il est donc nécessaire avant toute chose d'en étudier la faisabilité.

La synthèse de la 2-chloro-3-iodofuro[3,2-*b*]pyridine **2h** a été envisagée de la même manière que son homologue bromé, c'est-à-dire par métallation de la 2-chlorofuropyridine **1a** en présence de *n*-BuLi à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation, le diiode (I₂) est ajouté dans le THF et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure (Schéma 89).



Conversion totale

Schéma 89 : Synthèse de la 2-chloro-3-iodofuro[3,2-*b*]pyridine **2h**

Un suivi en CCM réalisée avant hydrolyse montre que la totalité du substrat a réagi. Cependant, il nous a été impossible d'isoler le produit car celui-ci est très instable et conduit à des produits de dégradation même à température ambiante. Afin d'éviter l'isolement du composé **2h**, nous avons testé un processus « one-pot ». Deux protocoles ont été testés :

- a) à l'issue de la première étape de fonctionnalisation, c'est-à-dire de la conversion de **1a** en **2h**, le système catalytique choisi a été ajouté dans le DMF (une suspension de [Pd] et de phosphine) ainsi que le dérivé stannylé et le milieu est porté à 110°C pendant plusieurs heures ;
- b) à l'issue de la première fonctionnalisation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à température ambiante. Après traitement et évaporation des solvants, le brut réactionnel est mis en solution dans le DMF. Le système catalytique choisi ainsi que le dérivé stannylé sont ajoutés et la température est montée à 110°C durant plusieurs heures.

Malheureusement, aucun de ces deux protocoles n'a permis l'obtention de produit(s) de couplage. De nombreux produits de dégradation ont été détectés, ce qui signifie que le composé iodé intermédiaire est trop instable pour pouvoir réagir lors du couplage pallado-catalysé.

Comme il nous est impossible de réaliser un couplage uniquement sur la position C-3, nous avons choisi d'adapter les conditions réactionnelles afin d'obtenir le produit de bis-couplage comme unique produit de la réaction. Afin d'augmenter le taux de conversion de la réaction, la quantité de composé stannylé mise en jeu a été augmentée à 2,0 éq. De plus, les essais réalisés précédemment (cf Tableau 11) ont également montré que l'ajout d'une phosphine ne permet pas d'augmenter l'efficacité de la réaction, par conséquent Pd(PPh₃)₄ a été choisi comme unique catalyseur.

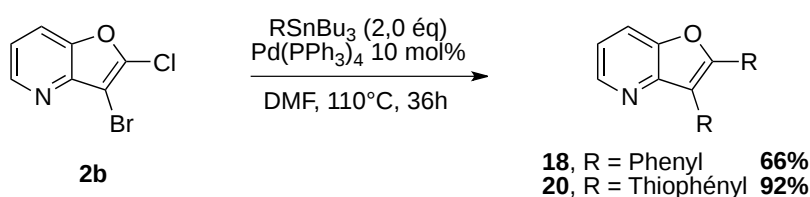


Schéma 90 : Bis-couplage de Stille

Dans ces nouvelles conditions, la totalité du substrat a été consommée et les produits couplés sur les positions C-2 et C-3, la 2,3-diphénylfuro[3,2-*b*]pyridine **18** et la 2,3-dithiophénylfuro[3,2-*b*]pyridine **20**, ont pu être isolés avec d'excellents rendements (66 et 92% respectivement).

B) Couplage de Hiyama^{124b-c,131}

Le couplage de Hiyama est une réaction pallado-catalysée, mettant en jeu classiquement un organosilane et un halogénure d'aryle et permet la formation d'une liaison C-C.

La 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine **2a** est donc un squelette intéressant puisque deux types de couplages peuvent être envisagés (Figure 34) :

- un couplage de Stille en position C-2,
- un couplage de Hiyama en position C-3.

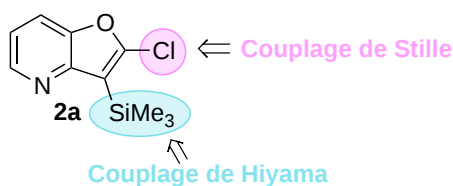


Figure 34 : Réactivité de **2a**

Avec ce substrat, nous ne devrions pas obtenir de mélange complexe comme c'était le cas précédemment avec deux halogènes, étant donné que chaque position ne peut réagir qu'au cours d'un couplage particulier.

a) Couplage sur la position C-3 de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine **2a**

Le dérivé silylé **2a** a été mis dans des conditions classiques de couplage de Hiyama, c'est-à-dire en présence d'un dérivé bromé, de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, de CuI et de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le DMF à température ambiante (Schéma 91).

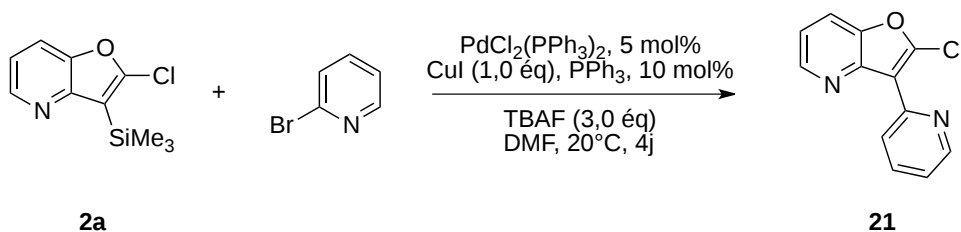


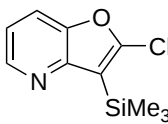
Schéma 91 : Couplage de Hiyama sur le dérivé **2a**

Après 4 jours d'agitation sous atmosphère inerte, la totalité du substrat a été retrouvée inchangée. Cette position ne semble donc pas assez activée pour réagir dans une réaction de couplage de Hiyama.

b) Couplage sur la position C-2 de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-b]pyridine **2a**

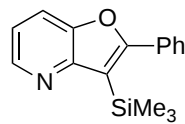
Le second couplage imaginé est un couplage de Stille sur la position C-2 du dérivé silylé **2a**.

Tableau 12 : Couplage de Stille sur le dérivé **2a**



2a

$$\xrightarrow[\text{Phosphine 10 mol\%, DMF, 110}^\circ\text{C, 4j}]{\text{PhSnBu}_3 \text{ (1,5 éq) [Pd] 10 mol\%}}$$



22

Entrée	[Pd]	Phosphine	Rendement (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	- ^b	- ^c
2	Pd(PPh ₃) ₄	- ^b	- ^c
3	Pd(PPh ₃) ₄	PCy ₃	- ^c

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de dérivé furopyridinique **2a**.

^bAucune phosphine n'a été ajoutée. ^cAucune trace du produit **22** n'a été détectée.

Comme précédemment, le phényltributylétain a été choisi comme partenaire de couplage pour réaliser les premiers essais et trois systèmes catalytiques ont été utilisés :

- PdCl₂(PPh₃)₂,
- Pd(PPh₃)₄,
- Pd(PPh₃)₄ + PCy₃.

Quelles que soient les conditions utilisées, le substrat **2a** a toujours été retrouvé inchangé à l'issue de la réaction et aucune trace du produit **22** espéré n'a été détectée. Deux raisons peuvent être énumérées pour expliquer cela :

- d'une part, l'effet inductif donneur du groupement triméthylsilyl désactive la liaison C-Cl voisine,
- d'autre part, il induit un encombrement assez important à proximité du Cl ce qui rend inactive la position C-2.

Ces effets d'encombrement à proximité de groupement silylé notamment, ont été abordés par Leroux et ses collaborateurs. En effet, les études menées montrent que dans le cas de couplage aryl-aryl faisant intervenir un intermédiaire de type aryne, le groupement silylé

induit une fonctionnalisation en méta et non en *ortho*, ce résultat étant interprété par l'intervention d'effets stériques (Figure 35).¹³³

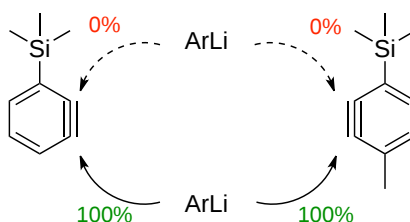


Figure 35 : Influence des effets stériques sur les couplages aryl-aryl

C) Couplage de Negishi^{124b-c}

Rappelons que le couplage de Negishi correspond à la réaction entre un dérivé halogéné et un organozincique pour conduire à la formation d'une liaison C-C. La préparation d'organozinciques peut être envisagée à partir d'organolithiens, par simple transmétallation lithium-zinc. L'ajout d'un sel de zinc sur un dérivé lithié peut alors conduire à la formation du zincique désiré.

Dans ce contexte, nous avons imaginé une suite réactionnelle qui nous permettrait de fonctionnaliser régiosélectivement la position C-3 de la 2-chlorofuro[3,2-b]pyridine **1a**. La première étape de cette séquence serait la lithiation du dérivé chloré **1a** selon les conditions décrites précédemment (cf chapitre 3, paragraphe III-1-1) suivie par l'ajout de bromure de zinc pour conduire à la formation de l'intermédiaire **[1a-3Zn]**. Ce dernier serait finalement mis dans des conditions classiques de couplage de Negishi dans le but de greffer un motif (het)aryle sur la position C-3 du squelette furopyridinique (**Schéma 92**).

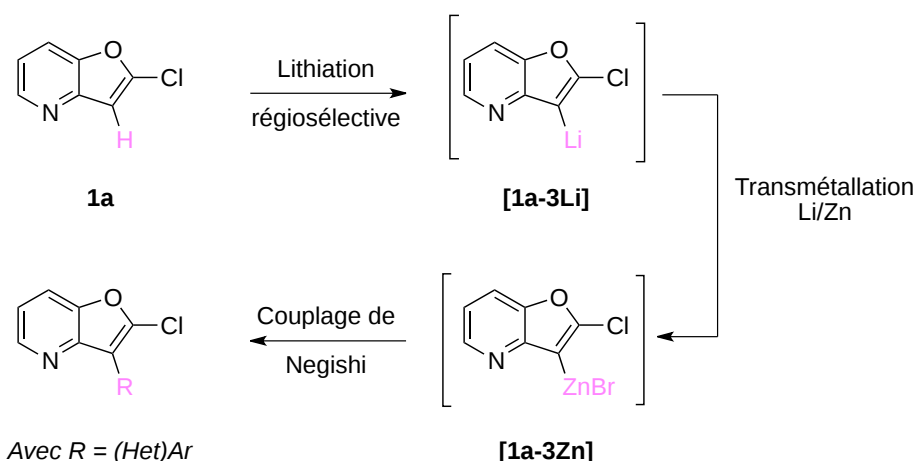


Schéma 92 : Séquence envisagée pour la fonctionnalisation sélective de la position C-3

¹³³ Par exemple : Diemer, V. ; Begaud, M. ; Leroux, F. R. ; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 341-354.

La lithiation de la 2-chlorofuro[3,2-b]pyridine **1a** est effectuée par action de 1,2 éq de *n*-BuLi, à 20°C dans le THF comme solvant. Après 1h d'agitation sous atmosphère inerte, le ZnBr₂ (1,0 éq) est ajouté et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure. Une suspension de Pd(PPh₃)₄ dans le THF ainsi que du 4-bromoanisole sont alors ajoutés. Le milieu est ensuite porté à 60°C pendant 8h. A l'issue de la réaction aucune trace du produit de couplage **23** attendu n'a été détecté et le substrat a été retrouvé inchangé de manière quantitative (Tableau 13, entrée 1).

Tableau 13 : Fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-b]pyridine **1a**

1a	[1a-3Zn]		25c	
Entrée	ZnBr ₂ (éq)	4-Bromoanisole (éq)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	1,0	1,0	0	- ^b
2	1,0	1,5	2	- ^b
3	1,5	1,5	1	- ^b
4	2,0	1,5	2	- ^b

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de substrat **1a**. ^bAucune trace du produit **23** n'a été détectée.

La réaction a été répétée, en utilisant cette fois 1,5 éq de 4-bromoanisole, mais en vain. Afin de favoriser la réaction, nous avons choisi d'augmenter la quantité de ZnBr₂ ajoutée. Cependant même en présence de 2,0 éq bromure de zinc, le substrat n'a pas été consommé (entrées 3 et 4). L'aspect thermodynamique ayant une forte influence sur ces échanges, une hypothèse pour expliquer ces résultats est que la formation du zincique **[1a-3Zn]** n'est pas favorable. Cette séquence ne nous a donc pas permis d'obtenir la régiosélectivité désirée.

Enfin, nous avons choisi d'étudier un dernier couplage pallado-catalysé, le couplage de Suzuki-Miyaura.

D) Couplage de Suzuki-Miyaura^{124b-c,132}

Dans cette partie nous décrivons la réactivité de la 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-b]pyridine **2b** vis-à-vis de différents acides boroniques commerciaux dans des conditions classiques de couplage de Suzuki-Miyaura :

- la catalyseur utilisé est le Pd(PPh₃)₄,
- le carbonate de sodium (solution 1M) joue le rôle de la base,
- le solvant est un mélange MeOH/Toluène (1/3 en volume),
- La solution aqueuse de carbonate de sodium ainsi que les deux solvants ont été préalablement dégazés avant la réaction.

Les résultats des essais réalisés sont reportés dans le tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Entrée	R	Conversion (%)	Rendements ^b		
			25	26	27
1		59	 25a, 31%	 26a, 8%^c	 27a, 3%^c
2		100	 25b, 27%	 26b, 49%^c	 27b, 23%
3		100	 25c, -	 26c, 67%	 27c, 30%

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 1,0 mmol de substrat **2b**. ^bRendements après purification par colonne chromatographique. ^cRendement GC.

Une fois encore, l'efficacité de la réaction est dépendante de la nature de l'acide boronique engagé. Ainsi avec l'acide 6-chloropyridin-3-ylboronique, la conversion est incomplète (entrée 1, 59%). Le dérivé boronique engagé portant un atome de chlore, il se pourrait qu'il y ait une compétition entre le substrat furopyridinique et ce dérivé boronique. Nous pouvons imaginer que l'étape d'addition oxydante pourrait également avoir lieu sur la liaison C-Cl du dérivé pyridinique, ce qui pourrait expliquer que la conversion soit plus faible qu'avec les autres dérivés boroniques mis en jeu. Le produit attendu **25a** a tout de même pu être isolé avec 31% de rendement, ce qui suggère que la liaison C-Br réagit plus rapidement que son homologue chlorée lors de couplages de Suzuki-Miyaura. De plus, les analyses GC-MS réalisées sur le brut réactionnel montrent la présence du produit de bis-couplage **27a** à l'état de traces, ce qui suggère qu'une fois de plus, la différenciation attendue entre la liaison C-Cl en C-2 et la liaison C-Br en C-3 est faiblement marquée. Un autre produit a également été détecté, le dérivé débromé **26a**, fonctionnalisé uniquement sur la position C-2. Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer la formation de ce dernier :

- la liaison C-Br est tellement réactive que sa réduction a été plus rapide que sa réaction lors du couplage de Suzuki
- la liaison C-Cl est la plus réactive, ce qui expliquerait que le couplage ait d'abord lieu sur la position C-2. La liaison bromée serait ensuite réduite avant de pouvoir réagir, en raison de sa faible stabilité.

Avec l'acide (2-méthoxyphényl)boronique, la conversion est totale. Comme précédemment, la réaction a conduit à la formation de trois produits :

- le produit de mono-couplage attendu **25b** avec un faible rendement de 27%
- le produit issu du bis-couplage **27b** avec un faible rendement de 23%.
- le produit **26b** issu d'un couplage en C-2, précédé ou suivi de la réduction de la liaison C-Br, à hauteur de 49%.

L'utilisation de l'acide (4-méthoxyphényl)boronique conduit à la formation de produits similaires. Cependant, les analyses effectuées sur le produit majoritaire, isolé avec 67% de rendement, montrent que le produit de monocouplage isolé est fonctionnalisé sur la position C-2 et non sur la position -3. En effet, grâce à une comparaison entre les spectres RMN du ^{13}C de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** et celui du produit isolé, nous avons pu constater que ce dernier fait apparaître clairement un pic important vers 111 ppm, ce qui correspond au déplacement du C3 furopyridinique. De plus, le pic correspondant au C2 est quant à lui plus petit, ce qui montre qu'il s'agit d'un carbone quaternaire. Celui-ci a été identifié à 147 ppm. Nous

pouvons donc penser que le produit de mono-couplage est le 2-(4-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **26c**.

Par ailleurs, le produit de bis-couplage **27c** a également été formé, avec un faible rendement de 30%.

Pour conclure, la fonctionnalisation régiosélective de furopyridines 2,3-disubstituées s'avère difficile voire impossible. Nous avons pu montrer que la position C-3 ne réagit pas lors de couplages de Hiyama ou de Negishi. Dans le cas des couplages de Stille, la différenciation des positions C-2 et C-3 reste un problème, puisque ce sont toujours les composés issus du bis-couplage qui sont isolés. Quelques produits mono-fonctionnalisés ont pu être synthétisés grâce à des couplages de Suzuki-Miyaura, mais avec de faibles rendements.

La formation des produits de bis-couplages est d'autant plus favorable que la quantité de Pd à introduire pour observer une réaction est relativement élevée (10 mol%). Lorsque la charge catalytique est inférieure à 10 mol%, aucune réaction n'est observée. Les hétérocycles azotés étant bien connus pour empoisonner les systèmes catalytiques palladés, nous pouvons penser que les substrats choisis pour mener cette étude désactivent le catalyseur.¹³⁴

III-2-3) Synthèse de bis-furo[3,2-*b*]pyridines

Les couplages réalisés jusqu'ici impliquaient un dérivé furopyridinique et un aromatique classique commercial. Dans cette partie, nous nous intéresserons à des réactions de couplages mettant en jeu uniquement des furopyridines, pour conduire à la formation de motif très intéressants : les bis-furopyridines.

La synthèse de ces synthons a tout d'abord été envisagée par des réactions d'homocouplage, catalysées par du nickel.

A) Réaction d'homocouplage

Trois substrats ont été choisis pour réaliser cette étude (Figure 36) :

- la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**,
- la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**,
- la 2,7-dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e**.

¹³⁴ Par exemple : a) Leclerc, J.-P. ; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7781-7786. b) Fort et coll. résultats non publiés.

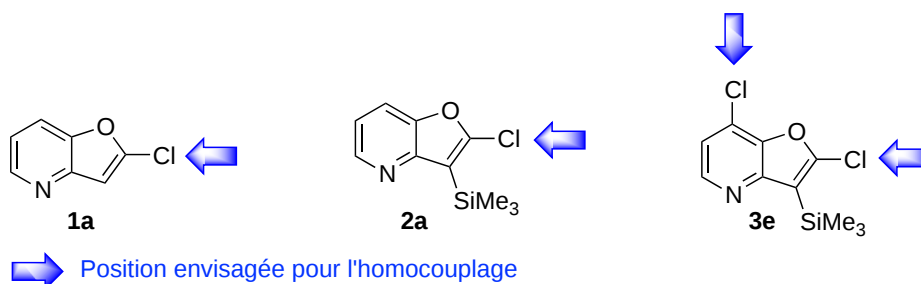


Figure 36 : Réactions d'homocouplage envisagées

Après un rapide examen des substrats, deux types de bis-fuopyridines pourraient être potentiellement formées : des dérivés de 2,2'- et 7,7'-bisfuopyridines. Les trois substrats choisis ont alors été mis en présence de chlorure de nickel hexahydraté ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), de triphénylphosphine, et de zinc préalablement activé, dans le DMF à 50°C pendant 16h.

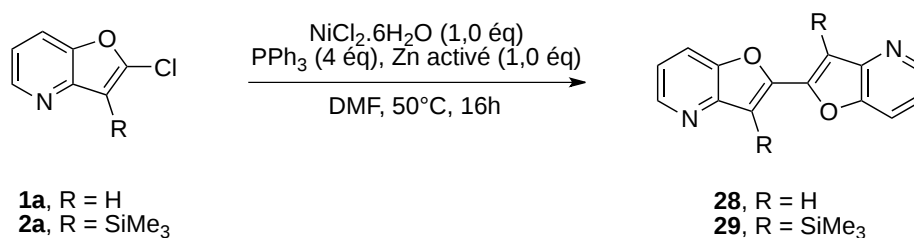


Schéma 93 : Réactions d'homocouplage sur les dérivés 1a et 2a

A l'issue de la réaction, les substrats **1a** et **2a** ont été retrouvés inchangés (Schéma 93) tandis que les essais menés avec le dérivé dichloré **3e** ont conduit à des mélanges inextricables (Schéma 94).

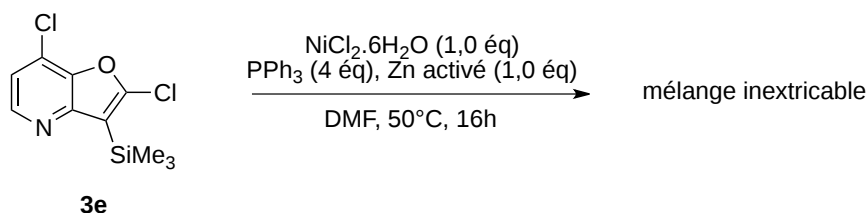


Schéma 94 : Homocouplage sur le dérivé 3e

Une analyse GC-MS, réalisée afin d'identifier les différents composés, a révélé la présence :

- de produits de dégradation, sans doute en raison de la sensibilité du substrat à température élevée,
- de différentes 2,2'-bisfuropyridines (déchlorées ou non),
- de 7,7'-bisfuropyridines (portant un Cl ou non sur la position C-2).

