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

ESTELLE BANASZAK

Université Henri Poincaré Nancy I
École doctorale SESAMES

Synthèse Organométallique de Composés Bicycliques Aza-π-déficients d'Intérêt Biologique Potentiel.

Résumé

Ce mémoire de thèse présente deux aspects principaux consistant premièrement en une étude méthodologique de métallation de substrats aza-π-déficients et deuxièmement en la synthèse par voie organométallique et / ou couplage par métaux de transitions de synthons à fort intérêt biologique potentiel.

Ainsi, les travaux présentés décrivent, dans un premier chapitre, les résultats d'essais de métallation régiosélective du 7-azaindole ou de la pyrazine via la superbase complexe [n-BuLi / LiDMAE]. Par ailleurs, des résultats relatifs aux essais complémentaires sont proposés à partir d'autres superbases complexes dérivant de celle-ci telles que [s-BuLi / LiDMAE], [t-BuLi / LiDMAE], [LDA / LiDMAE], [LTMP / LiDMAE].

La seconde partie de cette thèse présente la synthèse de molécules cibles bicycliques azotées fonctionnalisées et fonctionnalisables telles que la pyrano[3,2-b]pyridine et l'oxépino[3,2-b]pyridine par voie organométallique, couplages par métaux de transition et métathèse des oléfines.

Enfin nous avons envisagé la formation de thiéno[3,2-b]pyridines fonctionnalisées et fonctionnalisables par lithiation régiosélective suivie de couplage de Sonogashira et de cyclisation électrophile.

Mots clés

7-Azaindole, Couplage par métaux de transition, Cyclisation électrophile, Métathèse des oléfines, Oxépino[3,2-b]pyridine, Pyrano[3,2-b]pyridine, Pyrazine, Superbases lithiées, Thiéno[3,2-b]pyridines.

Asbtract

This thesis presents two principles aspects: the first one consists in a regioselective metallation methodologic study of aza-π-deficients systems, and the second one, in the synthesis of highly biological interest scaffolds by organometallic way and / or transition metals couplings.

So, in a first chapter, we describe the different results of the reaction between the superbasic complex [n-BuLi / LiDMAE] on 7-azaindole or pyrazine. We also present results of other but close superbasic systems [s-BuLi / LiDMAE], [t-BuLi / LiDMAE], [LDA / LiDMAE], [LTMP / LiDMAE] on a model substrate: 3-chloropyridine. Indeed, this substrate allowed us to study regioselectivity and Basicity / Nucleophilicity ratio aspects.

The second part of this thesis describes the synthesis of functionalised and functionalisable bicyclic targets especially containing a nitrogen atom such as pyrano[3,2-b]pyridine and oxepino[3,2-b]pyridine using an organometallic way, followed by transition metal couplings and ring closing metathesis.

Finally, we envisioned the formation of thieno[3,2-b]pyridines functionalised and functionalisable by regioselective lithiation of 3-methylthiopyridine followed by Sonogashira coupling and electrophilic cyclisation.

Keywords

7-azaindole, Transition metals couplings, Electrophilic cyclisation, Ring Closing Metathesis, Oxepino[3,2-b]pyridine, Pyrano[3,2-b]pyridine, Pyrazine, Lithiated superbasic systems, Thieno[3,2-b]pyridines

Thèse Synthèse Organométallique de Composés Bicycliques Aza-π-déficients d'Intérêt Biologique Potentiel.

ESTELLE BANASZAK

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I
Mention : Chimie et Physico-Chimie Moléculaires

Le 09 Février 2007

Président du Jury

Pr. Sylvain RAULT,
CERMN - Université de Caen, Basse Normandie.

Rapporteurs

Dr. Frédéric LEROUX,
ECPM - Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Pr. Jean-Yves MEROUR,
ICOA - Université d'Orléans.

Directeur et Co-Directrice de thèse

Pr. Yves FORT,
SOR - Université Henri Poincaré, Nancy I.

Dr. Corinne COMOY,
SOR - Université Henri Poincaré, Nancy I.

« On fait la science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres :
mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison. »

Henri Poincaré

A mes parents, pour leur immense soutien moral, financier et logistique.

Sans eux, cette aventure n'aurait pas vu le jour.

A mon frère Lolo
A mon Léo
Pour leur patience et leur soutien.

A ma marraine qui me manque
A ma filleule
A mes grands-parents
A ma famille

A tous mes amis

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux membres du Jury qui ont accepté de juger ce travail :

- ***Monsieur le Docteur Frédéric LEROUX du*** **Laboratoire de Stéréochimie,** ***ECPM - Université Louis Pasteur, Strasbourg.***

- ***Monsieur le Professeur Jean-Yves MEROUR de l'*** **Institut de Chimie Organique et Analytique,** ***Université d'Orléans.***

- ***Monsieur le Professeur Sylvain RAULT du*** **Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie,** ***Université de Caen – Basse Normandie.***

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein du groupe **Synthèse Organométallique et Réactivité** *du laboratoire de* **Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (UMR 7565)** *de la Faculté des sciences de l'Université Henri Poincaré – Nancy I.*

J'exprime ma sincère gratitude à Monsieur le Professeur Yves FORT, Directeur de l'équipe **Synthèse Organométallique et Réactivité**, *pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein du groupe, pour m'avoir permis de réaliser ce projet, pour son appui constant et ses conseils avisés.*

Je remercie vivement Mademoiselle le Docteur Corinne COMOY, pour son immense patience, ses « Post-it », sa disponibilité autant scientifique qu'humaine, son sens de l'humour, son soutien au quotidien et ses nombreux conseils.

Je remercie également les membre permanents de l'équipe, Monsieur le Docteur Philippe GROS et Monsieur le Docteur Victor MAMANE pour leurs conseils scientifiques et professionnels.
Merci à Madame Sandrine ADACH, pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée en analyse, et pour les analyses effectuées sur les produits synthétisés.
Merci à Julien PETRIGNET pour m'avoir permis d'exploiter certains de ses résultats.

Je remercie également tous les membres non permanents du groupe, provenant de la « Terre du Milieu » ou d'ailleurs : David, Frédo, Mireia, Philloups, Rafik, les anciens et nouveaux DEA, anciens et nouveaux thésards, et stagiaires de la « Terre du milieu » (Anthony, Jie, Loïc) pour leur bonne humeur au quotidien.

Sommaire

Introduction générale 1

Chapitre I : 5

Etude de la métallation du 7-azaindole et de la pyrazine Recherche de nouveaux agents de métallation à fort rapport Basicité / Nucléophilie 5

***I.* Etude de la métallation du 7-azaindole par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 5**

I.1- Introduction et rappels sur la réactivité des indoles et 7-azaindoles 5

I.2- Essais de métallation du 7-azaindole par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 13

I.2-A) Choix du système basique 13

I.2-B) Etude de la réactivité du 7-azaindole en présence de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 16

I.2-C) Lithiation du 7-azaindole protégé 20

I.3- Conclusion 23

***II.* Etude de la métallation de la pyrazine par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 24**

II.1- Introduction et rappels de réactivité de la pyrazine 24

II.2- Essais de métallation de la pyrazine par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 27

II.3- Conclusion 29

***III.* Recherche de nouveaux systèmes superbasiques 29**

III.1- Introduction. 29

III.2- Comparaison des bases [*s*-BuLi / LiDMAE] et [*t*-BuLi / LiDMAE] avec la base [*n*-BuLi / LiDMAE] 31

III.3- Préparation et réactivité des bases [LDA / LiDMAE] et [LTMP / LiDMAE]. 30

III.4- Réactivité du 7-azaindole et de la pyrazine vis-à-vis de bases silylées ou lithiomagnésiennes 33

III.4-A) Essai de métallation par [TMS-CH_2Li / LiDMAE] 33

III.4-B) Essai de métallation par [TMP-MgCl.LiCl] et [DIA-MgCl.LiCl] 35

***IV.* Conclusion 36**

Chapitre II : Nouvelles synthèses de polyhétérocycles azotés 37

***I.* Synthèse de pyrano- et oxépino[3,2-*b*]pyridines 37**

I.1- Introduction 37

I.2- Synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine à partir de 3-chloropyridine. 41

I.2-A) Etude et applications de la condensation sur la 3-chloropyridine d'aldéhydes non énolisables. 42

I.2-B) Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation d'aldéhydes énolisables 55

I.2-C) Essais de synthèse de pyranopyridine 59

Sommaire

I.3- Deuxième stratégie de synthèse : Synthèse des pyrano[3,2-*b*]pyridine *via* une réaction de métathèse des oléfines. 64
I.3-A) Schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine 68
I.3-B) Recherche des conditions optimales de métathèse..... 69
I.3-C) Essais de réarrangements selon Claisen..... 70
I.3-D) Application de la méthode RCM à la synthèse d'oxépino[3,2-*b*]pyridine. 72
***II.* Synthèse de polyhétérocycles à motif thiénopyridine..... 76**
II.1- Introduction 76
II.2- Etude de la métallation de la 3-méthylthiopyridine 61 par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] 84
II.2-A) Essais de métallation à -45°C 85
II.2-B) Essais de métallation à -80°C 87
II.2-C) Essais de métallation à -95°C 90
II.3- Extension de la méthode à la condensation de divers électrophiles. 92
II.4- Formation de thiéno[3,2-*b*]pyridines 94
II.5- Conclusion 96

Conclusion générale 98

Partie Expérimentale 100

***I.* Méthodes générales 100**
***II.* Matériel et solvants 100**
***III.* Chapitre I 101**
III.1- Méthode de calcul des charges de Hückel sur le 7-azaindole 101
III.2- Synthèse du *N*-méthyl-2-méthylthio-7-azaindole (8)..... 102
III.3- Synthèse de la 2-triméthylsilylpyrazine (11) 103
III.4- Courbe d'étalonnage des 3-chloropyridine, 2-bromo-3-chloropyridine, 4-bromo-3-chloropyridine par chromatographie en phase gazeuse. 103
III.4-A) Etalonnage 103
III.4-B) Essais de métallation de la 3-chloropyridine par [*n*-BuLi / LiDMAE], [*s*-BuLi / LiDMAE], [*t*-BuLi / LiDMAE]. 104
III.4-C) Essais de métallation de la 3-chloropyridine par [LDA / LiDMAE] et [LTMP / LiDMAE]. 105
***IV.* Chapitre II 106**
IV.1- Méthode générale de préparation des composés 20 à 28 106
IV.1-A) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-phénylméthanol (20) 106
IV.1-B) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)prop-2-én-1-ol (21)..... 107
IV.1-C) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (22)..... 108

Sommaire

IV.1-D) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthylbut-2-én-1-ol (23) 109
IV.1-E) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(2-méthoxyphényl)méthanol (24) 110
IV.1-F) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(3-méthoxyphényl)méthanol (25) 111
IV.1-G) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-méthoxyphényl)méthanol (26) 112
IV.1-H) Synthèse du 1-(2-bromophényl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)méthanol (27) 113
IV.1-I) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-*N,N'*-diméthylaminophényl)méthanol (28) 114
IV.2- Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (32) 115
IV.3- Préparation des aldéhydes fonctionnalisés 116
IV.3-A) Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propan-1-ol (33) 116
IV.3-B) Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxypropyle (34) 117
IV.3-C) Synthèse du 3-benzoxypropan-1-ol (35) 118
IV.3-D) Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propanal (36) 118
IV.3-E) Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-oxopropyle (37) 119
IV.3-F) Synthèse du 3-benzoxypropanal (38) 120
IV.4- Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (39) 121
IV.5- Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxy-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (40) 122
IV.6- Synthèse du 3-benzyloxy-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (41) 123
IV.7- Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (42) 124
IV.8- Synthèse du 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl) propan-1-ol (43) 125
IV.9- Synthèse de la 3-chloro-2-(méthoxyméthoxyprop-2-én-1-yl)pyridine (46) 126
IV.10- Synthèse du 3-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthoxyméthoxypropane-1,2-diol (47) 127
IV.11- Synthèse de la 3-chloro-2-méthoxyméthoxyméthylpyridine (48) 128
IV.12- Synthèse de la 3-hydroxy-2-vinylpyridine (51) 128
IV.13- Synthèse de la 3-allyloxy-2-vinylpyridine (52) 129
IV.14- Synthèse de la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine (53) 130
IV.15- Synthèse de la 3-hydroxy-2-allylpyridine (57) 131
IV.16- Synthèse de la 2-allyl-3-allyloxypyridine (58) 131
IV.17- Synthèse de la 3-allyloxy-2-propén-1-ylpyridine (58') 132
IV.18- Synthèse de la 3-but-3-énYloxy-2-vinylpyridine (60) 133
IV.19- Synthèse de 2,3*H*-oxépino[3,2-*b*]pyridine (56) 134
IV.20- Synthèse de la 3-méthylthiopyridine (61) 135
IV.21- Procédure générale pour la fonctionnalisation en *C*-2 et *C*-6 de la 3-méthylthiopyridine (61) 135
IV.21-A) Synthèse des 2-bromo-3-méthylthiopyridine (63a) et 6-bromo-3-méthylthiopyridine (63b) 136
IV.21-B) Synthèse des 2-chloro-3-méthylthiopyridine (64a) et 6-chloro-3-méthylthiopyridine (64b) 137
IV.21-C) Synthèse des 3-méthylthio-2-phénylthiopyridine (65a) et 3-méthylthio-6-phénylthiopyridine (65b) 138

Sommaire

IV.21-D) Synthèse des (3-méthylthiopyridin-2-yl)phénylméthanol (68a) et (3-méthylthiopyridin-6-yl)phénylméthanol (68b) 139
IV.22- Procédure pour la deutération en *C*-2 et *C*-6 de la 3-méthylthiopyridine (61) 141
IV.23- Procédure pour la synthèse des 2-(1-alcynyl)-3-méthylthiopyridines (69 et 70) catalysées au palladium (couplage de Sonogashira) 141
IV.23-A) Synthèse de la 2-(2-triméthylsilyléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (69) 142
IV.23-B) Synthèse de la 2-(2-phényléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (70) 143
IV.24- Procédure de synthèse par iodo- ou bromocyclisations 144
IV.24-A) Synthèse de la 3-iodo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (71) 144
IV.24-B) Synthèse de la 3-bromo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (72) 145
IV.24-C) Synthèse de la 3-iodo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (73) 146
IV.24-D) Synthèse de la 3-bromo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (74) 147

Table alphabétique des abréviations :

ADMA : Acétoaldéhyde diméthyl acétal

Bn : Benzyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

DMAE : (Diméthylamino)éthanol

DMDS : Diméthyldisulfure.

DMF : Diméthylformamide.

DMSO : Diméthylsulfoxyde

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HMPT : Hexaméthylphosphotriamide.

LDA : Di*iso*propylamidure de lithium

LTMP : Tétraméthylpipéridyllithium

Me : Méthyle

NBS : *N*-Bromosuccinimide

Ph : Phényle

RCM : Ring closing metathesis

RMN : Résonance magnétique nucléaire

TA : Température ambiante

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Tétraméthylsilane

TIPS : Tri*iso*propylsilyle

Introduction générale

L'objectif principal de recherche de notre groupe est la mise au point d'outils pour la synthèse organique. Ces études portent principalement sur l'élaboration de nouvelles méthodes de lithiations sélectives (systèmes basiques modifiés) et sur la catalyse organométallique (nickel et palladium). Depuis quelques années, l'équipe a, de plus, choisi de valoriser et d'approfondir l'étude de ses outils de synthèse en les intégrant dans de nouvelles thématiques telles que la synthèse de matériaux moléculaires[1] et de nouveaux ligands pour la catalyse asymétrique,[2] la chimie sur support[3] ou encore la chimie des hétérocycles azotés.[4]

L'apport de la chimie hétérocyclique dans de multiples domaines est incontestable. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels tels que les acides nucléiques, les alcaloïdes comme la nicotine ou la caféine, ou encore les phéromones,[5] particulièrement importantes dans la chimie des arômes et des parfums[6] (Coumarine, Galbazine®, Tropional®, Magnolan®…) (**Figure 1**).

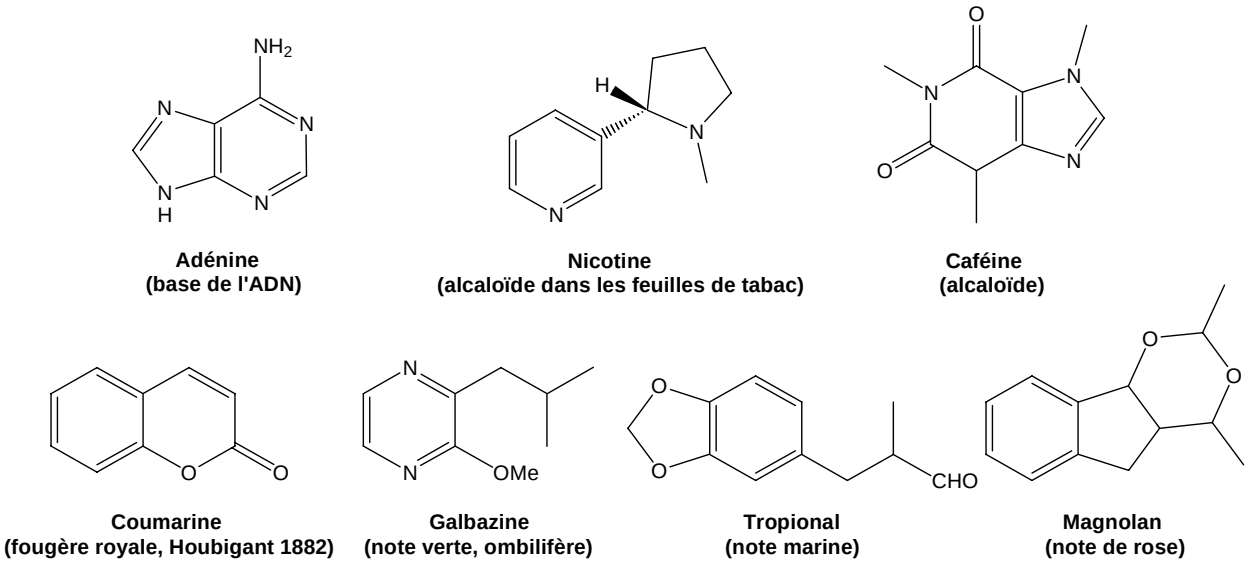


Figure 1

[1] (a) Desmarets, C. ; Schneider, R.; Fort, Y.; Walcarius, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *2*, 1844 ;
(b) Dailly, A.; Schneider, R.; Billaud, D.; Fort, Y.; Willmann, P. *Electrochimica Acta.* **2002**, *47*, 4207 ;
(c) Desmarets, C.; Schneider, R.; Fort, Y.; Walcarius, A. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 278.
[2] Fort, Y. ; Gros, P. ; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2631.
[3] Louërat, F. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5613.
[4] Par exemple Choppin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803.
[5] Fernandez, X.; Kerverdo, S.; Dunach, E.; Lizzani-Cuvelier, L. *Actualité Chimique* **2002**, *4*, 4.
[6] Kraft, P. ; Bajgrowicz, J. A. ; Denis, C.; Frater, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980.

L'industrie chimique a également puisé dans la chimie hétérocyclique. Les hétérocycles synthétiques sont largement utilisés dans les herbicides, fongicides, pesticides[7] ou colorants.[8] Quelques exemples de ces hétérocycles de synthèse et leur rôle sont reportés ci-dessous (**Figure 2**).

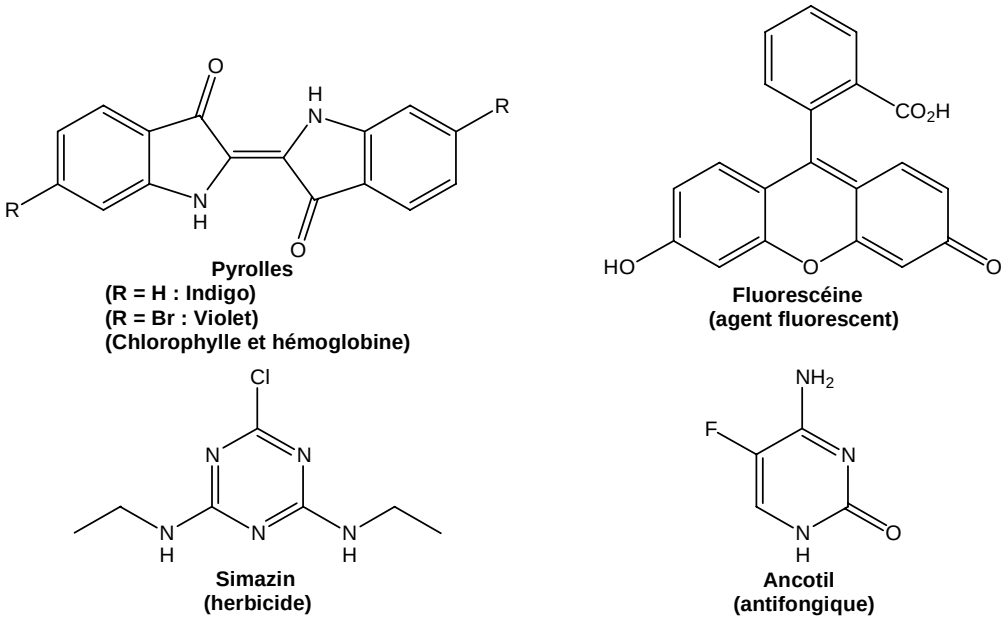


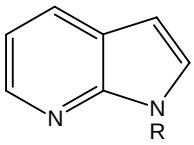
Figure 2

La chimie des médicaments représente une très large part des hétérocycles de synthèse tant au niveau de l'imagerie médicale[9] si l'on considère les hétérocycles possèdant un atome radioactif, que bien-sûr la mise sur le marché de composés d'activité biologique confirmés (antibiotiques, antiviraux, antidépresseurs, antitenseurs, anticancéreux, etc.).[10] La plupart de ces composés ont fait l'objet de nombreux dépôts de brevets tant au niveau synthèse qu'activité biologique.

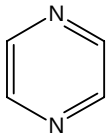
[7] Par exemple : Fournier, J. *Actualité Chimique* **2006**, *298*, 43.
[8] Par exemple : (a) Cao, H.; Chang, V.; Hernandez, R.; Heagy, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4929 ; (b) Mustafa, A.; Hishmat, O. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2225.
[9] Meunier, J.-P.; Schorsch, G.; Zimmermann, R. *Actualité Chimique* **2003**, *11*, 49
[10] Par exemple : (a) Kummar, S. ; Kinders, R. ; Rubinstein, L. ; Parchment, R. E. ; Murgo, A. J. ; Collins, J. ; Pickeral, O. ; Low, J. ; Steinberg, S. M. ; Gutierrez, M. ; Yang, S. ; Helman, L. ; Wiltrout, R. ; Tomaszewski, J. E. ; Doroshow, J. H. *Nature* **2007**, *7*, 131 ; (b) McDevitt, C. A. ; Callaghan, R. *Pharm. Thera.* **2007**, *113*, 429 ; (c) Leroux, V. ; Gresh, N. ; Liu W.-Q. ; Garbay, C. ; Maigret, B. *J. Mol. Struc. Theochem* **2007**, *806*, 51 ; (d) Raboisson, P. ; DesJarlais, R. L. ; Reed, R. ; Lattanze, J. ; Chaikin, M. ; Manthey, C. L. ; Tomczuk, B. E. ; Marugan, J. J. *Eur. J. Med. Chem* **2007**, *42*, 334 ; (e) McGinley, P. L. ; Koh, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3822 ; (f) Li, S.-X. ; Tong, Y.-P. ; Xie, X.-C. ; Wang, Q.-H. ; Zhou, H.-N. ; Han, Y. ; Zhang, Z.-Y. ; Gao, W. ; Li, S.-G. ; Zhang, X. C. ; Bi, R.-C. *J. Mol. Biol.* **2007**, *366*, 1603.

Parmi les hétérocycles à activité biologique, la pyridine et ses dérivés ont fait l'objet de nombreuses études concernant leurs différentes actions au niveau des récepteurs hormonaux ou neurotransmetteurs, ces derniers pouvant être mis en cause dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson[11] ou bien encore la maladie d'Alzheimer.[12]

Combinant les acquis de notre équipe concernant la fonctionnalisation régiosélective de dérivés pyridiniques simples comme les chloro-, fluoro-, méthoxypyridines[13] et l'intérêt croissant porté aux synthons hétérocycliques, le premier objectif de ce travail de thèse est l'étude de la métallation de substrats polyazotés pour permettre la préparation pharmacophores potentiels. Le but est de repousser les limites d'application de ces méthodes de fonctionnalisation par métallation et ce, afin de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité des agents de lithiation en présence de plusieurs hétéroatomes. Les substrats choisis pour réaliser ces travaux sont le ***7-azaindole*** qui peut être considéré comme représentatif de composés à deux atomes d'azote voisins avec un fort potentiel complexant et présentant de nombreux sites de fonctionnalisation potentielle, et la ***pyrazine*** qui se caractérise quant à elle par une électrophilie exacerbée, souvent rencontrée en chimie hétérocyclique, qui limite le champ des dérivations possibles (**Figure 3**). Cette étude sera décrite dans la première partie de ce mémoire.



7-azaindole



pyrazine

Figure 3

La deuxième partie de notre travail a concerné la mise au point de nouvelles voies d'accès à des polyhétérocycles tels que les thiéno-, pyrano-, et oxépinopyridines (**Figure 4**). Ces squelettes peuvent conduire à la synthèse de molécules susceptibles de présenter une activité

[11] Par exemple : (a) Amr, A. E.; Sayed, H. H.; Abdulla, M. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 433 ;
(b) Guandalini, L.; Dei, S.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E.; Varani, K. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 96.
[12] Par exemple : (a) Zeng, F.; Southerland, J. A.; Voll, R. J.; Votaw, J. R.; Williams, L.; Ciliax, B. J.; Levey, A. I.; Goodman, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3015 ;
(b) Kapkova, P.; Alptuezuen, V.; Frey, P.; Erciyas, E.; Holzgrabe, U. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 472.
[13] Par exemple : (a) Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 603 ;
(b) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375 (Microreview).

pharmacologique potentielle. Notre but est d'atteindre la synthèse rapide et efficace des molécules cibles fonctionnalisées ou fonctionnalisables en développant des méthodes originales faisant appel non seulement aux bases complexes unimétalliques du laboratoire mais également à la chimie organométallique de transition (couplages, métathèse…). Ces travaux seront décrits dans la seconde partie de ce mémoire.

n = 0 Pyrano[3,2-*b*]pyridine
n = 1 Oxépino[3,2-*b*]pyridine

Thiéno[3,2-*b*]pyridine

Figure 4

Chapitre I :

Etude de la métallation du 7-azaindole et de la pyrazine

Recherche de nouveaux agents de métallation à fort rapport Basicité / Nucléophilie

I. Etude de la métallation du 7-azaindole par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

I.1- Introduction et rappels sur la réactivité des indoles et 7-azaindoles

Les indoles sont des molécules très étudiées et un nombre considérable de publications ont vu le jour tant au niveau synthétique proprement dit que pour leurs propriétés biologiques. On peut citer par exemple les dérivés de la mélatonine (**Figure 5**). Cette molécule, synthétisée la nuit par la glande pinéale, est issue du tryptophane *via* l'acétylation de la sérotonine et joue un rôle essentiel dans le rythme veille/sommeil, telle une horloge interne.[14] La mélatonine exercerait par ailleurs des effets inhibiteurs de croissance des tumeurs cancéreuses.[15]

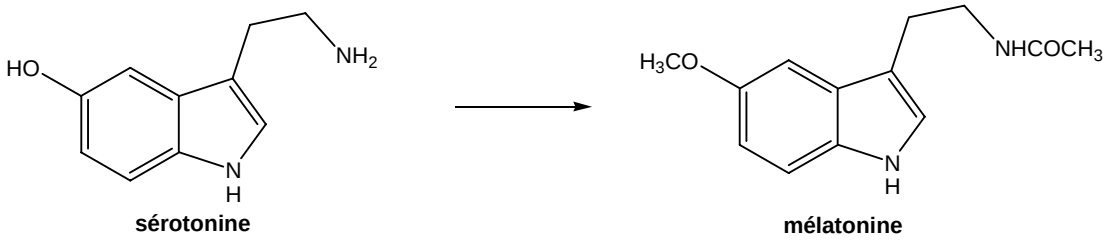


Figure 5

De nombreux travaux ont mis en évidence que l'insertion du synthon indolique dans des structures plus complexes permet de leur conférer ou d'en augmenter l'activité biologique potentielle. Par exemple, conjugués à des analogues de pyrrolobenzodiazépines, les indoles augmentent l'aspect antitumoral et anticancéreux de celles-ci.[16] Le même phénomène se rencontre avec le Celliptium®,[17] une Ellipticine, ou la Brassinine,[18] dont le bras dithiocarbamate se lie à la cible immunosuppressive cancéreuse désirée (**Figure 6**).

[14] Reiter, R. J. *Endocrinol. Rev.* **1991**, *12*, 151.
[15] Lissoni, P.; Paolorossi, F.; Tancini, G.; Ardizzoia, A. ; Barni, S. ; Brivio, F. ; Maestroni, G. J. M. ; Chilelli, M. *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 1466.
[16] Wang, J.-J. ; Shen, Y.-K. ; Hu, W.-P.; Hsieh, M.-C.; Lin, F.-L.; Hsu, M.-K.; Hsu, M.-H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1442.
[17] (a) Larue, L.; Rivalle, C.; Muzard, G.; Paoletti, C. ; Bisagni, E. ; Paoletti, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1951;
(b) Lu, X.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5412.
[18] Gaspari, P.; Banerjee, T.; Malachowski, W. P.; Muller, A. J.; Prendergast, G. C.; DuHadaway, J.; Benett, S.; Donovan, A. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 684.

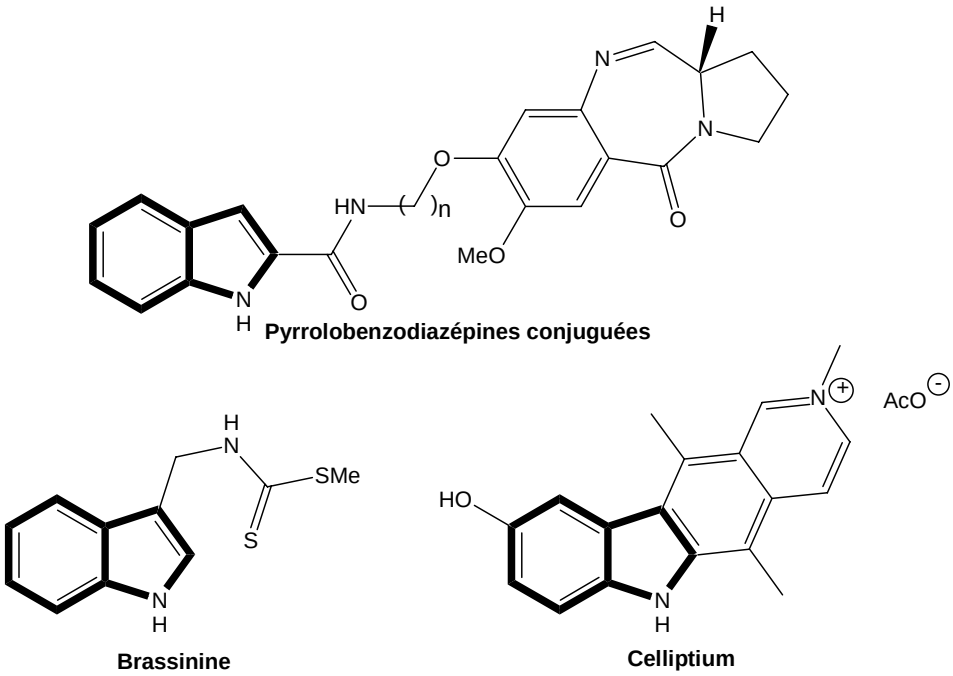


Figure 6

Les 4-, 5-, 6- et 7-azaindoles présentent un intérêt synthétique considérable en tant qu'isostères de l'indole et sont issus de la fusion de cycles pyrrolique et pyridinique et donc caractérisés par les différentes positions relatives des 2 atomes d'azote (**Figure 7**).

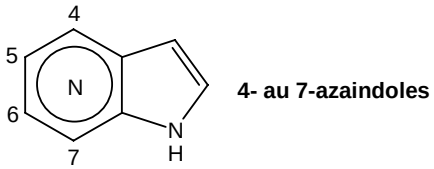


Figure 7

Le 7-azaindole[19] est plus rarement présent dans les structures naturelles que son isostère carboné. On peut citer par exemple les Variolins B et D, isolées de *Kirkpatrickia varialosa*, ces alcaloïdes seraient actifs contre les cellules P388 de la leucémie murine[20] (**Figure 8**).

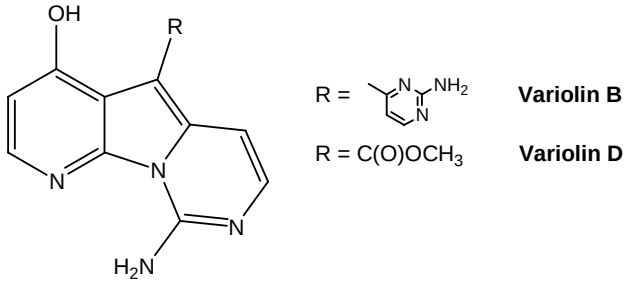


Figure 8

[19] Popowycz, F. ; Routier, S. ; Joseph, B. ; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1031.
[20] (a) Revue : Mérour, J.-Y.; Joseph, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471;
(b) Perry, N. B. ; Ettouatti, L. ; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Parkin, S.; Hope, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987;
(c) Trimurtulu, G. ; Faulkner, D. J. ; Perry, N. B. ; Ettouatti, L. ; Litaudon, M. ; Blunt, J. W. ; Munro, M. H. G. ; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993.

En 1999, Curtis et coll. ont proposé une synthèse de L-745,870,[21] antagoniste du récepteur D_4, sous type du récepteur dopaminergique D_2, partiellement responsable des manifestations schizophréniques. Des molécules plus complexes, telles que les 7-azaindolocarbazoles, ont été testées pour leur activité anticancéreuse ciblant un certain nombre de kinases ou de topoisomérases,[22] enzymes responsables de la cassure transitoire d'un ou des deux brins d'ADN (**Figure 9**).

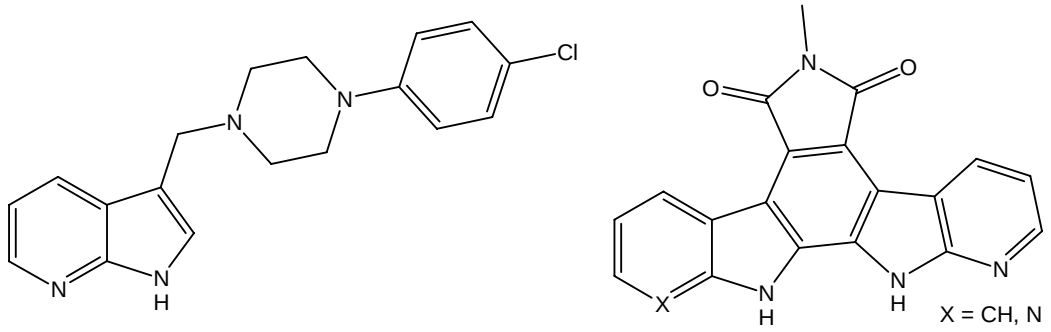


Figure 9

Il est a noter que si le 7-azaindole, ou 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, est disponible commercialement, en revanche peu de dérivés fonctionnels le sont. La synthèse de ces composés doit donc être envisagée soit par construction de l'un des deux cycles portant la fonctionnalité souhaitée, soit par fonctionnalisations directes de l'azaindole lui-même.

Si l'on s'intéresse à la synthèse proprement dite du 7-azaindole, deux voies de construction du squelette peuvent être envisagées : i) formation du noyau pyrrole (A) (**Schéma 1**, Voie A) ;

ii) formation du noyau pyridine (B) (**Schéma 1**, Voie B).

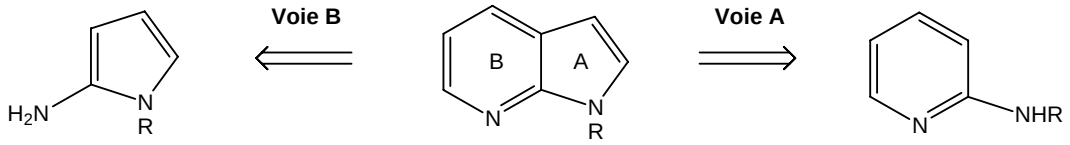


Schéma 1

De très nombreuses voies de synthèses sont encore actuellement explorées pour la préparation d'indoles fonctionnels.[23] Les synthèses plus classiquement mises en œuvre pour la

[21] Curtis, N. R. ; Kulagowski, J. J. ; Leeson, P. D. ; Ridgill, M. P.; Emms, F.; Freedman, S. B.; Patel, S.; Patel, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 585.

[22] (a) Routier, S. ; Ayerbe, N. ; Mérour, J.-Y. ; Coudert, G. ; Bailly, C. ; Pierré, A. ; Pfeiffer, B. ; Caignard, D.-H. ; Renard, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6621 ;
(b) Anizon, F. ; Pfeiffer, B. ; Prudhomme, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 433.

[23] Par exemple : (a) Lakhdar, S. ; Westermaier, M. ; Terrier, F. ; Goumont, R. ; Boubaker, T. ; Ofial, A. R. ; Mayr, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088 ; (b) Zhang, Y. ; Donahue, J. P. ; Li C.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627 ; (c) Lee, K. L. ; Foley, M. A. ; Chen, L. ; Behnke, M. L. ; Lovering, F. E. ; Kirincich, S. J. ; Wang, W. ; Shim, J. ;

préparation des indoles ont été les séquences de Fischer ou de Madelung.[24] Il était donc tentant de les utiliser pour la synthèse du 7-azaindole et de ses dérivés fonctionnels.

La formation de l'indole par la méthode de Fischer est réalisée par chauffage ou catalyse en milieu acide de phénylhydrazones (**Schéma 2**).

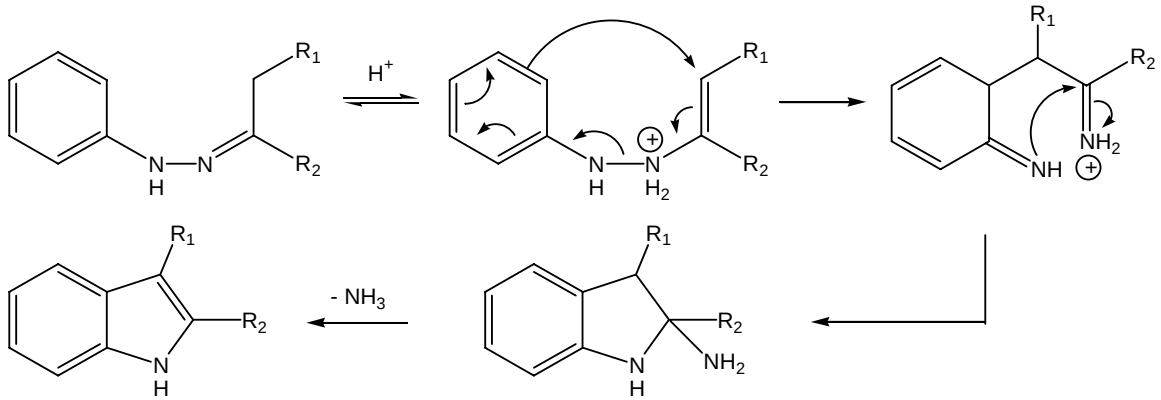


Schéma 2

Appliquée aux 2-pyridinylhydrazones, la cyclisation de Fischer donne de faibles rendements lors des synthèses de 7-azaindoles fonctionnels. Les études menées pour optimiser les conditions de réaction[25] ont abouti aux résultats suivants :

i. les rendements dépendent de la nature et de la fonctionnalisation de l'hydrazine initiale et du catalyseur employé,
ii. les substituants sur la pyridine jouent un rôle important. Ainsi, les groupements électrodonneurs favorisent la réaction.

En série indolique, la séquence de Madelung met en jeu des dérivés de la 2-méthylaniline qui sont cyclisés en milieu basique (**Schéma 3**).

Tam, S. ; Shen, M. W. H. ; Khor, S. ; Xu, X. ; Goodwin, D. G. ; Ramarao, M. K. ; Nickerson-Nutter, C. ; Donahue, F. ; Ku, M. S. ; Clark, J. D. ; McKew J. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380.

[24] (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New-York – London **1970** ;
(b) Gribble, G. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145.

[25] Yakhontov, L. N. ; Prokopov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 428.

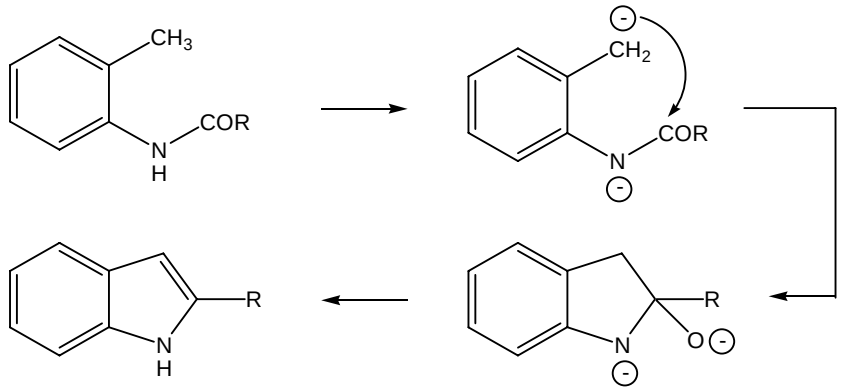


Schéma 3

En série 7-azaindolique, l'utilisation de la méthode de Madelung modifiée en milieu basique permet d'obtenir le cycle 7-azaindolique[26] substitué ou non en position 2 ou 6 (**Schéma 4**).

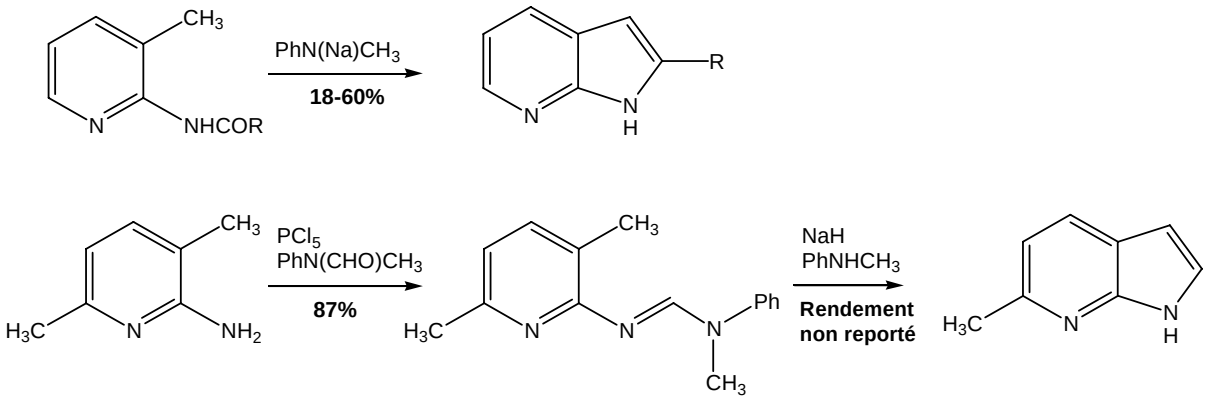


Schéma 4

Le noyau pyrrole constitue un squelette de choix pour la synthèse de 7-azaindoles permettant la formation de composés substitués à la fois sur le noyau pyrrole et sur la partie pyridine, cependant les rendements observés sont modérés. Wibberley[27a] ou Quéguiner[23b] reportent la synthèse de divers 7-azaindoles à partir de 2-aminopyrroles. Les rendements globaux demeurent moyens. (**Schéma 5**).

[26] Lorenz, R. R. ; Tullar, B. F. ; Koelsch, C. F.; Archer, S. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2531.
[27] Par exemple : (a) Brodrick, A. ; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1910 ;
(b) Levacher, V.; Leroy, C.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Quéguiner, G. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2697.

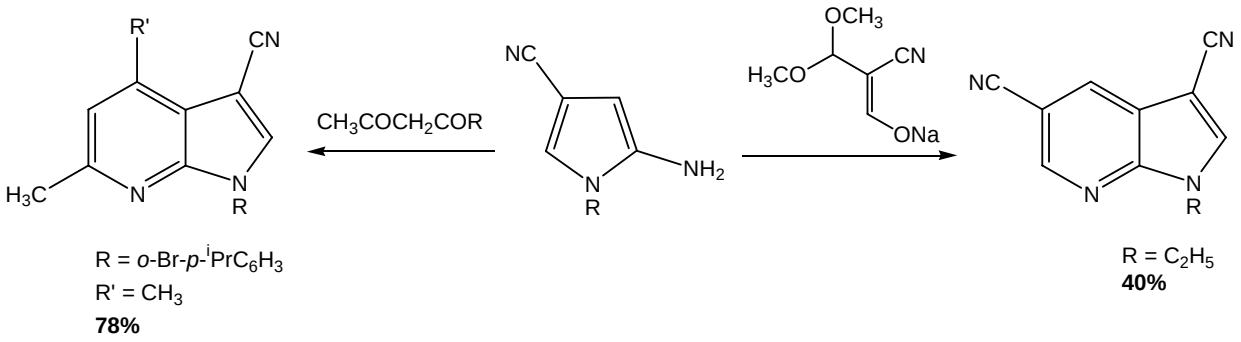


Schéma 5

Comme évoqué précédemment, une seconde voie de préparation d'azaindoles substitués peut être envisagée par fonctionnalisation directe du 7-azaindole, une voie beaucoup plus intéressante si elle peut être contrôlée en terme de régiosélectivité.

Dans ce contexte, la réactivité de l'azaindole a été largement étudiée au niveau des fonctionnalisations du cycle pyrrole en *C*-2, *C*-3 et bien entendu au niveau de l'azote NH libre (**Figure 10**).

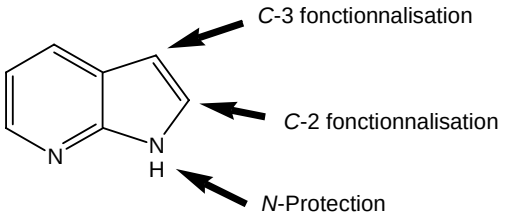


Figure 10

Il est aisé de *N*-alkyler ou de protéger de façon irréversible le 7-azaindole[28] en milieu basique et en présence de solvant aprotique polaire (**Schéma 6**).

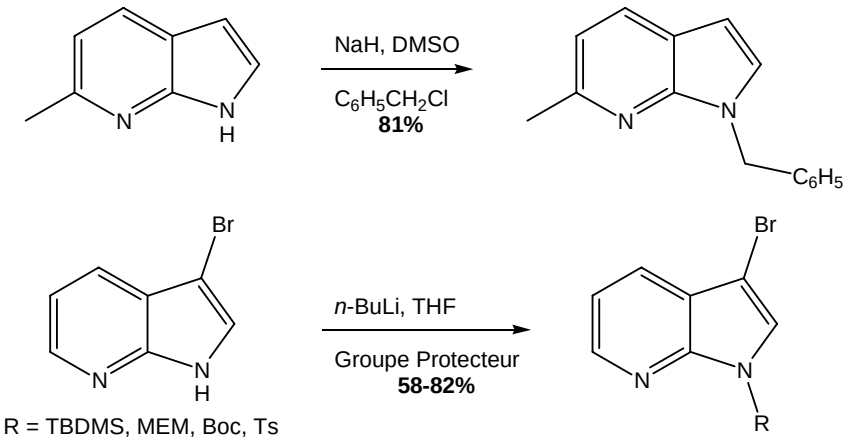


Schéma 6

[28] (a) Veeraraghavan, S. ; Popp, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 909;
(b) Alvarez, M.; Fernandez, D.; Joule, J. A. *Synthesis* **1999**, 615.

Il est à noter que les réactions mettant en jeu le 3-bromo-7-azaindole avec le *n*-BuLi conduisent également à des dérivés fonctionnalisés *via* une séquence impliquant un échange halogène-métal (**Schéma 7**).[29]

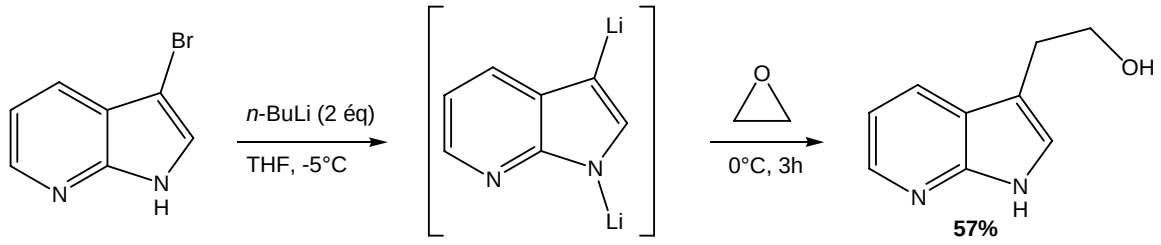
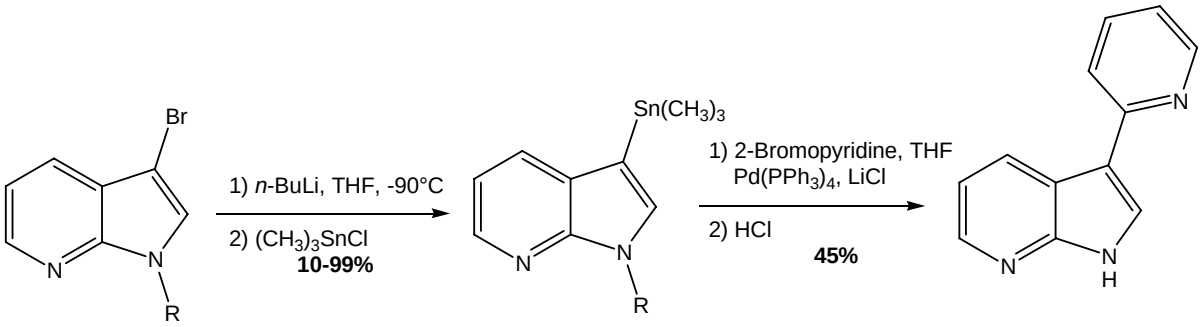


Schéma 7

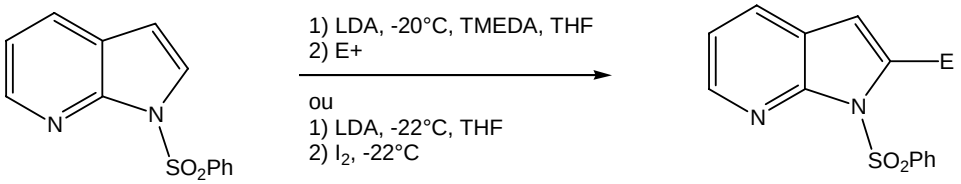
Par ces réactions d'échange, le 3-bromo-7-azaindole protégé peut être converti en dérivé stannylé permettant des couplages de Stille[30] ultérieurs pour conduire à différents dérivés arylés en position 3 (**Schéma 8**).



R = TBDMS, MEM, Boc, Ts

Schéma 8

Mérour et coll. ont reporté des lithiations régiosélectives directes du 7-azaindole protégé à l'aide de LDA.[31] Ces réactions permettent des *C*-2 fonctionnalisations par divers électrophiles pour former des 7-azaindoles 2-substitués et protégés (**Schéma 9**).



E = CHO (**33%**), CH_3 (**94%**), COOH (**60%**)
$SiMe_3$ (**69%**), $SnMe_3$ (**70%**), I (**83%**)

Schéma 9

[29] Galvez, C. ; Viladoms, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 421.
[30] Desarbre, E. ; Coudret, S. ; Meheust, C. ; Mérour, J. Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3637.
[31] Joseph, B. ; Da Costa, H. ; Mérour J. Y.; Léonce, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3189.

Très récemment, L'Heureux et coll. ont rapporté une méthode de fonctionnalisation du cycle pyridinique du 7-azaindole en position ortho- d'un groupement directeur[32] par voie organométallique (**Schéma 10**). Cette méthode originale permet l'accès à des dérivés *C*-6 fonctionnels sans passer par la construction du cycle.

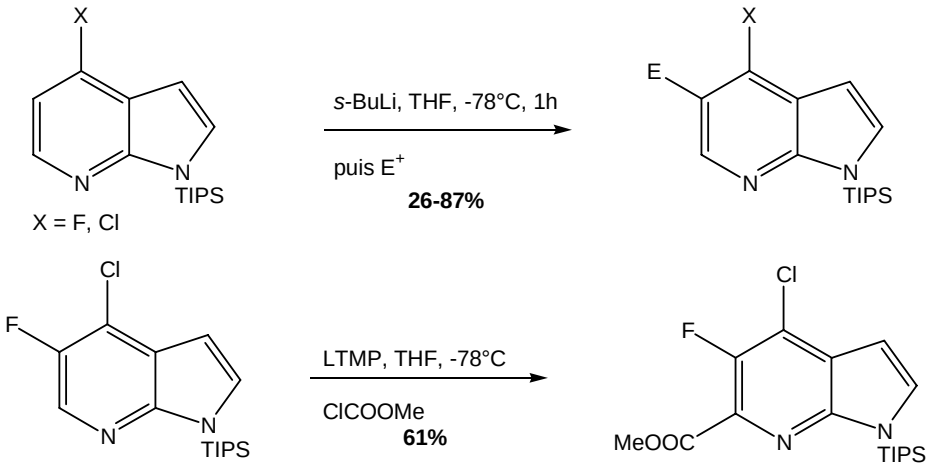


Schéma 10

Cette méthode, bien que très efficace, nécessite la préparation préalable d'un substrat dihalogéné dérivé du 7-azaindole, ce qui constitue l'inconvénient majeur de cette stratégie. En effet, la préparation de ce type de précurseur requiert une séquence synthétique longue (**Schéma 11**). [33]

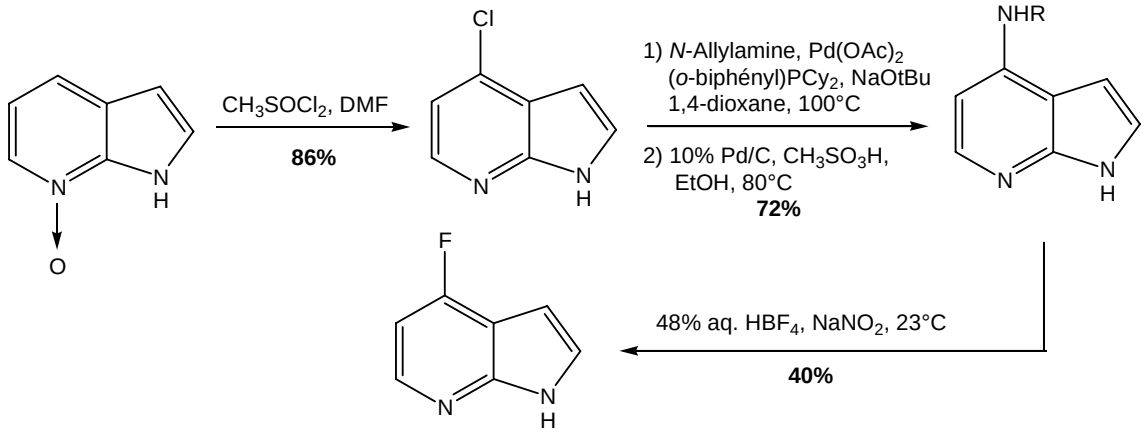


Schéma 11

Pour conclure, ces quelques exemples bibliographiques nous ont permis de mettre à jour les limitations de la synthèse des 7-azaindoles substitués et l'absence de méthodes générales et directes de fonctionnalisation directe du cycle pyridinique.

[32] L'Heureux, A. ; Thibault, C. ; Ruel, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2317.
[33] Thibault, C. ; L'Heureux, A. ; Bhide, R. S. ; Ruel, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5023.

Compte tenu de l'expertise de notre groupe dans la métallation de dérivés de la pyridine, nous avons décidé d'étudier la métallation directe du 7-azaindole par les systèmes basiques développés au laboratoire en espérant apporter de nouvelles solutions pour la fonctionnalisation de ce substrat.

I.2- Essais de métallation du 7-azaindole par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

I.2-A) Choix du système basique

La genèse de carbanions est une des réactions les plus utilisées en synthèse organique : elle constitue une étape clé pour la création de nombreuses liaisons C-C, C-N, C-Si, C-Sn… Parmi les dérivés basiques utilisés dès le début du siècle, on trouve les bases inorganiques telles que KOH, NaOH ou LiOH mais également les bases organiques telles que les alcoolates ou les amidures. Cependant, l'essor de la chimie organométallique polaire dû notamment aux travaux de Grignard[34] a conduit très rapidement à l'utilisation de bases dites à résidu organique telles que les bases lithiées. Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) en est certainement l'exemple le plus répandu.

Depuis les travaux de Morton (1955) et surtout ceux de Schlosser ou de Lochmann (1966), l'activation de ces bases à résidu organique est aussi un enjeu majeur en chimie anionique. C'est ainsi que des systèmes [*n*-BuLi-TMEDA] (TMEDA = tétraméthyléthylènediamine), [*n*-BuLi-*t*-BuOK], [*n*-BuLi-RONa] ont été développés et décrits dans la littérature. Cette activation avait initialement deux buts, le premier d'augmenter la réactivité pour obtenir l'arrachement de protons faiblement acides, le second de contrôler ou de moduler la sélectivité de déprotonation. Les résultats obtenus, bien qu'intéressants, dépendent cependant du couple *substrat-base* soit en terme de réactivité, soit en terme de sélectivité et il est souvent difficile de prévoir l'efficacité du système mis en jeu sans réaliser une étude systématique.

Cette activation ou modulation a aussi un autre objectif. Une espèce basique est aussi une espèce nucléophile. En effet, il existe un rapport Basicité/Nucléophilie (B/N) que l'on doit élever au maximum pour éviter toutes les réactions parallèles d'addition ou de substitution.

[34] Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual* **1994**, *Chap. 1*, 1, Wiley.

Dans les années 1955,[35] on commence à trouver dans la littérature des systèmes basiques complexes appelés « superbases » associant deux bases conduisant à une nouvelle entité polymoléculaire complexe possédant une basicité plus élevée que celle des bases constituantes. Les travaux actuels visent bien entendu à contrôler cette augmentation de basicité sans obtenir en parallèle une augmentation de nucléophilie.

De façon générale, il a été montré que ce rapport B/N dépend fortement de l'état d'agrégation du système basique. De nombreux auteurs ont ainsi rapporté que ces superbases peuvent s'agréger suivant trois degrés de complexation : les complexes « ate », le dimère et l'agrégat d'ordre supérieur (**Figure 11**).[36]

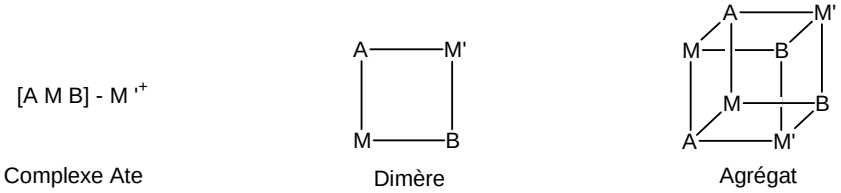
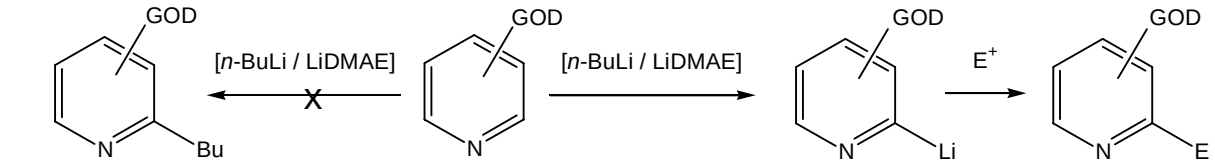


Figure 11

Si l'on s'intéresse aux travaux sur le *n*-BuLi, Lochmann a étudié la réactivité de nombreux systèmes type [RLi-ROLi] et est parvenu à la conclusion que les meilleures conditions pour obtenir un système basique efficace sont d'associer un alcoolate encombré à un organométallique linéaire. Selon Lochmann, les superbases monométalliques lithiées n'existent pas,[37] et bien que le rapport B/N soit modifié, l'activation par un alcoolate simple n'a que peu d'effet en terme de réactivité contrairement à ce qu'avait trouvé Schlosser par son fameux LICKOR ([*n*-BuLi / *t*-BuOK]).

Sans contredire totalement les travaux de Lochmann, notre groupe a montré qu'un nouveau système basique [*n*-BuLi / LiDMAE] (LiDMAE = $Me_2N(CH_2)_2OLi$) est particulièrement actif dans les réactions de métallation de dérivés pyridiniques et ce, en limitant fortement l'addition nucléophile de type Chichibabin sur ces substrats, tout en métallant sélectivement le carbone directement en α de l'azote pyridinique (**Schéma 12**).

[35] Morton, A. A.; Claff, C. E.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428.
[36] Choppin, S. *Thèse de Doctorat, Université de Nancy,* **2001**.
[37] Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *7*, 1115.



Addition de type Chichibabin

Schéma 12

La base unimétallique lithiée [*n*-BuLi / LiDMAE] est préparée simplement par addition de 2 équivalents de *n*-BuLi sur l'aminoalccol dans un solvant apolaire (*n*-hexane, toluène), peu complexant qui favorise l'agrégation de la base (**Schéma 13**). Il y a alors formation à la fois d'une base unimétallique de type Lochmann (RLi-ROLi) et d'une base activée de type [*n*-BuLi / TMEDA].

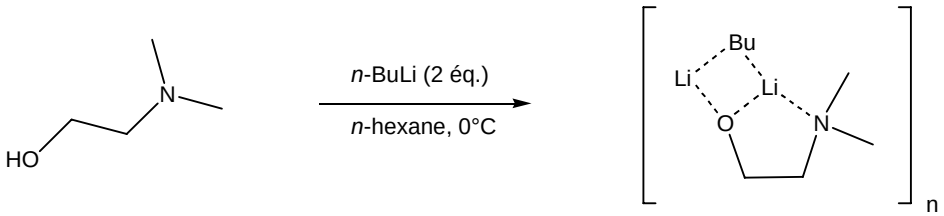


Schéma 13

Le système présenté ici est sous sa forme « ate », mais il est plus probable, qu'en réalité, la superbase existe sous forme d'agrégats tétra- ou hexamériques expliquant sa stabilité à température ambiante. L'addition du substrat pyridinique au milieu réactionnel conduit alors à la formation de nouveaux agrégats impliquant très probablement l'azote hétérocyclique (**Schéma 14**).

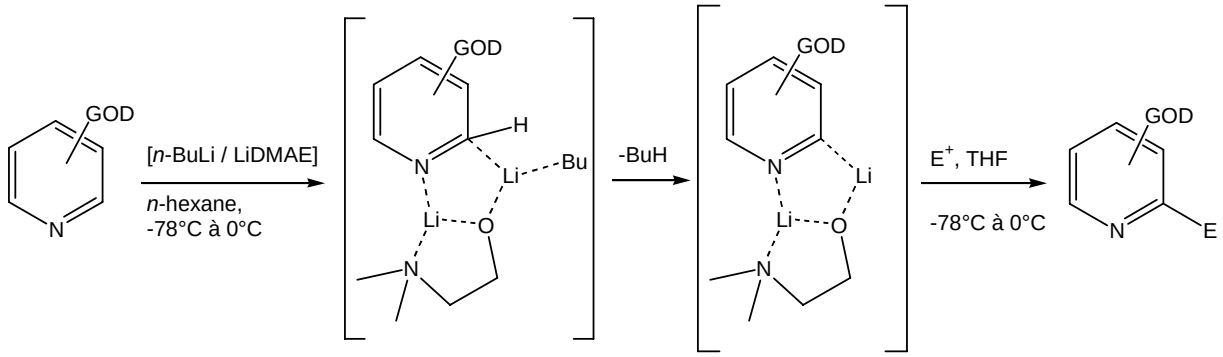


Schéma 14

Le complexe formé entre la superbase et l'azote pyridinique semble être le processus le plus favorable puisque même en présence de groupements directeurs en position *C*-2, *C*-3 et surtout *C*-4, la métallation qui suit est obtenue sélectivement en position α de l'azote.

On notera que la présence sur le cycle d'un Groupement Ortho-Directeur (GOD) en position *C*-3, notamment de type halogéné, oxygéné, azoté ou sulfuré, permet une augmentation considérable de la régiosélectivité par effet coopératif,[13,38] la réaction ayant toujours lieu en position *C*-2.

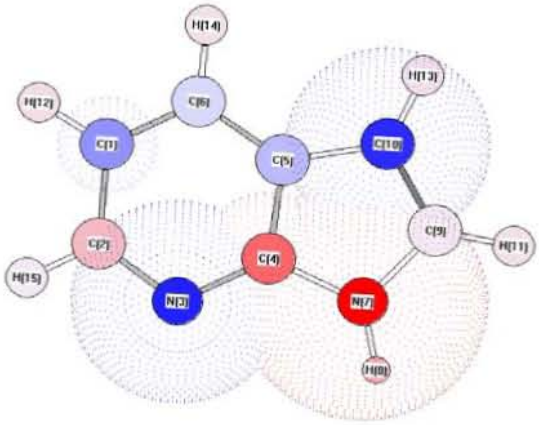
Nous nous sommes donc tout naturellement tournés vers ce système [*n*-BuLi / LiDMAE] pour tenter de réaliser la métallation directe du 7-azaindole.

I.2-B) Etude de la réactivité du 7-azaindole en présence de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

Nous avons tout d'abord envisagé de réaliser la lithiation du 7-azaindole en utilisant les conditions opératoires initialement décrites pour la 3-chloropyridine à savoir 3 équivalents de superbase à -80°C pendant 1 heure. Le piégeage du brut réactionnel est ensuite obtenu par addition de 3 équivalents de tétrabromométhane (CBr_4) dans le tétrahydrofurane (THF) à -80°C. Après agitation pendant 1 heure, la réaction est hydrolysée à -20°C par addition d'eau suivie d'une remontée à température ambiante. Dans ces conditions, le substrat est récupéré intégralement.

Avant d'aller plus en avant dans nos travaux, nous avons effectué quelques calculs de charges de Hückel sur notre substrat. Les résultats obtenus sont représentés sur la **Figure 12**.

[38] Sniekus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.



C(1) = -0.135	N(3) = -0.288	H(8) = 0.092
C(2) = 0.075	N(7) = 0.337	H(11) = 0.023
C(4) = 0.191		H(12) = 0.028
C(5) = -0.077		H(13) = 0.025
C(6) = -0.037		H(14) = 0.023
C(9) = 0.009		H(15) = 0.010
C(10) = -0.276		

Figure 12

Comme attendu, ces calculs nous montrent que la première réaction qui doit être obtenue est la métallation de l'azote indolique. Il est à noter que la formation de l'amidure correspondant entraîne une consommation non négligeable de la base. Par ailleurs, nous pouvions supposer la formation d'un agrégat mixte tel que celui représenté en **Figure 13**.

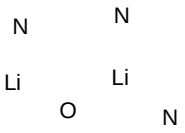
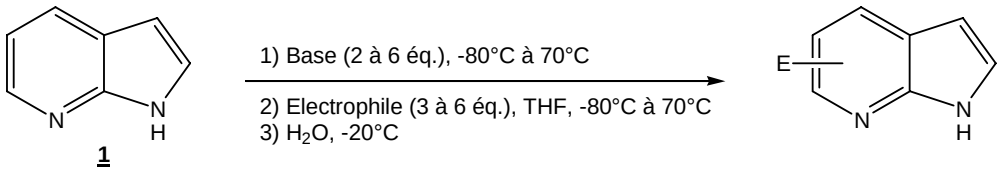


Figure 13

Cet agrégat mixte (ou un agrégat à plus haut poids moléculaire) ne peut pas être attaqué par le système basique [*n*-BuLi / LiDMAE] résiduel en raison de sa forte densité de charge négative.

Tableau 1 : Essais de métallation directe du 7-azaindole par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]



1

Essai	Base (éq.)[a]	Température de métallation (Temps)	Electrophile (éq.)[e]	Température d'addition (Temps)	Résultat
1	*n*-BuLi / LiDMAE (3)[b]	-80°C (1 h)	CBr_4 (3)	-80°C (1 h)	**1**[f]
2	*n*-BuLi (1) puis *n*-BuLi / LiDMAE (1/2)[c]	-50°C (1 h)	DMDS (3.5)	-30°C (2 h)	**1**[f]
3	*n*-BuLi (1) puis *n*-BuLi / LiDMAE (1/2)[c]	-50°C (3 h)	MeOD (3.5)	-30°C (1 h)	**1**[f]
4	*n*-BuLi (1) puis *n*-BuLi / LiDMAE (1/2)[c]	-50°C (3 h)	MeI (3.5)	-30°C (1 h)	**1**[f]
5	*n*-BuLi (1) puis *n*-BuLi / LiDMAE (1/4)[c]	-10°C (2 h)	DMDS (5.5)	-30°C (2 h)	**1**[f]
6	*n*-BuLi (6)[c]	-10°C (1 h)	MeI (6)	-10°C (1 h)	**1**[f]
7	*n*-BuLi (6)[c]	0°C (1 h)	MeI (6)	0°C (1 h)	**1**[f]
8	*n*-BuLi (6)[c]	TA (1 h)	MeI (6)	TA (1 h)	**1**[f]
9	*n*-BuLi / LiDMAE (6)[c]	70°C (3 h)	MeI (6)	70°C (1 h)	[g]
10	*n*-BuLi / LiDMAE (6)[c]	70°C (6 h)	Me_2SO_4 (6)	70°C (1 h)	[g]
11	*n*-BuLi / *t*-BuLi (1/1)[d]	-78°C (1 h)	DMDS (2.8)	-30°C (1 h)	**1**[f]

[a] Réactif en défaut : 7-azaindole, essais réalisés sur 1 mmol de substrat ;
[b] Réaction réalisée dans le *n*-hexane ;
[c] Réaction réalisée dans le toluène ;
[d] Réaction réalisée dans le THF ;
[e] L'électrophile est ajouté en solution dans le THF et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisé à -20°C par ajout de 20 mL d'eau ;
[f] 7-Azaindole récupéré inchangé ;
[g] Produits de dégradation observés par RMN ^{1}H.

Si ces hypothèses sont avérées, cela signifie que les constituants mêmes de la superbase ainsi que leur proportion sont modifiés. Or il a été montré que cette proportion doit être de 1/1 pour que la superbase fonctionne correctement.[39] Nous avons donc décidé d'utiliser un protocole modifié afin de prévenir la consommation prématurée du système basique.

Dans ce protocole, 1 équivalent de *n*-BuLi est mis en réaction avec le 7-azaindole avant que la superbase ne soit introduite dans le milieu réactionnel. On notera que le *n*-hexane,

[39] Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3071.

habituellement utilisé, est remplacé par le toluène en raison de l'insolubilité observée du mélange [substrat / *n*-BuLi] et que l'ensemble du processus est réalisé à -50°C.

Comme on peut le constater à l'examen des essais 2 à 5 (**Tableau 1**), la variation de protocole effectuée ne permet pas d'observer la fonctionnalisation (*via* métallation) du 7-azaindole. Un essai réalisé avec un mélange [*n*-BuLi / *t*-BuLi] selon le même protocole ne donne pas de meilleur résultat (**Tableau 1,** essai 11).

Un des points surprenants de ces essais est que nous n'observons jamais de produit de fonctionnalisation sur l'azote indolique *via* une métallation organolithiée (**Tableau 1**, essais 6 à 8). Cette absence de *N*-fonctionnalisation pourrait être expliquée par l'instabilité des produits *N*-bromés ou *N*-silylés, mais semble difficile à interpréter pour le dérivé méthylé. On notera que dans des conditions plus dures (70°C, **Tableau 1**, essais 9 et 10) seule une dégradation du substrat a été observée.

La seconde hypothèse que nous pouvons formuler pour tenter d'expliquer l'absence de réactivité du 7-azaindole dans ces conditions de métallation est la formation de dimères lithiés stables même en présence d'électrophile. Cette hypothèse est étayée par les travaux récents de Kempe et coll. sur des aminopyridines.[40] Ce groupe a en effet montré que la déprotonation d'aminopyridines par le *n*-BuLi dans l'éther conduirait à la formation d'un cristal incolore. L'analyse de ce solide par rayons X révèle la présence d'une espèce lithiée tricoordinée **2** (**Figure 14**).

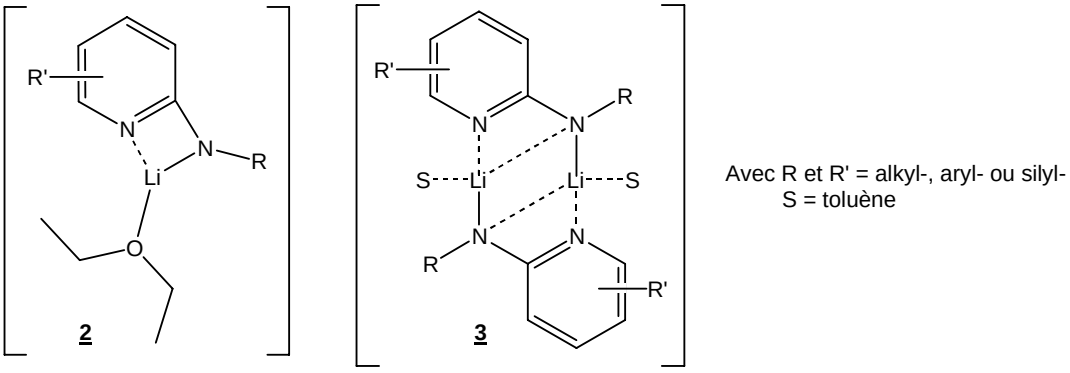
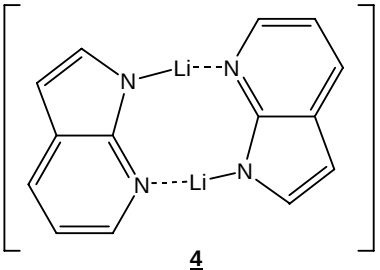


Figure 14

Cette espèce dimérise dans le toluène pour conduire à l'agrégat **3**. Malheureusement, aucune étude de réactivité vis-à-vis d'un électrophile n'est reportée dans les travaux de Kempe.

[40] Scott, N. M. ; Schareina, T. ; Tok, O. ; Kempe, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3297.

Sur la base de ces travaux, et compte tenu que nos réactions de lithiation ont lieu dans l'hexane ou le toluène, nous pouvons émettre l'hypothèse de la formation d'un dimère lithié **4** du 7-azaindole (**Figure 15**).



4

Figure 15

L'absence de réactivité observée lors des différents essais pourrait donc être due à la formation du dimère **4** stable en présence d'électrophile ou de solvant moyennement polaire tel que le THF. Cette idée peut être renforcée par l'examen des travaux de Eisenthall[41] ou de Clegg,[42] initiateurs de ceux de Kempe. En effet, Clegg et collaborateurs ont montré que des dimères stables de la phényl-2-aminopyridine peuvent être obtenus en présence de solvants fortement polaires tels que le HMPA.

De plus, bien que cela ne puisse être considéré comme une preuve absolue, cette dimérisation peut être également supposée à l'observation du changement de couleur important survenant lors de la métallation, à savoir le passage du milieu réactionnel de l'incolore à l'écarlate, dénotant ainsi la formation supposée d'espèces métallées délocalisées.

Compte tenu de ces observations et de nos hypothèses, nous avons donc envisagé de bloquer, par protection, l'azote pyrrolique du 7-azaindole afin d'empêcher la formation de ces dimères ou oligomères.

I.2-C) Lithiation du 7-azaindole protégé

La *N*-protection de l'azaindole a été réalisée par réaction de l'hydrure de sodium dans le THF à température ambiante suivie de l'introduction du groupement protecteur approprié que nous avons choisi électrodonneur et/ou encombré, et résistant aux conditions basiques complexantes. Les groupements protecteurs envisagés sont les groupements méthyle, benzyle

[41] Hetherington, W. M. ; Micheels, R. H. ; Eisenthall, K. L. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *66*, 230.
[42] (a) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 469 ; (b) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 700.

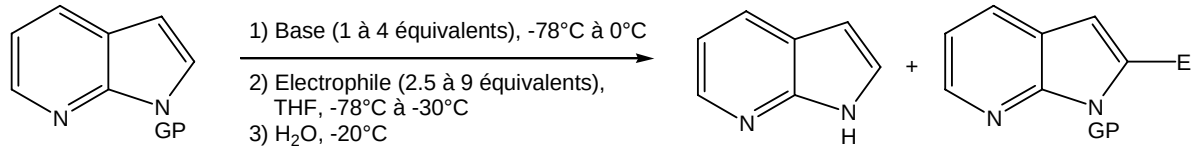
ou tri-*iso*-propylsilyle (-Me, -Bn et -TIPS). Dans tous les cas, le rendement de la réaction de protection est quantitatif. Il est également important de noter que le lithien correspondant ne permet pas de réaliser cette protection, ceci probablement pour les raisons évoquées dans le paragraphe précédent. On peut donc penser que le dimère sodé possède un caractère plus ionique et est donc plus réactif.

Le premier essai de métallation réalisé sur le *N*-méthyl-7-azaindole utilisant la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] montre que le substrat n'est pas récupéré intégralement, mais que quelques traces de *N*-méthyl-2-méthylthio-7-azaindole **8** se forment (essai 12, **Tableau 2**). Nous n'observons cependant pas de fonctionnalisation sur le cycle pyridinique. Nous avons alors tenté la métallation de ce substrat par des bases plus fortes telles que le *t*-BuLi (essai 13) ou le LTMP (essai 14) dans un solvant plus polaire. On remarque alors que si la fonctionnalisation du cycle pyridinique reste nulle (ce qui peut être surprenant avec le LTMP), en revanche le rendement de *C*-2 fonctionnalisation augmente considérablement pour atteindre 27% (essai 13, **Tableau 2**).

Pour s'affranchir de cette « *C*-2 réactivité », nous avons alors envisagé de protéger le 7-azaindole par des fonctions beaucoup plus encombrantes d'un point de vue stérique, pour tenter de masquer cette position afin de la rendre moins réactive.

Le benzyle étant partiellement labile dans les conditions de métallation (essai 15), nous nous sommes concentrés sur la réactivité du *N*-tri-*iso*-propylsilyl-7-azaindole **7** vis-à-vis de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] (essais 16 à 20, **Tableau 2**). On remarque à la lecture des résultats que le substrat est récupéré inchangé et ceci quels que soient les conditions de réaction et l'électrophile choisis.

Tableau 2 : Essais de métallation du 7-azaindole protégé



5 GP = Me
6 GP = Bn
7 GP = TIPS

1

8 GP = Me, E = SMe

Essai	GP	Base (éq.)[a]	Température de métallation (Temps)	Electrophile (éq.)[e]	Température d'addition (Temps)	Résultat [a] (Rendement)
12	Me	*n*-BuLi / LiDMAE (4)[b]	-50°C (2 h)	DMDS (4)	-60°C (1 h)	**5** + **8** (traces)
13	Me	*t*-BuLi (1)[d]	-78°C (1 h)	DMDS (2.5)	-30°C (1 h)	**5** + **8** (27%)
14	Me	LTMP (4)[d]	-30°C (1 h)	DMDS (9)	-78°C (1 h)	**5** + **8** (16%)
15	Bn	*n*-BuLi / LiDMAE (4)[b]	-50°C (1 h)	MeI (4)	-60°C (1 h)	**6** + **1**
16	TIPS	*n*-BuLi / LiDMAE (2)[c]	-50°C (1 h)	MeI (2.5)	-60°C (2 h)	**7**[f]
17	TIPS	*n*-BuLi / LiDMAE (2)[c]	-50°C (1 h)	DMDS (2.5)	-60°C (2 h)	**7**[f]
18	TIPS	*n*-BuLi / LiDMAE (2)[c]	-50°C (1 h)	DMDS (2.5)	-60°C (2 h)	**7**[f]
19	TIPS	*n*-BuLi / LiDMAE (2)[c]	-30°C (2 h)	DMDS (2.5)	-60°C (2 h)	**7**[f]
20	TIPS	*n*-BuLi / LiDMAE (2)[c]	0°C (2 h)	DMDS (2.5)	-60°C (2 h)	**7**[f]

[a] Réactif en défaut : 7-azaindole protégé, essais réalisés sur 1 mmol de substrat ;
[b] Réaction réalisée dans le *n*-hexane ;
[c] Réaction réalisée dans le toluène ;
[d] Réaction réalisée dans le THF ;
[e] L'électrophile est ajouté en solution dans le THF et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisé à -20°C par ajout de 20 mL d'eau ;
[f] *N*-Tri-*iso*-propylsilyl-7-azaindole récupéré inchangé.

I.3- Conclusion

Nous ne sommes donc pas parvenus à métaller régiosélectivement le cycle pyridinique du 7-azaindole *via* la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] mise au point pas notre équipe, ni par d'autres bases plus fortes telles que le LTMP, le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi.

Lorsque le 7-azaindole est utilisé non protégé, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une dimérisation ou oligomérisation du substrat lithié. Cette hypothèse peut être étayée par le fait que contrairement aux tentatives de lithiation qui n'ont pas abouti, une *N*-protection du substrat *via* une « métallation sodique » a été obtenue quantitativement, le sodium étant moins complexant que le lithium.

Par ailleurs, lorsque le 7-azaindole est *N*-protégé par un petit groupement tel que le méthyle, c'est la position *C-2* qui est la plus réactive, avec une *C-2* fonctionnalisation maximale (27%) dans le cadre de l'utilisation du *t*-BuLi. Par l'utilisation d'une protection beaucoup plus stériquement encombrante, telle que le tri-*iso*-propylsilyle, et quelles que soient les conditions de réaction, le produit est récupéré inchangé à la fin de la réaction. Nous pouvons noter également qu'il n'y a jamais eu d'addition nucléophile notamment du *n*-butyle sur le 7-azaindole.

L'absence de réactivité du 7-azaindole et de ses dérivés ne serait donc pas liée aux bases utilisées, ni à leur ratio Basicité / Nucléophilie, mais bien au substrat lui-même ou à ses dérivés *N*-métallés qu'il est donc difficile voire impossible de métaller ou remétaller.

II. Etude de la métallation de la pyrazine par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

II.1- Introduction et rappels de réactivité de la pyrazine

Les pyrazines sont des diazines π-déficientes dont les utilisations sont très variées. Par exemple, on peut citer les polymères composés de pyrazines hautement fonctionnalisées[43] développées par Tour et Coll. en 1999 et qui présentent des propriétés optoélectroniques intéressantes grâce aux délocalisations électroniques majeures au sein de ces polymères (**Figure 16**).

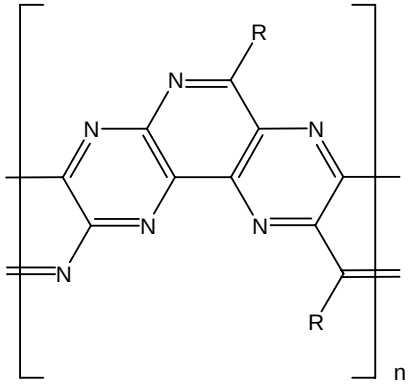


Figure 16

Par ailleurs, de nouvelles voies d'accès à des composés biologiquement actifs contenant un motif pyrazinique ont également été explorées. Parmi ceux-ci, on peut citer l'Arglecin extraite des cultures de *streptomyces* et *lavandurae* pour ses propriétés antiarythmiques[44] et dont les dérivés furent synthétisés par Ohta et Coll. en 1987[45] puis par Godard et Coll. en 1995,[46] les dérivés azabicycliques de la pyrazine pour leurs propriétés agonistes des récepteurs muscariniques post-synaptiques,[47] ainsi que des inhibiteurs de B-RAF, une kinase sérine/thréonine qui joue un rôle important dans certaines classes de cancer, notamment les mélanomes[48] (**Figure 17**).

[43] Zhang, C. Y.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8783.
[44] Turck, A. ; Plé, N. ; Dognon, D. ; Harmoy, C.; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1449.
[45] Ohta, A.; Aoyagi, Y.; Kurihara, A.; Yuasa, K.; Shimazaki, M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3181.
[46] Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles* **1995**, *40*, 1055.
[47] Baker, R.; Street,L. J.; Reeve, A. J.; Saunders, J *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *11*, 760.
[48] Niculescu-Duvaz, I.; Roman, E.; Whittaker, S. R. ; Friedlos, F. ; Kirk, R.; Scanlon, I. J.; Davies, L. C.; Niculescu-Duvaz D.; Marais, R. ; Springer, C. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 407.

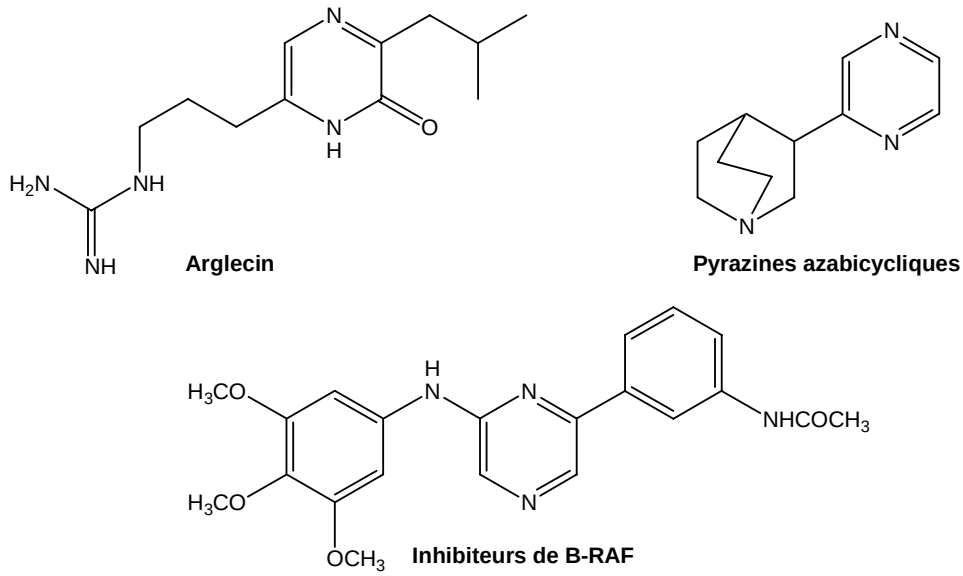


Figure 17

La construction de ces édifices suppose deux voies de dérivation des pyrazines : la première est une fonctionnalisation régiosélective d'halogénopyrazines *via* une métallation ou une addition nucléophile aromatique.[49] La deuxième consiste en la formation de cycle par deux synthons pré-fonctionnalisés (**Schéma 15**).

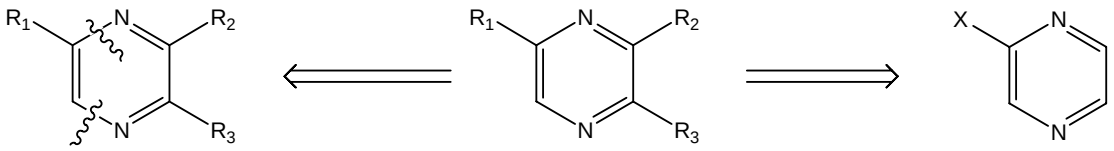


Schéma 15

Pour cette seconde voie on peut citer par exemple, les travaux de Elmaaty et Castle en 2005,[50] pour la formation de trialkylpyrazines (**Schéma 16**, voie A), ou ceux de Nadipuram et Kerwin en 2006[51] *via* le réarrangement thermolytique biradicalaire d'alcynylimidazoles (**Schéma 16**, voie B).

[49] (a) Mettey, Y.; Vierfond, J.-M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1051 ;
(b) Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1333.
[50] Elmaaty, T. A. ; Castle, L. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5529.
[51] Nadipuram, A. K. ; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 353.

Ces travaux s'appuient sur ceux qu'avaient effectués Schneller et Coll.[52] en 1976 qui avaient synthétisé la thiénopyrazine par ce mode de synthèse *via* des synthons fonctionnalisés ainsi que sur ceux de Bourguignon et Coll. en 1980.[53]

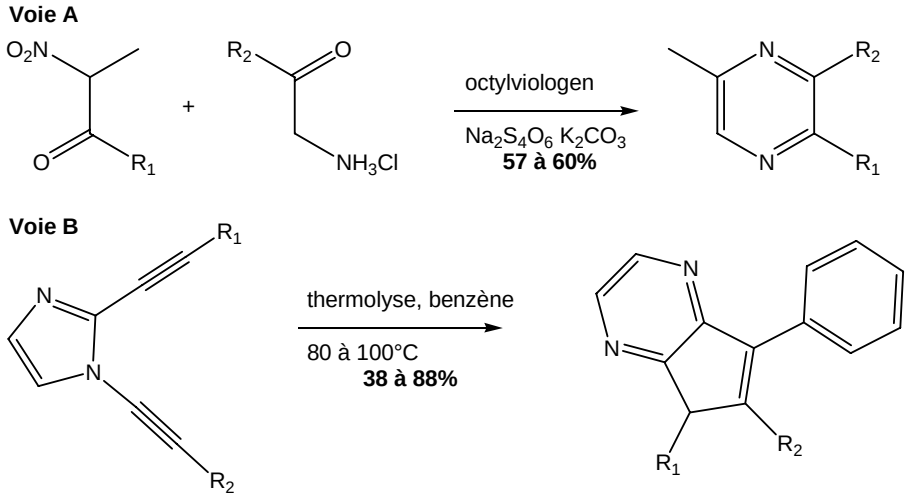


Schéma 16

La fonctionnalisation de pyrazine non substituée n'a été que très peu étudiée. Seule l'équipe de Quéguiner décrit la lithiation de diazines non substituées par un excès de LTMP.[54] Si les résultats sont peu satisfaisants avec la pyridazine (11%), ils sont meilleurs avec la pyrazine puisque 65% de produit de condensation peuvent être obtenus. Cependant, la méthode semble limitée en terme d'électrophiles et de conditions réactionnelles. Notons par ailleurs que des produits de *bis*-fonctionnalisation sont parfois observés.

La solution qui a été trouvée pour contourner ces difficultés est l'introduction d'un groupement *ortho*-directeur sur le cycle pyrazinique[55] et la littérature à ce sujet est très abondante. Les halogènes tels que le chlore sont parfaitement adaptés puisqu'ils permettent

[52] Schneller, S. W. ; Clough, F. W. ; Hardee, L. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 273.
[53] Bourguignon, J. ; Lemarchand, M. ; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 257.
[54] Plé, N. ; Turck, A. ; Couture K. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781.
[55] (a) Torr, J. E. ; Large, J. M. ; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; McDonald, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 31 ; (b) Ward, J. S.; Merritt, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 765 ; (c) Toudic, F.; Heynderickx, A.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6375 ; (d) Turck, A.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Synthesis* **1988**, 881 ; (e) Plé, N. ; Turck, A. ; Heynderickx, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899 ; (f) Plé, N. ; Turck, A. ; Heynderickx, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9701 ; (g) Turck, A.; Plé, N; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.

d'obtenir une haute régiosélectivité par *ortho*-direction de la métallation et qu'ils peuvent être utilisables dans des fonctionnalisations ultérieures tels que les couplages.[56]

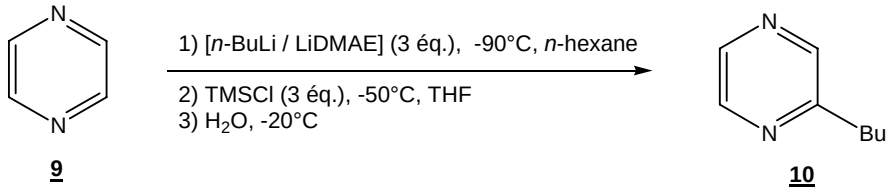
II.2- Essais de métallation de la pyrazine par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

Si on examine les données de la littérature disponibles pour la métallation des substrats diaziniques,[57,58] on peut constater que l'un des facteurs limitant ce type de métallation est la nucléophilie du système basique conduisant à l'obtention de produit d'addition de type Chichibabin. En série hétérocyclique π-déficient, la métallation est due au bas niveau énergétique des orbitales basses vacantes dont quelques exemples comparés sont donnés en **Tableau 3**.

Tableau 3 : Niveau énergétique des orbitales basses vacantes de quelques substrats

Substrat	Niveau énergétique des orbitales basses vacantes
Furane	+0.72 eV
Benzène	+0.55 eV
Pyridine	+0.14 eV
Diazines	de -0.33 à -0.23 eV

Expérimentalement, l'action du *n*-BuLi sur la pyrazine conduit à un rendement pouvant aller jusqu'à 46% d'addition nucléophile (**Schéma 17**).