Malgré les nombreuses tentatives de purification, aucun produit pur n'a pu être obtenu. Les réactions d'homocouplage au nickel n'ont donc pas permis de synthétiser les squelettes désirés.

Les furopyridines, chlorées, bromées et stannylées étant facilement accessibles selon les réactions décrites dans les chapitres précédents, et la 2,2'-furo[3,2-*b*]pyridine **28** ayant déjà été synthétisée au sein du laboratoire¹⁵ via un couplage de Stille (Schéma 95), nous avons décidé d'utiliser cette méthode pour synthétiser de nouvelles bis-furopyridines.

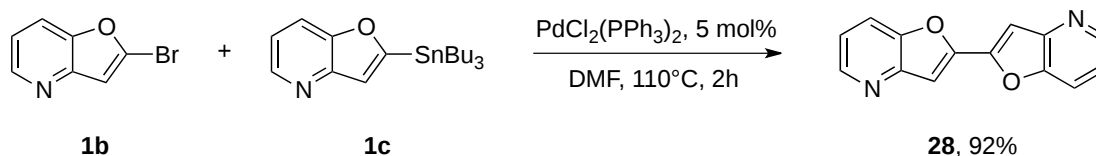


Schéma 95 : Synthèse de la 2,2'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **28**

B) Synthèse de bisfuropyridines par couplage de Stille

Dans cette partie, nous présentons les différents essais réalisés dans le but de synthétiser des 2,3'- et 7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridines grâce à un couplage de Stille.

a) 2,2'-Dichloro-3,3'-bis(triméthylsilyl)-7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **31**

Nous avons tout d'abord commencé cette étude par la synthèse de dérivés de 7,7'-bisfuropyridines. Les conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse de la 2,2'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **29** ont alors été appliquées aux substrats **3b** et **3c**. Après 24h à 110°C dans le DMF comme solvant, le produit **31** a pu être isolé avec un bon rendement (65%).

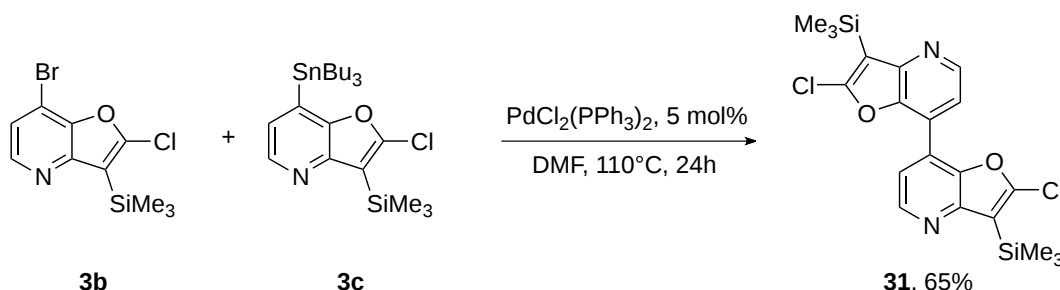


Schéma 96 : Synthèse d'une 7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **31**

La suite de nos travaux a été consacrée à la formation de squelettes non symétriques, comme les 2,3'-bisfuropyridines.

b) Synthèse de 2,3'-bisfuro[3,2-*b*]pyridines

Comme le montre la figure ci-dessous, le produit désiré peut être obtenu selon deux voies de synthèse (Figure 37) :

- à l'issue d'une réaction de couplage entre une 2-halogénofuropyridine (**1a** ou **1b**) et la 2-chloro-3-tributylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **2c** (voie A),
- à l'issue d'une réaction de couplage entre la 2-tributylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **1c** et une 2,3-dihalogénofuropyridine **2b** ou **2d** (voie B).

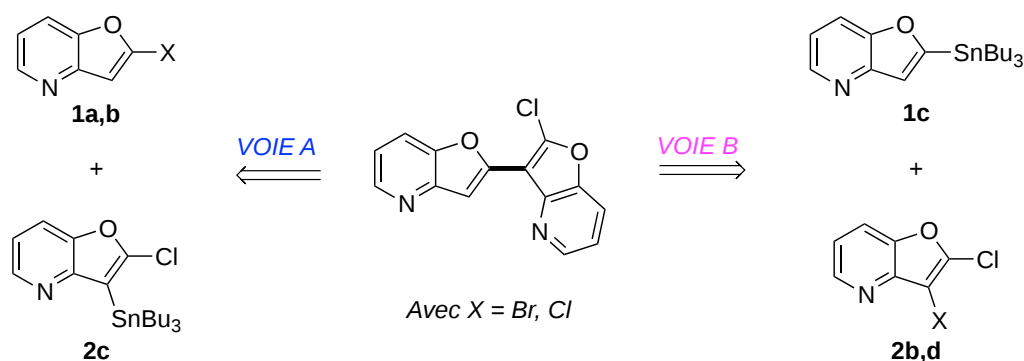


Figure 37 : Analyse rétrosynthétique

✓ Etude de la voie A :

Nous avons tout d'abord choisi de tester la voie A en utilisant deux sources de Pd⁰ différentes : le PdCl₂(PPh₃)₂ et le Pd(PPh₃)₄. Les substrats **1a** ou **1b** ont donc été mis en réaction avec le dérivé stannylé **2c** et le catalyseur à base de Pd. Après 24h à 110°C, et quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, aucune trace du produit de couplage **32** n'a été détectée.

-

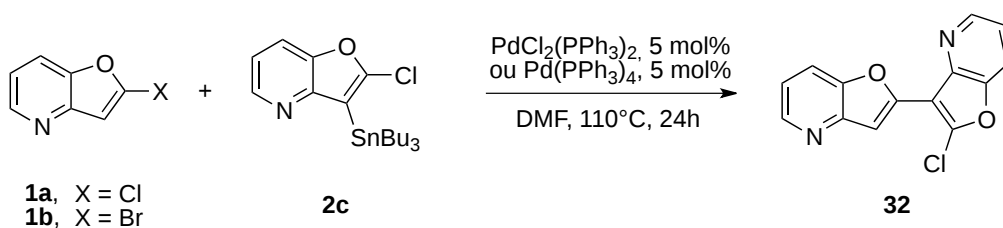


Schéma 97 : Synthèse de 2,3'-bisfuropyridines : premiers essais

Ces premiers résultats suggèrent une fois de plus que la position C-3 du dérivé stannylé **2c** n'est pas assez activée pour réagir lors d'un couplage pallado-catalysé. Lors de l'étape de transmétallation, la présence de substituant en *ortho* peut ralentir voire bloquer la réaction sous l'effet de l'encombrement, l'atome de chlore étant relativement gros il pourrait empêcher le bon déroulement de la réaction.^{124a} Dans ce contexte, la voie B semble être une alternative intéressante puisqu'elle fait intervenir :

- un dérivé 2,3-dihalogéné (**2b** ou **2e**), dont la réactivité a déjà pu être étudiée précédemment,
- la 2-tributylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **1c**, ne présentant aucun autre substituant et bénéficiant de l'effet activant de l'atome d'oxygène situé en α .

✓ Etude de la voie B

Pour commencer, nous avons étudié la réaction entre la 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** avec le composé stannylé **1c**. Deux systèmes catalytiques ont été testés : Pd(PPh₃)₄ et le système catalytique [Pd(PPh₃)₄ + PCy₃]. Les résultats des différents essais sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous. Lorsque 1,5 éq de dérivé stannylé sont ajoutés dans le milieu réactionnel, la conversion n'est jamais complète et ce, quel que soit le catalyseur utilisé (entrées 1,2). De plus, le produit de couplage **32** n'a jamais été détecté. En effet, à l'issue de la réaction, deux produits ont pu être identifiés en GC-MS :

- un régioisomère bisfuropyridinique, avec un rendement d'environ 30%,
- le produit de bis-couplage **34**, majoritaire, avec un rendement variant de 51 à 59%.

Il faut noter qu'avec une simple analyse GC-MS, il nous est impossible de préciser quel type de bisfuropyridine a été formé, c'est-à-dire s'il s'agit d'une 2,2'- ou d'une 2,3'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine. En effet ces deux composés ayant les mêmes masses exactes, nous ne pouvons donc pas les distinguer. La présence de l'isomère 2,3'- est légitime puisqu'il pourrait être issu de la dégradation du produit **32** attendu.

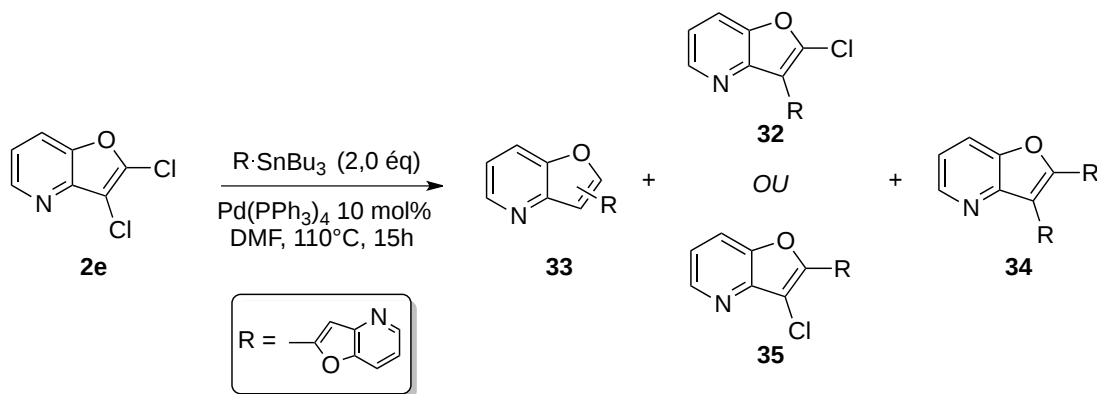
Tableau 15 : Couplage de Stille entre les dérivés **2b** et **1c**

Entrée	1c (éq)	Phosphine	Conversion (%)	Rendements GC (isolés) %		
				32	33	34
1	1,5	^{-b}	85	- ^c	33	51
2	1,5	PCy ₃	86	- ^c	24	59
3	2,0	^{-b}	96	- ^c	18	74
4	2,0	PCy ₃	100	- ^c	23	76 (70)

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,5 mmol de substrat. ^bAucune phosphine n'a été ajoutée. ^cAucune trace du produit **32** n'a été détectée.

Comme nous l'avons déjà constaté précédemment, le produit de bis-couplage se forme de manière majoritaire. Dans le but d'augmenter le taux de conversion de la réaction et de favoriser la formation de la terfuropyridine **34**, nous avons relancé ces mêmes réactions en introduisant 2,0 éq de dérivé stannylé **1c** au lieu de 1,5 (entrées 3,4). Dans ces conditions, la totalité du substrat a été consommée et le produit **34** a pu être isolé avec un excellent rendement de 70%.

La 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2e** a également été engagée dans une réaction de couplage de Stille avec le dérivé furopyridinique stannylé **1c** (2,0 éq), en présence de Pd(PPh₃)₄ (Schéma 98).

Schéma 98 : Couplage de Stille entre les dérivés **2e** et **1c**

A l'issue de la réaction, une analyse GC-MS révèle la présence :

- d'une bisfuropyridine chlorée **32** ou **35**, largement majoritaire (78%),
- d'une bisfuropyridine (2,2' - ou 2,3' -bisfuro[3,2-*b*]pyridine) (16%) **33**,
- de la terfuropyridine **34** à l'état de traces.

Le produit majoritaire est ensuite isolé avec un excellent rendement (65%) et analysé en RMN. Malheureusement, les spectres ^1H et ^{13}C ne nous ont pas permis d'élucider avec certitude la structure, c'est-à-dire de savoir si le produit formé correspond au dérivé furopyridinique **32** ou **35**.

Au regard des réactions effectuées précédemment, nous pensons que le couplage a eu lieu sur la position C-2, car celle-ci bénéficie de deux effets activateurs : l'un de l'atome d'oxygène, l'autre du deuxième atome de Cl. Nous suggérons donc que le produit formé serait la 3'-chloro-2,2'-bifuro[3,2-*b*]pyridine **35**.

De manière surprenante, contrairement aux résultats des essais précédents, la terfuropyridine **34** n'est formée qu'à l'état de traces. Une hypothèse pour expliquer ce résultat serait la suivante : à l'issue du premier couplage, c'est-à-dire de la formation du dérivé **35**, la liaison C-Cl restante en position C-3 n'est pas assez activée pour réagir lors d'un second couplage pallado-catalysé. Nous pouvons imaginer que les effets électroniques du motif furopyridinique greffé sur la position C-2 ne sont pas suffisants pour induire une seconde réaction de couplage. En revanche, avec la 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** comme substrat (Tableau 15) l'intermédiaire formé à l'issue du premier couplage porte un brome en position C-3. Cette liaison étant plus réactive que son homologue chlorée, aucune activation n'est nécessaire et un second couplage peut donc avoir lieu : la terfuropyridine **34** peut alors être synthétisée.

III-2-4) Conclusion

Ces différents travaux montrent que les dérivés furopyridiniques présentent une réactivité particulière. Comme attendu, la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** réagit facilement au cours de couplages pallado-catalysés, la position C-2 bénéficiant de l'effet activateur de l'atome d'oxygène furanique.

Les études menées avec des dérivés 2,3-disubstitués se sont révélées être plus complexes. En effet, il est difficile et même impossible dans de nombreux cas, de différencier

les deux positions et donc d'obtenir de manière régiosélective un produit de mono-couplage. Cette différenciation est d'autant plus délicate que la quantité de catalyseur à introduire pour induire une réaction est assez importante, ce qui suggère un empoisonnement du système catalytique par les dérivés furopyridiniques. Des produits issus de deux couplages successifs, sur les positions C-2 et C-3, ont pu être isolés avec de bons rendements.

De plus, de nouveaux dérivés de la 7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine et de la terfuro[3,2-*b*]pyridine ont pu être synthétisés *via* un couplage de Stille avec de bons rendements globaux (à partir de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine :respectivement 54% et 38%).

Chapitre 4 : Développement d'une séquence « one-pot » de lithiations régiosélectives

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que cinq fonctionnalités peuvent être introduites successivement sur la furo[3,2-*b*]pyridine **1** grâce aux organolithiens (*n*-BuLi et LiTMP) et ce, de manière régiosélective. Conscients du fort potentiel des dérivés polysubstitués (notamment polyhalogénés) ainsi obtenus, et désireux de limiter le nombre d'étapes, de traitement, de déchets et dans un contexte « chimie verte », nous nous sommes fixés un nouvel objectif, celui de réaliser ces mêmes synthèses en « one-pot ».

A notre connaissance, seuls quelques exemples de procédés de lithiations « one-pot » ont été décrits.¹³⁵ La plupart d'entre eux sont basés sur une stratégie décrite par Snieckus et coll. en 1980, dans laquelle les organolithiens sont utilisés comme intermédiaires clé pour la formation de squelettes polycycliques. Ces séquences sont généralement constituées de deux étapes élémentaires (Schéma 99) :

- (i) la première correspond à une réaction de lithiation classique dans laquelle le dérivé lithié formé est piégé par un électrophile externe,
- (ii) puis la seconde étape correspond à la réaction d'un second organolithien, qui est ensuite ajouté dans le milieu réactionnel pour former un nouvel intermédiaire lithié, capable d'induire une cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire.

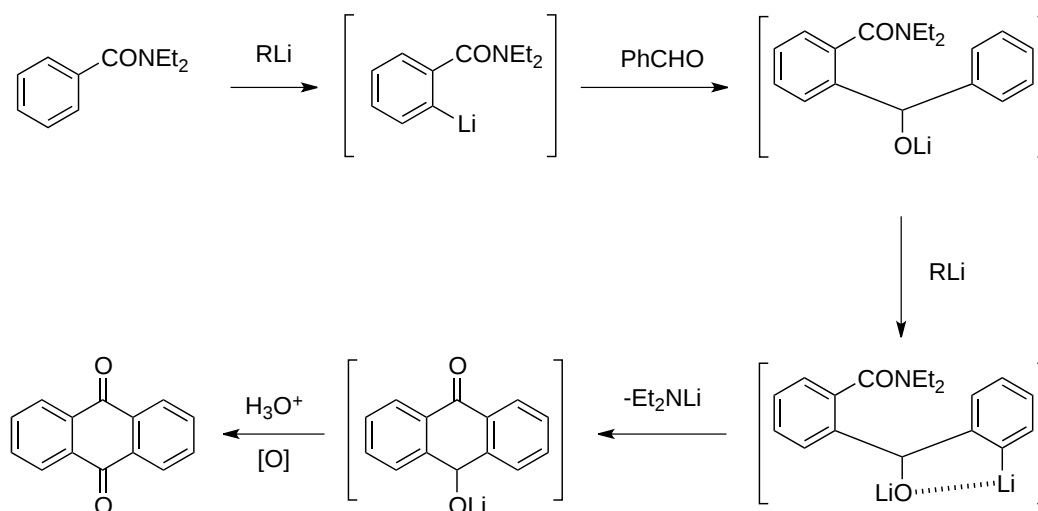


Schéma 99 : Synthèse d'une anthraquinone - Stratégie de Snieckus

¹³⁵ Par exemple : a) Watanabe, M. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1457-1460. b) Iwao, M. ; Kuraishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6213-6216. c) Zani, C. L. ; Chiari, E. ; Krettl, A. U. ; Murta, S. M. F. ; Cunningham, M. L. ; Fairlamb, A. H. ; Romanha, A. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 2185-2192. d) Wei, X. ; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7143-7146. e) Cabiddu, S. ; Contini, L. ; Fattunoni, C. ; Floris, C. ; Gelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9279-9288.

Toutefois, les procédés de lithiations « one-pot » qui permettent d'introduire différents groupes fonctionnels sur différentes positions d'un hétérocycle aromatique sont plus rares, leur développement reste donc un réel challenge.^{135e}

IV-1) Introduction

Avant toute chose, un point sur la terminologie s'impose car le terme « one-pot » est très régulièrement employé dans la littérature mais les définitions associées divergent. Dans ce manuscrit, nous utiliserons le mot « one-pot » pour caractériser une réaction qui conduit à la création d'une ou de plusieurs liaisons, soit simultanément, soit les unes après les autres, et ce, sans isoler les éventuels intermédiaires.

L'objectif que nous nous sommes fixés est donc d'effectuer plusieurs réactions de lithiation/piégeage électrophile pour conduire à un dérivé furopyridinique polysubstitué selon une séquence « one-pot ». Ceci implique donc certaines contraintes :

- ✓ le taux de conversion et le rendement de chaque étape élémentaire du processus doivent être élevés. En effet, si plusieurs produits sont formés, des réactions parasites pourraient être observées et gêner la métallation suivante, ce qui compliquerait notre étude et diminuerait de ce fait l'efficacité de la séquence. Il est donc nécessaire d'introduire la juste quantité de base, et non pas de larges excès ;
- ✓ dans le procédé envisagé, de nombreuses espèces sont appelées à coexister dans le milieu réactionnel (réactifs, espèces lithiées, produits...), la température est donc un paramètre crucial, puisque qu'elle peut influencer sur la stabilité et/ou la réactivité de ces différentes espèces ;
- ✓ la quantité d'électrophile utilisée est également un facteur important à considérer. Très généralement, lors du piégeage d'un intermédiaire lithié, un excès d'électrophile est utilisé afin d'assurer une réaction complète et rapide. Dans un processus « one-pot », ce protocole ne peut être envisagé car un excès d'électrophile n'ayant pas réagi au cours d'une étape élémentaire pourrait gêner le bon déroulement de l'étape suivante, réalisée elle-même en présence d'un organométallique polaire.

Les différentes étapes de fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** sont résumées dans le schéma 99 ci-après. En observant cette séquence, on s'aperçoit que toutes les réactions ont lieu dans le THF comme solvant, et que les bases lithiées utilisées sont le *n*-BuLi, commercial, et le LiTMP (préparé facilement par action du *n*-BuLi sur la 2,2,6,6-

tétraméthylpipéridine). En considérant ces différentes observations et les contraintes énumérées précédemment, la polyfonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** en « one-pot » peut être raisonnablement envisagée.

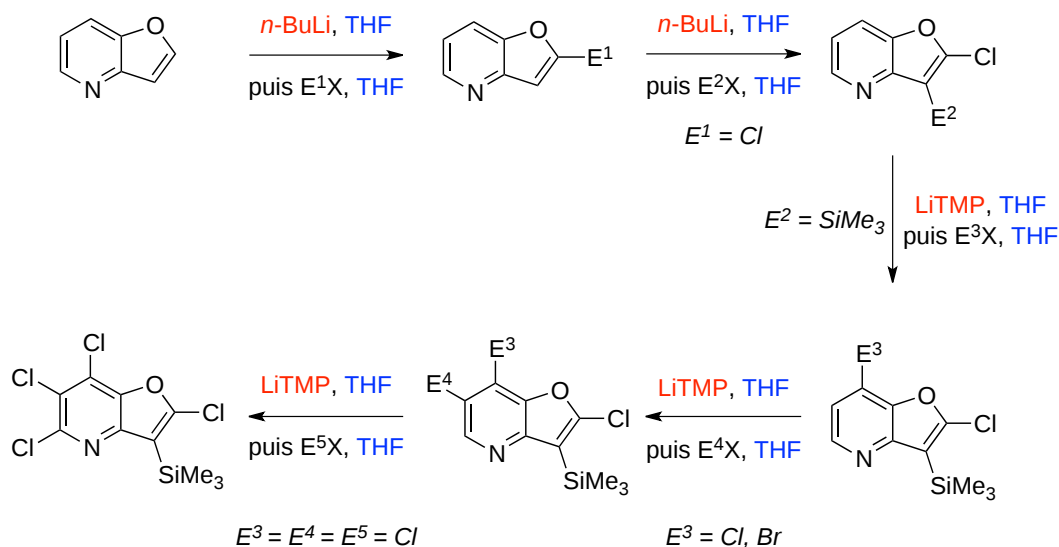


Schéma 100 : Fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1** selon un procédé séquentielle

IV-2) Etude préliminaire

La première fonctionnalité introduite sur la furopyridine **1** est un chlore sur la position C-2. Or, à l'issue de cette première métallation, et ce, quelles que soient les conditions utilisées, deux produits sont isolés : la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** avec un rendement de 70%, et le dérivé 2,3-dichloré **2e** à hauteur de 12% (Schéma 101).^{15,116}

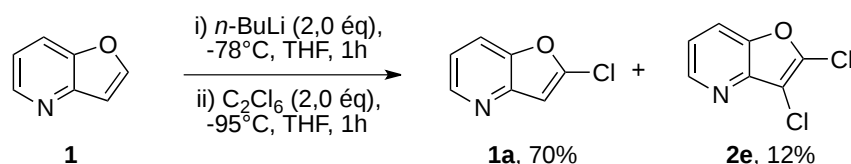


Schéma 101 : Synthèse du dérivé chloré **1a**

La formation de ce sous-produit **2e** en quantité non-négligeable n'est pas compatible avec un procédé « one-pot », car il pourrait lui aussi réagir lors de la seconde étape de métallation et conduirait à l'obtention d'un mélange inextricable de produits, compliquant de ce fait notre étude. Par conséquent, nous avons choisi dans un premier temps de mener notre étude sur la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** comme substrat et non le dérivé nu **1**. La présence de cet halogène en position C-2 présente deux avantages : d'une part, nous savons d'ores et déjà que cette liaison C-Cl peut réagir lors de couplages pallado-catalysés et d'autre part

l'atome de chlore permet de protéger le sommet hydrogéné ce qui empêche la formation de sous-produits de métallation.

Dans un premier temps, les essais réalisés ont pour objectif d'introduire en « one-pot » deux groupements différents sur les positions C-3 puis C-7 (Schéma 102).

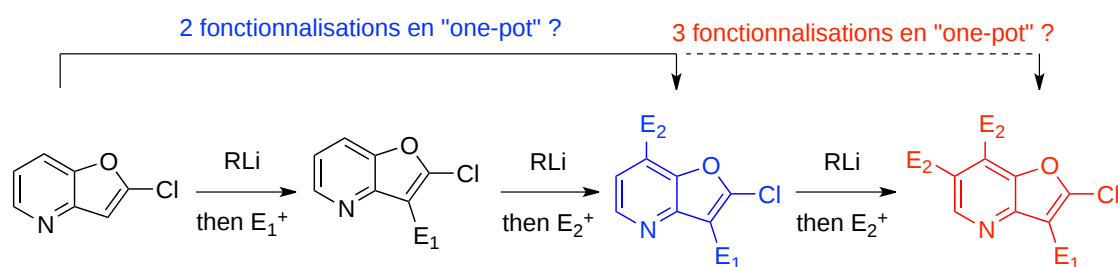


Schéma 102 : Objectifs de notre étude

IV-3) Fonctionnalisation « one-pot » de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** sur les positions C-3 et C-7.

Le premier essai a été réalisé en appliquant des conditions similaires à celles utilisées pour la fonctionnalisation des positions C-3 et C-7 en séquentiel (Tableau 16, entrée 1). Le dérivé chloré **1a** a donc été mis en présence de *n*-BuLi (1,2 éq) dans le THF à -20°C. Après 1h d'agitation sous atmosphère inerte, l'électrophile TMSCl (2,0 éq) est ajouté goutte à goutte dans le THF, et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure. Un suivi CCM et une analyse GC-MS sont réalisés pour s'assurer de la bonne conversion du substrat **1a** en dérivé silylé **2a**. Le milieu réactionnel est ensuite à nouveau porté à -20°C afin d'effectuer une deuxième métallation, en visant cette fois la position C-7. Une solution de LiTMP (2,0 éq), préparée en parallèle et conservée à -30°C, est alors ajoutée rapidement afin d'éviter tout réchauffement et donc toute dégradation de la base pendant l'addition (par exemple par réaction avec le THF). Après 1h de métallation à -20°C, l'électrophile CBr₄ (2,0 éq) est ajouté et la température est remontée à l'ambiante sur une période d'une heure.

Tableau 16 : Séquence « one-pot » de lithiations-Premiers essais^a

$ \begin{array}{c} \text{1a} \xrightarrow[\text{ii) TMSCl (2,0 \text{ \u00e9q)}, -20 \text{ \u00c0 } 20^\circ\text{C, 1h, THF}]{\text{i) } n\text{-BuLi (1,2 \u00e9q)}, \text{THF, } -20^\circ\text{C, 1h}} \left[\text{2a} \right] \xrightarrow[\text{iv) CBr}_4 \text{ (n \u00e9q), THF, } -20 \text{ \u00c0 } 20^\circ\text{C, 1h}]{\text{iii) LiTMP (2,0 \u00e9q)}, \text{THF, } -20^\circ\text{C, 1h}} \text{3a} + \text{3b} \end{array} $				
Entr\u00e9e	CBr ₄ (\u00e9q)	Rendements (%) ^b		
		2a	3a	3b
1	2,0	73	20	- ^c
2	4,0	63	34	- ^c
3	10,0	64	35	- ^c

^aLes r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es \u00e0 partir de 0,80 mmol de substrat **1a**. ^bRendements isol\u00e9s apr\u00e8s chromatographie centrifugationnelle sur couche mince. ^cAucune trace du d\u00e9riv\u00e9 **3b** n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9e.

A l'issue de la r\u00e9action, malgr\u00e9 une conversion totale, aucune trace du d\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 **3b** escompt\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9e (Tableau 16, entr\u00e9e 1). Cependant, deux autres produits ont pu \u00eatre isol\u00e9s : la 2-chloro-3-trim\u00e9thylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine interm\u00e9diaire **2a** avec 73% de rendement et la 2-chloro-3,7-bistrim\u00e9thylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3a** \u00e0 hauteur de 20%. Le compos\u00e9 **2a** \u00e9tant retrouv\u00e9 inchang\u00e9 \u00e0 la fin de la r\u00e9action, cela sugg\u00e8re que l'une des deux \u00e9tapes n'a pas \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e :

- soit l'\u00e9tape de m\u00e9tallation avec LiTMP n'a pas \u00e9t\u00e9 efficace,
- soit l'\u00e9tape de pi\u00e9geage \u00e9lectrophile avec CBr₄ n'a pas \u00e9t\u00e9 efficace.

Cependant, la pr\u00e9sence de d\u00e9riv\u00e9 bis-silyl\u00e9 **3a** montre que la 7-lithiofuro[3,2-*b*]pyridine [**2a-7Li**] a bien \u00e9t\u00e9 g\u00e9n\u00e9r\u00e9e dans le milieu mais qu'elle a \u00e9t\u00e9 pi\u00e9g\u00e9e par l'exc\u00e8s de TMSCl r\u00e9siduel et non par le CBr₄.

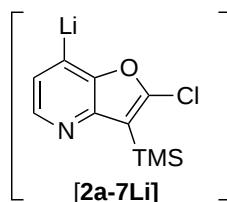


Figure 38 : Lithien interm\u00e9diaire

La premi\u00e8re hypoth\u00e8se avanc\u00e9e a \u00e9t\u00e9 celle d'un d\u00e9faut de pi\u00e9geage \u00e9lectrophile au cours de la seconde fonctionnalisation, c'est-\u00e0-dire lors de la conversion de **2a** en **3b**. Nous

avons donc décidé de relancer la réaction avec un large excès de CBr_4 (4,0 ou 10,0 éq) pour favoriser l'étape de piégeage du lithien **[2a-7Li]** (Tableau 16, entrées 2-3). Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées, aucune trace du dérivé bromé en position C-7 n'a été détectée. Une fois encore le dérivé bis-silylé **3a** a été isolé (34 et 35%), ce qui signifie que même s'il est introduit en large excès, CBr_4 est moins réactif que le résidu de TMSCl vis-à-vis du lithien formé. Un moyen d'améliorer le processus serait alors d'éviter la formation de la 2-chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **3a**.

IV-3-1) Comment éviter la formation de la furopyridine bis-silylée **3a** ?

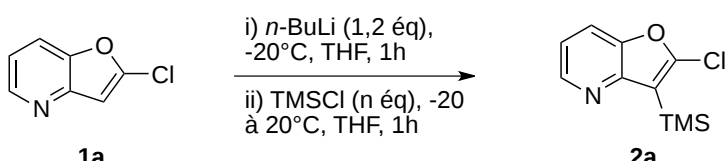
Afin d'éviter la formation de la furopyridine bis-silylée **3a**, trois hypothèses de travail ont été envisagées :

- ✓ le TMSCl utilisé comme électrophile lors de la première étape élémentaire de fonctionnalisation (conversion de **1a** en **2a**), est ajouté en quantité stœchiométrique et non en excès. Dans ces conditions la totalité de l'électrophile serait donc consommée et ne pourrait pas gêner l'étape suivante ;
- ✓ le TMSCl résiduel pourrait être piégé avant d'ajouter la solution de LiTMP pour fonctionnaliser la position C-7 ;
- ✓ le TMSCl résiduel pourrait être éliminé du milieu réactionnel avant de lancer la métallation en position C-7.

a) Ajout d'une quantité stœchiométrique de TMSCl

Dans un premier temps, nous avons tenté de diminuer la quantité de TMSCl ajoutée pour le premier piégeage électrophile (Tableau 17).

Tableau 17 : Synthèse de **2a** - Optimisation des conditions^a

			
Entrée	TMSCl (éq)	Conversion (%)	Rendement ^b (%)
1	1,2	40	38
2	1,5	55	52
3	2,0	100	85

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,80 mmol de substrat **1a**.

^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

La 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** a donc été mise en présence de *n*-BuLi (1,2 éq) à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation, le TMSCl (1,2 à 2,0 éq) est ajouté goutte à goutte dans le THF et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure.

Les résultats de ces différents essais montrent qu'une diminution de la quantité de TMSCl implique inévitablement une diminution du taux de conversion, ce qui rend ces conditions réactionnelles non applicables à notre séquence de lithiations « one-pot ».

En 1981 Quéguiner et ses collaborateurs ont montré qu'il est possible d'augmenter significativement l'efficacité d'une réaction en employant la méthode dite « des déplacements d'équilibre » ou de piégeage *in situ* (*in situ* quenching).¹³⁶ Cette technique consiste à mettre le substrat en présence simultanée de l'agent de métallation et de l'électrophile de manière à piéger le lithien dès qu'il se forme, déplaçant ainsi l'équilibre de la réaction vers le produit de métallation désiré. Il faut noter que la base lithiée utilisée ne doit donc en aucun cas réagir avec l'électrophile pour que cette méthode soit applicable. Par conséquent, nous avons décidé de réaliser des essais de métallation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** avec LiDA comme base lithiée, dans des conditions similaires à celles décrites par Quéguiner et coll. dans le but de réduire la quantité de TMSCl introduite pour réaliser le piégeage électrophile. Rappelons que le LiDA est un amidure lithié encombré non nucléophile, dont la basicité est légèrement plus faible que celle de LiTMP. La particularité de cette base lithiée est qu'elle conduit à des réactions équilibrées.

Pour cela, le dérivé chloré **1a** a été mis en présence de LiDA (1,2 éq à 2,0 éq) et de TMSCl (1,0 éq) dans le THF comme solvant. Après 1h d'agitation à -20°C, la température est remontée à l'ambiante sur une période d'1h.

D'après le tableau ci-dessous, quelles que soient les conditions, le dérivé silylé **2a** est toujours isolé avec un rendement moyen (43-46%) et la moitié du substrat est retrouvée inchangé à l'issue de la réaction (50-53%), c'est pourquoi il est impossible d'utiliser ces

¹³⁶ Par exemple : a) Godard, A. ; Robin, Y. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 336, 1-12. b) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3005-3042. c) Güngör, T. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 215, 139-150.

conditions pour réaliser une polyfonctionnalisation « one-pot » de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**.

Tableau 18 : Application de la méthode des déplacements d'équilibre pour la synthèse de **2a^a**

1a			2a
Entrée	LiDA (éq)	Conversion (%)	Rendement ^b (%)
1	1,2	52	43
2	1,5	50	46
3	2,0	53	45

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,80 mmol de furopyridine **1a** et de TMSCl. ^bRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

Toujours avec l'objectif d'augmenter le taux de conversion et dans la continuité des travaux de Quéguiner sur les déplacements d'équilibre, nous avons envisagé de réaliser cette même réaction en ajoutant le LiDA de manière fractionnée. L'ajout progressif de base lithiée devrait permettre de favoriser la métallation du substrat et donc de le consommer en totalité.

La 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** a donc été mise en présence de TMSCl (1,0 éq) et de 0,25 éq de LiDA dans le THF à -20°C. Après 45 minutes d'agitation, une nouvelle fraction de LiDA (0,25 éq) est ajoutée à -20°C. Le milieu est alors agité durant 15 minutes avant de réitérer l'opération. Après le dernier ajout de LiDA (au total 1,5 éq ont été ajoutés), le milieu réactionnel est agité durant 30 min à -20°C, puis la température est remontée progressivement à l'ambiante. A l'issue de cette réaction, 44% du dérivé silylé **2a** attendu ont été isolés, et 49% du substrat **1a** ont été retrouvés inchangés.

Nous pouvons constater que la méthode de piégeage *in situ* n'a pas eu l'effet escompté sur la réaction, et qu'il est donc impossible de réduire la quantité de TMSCl introduite lors de la première fonctionnalisation. Par conséquent, ce paramètre ne peut être modifié, invalidant, de fait, notre première hypothèse de travail.

b) Piégeage du TMSCl résiduel

La seconde hypothèse envisagée pour empêcher la formation de la 2-chloro-3,7-bistriméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3a** est d'ajouter dans le milieu réactionnel une entité nucléophile qui pourrait réagir avec le TMSCl résiduel. Dans ce contexte, le *n*-BuLi a attiré notre attention, puisque possédant des propriétés nucléophiles connues en présence de THF. En effet, lors de travaux antérieurs concernant la fonctionnalisation régiosélective des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines de manière séquentielle, nous avons pu constater que le *n*-BuLi pouvait s'additionner sur l'atome de silicium d'un groupement triméthylsilyle porté par le squelette furopyridinique, pour conduire au dérivé désilylé correspondant.^{116,123}

De plus, cette réaction particulière d'attaque du *n*-BuLi sur le TMSCl a déjà été décrite dans la littérature, notamment par Gonzales-Nunez et coll. en 2011.¹³⁷ Le *n*-butyltriméthylsilane peut être obtenu par addition de *n*-BuLi (1,015 éq) à une solution de TMSCl dans le diéthyléther comme solvant, à -78°C. La température est ensuite remontée progressivement à l'ambiante, et le milieu est agité sous atmosphère inerte pendant 17h (Schéma 103).

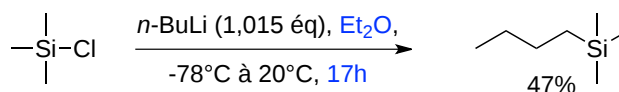


Schéma 103 : Synthèse du *n*-butyltriméthylsilane développée par Gonzales-Nunez et coll.

Dans ces conditions précises, cette réaction n'est pas compatible avec un processus « one-pot » de lithiations en raison de :

- la nature du solvant utilisé (Et₂O et non THF) : le solvant étant un paramètre important lors de réactions de métallation, nous ne pouvons le modifier sans risquer d'influer sur la réactivité des bases lithiées utilisées et donc sur l'efficacité de la séquence,
- d'un temps de réaction beaucoup trop long (17h) : la séquence que nous voulons développer doit permettre un gain de temps par rapport à la polyfonctionnalisation réalisée en séquentiel, nous ne pouvons donc pas envisager une étape durant 17h,
- d'un rendement insuffisant (47%) : notre but étant de piéger l'intégralité du TMSCl résiduel, le rendement de cette réaction doit être quantitatif pour éviter des réactions parasites.

¹³⁷ Mello, R. ; Martinez-Ferrer, J. ; Alcalde-Aragonés, A. ; Varea, T. ; Acerete, R. ; Gonzalez-Nunez, M. E. ; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10129-10139.

Nous avons alors tenté de mettre au point de nouvelles conditions pour la réaction entre le *n*-BuLi et le TMSCl dans le but de répondre aux différentes contraintes imposées par un procédé « one-pot ».

Pour commencer, la réaction a été réalisée dans le THF comme solvant, en faisant varier la température : le *n*-BuLi est alors ajouté initialement à une solution de TMSCl dans le THF à -78°C. Toutes les heures un échantillon analytique du milieu réactionnel est prélevé et analysé en GC-MS et la température du milieu réactionnel est remontée (-78°C à -45°C puis -20°C, 0°C et 20°C). Au final, l'organolithien et le TMSCl sont donc mis en réaction pendant 5h.

Dans ces conditions, le *n*-butyltriméthylsilane attendu n'a jamais été détecté. Seuls divers produits issus de la dégradation du THF par attaque du *n*-BuLi ont été détectés.

Afin d'augmenter la réactivité du *n*-BuLi et donc de favoriser une attaque sur le TMSCl, des diamines chélatantes telles que la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA)⁶⁸ ou le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO)⁷⁰ ont été ajoutées dans le milieu réactionnel. Le protocole utilisé est le même que précédemment. Malheureusement, ces nouvelles conditions ne nous ont pas non plus permis d'obtenir le *n*-butyltriméthylsilane espéré.

En résumé, le piégeage de l'électrophile résiduel TMSCl par ajout de *n*-BuLi ne semble pas pouvoir être envisagé dans le cadre du processus de fonctionnalisation « one-pot » du dérivé chloré **1a**.

c) *Evaporation du TMSCl résiduel*

Le piégeage de l'électrophile résiduel n'ayant pas abouti, nous avons imaginé une alternative pour empêcher la formation de la 2-chloro-3,7-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3a**. Comme le chlorure de triméthylsilyle possède un point d'ébullition relativement bas (57°C à P_{atm}), celui-ci pourrait être facilement retiré du milieu réactionnel par évaporation sous pression réduite. Pour cela, à l'issue de la première fonctionnalisation, c'est-à-dire de la synthèse du dérivé silylé **2a** à partir de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**, trois protocoles ont été imaginés :

- l'intégralité du solvant, et par conséquent le TMSCl n'ayant pas réagi, sont évaporés. Après ajout de THF anhydre, la seconde fonctionnalisation (sur la position C-7) peut être initiée.

- un autre solvant possédant un point d'ébullition plus haut que celui du THF est ajouté dans le milieu réactionnel. Un tel solvant ne pouvant être évaporé par simple diminution de la pression sans chauffer le système, seuls le THF et le TMSCl résiduels seraient évaporés. Il est important de noter que dans ces conditions, la métallation ultérieure en position C-7 ne sera pas effectuée dans le THF mais dans le solvant que l'on vient d'ajouter. Il est donc nécessaire qu'en présence de ce nouveau solvant la régiosélectivité ainsi que l'efficacité de la réaction soient similaires à celles obtenues dans le THF.
- la dernière solution imaginée est en quelque sorte un compromis entre les deux premières : en effet, le THF est conservé comme unique solvant de réaction mais plusieurs distillations partielles successives sont réalisées. Ce protocole permettrait alors d'évaporer le TMSCl résiduel sans devoir amener à sec le milieu réactionnel.

Différents essais ont alors été menés pour tester chacun de ces trois protocoles. Pour cela, les réactions ont été réalisées dans un réacteur de Schlenk gradué connecté en permanence à une double rampe argon/vide. Il faut souligner que le protocole d'évaporation intervient sans hydrolyser ni traiter le milieu réactionnel et qu'aucun intermédiaire n'est isolé. De plus, seule la mise sous vide du Schlenk *via* la double rampe permet d'évaporer le solvant à température ambiante. Nous pouvons ainsi en conclure que ce protocole respecte donc le principe même d'une séquence « one-pot ».

La première fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** a été réalisée selon les conditions décrites précédemment, c'est-à-dire avec du *n*-BuLi (1,2 éq) à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation, le TMSCl (2,0 éq) est ajouté dans le THF et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure. Un suivi CCM ainsi qu'une analyse GC-MS sont réalisées à l'issue de cette première étape élémentaire afin de s'assurer de la bonne conversion de **1a** en 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**.