9 **10**

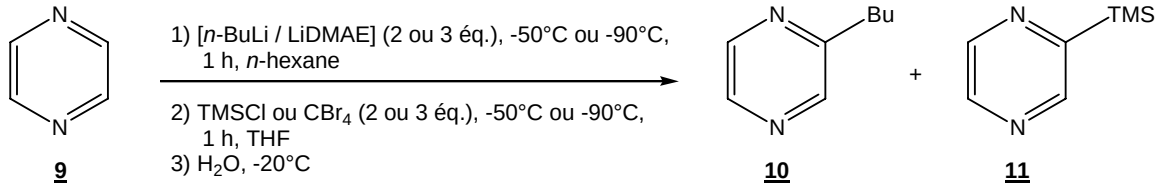
Schéma 17

Comme nous l'avons précédemment énoncé, la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] possède un rapport Basicité / Nucléophilie (B/N) important et supérieur à celui de *n*-BuLi seul. Cette modification du rapport B/N provient en particulier de la structure agrégée du complexe qui

[56] (a) Berghian, C. ; Darabantu, M. ; Turck, A. ; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9637 ; (b) Walters, I. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 341.
[57] (a) Turck, A.; Plé, N.; Trohay, D. ; Ndzi, B. ; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 699 ; (b) Liu, W. ; Wise, D. S. ; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4783.
[58] Ndzi, B. *Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences de l'Université de Rouen*, **1994**.

diminue de façon notable la nucléophilie. Il était donc intéressant de tester ce système basique dans les réactions de métallation de la pyrazine. Les résultats que nous avons obtenus sont reportés **Tableau 4**. L'électrophile choisi pour cette étude est le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) qui est compatible avec le système basique utilisé.

Tableau 4 : Essais de métallation de la pyrazine.



9 **10** **11**

Essai	Equivalents de base[a]	Température de métallation[b]	Electrophile (Equivalents)[c]	Température d'addition[d]	Résultat (Rendement)[a]
1	2	-50°C	TMSCl (2)	-50°C	**10** (44%)[e]
2	2	-90°C	TMSCl (2)	-90°C	**10** (36%)[e] + **11** (13%)
3	3	-90°C	TMSCl (3)	-50°C	**10** (46%)[e]
4	3	-50°C	TMSCl (3)	-90°C	Dégradation[f]
5	3	-90°C	CBr_4 (3)	-90°C	**10** (42%)[e]

[a] Réactif en défaut : pyrazine, essais réalisés sur 1 mmol de substrat par [*n*-BuLi / LiDMAE] ;
[b] Réaction réalisée dans le *n*-hexane ;
[c] L'électrophile est ajouté en solution dans le THF ;
[d] Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à cette température et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisé à -20°C par ajout de 20 mL d'eau ;
[e] Produit issu de l'addition nucléophile de type Chichibabin ;
[f] Produit de dégradation du substrat de départ.

Bien que le système basique soit peu nucléophile, nous constatons que la réaction entre la pyrazine et cette superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] conduit principalement à la réaction d'addition nucléophile. Le composé **10** est en effet obtenu avec un rendement de 42 à 46% (essais 1, 3 et 5, **Tableau 4**) et ceci quelles que soient les conditions utilisées. Un seul essai, conduit à très basse température (-90°C, essai 2), nous a permis d'isoler le produit de fonctionnalisation mais avec un rendement faible de 13%. Cette fonctionnalisation n'est pas observée si on remplace le TMSCl par le tétrabromométhane (essai 5).

II.3- Conclusion

En résumé, il apparaît donc que la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] ne permet pas de réaliser de façon efficace la métallation de la pyrazine. Le problème majeur rencontré au cours de cette étude est la forte nucléophilie du *n*-BuLi, constituant de la superbase.

Si on rapproche ces résultats décevants de ceux obtenus dans le paragraphe précédent concernant le 7-azaindole, il apparaît que la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] ne possède pas un rapport B/N suffisant pour effectuer une métallation efficace d'un système peu acide, ni pour empêcher l'attaque nucléophile parasite sur un substrat très électrophile.

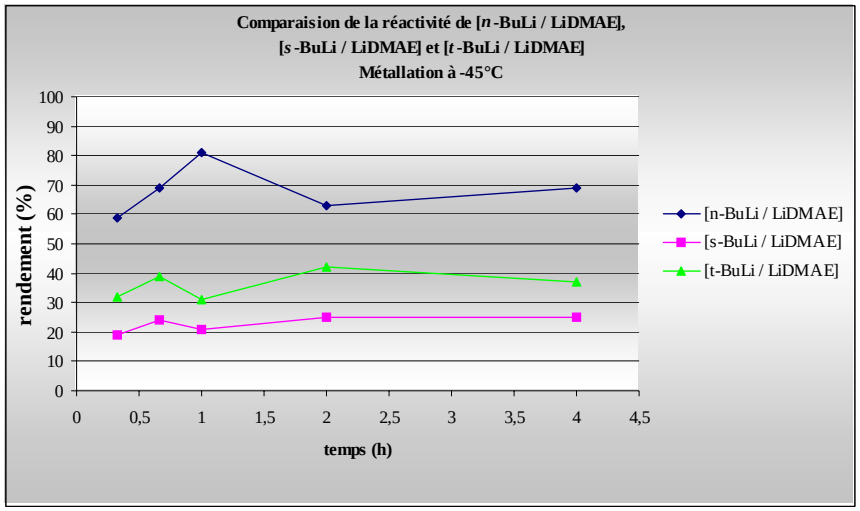
De façon claire, la modification du rapport B/N de l'agent basique est donc nécessaire afin d'avoir une chance de résoudre ces deux problèmes auxquels nous sommes confrontés. C'est pourquoi nous avons envisagé de poursuivre nos travaux en recherchant de nouvelles bases afin de tester, dans une réaction modèle, leur réactivité en terme de basicité et de nucléophilie.

III. Recherche de nouveaux systèmes superbasiques

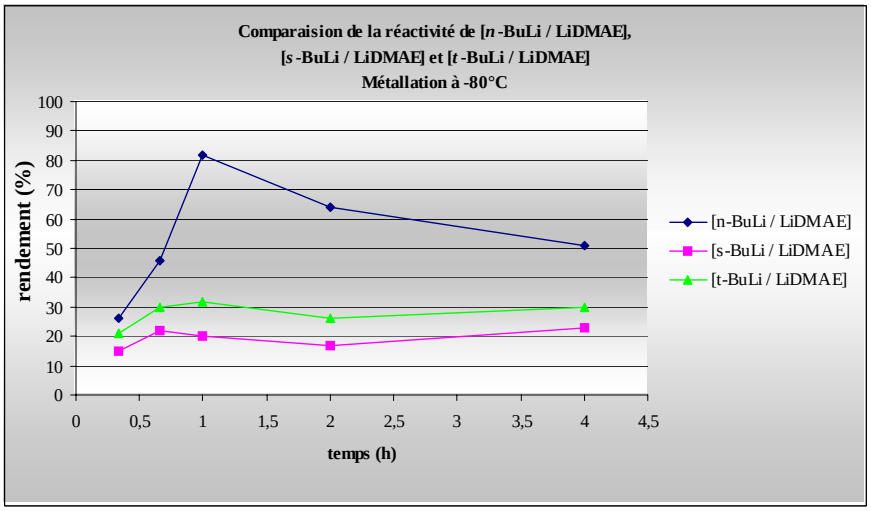
III.1- Introduction.

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] ne permet pas de métaller de façon satisfaisante le 7-azaindole ou la pyrazine non substituée. La trop faible basicité ou la trop forte nucléophilie de cette superbase peuvent être invoquées pour expliquer ces résultats décevants. Aussi, nous avons décidé d'explorer la possibilité de préparer de nouvelles superbases à fort rapport B/N.

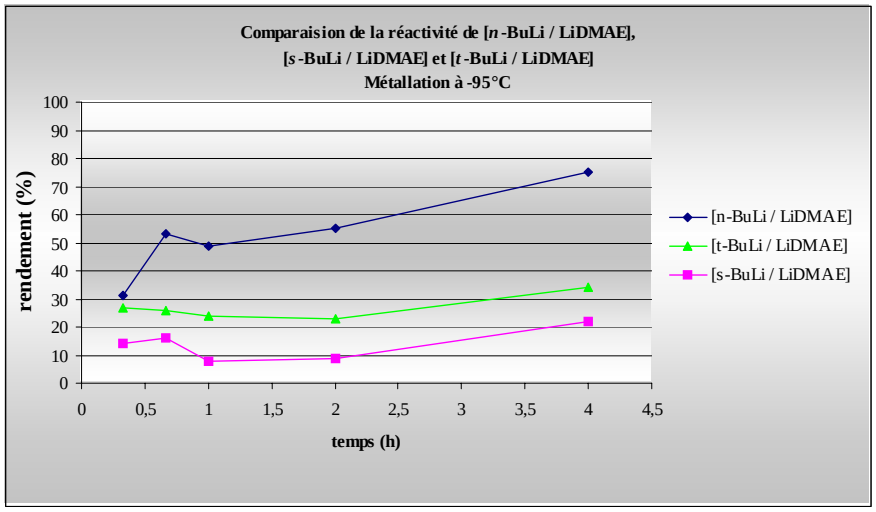
Pour cette étude nous nous sommes inspirés des travaux précédemment réalisés au laboratoire et nous avons choisi la 3-chloropyridine comme substrat modèle. Ce substrat présente l'avantage de pouvoir étudier à la fois la basicité, la régiosélectivité et la nucléophilie d'un système basique puisque cinq produits peuvent être obtenus au cours d'une réaction (**Schéma 18**). Parmi eux trois produits de fonctionnalisation peuvent être obtenus et deux sont issus de l'addition nucléophile. Rappelons que seul le produit **13** est obtenu avec [*n*-BuLi / LiDMAE] alors que le produit **15** est obtenu suite à l'action de LDA ou du LTMP. Avec aucun de ces réactifs l'addition nucléophile (**16** ou **17**) n'est observée.



Graphe 1



Graphe 2



Graphe 3

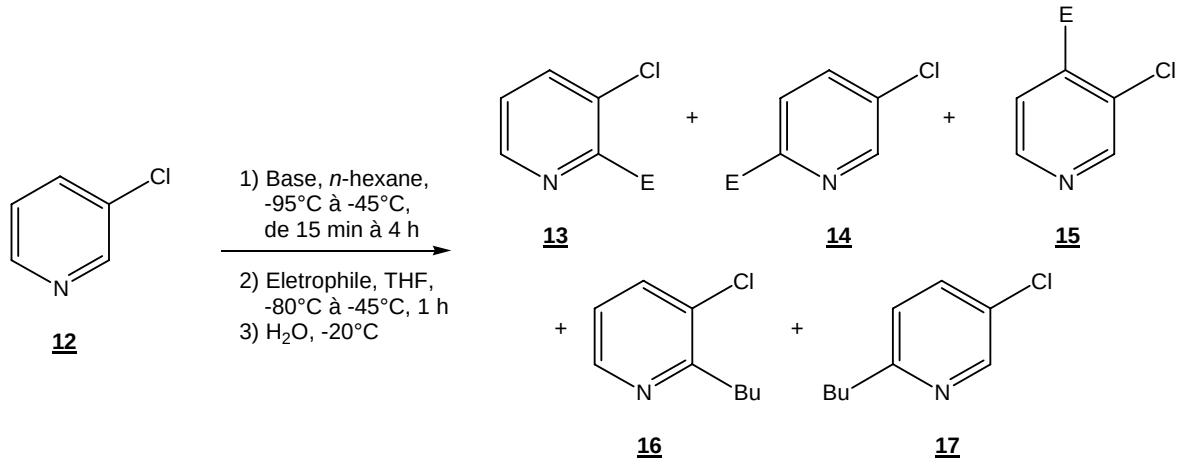


Schéma 18

A partir de ces données nous avons envisagé d'étudier la préparation et la réactivité de nouvelles superbases en gardant l'aminoalcoolate LiDMAE comme activant. Ainsi, nous avons effectué le remplacement de *n*-BuLi par ses isomères *s*-BuLi et *t*-BuLi. Dans le cadre de la diminution de la nucléophilie nous avons ensuite envisagé le remplacement de *n*-BuLi par LDA ou LTMP, des amidures lithiés classiquement connus pour leur faible nucléophilie.

III.2- Comparaison des bases [*s*-BuLi / LiDMAE] et [*t*-BuLi / LiDMAE] avec la base [*n*-BuLi / LiDMAE]

Pour comparer la réactivité des bases [*s*-BuLi / LiDMAE] et [*t*-BuLi / LiDMAE] avec celle de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE], trois séries d'expériences ont été réalisées à trois températures différentes : -45°C, -80°C et -95°C. L'électrophile utilisé est CBr_4. Les résultats obtenus peuvent être visualisés sur les graphes ci-contre. Dans tous les cas, la seule réaction observée est la réaction de métallation en position *C*-2 (**Schéma 19**).

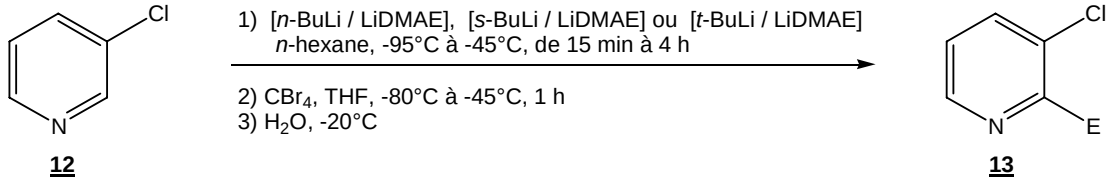


Schéma 19

Comme on peut le constater immédiatement à la vue des **Graphes 1**, **2** et **3**, les rendements de fonctionnalisation obtenus avec [*s*-BuLi / LiDMAE] et [*t*-BuLi / LiDMAE] sont toujours inférieurs à ceux classiquement obtenus avec [*n*-BuLi / LiDMAE].

Bien que la sélectivité de métallation ne soit pas affectée, le remplacement de *n*-BuLi par ses isomères *s*-BuLi et *t*-BuLi se traduit donc par une chute de réactivité et ceci quelle que soit la température de métallation.

III.3- Préparation et réactivité des bases [LDA / LiDMAE] et [LTMP / LiDMAE].

Dans le but de préparer une superbase peu nucléophile nous avons envisagé d'associer à l'aminoalcoolate LiDMAE deux agents de métallation classiquement utilisés en série hétérocyclique : le LDA (di-*iso*-propylamidure de lithium) ou le LTMP (tétraméthylpipéridinure de lithium).

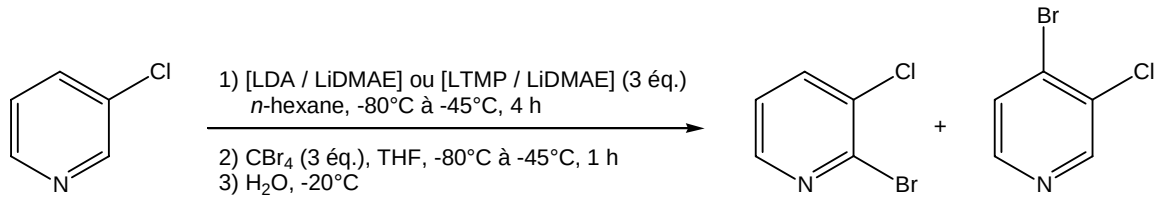
Ces deux bases conduisent sélectivement selon Quéguiner et Coll.[59] à la formation du lithien en position *C*-4. Cependant, les travaux de Sabine Choppin au sein de notre groupe ont montré que la métallation en position *C*-2 constitue vraisemblablement la réaction cinétique dans les réactions avec les alkylamidures comme avec les alkyllitiens. Au cours de ses travaux, le groupe de Quéguiner a observé qu'en présence d'un excès d'un agent métallant il était possible de réaliser la bis-fonctionnalisation *C*-2, *C*-4 du substrat.[59] La formation du lithien cinétique peut être obtenue majoritairement avec la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]. Avec cette base, il n'y a pas d'équilibration vers le lithien thermodynamique en raison de la forte complexation avec l'aminoalcoolate. On notera enfin que même si l'attaque d'un lithien nucléophile est rarement observée sur la 3-chloropyridine, la formation de produit de couplage a été décrite et interprétée par addition du lithien formé sur le substrat.

Compte tenu de l'ensemble de ces résultats, nous pouvons prévoir que lors de l'utilisation des bases [LDA / LiDMAE] ou [LTMP / LiDMAE], toute métallation en position *C*-2 ou *C*-6 de la 3-chloropyridine pourrait être attribuée à un « effet superbase » dû à la complexation initiale entre l'amidure et l'aminoalcool, complexation permettant de modifier la réactivité de l'amidure.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 5** ci-après. A des fins de comparaison, nous avons réalisé un essai avec la base LDA et l'électrophile CBr_4 et nous avons reporté le résultat obtenu par Sabine Choppin avec la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE],[36] les résultats étant très représentatifs de la réactivité du substrat.

[59] Marsais, F.; Bréant, P.; Ginguene, A.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216,* 139.

Tableau 5 : Essais de métallation de la 3-chloropyridine par [LDA / LiDMAE] ou [LTMP / LiDMAE]



12 **18** **19**

Essai	Base[a]	Température de métallation[b]	Température de condensation[c]	Conversion (%)[e]	**18**[e]	**19**[e]	**18+19**[e]
1	[LDA / LiDMAE]	-80°C	-80°C	100	18	69	87
2		-80°C	-45°C	100	7	56	63
3		-45°C	-80°C	100	-	54	54
4		-45°C	-45°C	100	3	52	55
5	[LTMP / LiDMAE]	-80°C	-80°C	84	7	20	27
6		-80°C	-45°C	80	7	26	33
7		-45°C	-80°C	91	16	26	42
8		-45°C	-45°C	97	13	33	46
9[d]	[*n*-BuLi / LiDMAE]	-80°C	-80°C	NR	41	-	41
10	LDA	-60°C	-60°C	100	-	29	29

[a] Réactif en défaut : 3-chloropyridine, essais réalisés sur 1 mmol de substrat par 3 équivalents de base ;
[b] Métallation réalisée dans le *n*-hexane ;
[c] CBr_4 (3 éq.) est ajouté en solution dans le THF, le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à cette température et l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisé à -20°C par ajout de 20 mL d'eau ;
[d] Voir référence 32 ;
[e] Rendement CPG/FID.

Avec [*n*-BuLi / LiDMAE], la réaction est sélective en position *C*-2 alors qu'avec LDA seul le produit bromé en position *C*-4 est obtenu. Les résultats obtenus par Quéguiner et coll. et confirmés par Choppin montrent que le lithien en position *C-2* est le lithien cinétique alors que le composé fonctionnalisé en position *C*-4 est le composé thermodynamique. Par ailleurs, les faibles rendements obtenus avec l'un et l'autre des réactifs (essais 9 et 10, **Tableau 5**) révèlent la difficulté de condensation d'un atome de brome, ce qui confirme que cette réaction est particulièrement intéressante en tant que réaction modèle.

L'examen de résultats obtenus avec [LDA / LiDMAE] (essais 1 à 4, **Tableau 5**) montre clairement qu'un « effet superbase » est obtenu par activation des deux bases constituantes. En effet, nous pouvons noter à la fois une augmentation de réactivité et une modification de sélectivité pour le système mixte. La conversion du substrat est totale quelle que soit la température de métallation (-80°C et -45°C). Par ailleurs, à basse température (-80°C), nous observons la formation en quantité importante du composé halogéné en position *C*-2, correspondant au lithien cinétique. Ce résultat peut vraisemblablement être expliqué par la formation d'un agrégat mixte établissant le lithium en position *C*-2 et évitant l'équilibre vers le lithien thermodynamique en position *C*-4. Malheureusement cette stabilisation n'est obtenue qu'à très basse température car à -45°C elle n'est plus observée.

De façon surprenante, la réactivité de [LTMP / LiDMAE] est très différente de celle de [LDA / LiDMAE]. Habituellement en raison de sa plus grande basicité, LTMP est plus efficace que LDA. Cependant lorsqu'il est associé à LiDMAE, la situation semble inversée puisque la conversion n'est jamais totale et que les rendements obtenus chutent très largement. Mais l'« effet superbase » est beaucoup plus marqué puisque le rapport **18/19** atteint 40% dans le meilleur des cas (essai 7, **Tableau 5**).

Le point le plus important est sans aucun doute la stabilisation importante du lithien en position *C*-2 à la température de -45°C. Ces résultats nous conduisent à émettre l'hypothèse que l'addition de LiDMAE à LTMP permet d'obtenir une superbase [LTMP / LiDMAE] dont la réactivité est très faible par rapport à LDA ou LTMP seuls. La présence d'aminoalcoolate de lithium dans le milieu permet ensuite de stabiliser partiellement le lithien en position *C*-2 selon les principes décrits avec [*n*-BuLi / LiDMAE]. L'ensemble de cette hypothèse est représenté sur le **Schéma 20**.

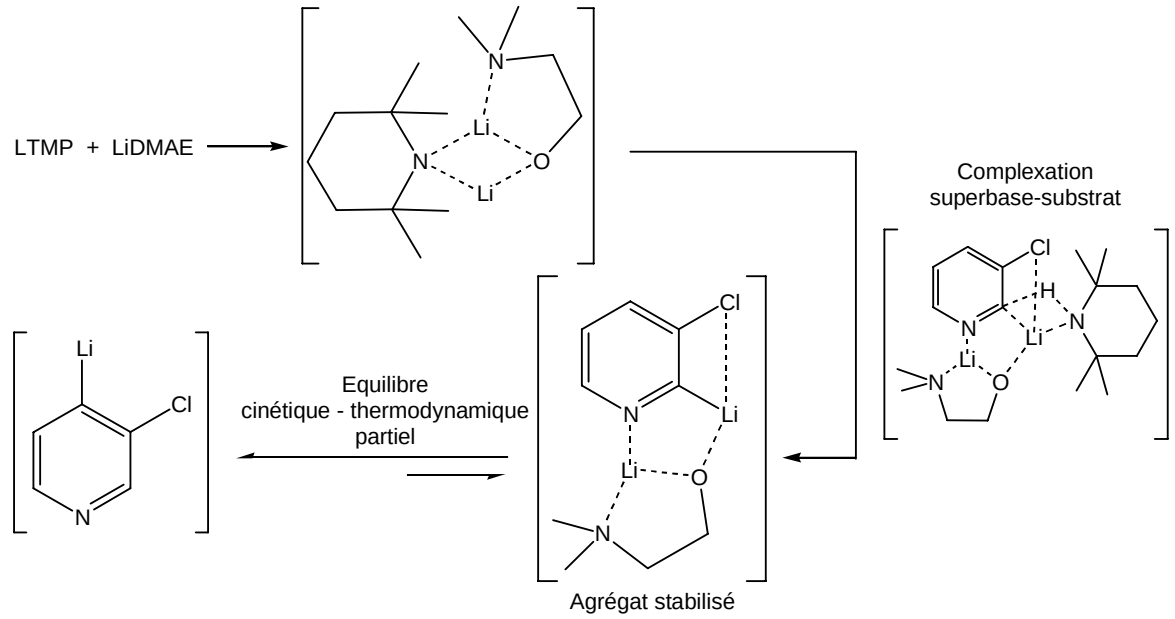


Schéma 20

Malgré ces résultats décevants en termes d'efficacité, nous avons tenté de métaller le 7-azaindole et la pyrazine par les systèmes [LDA / LiDMAE] et [LTMP / LiDMAE]. Pour chacun des substrats, plusieurs essais ont été réalisés en faisant varier soit la quantité de base (2-4 équivalents), soit le température (-80°C à -20°C). Avec le 7-azaindole ou son homologue protégé sous forme de *N*-tri-*iso*-propylsilyl-7-azaindole, aucune réaction n'est observée. La pyrazine n'est pas plus réactive avec chacun de ces systèmes basiques puisque le substrat est récupéré intégralement à l'issue de la réaction. Compte tenu de ces nouveaux échecs, nous nous sommes tournés vers des systèmes basiques récemment décrits dans la littérature pour leur haute efficacité ou leur faible nucléophilie.

III.4- Réactivité du 7-azaindole et de la pyrazine vis-à-vis de bases silylées ou lithiomagnésiennes

III.4-A) Essai de métallation par [TMS-CH_2Li / LiDMAE]

Une étude récente menée au laboratoire a conduit notre équipe à développer une nouvelle superbase associant le triméthylsilylméthyllithium avec le diméthylaminoéthanolate de lithium en quantité équivalente. Ce nouveau réactif est une extension du concept d'activation déjà décrit avec [*n*-BuLi / LiDMAE] (**Figure 18**).

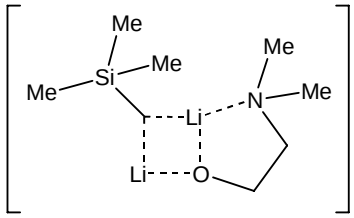


Figure 18

Cette base notée [TMS-CH_2Li / LiDMAE] présente une bonne réactivité et surtout une faible nucléophilie.[60] Elle peut être utilisée à température ambiante, sans accroissement notable de sa nucléophilie, point particulièrement remarquable dans la chimie des lithiens.

Compte tenu de nos précédents résultats, nous avons réalisé deux essais en partant du 7-azaindole et de la pyrazine afin de tester le potentiel métallant de ce système (**Schéma 21**).

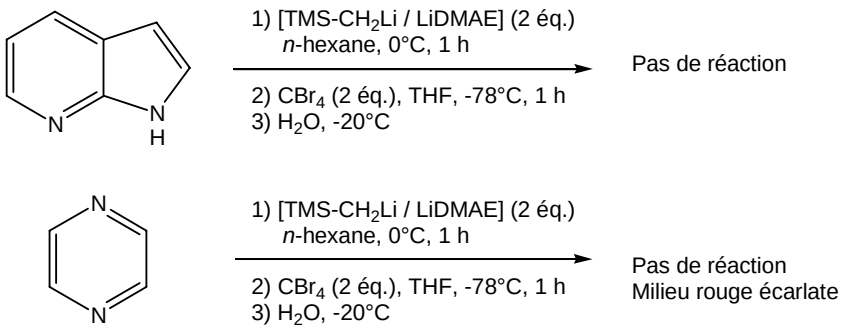


Schéma 21

Ces essais se sont révélés une fois de plus décevants puisque aucune réaction n'est observée après piégeage du milieu réactionnel avec CBr_4. Nous noterons cependant qu'avec la pyrazine le milieu réactionnel devient rouge écarlate ce qui indiquerait une forte interaction entre le substrat et la base. Ce type de réaction avait déjà été observé par le passé lors de la réaction entre la 2-méthoxypyridine et [*n*-BuLi / LiDMAE]. Au cours de cette réaction, une coloration jaune intense était observée et la présence de radicaux anions pyridiniques avait été mise en évidence par RPE. Avec la pyrazine, nous pensons qu'il pourrait y avoir transfert monoélectronique pour conduire à un agrégat stable non réactif en présence d'électrophile. L'ordre dimérique ou tétramérique probable de cet agrégat pourrait expliquer son manque de réactivité (**Figure 19**).

[60] Doudouh, A. ; Gros, P. ; Fort, Y. ; Woltermann, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6166.

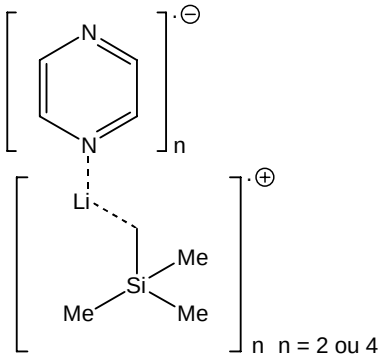


Figure 19

Même en forçant les conditions (réaction effectuée à température ambiante ou à 40°C) nous n'avons pas observé de réaction à partir de la pyrazine.

III.4-B) Essai de métallation par [TMP-MgCl.LiCl] et [DIA-MgCl.LiCl]

Très récemment, Mongin et coll.[61] ont décrit une nouvelle catégorie de bases mixes [TMP-MgCl.LiCl] ou [DIA-MgCl.LiCl] obtenues par réaction entre un magnésien ^{i}PrMgCl.LiCl[62] et la di-*iso*-propylamine ou tétraméthylpipéridine (**Schéma 22**).

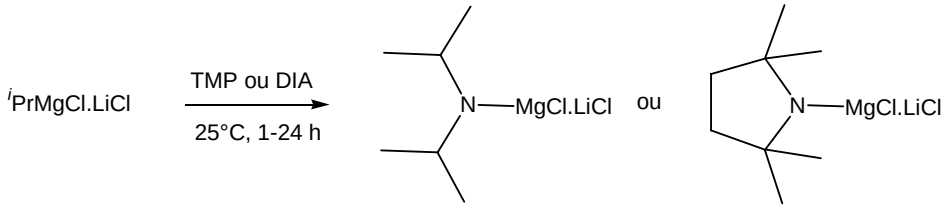


Schéma 22

Ces deux nouveaux systèmes basiques se sont rélévés particulièrement intéressants lors de métallation de substrats tels que l'isoquinoline, quinoline, benzothiazoles…

Ces bases mixtes Mg/Li présentent une bonne basicité et une faible nucléophilie et nous les avons logiquement testées sur nos substrats. Malheureusement une fois encore dans les conditions décrites par Knochel nous n'avons pas observé de réaction avec le 7-azaindole ni avec la pyrazine.

---

[61] (a) Awad, H. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Blanco, F. ; Abarca, B. ; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697 ; (b) Awad, H. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. ; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873 ; (c) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.

[62] Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215.

IV. Conclusion

Tout au long de ce chapitre, nous nous sommes attachés à étudier la métallation directe du 7-azaindole et de la pyrazine. De nombreux systèmes basiques ont été testés : [*n*-BuLi / LiDMAE], [*s*-BuLi / LiDMAE], [*t*-BuLi / LiDMAE], [LDA / LiDMAE], [LTMP / LiDMAE], [TMS-CH_2Li / LiDMAE], [TMP-MgCl.LiCl] ou [DIA-MgCl.LiCl].

Aucun système basique ne nous a permis d'observer un début de métallation du 7-azaindole. Il semble que la déprotonation de l'azote pyrolique conduise à une espèce lithiée qui dimérise pour donner un agrégat stable même en présence d'électrophile (**Figure 20**).

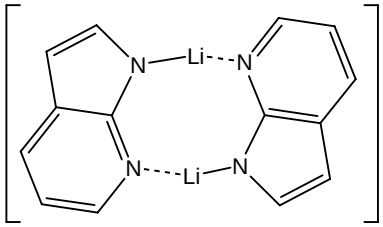


Figure 20

Si la protection de l'azote pyrolique sous diverses formes empêche la formation de cet agrégat, elle ne permet pourtant pas d'observer la métallation de ce substrat.

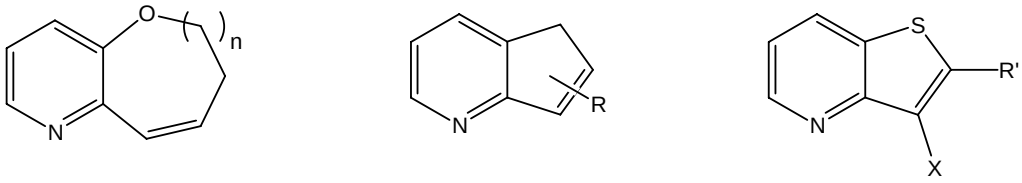
La pyrazine quant à elle révèle une certaine réactivité vis-à-vis de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] ou des systèmes tels que [Amidure / LiDMAE]. Dans le premier cas, la lithiation est contrecarrée de façon importante par l'addition nucléophile du lithien sur l'hétérocycle. Dans le second, si le réactif [Amidure-LiDMAE] ne présente pas, comme attendu, de nucléophilie particulière, il est trop peu réactif pour permettre une métallation quantitative du substrat.

Bien que très décevante, l'étude que nous avons menée nous a permis de cerner sur deux substrats particuliers, le 7-azaindole et la pyrazine, les limites d'utilisation d'un certain nombre de systèmes basiques. Il apparaît en outre que certains d'entre eux tels que [*n*-BuLi / LiDMAE] ou [TMP(DIA)-MgCl.LiCl] entrent en forte interaction avec les substrats, allant même jusqu'à former des agrégats stables en présence d'électrophile. La fonctionnalisation par lithiation de substrats hétérocycliques azotés fortement π-déficients reste donc un défi important en chimie organométallique polaire.

Chapitre II :

Nouvelles synthèses de polyhétérocycles azotés

Par le challenge que représente le développement de nouvelles séries de composés présentant une activité biologique potentielle, un intérêt grandissant est porté à la synthèse de polyhétérocycles azotés. Dans ce contexte très général, nous avons focalisé notre attention à l'élaboration d'une voie efficace et rapide d'obtention de pharmacophores polyhétérocycliques par remplacement isostérique du benzène par la pyridine. Ce type de substitution requiert un développement de nouvelles stratégies de synthèse qui devront être à la fois efficaces et les plus courtes possibles. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes particulièrement intéressés à la préparation de pyrano- et oxépino[3,2-*b*]pyridines, de pyridoindènes et de thiéno[3,2-*b*]pyridines (**Figure 21**).



n = 0 Pyrano[3,2-*b*]pyridine
n = 1 Oxépino[3,2-*b*]pyridine

Pyridinoindènes

Thiéno[3,2-*b*]pyridines

Figure 21

L'intérêt majeur de ces composés est la possibilité de fonctionnalisations ultérieures sur le cycle non aromatique (époxydation, dihydroxylation...) et/ou sur le cycle pyridinique (métallation/halogénation, couplages, arylamination...) pour réaliser d'éventuelles pharmacomodulations. Compte tenu des acquis du laboratoire, nous avons envisagé ces synthèses à partir de dérivés pyridiniques, les diverses fonctionnalisations de ceux-ci devant permettre la formation du cycle adjacent par cyclisation (**Figure 22)**.

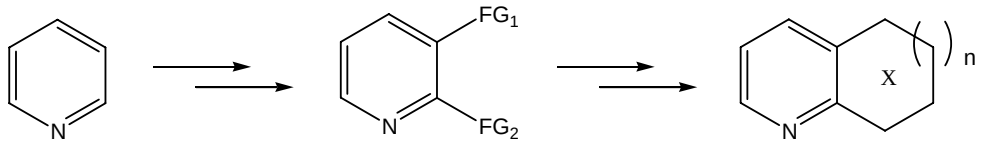


Figure 22

I. Synthèse de pyrano- et oxépino[3,2-*b*]pyridines

I.1- Introduction

L'examen de la littérature montre que la préparation des pyrano[3,2-*b*]pyridines ne s'avère pas être une séquence facile de mise en œuvre bien que différentes approches aient été décrites pour la formation de ces hétérocycles. La plupart des références rapportent la

synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine-2-ones ou pyrano[3,2-*b*]pyridine-4-ones[63] appelées aussi azacoumarines.[64] Notons que ces composés possèdent une réactivité différente de leurs analogues non carbonylés, et qu'il n'est pas évident de pouvoir transposer les synthèses décrites. Examinons cependant les principaux résultats décrits dans la littérature.

Moffet[65] et coll. ont synthétisé des azacoumarines par condensation de type Knoevenagel entre la 3-hydroxy-2-formylpyridine et des dérivés de l'acide acétique. Les rendements observés varient de 12 à 49%. Pour l'azacoumarine non substituée, le rendement n'est que de 26% par la méthode de Perkin. Les meilleurs résultats sont observés à partir de dérivés arylacétiques porteurs d'un groupe fortement attracteur (**Schéma 23**).

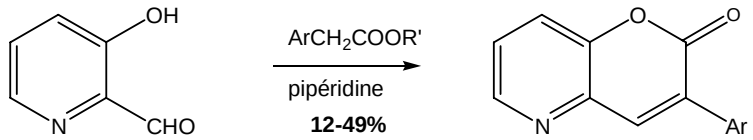


Schéma 23

Von Standtmann et coll. ont décrit dès 1972 la formation de 4-méthylsulfinylazacoumarines par réaction entre une 3-hydroxy-2-pyridinyl(méthylsulfinyl)méthylcétone et le carbéthoxy-méthylène triphénylphosphorane (**Schéma 24**).[66] Cette réaction est bien plus efficace que la précédente puisque le rendement atteint 84%.

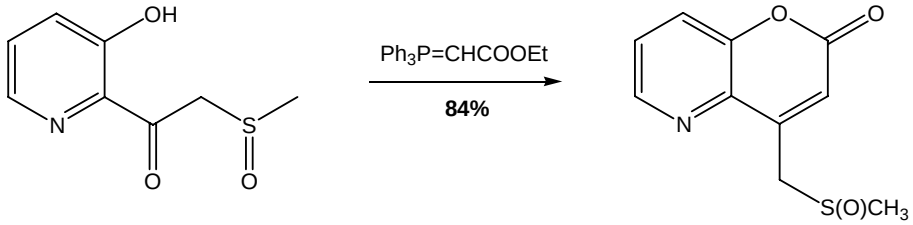


Schéma 24

[63] Bridger, G.; Skerlj, R.; Kaller, A.; Hartwig, C.; Bogucki, D.; Wilson, T. R.; Crawford, J.; McEachern, E. J.; Astma, B.; Nan, S.; Zhou, Y.; Schols, D.; Smith, C. D.; DiFluri, R. M. *PCT Int. Appl. WO* 0222600, **2002**.
[64] Pour exemple : (a) Bohn, B.; Heinrich, N.; Vorbrueggen, H. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1731;
(b) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5613;
(c) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 308;
(d) Villani, F. J.; Mann, T. A.; Wefer, E. A.; Hannon, J.; Larca, L. L.; Landon, M. J.; Spivak, W.; Vashi, D. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1.
[65] Moffett, R. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3596.
[66] Von Strandtmann, M.; Connor, D.; Shavel, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 175.

C'est en 1979 que Dejardin et coll. font état de la synthèse de la 5-azacoumarine-2-ol à partir d'acide 3-hydroxy-2-carboxylique (**Schéma 25**).[67] Le rendement global de la séquence avoisine les 20%.

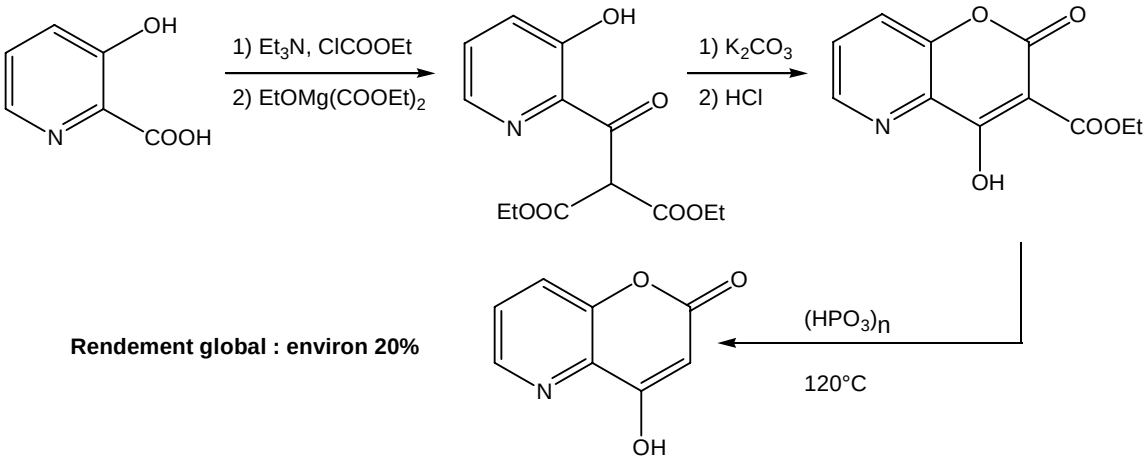


Schéma 25

Passarotti et coll. ont proposé, en 1991, à partir de l'acide 3-hydroxypicolinique, une méthode d'obtention de pyrano[3,2-*b*]pyridines substituées en position *C*-2 par un groupement aryle et en position *C*-4 par un carbonyle (**Schéma 26**).[68] Le rendement global de cette séquence atteint 22%.

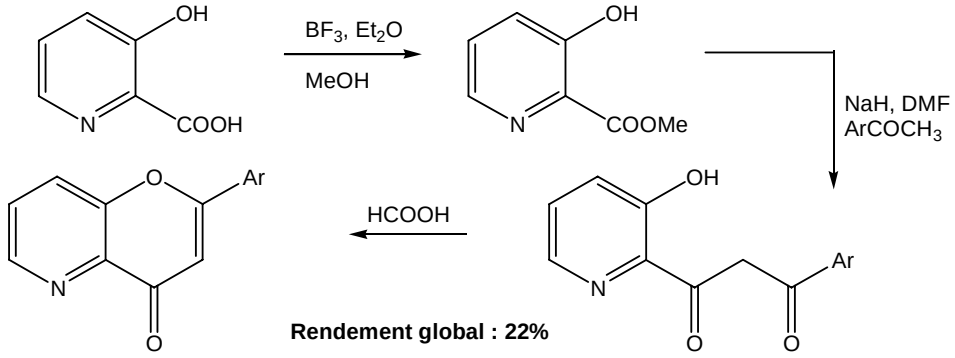


Schéma 26

A côté de ces synthèses d'azacoumarines, quelques séquences ont été décrites pour la formation de pyrano[3,2-*b*]pyridines substituées et non substituées.

[67] (a) Dejardin, J.-V.; Lapiere, C.-L. *Bull. Soc. Chim. de France* **1978**, *1-2*, *II*-75 ; (b) Dejardin, J.-V.; Lapiere, C.-L. *Bull. Soc. Chim. de France* **1978**, *5-6*, *II*-289.
[68] Passarotti, C.; Bandi, G. L.; Citerio, L.; Valenti, M. *Bull. Chim. Farmaceutico* **1991**, *130*, 312.

Evans et Stemp ont présenté la synthèse de la 2,2-diméthylpyrano[3,2-*b*]pyridine à partir de la 3-hydroxypyridine par réarrangement de Claisen réalisé sur un intermédiaire propargylique (**Schéma 27**). [69]

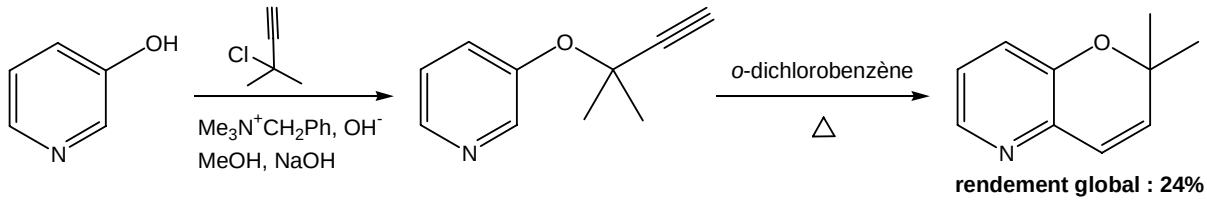


Schéma 27

Plus récemment, Oh et coll.[70] ont repris cette séquence à partir d'halogéno- ou nitropyridinols pour la préparation d'analogues nitrés ou halogénés de cette 2,2-diméthylpyrano [3,2-*b*]pyridine avec des rendements de 18 à 50%.

Si l'on se penche plus précisément sur la pyrano[3,2-*b*]pyridine non substituée, nous remarquons que seul Sliwa[71] et coll. en ont rapporté la synthèse, par la mise au point d'une méthode d'obtention de 5-azachromanes par condensation de la diméthylaminométhyl-2-hydroxy-3-pyridine sur divers énamines et éthers vinyliques.

Dans ces conditions, ils ont obtenu la pyrano[3,2-*b*]pyridine avec un rendement global relativement faible puisque de l'ordre de 11% et par une séquence longue (**Schéma 28**).

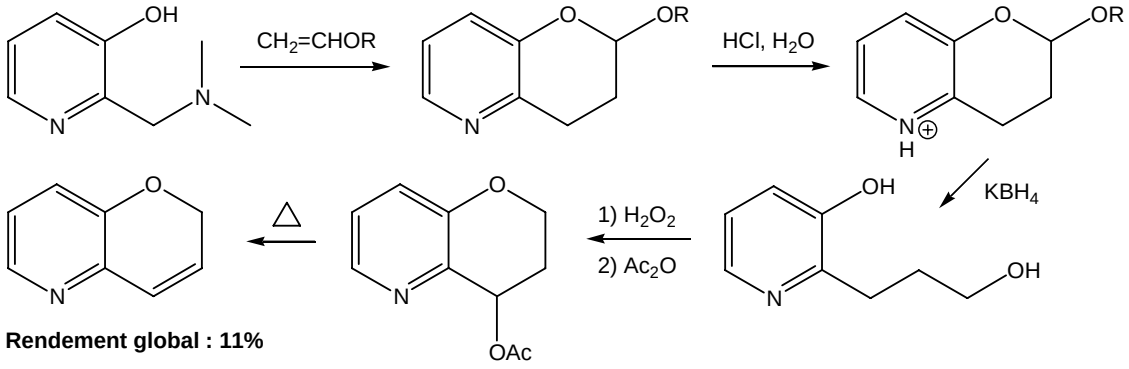


Schéma 28

[69] Evans, J. M.; Stemp, G. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1111.
[70] Lee, S.; Chae, S. M.; Yi, K. Y.; Kim, N.; Oh, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 619.
[71] (a) Sliwa, H.; Krings, K. P. *Heterocycles* **1979**, *12*, 493; (b) Sliwa, H.; Blondeau, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *12*, 933; (c) Sliwa, H.; Blondeau, D. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 419 ; (d) Sliwa, H.; Blondeau, D.; Rydzkowski, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1613 ; (e) Blondeau, D.; Sliwa, H. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1975**, *281*, 947.

Puis ce même groupe[72] a développé une seconde voie d'accès à ce dérivé en mettant en œuvre une séquence beaucoup plus courte utilisant une réaction intramoléculaire de type Wittig. Mais par cette stratégie, ils obtiennent la pyrano[3,2-*b*]pyridine avec un rendement n'excédant pas 15% (**Schéma 29**).

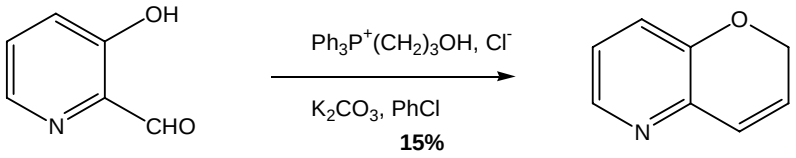


Schéma 29

En résumé, il apparaît donc que la synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine reste assez problématique et que le développement de nouvelles voies d'accès méritent d'être développées. C'est dans ce contexte que nous avons débuté nos travaux en envisageant de nouvelles stratégies de synthèse partant d'halogénopyridines commerciales.

I.2- Synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine à partir de 3-chloropyridine.

La première voie de synthèse que nous avons envisagée part de la 3-chloropyridine. Des travaux antérieurs effectués au laboratoire ont en effet montré que ce substrat pouvait être facilement fonctionnalisé en position *C*-2 par l'utilisation de superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] suivie d'une condensation d'électrophiles simples (**Schéma 30**).