Le réacteur est ensuite mis sous vide progressivement afin d'évaporer la totalité du solvant. Le système est remis sous atmosphère d'argon et 10mL de THF anhydre sont ajoutés.

Une analyse GC-MS d'un échantillon analytique du milieu est effectuée et révèle malheureusement la présence de nombreux produits de dégradation, probablement formés en raison d'une modification de la réactivité des espèces lithiées au cours du processus d'évaporation. En effet, l'évaporation totale du solvant conduit à la formation d'espèces lithiées solides, impliquant un changement de leur degré d'agrégation et donc de leur

réactivité. De plus, cette méthode ne permet pas de garantir que les conditions réactionnelles après évaporation soient identiques aux conditions initiales puisque nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que toutes les entités solides seront bien, lors de l'ajout ultérieur de THF, re-solubilisées et surtout dans leur état initial en terme de degré d'agrégation. Sur la base de l'expérience, cette méthode ne peut donc pas être appliquée à notre processus « one-pot ».

Le deuxième protocole envisagé pour éliminer le TMSCl résiduel du milieu réactionnel consiste à introduire un solvant possédant un haut point d'ébullition et de procéder ensuite à l'évaporation du THF et surtout de l'électrophile n'ayant pas réagi. Dans ce contexte, le toluène nous a semblés être un candidat idéal : non seulement en raison de son point d'ébullition de 110-111°C à P_{atm} mais également car quelques métallations efficaces ont pu être obtenues au laboratoire avec ce solvant, dans des cas très particuliers.¹³⁸

Cependant, il est important de noter que le solvant est un paramètre crucial lors de réactions de lithiation, le remplacement du THF par du toluène pourrait donc nuire au bon déroulement du processus de fonctionnalisation « one-pot ». Il était donc nécessaire, avant toute chose, de savoir si le toluène est un solvant approprié pour réaliser la fonctionnalisation de la furopyridine **2a** de manière séquentielle, avec le LiTMP comme base lithiée (Schéma 104). Pour cela, la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** a été mis en présence d'une solution de LiTMP (2,0 éq), préparée préalablement dans le toluène comme solvant, à -20°C. Après 1h de métallation à -20°C, le CBr₄ (2,0 éq) est ajouté dans le toluène et la température est remontée progressivement à 20°C sur une période d'une heure.

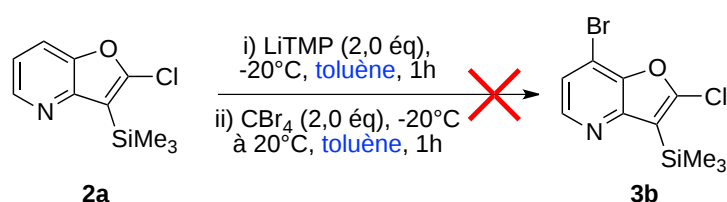


Schéma 104 : Fonctionnalisation du dérivé silylé **2a dans le toluène**

A l'issue de la réaction, aucune trace du dérivé bromé **3b** attendu n'a été détectée et la totalité du substrat a été retrouvé inchangé. Ces résultats montrent que la métallation de la furopyridine **2a** n'est pas possible dans le toluène comme solvant, rejetant par conséquent le second protocole d'évaporation envisagé.

¹³⁸ Par exemple : Louërat, F. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4761-4768.

Nous savons désormais qu'il nous est impossible de modifier le solvant de la réaction et qu'une évaporation complète implique la formation de produits de dégradation. Dans ce contexte, nous avons imaginé le troisième protocole, tenant compte des contraintes précédentes.

Pour cela, le THF est conservé comme unique solvant de la réaction, mais plusieurs distillations partielles successives sont effectuées dans le but d'évaporer une partie du THF, et surtout le TMSCl résiduel, sans jamais amener à sec le milieu réactionnel.

Dans un premier temps, nous avons voulu nous assurer que ce protocole d'évaporation ne conduit pas à la formation de produits de dégradation, comme c'était le cas lors de l'évaporation à sec. Nous avons donc décidé de le tester sur la fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position C-3 uniquement, avant de l'appliquer sur notre séquence « one-pot ».

Le dérivé chloré **1a** est alors mis en présence de *n*-BuLi (1,2 éq) à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation, le TMSCl (2,0 éq) est ajouté dans le THF à -20°C et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure. A l'issue de cette première étape élémentaire, c'est-à-dire de la formation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**, 10mL de THF anhydre sont ajoutés sous atmosphère inerte. Le système est ensuite mis sous vide progressivement dans le but d'évaporer environ 10mL de solvant. Une seconde fraction de THF (10mL) est alors ajoutée et une nouvelle évaporation partielle est réalisée. Après trois cycles d'ajout de THF puis évaporation partielle du solvant, une analyse GC-MS est réalisée. Aucun produit de dégradation n'est détecté, nous pouvons alors tester ce nouveau protocole sur la séquence de bilithiations consécutives en « one-pot ».

IV-3-2) Séquence de polyfonctionnalisation « one-pot » : optimisation des conditions

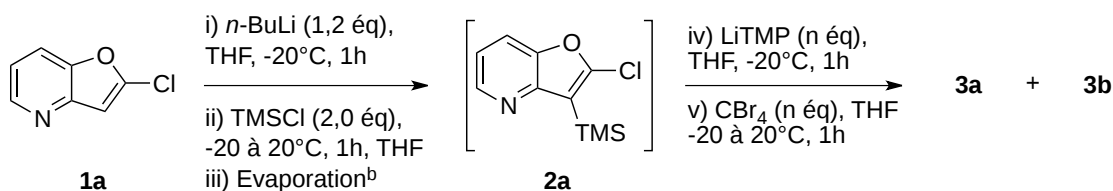
Avant d'optimiser la méthode d'évaporation choisie, nous nous sommes penchés sur l'autre problème révélé par les essais décrits dans le tableau 16, à savoir celui du faible taux de conversion de la seconde étape élémentaire (<30%).

Une hypothèse pour expliquer un tel résultat est que les différentes espèces lithiées qui coexistent dans le milieu réactionnel lors du processus « one-pot » sont agrégées en solution

et sont par conséquent moins réactives. De plus une partie du LiTMP ajouté peut être complexée par les hétéroatomes des espèces présentes dans le milieu réactionnel, nous avons alors imaginé qu'un plus large excès de base (3,0-6,0 éq) pourrait favoriser la réaction désirée.

La 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** a donc été mise en présence de *n*-BuLi (1,2 éq) à -20°C dans le THF comme solvant. Après 1h de métallation le TMSCl (2,0 éq) est ajouté dans le THF et la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure. Après confirmation de la bonne conversion de **1a** en **2a** grâce à un suivi CCM et à une analyse GC-MS, la procédure d'évaporation est amorcée. Pour cela 10mL de THF anhydre sont ajoutés et le milieu est ensuite mis sous vide progressivement afin d'évaporer environ la moitié de la solution. Le système est remis sous atmosphère d'argon et deux autres cycles supplémentaires (addition de THF/évaporation partielle) sont effectués. A l'issue de ce protocole, la température est abaissée à -20°C et une solution de LiTMP dans le THF (3,0 ; 4,0 ou 6,0 éq) est ajoutée. Le milieu est agité pendant 1h à -20°C avant d'ajouter le CBr₄ (3,0 ; 4,0 ou 6,0 éq) comme agent électrophile. Pour finir, la température est remontée à 20°C sur une période d'une heure (Tableau 19).

Tableau 19 : Optimisation de la seconde étape élémentaire de la séquence « one-pot »^a

					
Entrée	LiTMP (éq)	CBr ₄ (éq)	Rendements (%) ^c		
			2a	3a	3b
1	3.0	3.0	traces	traces	69
2	4.0	4.0	traces	traces	84
3	6.0	6.0	traces	traces	5

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,80 mmol de substrat **1a**. ^bVoir partie expérimentale. ^cRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

D'après les résultats présentés dans le tableau 19, la procédure d'évaporation utilisée est efficace puisque seules quelques traces de la 2-chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **3a** ont été détectées en fin d'expérience. De plus, lorsque 3,0 ou 4,0 équivalents de

LiTMP (entrées 1 et 2) sont ajoutés, le dérivé bromé **3b** attendu est isolé avec de très bons rendements (respectivement 69 et 84%).

Nous avons donc choisi d'étendre cette séquence à d'autres électrophiles afin de synthétiser diverses furopyridines 2,3,7-trisubstituées dans le cadre d'un processus « one-pot ».

Tableau 20 : Extension de la séquence « one-pot » à divers électrophiles^a

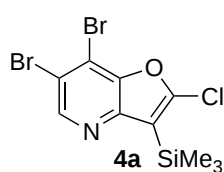
Entrée	E ⁺ =	Produit	Rendement global ^c (%)		
			One-pot	Séquentiel	
1	TMSCl	3a	72	66	
2	CBr ₄	3b	84	75	
3	ClSnBu ₃	3c	83	74	
4	PhCHO	3d	80	76	
5	C ₂ Cl ₆	3e	85	78	
6	Me ₂ S ₂	3f	62	57	
7	DMF	3g	75	72	

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,80 mmol de substrat **1a**. ^bVoir partie expérimentale. ^cRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

Comme le montre le tableau 20, un large choix de groupements fonctionnels a pu être introduit de manière régiosélective (halogènes, groupements soufré, carbonylés, silylé...) et

ce, avec d'excellents rendements isolés (62-85%). De plus, cette nouvelle séquence « one-pot » permet en moyenne, d'augmenter le rendement de 6% par rapport à la synthèse de ces mêmes dérivés en séquentiel, sans compter qu'elle permet également de limiter les quantités de solvants et de déchets, dans la mesure où le dérivé silylé intermédiaire **2a** n'est pas isolé.

Lors de la mise au point des conditions, un résultat a en particulier attiré notre attention. En effet, de manière surprenante, lorsque 6,0 équivalents de LiTMP sont ajoutés lors de la seconde étape élémentaire, le dérivé bromé **3b** attendu n'est obtenu qu'avec un

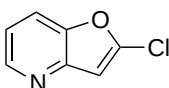
Figure 39 : Dérivé **4a**

rendement faible de 5% (Tableau 19, entrée 3). En revanche, un autre produit a été isolé : la 6,7-dibromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4a** avec 58% de rendement (Figure 39). Cette dernière est issue de la métallation du dérivé **3b** sur la position C-6 par l'excès de LiTMP, suivie par le piégeage du lithien par le CBr₄ résiduel.

D'après nos résultats précédents, cette réaction d'échange H⁶/Li n'est observée qu'en présence d'un groupement électro-attracteur en position C-7 (Cf chapitre 3, Figure 31). Par conséquent, nous pouvons imaginer qu'une réaction similaire pourrait être observée avec le C₂Cl₆ comme électrophile.

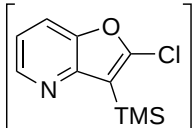
Un nouvel essai a donc été réalisé dans les mêmes conditions que précédemment, avec 6,0 éq de LiTMP et 6,0 éq de C₂Cl₆.

Tableau 21 : Introduction de trois électrophiles en « one-pot »^a



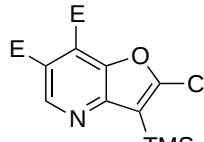
1a

i) *n*-BuLi (1,2 éq), THF, -20°C, 1h
 ii) TMSCl (2,0 éq), -20 à 20°C, 1h, THF
 iii) Evaporation^b

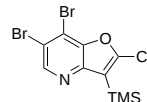
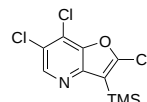


2a

iv) LiTMP (6,0 éq), THF, -20°C, 1h
 v) E⁺ (6,0 éq), THF, -20 à 20°C, 1h



4a-b

Entrée	E ⁺ =	Produit	Rendement global ^c (%)	
			One-pot	Séquentiel
1	CBr ₄	4a 	58	31
2	C ₂ Cl ₆	4b 	71	62

^aLes réactions ont été réalisées à partir de 0,80 mmol de substrat **1a**. ^bVoir partie expérimentale. ^cRendements isolés après chromatographie centrifugationnelle sur couche mince.

A l'issue de la réaction la 2,6,7-trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4b** a été isolée avec un excellent rendement de 71%. Trois substituants ont alors été introduits avec succès, de manière régiosélective sur la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** dans le cadre d'un processus « one-pot ». Cette séquence présente un fort potentiel puisqu'elle permet d'accéder efficacement à des squelettes polyhalogénés. Dans l'hypothèse où chaque position pourrait être différenciée lors de réactions de couplages pallado-catalysées, ces dérivés seraient alors une voie d'accès à des polyhétérocycles présentant une variété fonctionnelle très importante.

IV-4) Conclusion

Notre objectif de polyfonctionnalisation régiosélective de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** selon un processus de « lithiations one-pot » (sans isolement des intermédiaires) a été atteint puisque deux séquences inédites ont été développées (Schéma 105).

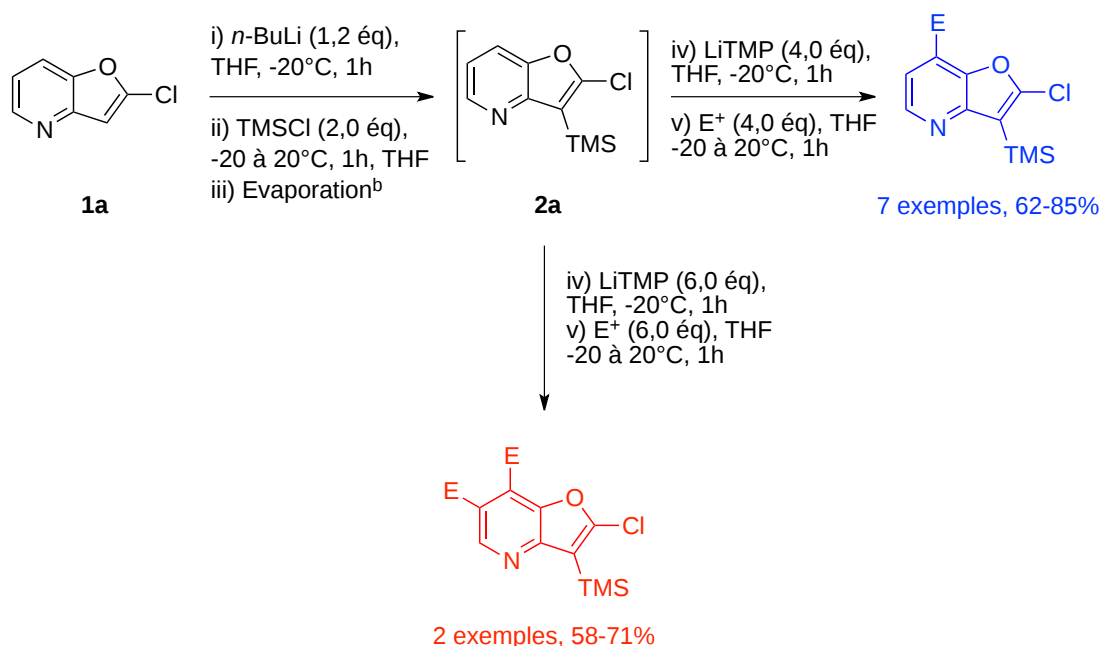


Schéma 105 : Les deux séquences inédites de lithiations « one-pot »

Pour cela, les conditions réactionnelles préalablement optimisées en séquentiel ont du être adaptées. La mise au point de ce processus « one-pot » a nécessité de lever certains verrous, notamment en ce qui concerne les quantités d'électrophile utilisées. A titre d'exemple, un des problèmes auquel nous avons été confronté est qu'un excès de TMSCl est nécessaire pour réaliser la première fonctionnalisation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a**.

Or cet électrophile résiduel était à l'origine de la formation de sous-produits et diminuait de fait l'efficacité de la séquence « one-pot ». Par conséquent, une procédure d'évaporation sur double rampe a été mise au point dans le but de retirer l'excès de TMSCl avant d'initier la seconde fonctionnalisation du squelette furopyridinique.

Globalement, même si un excès de base lithiée est nécessaire, les séquences « one-pot » développées améliorent le rendement global de la réaction et répondent même à plusieurs principes de la chimie verte : économies de solvant, économies d'énergie et diminution des substances résiduelles. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Organic Chemistry*.¹³⁹

Ces séquences nous permettant d'obtenir des dérivés furopyridiniques polyhalogénés efficacement, nous envisageons désormais une fonctionnalisation de ces derniers *via* des couplages pallado-catalysés, réalisés en « one-pot ». Ainsi, à l'issue de la séquence de lithiations « one-pot » précédemment mise au point, le produit de la réaction serait immédiatement engagé (sans purification préalable) dans une réaction de couplage. Seuls quelques essais ont été réalisés et à ce jour, aucun résultat positif n'a été obtenu. Ce nouveau projet reste donc un réel challenge et fera l'objet d'une étude approfondie.

¹³⁹ Jasselin-Hnschberger, A.; Comoy, C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, sous presse, DOI : 10.1002/ejoc.201402967.

Conclusion générale

La première partie de ces travaux était axée sur la fonctionnalisation régiosélective d'un bicycle fusionné, la furo[3,2-*b*]pyridine, à l'aide de systèmes basiques lithiés. L'objectif fixé a été atteint puisque les cinq sommets hydrogénés du squelette furopyridinique ont pu être successivement fonctionnalisés de manière régiosélective grâce aux bases lithiées classiques (*n*-BuLi ou LiTMP). Alors que la partie furane est facilement métallée en présence de *n*-BuLi, la lithiation de la partie pyridinique a, quant à elle soulevé quelques problèmes. Cette étude nous a permis de mettre en évidence que la métallation des furopyridines est gouvernée majoritairement par le caractère acide des atomes d'hydrogène, qui peut être modulé en présence de groupement(s) électro-attracteur(s) proche de la position à métaller alors que les phénomènes de complexation, lorsqu'ils existent, sont relativement faibles.

De plus, la complexation attendue entre l'atome d'azote pyridinique et la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] pour conduire à une métallation pyridino-dirigée (PDM), n'a jamais été observée. Il semblerait que dans le cas des furopyridines, les phénomènes de complexation au niveau de l'atome d'oxygène furanique sont plus importants.

Au cours de ces travaux, un échange Cl/Li inattendu a été mis en évidence. Ce phénomène peu commun est vraisemblablement le fruit d'une attaque de *n*-BuLi sur l'atome d'halogène, attaque favorisée par les effets de complexation de la base à proximité de la liaison C-Cl.

La formation de structures plus complexes tels que des polyhétérocycles a également été envisagée *via* des réactions de couplages métallo-catalysées. Au regard des résultats obtenus, les dérivés furopyridiniques présentent une réactivité particulière. Comme attendu, la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine réagit facilement au cours de couplages pallado-catalysés, la position C-2 bénéficiant de l'effet activant de l'atome d'oxygène furanique. Cependant, les études menées avec des dérivés furopyridiniques 2,3-dihalogénés se sont révélées être plus complexes. En effet, il est difficile et même impossible dans de nombreux cas, de différencier les deux positions et donc d'obtenir de manière régiosélective un produit de mono-couplage. De plus, nous avons pu constater que les réactions de couplage envisagées nécessitent des charges catalytiques élevées, ce qui suggère que les furopyridines empoisonnent en partie le

système catalytique. Des produits issus de deux couplages successifs, sur les positions C-2 et C-3, ont tout de même pu être isolés avec de bons rendements.

La seconde partie de ces travaux visait à développer de nouveaux processus de lithiations en « one-pot ». La mise au point de tels procédés a nécessité de très nombreux essais imposant un travail précis et méticuleux (suivi des réactions, des températures, ...) et nous a conduit à lever certains verrous tel que la détermination des quantités de base ou d'électrophile optimales. Nous avons alors montré qu'une manière d'éliminer un électrophile résiduel comme le TMSCl est de procéder à trois distillations partielles successives grâce à une double rampe vide/argon. Globalement, même si un excès de base lithiée est nécessaire, les séquences « one-pot » développées améliorent le rendement global de la réaction et permettent d'obtenir des dérivés furopyridiniques polyhalogénés de manière efficace.

A l'occasion d'une collaboration avec le Pr. Raphael Duval, porteur du projet « ABC plateforme[®] » quelques structures synthétisées au cours de ces recherches ont été testées dans le but d'identifier une éventuelle activité antibactérienne sur :

- ✓ *Escherichia coli* (EC), *Pseudomonas aeruginosa* (PA) qui sont deux bactéries Gram -.
- ✓ *Staphylococcus aureus* (SA) et *Enterococcus faecalis* (EF), qui sont deux bactéries Gram +.

Rappelons qu'une bactérie est un organisme vivant unicellulaire procaryote (qui n'a pas de noyau). Il existe deux grands types de bactéries, que l'on différencie par la coloration de Gram (du nom de Christian Gram, qui a découvert cette technique en 1884) :

- ✓ les Gram + sont de couleur violette,
- ✓ les Gram - sont de couleur rose.

Cette différence de couleur s'explique par une différence au niveau de la paroi de ces bactéries :

- la paroi des Gram+ se compose d'une membrane (cyto)plasmique (= phospholipides) et de peptidoglycane en couche relativement épaisse (Figure 40),

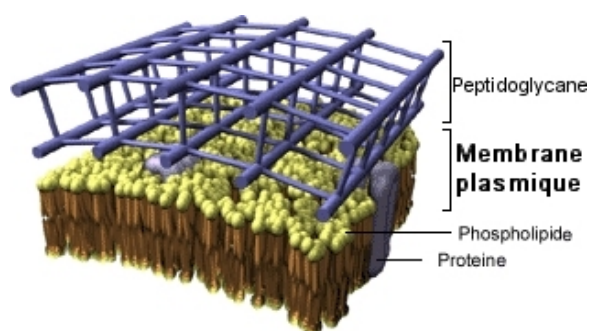


Figure 40 : Paroi des bactéries Gram +

- la paroi des Gram - se compose elle aussi d'une membrane plasmique, recouverte par du peptidoglycane, elle-même recouverte d'une membrane externe. Il faut noter que la couche de peptidoglycane est beaucoup plus fine que dans le cas des Gram +.

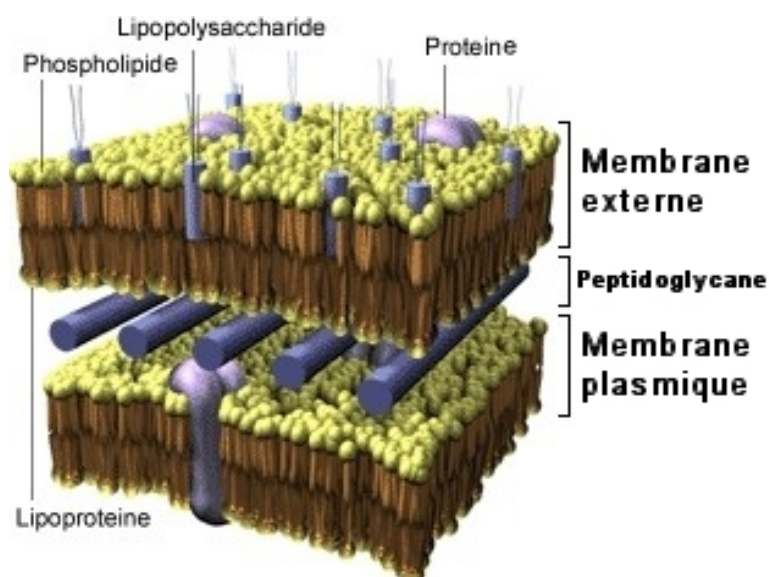


Figure 41 : Paroi des bactéries Gram -

Ces bactéries n'ont pas été choisies au hasard, elles sont, selon une enquête de 2006 du réseau RAISIN (réseau d'alerte, d'investigation et de surveillances des infections nosocomiales) les 4 bactéries le plus fréquemment responsables d'Infections Nosocomiales en France.

Parmi tous les produits testés, trois structures présentent une faible activité antibactérienne. Ces résultats encourageants nous conduiront à approfondir les séquences de polyfonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine pour tenter de moduler les fonctionnalités portées par le bicyclic et ce, dans le but d'améliorer l'activité antibactérienne observée.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

V-1) Informations générales

a) Réactifs

- Les produits disponibles commercialement sont purifiés si nécessaire par distillation ou recristallisation.
- Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est une solution commerciale de concentration 1,6M dans l'hexane, celui-ci est systématiquement dosé avant chaque utilisation par la méthode de l'acide diphénylacétique.
- Le 2-(diméthylamino)éthanol (DMAE) est distillé et stocké sur tamis moléculaire avant utilisation.
- La diisopropylamine (DIA) est distillée sur sodium avant utilisation.

b) Solvants

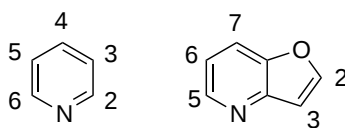
Les solvants anhydres (THF, Et₂O, Toluène, MeOH) sont récoltés en sortie d'un purificateur de solvants. La valeur en eau est systématiquement dosée par la méthode Karl Fisher.

c) Purifications

- Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées sur gel de silice (Geduran Si 60, 0,0063-0,200 nm).
- Les purifications par chromatographie centrifugationnelle sont effectuées sur un gel de silice Merck - 60 PF₂₅₄ - contenant du gypse, utilisant un appareil Chromatotron[®].

d) Analyses

- Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont enregistrés sur des appareils BRUCKER à 400, 250 ou 200 MHz et 100, 63 ou 50 MHz respectivement, avec le chloroforme deutérié (CDCl₃) comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est notée comme suit : s *singulet*, d *doublet*, t *triplet*, q *quadruplet*, m *multiplet*, dd *doublet de doublets*, dt *doublet de triplets*, br s *signal large*. L'attribution des atomes d'hydrogène des noyaux pyridine et furopyridines suit les modèles suivants :



- Les spectres SMHR sont enregistrés sur un appareil BRUCKER micrOTOF-Q.
- Les spectres GC-MS sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU GCMS-QP2010.
- Les points de fusion sont mesurés avec un appareil Totoli et ne sont pas corrigés.

V-2) Préparation des bases lithiées

Procédure générale pour la préparation de $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$: A une solution de diméthylaminoéthanol (DMAE) (712 mg, 8,0 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane, le toluène ou l'éther de diéthyne (Et_2O) anhydre (14 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $n\text{-BuLi}$ (10 mL, 1,6M dans l'hexane, 16,0 mmol, 2,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 15 min d'agitation à 0°C , la solution de superbasse $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ ($C = 0,33\text{M}$) est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation de LiTMP : A une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP) (542 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre (10 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $n\text{-BuLi}$ (2,4 mL, 1,6M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à 0°C , la solution d'amidure de lithium de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (LiTMP) ($C = 0,31\text{M}$) est prêt à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation de LiDA : A une solution de diisopropylamine (DIA) (388 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de $n\text{-BuLi}$ (2,4 mL, 1,6M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à 0°C , la solution d'amidure de diisopropyllithium (LiDA) ($C = 0,31\text{M}$) est prêt à être utilisée.

V-3) Chapitre 3 : Polyfonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine

V-3-1) Fonctionnalisation régiosélective de la furo[3,2-*b*]pyridine par les bases et superbases lithiées

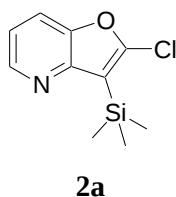
La furo[3,2-*b*]pyridine **1** a été synthétisée et fonctionnalisée sur la position C-2 selon les protocoles décrits dans la littérature.¹⁵

A) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position C-3 par le *n*-BuLi

Procédure générale : A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (TMSCl) (174 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **2a** (153 mg, 85%) sous la forme d'une poudre blanche.



F : 37-39 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,47 (s, 9H, SiCH₃) ; 7,15 (dd, J = 8,3 Hz, J' = 4,8 Hz, 1H, H_6) ; 7,64 (dd, J = 8,3 Hz, J' = 1,4 Hz, 1H, H_7) ; 8,50 (dd, J = 4,8 Hz, J' = 1,4 Hz, 1H, H_5).

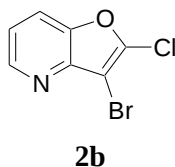
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,65 ; 111,4 ; 117,0 ; 118,7 ; 145,9 ; 147,7 ; 149,7 ; 152,7.

SM (IE) : m/z 225 ([M]⁺, 25) ; 210 (100) ; 190 (16).

IES-SMHR calculée pour $C_{10}H_{13}ClNOSi$ ($M+H$)⁺ : 226,0449 ;
trouvée : 226,0445.

✓ 3-Bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec tétrabromométhane (CBr₄) (531 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **2b** (108 mg, 58%) sous la forme d'un solide marron. Il est à noter que ce composé présente une très faible stabilité à la lumière et à température ambiante.



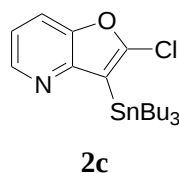
Les analyses F, RMN ¹H et IR sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹⁴⁰

SM (IE) : *m/z* 233 ([*M*+2]⁺, 96) ; 231 ([*M*]⁺, 78) ; 205 (20) ; 126 (33) ; 124 (100).

IES-SMHR calculée pour $C_7H_4BrClNO$ ($M+H$)⁺ : 231,9159 ;
trouvée : 231,9156.

✓ 2-Chloro-3-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **2c**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnCl) (521 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **2c** (251 mg, 71%) sous la forme d'une liquide incolore.



RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H, CH₃) ; 1,24-1,39 (m, 12H, CH₂) ; 1,55-1,62 (m, 6H, CH₂) ; 7,12 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 4,8 Hz, 1H, H₆) ; 7,62 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 1H, H₇) ; 8,46 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 10,2 ; 13,8 ; 27,3 ; 29,2 ; 111,9 ; 116,7 ; 118,5 ; 145,9 ; 147,9 ; 150,2 ; 154,5.

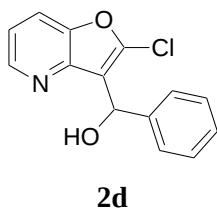
¹⁴⁰ Yamaguchi, S. ; Awajima, K. ; Hirai, Y. ; Yokoyama, H. ; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1249-1255.

SM (IE) : m/z 386 ($[M-57]^+$, 68) ; 328 (13) ; 272 (100).

IES-SMHR calculée pour $C_{19}H_{30}ClNNaOSn$ ($M+Na$)⁺ : 466,0927 ; trouvée : 466,0917.

✓ 1-(2-Chlorofuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)-1-phénylméthanol **2d**

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (170 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 8/2 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **2d** (166 mg, 80%) sous la forme d'un solide beige.



F : 80-83 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 4,90 (br s, 1H, OH) ; 6,06 (s, 1H, CHOH) ; 7,18 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, 1H, H_6) ; 7,24-7,36 (m, 3H, H_{Ar}) ; 7,53-7,58 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,64 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,45 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_5).

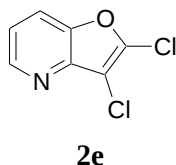
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 69,5 ; 117,9 ; 118,1 ; 119,4 ; 126,3 (2C) ; 127,9 ; 128,6 (2C) ; 142,2 ; 142,4 ; 145,8 ; 146,7 ; 146,9.

SM (IE) : m/z 259 ($[M]^+$, 50) ; 182 (100) ; 153 (23).

IES-SMHR calculée pour $C_{14}H_{10}ClNNaO_2$ ($M+Na$)⁺ : 282,0292 ; trouvée : 282,0291.

✓ 2,3-Dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2e**

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec l'hexachloroéthane C_2Cl_6 (379 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **2e** (117 mg, 78%) sous la forme d'un solide blanc.



F : 57-60 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,31 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,73 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_7) ; 8,60 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 109,8 ; 118,5 ; 120,4 ; 142,6 ; 144,0 ; 146,4 ; 147,1.

SM (IE) : m/z 189 ($[\text{M}+2]^+$, 60) ; 187 ($[\text{M}]^+$, 94) ; 159 (46) ; 126 (33) ; 124 (100).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 209,9484 ; trouvée : 209,9484.

B) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a sur la position C-7 par action de *n*-BuLi ou de LiTMP**

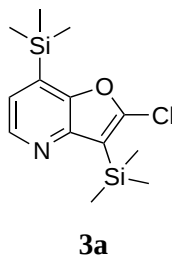
Procédure générale avec *n*-BuLi, voie A : A une solution de 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** (120 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,4 mL, 0,64 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,06 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Procédure générale avec LiTMP, voie B : A une solution de LiTMP (3,4 mL, 0,31M, 1,06 mmol, 2,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **2a** (120 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,06 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 2-Chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **3a**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment (voie B) avec TMSCl (115 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie

centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **3a** (voie A : 63 mg, 40% ; voie B : 123 mg, 78%) sous la forme d'un solide blanc.



F : 42-44 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,41 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,46 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 7,17 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, *H*₅) ; 8,46 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, *H*₆).

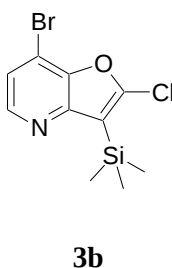
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,4 (3C) ; -0,6 (3C) ; 110,9 ; 123,3 ; 130,5 ; 145,0 ; 149,5 ; 150,6 ; 152,4.

SM (IE) : *m/z* 297 ([M]⁺, 26) ; 282 (47) ; 262 (30) ; 93 (24) ; 73 (100).

IES-SMHR calculée pour C₁₃H₂₁ClNOSi₂ (M+H)⁺ : 298,0845 ; trouvée : 298,0851.

✓ 7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (352 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3b** (voie A : 61 mg, 38% ; voie B : 142 mg, 88%) sous la forme d'un solide orange.



F : 42-45 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,46 (s, 9H, SiCH₃) ; 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, *H*₆) ; 8,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, *H*₅).

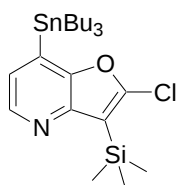
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,8 (3C) ; 112,4 ; 122,3 ; 122,6 ; 146,3 ; 146,5 ; 150,3 ; 153,1.

SM (IE) : *m/z* 305 ([M+2]⁺, 26) ; 303 ([M]⁺, 19) ; 290 (100) ; 288 (78) ; 268 (15).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₂BrClNOSi (M+H)⁺ : 303,9555 ; trouvée : 303,9544.

✓ 2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **3c**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (345 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 98/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3c** (voie A : 150 mg, 55% ; voie B : 237 mg, 87%) sous la forme d'une huile incolore.

**3c**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,47 (s, 9H, SiCH₃) ; 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 9H, CH₃) ; 1,18-1,23 (m, 6H, CH₂) ; 1,29-1,39 (m, 6H, CH₂) ; 1,53-1,61 (m, 6H, CH₂) ; 7,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H₆) ; 8,40 (d, J = 4,6 Hz, 1H, H₅).

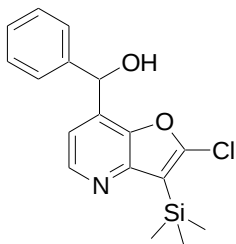
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,5 ; 10,2 ; 13,8 ; 27,4 ; 29,1 ; 111,3 ; 126,5 ; 131,7 ; 144,9 ; 149,2 ; 149,8 ; 154,6.

SM (IE) : m/z 458 ([M-57]⁺, 100) ; 402 (81) ; 346 (90) ; 210 (41) ; 73 (56).

IES-SMHR calculée pour C₂₂H₃₉ClNOSiSn (M+H)⁺ : 516,1503 ; trouvée : 516,1490.

✓ 1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol **3d**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (112 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3d** (voie A : 81 mg, 46% ; voie B : 158 mg, 90%) sous la forme d'une gomme jaune.

**3d**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,44 (s, 9H, SiCH₃) ; 2,65 (br s, 1H, OH) ; 6,25 (s, 1H, CHOH) ; 7,29-7,37 (m, 4H, H₆ + H_{Ar}) ; 7,46-7,49 (m, 2H, H_{Ar}) ; 8,48 (d, J = 5,1 Hz, H₅).

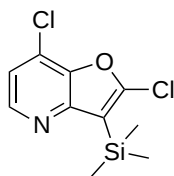
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,7 ; 70,6 ; 115,5 ; 126,6 (2C) ; 128,3 ; 128,8 (2C) ; 134,4 ; 141,6 ; 144,5 ; 146,3 ; 148,1 ; 149,6 ; 152,4.

SM (IE) : m/z 331 ($[M]^+$, 53) ; 316 (100) ; 296 (58).

IES-SMHR calculée pour $C_{17}H_{19}ClNO_2Si$ ($M+H$) $^+$: 332,0868 ;
trouvée : 332,0861.

✓ 2,7-Dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment (voie B) avec C_2Cl_6 (251 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3e** (127 mg, 92%) sous la forme d'un solide blanc.



3e

F : 48-50 °C.

RMN 1H : δ_H (ppm) 0,46 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ; 7,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_6) ; 8,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_5).

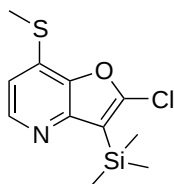
RMN ^{13}C : δ_C (ppm) -0,8 (3C) ; 112,4 ; 119,4 ; 124,8 ; 144,5 ; 146,3 ; 150,5 ; 153,7.

SM (IE) : m/z 259 ($[M]^+$, 25) ; 244 (100) ; 224 (15) ; 73 (35).

IES-SMHR calculée pour $C_{10}H_{12}Cl_2NOSi$ ($M+H$) $^+$: 260,0060 ;
trouvée : 260,0042.

✓ 2-Chloro-7-méthylthio-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3f**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment (voie B) avec Me_2S_2 (100 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3f** (97 mg, 67%) sous la forme d'un huile jaune.



3f

RMN 1H : δ_H (ppm) 0,45 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ; 2,61 (s, 3H, SCH_3) ; 6,95 (d, $J = 5,25$ Hz, 1H, H_6) ; 8,35 (d, $J = 5,25$ Hz, 1H, H_5).

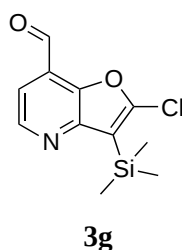
RMN ^{13}C : δ_C (ppm) -0,7 (3C) ; 14,1 ; 111,6 ; 114,1 ; 114,8 ; 131,3 ; 145,8 ; 149,1 ; 151,2.

SM (IE) : m/z 271 ($[M]^+$, 57) ; 256 (100) ; 236 (55) ; 73 (59).

IES-SMHR calculée pour $C_{11}H_{15}ClNOSSi$ ($M+H$) $^+$: 272,0327 ;
trouvée : 272,0332.

✓ 2-Chloro-7-formyl-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment (voie B) avec le *N,N*-diméthylformamide (77 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3g** (114 mg, 85%) sous la forme d'un solide blanc.



F : 73-75 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,47 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, *H*₆) ; 8,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, *H*₅) ; 10,51 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,8 (3C) ; 111,6 ; 115,6 ; 123,8 ; 145,2 ; 146,7 ; 151,6 ; 155,5 ; 187,8.

SM (IE) : *m/z* 253 ([M]⁺, 29) ; 238 (100) ; 218 (8) ; 93 (45).

IES-SMHR calculée pour C₁₁H₁₃ClNO₂Si (M+H)⁺ : 254,0399 ; trouvée : 254,0390.

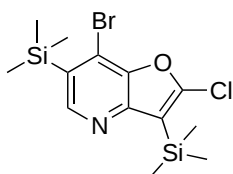
C) Lithiation de différentes 7-substituées-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridines par LiTMP

Procédure générale: A une solution de LiTMP (5,1 mL, 0,31M, 1,59 mmol, 3,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine substituée en position C-7, **3b** ou **3e**, (0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,59 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 7-Bromo-2-chloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **4b**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 7-bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b** comme substrat et TMSCl (173 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur

couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4b** (146 mg, 73%) sous la forme d'une gomme jaune. Il faut noter que ce produit présente une sensibilité accrue à la lumière et à la température ambiante.

**4b**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,43 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 0,54 (s, 9H,

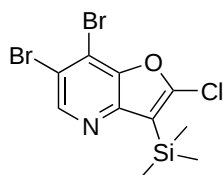
$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 8,53 (s, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : composé trop instable pour pouvoir enregistrer un spectre.

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrClNOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 375,9950 ; trouvée : 375,9926.

✓ 6,7-Dibromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4c**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 7-bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b** comme substrat et CBr_4 (527 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4c** (83 mg, 41%) sous la forme d'un solide brun.

**4c**

F : 126-128 °C.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,45 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 8,59 (s, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -0,8 (3C) ; 112,9 ; 115,4 ; 118,5 ; 146,8 ; 147,9 ; 150,5 ; 151,1.

SM (IE) : m/z 383 ($[\text{M}]^+$, 29) ; 368 (100) ; 73 (55).

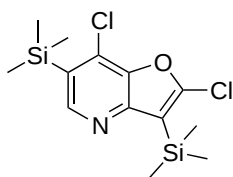
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{ClNOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$:

381,8660 ; trouvée : 381,8668.

✓ 2,7-Dichloro-3,6-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **4e**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 2,7-dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e** comme substrat et TMSCl (173 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et

conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4e** (159 mg, 90%) sous la forme d'un solide jaune.

**4e**

F : 69-71 °C.

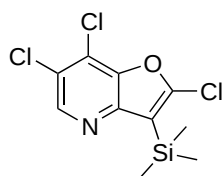
RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,45 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,53 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 8,42 (s, 1H, *H*₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,7 (3C) ; 0,2 (3C) ; 111,0 ; 117,3 ; 128,9 ; 133,1 ; 145,3 ; 149,5 ; 151,9.

IES-SMHR calculée pour C₁₃H₂₀Cl₂NOSi₂ (M+H)⁺ : 332,0455 ; trouvée : 332,0463.

✓ 2,6,7-Trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4f**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 2,7-dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e** comme substrat et C₂Cl₆ (376 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4f** (123 mg, 79%) sous la forme d'un solide blanc.

**4f**

F : 86-88 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,45 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 8,51 (s, 1H, *H*₅).