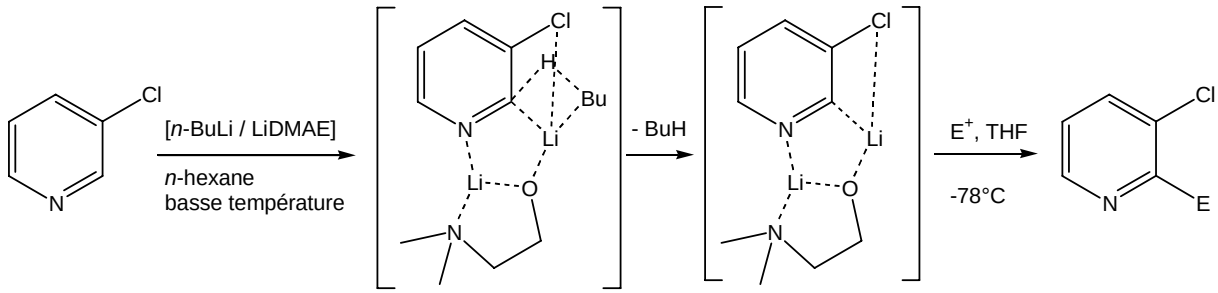


Schéma 30

L'introduction d'une fonctionnalité adaptée permettrait d'obtenir un synthon cyclisable donnant accès à la molécule cible. Une rétrosynthèse peut alors être proposée (**Schéma 31**).

[72] (a) Billeret, D.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 627; (b) Billeret, D.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Synthesis* **1993**, 881.

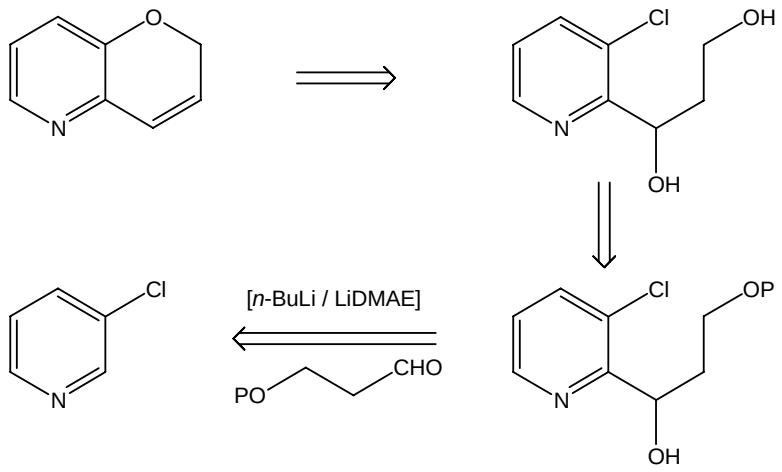


Schéma 31

Cette analyse rétrosynthétique repose sur deux points essentiels :

i. la réaction de la 3-chloropyridine avec un aldéhyde fonctionnalisé ;
ii. une cyclisation sur le système pyridinique.

Ces deux points correspondent en fait à deux problèmes méthodologiques particuliers. Le premier concerne la condensation d'un aldéhyde sur un dérivé lithié. Même si cette réaction est connue et largement utilisée dans la littérature, il s'avère que les rendements sont souvent faibles en raison principalement de la réactivité des aldéhydes en milieu basique (énolisation, polycondensation…) surtout si celui-ci est fonctionnel. Elle pose en outre un problème de régiosélectivité important.

La réaction de cyclisation quant à elle est étroitement liée à la réactivité de la liaison C-Cl en position 3, réactivité connue pour être faible même en présence de catalyseur organométallique.

I.2-A) Etude et applications de la condensation sur la 3-chloropyridine d'aldéhydes non énolisables.

*I.2-A) a) Rappels sur la métallation de la 3-chloropyridine par le système [*n*-BuLi / LiDMAE]*

La fonctionnalisation de la 3-chloropyridine pose en fait deux problèmes. Le premier réside dans la régiosélectivité. En effet, l'utilisation de systèmes basiques classiques (LTMP, *n*-BuLi *t*-BuOK …) conduit en général à la formation du lithien thermodynamique en position *C*-4 et la fonctionnalisation en position *C*-2 n'est généralement pas observée de façon sélective, même dans les conditions cinétiquement favorables. Ce problème peut être résolu grâce à

l'utilisation de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]. La 3-chloro-2-lithiopyridine est obtenue par agitation pendant une heure à -60°C après ajout de la 3-chloropyririne sur le système [*n*-BuLi / LiDMAE] préparé dans l'hexane. Il a été montré que la lithiation s'effectue uniquement sur la position *C*-2 du cycle aromatique sans dégradation de la 3-chloropyridine (**Schéma 32**). Le lithien formé est relativement stable à basse température grâce à la formation d'agrégats dus aux complexations intra- et intermoléculaires entre les différentes espèces présentes dans le milieu.

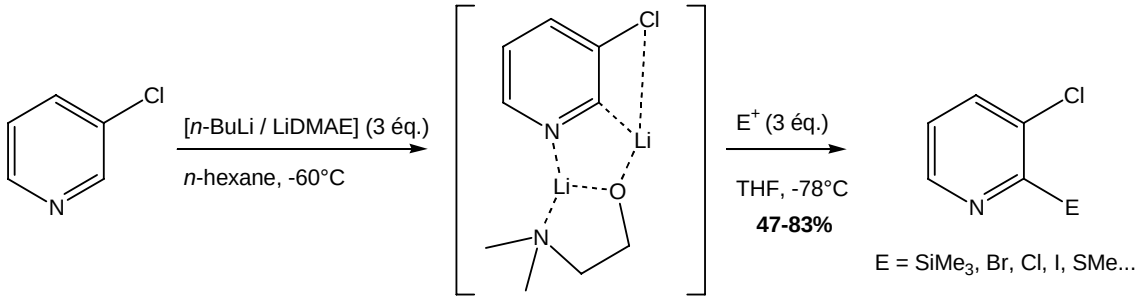


Schéma 32

La condensation de l'électrophile solubilisé dans le THF permet la synthèse de nombreux dérivés fonctionnels à partir d'électrophiles simples (**Schéma 32**). Notons que la présence de THF à cette étape réactionnelle est indispensable afin de dissocier les espèces basiques et augmenter leur réactivité. Bien que très efficaces, ces réactions de métallation régiosélective présentent quelques problèmes de réactivité. En effet, compte tenu des phénomènes d'agrégation des systèmes basiques (superbase-lithium-pyridine), un excès de base est nécessaire pour atteindre des rendements satisfaisants.

Cet excès de réactif superbasique induit le plus souvent des réactions secondaires (énolisation, addition nucléophile de la base en excès, polycondensations…). Ces obstacles récurrents sont rencontrés avec tous les systèmes de ce genre (LDA, LTMP, *n*-BuLi *t*-BuOK) et il est rare de trouver des travaux décrivant une condensation efficace d'aldéhydes, surtout lorsqu'ils sont fonctionnels. Avec notre superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] le problème n'avait pas été résolu de façon satisfaisante puisque les rendements maximum obtenus ne dépassent jamais 60% dans les conditions standards avec l'*iso*-butyraldéhyde (*t*-BuCHO), un aldéhyde non énolisable.

Nous avons donc décidé de reprendre l'étude de la lithiation de 3-chloropyridine afin de trouver les meilleures conditions pour la condensation d'aldéhydes fonctionnels. Nous avons ainsi divisé notre étude en deux parties. La première concerne la recherche des meilleures conditions de fonctionnalisation par un aldéhyde simple tel que le benzaldéhyde, et une seconde partie est consacrée à la condensation d'aldéhydes fonctionnels.

I.2-A) b) Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation du benzaldéhyde

Bien que sensible à l'attaque d'un nucléophile, le benzaldéhyde est un électrophile non énolisable, peu encombré, commercial et bon marché permettant ainsi de réaliser une étude préliminaire approfondie.

Les premiers essais ont été réalisés dans les conditions préalablement définies au laboratoire par Sabine Choppin. La réaction se déroule en deux étapes. La lithiation de la 3-chloropyridine (1 éq.) est obtenue par action du système [*n*-BuLi / LiDMAE] dans l'hexane (3 éq.) pendant 1 h à -60°C. La condensation de la 3-chloro-2-lithiopyridine ainsi préparée sur le benzaldéhyde (3 éq.) en solution dans le THF est effectuée à -78°C. Le temps de condensation est d'environ 1 h à cette température puis l'hydrolyse est réalisée à -20°C. Dans ces conditions le (3-chloropyridin-2-yl)phénylméthanol **<u>20</u>** attendu est obtenu avec un rendement de 71% (**Schéma 33**).

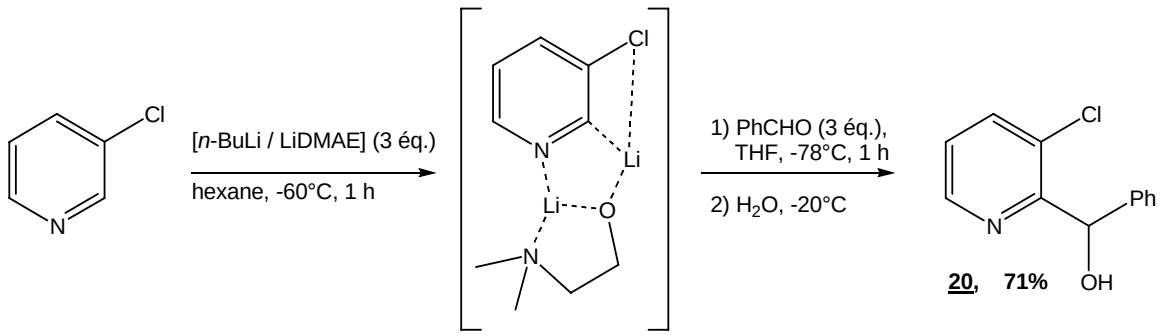
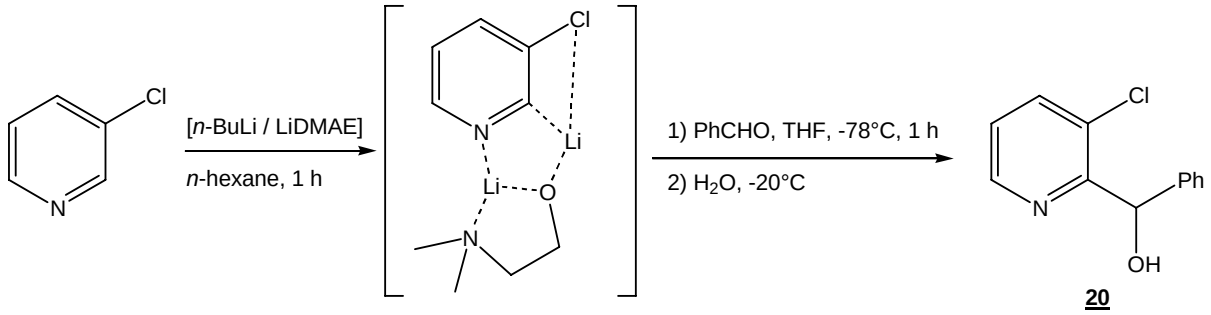


Schéma 33

Les produits secondaires de cette réaction sont l'électrophile en excès qui a subi le plus souvent l'attaque nucléophile de *n*-BuLi générant le 1-phénylpentan-1-ol, ainsi que la 3-chloropyridine qui n'a pas réagi. Plusieurs produits de dégradation de cette 3-chloropyridine ont également pu être détectés par CCM.

Notre travail a consisté d'une part à optimiser cette séquence en limitant la formation des sous-produits et d'autre part à augmenter le taux de métallation de la 3-chloropyridine en faisant varier la quantité de base, le rapport électrophile / [*n*-BuLi / LiDMAE] et la température de métallation. Les résultats de cette étude systématique sont rapportés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation du benzaldéhyde



20

Essai	Equivalents de [*n*-BuLi / LiDMAE][a]	Température de métallation[b]	Equivalents d'électrophile[ad]	**20** (%)[e]
1	2,0	-60°C	2,5	71
2	1,0	-60°C	1,2	47
3	1,5	-60°C	2,0	41
4	2,0	-60°C	4,0	51
5	2,0	-60°C	6,0	54
6	3,0	-60°C	3,0	75
7	2,0	-30°C	2,5	63
8	1,0	-45°C	1,2	45
9	1,5	-45°C	2,0	51
10	1,5	-45°C	3,0	45
11	2,0	-45°C	2,5	77
12	2,0	-45°C	4,0	66
13	3,0	-45°C	3,5	84
14	**3,0**	**-45°C**	**3,0**	**85**
15	2,0	-45°C	2,5[c]	80

[a] Réactif limitant 3-chloropyridine ;
[b] Temps de métallation d'1 h dans le *n*-hexane ;
[c] 3 h de condensation au lieu de 1 h, dans le THF hydrolyse à -78°C au lieu de -20°C ;
[d] Condensation dans le THF et hydrolyse à -20°C ;
[e] Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

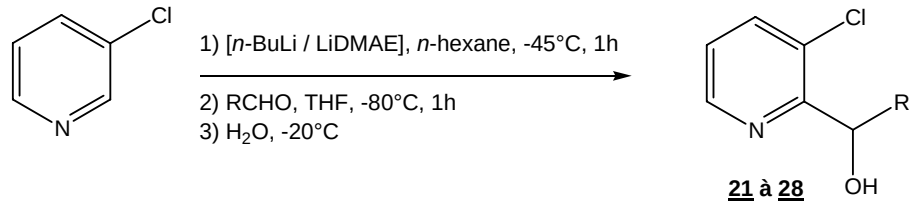
L'ensemble des essais réalisés montre qu'un excès de base est nécessaire à l'obtention d'un rendement acceptable. En effet, en dessous de 2 équivalents de base, le rendement ne dépasse jamais 51% (**Tableau 6**, essais 2, 3, 8, 9 et 10). Cette observation peut être expliquée par les phénomènes de complexation et d'agrégation connus.

Les meilleurs résultats ont été obtenus en mettant en œuvre 3 équivalents de base (Tableau 6**,** essais 13 et 14). Cependant on peut remarquer qu'en choisissant correctement la température de métallation (-45°C au lieu de -60°C), un rendement satisfaisant de 77% est obtenu avec seulement 2 équivalents de base (**Tableau 6**, essai 11). Une légère modification du temps de condensation (3 h au lieu de 1 h) et de température d'hydrolyse (-78°C au lieu de -20°C) permet d'atteindre un rendement de 80% (Tableau 6, essai 15). En revanche, dès que l'on atteint la température de -30°C (**Tableau 6**, essai 7), la 3-chloropyridine en milieu superbasique se dégrade, entraînant la chute du rendement en produit formé.

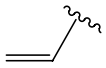
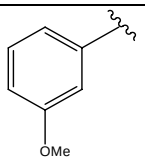
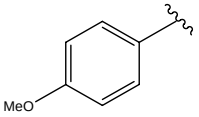
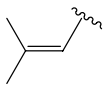
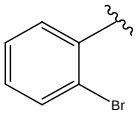
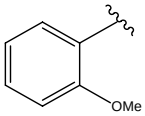
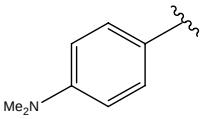
C'est en fait l'utilisation de 3 équivalents de base à -45°C suivie d'une étape de condensation de 3 équivalents de benzaldéhyde à -78°C durant 1 h qui donne le meilleur résultat puisque le produit **20** est obtenu avec un rendement isolé de 85% (**Tableau 6**, essai 14). Bien que ce soient les conditions de l'essai 14 qui nous aient donné les meilleurs résultats, l'ensemble de cette étude nous a également montré que la mise en œuvre de deux équivalents de base et de 2,5 équivalents de benzaldéhyde permet d'obtenir à -45°C un rendement très acceptable de 77% (**Tableau 6**, essai 11). Ces dernières conditions semblaient plus adaptées à la condensation des aldéhydes énolisables et/ou fonctionnels.

Suivant ce schéma réactionnel, divers analogues ont été synthétisés (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Fonctionnalisation régiosélective de la 3-chloropyridine par divers aldéhydes non énolisables.

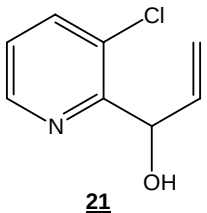


21 à 28

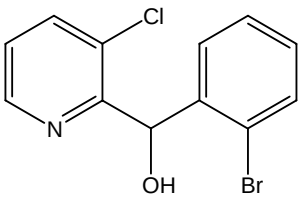
R	Produit[a]	Rendement (%)[b]	R	Produit[a]	Rendement (%)[b]
	**21**	62		**25**	88
	22	71		**26**	79
	**23**	76		**27**	55
	**24**	87		**28**	78

[a] Réaction par 3 équivalents de [*n*-BuLi / LiDMAE] dans le *n*-hexane à -45°C pendant 1 h, condensation avec 3 équivalents d'aldéhyde à -80°C pendant 1 h, hydrolyse à -20°C par ajout d'eau. Réactif limitant : 3-chloropyridine ;
[b] rendement isolé après purification par colonne sur gel de silice.

Parmi les dérivés potentiellement intéressants comme synthons nous avons sélectionné les composés **21** et **27** dans le cadre de nos travaux. Le premier pourrait être impliqué dans une cyclisation mettant en œuvre une réaction de type Heck alors que le second, après échange halogène-métal pourrait mener à une cyclisation de formation de cycle.



21

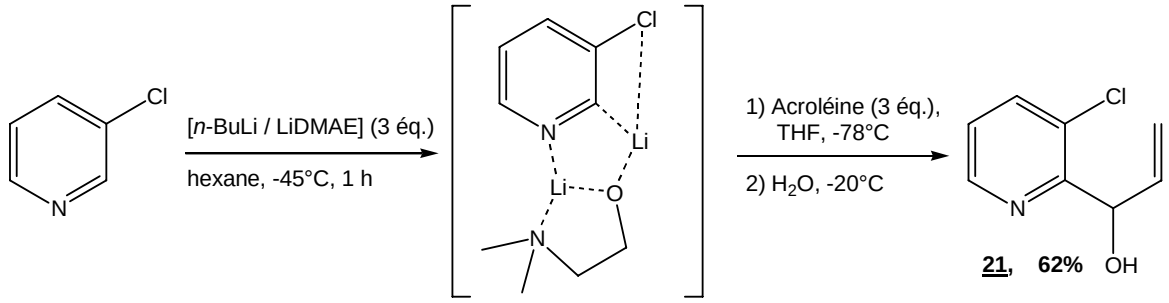


27

En résumé, nous pouvons dire que la fonctionnalisation par un aldéhyde non-énolisable est réalisable avec de bons rendements moyennant le contrôle des conditions de condensation.

I.2-A) c) Cas particulier : étude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation de l'acroléine

L'acroléine est un aldéhyde particulier puisqu'il possède une liaison π qui permet d'envisager de nombreuses et intéressantes fonctionnalisations ultérieures à sa condensation sur la 3-chloropyridine. Cependant, cette molécule est particulièrement sensible aux réactions de polymérisation par transfert de groupe anionique. Son introduction dans un milieu basique ou superbasique, même à basse température, pouvait ne pas être anodine. Malgré tout l'acroléine n'est pas énolisable et nous avons donc choisi de reprendre les conditions optimales déterminées ci-dessus à savoir : 3 équivalents de base, une métallation d'une heure à -45°C, une condensation d'une heure à –78°C, une hydrolyse à -20°C. Dans ces conditions, la réaction nous donne le composé 1-(3-chloropyridin-2-yl)propyl-2-én-1-ol attendu **21** avec un rendement maximal obtenu de 62% (**Schéma 34**).



21, **62%**

Schéma 34

En marge de l'obtention du produit désiré **21** nous constatons expérimentalement l'opacification du milieu réactionnel, probablement due à la présence de faibles quantités de polymère.

I.2-A) d) Synthèse de pyridinoindènes

Les pyridinoindènes sont des analogues du fluorène et, à ce titre, ils présentent une haute valeur synthétique dans le cadre de traitement anticancéreux.

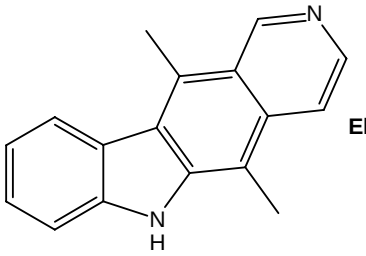
La chimiothérapie fait appel à un très grand nombre de composés anticancéreux qui peuvent être divisés en deux classes :

i. les *agents cytotoxiques*, responsables de la lyse cellulaire,
ii. les *modificateurs du comportement biologique*.

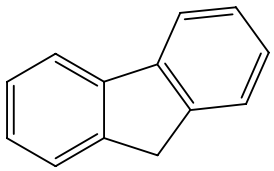
Actuellement, la grande majorité des agents antitumoraux appartiennent à la première classe, famille dont les agents intercalants font partie.

Les modes d'action d'agents intercalants ont fait l'objet de multiples études qui ont permis d'établir des modèles du phénomène d'intercalation *in vivo*. Ce type de composés peut se positionner entre les paires de base de l'ADN, avec ou sans sélectivité de la séquence cible, suivant les cas. La liaison qui s'établit avec l'ADN est une combinaison d'interactions électrostatiques, de Van der Waals, hydrophobes, et de liaisons « H ». L'intercalation se traduit généralement par un changement de conformation de la double hélice et par une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. Il faut noter que de nombreux intercalants sont responsables de cassures mono- ou bicaténaires lors de la formation d'un complexe « médicament – enzyme – ADN ». Le changement de conformation du superenroulement de l'ADN est sous contrôle de ladite classe d'enzymes : topoisomérases classe 1 ou 2 qui provoquent une cassure transitoire d'un ou des deux brins d'ADN.

Ces agents intercalants se reconnaissent par leur squelette polycyclique plan, responsable du phénomène d'intercalation. Parmi les composés de cette classe de pharmacophores, se trouvent deux grandes catégories de composés : les dérivés de l'Ellipticine[73] et ceux du fluorène (Figure 23).



Ellipticine



Fluorène

Figure 23

Si l'on se concentre sur cette dernière, on remarque qu'un grand nombre de publications ont été émises sur les activités biologiques des dérivés du fluorène. Par exemple, en 2002 Skalova et Coll.[74] ont étudié la biotransformation métabolitique du Benfluron®, un analogue de la

[73] Par exemple : (a) Sharples, D.; Hajos, G.; Riedl, Z.; Csanyi, D.; Molnar, J.; Szabo, D. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 269; (b) Jurayj, J.; Haugwitz, R. D.; Varma, R. K.; Paull, K. D.; Barrett, J. F.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2190 ; (c) Shi, L. M.; Fan, Y.; Myers, T. G.; O'Connor, P. M.; Paull, K. D.; Friend, S. H.; Weinstein, J. N. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 189.

[74] Skalova, L.; Nobilis, M.; Szotakova, B.; Kondrova, E.; Savlik M.; Wsol, V.; Pichard-Garcia, L.; Maser, E. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *64*, 297.

benzofluorènone, et l'impact de sa réduction en benzofluorènol sur son activité biologique (**Schéma 35**).

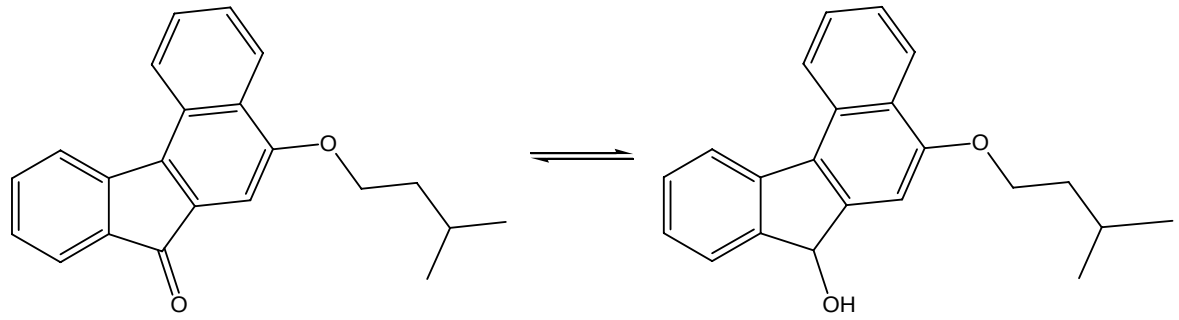


Schéma 35

En 1999, Neidle *et al.* ont synthétisé des amidofluorénones, comme inhibiteurs de télomérase, à partir de dinitrofluorénone[75] (**Schéma 36**) avec de bons rendements.

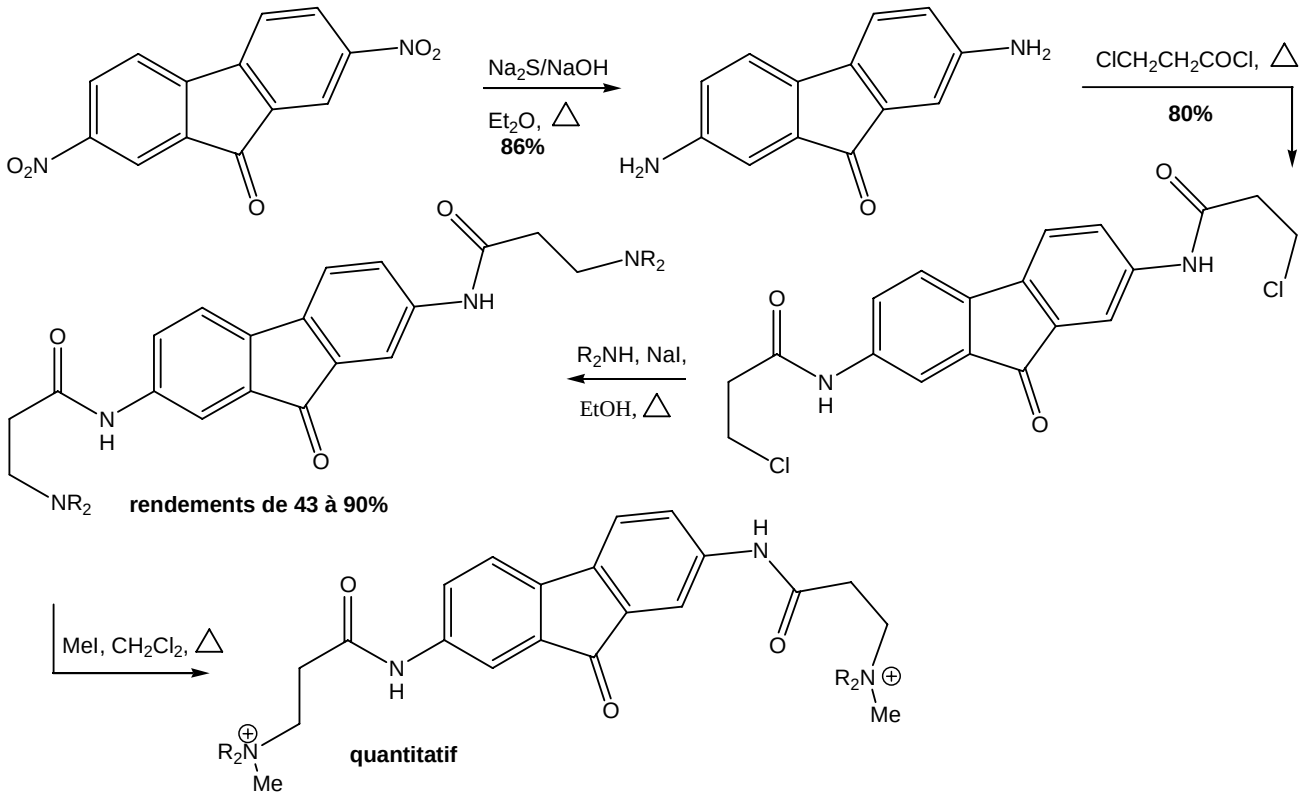


Schéma 36

[75] Perry, P. J.; Read, M. A.; Davies, R. T.; Gowan, S. N.; Reszka, A. P.; Wood, A. A.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2679.

Un an plus tard, Becker et coll. ont mis au point la synthèse de dibenzofluorène et dibenzofluorènol à partir d'anhydride succinique et de pipérazine sur le dibenzofluorène[76] (**Schéma 37**) avec un bon rendement de 46%.

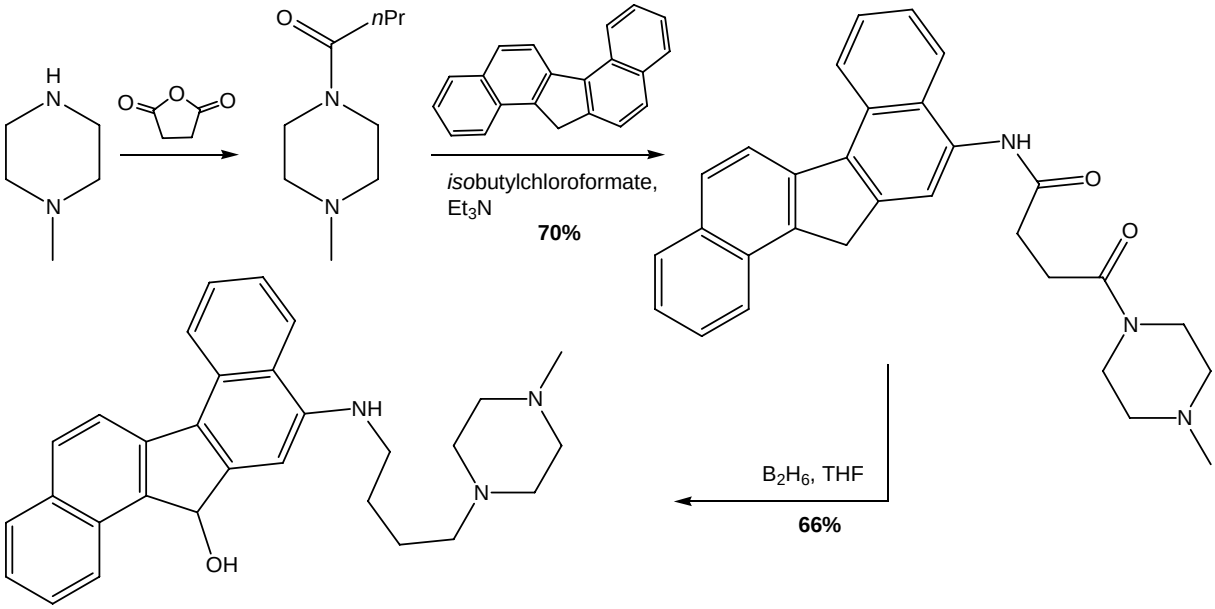
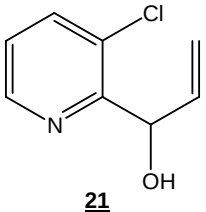
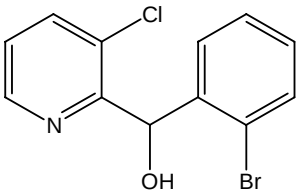


Schéma 37

Nous avons envisagé d'utiliser les synthons fonctionnels **21** et **27** préalablement synthétisés à partir de 3-chloropyridine pour la formation de ces pyridinoindènes fonctionnels.



21



27

La première stratégie que nous avons envisagée repose sur l'échange halogène-métal permettant la formation d'un aryllithien intermédiaire potentiellement nucléophile. Puis, cet intermédiaire pourrait conduire, par réaction avec la liaison carbone-chlore, à l'isostère azoté du fluorènol recherché. Cette suite réactionnelle a été envisagée par un échange classique Br-Li induit pat *t*-BuLi. Mais quelles que soient les conditions utilisées nous n'avons pas observé la formation du produit recherché (**Figure 24**).

[76] Becker, F. F.; Mukhopadhyay, C.; Hackfeld, L.; Banik, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2693.

Cette absence de réactivité peut facilement être expliquée par la formation d'un complexe lithié impliquant l'azote pyridinique.

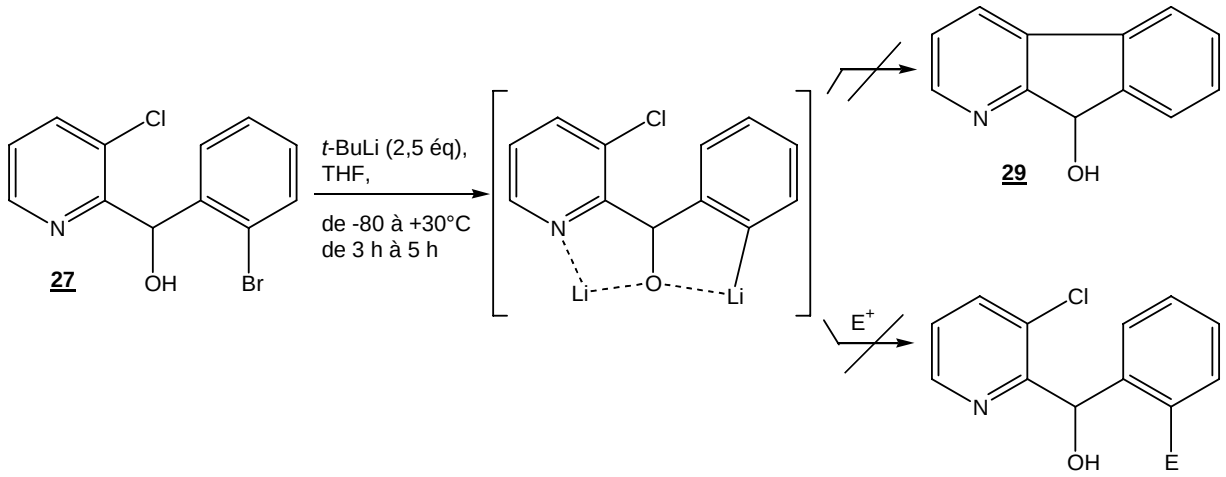


Figure 24

La formation de ce complexe bloquerait la configuration et empêcherait toute cyclisation. Notons au passage que le complexe formé est d'une très grande stabilité puisque l'ajout de divers électrophiles (benzaldéhyde, tétrabromométhane…) ne permet pas d'obtenir un produit de fonctionnalisation. Nous retrouvons ici le même phénomène que celui observé au chapitre précédent avec le 7-azaindole.

La seconde stratégie que nous avons expérimentée est l'utilisation d'une réaction palladocatalysée type Heck sur le 1-(3-chloropyridin-2-yl)propyl-2-én-1-ol **21** en vue de la cyclisation de la molécule pour la formation d'un analogue du fluorène.

La réaction de Heck est actuellement parmi les plus importantes des réactions palladocatalysées de synthèse organique moderne. Elle permet la création de liaisons carbone-carbone entre un dérivé possédant un groupe partant (type halogène, triflate…) et un dérivé éthylénique. La particularité de cette réaction est la conservation de l'insaturation après couplage (**Schéma 38**),[77] ce qui n'est pas toujours le cas d'une réaction stanno-radicalaire par exemple.[78]

[77] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
[78] Morice, C.; Domostoj, M.; Briner, K.; Mann, A.; Suffert, J.; Wermuth, C. –G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6499.

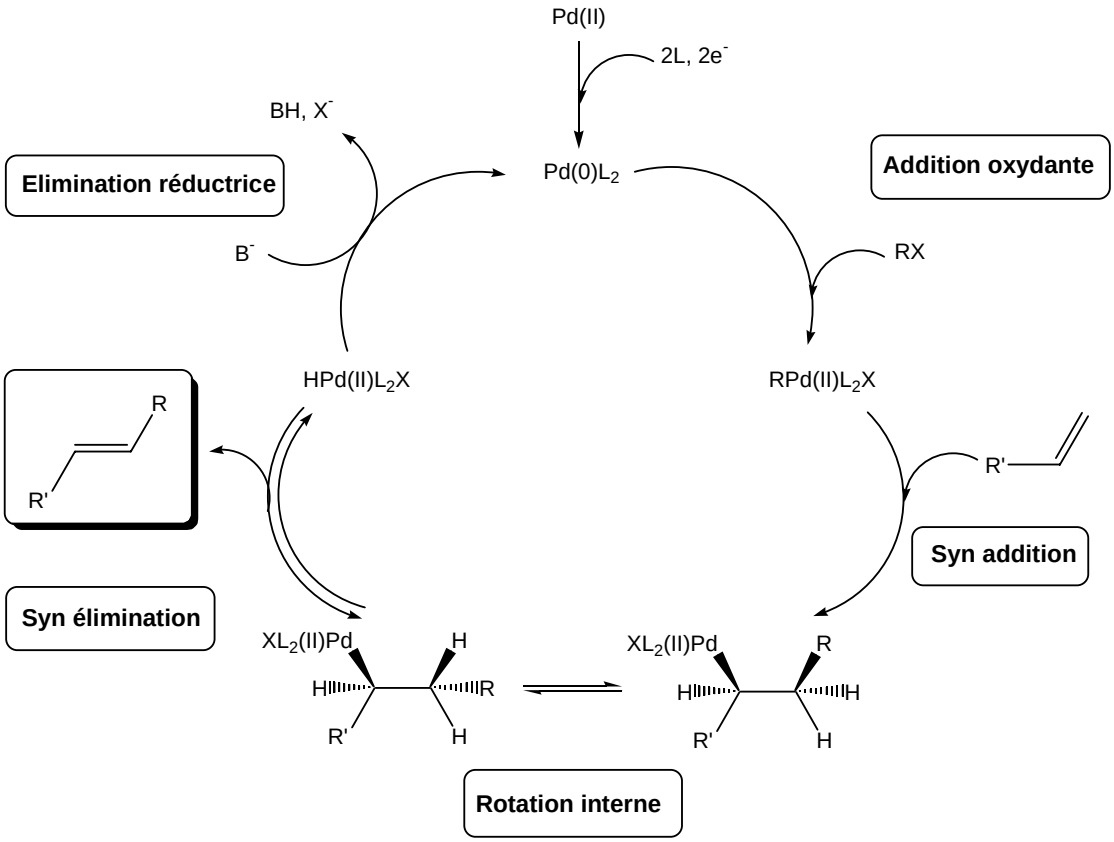


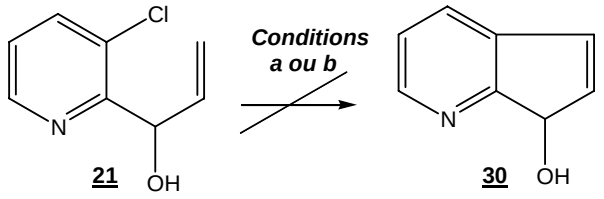
Schéma 38

L'étape déterminante de cette réaction est l'addition oxydante du dérivé halogéné sur le palladium. Ce dernier passe alors du degré d'oxydation 0 à +2. L'éthylénique se coordine ensuite au métal par l'oléfine (en tant que ligand de type L) avant l'étape de *syn* addition qui insère le motif R. Il y a ensuite rotation interne pour limiter l'encombrement stérique, avant que la *syn* élimination ne conduise à la libération de l'alcène. Le catalyseur est régénéré *in situ* en présence d'une base.

Différentes espèces de catalyseurs palladiés sont couramment utilisées tels que $Pd(PPh_3)_4$, formé *in situ* par la réaction de $PdCl_2(PPh_3)_2$ et PPh_3,[79] $PdCl_2(dppf)$,[80] $Pd_2(dba)_3$.[81] [82]

Nous avons testé deux de ces catalyseurs pour réaliser la cyclisation de **21** (**Schéma 39**), mais aucune de ces conditions ne nous a permis d'isoler le produit recherché.

[79] Par exemple : de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
[80] Par exemple : Collot, V.; Varlet, D.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4363.
[81] Par exemple : Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Deruytter, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260.
[82] Par exemple : Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.



Conditions a	***Conditions b***
$PdCl_2(PPh_3)_3$ (8 mol%)	$Pd_2(dba)_3$ (1,5 mol%)
PPh_3 (16 mol%)	P(*t*-Bu)$_3$ (6 mol%)
Et_3N	Cy_2NMe
DMF	DMF

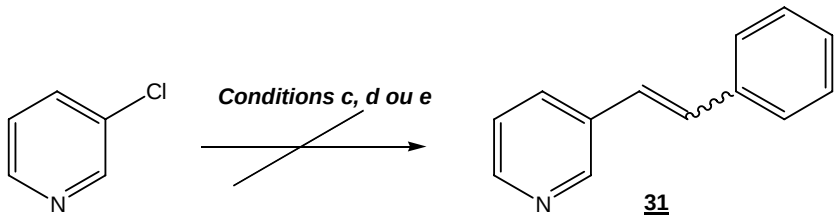
Schéma 39

Deux hypothèses peuvent être formulées quant à cette absence de réactivité :

i. la faible réactivité de la liaison carbone-chlore en position 3 de la pyridine,

ii. la complexation de l'espèce palladiée par la pince « N-O ».

Pour trancher entre ces deux possibilités nous avons réalisé des essais complémentaires visant à tester la réactivité de la liaison C-Cl dans une réaction palladocatalysée. La 3-chloropyridine est mise en présence de styrène les conditions ***c***, ***d*** et ***e*** suivantes (**Schéma 40**).



Conditions c	***Conditions d***	***Conditions e***
$PdCl_2(PPh_3)_3$ (8 mol%)	$PdCl_2$(dppf) (20 mol%)	$Pd_2(dba)_3$ (1,5 mol%)
PPh_3 (16 mol%)	TBAI (2 éq)	P(*t*-Bu)$_3$ (6 mol%)
Et_3N (1,1 éq)	DMF/Et_3N/eau (7/1/1)	Cy_2NMe (1,1 éq)
DMF	Styrène (1,1 éq)	DMF
Styrène (1,1 éq)		Styrène

Schéma 40

Nous pouvons constater que dans des conditions ***c*** **-** ***e***, il nous a été impossible d'obtenir le produit de couplage de Heck. L'absence de cyclisation à partir de **21** peut donc être attribuée à la très faible réactivité de la liaison C-Cl de la 3-chloropyridine.

I.2-B) Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation d'aldéhydes énolisables

I.2-B) a) Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation du propanal

La littérature ne rapporte pratiquement jamais la condensation d'organolithiens sur des aldéhydes énolisables. L'expérience montre d'ailleurs que cette réaction est très délicate à mettre en œuvre au regard du nombre de sous-produits observés lors des réactions. Pour notre étude, et compte tenu de nos objectifs nous avons choisi le propanal comme modèle des aldéhydes énolisables.

La réaction envisagée est représentée sur le schéma suivant (**Schéma 41**)

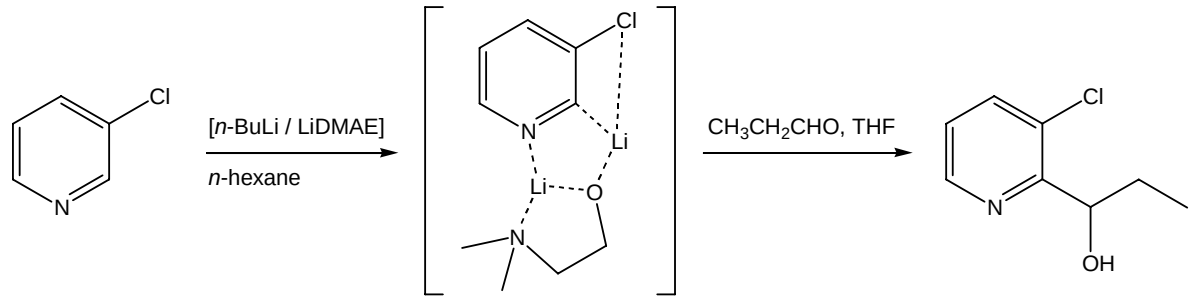
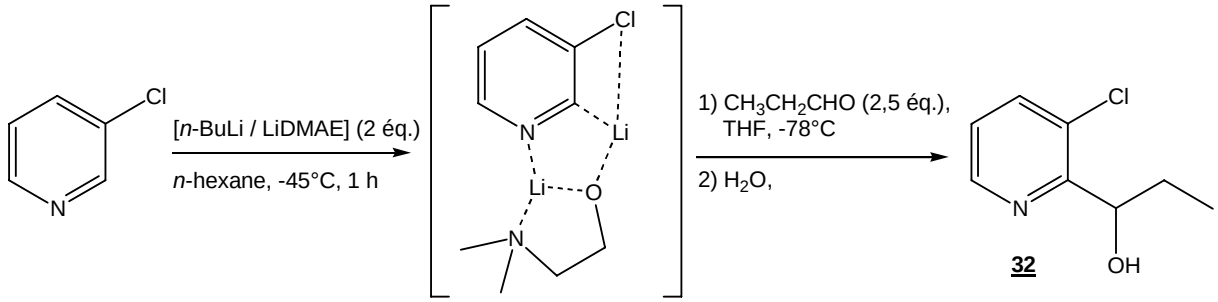


Schéma 41

En s'appuyant sur l'étude précédente concernant le benzaldéhyde, nous avons fait varier le temps et la température de condensation en gardant les conditions *a priori* les plus adaptées à ce type d'électrophile (une métallation à -45°C, 2 équivalents de base et 2,5 équivalents d'électrophile, voir section ***I.2-A) b)***. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 8**.

En utilisant les conditions précitées, pour un temps de condensation de 1 h, il apparaît immédiatement qu'une hydrolyse à -20°C ou à -78°C (**Tableau 8,** essais 16 et 17) n'engendre pas de modifications majeures, ce qui nous amène à penser que seuls 54 à 58% de lithiopyridine formée réagissent effectivement à -78°C. Des essais complémentaires réalisés à plus haute température (résultats non rapportés) montrent que le phénomène d'énolisation devient prépondérant et la condensation de la lithiopyridine sur l'aldéhyde ne donne plus accès au produit souhaité.

Tableau 8 : Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation du propanal



Essai	Temps de condensation	Température d'hydrolyse	Rendement[b] (%)
16[a]	1 h	-20°C	58
17[a]	1 h	-78°C	54
18[a]	2 h	-78°C	65
19[a]	**3 h**	**-78°C**	**85**
20[a]	4 h	-78°C	82

[a] Réalisé sur 1 mmol de 3-chloropyridine par métallation par 2 éq. de base, à -45°C pendant 1 h, piègeage à -78°C avec 2,5 éq. d'électrophile ;
[b] Rendement isolé après purification par colonne sur gel de silice.

Les essais 18 à 20 montrent que l'augmentation du temps de condensation à 3 h permet en revanche d'augmenter sensiblement le rendement à 85% en produit **32** isolé. Il est à remarquer que le rendement en **32** croît linéairement avec le temps de condensation pour atteindre ce maximum de 85% après 3 h. Des essais complémentaires (non rapportés) à 0°C ne nous ont pas permis d'améliorer ce résultat par ailleurs très satisfaisant.