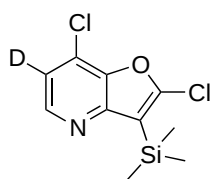
RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,8 (3C) ; 112,8 ; 123,6 ; 126,2 ; 144,7 ; 145,9 ; 150,7 ; 151,6.

SM (IE) : *m/z* 293 ([M]⁺, 30) ; 278 (100) ; 107 (25) ; 93 (45).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₁Cl₃NOSi (M+H)⁺ : 293,9670 ; trouvée : 293,9646.

✓ 2,7-Dichloro-6-deutério-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 2,7-dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e** comme substrat et le méthanol-d₄ (765 mg, 21,2 mmol, 40 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 99/1 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4g** (115 mg, 82%) sous la forme d'une pâte visqueuse incolore.

**4g**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,48 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 8,50 (s, 1H, H_5).

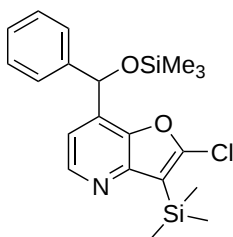
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -0,8 (3C) ; 111,6 ; 117,0 ; 127,0 ; 145,1 ; 147,1 ; 150,3 ; 151,0.

SM (IC) : m/z 262 ($[\text{M}]^+$, 70) ; 245 (100) ; 225 (25) ; 73 (13).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{DNOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 261,0122 ; trouvée : 261,0136.

✓ 2-Chloro-7-{phényl[(triméthylsilyl)oxy]méthyl}-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3h**.

A une solution de LiTMP (6,8 mL, 0,31M, 2,12 mmol, 4,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 1-(2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol **3d** (176 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) à -20°C , sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C , une solution de TMSCl (230 mg, 2,12 mmol, 4,0 éq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée à -20°C . La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C , l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 98/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3h** (210 mg, 98%) sous la forme d'une huile orange.

**3h**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,44 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,43 (s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$) ; 6,20 (s, 1H, CHOSiMe_3) ; 7,24-7,47 (m, 6H, H_{ar} + H_6) ; 8,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -0,7 (3C) ; 27,1 (3C) ; 70,7 ; 115,8 ; 126,6 (2C) ; 127,9 ; 128,5 (2C) ; 135,5 ; 140,1 ; 142,6 ; 146,4 ; 147,8 ; 149,4 ; 152,5.

SM (IC) : m/z 403 ($[\text{M}]^+$, 75) ; 88 (100) ; 368 (50) ; 73 (94).

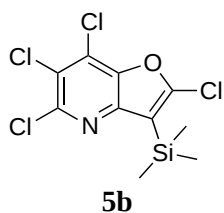
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClINO}_2\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 404,1263 ; trouvée : 404,1271.

D) Lithiation de 6,7-disubstituées-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridines par LiTMP

Procédure générale avec LiTMP : A une solution de LiTMP (5,1 mL, 0,31M, 1,59 mmol, 3,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2,6,7-trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4f** (0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,59 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 2,5,6,7-Tétrachloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **5b**

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec C₂Cl₆ (376 mg, 1,59 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **5b** (155 mg, 89%) sous la forme d'un solide blanc.



F : 127-129 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,45 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,9 (3C) ; 112,6 ; 124,5 ; 125,7 ; 143,9 ; 145,7 ; 149,7 ; 151,7.

SM (IE) : *m/z* 329 ([M]⁺, 24) ; 314 (100) ; 113 (15) ; 73 (38).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₀Cl₄NOSi (M+H)⁺ : 327,9280 ; trouvée : 327,9277.

V-3-2) Fonctionnalisation de dérivés furopyridiniques par réactions de couplage catalysées par des métaux

A) Réactivité des 2-bromo- ou 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridines**a) Couplage de Stille**

Méthode A : A une suspension de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés un dérivé chloré (1,0 mmol, 1,0 éq.) et un dérivé stannylé (1,5 mmol, 1,5 éq.) en solution dans le DMF (5 mL). Après 24h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

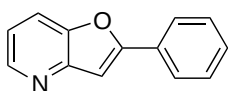
Méthode B : A une suspension de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés un dérivé chloré (1,0 mmol, 1,0 éq.) et un dérivé stannylé (1,5 mmol, 1,5 éq.) en solution dans le DMF (5 mL). Après 24h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode C : A une suspension de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) et PCy_3 (28 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés un dérivé chloré (1,0 mmol, 1,0 éq.) et un dérivé stannylé (1,5 mmol, 1,5 éq.) en solution dans le DMF (5 mL). Après 24h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode D : A une suspension de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 1,0 mmol, 10 mol%) et de JohnPhos ((2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphine) (30 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés un dérivé chloré (1,0 mmol, 1,0 éq.) et un dérivé stannylé (1,5 mmol, 1,5 éq.) en solution dans le DMF (5 mL). Après 24h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

✓ 2-Phénylfuro[3,2-*b*]pyridine **10**

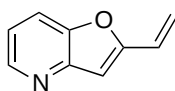
Le produit est préparé suivant les méthodes décrites précédemment à partir de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (153 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) et du tributylphénylétain (550 mg, 1,5 mmol, 1,5 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. La 2-phénylfuro[3,2-*b*]pyridine **10** (méth. A : 127 mg, 65% ; méth. B : 113 mg, 58% ; méth. C : 164 mg, 84% ; **méth. D : 168 mg, 86%**) est ainsi obtenue sous forme d'une poudre jaune.

**10**

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹⁴¹

✓ 2-Vinylfuro[3,2-*b*]pyridine **11**.

Le produit est préparé suivant les méthodes décrites précédemment à partir de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (153 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) et du tri-*n*-butylvinylétain (476 mg, 1,5 mmol, 1,5 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-vinylfuro[3,2-*b*]pyridine **11** (méth. A : 16 mg, 11% ; méth. B : 33 mg, 23%, méth. C : 99 mg, 68% ; **méth. D : 102 mg, 70%**) sous la forme d'une huile marron. Il est à noter que ce composé présente une certaine tendance à polymériser.

**11**

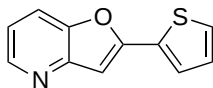
Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹⁵

✓ 2-(Thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **12**.

Le produit est préparé suivant les méthodes décrites précédemment à partir de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (153 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) et du 2-(Tributylstannyl)thiophene (560 mg, 1,5 mmol, 1,5 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. La 2-(thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **12** (méth. A : 58 mg, 29% ; méth.

¹⁴¹ a) Zhou, R. ; Wang, W. ; Jiang, Z.-J. ; Wang, K. ; Zheng, X.-L. ; Fu, H.-Y. ; Chen, H. ; Li, R.-X. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6023-6026. b) Owsley, D. C. ; Castro, C. E. *Org. Synth.* **1972**, 52, 128-130.

B : 82 mg, 41% ; méth. C : 119 mg, 59% ; **méth. D : 157 mg, 78%**) est ainsi obtenue sous forme d'une poudre jaune.

**12**

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹⁵

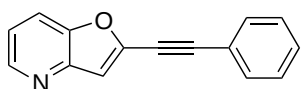
b) Synthèse de 2-triazolylfuropyridines

La synthèse du produit **15** est réalisée en deux étapes :

✓ 2-(Phényléthynyl)furo[3,2-*b*]pyridine **14**.

A une suspension de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0,05 mmol, 5 mol%) et de CuI (19 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le THF (2 mL), en présence de Et_3N (1,52g, 15,0 mmol, 15,0 éq) sous atmosphère d'argon, est ajoutée en une fois une solution de 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **1b** (198 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq) et de phénylacétylène (133 mg, 1,3 mmol, 1,3 éq) dans le THF (2 mL). Après 3h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 95/5 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant. La 2-(phényléthynyl)furo[3,2-*b*]pyridine **14** (215 mg, 98%) est ainsi obtenue sous forme d'un solide brun.

F : 101-103°C.

**14**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 7,23-7,31 (m, 2H, $H_3 + H_6$) ; 7,40 (dd, $J = 5$ Hz, $J' = 1,8$ Hz, 3H, H_{Ar}) ; 7,61 (dd, $J = 6,3$ Hz, $J' = 1,9$ Hz, 2H, H_{Ar}) ; 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H_5).

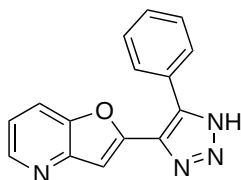
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 79,1 ; 97,2 ; 112,1 ; 118,4 ; 120,1 ; 121,4 ; 128,7 (2C) ; 129,8 ; 131,9 (2C) ; 142,9 ; 146,4 ; 147,3 ; 148,5.

SM (IE) : m/z 219 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 190 (20) ; 126 (24) ; 39 (30).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 220,0757 ; trouvée : 220,0780.

✓ 2-(5-Phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **15c**

A une solution de 2-(phényléthynyl)furo[3,2-*b*]pyridine **14** (215mg, 0,98 mmol, 1,0 éq) dans le DMF (2mL) est ajoutée en une fois une solution d'azoture de triméthylsilyle (136 mg, 1,18 mmol, 1,2 éq) dans le DMF sous atmosphère d'argon. Après 8h d'agitation à 150°C, la température est ramenée à l'ambiante et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10mL). La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. La 2-(5-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **15c** (194 mg, 76%) est ainsi obtenue sous la forme d'un solide beige.

**15c**

F : 195-197°C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,22 (s, 1H, *H*₃) ; 7,35 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J'* = 3 Hz, 1H, *H*₆) ; 7,49-7,54 (m, 3H, *H*_{Ar}) ; 7,66-7,69 (m, 2H, *H*_{Ar}) ; 8,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, *H*₇) ; 8,52 (d, *J* = 3 Hz, 1H, *H*₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,5 ; 118,6 ; 119,9 ; 128,6 (2C) ; 128,9 (2C) ; 129,4 ; 131,8 ; 133,4 ; 138,4 ; 146,6 ; 147,4 ; 147,6 ; 151,8.

SM (IE) : *m/z* 262 ([M]⁺, 100) ; 233 (37) ; 77 (32) ; 39 (64).

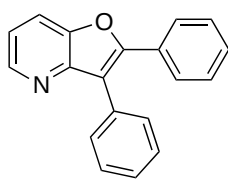
IES-SMHR calculée pour C₁₅H₁₁N₄O (M+H)⁺ : 263,0927 ;
trouvée : 263,0920.

B) Réactivité des furo[3,2-*b*]pyridines 2,3-disubstituées**a) Couplage de Stille**

Procédure générale : A une suspension de Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés une solution de 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** (232 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq) et d'un dérivé stannylé (2,0 mmol, 2,0 éq) dans le DMF (2mL). Après 3h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH₂Cl₂ (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na₂SO₃ (10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

✓ 2,3-Diphénylfuro[3,2-*b*]pyridine **18**

Le produit est préparé suivant la méthode décrite précédemment avec le tributylphénylétain (734 mg, 2,0 mmol, 2,0 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. La 2,3-diphénylfuro[3,2-*b*]pyridine **18** (179 mg, 66%) est ainsi obtenue sous forme d'une huile marron.

**18**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 7,24 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz 1H, H_6) ; 7,34-7,51 (m, 6H, H_{Ar}) ; 7,62-7,66 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,73 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,80 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 1,2$ Hz 1H, H_7) ; 8,58 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5).

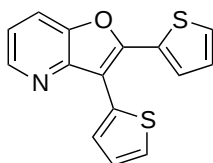
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 118,0 ; 119,4 ; 127,6 (2C) ; 128,1 ; 128,3 (2C) ; 128,8 (2C) ; 129,2 ; 129,5 (2C) ; 130,3 ; 130,5 ; 131,2 ; 146,5 ; 147,6 ; 148,8 ; 154,6.

SM (IE) : m/z 270 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 241 (18) ; 39 (36).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 272,1070 ; trouvée : 272,1099.

✓ 2,3-Di(thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **20**

Le produit est préparé suivant la méthode décrite précédemment avec le 2-(tributylstannyl)thiophène (746 mg, 2,0 mmol, 2,0 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. La 2,3-di(thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **20** (260 mg, 92%) est ainsi obtenue sous forme d'une huile jaune.

**20**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 7,09 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7,18-7,27 (m, 2H, H_{Ar} + H_6) ; 7,41 (dd, $J = 5$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_{Ar}) ; 7,50 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,61 (dd, $J = 3,1$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_{Ar}) ; 7,76 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,59 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H_5)

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 117,9 ; 119,6 ; 127,3 ; 127,7 ; 127,8 ; 127,9 ; 128,2 ; 128,8 ; 130,4 ; 131,7 ; 146,6 ; 147,0 ; 147,2 ; 148,4 ; 151,0.

SM (IE) : m/z 284 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 254 (15) ; 119 (17) ; 39 (40).

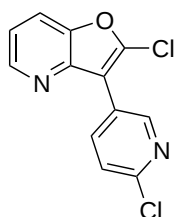
b) Couplage de Suzuki-Miyaura

Pour cette procédure le méthanol, le toluène ainsi que la solution aqueuse de Na_2CO_3 ont été préalablement dégazés avant utilisation.

Procédure générale : A une suspension de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (155 mg, 10 mol%, 0,1 mmol) et de 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** dans le toluène (5mL) sont ajoutées successivement, sous atmosphère d'argon, une solution d'acide boronique (1,5 mmol, 1,5 éq) dans le MeOH (2 mL) et une solution aqueuse de Na_2CO_3 1M (3,0 mL, 3,0 mmol, 3,0 éq). Après 50h d'agitation à 100°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et extrait avec Et_2O (3 x 10mL). Les phases organiques sont ensuite réunies et séchées sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants, le produit brut est finalement purifié par chromatographie sur gel de silice.

✓ 2-Chloro-3-(6-chloropyridin-3-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **25a**

Le produit est préparé selon la méthode décrite précédemment avec l'acide 6-chloropyridin-3-ylboronique (236 mg, 1,5 mmol). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. La 2-chloro-3-(6-chloropyridin-3-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **25a** (82 mg, 31%) est ainsi obtenue sous forme d'une poudre blanche.

**25a**

F : 146-148°C.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 7,32 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_{Ar}) ; 7,78 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_7) ; 8,44 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 1H, H_{Ar}) ; 8,61 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,1$ Hz, 1H, H_5) ; 9,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_{Ar}).

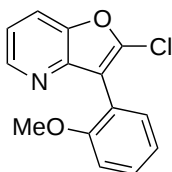
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 103,6 ; 118,2 ; 120,1 ; 124,4 ; 128,3 ; 130,1 ; 132,2 ; 138,6 ; 146,9 ; 147,3 ; 149,3 ; 150,9.

SM (IE) : m/z 264 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 229 (90) ; 201 (30) ; 166 (37) ; 87 (40).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 264,9930 ; trouvée : 264,9943.

✓ 2-Chloro-3-(2-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **25b** et 2,3-bis(2-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27b**

Les produits sont préparés selon la méthode décrite précédemment avec l'acide (2-méthoxyphényl)boronique (228 mg, 1,5 mmol). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Deux produits sont alors obtenus : la 2-chloro-3-(2-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **25b** (70 mg, 27%) sous forme d'une huile jaunâtre et la 2,3-bis(2-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27b** (76 mg, 23%) sous la forme d'une gomme.

**25b**

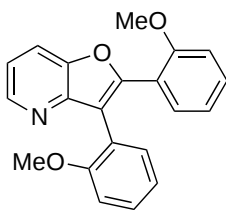
RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 3,83 (s, 3H, OCH_3) ; 7,08 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,23 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,39-7,50 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 55,7 ; 111,7 ; 114,8 ; 117,4 ; 117,7 ; 119,2 ; 120,9 ; 130,3 ; 131,8 ; 143,9 ; 146,5 ; 147,2 ; 147,6 ; 157,6.

SM (IE) : m/z 259 ($[\text{M}]^+$, 10) ; 224 (100) ; 196 (22) ; 39 (35).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 260,0473 ; trouvée : 260,0499.

✓ 2,3-Bis(2-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27b**

**27b**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 3,44 (s, 3H, OCH_3) ; 3,47 (s, 3H, OCH_3) ; 6,86-7,05 (m, 4H, H_{Ar}) ; 7,20 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 1H, H_6) ; 7,29-7,39 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,55 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,78 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,56 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_5).

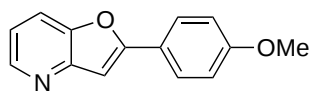
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 55,1 ; 55,3 ; 111,1 ; 116,2 ; 117,8 ; 118,7 ; 119,2 ; 120,5 ; 120,8 ; 121,1 ; 121,4 ; 128,9 ; 130,5 ; 130,7 ; 131,3 ; 131,8 ; 145,9 ; 147,8 ; 148,7 ; 154,2 ; 157,2.

SM (IE) : m/z 331 ($[\text{M}]^+$, 70) ; 300 (55) ; 272 (20) ; 39 (100).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 332,1281 ; trouvée : 332,1309.

✓ 2-(4-Méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **25c** et 2,3-bis(4-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27c**

Les produits sont préparés selon la méthode décrite précédemment avec l'acide (4-méthoxyphényl)boronique (228 mg, 1,5 mmol). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Deux produits sont alors isolés : la 2-(4-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **25c** (151 mg, 67%) sous la forme d'une huile et la 2,3-bis(4-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27c** (99 mg, 30%) sous la forme d'une gomme.

**25c**

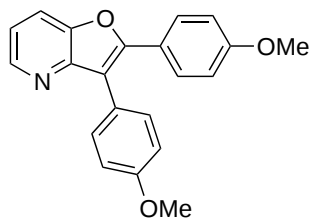
RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 3,83 (s, 3H, OCH_3) ; 6,98-7,18 (m, 4H, H_2 , H_6 et H_{Ar}) ; 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_7) ; 7,82-7,86 (m, 2H, H_{Ar}) ; 8,48 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 55,6 ; 100,9 ; 114,6 (2C) ; 117,6 ; 118,4 ; 122,7 ; 127,0 (2C) ; 146,0 ; 147,9 ; 149,6 ; 160,0 ; 160,9.

SM (IE) : m/z 225 ($[\text{M}]^+$, 63) ; 210 (52) ; 182 (36) ; 127 (29) ; 39 (100).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 226,0863 ; trouvée : 226,0895.

✓ 2,3-Bis(4-méthoxyphényl)furo[3,2-*b*]pyridine **27c**

**27c**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 3,87 (s, 3H, OCH_3) ; 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}) ; 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}) ; 7,20 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}) ; 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}) ; 7,76 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,54 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 55,5 (2C) ; 114,2 (2C) ; 114,7 (2C) ; 116,2 ; 117,6 ; 118,8 ; 123,1 ; 123,6 ; 128,9 (2C) ; 131,2 (2C) ; 146,1 ; 147,2 ; 149,2 ; 154,4 ; 159,4 ; 160,5.

SM (IE) : m/z 331 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 316 (15) ; 122 (30) ; 39 (25).

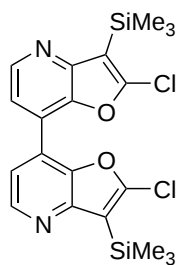
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 332,1281 ; trouvée : 332,1305.

C) Synthèse de bisfuropyridines par couplage de Stille

a) 7,7'-Bisfuropyridine

✓ 2,2'-Dichloro-3,3'-bis(triméthylsilyl)-7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **31**

A une suspension de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0,05 mmol, 5 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutées une solution de 7-bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b** (304 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) dans le DMF (1 mL) et une solution de 2-chloro-3-triméthylsilyl-7-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **3c** (566 mg, 1,1 mmol, 1,1 éq.) dans le DMF (1 mL). Après 24h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant. La 2,2'-dichloro-3,3'-bis(triméthylsilyl)-7,7'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **31** (292 mg, 65%) est alors obtenue sous la forme d'une huile.



31

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0.50 (s, 18H, 2 x SiMe_3) ; 7.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, 2 x H_6) ; 8.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, 2 x H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 0.6 (6C) ; 92.4 (2C) ; 102.1 (2C) ; 111.8 (2C) ; 118.8 (2C) ; 123.7 (2C) ; 146.4 (2C) ; 153.8 (2C).

SM (IE): m/z 450 ($[\text{M}]^+$, 28) ; 433 (65) ; 413 (30) ; 209 (30) ; 73 (100).

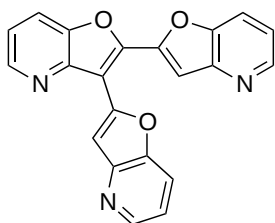
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 449.0667 ; trouvée : 449.0670.

b) Synthèse de 2,3'-bisfuropyridines

✓ 2,2':3',2''-Terfuro[3,2-*b*]pyridine **34**

A une suspension de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol, 10 mol%) et PCy_3 (14 mg, 0,05 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutées une solution de 3-bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2b** (116 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans le DMF (1 mL) et une solution de 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **1c** (408 mg, 1,0 mmol, 2,0 éq.) dans le DMF (1 mL). Après 15h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et

évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt 10/0 jusqu'à 1/9 comme gradient d'éluant. La 2,2':3',2''-terfuro[3,2-*b*]pyridine **34** (124 mg, 70%) est alors obtenue sous la forme poudre jaune.

**34**

F : 213-215°C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,27-7,33 (m, 3H, 3 x H_6) ; 7,91 (m, 3H, 3 x H_7) ; 8,03 (s, 1H, H_3) ; 8,17 (s, 1H, H_3) ; 8,70 (m, 3H, 3 x H_5).