I.2-B) b) Etude de la lithiation de la 3-chloropyridine et condensation d'aldéhydes fonctionnels

Compte tenu de nos objectifs synthétiques, nous sommes ensuite passés à la condensation d'aldéhydes fonctionnels possédant notamment une fonction alcool protégé.

Les aldéhydes envisagés ne sont pas commerciaux et nous avons dans un premier temps réalisé leur synthèse (**Schéma 42**).

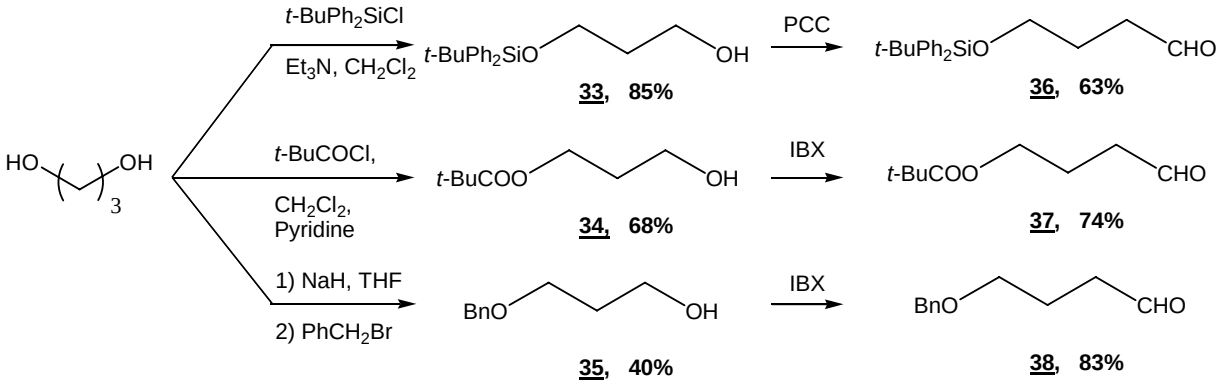


Schéma 42

Ces aldéhydes **36** à **38** sont préparés par une séquence de monoprotection du propanediol suivie d'une oxydation mettant en œuvre le chlorochromate de pyridinium (PCC)[83] ou l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX).[84]

La première étape consiste à effectuer la monoprotection du 1,3-propanediol avec chacun des trois groupements *t*-butyldiphénylsilyle, ester pivaloïque ou éther benzylique qui permettront de faire varier les propriétés du composé formé en terme d'encombrement, de charge ou de compatibilité fonctionnelle. La silylation est conduite avec 1 équivalent de chlorure de *t*-butyldiphénylsilyle, 3 équivalents de 1,3-propanediol en présence de 1,5 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane, comme solvant, à température ambiante et ce, pendant 14 h. L'acylation est réalisée avec des quantités stoechiométriques en chlorure de pivaloyle et en 1,3-propanediol en présence d'un excès de pyridine (2,5 équivalents) dans le dichlorométhane à -10°C pendant 2 h. Enfin, l'éthérification est menée par action de l'alcoolate issu du 1,3-propanediol (1 équivalent) sur le bromure de benzyle (1 équivalent) à température ambiante pendant 18 h. Les rendements observés vont de bons à très bons (45-85%).

La seconde étape est l'oxydation de la fonction alcool qui a été réalisée par le PCC ou le réactif IBX. L'oxydation par le PCC (1,5 eq.) est réalisée à température ambiante pendant 4h alors que celle conduite par action de l'IBX (1,2 eq.) est menée dns le DMSO pendant 18h.

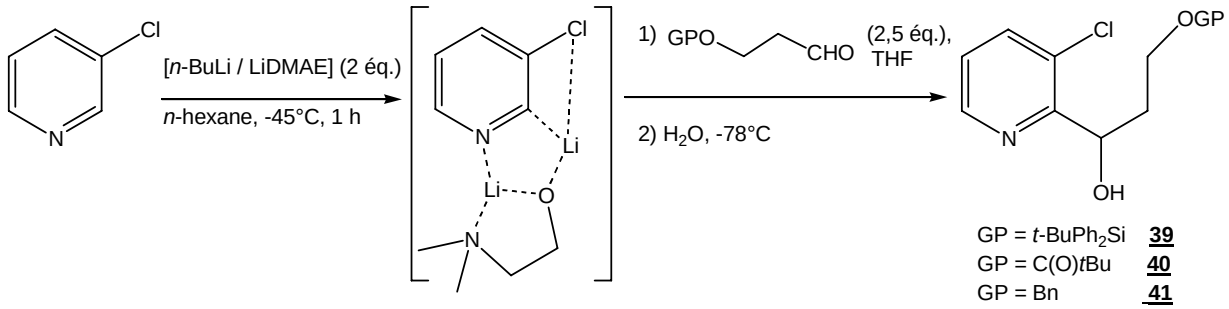
Les condensations des aldéhydes **36**, **37** et **38** ainsi obtenus sont réalisées sur la 3-chloropyridine en reprenant les conditions définies avec le propanal (métallation de 1 h à -45°C, hydrolyse à -78°C).

---

[83] Corey, E. J. ; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647.
[84] (a) Dess, D. B. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155 ; (b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

Bien que l'analogie structurale avec le propanal soit important, les rendements obtenus dans ces réactions sont inférieurs à ceux attendus (38% à 44%). Les résultats sont reportés ci-après dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Condensation d'aldéhydes fonctionnalisés sur la 3-chloropyridine.



Essai[a]	GP	LiBr	Température d'addition	Temps de condensation	Produit	Rendement (%)
21	*t*-BuPh$_2$Si	0	-78°C	5 h	**39**	44
22	*t*-BuCO	0	-78°C	5 h	**40**	38
23	*t*-BuCO	0	-45°C	1 h	**40**	39
24	*t*-BuCO	0,25	-78°C	3 h	**40**	43
25	*t*-BuCO	1,1	-78°C	3 h	**40**	38
26	Bn	0	-78°C	3 h	**41**	40
27	Bn	0	-45°C	5 h	**41**	39

[a] Réalisé sur 1 mmol de 3-chloropyridine par 2 équivalents de base dans l'hexane à -45°C pendant 1 h ;
[b] Réaction par addition de l'aldéhyde fonctionnalisé (2.5 équivalents) dans le THF et hydrolyse à -78°C ;
[c] Rendement isolé après purification par colonne sur gel de silice.

Pour tenter d'expliquer ces résultats surprenants, une des hypothèses que l'on peut formuler à ce niveau est d'envisager la formation d'un chélate entre la pyridine lithiée et l'aldéhyde oxygéné par substitution de l'aminoalcoolate (**Figure 25**). Ceci aurait pour effet de modifier la réactivité de l'intermédiaire et d'augmenter les réactions secondaires parallèlement à sa basicité.

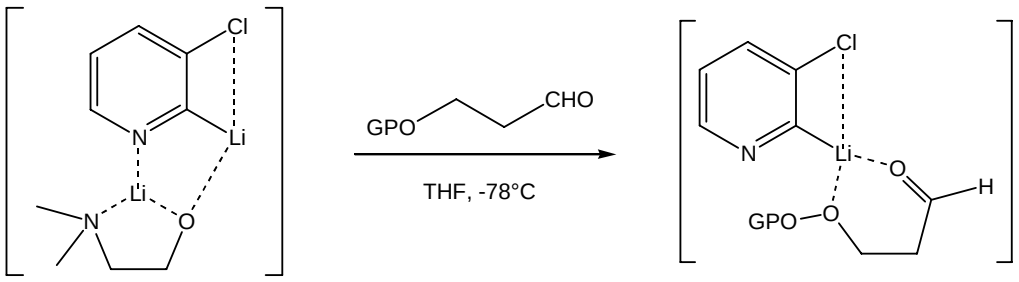


Figure 25

Afin d'augmenter l'électrophile du carbonyle, nous avons alors envisagé l'addition de LiBr dans le milieu réactionnel (**Tableau 9**, essais 24 et 25). Cette astuce est très souvent utilisée dans le cas de condensations difficiles notamment des dérivés carbonylés cétoniques. Malgré cela, comme on peut le voir dans le **Tableau 9**, essais 24 et 25, les rendements restent modestes.

I.2-C) Essais de synthèse de pyranopyridine

Bien que moyennement satisfaisants, la condensation d'aldéhydes fonctionnels nous a permis l'accès à divers composés potentiellement cyclisables en pyranopyridine. Pour ce faire, nous devions inverser la protection des fonctions alcools secondaire et primaire afin de libérer le site primaire précurseur du nucléophile de la cyclisation (cf. **Schéma 31** de rétrosynthèse).

A partir du dérivé benzylé **41**, l'hydrogénolyse de la fonction benzylique ne permet pas de réaliser la déprotection. La seule réaction observée est la réduction de la liaison carbone-chlore.

Nous avons donc envisagé la seconde possibilité à savoir la protection de l'alcool secondaire suivie de la déprotection de l'alcool primaire (**Schéma 43**).

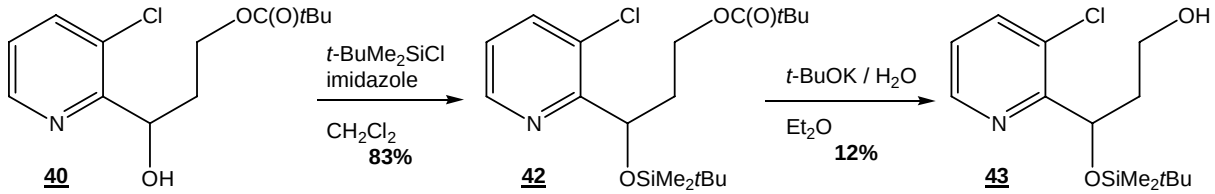


Schéma 43

En partant de l'ester **40**, la protection est réalisée avec *t*-$BuMe_2SiCl$ (1,2 éq.) en présence d'imidazole dans le dichlorométhane comme solvant, le composé **42** biprotégé est alors

obtenu avec un très bon rendement de 83%. En revanche, sa déprotection sélective est problématique puisque la saponification de l'ester ne conduit à l'alcool **43** qu'avec un rendement de 12%.

Avant de tenter d'optimiser cette deuxième étape, nous avons décidé de tester la possibilité de cyclisation du composé **43**. En présence de 1,5 équivalents de NaH dans le dioxane à reflux nous n'observons jamais la formation du produit attendu **44** (**Schéma 44**). Le substrat est récupéré intégralement.

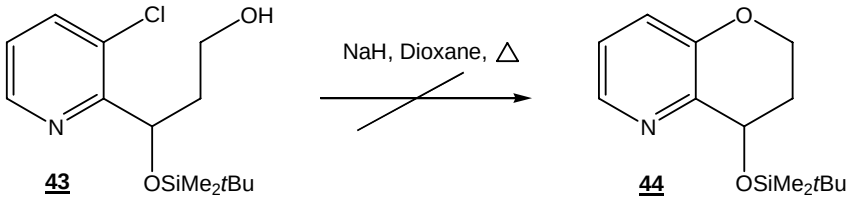


Schéma 44

La formation d'éther à partir de dérivés halogénés peut être catalysée par des métaux de transition tels que le palladium.[85] Cette réaction est le plus souvent obtenue avec des dérivés halogénés. Au sein de notre groupe, le même type de réaction a été observée avec les complexes au nickel à partir de liaison C-Cl.[86] Bien que la méthode ne soit pas encore totalement optimisée, nous avons envisagé la réaction décrite sur le **Schéma 45** afin de tester la possibilité de cyclisation en présence de complexe Ni/bpy.

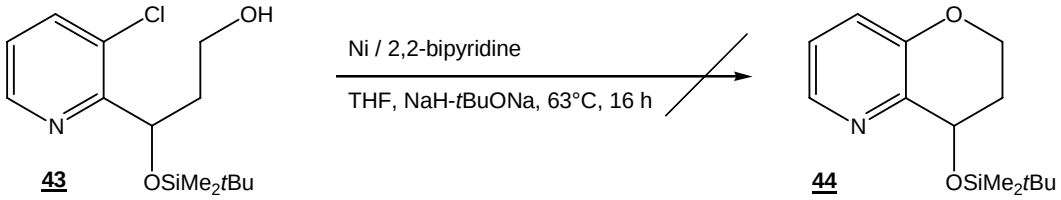


Schéma 45

Dans l'essai réalisé, nous n'avons jamais observé le produit de cyclisation (même à l'état de traces). Seule la liaison C-Cl subit la réduction mais de façon très peu efficace (<20%).

[85] Jackstell, R.; Harkal, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Borgmann, C.; Röttger, D.; Nierlich, F.; Elliot, M.; Niven, S.; Cavell, K.; Navarro, O.; Viciu, M. S.; Nolan, S. P. ; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3891.
[86] Kuhl, S. *Thèse de Doctorat, Université de Nancy*, **2005**.

Des travaux sont actuellement en cours pour tenter de réussir ce type de cyclisation avec de nouveaux complexes Ni/NHC (NHC : *N*-Heterocyclic Carbene). Pour l'instant, les résultats obtenus ne sont pas à la hauteur de nos espérances.

Les voies de cyclisation *via* des aldéhydes énolisables que nous avons testées se révèlent donc problématiques puisque nous n'obtenons jamais la cyclisation envisagée.

Cette absence de réactivité peut être due soit au manque de réactivité de la liaison carbone-chlore en position *C*-3 de la pyridine que nous avons déjà notée lors des essais de cyclisation en pyridinoindènes, soit à la difficulté de formation du cycle pyranique. Or, le dérivé issu de la condensation de la 2-lithiopyridine sur l'acroléine permet d'envisager deux schémas synthétiques pour vérifier ces hypothèses. Dans l'optique où la cyclisation en pyranopyridine serait défavorable, l'éventualité d'une fermeture de cycle à 5 chaînons pourrait être envisagée à partir du composé **21** par oxydation de la liaison π puis réaction acido-basique de cyclisation (**Schéma 46**).

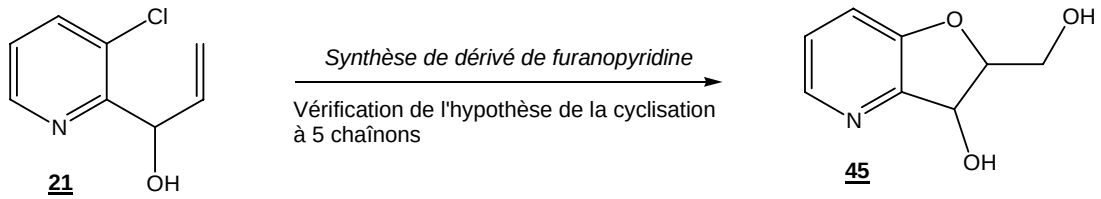


Schéma 46

La synthèse de furanopyridine a été envisagée selon le **Schéma 47** ci-dessous.

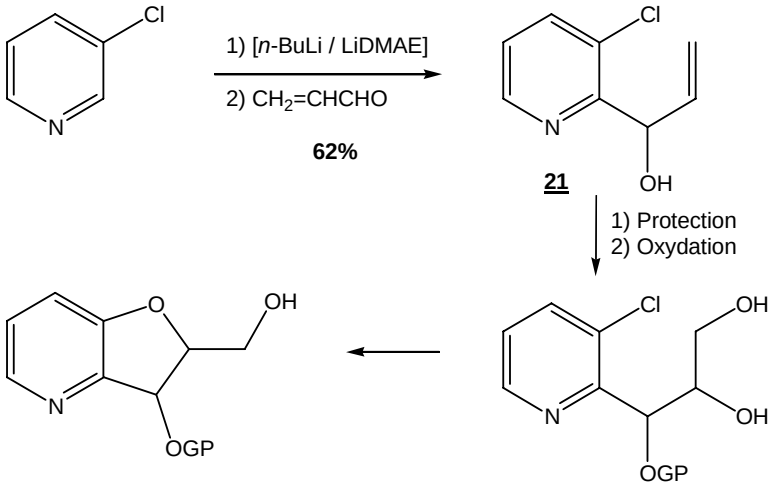


Schéma 47

Le composé **21** est synthétisé comme mentionné en section ***I.2-A) c)*** par 3 équivalents de base, une métallation d'une heure à -45°C, une condensation d'une heure à –78°C, une hydrolyse à -20°C. Cette réaction nous donne le composé 1-(3-chloropyridin-2-yl)propyl-2-én-1-ol **21** avec un rendement maximal obtenu en produit isolé de 62%.

La fonction alcool est alors protégée par réaction avec le *n*-BuLi (1,3 équivalents) à température ambiante dans un mélange THF/HMPT, suivie de la condensation de l'alcoolate formé avec le chlorure de méthoxyméthyle en excès (**Schéma 48**).

Le composé **46** non purifié est directement engagé dans une réaction d'oxydation selon Sharpless.[87] En présence de 4 mol% de tétroxyde d'osmium et d'un excès d'hexacyanoferrate de potassium dans le *t*-butanol à température ambiante, le triol **47** est alors obtenu avec un rendement satisfaisant de 82% (**Schéma 48**).

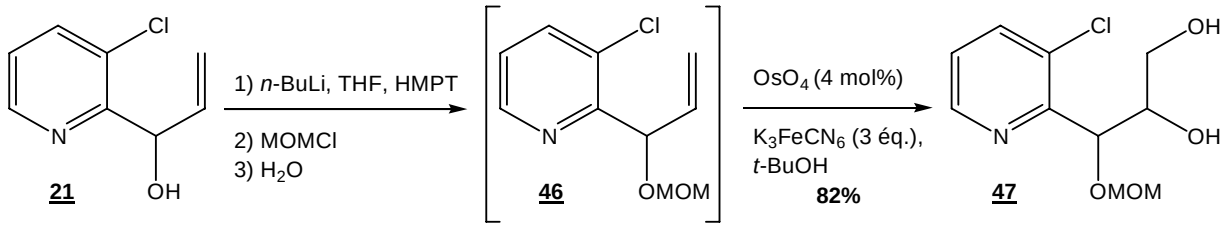


Schéma 48

La cyclisation a ensuite été envisagée grâce à l'utilisation d'une base forte capable de réaliser la double déprotonation du diol libre. Deux réactions de cyclisation pouvaient être attendues (**Schéma 49**).

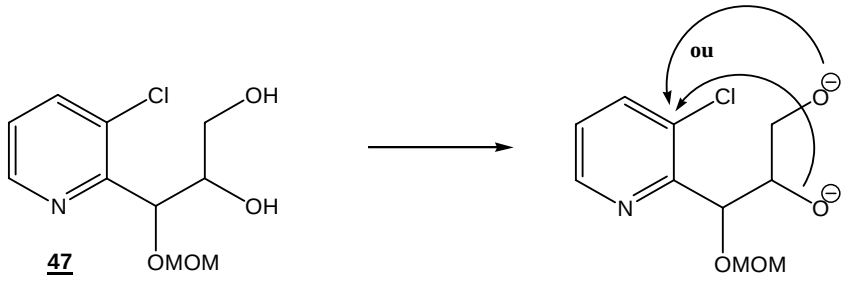


Schéma 49

Pour réaliser cette séquence, nous avons, compte tenu de la littérature[88] choisi d'utiliser le système dimsyl sodium (issu de la réaction entre le DMSO et NaH). Cependant, après chauffage par voie thermique ou micro-ondes (de 1 h à 24 h, à 100°C ou 120°C), aucun des

[87] Sammakia, T.; Hurley, T. B.; Sammond, D. M.; Smith, R. S.; Sobolov, S. B.; Oeschger, T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4427.
[88] Par exemple : (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc* **1965**, *87*, 1353 ; Corey, E. J.; Shimoji, K. *J. Am. Chem. Soc* **1983**, *105*, 1662.

deux produits attendus n'est observé. En revanche, nous constatons la formation de la 3-chloro-2-méthoxyméthylméthoxyméthylpyridine **48** (**Schéma 50**) dont la structure a été élucidée par études RMN et SM.

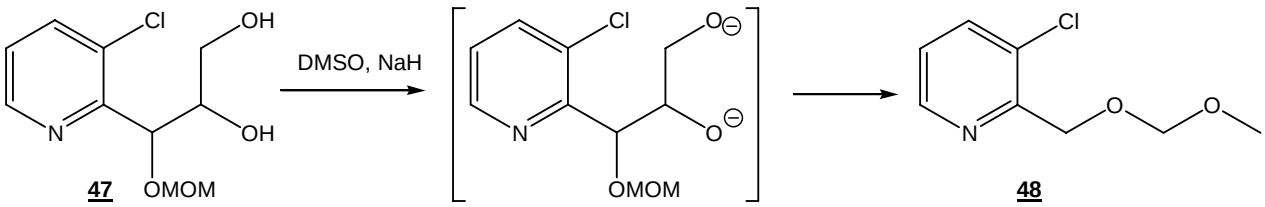


Schéma 50

Parallèlement nous avons testé la méthode de Williamson, utilisant du potassium métal (2 équivalents) dans le xylène avec un chauffage aux micro-ondes (250 Watt) en réacteur ouvert. Bien qu'il est établi qu'un seul hydroxylate de potassium se forme sur les deux hydroxyles, le même résultat est obtenu à savoir la formation du produit **48**.

La formation de **48** peut être interprétée selon l'hypothèse mécanistique décrite sur le **Schéma 51**. Après formation d'un mono- ou bialcoolate, nous pouvons envisager la formation d'un hydroxyacétaldéhyde et d'un carbanion stable en position α du noyau pyridinique qui à l'hydrolyse conduit au produit **48**.

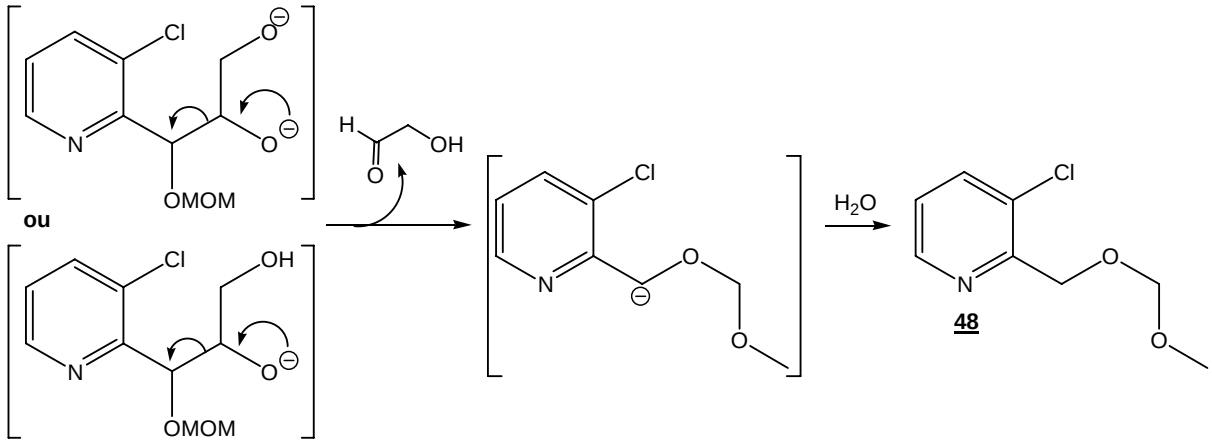


Schéma 51

Nous avons également remarqué que la faible réactivité de la liaison carbone-chlore du composé **21** ne permet toujours pas à la réaction de cyclisation de rentrer en compétition avec l'élimination.

I.2.d) Conclusion

Comme nous l'avons vu tout au long de cette première partie, la stratégie envisagée pour la synthèse de pyranopyridine ne s'est pas révélée réalisable.

Le problème rencontré lors des différentes variantes testées est l'absence de réactivité de la liaison carbone-chlore de la 3-chloropyridine. En effet, que ce soit par attaque nucléophile ou en présence de métaux de transition nous n'avons jamais observé de transformation de cette liaison.

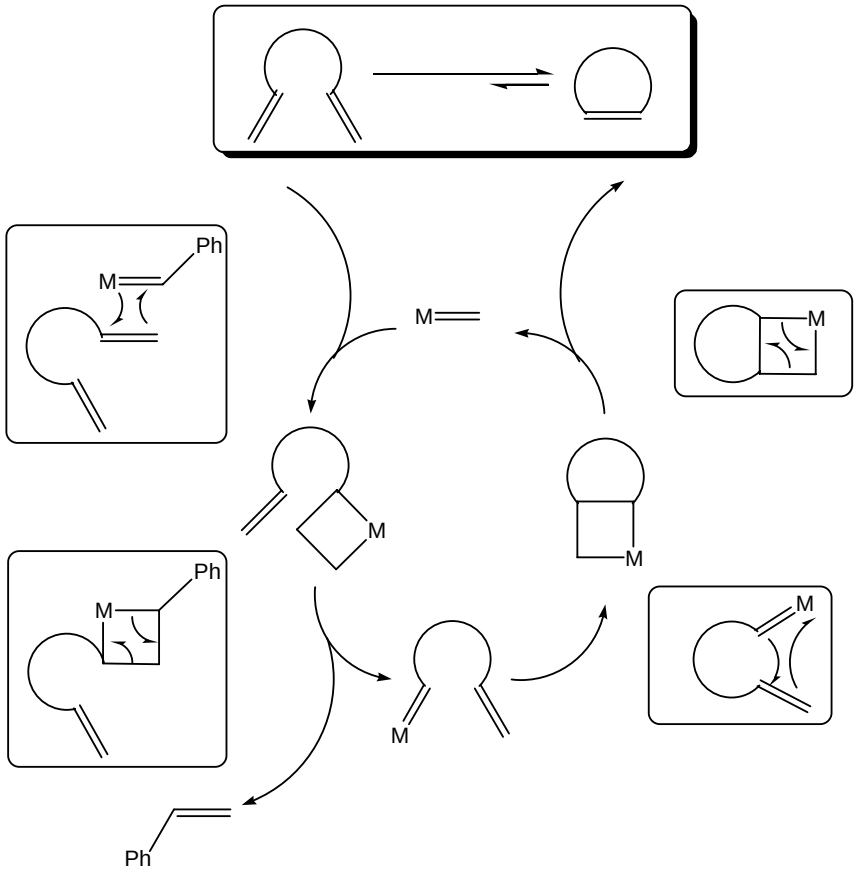
Bien qu'*a priori* séduisante, l'utilisation de la 3-chloropyridine ne s'avère pas intéressante dans le cadre de la synthèse de polyhétérocycles oxygéno-azotés ce qui nous a conduit à revoir entièrement notre stratégie rétrosynthétique en partant d'un autre dérivé pyridinique potentiellement refonctionnalisable : *le 2-bromopyridin-3-ol*.

I.3- Deuxième stratégie de synthèse : Synthèse des pyrano[3,2-*b*]pyridine *via* une réaction de métathèse des oléfines.

Depuis une décennie, la stratégie de cyclisation par métathèse des oléfines (Ring-Closing Metathesis, RCM) a été largement explorée pour des constructions de cycles carbonés ou d'hétérocycles pour l'application directe de synthèse de produits naturels.[89]

En 2005, le Prix Nobel de Chimie a d'ailleurs été décerné à Yves Chauvin,[90] Richard, R. Schrock[91] et Robert H. Grubbs[92] pour leurs travaux sur cette réaction. L'hypothèse du mécanisme à quatre centres de Chauvin (**Figure 26**) a été publiée dès 1970[93] et de nombreux catalyseurs au ruthénium, au tantale, au rhénium et au molybdène ont été développés.[94]

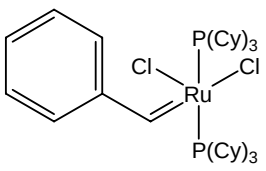
[89] (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; (b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
[90] Nobel Lectures : Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.
[91] Nobel Lectures : Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.
[92] Nobel Lectures : Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.
[93] Herrison, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
[94] Füstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.



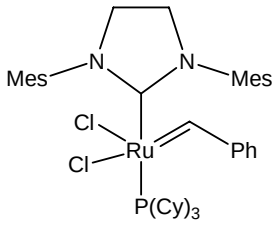
Avec M = $Ru(Cl)_2(PCy_3)_2$ ou $Ru(Cl)_2(Pcy_3)IMes$

Figure 26

Nous nous restreindrons au cours de ce bref rappel bibliographique à la description succincte des applications de complexes du ruthénium développés par Grubbs (**Figure 27**). Ces catalyseurs sont sans aucun doute les plus utilisés en raison de leurs performances, de leur tolérance fonctionnelle et de leur facilité d'utilisation.



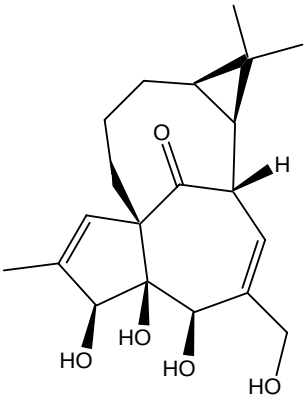
Catalyseur de Grubbs
Première génération
A



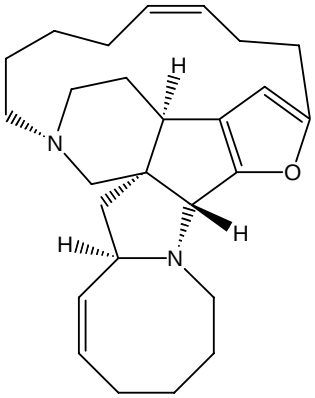
Catalyseur de Grubbs
Deuxième génération
B

Figure 27

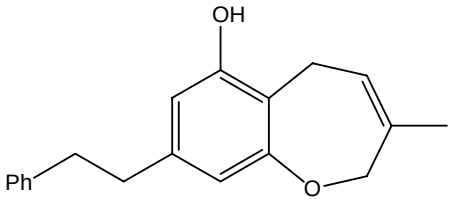
Parmi les produits naturels synthétisés par métathèse RCM, on trouve notamment l'Ingénol,[95] les synthons macrocycliques de Nakadomarin A,[96] ou encore la Radulanin A,[97] dont la structure s'approche de l'objectif visé dans nos travaux.



Ingénol

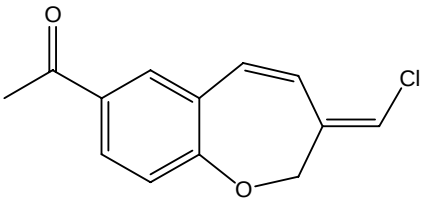


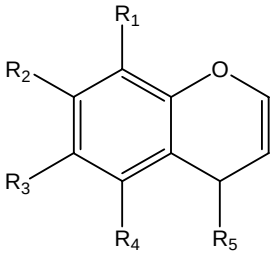
Nakadomarin A



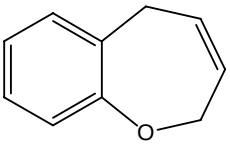
Radulanin A

Si l'on s'attarde plus particulièrement à la synthèse de chromènes ou benzoxépines par voie de métathèse, on rencontre de nombreuses études qui permettent une synthèse simple et efficace de ces composés diversement substitués[98] (**Figure 28**).





Avec R_1,R_2,R_3,R_4,R_5 = H, OMe, benzo



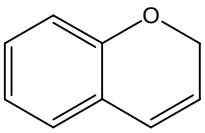


Figure 28

[95] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
[96] Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108.
[97] (a) Stefinovic, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2808 ; (b) Hon Nguyen, V. T.; Bellur, E.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 113.
[98] (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; (b) Van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; De Koning, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6483 ; (c) Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **1999**, 95 ; (d) Chang, S.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 864.

Un des avantages de la réaction de métathèse est sans aucun doute la possibilité de préparation efficace de macrocycles. L'examen de la littérature montre cependant que rares sont les travaux qui utilisent cet outil directement sur un substrat pyridinique.

Lebreton et Coll. ont proposé en 2001 une synthèse énantiomérique d'alcaloïdes pyrrolidine et pipéridine du tabac (**Schéma 52**).[99] Cependant, l'étape clé de cette synthèse, la métathèse, n'est pas réalisée sur des fonctionnalisations directes du noyau pyridinique.

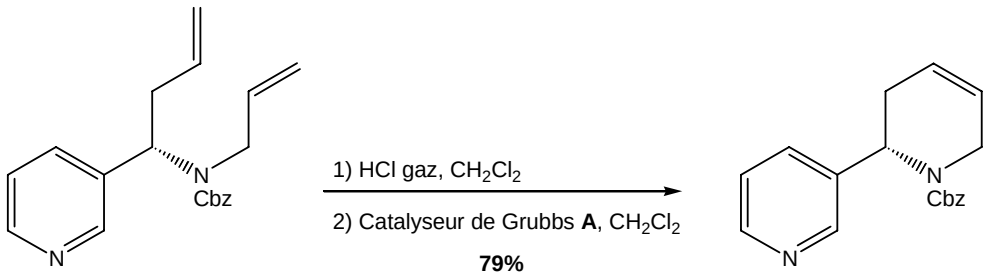


Schéma 52

Ce n'est qu'en 2004, que Van Otterlo et Coll.[100] adaptent la RCM à un synthon pyridinique fonctionnel, un dérivé diallylique de la 2,3-diaminopyridine. La réaction est alors effectuée directement avec un dérivé pyridinique *via* le catalyseur de Grubbs deuxième génération. Le rendement obtenu est excellent (94%) (**Figure 29**).

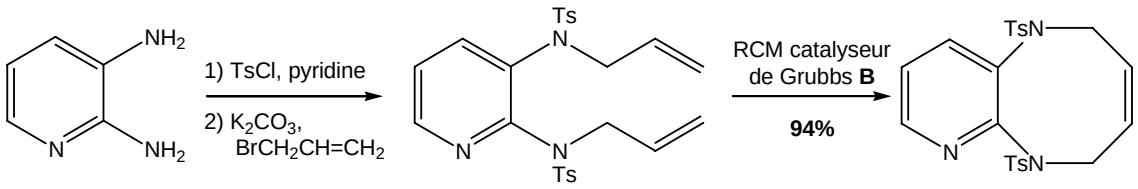


Figure 29

Un an plus tard, ce sont D. Branowska et Rykowski[101] qui mettent en œuvre la synthèse macrocyclique de composés bipyridiniques en tant que ligands d'encapsulation d'ions métalliques ou de petites molécules organiques neutres (**Figure 30**).

[99] Felpin, F.-X.; Girard, S.; Vo-Than, G.; Robins, R. J.; Villiéras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.
[100] Van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigde, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171.
[101] Branowska, D.; Rykowski, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10713.

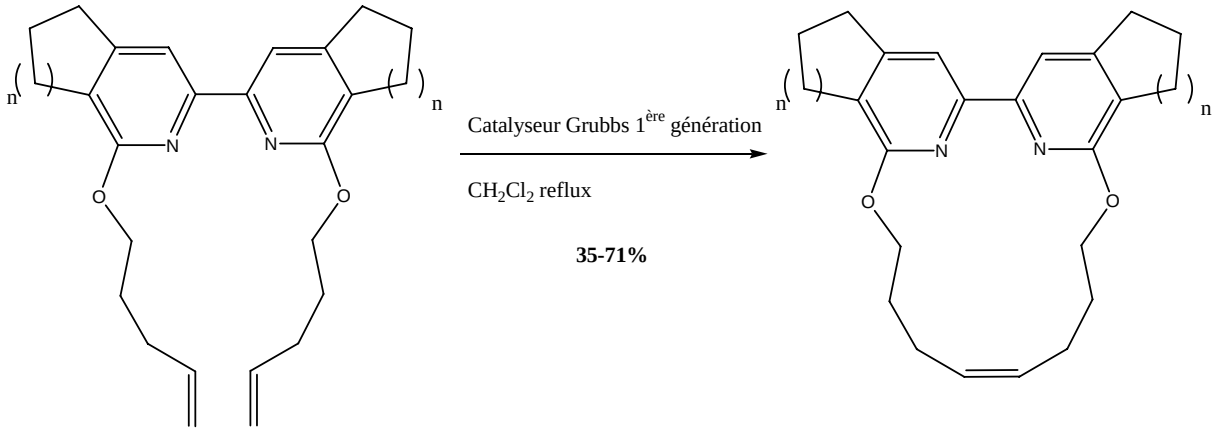


Figure 30

En dehors de ces quelques exemples particuliers, la présence d'un noyau pyridine sur les substrats susceptibles de subir une métathèse est le plus souvent considérée comme un problème majeur inhibant la métathèse.

I.3-A) Schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse de pyrano[3,2-*b*]pyridine

La rétrosynthèse envisagée pour la formation de 2H-pyrano[3,2-b]pyridine est représentée sur le **Schéma 53**.

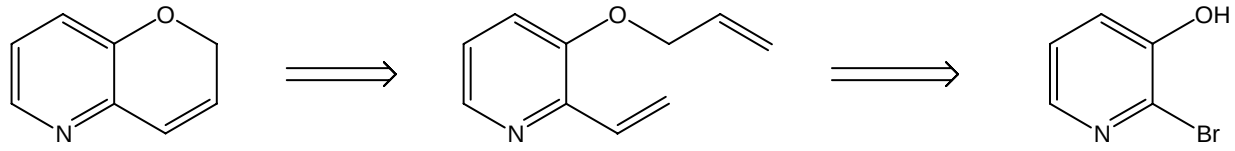


Schéma 53

Nous avons entrepris la synthèse de 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine en plusieurs étapes à partir du 2-bromopyridin-3-ol commercial (**Schéma 54**). La fonctionnalisation adéquate de ce substrat permet d'envisager une réaction de métathèse de type RCM. [102]

La fonctionnalisation de la 3-hydroxy-2-bromopyridine est réalisée selon le protocole inspiré des travaux de Colandrea et Coll.[103] selon la suite réactionnelle décrite dans le **Schéma 54**. Après protection de la fonction alcool sous forme d'acétate **50**, un couplage de Stille permet d'obtenir un produit intermédiaire vinylique qui est immédiatement déprotégé par K_2CO_3 dans le méthanol pour la 3-hydroxy-2-vinylpyridine **51**. Ce composé **51** est ensuite fonctionnalisé par le bromure d'allyle en milieu basique pour conduire à la 2-vinyl-3-allyloxypyridine **52**. Le rendement global pour cette suite réactionnelle atteint 79%.

[102] Katz, T. J.; McGinnis, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.
[103] Colandrea, V. J.; Naylor E. M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8053.

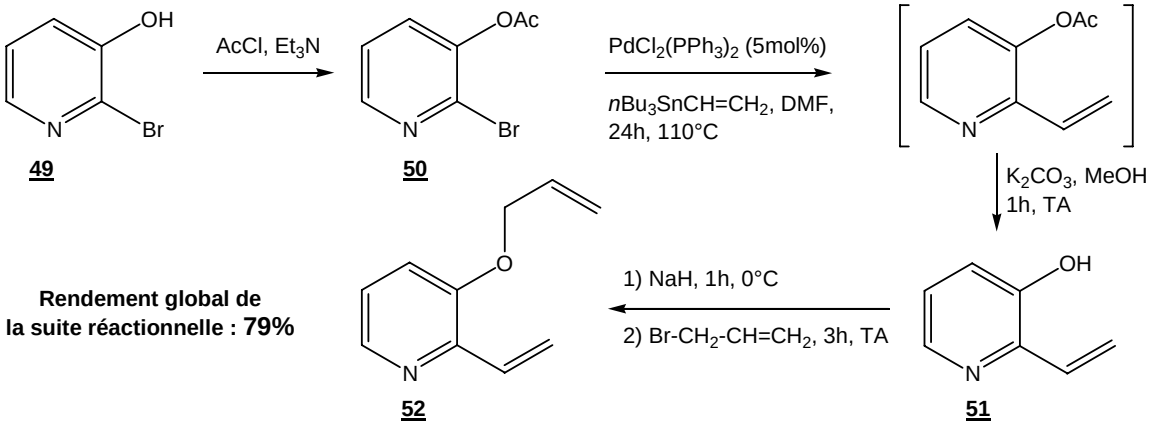


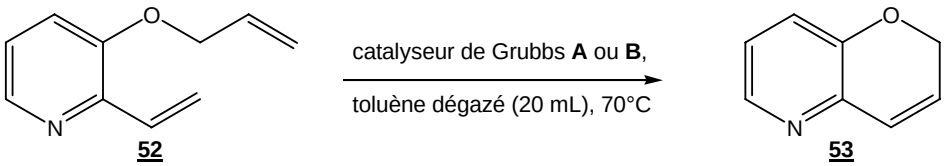
Schéma 54

La deuxième étape clé de notre stratégie est la métathèse des oléfines pour la formation de cycles utilisant les catalyseurs de Grubbs première et deuxième générations.

I.3-B) Recherche des conditions optimales de métathèse.

Compte tenu de la présence d'un noyau pyridine dans notre substrat, il était nécessaire, dans un premier temps, d'optimiser la réaction de RCM. Pour cela, nous avons entrepris de réaliser la réaction de métathèse des oléfines sur la 2-vinyl-3-allyloxypyridine **52** sous différentes conditions de type et de quantité de catalyseur, de temps de réaction et ce, afin préparer le plus efficacement possible la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine **53** (**Tableau 10**). Toutes les réactions sont suivies par CCM et les produits isolés sur gel de silice.

Tableau 10 : Optimisation de réaction de métathèse des oléfines sur 52

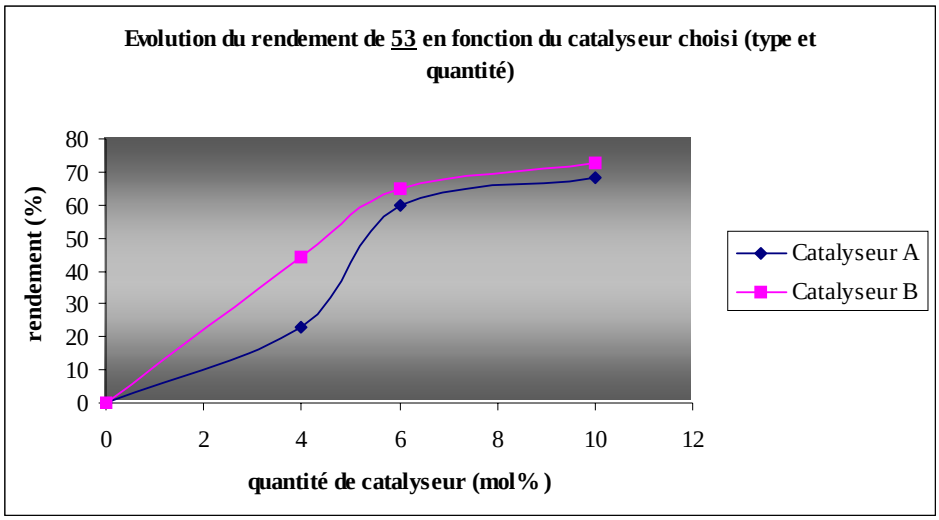


Entrée	Catalyseur		Temps de réaction (h)	**53**[b]
1[a]	**A**	(4 mol%)	5	23%
2[a]	**A**	(6 mol%)	24	60%
3[a]	**A**	(10 mol%)	24	68%
4[a]	**B**	(4 mol%)	5	44%
5[a]	**B**	(6 mol%)	24	65%
6[a]	**B**	(10 mol%)	24	73%

[a] Réaction réalisée dans le toluène sur 1 mmol de substrat **52**, à 70°C ;
[b] Aprés purification par chromatographie sur gel de silice.

Ces essais montrent que la réaction dépend de la quantité de catalyseur et de la nature de ce dernier. Le catalyseur de seconde génération **B** est toujours plus efficace que celui de première génération **A**, et ceci quelles que soient la charge du catalyseur et le temps de réaction. Le meilleur résultat est obtenu dans l'essai 6 avec une charge en catalyseur **B** de 10 mol% et un temps de réaction de 24 h. Le rendement isolé en 2*H*-dihydropyrano [3,2-*b*]pyridine **53** est alors de 73%.

On remarquera cependant que des rendements acceptables de 65% et 68% sont obtenus respectivement une charge de 6mol% ou 10 mol% de catalyseur **A**. L'évolution de la réaction peut être visualisée sur le **Graphe 4** suivant.



Graphe 4

En résumé, nous sommes donc parvenus à préparer la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine de façon très efficace avec un bon rendement global de 43% à partir de la 3-hydroxy-2-bromo-pyridine.

A ce niveau de notre étude, nous nous sommes demandé si la 2-vinyl-3-allyloxypyridine par sa structure et sa géométrie permet un réarrangement de Claisen, ce qui conduirait, par un court schéma synthétique, à mettre en compétition deux sites pyridiniques pour la formation de deux cycles oxygénés de deux tailles différentes, soit en oxépinopyridine (cycle oxygéné à 7 chaînons), soit en pyranopyridine.

I.3-C) Essais de réarrangements selon Claisen.

Le schéma synthétique suivant repose sur le réarrangement de Claisen, suivi de l'allylation du pyridinol et enfin d'une RCM (**Schéma 55**).

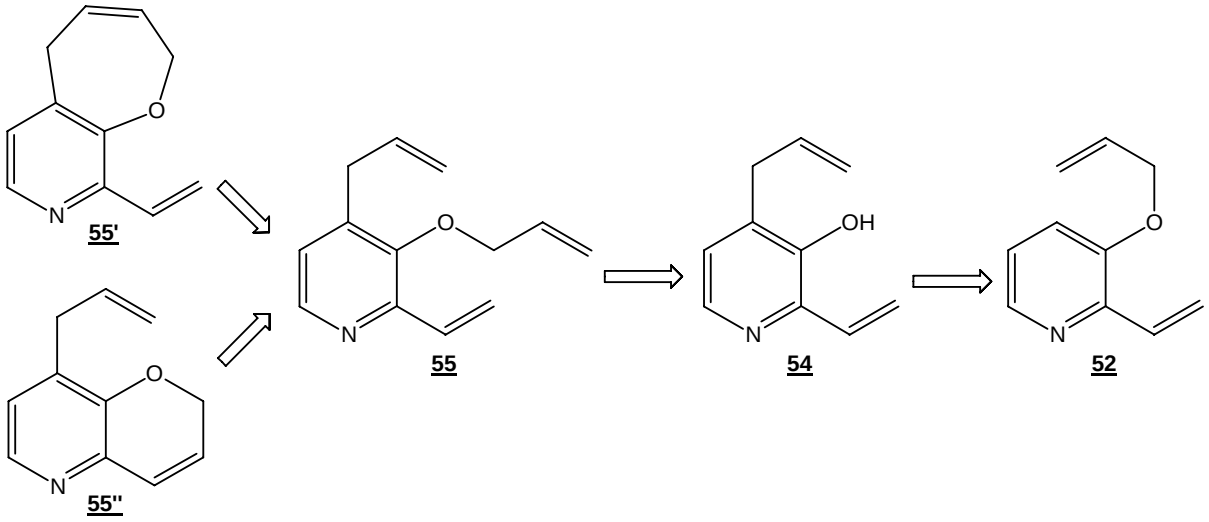


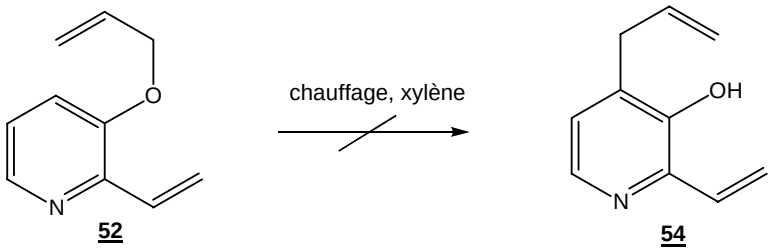
Schéma 55

La première étape de cette stratégie est un réarrangement de Claisen[104] envisagé à partir de la 3-allyloxy-2-vinylpyridine **52**. Pour cela, deux méthodes de chauffage sont mises en oeuvre :

i) la voie thermique sous tube scellé ;

ii) la voie par micro-ondes sous tube scellé ou réacteur ouvert (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Essais de réaction pour réarrangement de Claisen.



Essai	Chauffage	Puissance	Réacteur	Température (°C)	Temps de réaction	Pression (Bar)	Résultat
1[a]	thermique	-	Scellé	140	24 h	NI[b]	Dég.[c]
2[a]	mW	200 W	Ouvert	90	15 min	Atm	**52**
3[a]	mW	200 W	Ouvert	145	15 min	Atm	**52**
4[a]	mW	200 W	Ouvert	160	15 min	Atm	**52**
5[a]	mW	120 W	Scellé	185	30 min	2	**52**
6[a]	mW	190 W	Scellé	210	30 min	4	Dég.[c]

[a] Essais réalisés sur 1 mmol de substrat 52 dans le xylène ;
[b] Non Informé ;
[c] Produits de dégradation évalués par CCM.

[104] (a) Kotha, S. ; Mandal, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1391 ; (b) Pain, C. ; Célanire, S.; Guillaumet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 2089.

Comme nous pouvons le constater, la 2-vinyl-3-allyloxypyridine **52** est très stable dans des conditions de température et de pression utilisées (**Tableau 11**, essais 2 à 5). Toutefois une dégradation du substrat de la séquence se produit au bout de 24 h à reflux de xylène ou à haute pression/température(essais 1 et 6), nous n'avons jamais isolé le produit réarrangé **54** attendu.

I.3-D) Application de la méthode RCM à la synthèse d'oxépino[3,2-*b*]pyridine.

L'oxépino[3,2-*b*]pyridine n'ayant jamais été décrite dans le littérature, notre attention s'est portée sur une synthèse de façon courte et efficace, suivant le modèle étudié pour la formation de la pyrano[3,2-*b*]pyridine décrite ci-dessus.

Nous avons donc entrepris de synthétiser la 2,3*H*-oxépino[3,2-*b*]pyridine **56** à partir du bromoacétate pyridinique **50** (**Schéma 56**).

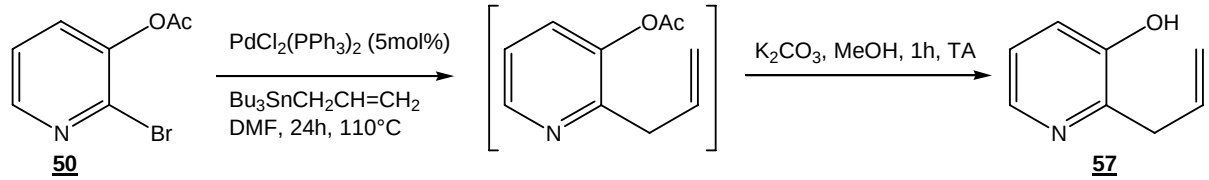


Schéma 56

Cependant, nous nous sommes vite aperçus que lorsque l'on purifie le 2-allylpyridin-3-ol **57** par chromatographie sur gel de silice non traitée, l'acidité du gel provoque la migration de la liaison π, et l'on obtient un isomère de position **57'** (**Schéma 57**).

Si l'on s'intéresse à la littérature sur ce sujet, l'isomérisation du synthon de la benzoxépine ne peut se faire qu'à haute température, notamment par réarrangement de Claisen. Or, par simple passage sur gel de silice, nous avons obtenu le produit isomère.

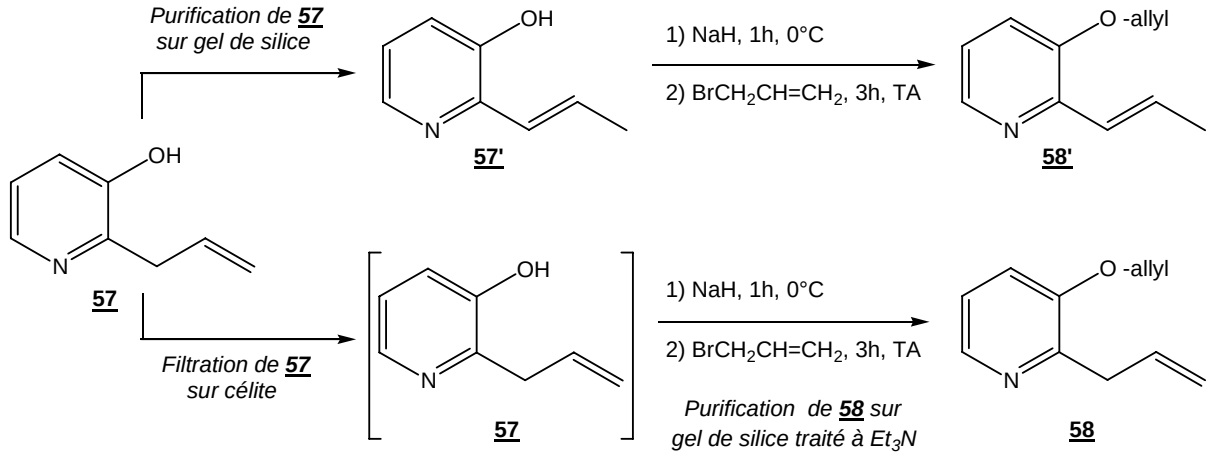
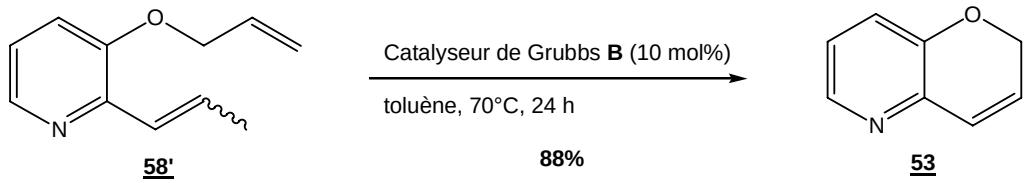


Schéma 57

L'allylation du pyridinol **57'** conduit à la 3-allyloxy-2-propénylpyridine **58'**, qui engagée dans une métathèse des oléfines conduit à la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine **53**, première molécule cible et ce, avec un excellent rendement de 88% dû au groupement méthyle porté par l'alcène (**Figure 31**).



58' **53**

Figure 31

Cependant, cette séquence utilisée pour la synthèse de la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine **53** présente un rendement global moins performant (38%) que celui relevé pour la suite réactionnelle présentée précédemment.

Par ailleurs, la réaction de métathèse engagée à partir du dérivé bisallylique **58** ne conduit jamais à la formation de l'oxépinopyridine **56** mais à l'isomérisation de ce composé[105] **58** en **58''**. Placé dans des conditions de réaction de RCM, le dérivé **58''** n'évolue pas vers la formation de l'oxépinopyridine souhaitée mais 10% d'un produit de réaction de structure **59** sont isolés. Ce produit résulterait *a priori* d'une RCM parasite entre **58''** et le styrène libéré par le catalyseur dans l'étape d'initiation (**Schéma 58**).

[105] (a) Arisawa, M. ; Terada, Y. ; Takahashi, K. ; Nakagawa, M. ; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255 ; (b) Van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; De Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996.

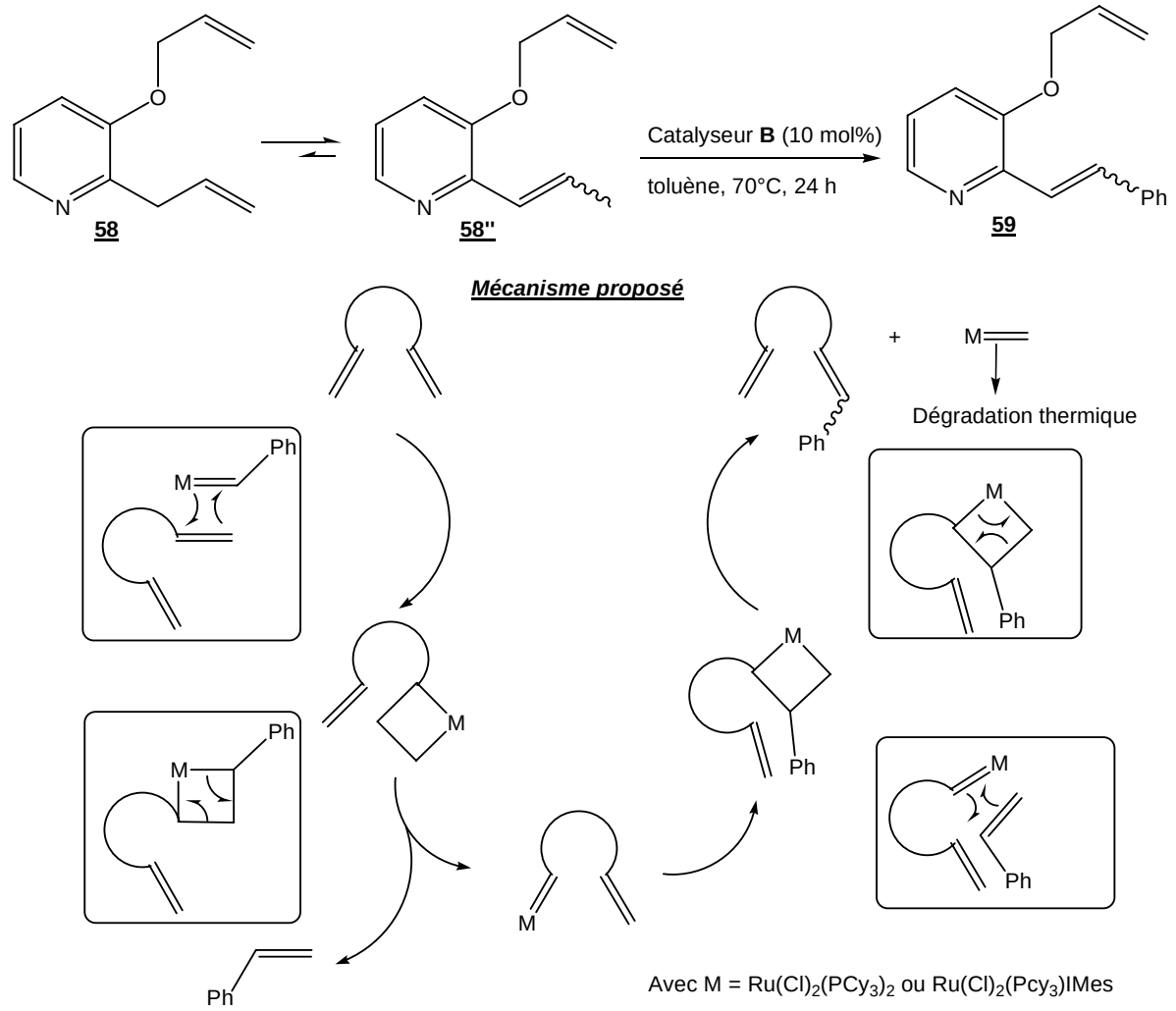


Schéma 58

Afin d'accéder à l'oxépino[3,2-*b*]pyridine **56**, nous avons alors testé une autre voie de synthèse, en augmentant la longueur de la chaîne carbonée non pas sur la position *C*-2, mais sur le groupement hydroxyle (**Schéma 59**). Nous avons débuté la synthèse comme pour celle de la pyranopyridine puis, nous avons greffé la chaîne butènyle sur le groupement 3-hydroxyle de la pyridine. Ce composé stable nous permet, *via* une métathèse des oléfines pour la formation de cycles, d'obtenir la molécule ciblée **56** avec un bon rendement de 71%. Le rendement global de la synthèse atteint alors 50%.

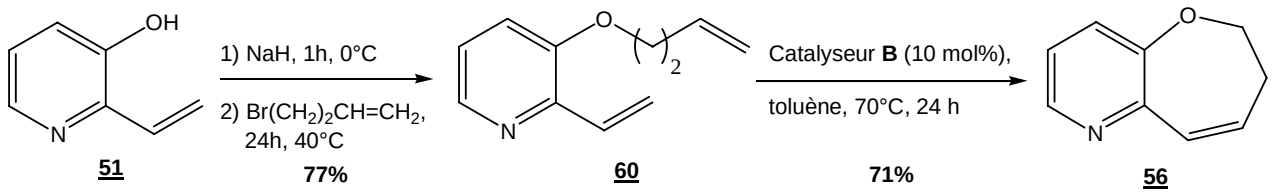
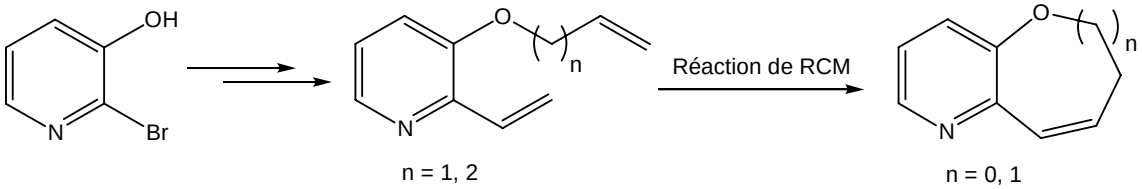


Schéma 59

I.3-E) Conclusion.

Nous sommes parvenus à synthétiser de façon rapide et efficace la 2*H*-dihydropyrano [3,2-*b*]pyridine **53** avec un très bon rendement global de 43%. Par cette voie de synthèse simple, le rendement de formation de cette molécule a été quasiment triplé par rapport aux précédentes synthèses proposées dans la littérature.

Nous sommes également parvenus à préparer l'isostère azoté de la benzoxépine, la 2,3*H*-oxépino[3,2-*b*]pyridine **56** avec un rendement global de 44% en partant du 2-bromo-3-pyridinol commercial.
La séquence réactionnelle réalisée est originale autant que la molécule préparée.



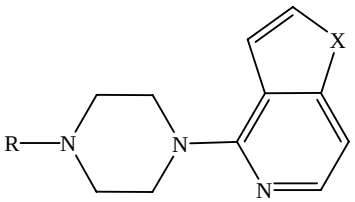
Les réactions de métathèse des oléfines sont rarement expérimentées en série pyridinique et notre étude ouvre donc de larges perspectives dans le domaine.

II. Synthèse de polyhétérocycles à motif thiénopyridine

II.1- Introduction

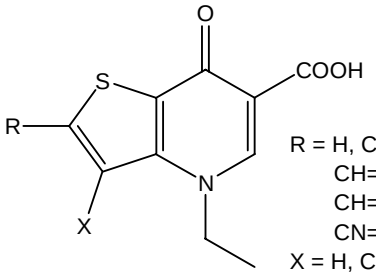
Nous nous sommes intéressés au synthon thiénopyridine pour son implication dans de nombreux domaines biologiques ou thérapeutiques, dont quelques exemples sont cités ci-après.

Dès 1989, les thiénopyridines et furopyridines ont très tôt attiré l'attention de part leur potentielle activité biologique en tant qu'antipsychotiques ou anxiolytiques. De précédentes études avaient démontré que les propriétés agonistes de la sérotonine, qui impliquent l'effet anxiolytique des molécules synthétisées, pouvaient être attribuées à la partie pyrimidinyl-pipérazine des structures étudiées. Les propriétés antagonistes de la dopamine et de la sérotonine découlent quant à elles du synthon benzisothiazolylpipérazine et contribuent à l'activité antipsychotique de ces pharmacophores. New et coll.[106] ont ainsi fonctionnalisé puis étudié différentes molécules de ce type (**Figure 32**). En 1991, l'activité bactéricide de thiéno[3,2-*b*]pyridine-6-carboxyliques fonctionnalisées (**Figure 33**) a été examinée par Giral et Coll.[107] Parmi les bactéries étudiées se trouvent *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *etc*. Notons cependant qu'il semble que les résultats obtenus restent très mitigés.



X = O ou S
R = H ou hétéroaryl

Figure 32



R = H, CHO, $COCH_3$, CN, CH_2OH, CH=NOH, $CH=NOCH_3$, $CH=NC_6H_4$-*p*OCH_3, CN=N=NHTosyl,
X = H, Cl, Br,

Figure 33

[106] New, J. S.; Christopher, W. L.; Yevich, J. P.; Butler R.; Schlemmer, R. F. Jr.; VanderMaelen, C. P.; Cipollina, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1147.
[107] Malicorne, G.; Bompart, J.; Giral, L.; Despaux, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 3.

En 1995, Labelle et Coll. fonctionnalisent le synthon thiéno[3,2-*b*]pyridine et étudient les activités de ces molécules substituées sur LTD_4, récepteur LeukoTriène D_4, dans la lutte contre l'asthme[108] (**Figure 34**).

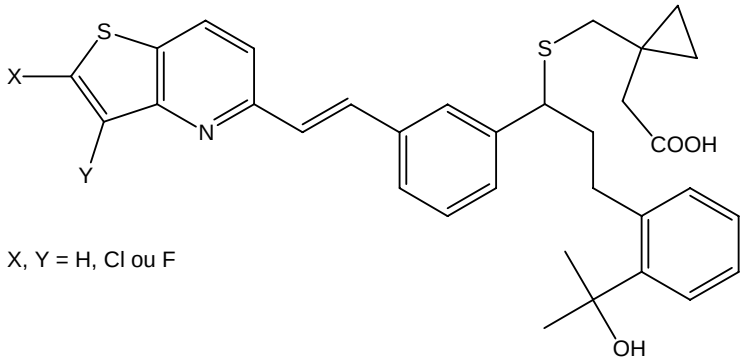


Figure 34

Puis en 2002, Van Straten et Coll. ont étudié une série de thiénopyr(im)idines (**Figure 35**) en tant qu'agonistes du récepteur LH (Luteinizing Hormone) impliqué dans la lutte contre l'infertilité,[109] et plus particulièrement dans l'induction de l'ovulation.

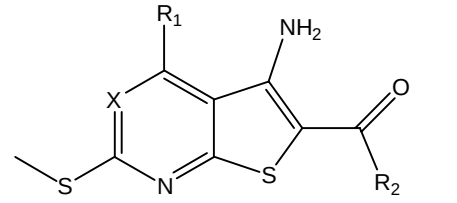


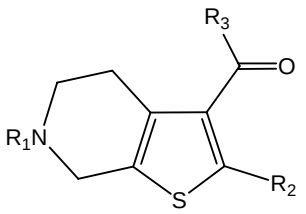
Figure 35

La même année, des études ont été menées sur l'activité biologique de 4,5,6,7-tetrahydrothiéno[2,3-*c*]pyridines sur l'inhibition la production de TNF-α (Tumor Necrosis Factor α). En effet, en temps normal, la production de cytokines est une aide contre certaines infections virales ou bactériennes, voire à l'élimination de cellules endommagées au sein de tissus malades. Cependant, la production en excès de ce type de molécules, et plus particulièrement de TNF-α, peut provoquer chocs septiques, arthrite rhumatoïde, scléroses multiples... Fujita et Coll. ont donc expérimenté son inhibition par différentes

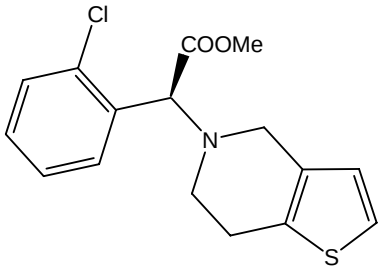
[108] Labelle, M. ; Gareau, Y. ; Dufresne C. ; Lau, C. K. ; Belley, M. ; Jones, T. R. ; Leblanc, Y. ; McAuliffe, M. ; McFarlane, C. S. ; Metters, K. M. ; Ouimet, N. ; Perrier, H. ; Rochette, C. ; Sawyer, N. ; Slipetz, D. ; Xiang, Y. B. ; Wang, Z. ; Pickett, C. B. ; Ford-Hutchinson, A. W. ; Young, R. N. ; Zamboni, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1995**, *5*, 2551.

[109] Van Straten, N. C. R.; Schoonus-Gerritsma, G. G.; Van Someren, R. G.; Draaijer, J.; Adang, A. E. P.; Timmers, C. M.; Hanssen, R. G. J. M.; Van Boeckel, C. A. A. *Chem. Bio Chem* **2002**, *3*, 1023.

tétrahydrothiénopyridines fonctionnalisées (**Figure 36**).[110] Basé sur le même motif thiénopyridinique, le Plavix (Clopidogrel bisulfate), breveté en 2003 par SANOFI SA (FR) et dont le brevet reste valable jusqu'en 2011 est l'un des médicaments phares administrés dans le monde à des patients atteints d'atherosclérose (**Figure 36**).[111]



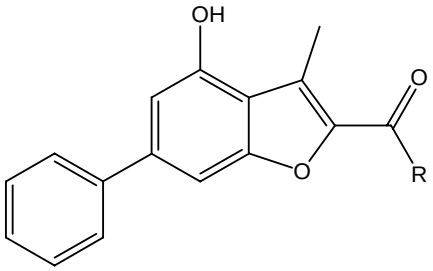
R_1 = aryl, carbonyl ou alkyl
R_2 = amide, amine, arylamide
R_3 = halogène, Ph, tol, Cl-C_6H_5...



Clopidogrel

Figure 36

Plus récemment des travaux ont été réalisés sur les molécules antitumorales mettant en parallèle thiénopyridines et benzofuranes diversement substitués (**Figure 37**), et permettant ainsi l'élaboration d'une bibliothèque de composés plus ou moins actifs.[112]



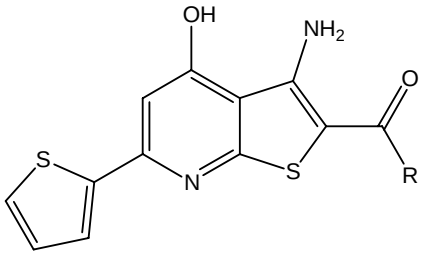


Figure 37

Puis, Boschelli et coll. ont préparé puis étudié un éventail de thiénopyridines analogues de SKI-606 (**Figure 38**), en vue de leur potentielle activité inhibitrice de la Src Kinase, dans le traitement du cancer et d'une grande variété de maladies, dont l'ostéoporose.[113]

[110] Fujita, M.; Seki, T.; Inada, H.; Ikeda, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2002**, *12*, 1607.
[111] Ema, T.; Okita, N.; Ide, S.; Sakai, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, in press.
[112] Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Furukawa, H.; Sugano, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 3411.
[113] Boschelli, D. H.; Wu, B.; Barrios-Sosa, A. C.; Durutlic, H.; Chen, J. J.; Wang, Y.; Golas, J. M.; Lucas J.; Boschelli, F. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 3891.

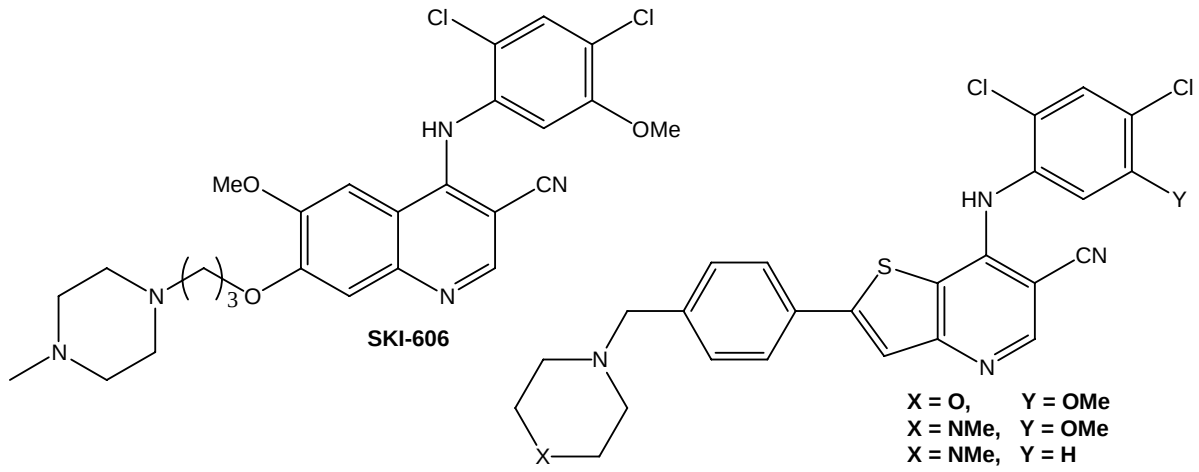


Figure 38

Par ailleurs, des thiénopyridines ont été utilisées comme groupe fonctionnel, notamment sur des méthoxynaphtalènes substitués[114] (potentiels antagonistes de LTD_4), sur des sulfonamides pyrrolidinones (potentiels inhibiteurs de facteur sérine protéase Xa, en vue d'une thérapie antithrombique).[115]

Récemment, Tatsumi et Coll. ont proposé la synthèse de thiénopyridines partiellement agonistes du récepteur acétylcholine nicotinique.[116] Ce récepteur appartient à la grande famille des ligands pontés possédant une structure pentamérique.

Les thiénopyridines ont donc, sous de très vastes aspects, de potentielles applications dans de nombreux domaines biologiques et/ou thérapeutiques. Par ailleurs, possédant un cycle thiophénique π-électrodonneur et une pyridine π-déficiente en électrons, ces bis-hétérocycles aromatiques ont également un intérêt particulier pour la chimie des ligands et la chimie organique théorique.[117]

[114] Ballart, B. ; Martí, J. ; Velasco, D. ; López-Calahorra, F. ; Pascual J. ; García, M. L. ; Cabré, F. ; Mauleón, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 439.
[115] Becker, M. R.; Ewing, W. R.; Davis, R. S.; Pauls, H. W.; Ly, C.; Li, A.; Mason, H. J.; Choi-Sledeski, Y. M.; Spada, A. P.; Chu, V.; Brown, K. D.; Colussi, D. J.; Leadley, R. J.; Bentley, R.; Bostwick, J.; Kasiewski, C.; Morgan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2753.
[116] Tatsumi, R.; Fujio, M.; Takanashi, S. I.; Numata, A.; Katayama, J.; Satoh, H.; Shiigi, Y.; Maeda, J.; Kuriyama, M.; Horikawa, T.; Murozono, T.; Hashimoto, K.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4374.
[117] Webber, J. S.; Woolley, R. G. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *341*, 181.

Tournons nous à présent vers les différentes voies de synthèse qui ont été étudiées. D'un point de vue synthétique, dès 1957, Klemm et Reed[118] ont réalisé la synthèse de thiéno [3,2-*b*]pyridines en se basant sur celle réalisée 10 ans auparavant de benzothiophènes. Les conditions de réaction rudes (>600°C, pendant 80 min.) ainsi que le faible rendement obtenu (1,6%) ont motivé d'autres voies de synthèse. Ainsi, en 1969, Klemm et Coll. ont expérimenté la formation de thiénopyridines substituées en *C*-2, *C*-5 et *C*-6 par des groupements méthyle, éthyle ou acétyle[119] *via* l'acétoacétaldéhyde diméthyl acétal (ADMA). Cependant, si la synthèse de thiéno[2,3-*b*]pyridine se révèle efficace par cette stratégie (**Schéma 60**), celle de thiéno[3,2-*b*]pyridine l'est d'autant moins que la nitration en position 3 du thiophène est difficile. Par ailleurs, ce type de synthèse a le désavantage majeur d'être multi étape.

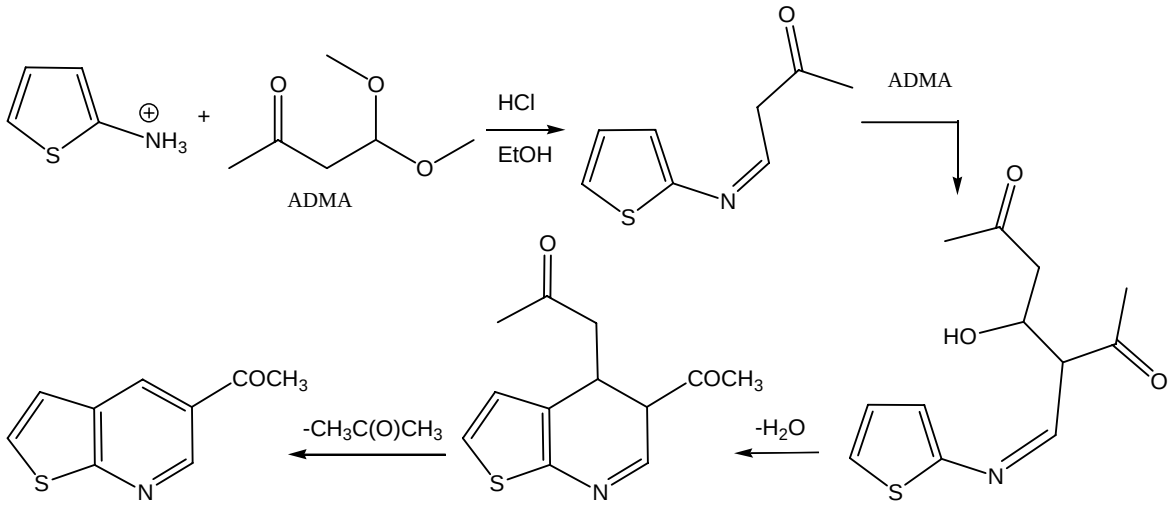


Schéma 60

En 1981, Hickson et McNab parviennent à synthétiser des furo- et thiéno[3,2-*b*]pyridines en seulement deux étapes, qui n'en demeurent pas moins difficiles[120] (**Schéma 61**). De plus, la fonctionnalisation ultérieure de ces molécules simples reste restreinte.

[118] Klemm, L. H.; Reed, D. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1816.
[119] Klemm, L. H. ; Klopfenstein, C. E.; Zell, R.; McCoy, D. R.; Klemm, R. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 347.
[120] Hickson, C. L.; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464.

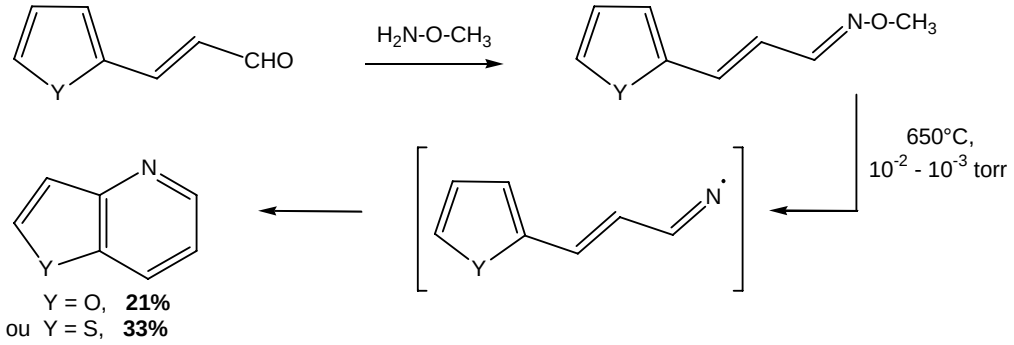


Schéma 61

Taylor et Macor ont, quant à eux, décrit la cyclisation intramoléculaire de thiénopyridines par réaction de Diels-Alder[121] (**Schéma 62**).

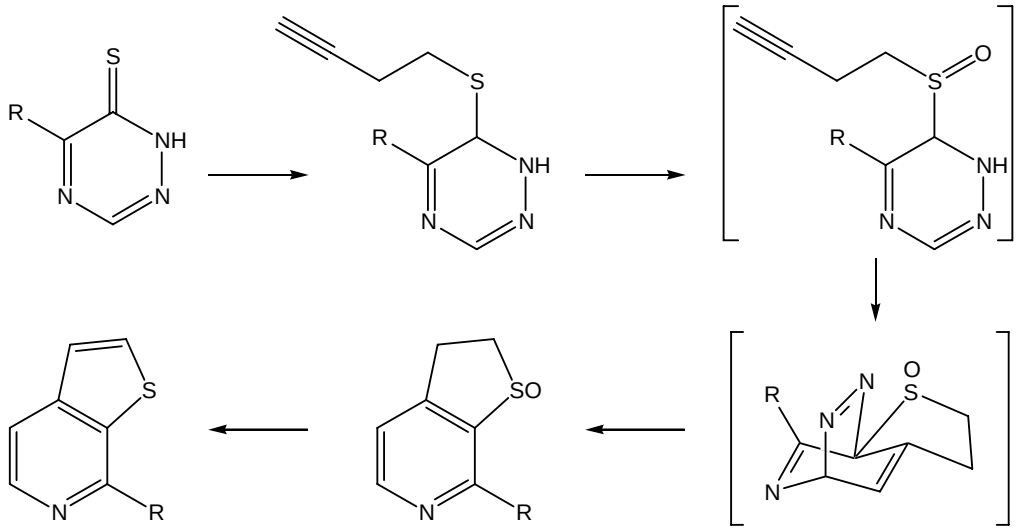
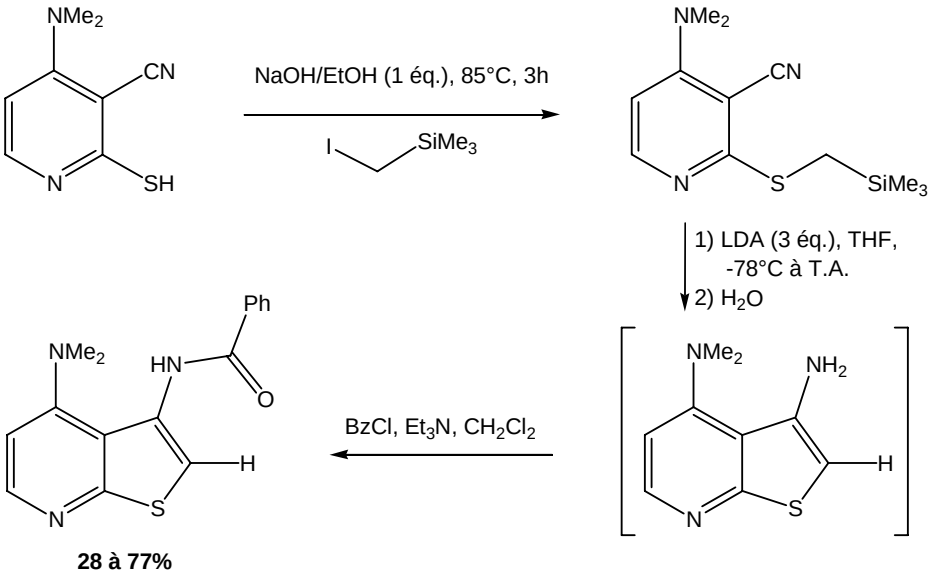


Schéma 62

Récemment, d'autres voies de synthèse ont été explorées, concernant par exemple les thiéno[2,3-*b*]pyridines fonctionnalisées. Notamment, Parnes et Delgado ont publié en 2004 l'accès à la 3-aminothiéno[2,3-*b*]pyridine *via* une cyclisation anionique silicodirigée[122] avec des rendements allant de 28% à 77% (**Schéma 63**).

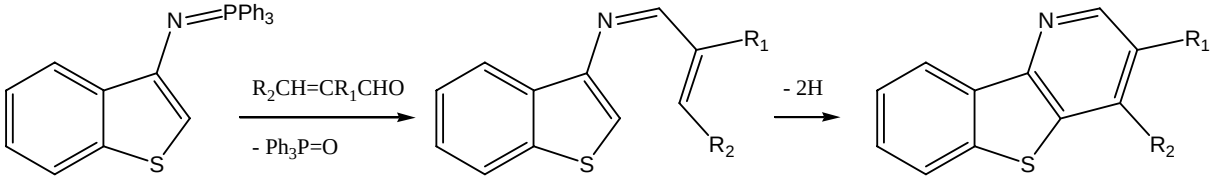
[121] Taylor, E. C.; Macor, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2419.
[122] Parnes, J. S. ; Delgado, M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2199.



28 à 77%

Schéma 63

Par ailleurs, Bonini et Coll. ont mis au point une synthèse simple et efficace de benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]pyridines par réaction d'iminophosphoranes sur des cétones ou des aldéhydes α,β-insaturées[123] (**Schéma 64**).



R_1 = H, Me, CO_2Me R_2 = H, Me, Ph
10 à 62%

Schéma 64

Cette méthode très simple n'offre cependant pas la possibilité de fonctionnalisations ultérieures sur le cycle thiophénique.

Toujours basée sur le synthon thiophénique Dunne et Coll. sont parvenus à réaliser la synthèse de pyridinyl-thiénopyridines.[124] (**Figure 39**).

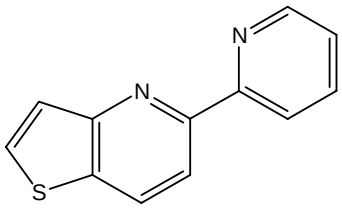


Figure 39

[123] Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1517.
[124] Nurkkala, L. J. ; Steen, R. O.; Dunne, S. J. *Synthesis* **2006**, 1295.

Nous venons donc d'effectuer une approche globale des synthèses proposées dans la littérature, et nous constatons que peu d'entre elles sont dédiées à une voie synthétique à la fois générale et courte et utilisant des substrats aisément accessibles.

C'est pourquoi, dans le contexte des travaux réalisés par notre groupe, nous nous sommes proposé d'étudier une synthèse simple tenant compte des observations précédentes. Le schéma rétro-synthétique envisagé est présenté sur le **Schéma 65** suivant.

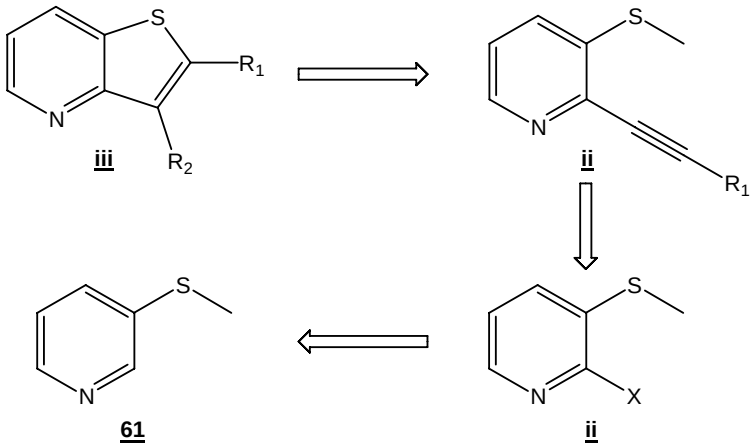


Schéma 65

Cette stratégie synthétique en 4 étapes démarre de la 3-méthylthiopyridine **61** qui après fonctionnalisation permet d'accéder à un dérivé 2-halogéné utilisable dans un couplage de Sonogashira. Le composé acétylénique **ii** obtenu est enfin cyclisé[125] pour conduire aux thiénopyridines recherchées **iii**. Le point clé de cette synthèse est la métallation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine **61** que nous avons bien entendu envisagé en utilisant la superbase [BuLi / LiDMAE]. Nous avons donc entrepris d'étudier les effets des diverses conditions de métallation et de condensation sur le rendement et la régiosélectivité de la réaction de fonctionnaliation de **61**.

Synthèse de la 3-méthylthiopyridine 61

D'après la littérature, la 3-méthylthiopyridine **61** peut être synthétisée par différentes voies, notamment par échange brome-magnésium sur une 3-bromopyridine,[126] avec de bons

[125] Yue, D. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.
[126] Trécourt, F. ; Breton, G. ; Bonnet, V. ; Mongin, F. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.

rendements *via* une substitution nucléophile d'halogénopyridine sous irradiation micro-ondes,[127] ou par substitution nucléophile sur un sel de fluoroborate[128] (**Schéma 66**).

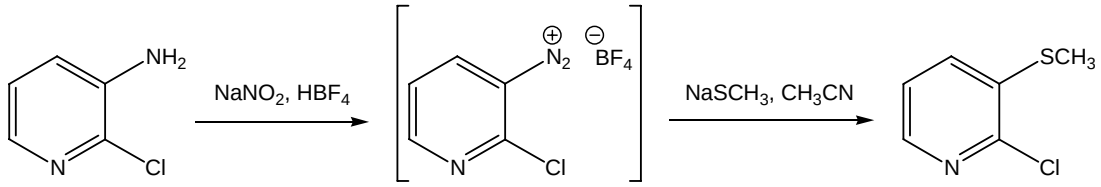


Schéma 66

Pour notre part, nous l'avons obtenue par réaction d'échange halogène-métal[129] avec le *t*-BuLi dans le THF à -80°C suivie d'une condensation de diméthyldisulfure (DMDS), avec un rendement de 80%. Il est à noter que ce rendement est supérieur à celui décrit dans la littérature.[122,123]

II.2- Etude de la métallation de la 3-méthylthiopyridine 61 par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE]

La réaction de la 3-méthylthiopyridine **61** avec le système superbasique [*n*-BuLi / LiDMAE] peut *a priori* conduire aux régioisomères [**63a**] et [**63b**] *via* les deux intermédiaires lithiés [**62a**] et [**62b**] respectivement (**Schéma 67**).

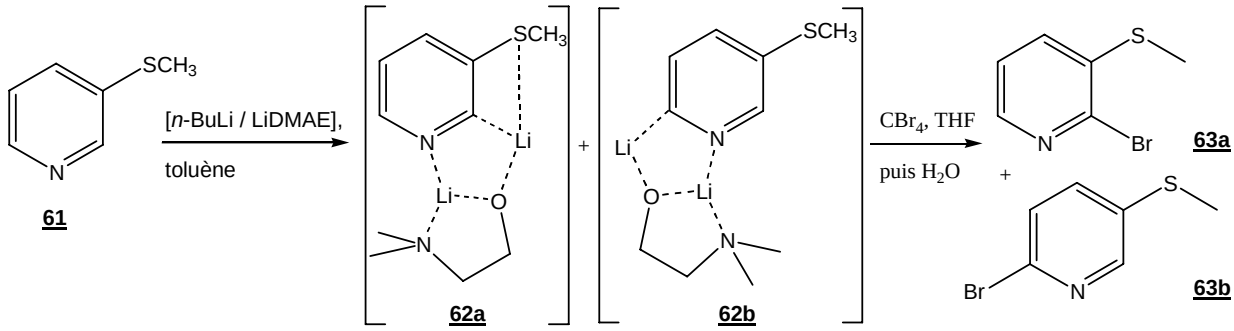


Schéma 67

La sélectivité [**63a/63b**] dépendra de la coopérativité effective ou non entre le groupement thiométhyl, connu pour être assez peu *ortho*-directeur, et l'atome d'azote pyridinique lors de la formation de l'agrégat lithié [**62a**].

[127] Cherng, Y.-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4931.
[128] Ponticello, G. S.; Hartman, R. D.; Lumma, W. C. Jr.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3080.
[129] Pierrat, P. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Synlett* **2004**, 2319.

Compte tenu du schéma rétrosynthétique que nous avons envisagé, c'est le tétrabromure de carbone (CBr_4) que nous avons choisi comme électrophile dans cette étude. En effet, il nous permettra d'accéder directement au composé **i** envisagé. De plus, cet électrophile présente l'avantage d'être un bon modèle dans les réactions de métallation. Enfin, les produits formés sont généralement stables et facilement analysables par GC, SM ou séparables par chromatographie.

Comme mentionné lors de précédentes études, une forte agrégation entre le substrat pyridinique et le système basique [*n*-BuLi / LiDMAE] ne sont possibles que si la métallation est réalisée en solvant apolaire (*n*-hexane ou toluène). En raison de la faible solubilité de la 3-méthylthiopyridine dans l'hexane, le toluène lui a été préféré. La condensation de l'électrophile sur l'espèce lithiée avec l'électrophile est quant à elle réalisée en présence de THF (co-solvant aprotique polaire), ceci afin d'augmenter la réactivité du lithien par diminution du degré d'agrégation.

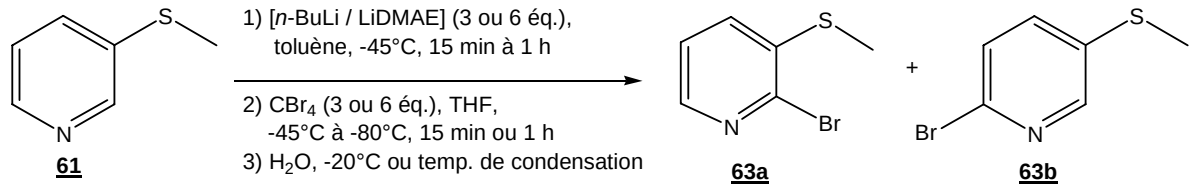
Compte tenu de ces considérations, nous avons étudié la métallation de la 3-méthylthiopyridine en faisant varier différents paramètres et principalement la température. Nos résultats seront donc décrits en fonction de ce paramètre.

II.2-A) Essais de métallation à -45°C

Dans un premier temps, nous avons choisi de fixer la température de métallation à -45°C et de faire varier les autres paramètres de réaction (**Tableau 12**).

A cette température, la réactivité du substrat est excellente et comme le montrent les essais 1 à 7, les conversions obtenues sont toujours supérieures à 94%. D'une manière générale, on peut également remarquer que cette température de métallation de -45°C permet l'obtention de bonnes sélectivités [**63a**/**63b**] de l'ordre de (7:3) à (8:2). Même si cette sélectivité mérite d'être améliorée, le groupement thiométhyle permet donc d'orienter par effet coopératif la réaction vers la position 2, ce qui confirme une de nos hypothèses de travail. En revanche, les rendements globaux en produits 2- et 6- bromés restent plutôt très moyens puisqu'ils varient de 22 à 69%. La cause de ces rendements est *a priori* la réactivité des produits formés avec les espèces basiques résiduelles.

Tableau 12 : Essais de métallation à -45°C de la 3-méthylthiopyridine



61 **63a** **63b**

Essai	Equivalents de base[a] (Temps)	Température d'addition[b] (Temps)	Température d'hydrolyse[c]	**63a/b**[d]	**63a**+**63b**[d]
1	3 (1 h)	-45°C (1 h)	-20°C	8/2	31%
2	3 (1 h)	-45°C (1 h)	-45°C	8/2	29%
3	3 (1 h)	-80°C (1 h)	-20°C	6/4	69%
4	6 (15 min)	-45°C (15 min)	-45°C	7/3	22%
5	6 (15 min)	-80°C (15 min)	-80°C	7/3	35%
6	6 (30 min)	-80°C (15 min)	-80°C	7/3	54%
7	6 (1 h)	-80°C (1 h)	-20°C	8/2	45%

[a] Réaction réalisée dans le toluène à -45°C sur 1 mmol de **61** ;
[b] Addition réalisée dans le THF ;
[c] Hydrolyse réalisée à -20°C ou identique à celle de la phase de condensation ;
[d] Rendements et sélectivités relevés en chromatographie en phase gazeuse.