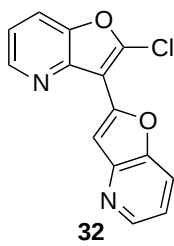
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 109,9 ; 110,4 ; 110,7 ; 118,1 ; 118,6 ; 118,7 ; 119,5 ; 120,6 ; 121,2 ; 145,5 ; 145,6 ; 146,8 ; 147,4 ; 147,6 ; 147,7 ; 147,9 ; 148,0 ; 148,5 ; 148,8 ; 149,5 ; 150,2.

SM (IE) : m/z 353 ($[M]^+$, 100) ; 324 (15) ; 39 (100).

IES-SMHR calculée pour $C_{21}H_{12}N_3O_3$ ($M+H$)⁺ : 354,0873 ; trouvée : 354,0874.

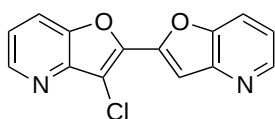
✓ 2'-Chloro-2,3'-bisfuro[3,2-*b*]pyridine **35** ou 3'-chloro-2,2'-bifuro[3,2-*b*]pyridine **32**

A une suspension de $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol, 10 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutées une solution de 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **2d** (94 mg, 0,5 mmol, 1,0 éq.) dans le DMF (1 mL) et une solution de 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **1c** (408 mg, 1,0 mmol, 2,0 éq.) dans le DMF (1 mL). Après 15h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage ($MgSO_4$) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt 10/0 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant. Le dérivé furopyridinique **32** ou **35** (88 mg, 65%) est alors obtenu sous la forme d'une huile.



32

OU



35

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 7,29-7,40 (m, 2H, 2 x H_6) ; 7,70 (s, 1H, H_3) ; 7,86-7,90 (m, 2H, 2 x H_7) ; 8,63-8,69 (m, 2H, 2 x H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 108,6 (2C) ; 118,6 ; 119,2 ; 120,4 ; 121,3 ; 144,6 ; 144,9 ; 147,1 ; 147,4 ; 147,6 ; 147,7 ; 148,3 ; 148,4.

SM (IE) : m/z 270 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 207 (17) ; 39 (77).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 272,0269 ; trouvée : 272,0279.

V-4) Chapitre 4 : Développement d'une séquence « one-pot » de lithiations régiosélectives

Avant-propos : Les réactions sont toutes réalisées dans un réacteur de Schlenk gradué, connecté à une double-rampe vide/argon.

V-4-1) Fonctionnalisations sur les positions C-3 et -7 de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** en « one-pot »

Procédure générale : A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, le TMSCl (174 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, un échantillon analytique est prélevé et analysé en GC-MS pour s'assurer de la conversion complète du substrat. L'excès de TMSCl introduit dans le milieu réactionnel doit nécessairement être éliminé avant de pouvoir lancer la seconde métallation. Pour ce faire, 5 mL de THF anhydre sont ajoutés au milieu réactionnel. La moitié du volume global de THF est ensuite évaporée grâce à la rampe à vide. Attention, ne jamais évaporer à sec ! On réitère l'opération deux fois avant de remettre le milieu à pression atmosphérique sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite porté à -20°C, et une solution de LiTMP (10,3 mL, 3,2 mmol, 0,31M, 4,0 éq.) préparée en parallèle selon le protocole décrit précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte. Après 1h d'agitation à -20°C, une solution de l'électrophile approprié (3,2 mmol, 4,0 éq.) est ajoutée dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation

à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 2-Chloro-3,7-bis(triméthylsilyl)furo[3,2-*b*]pyridine **3a**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de triméthylsilane (347 mg, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3a** (172 mg, 72%) sous la forme d'un solide blanc. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3b**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (1,06 g, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3b** (205 mg, 84%) sous la forme d'un solide orange. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **3c**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (1,04 g, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 98/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3c** (342 mg, 83%) sous la forme d'une huile incolore. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol **3d**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (339 mg, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange

cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3d** (212 mg, 80%) sous la forme d'une gomme jaune. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 2,7-Dichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3e**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec C₂Cl₆ (760 mg, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3e** (177 mg, 85%) sous la forme d'un solide blanc. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 2-Chloro-7-méthylthio-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3f**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec Me₂S₂ (301 mg, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3f** (135 mg, 62%) sous la forme d'une huile jaune. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 2-Chloro-7-formyl-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **3g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le *N,N*-diméthylformamide (234 mg, 3,2 mmol, 4,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **3g** (152 mg, 75%) sous la forme d'un solide blanc. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

V-4-2) Fonctionnalisations sur les positions C-3, -7 et -6 de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** en « one-pot »

Procédure générale : A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **1a** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, le TMSCl

(174 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, un échantillon analytique est prélevé et analysé en GC-MS pour s'assurer de la conversion complète du substrat. L'excès de TMSCl introduit dans le milieu réactionnel doit nécessairement être éliminé avant de pouvoir lancer la seconde métallation. Pour ce faire, 5 mL de THF anhydre sont ajoutés au milieu réactionnel. La moitié du volume global de THF est ensuite évaporée grâce à la rampe à vide. Attention, ne jamais évaporer à sec ! On réitère l'opération deux fois avant de remettre le milieu à pression atmosphérique sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite porté à -20°C, et une solution de LiTMP (15,5 mL, 4,8 mmol, 0,31M, 6,0 éq.) préparée en parallèle selon le protocole décrit précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte. Après 1h d'agitation à -20°C, une solution de l'électrophile approprié (4,8 mmol, 6,0 éq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

✓ 6,7-Dibromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4c**.

Le produit est préparé suivant le protocole décrit précédemment avec le CBr₄ (1,59 g, 4,8 mmol, 6,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4c** (117 mg, 58%) sous la forme d'un solide brun. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

✓ 2,6,7-Trichloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **4f**.

Le produit est préparé suivant le protocole décrit précédemment avec le C₂Cl₆ (1,13 g, 4,8 mmol, 6,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **4f** (110 mg, 71%) sous la forme d'un solide blanc. Pour les analyses relatives à ce produit, voir section V-3-1.

Bibliographie

¹Par exemple : Kochanowska-Karamyan, A. J. ; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.

²Par exemple : Pahari, P. ; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2750-2754.

³Quelques revues traitant du sujet : a) Alberico, D. ; Scott, M. E. ; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. b) Seregin, I. V. ; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193. c) Ackermann L. ; Vicente, R. ; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826. d) Chen, X. ; Engle, K. M. ; Wang, D.-H. ; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115. e) Bellina, F. ; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310. f) Roger, J. ; Gottumukkala, A. L. ; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20-40. g) Tsurugi, H. ; Yamamoto, K. ; Nagae, H. ; Kaneko, H. ; Mashima, K. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 2331-2343. h) Kapdi, A. R. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 3021-3034.

⁴Par exemple : a) Carrër, A. ; Rousselle, P. ; Florent, J.-C. ; Bertounesque, E. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2751-2756. b) Moon, Y. ; Kim, Y. ; Hong, H. ; Hong, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8323-8325. c) Yu, J. ; Jin, Y. ; Zhang, H. ; Yang, X. ; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16804-16808. d) Saget, T. ; Perez, D. ; Cramer, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1354-1357. e) Sirois, J. J. ; Davis, R. ; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 868-871.

⁵Shiotani S. *Heterocycles* **1997**, *45*, 975-1011.

⁶Par exemple : a) Fokialakis, N. ; Magiatis, P. ; Aligiannis, N. ; Mitaku, S. ; Tillequin, F. ; Sévenet, T. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 593-596. b) Fukuda, T. ; Yamaguchi, Y. ; Masuma, R. ; Tomoda, H. ; Omura, S. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 309-314. c) Surman, M. D. ; Freeman, E. E. ; Grabowski, J. F. ; Hadden, M. ; Henderson, A. J. ; Jiang, G. ; Jiang, X. M. ; Luche, M. ; Khmel'nitsky, Y. ; Vickers, S. ; Viggers, J. ; Cheetham, S. ; Guzzo, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7015-7019.

⁷Mladenovic, S. A. ; Castro, C. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 227-230.

⁸Par exemple : a) Arcadi, A. ; Cacchi, S. ; Di Giuseppe, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409-2412. b) Yue, D. ; Yao, T. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296. c) Aillaud, I. ; Bossharth, E. ; Conreaux, D. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1113-1116. d) Bossharth, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 614-616. e) Cho, C.-H. ; Neuenswander, B. ; Lushington, G. H. ; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941-947. f) Delaunay, T. ; Conreaux, D. ; Bossharth, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Synthesis*, **2010**, *10*, 1741-1744.

⁹Arcadi A. ; Cacchi, S. ; Di Giuseppe, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. *Synlett* **2002**, *3*, 453-457.

- ¹⁰a) Wishka, D. G. ; Walker, D. P. ; Yates, K. M. ; Reitz, S. C. ; Jia, S. ; Myers, J. K. ; Olson, K. L. ; Jacobsen, E. J. ; Wolfe, M. L. ; Groppi, V. E. ; Hanchar, A. J. ; Thornburgh, B. A. ; Cortes-Burgos, L. A. ; Wong, E. H. F. ; Staton, B. A. ; Raub, T. J. ; Higdon, N. R. ; Wall, T. M. ; Hurst, R. S. ; Walters, R. R. ; Hoffmann, W. E. ; Hajos, M. ; Franklin, S. ; Carey, G. ; Gold, L. H. ; Cook, K. K. ; Sands, S. B. ; Zhao, S. X. ; Soglia, J. R. ; Kalgutkar, A. S. ; Arneric, S. P. ; Rogers, B. N. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4425-4436. b) Lechel, T. ; Dash, J. ; Brüdgam, I. ; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647-3655.
- ¹¹a) Wishka, D. G. ; Graber, D. R. ; Seest, E. P. ; Dolak, L. A. ; Han, F. ; Watt, W. ; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7851-7859. b) Wishka, D. G. ; Graber, D. R. ; Kopta, L. A. ; Olmsted, R. A. ; Friis, J. M. ; Hosley, J. D. ; Adams, W. J. ; Seest, E. P. ; Castle, T. M. ; Dolak, L. A. ; Keiser, B. J. ; Yagi, Y. ; Jeganathan, A. ; Schlachter, S. T. ; Murphy, M. J. ; Cleek, G. J. ; Nugent, R. A. ; Poppe, S. M. ; Swaney, S. M. ; Han, F. ; Watt, W. ; White, W. L. ; Poel, T.-J. ; Thomas, R. C. ; Voorman, R. L. ; Stefanski, K. J. ; Stehle, R. G. ; Tarpley, W. G. ; Morris, J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1357-1360.
- ¹²Park, S. K. ; Baek, D. J. *J. Photochem. Photobiol.* **2003**, 157, 15-22.
- ¹³Cironi, P. ; Tulla-Puche, J. ; Barany, G. ; Albericio, F. ; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1405-1408.
- ¹⁴a) Malamas, M. S. ; Sredy, J. ; Moxham, C. ; Katz, A. ; Xu, W. ; McDevitt, R. ; Adebayo, F. O. ; Sawicki, D. R. ; Seestaller, L. ; Sullivan, D. ; Taylor, J. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1293-1310. b) Cheng, Y. ; Zhang, F. ; Rano, T. A. ; Lu, Z. ; Schleif, W. A. ; Gabryelski, L. ; Olsen, D. B., Stahlhut, M. ; Rutkowski, C. A. ; Lin, J. H. ; Jin, L. ; Emini, E. A. ; Chapman, K. T. ; Tata, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2419-2422. c) Duffy, J. L. ; Kevin, N. J. ; Kirk, B. A. ; Chapman, K. T. ; Schleif, W. A. ; Olsen, D. B. ; Stahlhut, M. ; Rutkowski, C. A. ; Kuo, L. C. ; Jin, L. ; Lin, J. H. ; Emini, E. A. ; Tata, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2423-2426. d) Sorensen, U. S. ; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2697-2703. e) Conreaux, D. ; Belot, S. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8619-8622. f) Conreaux, D. ; Delaunay, T. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3299-3301.
- ¹⁵Chartoire, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10867-10873.
- ¹⁶a) Gronowitz, S. ; Westerlund, C. ; Hörnfeldt, A.-B. *Acta. Chem. Scand. Ser. B* **1975**, 29, 233-238. b) Hickson, C. L. ; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464-465. c) Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1207-1209. d) Morita, H. ; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 549-552. e) Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 665-668.
- ¹⁷Bosshart, E. ; Desbordes, P. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2441-2444.

- ¹⁸Martin, M. W. ; Newcomb, J. ; Nunes, J. J. ; Bemis, J. E. ; McGowan, D. C. ; White, R. D. ; Buchanan, J. L. ; DiMauro, E. F. ; Boucher, C. ; Faust, T. ; Hsieh, F. ; Huang, X. ; Lee, J. H. ; Schneider, S. ; Turci, S. M. ; Zhu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2299-2304.
- ¹⁹Wang, J.-R. ; Manabe, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5340-5342.
- ²⁰Le Strat, F. ; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2791-2793.
- ²¹Le Strat, F. ; Vallette, H. ; Toupet, L. ; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296-5305.
- ²²Zhuang, L. ; Wai, J. S. ; Embrey, M. W. ; Fisher, T. E. ; Egbertson, M. S. ; Payne, L. S. ; Guare Jr, J. P. ; Vacca, J. P. ; Hazuda, D. J. ; Felock, P. J. ; Wolfe, A. L. ; Stillmock, K. A. ; Witmer, M. V. ; Moyer, G. ; Schleif, W. A. ; Gabryelski, L. J. ; Leonard, Y. M. ; Lynch Jr, J. J. ; Michelson, S. R. ; Young, S. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453-456.
- ²³Par exemple : a) Dabaeva, V. V. ; Bagdasaryan, M. R. ; Noravyan, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1333-1335. b) Rodriguez, A. L. ; Williams, R. ; Zhou, Y. ; Lindsley, S. R. ; Le, U. ; Grier, M. D. ; Weaver, C. D. ; Conn, P. J. ; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3209-3213. c) Shah, H. C. ; Shah, V. H. ; Desai, N. D. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3126-3140. d) Debenham, J. S. ; Madsen-Duggan, C. B. ; Toupence, R. B. ; Walsh, T. F. ; Wang, J. ; Tong, X. ; Kumar, S. ; Lao, J. ; Fong, T. M. ; Xiao, J. C. ; Huang, C. R.-R. C. ; Shen, C.-P. ; Feng, Y. ; Marsh, D. J. ; Stribling, D. S. ; Shearman, L.P. ; Strack, A. M. ; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1448-1452. e) Salem, M. S. ; Sakr, S. I. ; El-Senousy, W. M. ; Madkour, H. M. F. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 766-773. f) Brétéché, A. ; Marchand, P. ; Nourrisson, M.-R. ; De Nanteuil, G. ; Duflos, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4490-4494. g) Loidreau, Y. ; Marchand, P. ; Dubouilh-Benard, C. ; Nourrisson, M.-R. ; Duflos, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 944-947.
- ²⁴Kaigorodova, E. A. ; Vasilin, V. K. ; Sidorova, E. A. ; Zavodnik, V. E. ; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1442-1453.
- ²⁵Par exemple : a) Hayakawa, M. ; Kaizawa, H. ; Moritomo, H. ; Koizumi, T. ; Ohishi, T. ; Yamano, M. ; Okada, M. ; Ohta, M. ; Tsukamoto, S.-I. ; Raynaud, F. I. ; Workman, P. ; Waterfield, M. D. ; Parker, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2438-2442. b) Cailly, T. ; Lemaître, S. ; Fabis, F. ; Rault, S. *Synthesis* **2007**, *20*, 3247-3251. c) Wu, Z. ; Robinson, R. G. ; Fu, S. ; Barnett, S. F. ; Defeo-Jones, D. ; Jones, R. E. ; Kral, A. M. ; Huber, H. E. ; Kohl, N. E. ; Hartman, G. D. ; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2211-2214.
- ²⁶Par exemple : a) Willis, M. C. ; Taylor, D. ; Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4755-4757. b) Chen, C.-Y. ; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6964-6967. c) Willis, M. C. ; Taylor, D. ; Gillmore, A. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11513-11520. d) Tadd, A. C. ; Fielding, M. R. ;

- Willis, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7578-7581. e) Ackermann, L. ; Kaspar, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6149-6153.
- ²⁷Ondachi, P. W. ; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1706-1716.
- ²⁸Cartwright, M. W. ; Parks, E. L. ; Pattison, G. ; Slater, R. ; Sandford, G. ; Wilson, I. ; Yufit, D. S. ; Howard, J. A. K. ; Christopher, J. A. ; Miller, D. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3222-3227.
- ²⁹Ranjbar-Karimi, R. ; Heidari, E. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *154*, 47-52.
- ³⁰Larock, R. C. ; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4687-4690.
- ³¹a) Cho, S. Y. ; Kang, S. K. ; Kim, S. S. ; Cheon, H. G. ; Choi, J.-K. ; Yum, E. K. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1217-1223. b) Mathes, B. M. ; Filla, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 725-728. c) Mathes, B. M. ; Hudziak, K. J. ; Schaus, J. M. ; Xu, Y.-C. ; Nelson, D. L. ; Wainscott, D. B. ; Nutter, S. E. ; Gough, W. H. ; Brancheck, T. A. ; Zgombick, J. M. ; Filla, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 167-170.
- ³²Gardiner, M. ; Grigg, R. ; Kordes, M. ; Sridharan, V. ; Vicker, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7729-7735.
- ³³Kitamura, T. ; Tsuda, K. ; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5375-5376.
- ³⁴Dixon, L. I. ; Carroll, M. A. ; Gregson, T. J. ; Ellames, G. J. ; Harrington, R. W. ; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2334-2345.
- ³⁵a) Jana, G. P. ; Ghorai, B. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12015-12025. b) Mukherjee, S. ; Jana, G. P. ; Ghorai, B. K. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 4100-4106.
- ³⁶Kumar, R. ; Kumar, D. ; Prasad, A. K. *Indian J. Chem. Sec. B* **2012**, *51B*, 1123-1130.
- ³⁷Martin, R. E. ; Morawitz, F. ; Kuratli, C. ; Alker, A. M. ; Alanine, A. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 47-52.
- ³⁸Shiotani, S. ; Morita, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 1207-1209.
- ³⁹Par exemple : a) Miyazaki, Y. ; Nakano, M. ; Sato, H. ; Truesdale, A. T. ; Stuart, J. D. ; Nartey, E. N. ; Hightower, K. E. ; Kane-Carson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 250-254. b) Asagarasu, A. ; Matsui, T. ; Hayashi, H. ; Tamaoki, S. ; Yamauchi, Y. ; Sato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 34-42. c) Sree Lakshmana Rao, N. ; Prasad, K. R. S. ; Basaveswara Rao, M. V. *Der Chemica Sinica* **2013**, *4*, 17-23.
- ⁴⁰Buckley, G. M. ; Cooper, N. ; Davenport, R. J. ; Dyke, H. J. ; Galleway, F. P. ; Gowers, L. ; Haughan, A. F. ; Kendall, H. J. ; Lowe, C. ; Montana, J. G. ; Oxford, J. ; Peake, J. C. ; Picken, C. L. ; Richard, M. D. ; Sabin, V. ; Sharpe, A. ; Warneck, J. B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 509-512.
- ⁴¹Baran, P. ; Boca, M. ; Boca, R. ; Krutosikova, A. ; Miklovic, J. ; Pelikan, J. ; Titis, J. *Polyhedron* **2005**, *24*, 1510-1516.