Si on compare les essais 1 et 2, on peut constater qu'une température d'hydrolyse de -20°C ou -45°C (température de condensation) n'implique pas de changement majeur de rendement. Nous avons alors cherché à diminuer le temps de réaction global en augmentant la quantité de base à 6 équivalents.

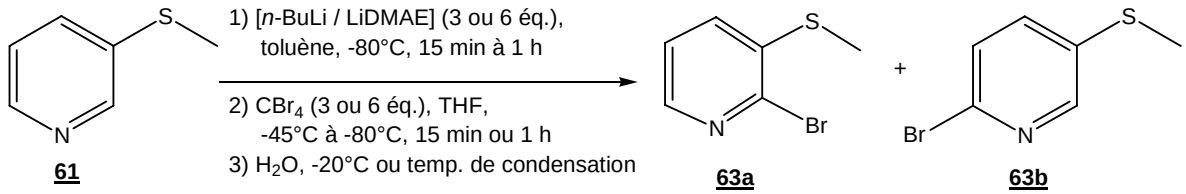
L'essai 4 démontre qu'un temps de métallation court (15 min.) suivie d'une condensation courte à -45°C (15 min.) en présence de 6 équivalents de base conduit à une nette détérioration du rendement en **63a** et **63b**. Une température de condensation de -80°C permet, toujours en utilisant des temps de métallation et de condensation courts, de retrouver des résultats comparables à ceux obtenus en présence de 3 équivalents de base. Le rendement global ne dépasse cependant jamais celui obtenu dans l'essai 3.

Ces essais montrent donc que les produits de réaction **63a** et **63b** sont très sensibles au milieu basique et que des réactions de re-métallation ou de décomposition sont observées à -45°C. La diminution de la température du milieu réactionnel semble cependant diminuer ces phénomènes parasites et c'est sur ce point que nous avons porté nos efforts ultérieurs en diminuant la température de métallation.

II.2-B) Essais de métallation à -80°C

En réalisant la métallation à -80°C, notre but est de minimiser la dégradation des produits formés, et de mieux comprendre le rôle des autres paramètres régissant la réaction de la 3-méthylthiopyridine. Les résultats obtenus sont reportés dans le **Tableau 13**.

Tableau 13 : Essais de métallation à -80°C de la 3-méthylthiopyridine



61 **63a** **63b**

Essai	Equivalents de base[a] (Temps)	Température d'addition[b] (Temps)	Température d'hydrolyse[c]	**63a/b**[d]	**63a**+**63b**[d]
8	3 (1 h)	-80°C (15 min)	-20°C	8/2	52%
9	3 (1 h)	-80°C (1 h)	-20°C	7/3	55%
10[e]	3 (1 h)	-80°C (4 h)	-20°C	10/0	17%
11[e]	3 (1 h)	-20°C (1 h)	-20°C	8/2	24%
12	3 (8 h)	-80°C (1 h)	-20°C	8/2	50%
13	3 (4 h)	-80°C (2 h)	-20°C	8/2	51%
14	3 (1 h)	-80°C (15 min)	-80°C	8/2	63%
15	6 (1 h)	-80°C (15 min)	-20°C	8/2	68%
16	6 (1 h)	-80°C (15 min)	-80°C	8/2	48%
17	6 (2 h)	-80°C (15 min)	-20°C	8/2	49%
18	6 (2 h)	-80°C (15 min)	-80°C	8/2	53%
19	6 (4 h)	-80°C (15 min)	-20°C	8/2	50%
20	6 (4 h)	-80°C (15 min)	-80°C	8/2	61%

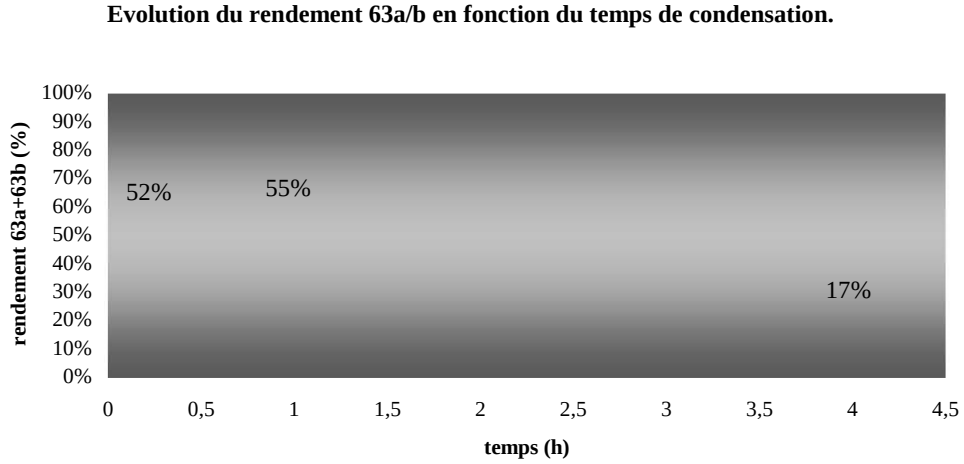
[a] Réaction réalisée dans le toluène à -80°C sur 1 mmol de **61** ;
[b] Addition réalisée dans le THF ;
[c] Hydrolyse réalisée à -20°C ou identique à celle de la phase de condensation ;
[d] Rendements et sélectivités relevés en chromatographie en phase gazeuse ;
[e] Conversions respectives : 70% et 67%.

D'une façon générale, les taux de conversions restent satisfaisants puisque toujours supérieurs à 93%, sauf pour les essais 10 et 11 qui présentent un taux de conversion faibles (70 et 67% respectivement). Or, ces 2 expériences ont été réalisées soit à haute température de

condensation (-20°C, essai 11), soit à basse température (-80°C) mais pendant un temps long de 4 heures (essai 10). On peut émettre l'hypothèse que les 2- et 6-bromo-3-méthylthio-pyridines formées sont re-métallées *in situ* par les lithiens en présence pour conduire à des produits polyfonctionnalisés ou à des composés de dégradation. Nous n'avons malheureusement pu identifier ces produits.

Par ailleurs, les expériences réalisées permettent d'obtenir une régiosélectivité de 70% à 80% en produit **63a**, exception faite de l'essai 10. On peut remarquer que dans cet essai, le rendements en produits 2- et 6- bromés est faible, la régiosélectivité observée est donc très relative compte tenu de la sensibilité des méthodes analytiques.

Observons plus précisément les résultats mettant en jeu 3 équivalents de base et comparons les essais 9 et 12. Lorsqu'on fait varier le temps de métallation de 1 à 4 heures, l'augmentation de sélectivité est peu marquée, et les rendements sont équivalents. L'essai 13 montre qu'une métallation de 4h et une condensation de moyenne durée (2h) ne permet pas d'observer de changement notoire de rendement ou de sélectivité. Les expériences 8, 9 et 10 montrent, quant à elles, que lorsque l'on fait varier le temps de condensation, à basse température (-80°C), les rendements sont stables de 15 minutes à 1 heure, mais chutent sensiblement au-delà (**Graphe 5**).

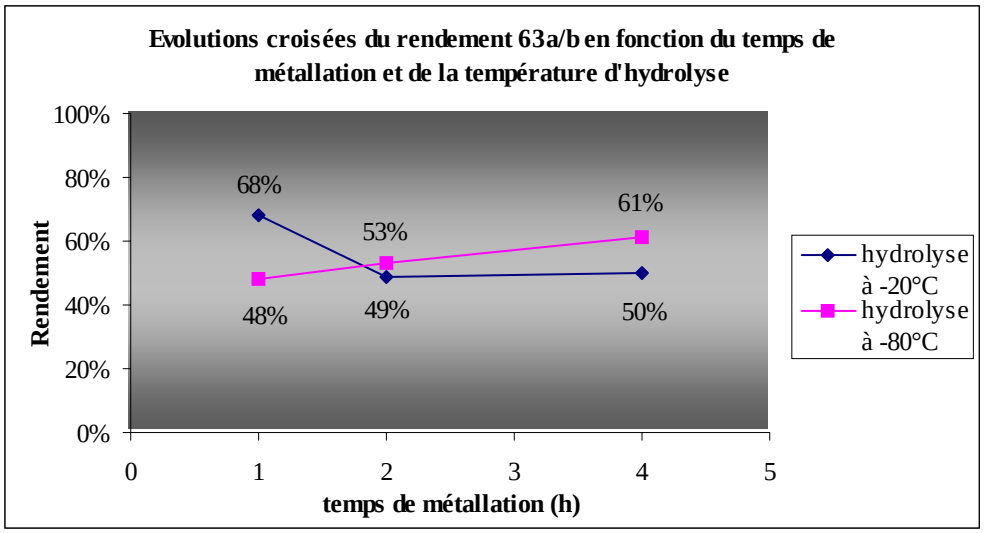


Graphe 5

Cette analyse valide donc l'hypothèse selon laquelle les produits bromés synthétisés sont peu stables en milieu basique, et qu'un temps minimal de condensation à basse température semble idéal.

Pour étudier l'effet de la température d'hydrolyse, l'ajout d'eau au milieu réactionnel a été expérimenté soit à -20°C, soit à la même température que celle de condensation (-80°C) en laissant ensuite, dans les deux cas, remonter la température du système à température ambiante. Les essais 8 et 14 nous montrent que l'on obtient alors une nette amélioration de rendement (11%). L'essai 14 est d'ailleurs le meilleur réalisé avec 3 équivalents de base.

Nous nous sommes ensuite placés dans des conditions de condensation optimales (15 min à -80°C) afin d'examiner l'influence des facteurs « temps de métallation » et « température d'hydrolyse » avec 6 équivalents de base [*n*-BuLi / LiDMAE], (**Tableau 13**, essais 15 à 20). Dans ces essais, nous n'observons pas de changement majeur. Cependant, on peut remarquer très nettement que ces deux facteurs ne sont pas indépendants (**Graphe 6**). En effet, le passage de 1 à 2 heures de métallation provoque la chute du rendement global [**63a**+**63b**] puis un palier à moyen rendement pour une hydrolyse à -20°C. Dans le même temps, nous observons une augmentation de rendements lorsqu'on réalise les essais 16, 18 et 20 avec une hydrolyse à -80°C en évoluant de 1 à 4 heures (**Tableau 13, Graphe 6**).



Graphe 6

Il apparaît que les dégradations induites par le milieu basique sont conjointement liées et il est possible que l'étude du phénomène « température d'hydrolyse » seul ne puisse se faire qu'à une très basse température, pour éliminer au maximum le facteur de dégradation des produits formés. On peut donc conclure que si l'on se place à une température de métallation de -80°C, le nombre d'équivalents de base importe peu. En revanche, les rendements sont maximisés par une basse température de condensation (-80°C) et une faible durée de cette étape de condensation (15 min).

Pour étudier les deux facteurs « temps de métallation » et « température d'hydrolyse » séparément, nous avons décidé de nous placer à très basse température de métallation (-95°C), notre but étant d'augmenter la sélectivité de la réaction, son rendement global, et d'élucider la part de chaque facteur.

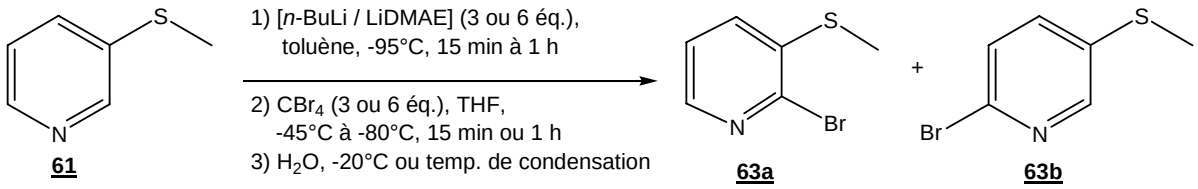
II.2-C) Essais de métallation à -95°C

Au cours de ces essais, nous avons donc examiné les effets des paramètres relatifs au nombre d'équivalents de base, la durée de métallation et la température d'hydrolyse sur la fonctionnalisation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine. Nous avons placé comme constante la température de métallation et de condensation à -95°C, ainsi que le temps de condensation de 15 minutes (**Tableau 14**).

On constate que les taux de conversion sont limités à 23-24% si l'on utilise 3 équivalents de base et une durée de métallation de 1 heure. Par ailleurs, l'essai 23 nous montre qu'au bout de 4 heures, la conversion du substrat est complète mais que les produits de réaction ne sont pas obtenus. Ce qui n'est pas le cas (essai 24) lorsqu'on effectue l'ajout d'eau à -95°C. Les interactions entre paramètres lors des métallations utilisant 3 équivalents de base semblent donc très complexes et ne font pas évoluer le système vers les résultats escomptés.

Nous allons donc tester différentes durées de métallation avec 6 équivalents de base dans le milieu réactionnel. Lorsque l'on prolonge la durée de lithiation de notre substrat de 2 à 4 heures (respectivement essais 25 et 27), pour des conversion équivalentes, nous gagnons 9% de rendement. Par contre, le doublement ce temps de métallation à 8 heures (essai 29) provoque une chute importante du rendement global en [**63a**+**63b**] par probable dégradation des produits formés dans le milieu.

Tableau 14 : Essais de métallation à -95°C de la 3-méthylthiopyridine

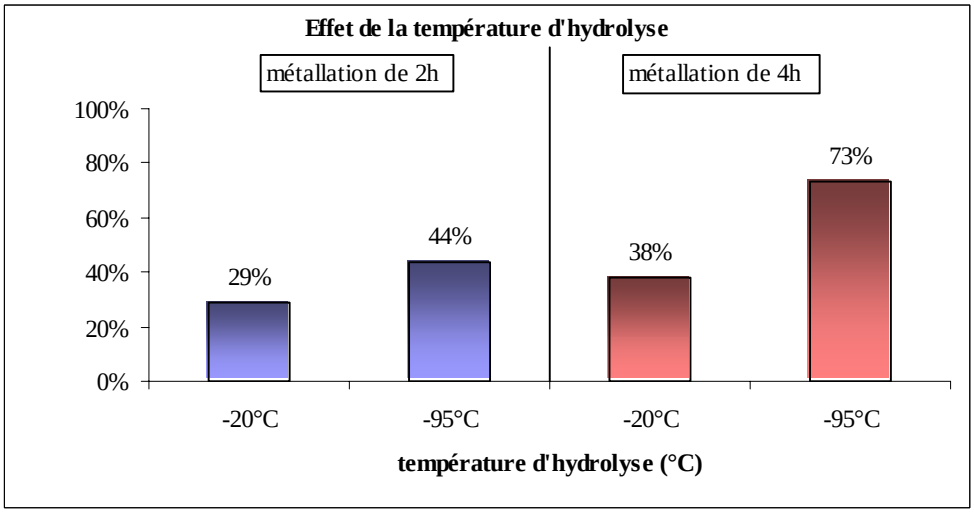


61 **63a** **63b**

Essai	Equivalents de base[a] (Temps)	Température d'hydrolyse[b]	Conversion[c]	**63a/b**[c]	**63a**+**63b**[c]
21	3 (1 h)	-20°C	66%	7/3	24%
22	3 (1 h)	-95°C	73%	7/3	23%
23	3 (4 h)	-20°C	98%	8/2	23%
24	3 (4 h)	-95°C	65%	9/1	23%
25	6 (2 h)	-20°C	98%	8/2	29%
26	6 (2 h)	-95°C	100%	8/2	44%
27	6 (4 h)	-20°C	100%	8/2	38%
28	6 (4 h)	-95°C	100%	9/1	73%
29	6 (8 h)	-95°C	100%	9/1	53%
30	4 (4 h)	-95°C	94%	7/3	65%

[a] Réaction réalisée dans le toluène à -95°C sur 1 mmol de **61**, condensation dans le THF durant 15 min. à -95°C ;
[b] Hydrolyse réalisée à -20°C ou identique à celle de la phase de condensation ;
[c] Rendements, conversions et sélectivités relevés en chromatographie en phase gazeuse.

L'effet de la température d'hydrolyse peut être visualisé sur le **Graphe 7**.



Graphe 7

A l'examen de ce graphe, nous pouvons constater l'évolution nette et favorable des rendements, lorsque l'on passe de -20°C à -95°C, la conversion est totale dans ces conditions (essais 25 à 28) et la régiosélectivité est maximale dans l'essai 28. Ceci confirme l'hypothèse de la dégradation des produits de la réaction en milieu superbasique lors de la remontée en température pré-hydrolyse.

Par souci d'économie d'atomes, nous avons expérimenté le meilleur essai réalisé mais avec 4 équivalents de base (essai 30). Si la conversion est bonne et le rendement cohérent, la sélectivité tend vers celles obtenues avec 3 équivalents de base donc plus faible.

II.2.d) Conclusion

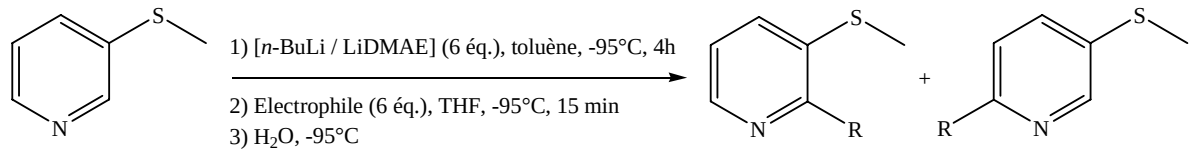
Nous sommes donc parvenus à obtenir, à très basse température, les résultats escomptés en terme de régiosélectivité et de rendement quant à la fonctionnalisation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine. Le meilleur compromis (essai 28) est donc obtenu avec 6 équivalents de superbase monométallique [*n*-BuLi / LiDMAE], une métallation de 4 heures à -95°C, une condensation de 15 minutes à -95°C et une température d'hydrolyse à cette basse température de -95°C. Dans ces conditions la régiosélectivité atteint 90% et le rendement global de réaction 73%. Cette étude montre donc que l'atome de soufre de la 3-méthylthiopyridine oriente la réaction par chélation avec la base lithiée et ce, dans des conditions bien spécifiques. Nous avons également démontré l'effet néfaste d'une remontée en température pré-hydrolyse qui provoque la dégradation en milieu superbasique des produits synthétisés.

II.3- Extension de la méthode à la condensation de divers électrophiles.

Afin de confirmer l'aspect souple et étendu de la méthode, nous avons utilisé les meilleures conditions de fonctionnalisation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine définies ci-dessus (6 équivalents de base, métallation de 4 heures à -95°C, condensation de 15 minutes à -95°C, et température d'hydrolyse de -95°C) en réalisant la condensation de divers électrophiles sur les lithiens intermédiaires **62a** et **62b**.

Nous nous sommes donc proposé d'étudier l'introduction de deutérium ou de divers groupements halogénés, soufrés, silylés ou alcools en *C*-2 et/ou *C*-6 (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Extension de la méthode à la condensation de divers électrophiles.



61 **63-68a** **63-68b**

Essai	Electrophile[b]	R	Produits		Rendement (%)[C] **(a+b)**	Ratio[c] **(a/b)**
1[a]	CBr_4	Br	**63a**	**63b**	68	9/1
2[a]	C_2Cl_6	Cl	**64a**	**64b**	65	8/2
3[a]	Ph_2S_2	SPh	**65a**	**65b**	63	9/1
4[a]	TESCl	$Si(Et)_3$	**66a**[b,c]	**66b**[b,c]	52[d,e]	1/9[d,e]
5[a]	DCl/D_2O	D	**67a**[c]	**67b**[c]	49[c]	8/2[c]
6[a]	PhCHO	CH(OH)Ph	**68a**	**68b**	45	2/8

[a] Réaction réalisée dans le toluène à -95°C pendant 4 h ;
[b] Electrophile additionné dans le THF à -95°C et solution agitée durant 15 min ;
[c] Rendements et ratios en produits isolés après chromatographie sur gel de silice ;
[d] Rapide dégradation du produit formé ;
[e] Rendement RMN^{1}H.

Les produits attendus **63** à **68** sont obtenus avec des rendements moyens à bons (45-69%). Toutes les régiosélectivités ont été obtenues avec un excellent taux, grâce à la chélation coopérative de l'atome de soufre sur la superbase. Le chlorure de triéthylsilyl (entrée 4) et le benzaldéhyde (entrée 6) ont été choisis pour étudier la mise en compétition de cet effet chélatant face à l'encombrement stérique de l'électrophile. Les régiosélectivités obtenues montrent que ce dernier facteur est prédominant ; en effet, l'encombrement limite l'approche de l'électrophile vers le complexe lithié en *C*-2.

On notera que le produit silylé pourrait être employé dans un couplage de Hiyama.[130,131,132] Mais sa rapide dégradation lors de la purification et du stockage n'a pas permis d'analyses approfondies du produit ni de mise en réaction ultérieure.

Une expérience utilisant I_2 (non présentée) a été menée pour déterminer la sensibilité du système à un échange halogène-métal. Malgré un bon taux de conversion, la formation des composés a été obtenue avec de faibles rendements (11%). Nous pensons que le produit iodé

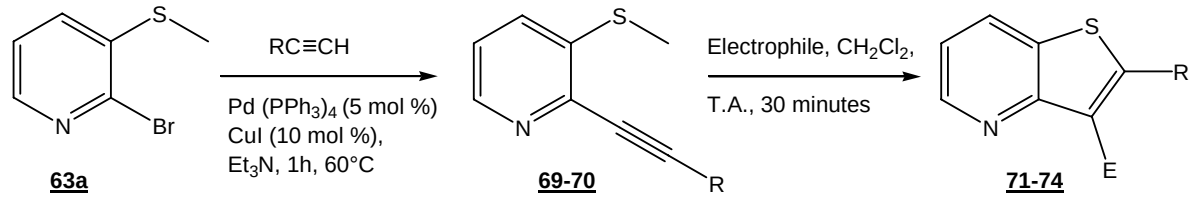
[130] Lee J.-Y.; Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616.
[131] Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara,Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.
[132] Mateo, C.; Fernandez-Rivas, C.; Echavarren, A. M.; Cardenas, D. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 1997.

doit être formé *in-situ* et rapidement attaqué par les différentes espèces présentes, telles que les alcoolates ou un excès de *n*-BuLi.

II.4- Formation de thiéno[3,2-*b*]pyridines

Nous avons poursuivi nos travaux en utilisant le composé bromé en *C*-2 **63a** (entrée 1, **Tableau 15**) dans le cadre de la synthèse de thiéno[3,2-*b*]pyridines.

Comme indiqué précédemment, une approche en deux temps menant à des thiénopyridines fonctionnalisées est envisagée *via* un couplage de Sonogashira[133] de la 2-bromo-3-méthylthiopyridine **63a** avec un acétylènique terminal suivi d'une cyclisation électrophile (**Schéma 68**).

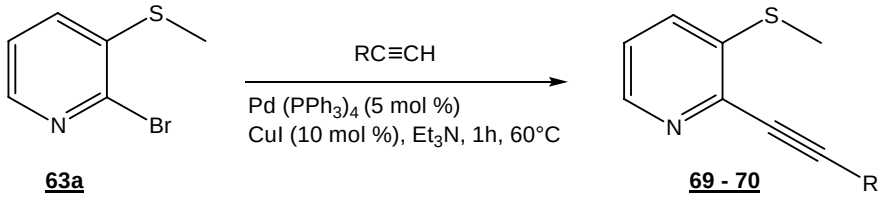


Electrophile = I_2, Br_2 ou NBS, E = I ou Br, R' = $SiMe_3$ ou Ph

Schéma 68

Le couplage de Sonogashira entre **63a** et le triméthysilylacétylène ou le phénylacétylène en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %) et de CuI (10 mol %), dans Et_3N, conduit aux composés **69** et **70** avec d'excellents rendements de 66 et 70% respectivement (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Couplage de Sonogashira sur le composé 63a



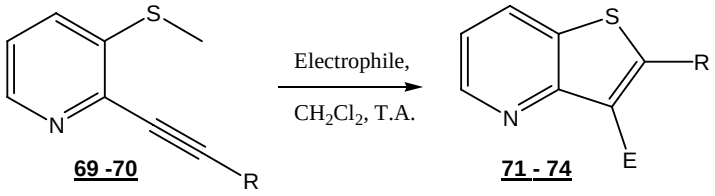
Essai	Acétylène terminal	R	Produit	Rendement (%)[b]
7[a]	$Me_3SiC{\equiv}CH$	$SiMe_3$	**69**	70
8[a]	$PhC{\equiv}CH$	Ph	**70**	66

[a] Réaction réalisée sur 0.5 mmol de substrat dans la triéthylamine à 60°C ;
[b] Rendements en produits isolés après chromatographie sur gel de silice

[133] Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.

Trois électrophiles I_2, Br_2 et NBS ont été utilisés pour cette réaction de cyclisation. Pour la plupart des essais réalisés, le temps de réaction n'a pas dépassé 30 minutes, à température ambiante. Comme le montre le **Tableau 17**, les 2-alcynyl-3-méthylthiopyridines **69** et **70** réagissent efficacement avec le diiode et donnent les produits **71** et **73** avec des rendements très bons à excellents de 79 et 88% respectivement (essais 9 et 11).

Tableau 17 : Synthèse des thiéno[3,2-*b*]pyridines par cyclisation électrophile



69 -70 **71 - 74**

Essai	Réactif	Electrophile	Temps réactionnel	R	E	Produit	rendement (%)[b]
9[a]	**69**	I_2	30 min.	$SiMe_3$	I	**71**	79
10[a]	**69**	NBS	24 h	$SiMe_3$	Br	**72**	42
11[a]	**70**	I_2	30 min.	Ph	I	**73**	88
12[a]	**70**	Br_2	30 min.	Ph	Br	**74**	83

[a] Réaction réalisée sur 0.25 mmol de substrat dans le dichlorométhane ;
[b] Rendements en produits isolés après chromatographie sur gel de silice.

Alors que la cyclisation de **70** en présence de dibrome (essai 12, **Tableau 17**) est obtenue avec un très bon rendement de 83% en **74**, celle de **69** donne un résultat décevant. En effet, aucune trace du produit **72** n'est détectée en utilisant Br_2. Pour expliquer cette absence de résultat, on peut penser que le premier équivalent de dibrome s'additionne sur la triple liaison pour former le produit d'addition attendu. Un second équivalent de Br_2 conduirait alors à la cyclisation, suivie d'une élimination du bromure de triméthylsilyle. La 2,3-dibromothiéno [3,2-*b*]pyridine [**69'**] obtenue n'est pas stable et se dégrade rapidement dans le milieu réactionnel (**Schéma 69**).

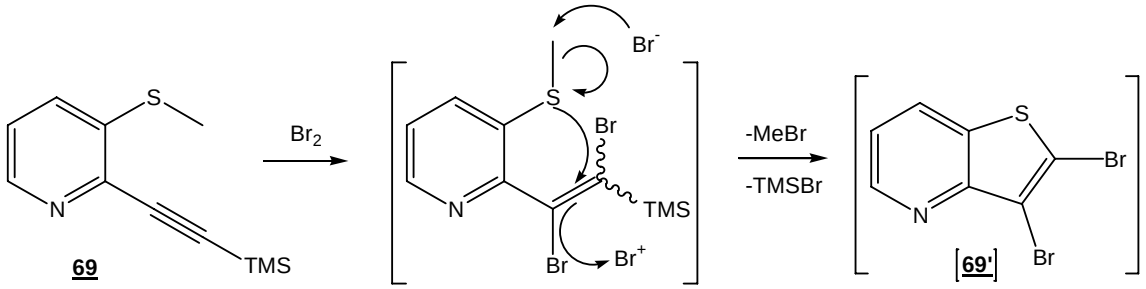


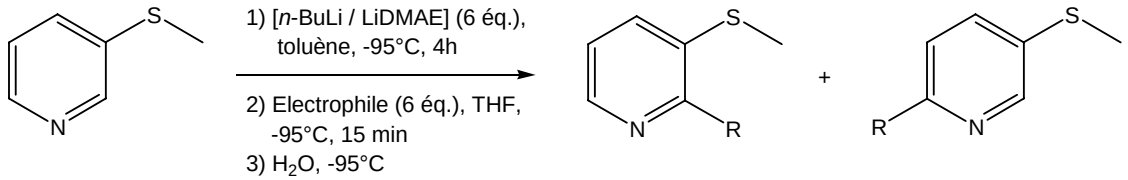
Schéma 69

Lorsque Br_2 est remplacé par NBS (entrée 10) et que la réaction est maintenue sous agitation et lumière durant 24h, le produit de cyclisation attendu **72** est obtenu avec un rendement modeste de 42%.

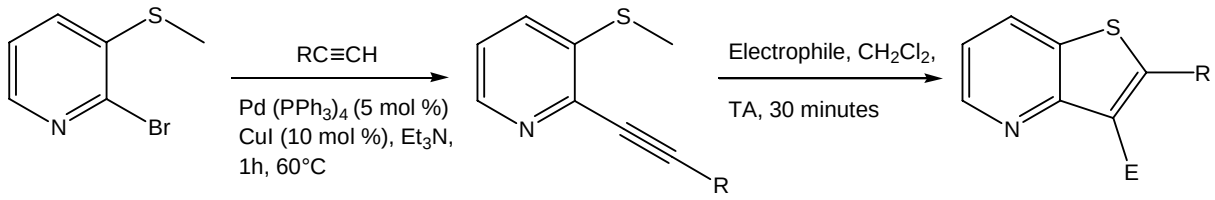
En résumé, nous avons donc obtenu de façon efficace diverses thiéno[3,2-*b*]pyridines. Les rendements de synthèse sur trois étapes atteignent 35% pour le composé **71**, 19% pour le composé **72**, 35% pour le composé **73**, et 37% pour le composé **74**. Il est à noter que la présence d'un atome d'halogène en position 2 des molécules préparées les rend re-fonctionnalisables.

II.5- Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons donc expérimenté et optimisé une méthode de fonctionnalisation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine. Les conditions mises au point permettent l'introduction d'un large éventail d'électrophiles. Cette approche nous a permis de repousser le domaine d'applications de la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] à un substrat moins orthodirecteur que le sont la 3-chloro- ou la 3-méthoxypyridines. Par le biais de la méthodologie engagée, nous avons pu mieux comprendre le comportement des réactions mises en jeu ainsi que des produits formés en milieu superbasique chélatant.
Cette première étape de fonctionnalisation constituait l'étape clé pour la formation ultérieure de thiéno[3,2-*b*]pyridines diversement substituées.



Après un couplage de Sonogashira et une étape de cyclisation électrophile, la synthèse de ces molécules fonctionnelles peut être effectuée avec un rendement global satisfaisant de l'ordre de 35% sur trois étapes.



Nous espérons que ces synthons refonctionnalisables ouvreront une large porte sur de potentielles activités biologiques et/ou thérapeutiques de ce type de composés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Combinant les travaux déjà réalisés par notre équipe et l'intérêt croissant porté aux synthons hétérocycliques, le premier objectif de cette thèse était d'étudier la métallation de substrats polyazotés, pharmacophores potentiels. Le but était de repousser les limites d'application des méthodes de fonctionnalisation par métallation et de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité des agents de lithiation en présence de plusieurs hétéroatomes complexants.

Les résultats décevants obtenus sur les deux substrats modèles qu'étaient le 7-azaindole et la pyrazine nous ont pourtant permis de mieux cerner les difficultés que représentent les phénomènes de complexation lors des réactions de métallation.

En effet, si l'effet bénéfique de la complexation, lors de l'utilisation de superbases telles que [*n*-BuLi / LiDMAE] est incontestable sur des substrats classiques (méthoxy- ou halogénopyridines) pour le contrôle de la régiosélectivité de fonctionnalisation, ces mêmes phénomènes peuvent induire la formation de complexes polymoléculaires dont la réactivité semble très faible. C'est ce que nous avons pu observé lors de l'étude de la lithiation du 7-azaindole (**Figure 40**).

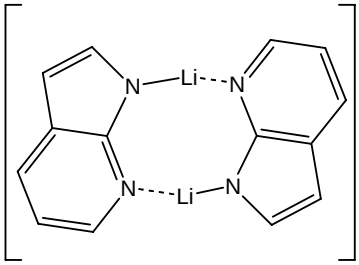
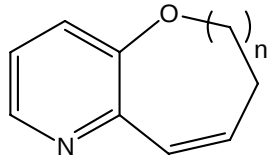


Figure 40

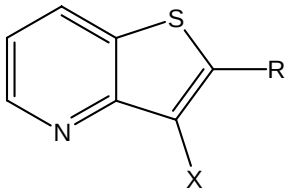
En étudiant un substrat diazinique tel que la pyrazine non substituée, nous avons pu constater que les phénomènes de complexation obtenus avec la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] ne sont pas suffisant pour empêcher les attaques nucléophiles du réactif sur le substrat. Bien qu'une interaction substrat/réactif ait pu être mise en évidence, la métallation n'est en fait jamais observée de façon satisfaisante. L'hypothèse de la formation d'un radical-anion stable apparaît comme très vraisemblable.

La métallation directe de tels substrats hétérocycliques azotés fortement π-déficients ou à fort pouvoir complexant reste donc un défi important en chimie organométallique polaire.

Le second objectif de notre travail était la préparation de polyhétérocycles telles que les thiéno-, pyrano- et oxépinopyridines susceptibles de présenter une activité pharmacologique potentielle (**Figure 41**).



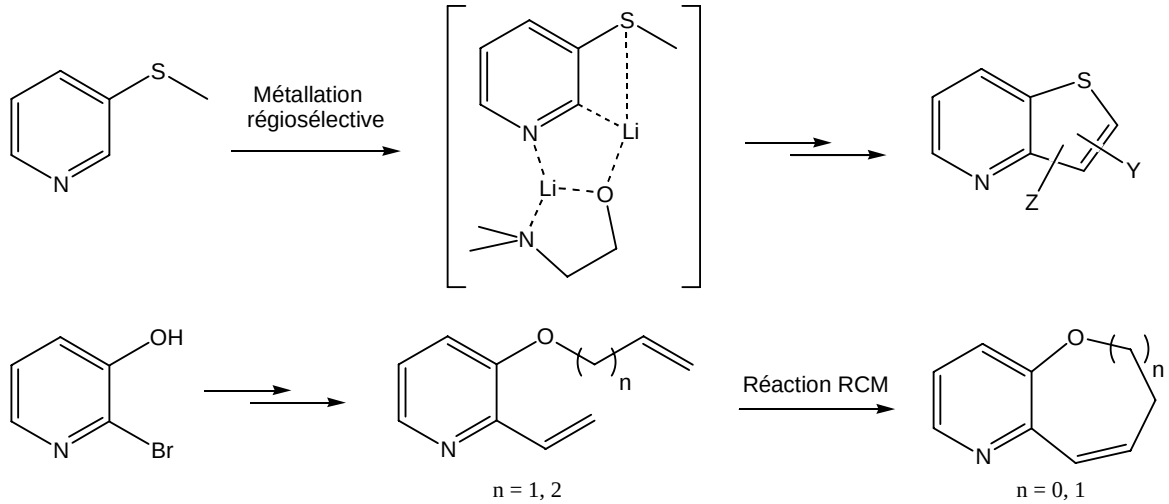
n = 0 **Pyrano[3,2-*b*]pyridine**
n = 1 **Oxépino[3,2-*b*]pyridine**



Thiéno[3,2-*b*]pyridines

Figure 41

Le but était de développer des méthodes originales faisant appel non seulement aux bases complexes unimétalliques développées au laboratoire mais aussi à la chimie organométallique de transition (couplages, métathèse…) pour atteindre la synthèse rapide et efficace des molécules cibles fonctionnalisables ou directement fonctionnalisées.

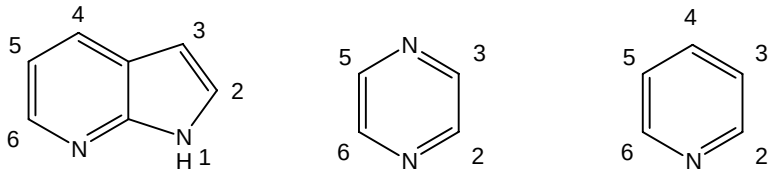


Si la métallation régiosélective de la 3-méthylthiopyridine par la superbase [*n*-BuLi / LiDMAE] a été d'une très grande efficacité pour l'obtention de thiénopyridines diversement fonctionnalisées et surtout fonctionnalisables, c'est la métathèse des oléfines pour la formation de cycles (Ring Closing Metathesis) qui a été la clé des cyclisations de pyrano- et oxépinopyridines, dont les nombreuses applications font de ces composés des synthons incontournables. La remétallation de ces synthons est à présent un des objectifs envisageables.

Partie Expérimentale

I. Méthodes générales

- Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil TOTOLI.
- Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre NICOLET GENESIS FT-IR. Seules les absorptions IR caractéristiques sont données en cm^{-1}.
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ^{1}H et RMN ^{13}C ont été enregistrés à 400 (ou 200) et 250 (ou 125) MHz respectivement sur des spectromètres BRUKER AM 400MHz (ou AM 200 MHz). 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, qu = quintuplet, m = multiplet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets. L'attribution des hydrogènes des noyaux azaindolique, pyrazinique et pyridinique se fait comme suit :



- Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un spectromètre HEWLETT PACKARD 5890 SERIES (II) (GC) et 5971 SERIES (MS), équipé d'un détecteur à impact électronique.
- Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés par le Service Central d'Analyses du C.N.R.S. à Vernaison sur ZAB2-SEQ (VG Instruments) (EI ou LSIMS, Haute résolution).

II. Matériel et solvants

Tous les solvants de réaction utilisés sont commerciaux et purifiés par distillation quand cela est nécessaire. Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est utilisé en solution à 1.6 M dans l'hexane. Le *t*-butyllithium (*t*-BuLi) est utilisé en solution à 1.7 M dans le pentane. Le diméthylaminoéthanol (DMAE) est distillé sur potasse et conservé sur tamis moléculaire 4Å avant utilisation. Le toluène et l'hexane sont distillés sur sodium et le tétrahydrofurane (THF) est distillé sur potasse puis sur sodium/benzophénone, ces solvants sont conservés sur fil de sodium avant utilisation.

III. Chapitre I

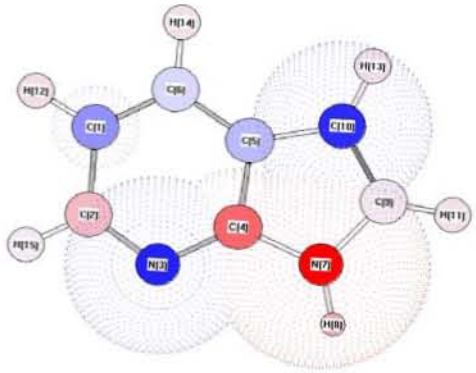
III.1- Méthode de calcul des charges de Hückel sur le 7-azaindole

Le logiciel que nous avons utilisé pour cette étude est *Chem3D Ultra 6.0,* CambridgeSoft., *édition pack 2001*. Les opérations sont une analyse de la géométrie la plus stable.

i. *MOPAC,*
ii. *Minimize energy,*
iii. *Heat of formation.*

Puis le calcul des charges de Huckel : *Extended Huckel Charges*.

Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

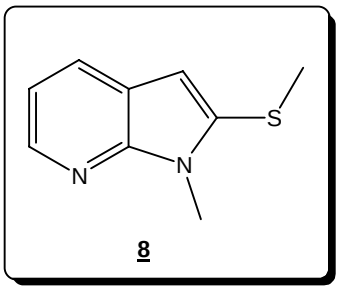


C(1) = -0.135	N(3) = -0.288	H(8) = 0.092
C(2) = 0.075	N(7) = 0.337	H(11) = 0.023
C(4) = 0.191		H(12) = 0.028
C(5) = -0.077		H(13) = 0.025
C(6) = -0.037		H(14) = 0.023
C(9) = 0.009		H(15) = 0.010
C(10) = -0.276		

III.2- Synthèse du *N*-méthyl-2-méthylthio-7-azaindole (**8**)

A 10 mL de THF anhydre refroidi à -78°C sous atmosphère inerte est ajouté le *t*-BuLi (5.0 mL, 8.5 mmol, 1.0 éq.) goutte à goutte. Puis une solution de *N*-méthyl-7-azaindole (**5**) préparé selon la littérature[134] (1.1 g, 8.3 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (5.0 mL) est ajoutée précautionneusement. Après 1 h d'agitation à -78°C, le diméthyldisulfure (DMDS) (2.0 mL, 22.3 mmol, 2.8 éq.) en solution dans le THF (5.0 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après agitation à -30°C pendant 1 h, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -30°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant : (hexane / AcOEt : 7/3).

Le *N*-méthyl-2-méthylthio-7-azaindole (**8**) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (400 mg) avec un rendement de 27%.



8

$C_9H_{10}N_2S$

M= 178.26

RMN ^{1}H δ_H 2.46 (s, 3H, S-CH_3), 3.83 (s, 3H, N-CH_3), 6.36 (s, 1H, H_3), 6.99 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H, H_5), 7.76 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 1.5 Hz, 1H, H_4), 8.25 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J'* = 1.5 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 17.80 (S-*C*H_3), 28.54 (N-*C*H_3), 100.73 (C_3), 113.03 (C_5), 115.95 (C_3-*C*-C_4), 120.71 (C_4), 127.06 (C_2), 142.36 (C_6), 166.27 (N-*C*-N);

IR (NaCl) ν 1422, 1301;

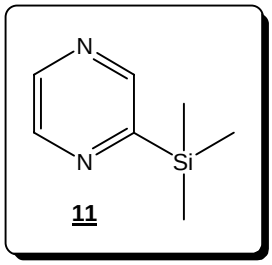
MS (EI) *m/z* 178 (M^+, 100), 162 (55), 144 (20), 131 (25), 118 (35), 89 (8), 77 (6).

[134] Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6 S.I.*, 2897.

III.3- Synthèse de la 2-triméthylsilylpyrazine (11)

Une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 2.0 éq.) dans l'hexane (25.0 mL) est refroidie à -5°C, puis le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 4.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Après 15 min à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à -90°C. La pyrazine (320 mg, 4.0 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée goutte à goutte dans l'hexane (10.0 mL). Après 1 h d'agitation à -90°C, le chlorure de triméthylsilyle (1.0 mL, 8.0 mmol, 2.0 éq.) dans le THF (10.0 mL) est ajouté doucement. Après agitation à -90°C pendant 1 h, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -20°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant (hexane / AcOEt : 6/4).

La 2-triméthylsilylpyrazine (**11**) est obtenue sous forme d'huile jaune pâle (79 mg) avec un rendement de 13%.



11

$C_7H_{12}N_2Si$

M= 152.27

RMN ^{1}H δ_H 0.33 (s, 9H, Si(CH_3)$_3$), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_6), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H_5), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_3);

RMN ^{13}C δ_C (-1.42) (Si(*C*H$_3$)$_3$), 144.39 (C_2, C_5), 146.35 (C_6), 149.33 (C_3);

IR (NaCl) ν 2862, 1681, 1462;

MS (EI) *m/z* 152 (M^+, 37), 137 (100), 125 (15), 73 (24).

III.4- Courbe d'étalonnage des 3-chloropyridine, 2-bromo-3-chloropyridine, 4-bromo-3-chloropyridine par chromatographie en phase gazeuse.

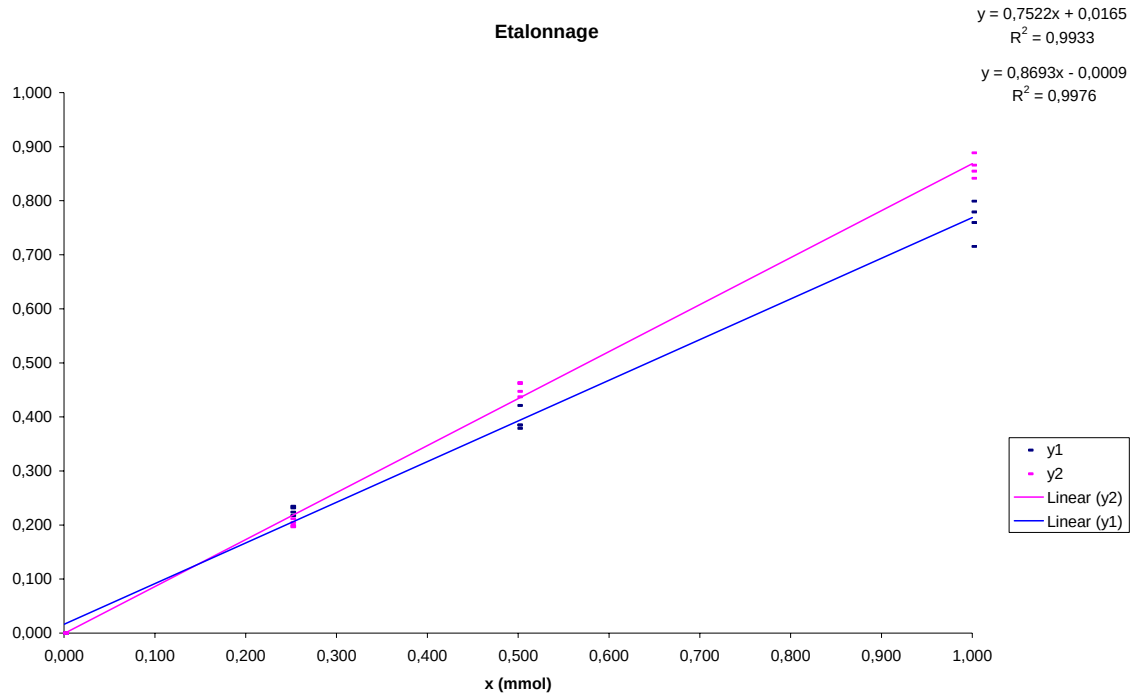
III.4-A) Etalonnage

Chaque solution étalon (blanc, 0.25 mmol, 0.5 mmol, 1 mmol) est préparée dans le dichlorométhane et l'étalon interne (0.5 mmol fixée) est le décane. La température est initialisée à 70°C et augmente de 3°C par minute jusqu'au pallier de 130°C où la température est maintenue 3 minutes.

Les résultats sont reportés sur la courbe ci-après

$\mathcal{A}$(2-bromo-3-chloropyridine) /$\mathcal{A}$(étalon) ou $\mathcal{A}$(4-bromo-3-chloropyridine) /$\mathcal{A}$(étalon)

$\mathcal{A}$(3-chloropyridine)/$\mathcal{A}$(étalon)



Graphe 8

Le carré du coefficient de régression linéaire est supérieur à 0.99 et l'ordonnée à l'origine est inférieure à 0.1. Les différents tests réalisés au cours d'une même journée et sur une semaine ne révèlent pas de dérive des temps de rétention des différents composés, donc l'étalonnage est validé pour son utilisation ultérieure.