- ⁴²a) Mojumbar, S. C. ; Miklovic, J. ; Krutosikova, A. ; Valigura, D. ; Stewart, J. M. *J. Therm. Anal. Cal.* **2005**, *81*, 211-215. b) Budova, M. ; Fojtikova, K. ; Miklovic, J. ; Mrazova, V. ; Horvath, B. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 231-236. c) Gajdos, P. ; Miklovic, J. ; Krutosikova, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 719-725. d) Bradiakova, I. ; Pronayova, N. ; Gatial, A. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2008**, *62*, 428-434. e) Bradiakova, I. ; Durcekova, T. ; Pronayova, N. ; Gatial, A. ; Krutosikova, A. *Chem. Pap.* **2009**, *63*, 586-591.
- ⁴³Par exemple : a) Willemann, C. ; Grünert, R. ; Bednarski, P. J. ; Troschütz, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4406-4419. b) Frasinuk, M. S. ; Gorelov, S. V. ; Bondarenko, S. P. ; Khilya, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1261-1269. c) Ronco, C. ; Sorin, G. ; Nachon, F. ; Foucault, R. ; Jean, L. ; Romieu, A. ; Renard, P.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4523-4536.
- ⁴⁴De los Rios, C. ; Marco, J. L. ; Carreiras, M. D. C. ; Chinchon, P.M. ; Garcia, A. G. ; Villarroja, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077-2088.
- ⁴⁵Denisenko, A. V. ; Tverdokhlebov, A. V. ; Tolmachev, A. A. ; Volovenko, Y. M. ; Shishkina, S. V. ; Shikin, O. V. *Synthesis* **2010**, *6*, 1009-1013.
- ⁴⁶a) Jie Jack Li *Name reactions A collection of detailed mechanisms and synthetic applications* Fourth edition **2009** Springer. b) Combes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, *49*, 89-92.
- ⁴⁷a) Volochnyuk, D. M. ; Pushechnikov, A. O. ; Krotko, D. G. ; Sibgatulin, D. A. ; Kovalyova, S. A. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, *10*, 1531-1540. b) Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Volochnyuk, D. M. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, *12*, 1861-1871. c) Kotljarov, A. ; Iaroshenko, V. O. ; Volochnyuk, D. M. ; Irgashev, R. A. ; Sosnovskikh, V. Y. *Synthesis* **2009**, *22*, 3869-3879. d) Mityuk, A. P. ; Volochnyuk, D. M. ; Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Shivanyuk, A. ; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2009**, *11*, 1858-1864. e) Volochnyuk, D. M. ; Ryabukhin, S. V. ; Plaskon, A. S. ; Dmytriv, Y. V. ; Grygorenko, O. O. ; Mykhailiuk, P. K. ; Krotko, D. G. ; Pushechnikov, A. ; Tolmachev, A. A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 510-517.
- ⁴⁸Rivkin, A. ; Adams, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2395-2398.
- ⁴⁹Par exemple : a) Austin, M. ; Egan, O. J. ; Tully, R. ; Pratt, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3778-3786. b) Parthasarathy, K. ; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9359-9364. c) Degl'Innocenti, A. ; Funicello, M. ; Scafato, P. ; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2171-2174. d) Clive, D. L. J. ; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1872-1879. e) Badr, M. Z. A. ; Kamal El-Dean, A. M. ; Moustafa, O. S. ; Zaki, R. M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1045-1052. f) Almansa, C. ; Virgili, M. ; Carceller, E. ; Grima-Poveda, P. *Heterocycles* **2008**,

- 75, 1695-1709. g) Queiroz, M. J. R. P. ; Abreu, A. S. ; Calhelha, R. C. ; Carvalho, M. S. D. ; Ferreira, P. M. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5139-5146. h) Anis'kova, T. V. ; Chadina, V. V. ; Yegorova, A. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1460-1463. i) Yang, D. ; Burugupalli, S. ; Daniel, D. ; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4466-4472. j) Maestre, L. ; Fructos, M. R. ; Diaz-Requejo, M. M. ; Pérez, P. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 7839-7843.
- ⁵⁰Voznyi, I. V. ; Novikov, M. S. ; Khlebnikov, A. F. *Synlett* **2005**, *6*, 1006-1008.
- ⁵¹Par exemple : a) Fischer, D. ; Tomeba, H. ; Pahadi, N. K. ; Patil, N. T. ; Huo, Z. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15720-15725. b) Huo, Z. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651-3653.
- ⁵²a) Cheung, L. L. W. ; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1281-1284. b) Cheung, L. L. W. ; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4100-4109.
- ⁵³Okuda, K. ; Watanabe, N. ; Hirota, T. ; Sasaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 903-906.
- ⁵⁴Okuda, K. ; Takano, J.-I. ; Hirota, T. ; Sasaki, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 281-287.
- ⁵⁵Lin, S. ; Wei, Y. ; Liang, F. ; Zhao, B. ; Liu, Y. ; Liu, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4571-4576.
- ⁵⁶Asghari, S. ; Irvani, F. *Acta Chim. Slov.* **2012**, *59*, 692-696.
- ⁵⁷Par exemple : Fort, Y. ; Comoy, C. *Lithiated heterocycles in modern synthesis dans "Lithium compounds in organic synthesis – From fundamentals to applications"* **2014**, Luisi, Capriati (Eds), Ed Wiley VCH Verlag, p.423-462.
- ⁵⁸Clayden, J. *Organolithiums : Selectivity for synthesis* **2002**, chap. 1, Tetrahedron Organic Chemistry Series.
- ⁵⁹Gilman, H. ; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.
- ⁶⁰Wittig, G. ; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1940**, *73B*, 1197-1218.
- ⁶¹Par exemple : Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178.
- ⁶²a) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1930**, *63B*, 1847-1851. b) Ziegler, K. ; Zeiser, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *485*, 174-192.
- ⁶³Alexakis, A. ; Amiot, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 2117-2122.
- ⁶⁴a) Chichibabin, A. E. ; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, *46*, 1216-1236. b) Chichibabin, A. E. *Bull. Soc. Chim. Fr., Mem.* **1936**, *3*, 762-779.
- ⁶⁵Makosza, M. ; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631-2666.
- ⁶⁶Par exemple : a) Giam, C.-S. ; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 478-480. b) Levine, R. ; Kadunce, W. M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 921-922. c) Finch, N. ; Gemenden, C. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 569-574.
- ⁶⁷Louërat, F. ; Fort, Y. ; Mamane, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5716-5718.

- ⁶⁸Par exemple : a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454. b) Rennels, R. A. ; Maliakal, A. J. ; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 421-422.
- ⁶⁹Rausch, M. D. ; Ciappenelli, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 127-136.
- ⁷⁰Par exemple : a) Eberhardt, G. G. ; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2928-2932. b) Biellmann, J. F. ; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 54, 5629-5630.
- ⁷¹Par exemple : a) Hoppe, D. ; Hintze, F. ; Tebben, P. ; Paetow, M. ; Ahrens, H. ; Schwerdtfeger, J. ; Sommerfeld, P. ; Haller, J. ; Guarnieri, W. ; Kolczewski, S. ; Hense, T. ; Hoppe, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479-1486. b) Wu, S. ; Lee, S. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 715-721. c) Beak, P. ; Kerrick, S. T. ; Wu, S. ; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3231-3239.
- ⁷²Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Güngör, T. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.
- ⁷³Plé, N. ; Turck, A. ; Couture, K. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3781-3786.
- ⁷⁴Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1627-1634.
- ⁷⁵Morton, A. A. ; Claff, C. E. Jr. ; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 428-439.
- ⁷⁶a) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, 6, 227. b) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16. c) Schlosser, M. ; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 741-744.
- ⁷⁷a) Clayden, J. *Organolithium : reactivity for synthesis* **2002**, 87-89. b) Schlosser, M. ; Choi, J. H. ; Takagishi, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5633-5648.
- ⁷⁸a) Gros, P. ; Fort, Y. ; Quéguiner, G. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4791-4794. b) Gros, P. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080. c) Khartabil, H. K. ; Gros, P. C. ; Fort, Y. ; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9393-9402.
- ⁷⁹Gros, P. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383.
- ⁸⁰Par exemple : a) Comoy, C. ; Pétrignet, J. ; Banaszak, E. ; Chartoire, A. ; Fort, Y. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 50-56. b) Gros, P. C. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209. c) Comoy, C. ; Banaszak, E. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6036-6041 et références précédentes.
- ⁸¹Doudouh, A. ; Gros, P. C. ; Fort, Y. ; Woltermann, C. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6166-6171.
- ⁸²Par exemple : a) Gschwend, H. W. ; Rodriguez, H. R. *Org. React. (N. Y.)* **1979**, 26, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933. c) Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Snieckus, V. ; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 52, 187-304. d) Mortier, J. ; Vaultier, M. C. *R. Acad. Sci., Ser. IIc Chim.* **1998**, 1, 465-478. e) Hartung, C. G. ; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.

- ⁸³Par exemple : a) Beak, P. ; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-363. b) Resek, J. E. ; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 405-406. c) Whisler, M. C. ; MacNeil, S. ; Snieckus, V. ; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2206-2225.
- ⁸⁴Par exemple : a) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4059-4090. b) Mongin, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4489-4505.
- ⁸⁵Henegar, K. E. ; Ashford, S. W. ; Baughman, T. A. ; Sih, J. C. ; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6588-6597.
- ⁸⁶Kress, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2081-2082.
- ⁸⁷Par exemple : a) Abramovitch, R. A. ; Saha, M. ; Smith, E. M. ; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 6, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A. ; Knaus, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 683-690. c) Abramovitch, R. A. ; Smith, E. M. ; Knaus, E. E. ; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1690-1696. d) Abramovitch, R. A. ; Coutts, R. T. ; Smith, E. M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3584-3587. e) Mongin, O. ; Rocca, P. ; Thomas-dit-Dumont, L. ; Trécourt, F. ; Marsais, F. ; Godard, A. ; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 19, 2503-2508.
- ⁸⁸Par exemple : a) Kessar, S. V. ; Singh, P. ; Singhand, K. N. ; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 8, 570-571. b) Kessar, S. V. ; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 721-737. c) Vedejs, E. ; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1809-1810.
- ⁸⁹Davies, S. G. ; Shipton, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, 3, 501-507.
- ⁹⁰a) Trécourt, F. ; Gervais, B. ; Mongin, O. ; Le Gal, C. ; Mongin, F. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2892-2897. b) Clayden, J. *Organolithiums : selectivity for synthesis* **2002**, page 67.
- ⁹¹Tagawa, Y. ; Hama, K. ; Goto, Y. ; Hamana, M. *Heterocycles* **1995**, 40, 809-816.
- ⁹²Pour des exemples d'halogénéation voir : a) Dunn, G. E. ; Blackburn, B. L. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 2552-2559. b) Sugimoto, O. ; Mori, M. ; Tanji, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7477-7478. c) Sugimoto, O. ; Mori, M. ; Moriya, K. ; Tanji, K.-I. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1112-1118. d) Kalyani, D. ; Dick, A. R. ; Anani, W. Q. ; Sandford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483-11498. e) Bartucci, M. A. ; Wierzbicki, P. M. ; Gwengo, C. ; Shajan, S. ; Hussain, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6839-6842.
- ⁹³Wittig, G. ; Pockels, U. ; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903-1912.
- ⁹⁴Gilman, H. ; Langham, W. ; Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.
- ⁹⁵Bryce-Smith D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1603-1610.
- ⁹⁶a) Zefirov, N. S. ; Makhanolov, D. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 615-624. b) Bailey, W. F. ; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1-46.
- ⁹⁷Wittig, G. ; Schöllkopf, U. *Tetrahedron*, **1958**, 3, 91-93.

- ⁹⁸Kondo, Y. ; Asai, M. ; Miura, T. ; Uchiyama, M. ; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 13-15.
- ⁹⁹Exemples de revues: a) Schnürch, M. ; Spina, M. ; Khan, A. F. ; Mihovilovic, M. D. ; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1046-1057. b) Schnürch, M. *Topics in Heterocyclic Chemistry, Halogenated heterocycles* **2012**, volume 27, (ed. Iskra, J.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pp.185-218.
- ¹⁰⁰Vaitiekunas, A. ; Nord, F. F. *Nature* **1951**, 168, 875-876.
- ¹⁰¹Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 4, 139-147.
- ¹⁰²Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1625-1631.
- ¹⁰³Plé, N. ; Turck, A. ; Couture, K. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10299-10308.
- ¹⁰⁴Par exemple : Marull, M. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1576-1588.
- ¹⁰⁵Miller, R. E. ; Rantanen, T. ; Ogilvie, K. A. ; Groth, U. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2198-2201.
- ¹⁰⁶Clark, R. D. ; Jahangir, A. *Org. Reac.* **1995**, 47, 1-314.
- ¹⁰⁷Hamana, H. ; Sugawara, T. *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1591-1594.
- ¹⁰⁸Stalick, W. M. ; Murray, J. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 677-678.
- ¹⁰⁹a) Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 951-952. b) Mathieu, J. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1879-1881.
- ¹¹⁰Dhau, J. S. ; Singh, A. ; Kasetti, Y. ; Bharatam, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1746-1752.
- ¹¹¹Clark, R. D. ; Miller, A. B. ; Berger, J. ; Repke, D. B. ; Weinhardt, K. K. ; Kowalczyk, B. A. ; Eglen, R. M. ; Bonhaus, D. W. ; Lee, C.-H. ; Michel, A. D. ; Smith, W. L. ; Wong, E. H. *F. J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2645-2657.
- ¹¹²Katritzky, A. R. ; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6808-6809.
- ¹¹³Tilly, D. ; Magolan, J. ; Mortier, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3804-3820.
- ¹¹⁴Par exemple : a) James, C. A. ; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4080-4093. b) MacNeil, S. L. ; Wilson, B. J. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1133-1136. c) Cai, X. ; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2293-2295. d) Chauder, B. A. ; Kalinin, A. V. ; Taylor, N. J. ; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1435-1438 e) Chauder, B. ; Green, L. ; Snieckus, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1521-1529 f) Benesch, L. ; Bury, P. ; Guillaneux, D. ; Houldsworth, S. ; Wang, X. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 961-964 g) Fu, J. M. ; Zhao, B. P. ; Sharp, M. J. ; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 227-236. h) Brandao, M. A. F. ; Deoliveira, A. B. ; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2437-2440.
- ¹¹⁵Fort, Y. ; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4918-4922.
- ¹¹⁶Chartoire, A. *Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-b]- et [2,3-c]pyridines par voie organométallique*. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy, **2010**.

- ¹¹⁷ Par exemple : a) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1982**, 38, 3035-3042. b) Collum, D. B. ; McNeil, A. J. ; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3002-3017.
- ¹¹⁸ Fort, Y. ; Gros, P. ; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4045-4048.
- ¹¹⁹ Gros, P. ; Choppin, S. ; Mathieu, J. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 234-237.
- ¹²⁰ Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J. ; Trucks, G. W. ; Schlegel, H. B. ; Scuseria, G. E. ; Robb, M. A. ; Cheeseman, J. R. ; Montgomery Jr., J. A. ; Vreven, T. ; Kudin, K. N. ; Burant, J. C. ; Millam, J. M. ; Iyengar, S. S. ; Tomasi, J. ; Barone, V. ; Mennucci, B. ; Cossi, M. ; Scalmani, G. ; Rega, N. ; Petersson, G. A. ; Nakatsuji, H. ; Hada, M. ; Ehara, M. ; Toyota, K. ; Fukuda, R. ; Hasegawa, J. ; Ishida, M. ; Nakajima, T. ; Honda, Y. ; Kitao, O. ; Nakai, H. ; Klene, M. ; Li, X. ; Knox, J. E. ; Hratchian, H. P. ; Cross, J. B. ; Bakken, V. ; Adamo, C. ; Jaramillo, J. ; Gomperts, R. ; Stratmann, R. E. ; Yazyev, O. ; Austin, A. J. ; Cammi, R. ; Pomelli, C. ; Ochterski, J. W. ; Ayala, P. Y. ; Morokuma, K. ; Voth, G. A. ; Salvador, P. ; Dannenberg, J. J. ; Zakrzewski, V. G. ; Dapprich, S. ; Daniels, A. D. ; Strain, M. C. ; Farkas, O. ; Malick, D. K. ; Rabuck, A. D. ; Raghavachari, K. ; Foresman, J. B. ; Ortiz, J. V. ; Cui, Q. ; Baboul, A. G. ; Clifford, S. ; Cioslowski, J. ; Stefanov, B. B. ; Liu, G. ; Liashenko, A. ; Piskorz, P. ; Komaromi, I. ; Martin, R. L. ; Fox, D. J. ; Keith, T. ; Al-Laham, M. A. ; Peng, C. Y. ; Nanayakkara, A. ; Challacombe, M. ; Gill, P. M. W. ; Johnson, B. ; Chen, W. ; Wong, M. W. ; Gonzalez, C. and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ¹²¹ Par exemple : a) Schlosser, M. ; Heiss, C. ; Leroux, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 325-737. b) Heiss, C. ; Cottet, F. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5236-5241. c) Heiss, C. ; Marzi, E. ; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4625-4629.
- ¹²² Chartoire, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2227-2235.
- ¹²³ Jasselin-Hinschberger, A. ; Comoy, C. ; Chartoire, A. ; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5618-5626.
- ¹²⁴ Par exemple : a) Farina, V. ; Krishnamurthy, V. ; Scott, W. J. *Org. Reac.* **2004**, 50, 1-652. b) Negishi, E. in *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis* **2002**, (ed E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc., New York, USA. c) Ackermann, L. in *Modern arylation methods* **2009** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. d) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1771-1780.
- ¹²⁵ Par exemple : a) Chinchilla, R. ; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
- ¹²⁶ a) Littke, A. F. ; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211. b) Littke, A. F. ; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.

- ¹²⁷Par exemple : a) Ganesh, A. *Int. J. Chem. Sci.* **2013**, *11*, 573-578. b) Wakale, V. S. ; Pattan, S. R. ; Tambe, V. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* **2013**, *4*, 985-1001.
- ¹²⁸Par exemple : a) Amblard, F. ; Cho, J. H. ; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220. b) Meldal, M. ; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. c) Dedola, S. ; Nepogodiev, S. A. ; Field, R. A. *Org. Biomol. chem.* **2007**, *5*, 1006-1017. d) Bock, V. D. ; Hiemstra, H. ; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
- ¹²⁹Par exemple : a) Moses, J. E. ; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262. b) Kolb, H. C. ; Finn, M. G. ; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- ¹³⁰Pericherla, K. ; Jha, A. ; Khungar, B. ; Kumar, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4304-4307.
- ¹³¹Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61.
- ¹³²Par exemple : a) Miyaura, N. ; Yamada, K. ; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437-3440. b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222. d) Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. e) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759-4763.
- ¹³³Par exemple : Diemer, V. ; Begaud, M. ; Leroux, F. R. ; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 341-354.
- ¹³⁴a) Leclerc, J.-P. ; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781-7786. b) Fort et coll. résultats non publiés.
- ¹³⁵Par exemple : a) Watanabe, M. ; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1457-1460. b) Iwao, M. ; Kuraishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6213-6216. c) Zani, C. L. ; Chiari, E. ; Kretzli, A. U. ; Murta, S. M. F. ; Cunningham, M. L. ; Fairlamb, A. H. ; Romanha, A. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 2185-2192. d) Wei, X. ; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7143-7146. e) Cabiddu, S. ; Contini, L. ; Fattuni, C. ; Floris, C. ; Gelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9279-9288.
- ¹³⁶Par exemple : a) Godard, A. ; Robin, Y. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *336*, 1-12. b) Mallet, M. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3005-3042. c) Güngör, T. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 139-150.
- ¹³⁷Mello, R. ; Martinez-Ferrer, J. ; Alcalde-Aragonés, A. ; Varea, T. ; Acerete, R. ; Gonzalez-Nunez, M. E. ; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10129-10139.
- ¹³⁸Par exemple : Louërât, F. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4761-4768.
- ¹³⁹Jasselin-Henschberger, A. ; Comoy, C. ; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, sous presse, DOI : 10.1002/ejoc.201402967.
- ¹⁴⁰Yamaguchi, S. ; Awajima, K. ; Hirai, Y. ; Yokoyama, H. ; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1249-1255.

¹⁴¹a) Zhou, R. ; Wang, W. ; Jiang, Z.-J. ; Wang, K. ; Zheng, X.-L. ; Fu, H.-Y. ; Chen, H. ; Li, R.-X. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6023-6026. b) Owsley, D. C. ; Castro, C. E. *Org. Synth.* **1972**, 52, 128-130.

Abstract.

The work described in this PhD thesis concerns the regioselective metalation study of a fused heterocycle : the furo[3,2-*b*]pyridine. The influence of the basic system on the reaction and on the regioselectivity of the lithiation has been studied with several bases : *n*-BuLi, LiTMP, LiDA and [*n*-BuLi/LiDMAE].

From a fundamental point of view, this study allowed us to establish some rules concerning the functionalization of furopyridines and to obtain a chemical library of various polyfunctionalized furo[3,2-*b*]pyridines, in good overall yields.

Some of the compounds synthesized in this way, were engaged as substrate in metallo-catalysed cross-coupling reactions.

Two efficient one-pot multiple lithiations processes have been developed and lead to highly substituted furopyridinic scaffolds in excellent yields.

Keywords.

Polar organometallic chemistry.

Metallo-catalyzed cross coupling.

« One-pot » processes.

Furo[3,2-*b*]pyridine.

Aza- π -deficient heterocycles.

Metalation reactions.

[*n*-BuLi/LiDMAE] superbases.

Résumé.

Le travail décrit dans ce mémoire concerne l'étude de la métallation régiosélective d'un bicyclic fusionné: la furo[3,2-*b*]pyridine. L'influence de la nature du système basique sur le cours de la réaction et sur la régiosélectivité de la lithiation a été étudiée avec différentes bases : *n*-BuLi, LiTMP, LiDA et [*n*-BuLi/LiDMAE].

D'un point de vue fondamental, cette étude nous a permis d'établir quelques règles pour la fonctionnalisation des furopyridines, ce qui nous a conduit à l'obtention efficace et rapide d'une vaste chimiothèque de furo[3,2-*b*]pyridines polyfonctionnalisées et refunctionalisables. Quelques composés préparés ont ainsi été mis en jeu dans des réactions de couplage catalysées par les métaux de transition (Pd, Ni).

Deux séquences originales de lithiations en « one-pot » ont également été développées et permettent l'obtention de squelettes furopyridiniques hautement fonctionnalisés avec d'excellents rendements.

Mots clés.

Chimie organométallique polaire.

Couplages métallo-catalysés.

Séquences « one-pot ».

Furo[3,2-*b*]pyridine.

Hétérocycles aza- π -déficients.

Réactions de métallation.

Superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].