III.4-B) Essais de métallation de la 3-chloropyridine par [*n*-BuLi / LiDMAE], [*s*-BuLi / LiDMAE], [*t*-BuLi / LiDMAE].

Une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 3.0 éq.) et de décane (71 mg, 0.5 mmol) dans l'hexane (25.0 mL) est refroidie à -5°C, puis le *n*-BuLi, *s*-BuLi ou *t*-BuLi (6.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Après 15 min à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à la température de métallation désirée. La 3-chloropyridine (307 mg, 2.7 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée goutte à goutte dans l'hexane (5.0 mL). Après agitation pendant le temps désiré à cette même température, l'électrophile approprié (8.0 mmol) en solution dans le THF (10.0 mL) est ajouté doucement. Après agitation pendant le temps désiré à la température désirée, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -20°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le mélange est dilué dans 5 mL de dichlorométhane, et l'analyse du mélange est

réalisée directement par chromatographie en phase gazeuse *via* lecture des courbes d'étalonnage.

III.4-C) Essais de métallation de la 3-chloropyridine par [LDA / LiDMAE] et [LTMP / LiDMAE]

Une solution de di*iso*propylamine ou de tétraméthylpipéridine (3.0 éq.) et de décane (71 mg, 0.5 mmol) dans l'hexane (15.0 mL) est refroidie à -5°C, puis le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 6.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Après 15 min à 0°C, une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 3.0 éq.) dans l'hexane (10.0 mL) est ajoutée doucement et le milieu réactionnel est refroidi à la température de métallation désirée. La 3-chloropyridine (307 mg, 2.7 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée goutte à goutte dans l'hexane (5.0 mL). Après agitation pendant le temps désiré à cette même température, l'électrophile approprié (8.0 mmol) en solution dans le THF (10.0 mL) est ajouté doucement. Après agitation pendant le temps désiré à la température désirée, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -20°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le mélange est dilué dans 5 mL de dichlorométhane, et l'analyse du mélange est réalisée directement par chromatographie en phase gazeuse *via* lecture des courbes d'étalonnage.

IV. Chapitre II

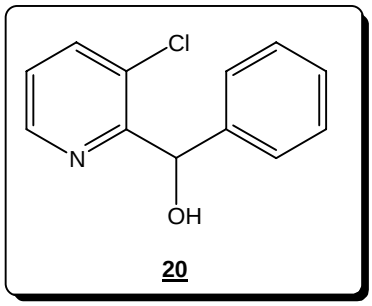
IV.1- Méthode générale de préparation des composés 20 à 28

Une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 3.0 éq.) dans l'hexane (25.0 mL) est refroidie à -5°C, puis le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 6.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Après 15 minutes à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à -45°C. La 3-chloropyridine (307 mg, 2.7 mmol, 1.0 éq.) est ajoutée goutte à goutte dans l'hexane (5.0 mL). Après 1 h d'agitation à -45°C, l'électrophile approprié (8.0 mmol) en solution dans le THF (10.0 mL) est ajouté doucement. Après agitation à -78°C pendant 15 min, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -20°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice.

IV.1-A) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-phénylméthanol (20)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-phénylméthanol (**20**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est le benzaldéhyde (849 mg, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 9/1).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-phénylméthanol (**20**) (497 mg) est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 85%.



20

$C_{12}H_{10}ClNO$

M= 219.67

Solide blanc; **F :** 68-70 °C;

RMN ^{1}H δ_H 5.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, O*H*), 6.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, C*H*OH), 7.21-7.33 (m, 6H, H_{Ar}, H_5), 7.67 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.56 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'*= 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 72.12 (*C*HOH), 123.84 (C_5), 127.60 (C_{Ar}), 127.92 (C_{Ar}), 128.48 (C_3), 137.90 (C_4), 141.78 (C_{Ar}), 146.25 (C_6), 158.50 (C_2);

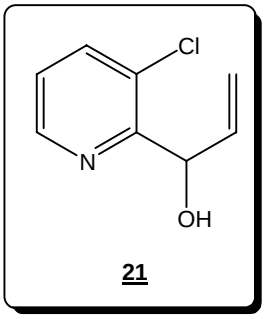
IR (NaCl) ν 3426, 3058, 1425, 1295, 1258;

MS (EI) *m/z* 220 ($[M+1]^+$, 3), 218 ($[M-1]^+$, 100), 201 (7), 142 (31), 113 (51), 77 (45).

IV.1-B) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)prop-2-én-1-ol (**21**)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)prop-2-én-1-ol (**21**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est l'acroléine (451 mg, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 9/1).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)prop-2-én-1-ol (**21**) (294 mg) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 65%.



21

C_8H_8ClNO

M= 169.61

Huile jaune pâle ;

RMN ^{1}H δ_H 4.65 (s, 1H, O*H*), 5.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, C*H*OH), 5.33-5.43 (m, 2H, CH=CH_2), 5.88-5.91 (m, 1H, C*H*=CH_2), 7.16 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'*= 4.7 Hz, 1H, H_5), 7.65 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'*= 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.41 (d, *J* = 4.7 Hz, *J* =1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 71.14 (*C*HOH), 116.38 (*C*H_2), 124.00 (C_5), 131.97 (C_3), 137.47 (C_4), 137.97 (*C*H), 146.72 (C_6), 157.03 (C_2);

IR (NaCl) ν 3600, 3100, 2850, 1600, 1250;

MS (EI) *m/z* 169 (M^+, 7), 152 (96), 113 (83), 78 (100)

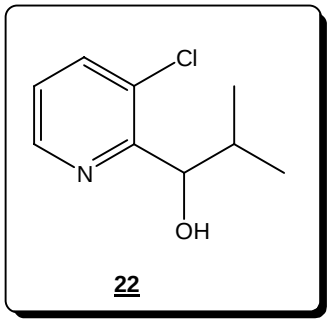
Analyses centésimales : Calculées: C : 56,65; H : 4,75; N : 8,26;

Obtenues : C : 56,77; H : 4,84; N : 8,16.

IV.1-C) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (22)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (**22**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est l'*iso*butyraldéhyde (576 mg, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 85/15).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (**22**) (349 mg) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 71%.



22

$C_9H_{12}ClNO$

M= 185.65

Huile jaune pâle ;

RMN ^{1}H δ_H ($CDCl_3$, D_2O) 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C*H*$_3$), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C*H*$_3$), 2.12-2.22 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 4.13-4.16 (m, 1H, C*H*OH), 7.20 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.68 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'*= 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.46 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 15.31 (*C*H_3), 19.94 (*C*H_3), 33.00 (*C*H$(CH_3)_2$), 73.95 (*C*HOH), 123.17 (C_5), 129.63 (C_3), 137.36 (C_4), 146.05 (C_6), 158.52 (C_2);

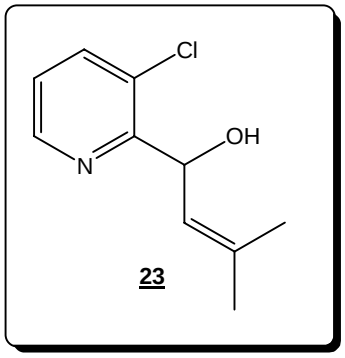
IR (NaCl) ν 3448, 1578, 1289, 1254;

MS (EI) *m/z* 186 ($[M+1]^+$, 3), 142 (100), 114 (12), 78 (37), 51 (22).

IV.1-D) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthylbut-2-én-1-ol (23)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthylbut-2-én-1-ol (**23**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est la 3,3-diméthylacroléine (672 mg, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthylbut-2-én-1-ol (**23**) (369 mg) est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 78%.



23

$C_{10}H_{12}ClNO$

M= 197.66

Huile jaune pâle ;

RMN ^{1}H δ_H 1.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, C*H*$_3$), 1.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, C*H*$_3$), 4.65-5.03 (m, 1H, O*H*), 5.01-5.09 (m, 1H, C*H*=C), 5.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, C*H*OH), 7.20 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'*= 4.8 Hz, 1H, *H*$_5$), 7.68 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, *H*$_4$), 8.46 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, *H*$_6$);

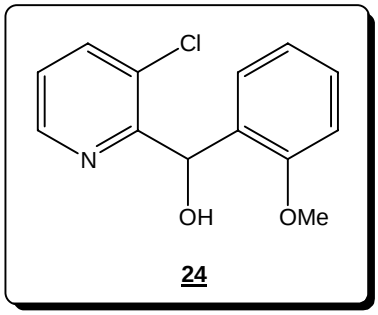
RMN ^{13}C δ_C 18.36 (*C*H$_3$), 25.73 (*C*H$_3$), 66.97 (*C*HOH), 123.16 (*C*$_5$), 124.50 (*C*H-C(CH$_3$)$_2$), 129.40 (*C*$_3$), 136.79 (*C*$_4$), 137.38 (*C*(CH$_3$)$_2$), 146.11 (*C*$_6$), 158.06 (*C*$_2$);

IR (NaCl) ν 3418, 2914, 1428, 1274;

MS (EI) *m/z* 198 ([M+1]$^+$, 12), 196 ([M+1]$^+$, 15), 180 (100), 164 (26), 142 (26), 113 (32), 78 (25), 51 (10).

IV.1-E) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(2-méthoxyphényl)méthanol (24)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(2-méthoxyphényl)méthanol (**24**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est l'*o*-anisaldéhyde (1.1 g, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2). Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(2-méthoxyphényl)méthanol (**24**) (578 mg) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 87%.



24

$C_{13}H_{12}ClNO_2$

M= 249.69

Solide blanc; **F:** 115-117 °C;

RMN ^{1}H δ_H 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 5.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CHOH), 6.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CHOH), 6.83-6.92 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20-7.28 (m, 2H, H_5, H_{Ar}), 7.68 (dd, J = 7.9 Hz, J' = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.56 (dd, J = 4.8 Hz, J' = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 55.79 (O-CH$_3$), 66.94 (CHOH), 111.17 (C_{Ar}), 120.66 (C_{Ar}), 123.60 (C_5), 128.30 (C_{Ar}), 129.30 (C_3), 137.70 (C_4), 143.50 (C_{Ar}), 145.90 (C_{Ar}), 146.30 (C_6), 157.50 (C_{Ar}-O), 159.80 (C_2);

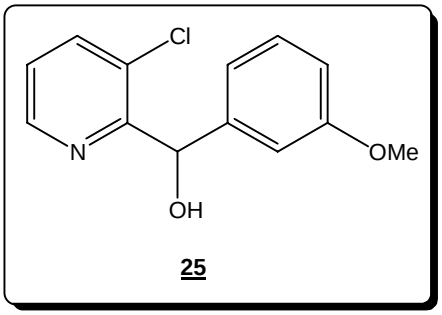
IR (NaCl) ν 3205, 1599, 1424, 1287, 1244;

MS (EI) *m/z* 249 (M^+, 16), 218 (100), 136 (23), 107 (32), 77 (25).

IV.1-F) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(3-méthoxyphényl)méthanol (25)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(3-méthoxyphényl)méthanol (**25**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est le *m*-anisaldéhyde (1.09 g, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(3-méthoxyphényl)méthanol (**25**) (589 mg) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88%.



25

$C_{13}H_{12}ClNO_2$

M= 249.69

Solide blanc; **F :** 113-115 °C;

RMN ^{1}H δ_H 3.78 (s, 3H, O-CH_3), 4.40-4.51 (m, 1H, CHO*H*), 5.97 (s, 1H, C*H*OH), 6.82-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19-7.25 (m, 2H, H_5, H_{Ar}), 7.68 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.53 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 55.38 (O-*C*H_3), 72.15 (*C*HOH), 113.41 (C_{Ar}), 120.05 (C_{Ar}), 124.01 (C_5), 129.62 (C_{Ar}), 130.16 (C_3), 138.00 (C_4), 143.50 (C_{Ar}), 146.41 (C_6), 157.53 (C_{Ar}-O), 159.82 (C_2);

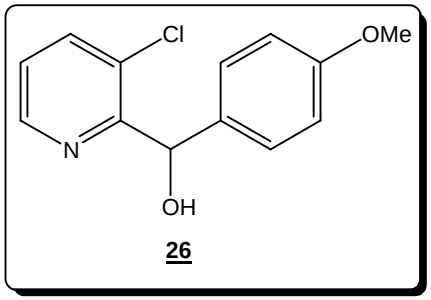
IR (NaCl) ν 3429, 2837, 1609, 1485, 1264 ;

MS (EI) *m/z* 249 (M^+, 16), 218 (100), 136 (23), 107 (32), 77 (25).

IV.1-G) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-méthoxyphényl)méthanol (<u>26</u>)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-méthoxyphényl)méthanol (**<u>26</u>**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est le *p*-anisaldéhyde (1.09 g, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-méthoxyphényl)méthanol (**<u>26</u>**) (528 mg) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 79%.



<u>26</u>

$C_{13}H_{12}ClNO_2$

M= 249.69

Solide blanc; **F :** 107-109 °C;

RMN ^{1}H δ_H 3.77 (s, 3H, O-CH_3), 5.19-5.23 (m, 1H, CHO*H*), 5.95 (s, 1H, C*H*OH), 6.81-6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.28 (m, 3H, H_5, H_{Ar}), 7.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.54 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 55.36 (O-*C*H_3), 71.80 (*C*HOH), 113.96 (C_{Ar}), 123.85 (C_5), 128.96 (C_{Ar}), 130.03 (C_3), 134.16 (C_{Ar}), 137.93 (C_4), 146.30 (C_6), 157.87 (C_{Ar}-O), 159.34 (C_2);

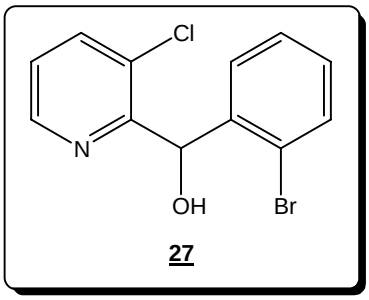
IR (NaCl) ν 3189, 2995, 1608, 1428, 1247;

MS (EI) *m/z* 249 (M^+, 68), 232 (13), 141 (12), 136 (100), 113 (32), 94 (18), 77 (25).

IV.1-H) Synthèse du 1-(2-bromophényl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)méthanol (27)

La synthèse du 1-(2-bromophényl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)méthanol (**27**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est le 2-bromobenzaldéhyde (1.48 g, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(2-bromophényl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)méthanol (**27**) (440 mg) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55%.



27

$C_{12}H_9BrClNO$

M= 298.56

Solide blanc; **F :** 127-131°C ;

RMN ^{1}H δ_H 5.17 (s, 1H, CHO*H*), 6.41 (s, 1H, C*H*OH), 6.82 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11-7.16 (m, 2H, H_5, H_{Ar}), 7.31 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_4), 8.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H_6) ;

RMN ^{13}C δ_C 71.55 (*C*HOH), 124.15 (C_5), 125.28 (C_{Ar}-Br), 127.81 (C_{Ar}), 128.82 (C_{Ar}), 129.61 (C_3), 130.70 (C_{Ar}), 133.29 (C_{Ar}), 138.10 (C_4), 140.66 (C_{Ar}), 145.81 (C_6), 156.78 (C_2) ;

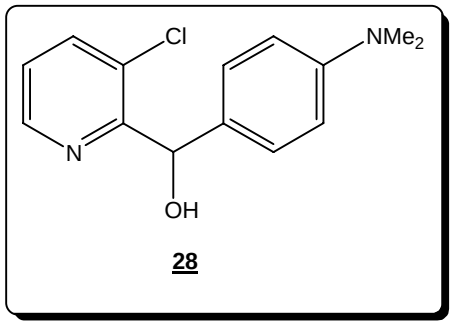
IR (NaCl) ν 3200, 1590, 1410, 1280, 1250 ;

MS (EI) *m/z* 298 (M^+, 26), 283.1 (25), 282.5 (18), 261 (100), 218 (8).

IV.1-I) Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-*N,N'*-diméthylaminophényl)méthanol (**28**)

La synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-*N,N'*-diméthylaminophényl)méthanol (**28**) est réalisée suivant la méthode décrite précédemment, l'électrophile utilisé est le *N,N'*-diméthylaminobenzaldéhyde (1.19 g, 8.0 mmol, 3.0 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)-1-(4-*N,N'*-diméthylaminophényl)méthanol (**28**) (551 mg) est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78%.



28

$C_{14}H_{15}ClN_2O$

M= 262.73

Solide blanc; **F :** 125-127 °C;

RMN ^{1}H δ_H 2.91 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 5.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHO*H*), 5.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, C*H*OH), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17-7.26 (m, 3H, H_5, H_{Ar}), 7.66 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.54 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 40.69 (N(*C*H$_3$)$_2$), 71.98 (*C*HOH), 112.47 (C_{Ar}), 123.62 (C_5), 128.61 (C_{Ar}), 129.72 (C_{Ar}), 130.02 (C_3), 137.83 (C_4), 146.21 (C_6), 150.33 (C_{Ar}-N), 158.31 (C_2);

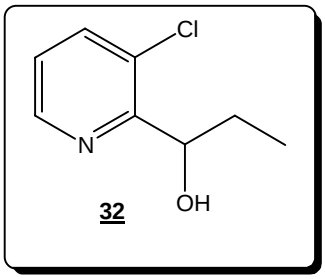
IR (NaCl) ν 3368, 2889, 1613, 1359, 1261;

MS (EI) *m/z* 262 (M^+, 36), 245 (18), 150 (100), 122 (12), 107 (7), 77 (7).

IV.2- Synthèse du 1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (32)

La base lithiée [*n*-BuLi / LiDMAE] est préparée selon la méthode générale décrite précédemment avec le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 4.0 éq.) et le DMAE (712 mg, 8.0 mmol, 2.0 éq.) dans l'hexane (25.0 mL). Après ajout de la 3-chloropyridine (460 mg, 4.0 mmol, 1.0 éq.) dans l'hexane (5.0 mL) la solution réactionnelle est agitée 1 h à -45°C. Le mélange est refroidi à -78°C puis le propanal (560 mg, 10.0 mmol, 2.5 éq.) dans le THF (10.0 mL) est ajouté lentement. Après 3 h à -78°C, la solution réactionnelle est hydrolysée à l'eau (15.0 mL) et la phase aqueuse est extraite par 2 x 20.0 mL de CH_2Cl_2. Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant : (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**32**) (575 mg) est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 84%.



32

$C_8H_{10}ClNO$

M= 171.62

Huile incolore ;

RMN ^{1}H δ_H 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_2-C*H*$_3$), 1.62-1.67 (m, 1H, C*H*$_2$-CH_3), 1.88-1.95 (m, 1H, C*H*$_2$-CH_3), 4.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHO*H*), 4.95-5.02 (m, 1H, C*H*OH), 7.20 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.68 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.46 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6) ;

RMN ^{13}C δ_C 9.57 (*C*H_3), 29.88 (*C*H_2), 71.00 (*C*HOH), 123.32 (C_5), 135.94 (C_3), 137.44 (C_4), 146.25 (C_6), 158.10 (C_2);

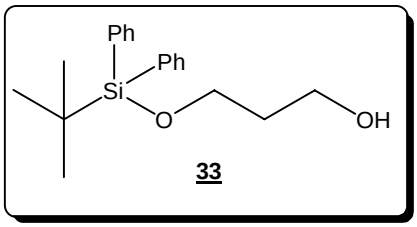
IR (NaCl) ν 3300, 2965, 1399;

MS (EI) *m/z* 172 (M^+, 33), 154 (18), 142 (100), 114 (15), 78 (41), 51 (24).

IV.3- Préparation des aldéhydes fonctionnalisés

IV.3-A) Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propan-1-ol (33)

La synthèse du dérivé 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propan-1-ol (**33**) est décrite dans la littérature.[135]



33

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

$C_{19}H_{26}O_2Si$

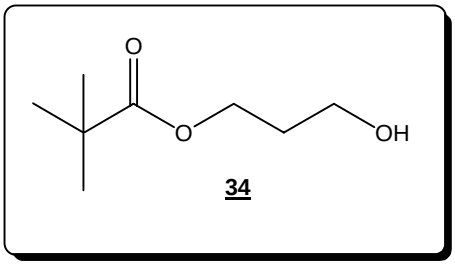
M= 314.49

[135] (a) Holmes, A. ; Hughes, A. ; Smith, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *1*, 633 ; (b) Caprio, V.; Brimble, M. A.; Furkert, D. P.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4023.

IV.3-B) Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxypropyle (34)

Une solution de 1,3-propanediol (10.0 g, 131.0 mmol, 1.0 éq.) et de pyridine (26.0 g, 327.0 mmol, 2.5 éq.) dans le CH_2Cl_2 (70.0 mL) est refroide à -10°C sous flux d'azote. Le chlorure de pivaloyle (15.8 g, 131.0 mmol, 1.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 (30.0 mL) est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est alors laissé sous agitation pendant 2 h à -10°C. Après dilution dans le CH_2Cl_2 (100.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

Le 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxypropyle (**34**) (14.3 g) est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 68%.



34

$C_8H_{16}O_3$

M= 160.21

Huile incolore;

RMN ^{1}H δ_H 1.21 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.87 (qu, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH_2-C*H*$_2$-CH_2), 2.22-2.56 (m, 1H, CH_2-O*H*), 3.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, C*H*$_2$-OH), 4.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, C*H*$_2$-O-);

RMN ^{13}C δ_C 27.21 (C(*C*H$_3$)$_3$), 31.82 (CH_2-*C*H$_2$-CH_2), 38.82 (*C*(CH$_3$)$_3$), 58.88 (*C*H$_2$OH), 61.43 (*C*H$_2$-O-), 179.08 (O-*C*O);

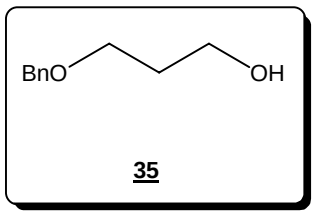
IR (NaCl) ν 3444, 2969, 1713, 1286, 1160;

MS (EI) *m/z* 161 ([M+1]$^+$, 16), 142 (12), 103 (14), 85 (11), 69 (6), 59 (10), 57 (100).

IV.3-C) Synthèse du 3-benzoxypropan-1-ol (35)

Une solution de 1,3-propanediol (10.0 g, 131.0 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée précautionneusement à une suspension de NaH (en suspension à 65% dans l'huile minérale) préalablement dégraissé (3.16 g, 131.0 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (10 mL) à 0°C sous atmosphère inerte (N_2). Après agitation à 0°C pendant 1 h, le bromure de benzyle (22.4 g, 131.0 mmol, 1.0 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. La solution est alors rapidement lavée par une solution saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite par 2 x 10.0 mL d'éther. Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane/ AcOEt : 5/5).

Le 3-benzoxypropan-1-ol (**35**) (8.8 g) est obtenu sous forme de pâte blanche avec un rendement de 40%.



35

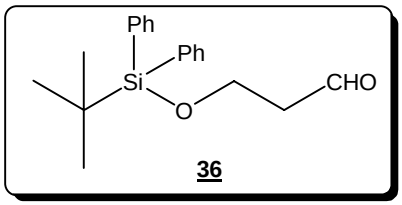
Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.[136]

$C_{10}H_{14}O_2$

M = 166.22

IV.3-D) Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propanal (36)

La synthèse du composé 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propanal (**36**) est décrite dans la littérature.



36

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

$C_{19}H_{24}O_2Si$

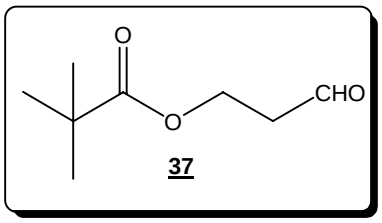
M = 312.48

[136] (a) Davis, F. ; Qi, H. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 4345 ; (b) Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 4990.

IV.3-E) Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-oxopropyle (37)

A une solution de réactif IBX (préparé selon le protocole décrit dans la littérature : réf 80) (9.6 g, 34.4 mmol, 1.1 éq.) dans le DMSO (70.0 mL) est ajouté le dérivé **34** (5.0 g, 31.2 mmol, 1.0 éq.) en une seule portion, sous flux d'azote. Après 18 h d'agitation à température ambiante, la solution réactionnelle est hydrolysée à l'eau (70.0 mL) et la phase aqueuse est extraite par 2 x 200.0 mL d'éther. Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

Le 2,2-diméthylpropanoate de 3-oxopropyle (**37**) (3.64 g) est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 74%.



37

$C_8H_{14}O_3$

M= 158.70

Huile incolore ;

RMN ^{1}H δ_H 1.19 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.77 (dt, *J* = 6.2 Hz, *J'* = 1.7 Hz, 2H, C*H*$_2$-CHO), 4.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, C*H*$_2$-O-), 9.80 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, C*H*O);

RMN ^{13}C δ_C 27.24 (C(*C*H$_3$)$_3$), 38.79 (*C*(CH$_3$)$_3$), 42.90 (*C*H$_2$-CHO), 58.12 (*C*H$_2$-O-), 179.10 (O-*C*O), 199.66 (*C*HO);

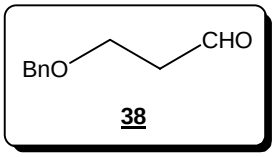
IR (NaCl) ν 2975, 1729, 1284, 1157;

MS (EI) *m/z* 159 ([M+1]$^+$, 13), 130 (7), 103 (4), 85 (9), 69 (10), 57 (100).

IV.3-F) Synthèse du 3-benzoxypropanal (38)

Le 3-benzoxypropanal (**38**) est préparé selon la procédure décrite pour la synthèse de l'aldéhyde **37** à partir du dérivé **35** (4.15 g, 25.0 mmol, 1.0 éq.) et IBX (préparé selon le protocole décrit dans la littérature) (7.7 g, 27.5 mmol, 1.1 éq.) dans le DMSO (70.0 mL) et l'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 7/3).

Le 3-benzoxypropanal (**38**) (3.48 g) est obtenu sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 85%.



38

$C_{10}H_{12}O_2$

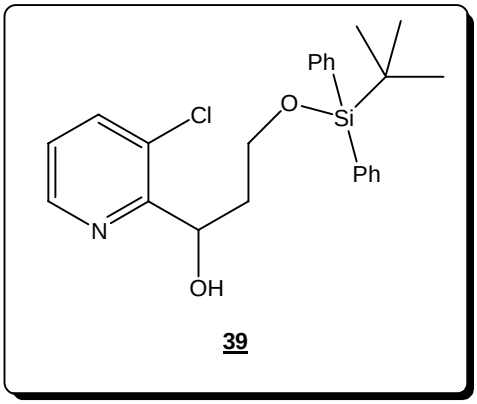
M = 164,20

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

IV.4- Synthèse du 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**39**)

Le 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**39**) est préparé selon la procédure décrite pour la synthèse du composé **32** à partir de 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)propanal (**36**) (3.12 g, 10.0 mmol, 2.5 éq.), le temps d'agitation passant de 3 à 5 h. L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 9/1).

Le 3-(*t*-butyldiphénylsilanoxy)-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**39**) (752 mg) est obtenu avec un rendement de 44%.



39

$C_{24}H_{28}ClNO_2Si$

M= 425.16

Pâte blanche ;

RMN ^{1}H δ_H 1.06 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.59-1.76 (m, 1H, CH_2CH_2OSi), 2.04-2.20 (m, 1H, CH_2CH_2OSi), 3.77-3.85 (m, 1H, CH_2CH_2OSi), 3.94-4.05 (m, 1H, CH_2CH_2OSi), 4.27 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CHO*H*), 5.32 (dt, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J'* = 2.4 Hz, C*H*OH), 7.17 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 H, H_5), 7.32-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 7.60-7.70 (m, 5H, H_{ar}, H_4), 8.45 (dd, 1H, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, H_6) ;

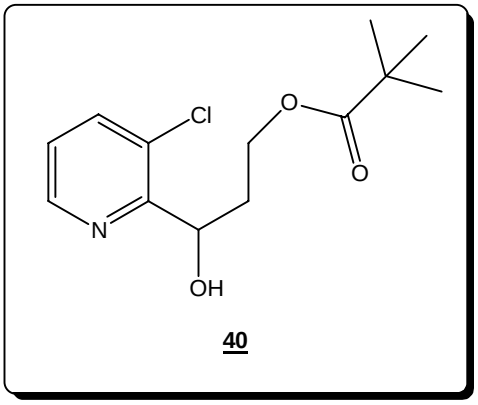
RMN ^{13}C δ_C 19.5 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 27.2 (CH$_3$), 40.0 (*C*H$_2$CH$_2$OSi), 61.1 (CH$_2$*C*H$_2$OSi), 67.6 (*C*HOH), 123.7 (C_5), 128.0 (*C*H$_{ar}$), 129.9 (C_3), 134.1 (C_{ar}), 136.9 (*C*H$_{ar}$), 137.8 (C_4), 146.7 (C_6), 159.3 (C_2);

IR (NaCl) ν 3700, 3200;

IV.5- Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxy-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (40)

Le 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxy-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (**40**) est préparé selon la procédure décrite pour la synthèse du composé **32** à partir de 2,2-diméthylpropanoate de 3-oxopropyle (**37**) (1.45 g, 10.0 mmol, 2.5 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 8/2).

Le 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxy-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (**40**) (418 mg) est obtenu avec un rendement de 43%.



40

$C_{13}H_{18}ClNO_3$

M= 271.74

Huile incolore ;

RMN ^{1}H δ_H 1.19 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.77-1.84 (m, 1H, C*H*$_2$-CHOH), 2.16-2.25 (m, 1H, C*H*$_2$-CHOH), 4.29-4.38 (m, 3H, CHO*H*, C*H*$_2$-O-), 5.16 (dt, *J* = 8.6 Hz, *J'* = 3.1 Hz, 1H, C*H*OH), 7.23 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, *H*$_5$), 7.70 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, *H*$_4$), 8.48 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, *H*$_6$);

RMN ^{13}C δ_C 27.53 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.38 (*C*(CH$_3$)$_3$), 38.80 (*C*H$_2$-CHOH), 61.20 (*C*H$_2$-O), 67.21 (*C*HOH), 124.00 (*C*$_5$), 129.44 (*C*$_3$), 137.94 (*C*$_4$), 146.77 (*C*$_6$), 158.47 (*C*$_2$), 179.10 (O-*C*O);

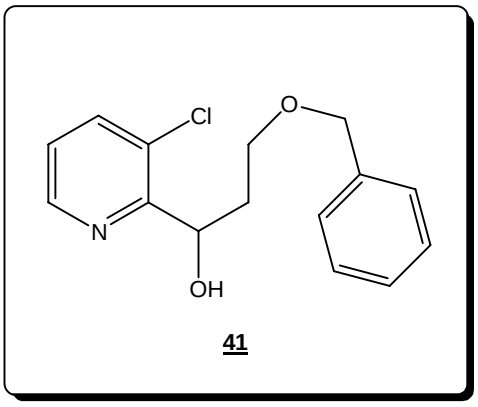
IR (NaCl) ν 3440, 2971, 1727, 1285, 1160;

MS (EI) *m/z* 269 ([M-2]$^+$, 100), 254 (7), 167 (18), 140 (25), 77 (10), 57 (35).

IV.6- Synthèse du 3-benzyloxy-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**41**)

Le 3-benzyloxy-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**41**) est préparé selon la procédure décrite pour la synthèse du composé **32** à partir de 3-benzoxypropanal (**38**) (3.12 g, 10.0 mmol, 2.5 éq.). L'éluant de séparation sur colonne de gel de silice est (hexane / AcOEt : 9/1).

Le 3-benzyloxy-1-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**41**) (444 mg) est obtenu avec un rendement de 40%.



41

$C_{15}H_{16}ClNO_2$

M= 277.75

Huile jaune ;

RMN ^{1}H δ_H 1.77-1.94 (m, 1H, CH(OH)CH_2), 2.17-2.33 (m, 1H, CH(OH)CH_2), 3.63-3.86 (m, 2H, CH_2CH_2O), 4.36 (m, 1H, CHO*H*), 4.52 (s, 2H, CH_2Ph), 5.23 (m, 1H, C*H*OH), 7.20 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, H_5), 7.31-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 7.70 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, H_4), 8.47 (dd, 1H, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, H_6);

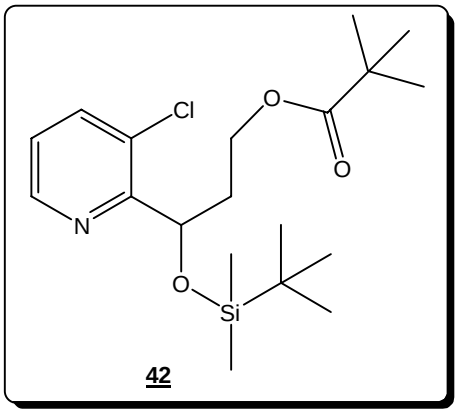
RMN ^{13}C δ_C 37.0 ($CHCH_2$), 67.2 (CH_2CH_2O), 68.0 (*C*HOH), 73.5 (CH_2Ph), 123.7 (C_5), 127.7 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 129.5 (C_3), 137.7 (C_4), 138.8 (C_{Ar}), 146.6 (C_6), 158.9 (C_2);

IR (NaCl) ν 3700-3200;

IV.7- Synthèse du 2,2-diméthylpropanoate de 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (42)

A une solution de 2,2-diméthylpropanoate de 3-hydroxy-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (**40**) (300 mg, 1.1 mmol, 1.0 éq.) et d'imidazole (660 mg, 4.4 mmol, 4.0 éq.) dans le CH_2Cl_2 (20.0 mL) est ajouté goutte à goutte le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (660 mg, 4.4 mmol, 4.0 éq.). Le milieu est agité à température ambiante pendant une nuit. Après hydrolyse à l'eau (10.0 mL) et extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane/ AcOEt : 9/1).

Le 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (**42**) (350 mg) est obtenu sous forme d'huile incolore avec un rendement de 83%.



42

$C_{19}H_{32}ClNO_3Si$

M= 386.00

Huile incolore ;

RMN ^{1}H δ_H (-0.13) (s, 3H, Si-CH_3), 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 2.00-2.13 (m, 2H, CH_2-CHOSi), 4.15-4.20 (m, 2H, CH_2-O-), 5.39 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, C*H*OSi), 7.24 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.72 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.50 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

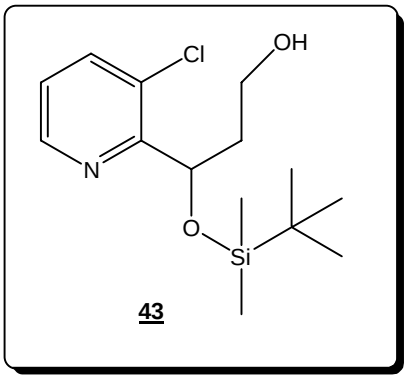
RMN ^{13}C δ_C (-4.49) (Si(*C*H$_3$)$_2$), 20.90 (Si-C(*C*H$_3$)$_3$), 21.90 (Si-*C*(CH$_3$)$_3$), 27.53 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.40 (*C*(CH$_3$)$_3$), 38.80 (*C*H$_2$-CH-O-), 61.20 (*C*H$_2$-O-), 75.70 (*C*H-O-Si), 124.00 (C_5), 129.50 (C_3), 137.90 (C_4), 146.80 (C_6), 158.50 (C_2), 179.10 (O-*C*O);

IR (NaCl) ν 1720.

IV.8- Synthèse du 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl) propan-1-ol (43)

Une suspension de *t*-butylate de postassium (336 mg, 3.0 mmol, 8.7 éq.) dans l'eau (15 µL, 0.77 mmol, 2.2 éq.) et le diéthyléther (10.0 mL) est refroidie à 0°C. Après 5 min à 0°C, le 2,2-diméthylpropanoate de 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)propyle (**42**) (136 mg, 0.35 mmol, 1.0 éq.) est introduit au mélange qui est ensuite agité à température ambiante pendant une nuit. Après lavage à l'eau glacée jusqu'à formation de 2 phases distinctes, neutralisation de la phase aqueuse par une solution saturée de $NaHCO_3$ (15 mL) et extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane/ AcOEt : 9/1).

Le 3-(*t*-butyldiméthylsilanoxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)propan-1-ol (**43**) (13 mg) est obtenu sous forme de pâte blanche avec un rendement de 12%.



43

$C_{14}H_{24}ClNO_2Si$

M= 301.88

Pâte blanche ;

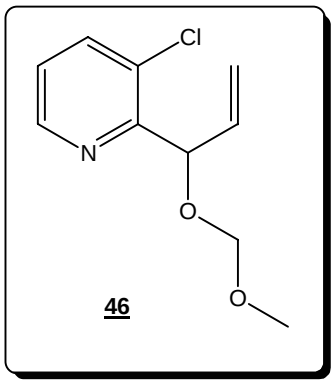
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, D_2O)δ_H (-0.13) (s, 3H, Si-CH_3), 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.96-2.15 (m, 2H, CH_2-CHOSi), 3.70-3.75 (m, 2H, CH_2-O-), 5.39 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, C*H*OSi), 7.24 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.72 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.49 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C (-4.49) (Si(*C*H$_3$)$_2$), 20.90 (Si-C(*C*H$_3$)$_3$), 21.90 (Si-*C*(CH$_3$)$_3$), 36.40 (*C*H$_2$-CH-O-), 61.20 (*C*H$_2$OH), 75.70 (*C*H-O-Si), 124.00 (C_5), 129.50 (C_3), 137.90 (C_4), 146.80 (C_6), 158.50 (C_2);

IR (NaCl) ν 3600, 3200;

IV.9- Synthèse de la 3-chloro-2-(méthoxyméthoxyprop-2-én-1-yl)pyridine (**46**)

Une solution de 1-(3-chloropyridin-2-yl)prop-2-én-1-ol (**21**) (420 mg, 2.48 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF (25.0 mL) / HMPT (1.0 mL, 5.5 mmol, 2.2 éq.) est refroidie à -30°C sous atmosphère inerte. On ajoute alors précautionneusement le *n*-BuLi (2.0 mL, 3.23 mmol, 1.3 éq.) et le milieu réactionnel est agité 1 h à 0°C. Puis le chlorure de méthoxyméthyle (250 µL, 3.23 mmol, 1.3 éq.) est ajouté précautionneusement et la solution réactionnelle est laissée sous agitation à température ambiante pendant 4 h. Après hydrolyse basique par une solution saturée de $NaHCO_3$ (15.0 mL), extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration, les solvants sont évaporés et le produit brut 3-chloro-2-(méthoxyméthoxyprop-2-én-1-yl)pyridine (**46**) est utilisé sans purification pour la réaction suivante.



46

$C_{10}H_{12}ClNO_2$

M= 213.66

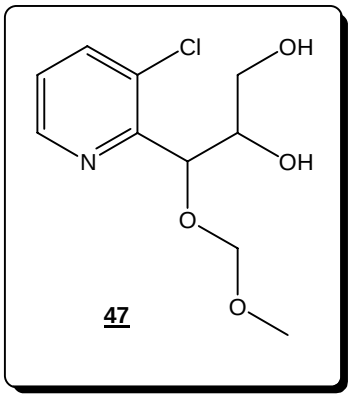
Une fraction analytique prélevée nous donne l'analyse suivante :

RMN ^{1}H δ_H 3.36 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C*H*$_2$OCH$_3$), 4.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C*H*$_2$OCH$_3$), 5.33 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, C*H*-O-), 6.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, C*H*$_2$=CH), 6.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, C*H*$_2$=-CH), 6.11-6.15 (m, 1H, C*H*=CH$_2$), 7.20 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.6, 1H, *H*$_5$), 7.70 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 1.3, 1H, *H*$_4$), 8.58 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J'* = 1.3, 1H, *H*$_6$) ;

IV.10- Synthèse du 3-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthoxyméthoxypropane-1,2-diol (47)

Le ferrocyanate de potassium K_3FeCN_6 (1.312 g, 4.0 mmol, 3.0 éq.) et le carbonate de potassium K_2CO_3 (544 mg, 4.0 mmol, 3.0 éq.) sont ajoutés à une solution de 3-chloro-2-(méthoxyméthoxyprop-2-én-1-yl)pyridine (**46**) (288 mg, 1.35 mmol, 1.0 éq.) dans le *t*-butanol (20.0 mL) et l'eau (20.0 mL). Puis le tétroxyde d'osmium OsO_4 est ajouté avec précautions (4% mol à 2.5% massique dans *t*-butanol, soit 0.71 mL, 54 µmol, 0.04 éq.). La solution réactionnelle est agitée 24 h à température ambiante. Le relargage et le lavage s'effectuent en ajoutant successivement Na_2SO_3 solide jusqu'à saturation, puis une solution saturée de Na_2SO_3 (20.0 mL). Après extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

Le 3-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthoxyméthoxy-propane-1,2-diol (**47**) (273 mg) est obtenu sous forme de pâte blanche avec un rendement de 82%.



47

$C_{10}H_{14}ClNO_4$

M= 246.68

Pâte blanche ;

RMN ^{1}H δ_H 2.52-2.66 (m, 2H, O*H*), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 2H, CH_2OH), 4.19 (m, 1H, C*H*OH), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_2OCH$_3$), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_2OCH$_3$), 5.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, C*H*-O-), 7.23 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.73 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.55 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 56.14 (O-*C*H$_3$), 63.61 (*C*H$_2$OH), 73.65 (*C*H-O), 75.37 (*C*H-O), 96.31 (O-*C*H$_2$-O), 124.20 (C_5), 132.26 (C_3), 137.95 (C_4), 147.56 (C_6), 155.31 (C_2);

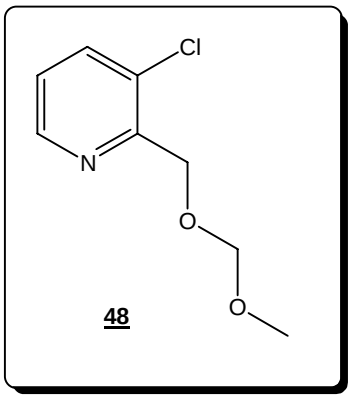
IR (NaCl) ν 3553, 3206;

MS (EI) *m/z* 244 ([M-2]$^+$, 1), 230 (2), 214 (4), 187 (6), 156 (12), 142 (100), 117 (58), 89 (22), 78 (14), 59 (17).

IV.11- Synthèse de la 3-chloro-2-méthoxyméthoxyméthylpyridine (48)

Dans un monocol balayé par un courant d'azote sont placés les morceaux de postassium métal (2 mmol, 78 mg, 2 éq.) qui sont ensuite soigneusement dégraissés par lavages successifs au xylène et laissés sous 5 mL de xylène. Après ajout de 3-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthoxyméthoxy-propane-1,2-diol (**47**) (1 mmol, 247 mg, 1 éq.) dans 5 mL de xylène le réacteur est placé en appareil à microondes, un réfrigérant à boules est adapté et le mélange est chauffé sous agitation (250 Watt, 130°C) pendant 4*20 min.

La conversion de 3-(3-chloropyridin-2-yl)-3-méthoxyméthoxy-propane-1,2-diol (**47**) en 3-chloro-2-méthoxyméthoxyméthylpyridine (**48**) est totale.



48

$C_8H_{10}ClNO_2$

M= 187.62

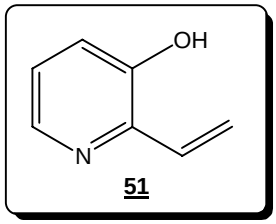
Pâte blanche ;

RMN ^{1}H δ_H 8.55 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_6), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_4), 7.24 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H, H_5), 4.83-4.86 (m, 4H, CH_2), 3.06 (s, 3H, CH_3) ;

RMN ^{13}C δ_C 55.71 (*C*H_3), 67.97 (*C*H_2-C), 96.76 (O-*C*H_2-O), 123.97 (C_5), 131.41 (C_3), 137.36 (C_4), 147.53 (C_6), 154.40 (C_2).

IV.12- Synthèse de la 3-hydroxy-2-vinylpyridine (51)

La synthèse du composé 3-hydroxy-2-vinylpyridine (**51**) est décrite dans la littérature.



51

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

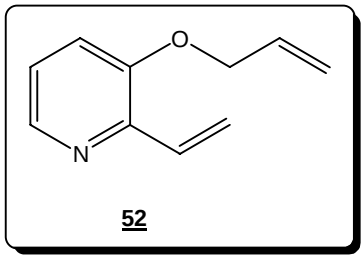
C_7H_7NO

M = 121.14

IV.13- Synthèse de la 3-allyloxy-2-vinylpyridine (52)

Une suspension de NaH (en suspension à 65% dans l'huile minérale) préalablement dégraissé (461 mg, 19.2 mmol, 1.3 éq.) dans le DMF (10 mL) est refroidie à 0°C sous atmosphère inerte. Puis une solution de 3-hydroxy-2-vinylpyridine (**51**) (1.763 g, 14.6 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF (10.0 mL) est ajoutée précautionneusement. Après agitation pendant 1 h à 0°C, une solution de bromure d'allyle (1.7 mL, 19.2 mmol, 1.3 éq.) dans le DMF (5.0 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 h. Après lavage par une solution de NH_4Cl saturée, extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

La 3-allyloxy-2-vinylpyridine (**52**) (1.736 g) est obtenue sous forme de cire orange avec un rendement de 79%.



52

$C_{10}H_{11}NO$

M= 161.20

Cire orange ;

RMN ^{1}H δ_H 4.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, O-C*H*$_2$-CH), 5.30 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 5.42 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 5.47 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J'* = 2.1 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 6.01-6.08 (m, 1H, C*H*=CH$_2$), 6.38 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J'* = 2.1 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 7.09-7.27 (m, 3H, H_4, H_5, C*H*=CH$_2$), 8.18 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J'* = 1.5 Hz, 1H, H_6) ;

RMN ^{13}C δ_C 69.16 (*C*H$_2$-O), 118.07 (*C*H$_2$=CH), 118.74 (*C*H$_2$=CH), 119.46 (C_4), 123.16 (C_5), 130.84 (*C*H-C$_2$), 132.68 (*C*H=CH$_2$), 141.40 (C_6), 145.54 (C_2), 152.05 (C_3) ;

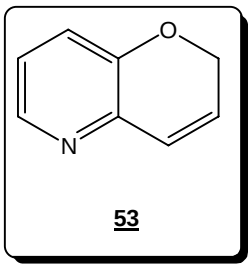
IR (NaCl) ν 3020, 1578, 1442, 1276;

MS (EI) *m/z* 162 ([M+1]$^+$, 8), 161 (M$^+$, 52), 160 ([M-1]$^+$, 63), 146 (45), 120 (100), 92 (86), 79 (28), 65 (60).

IV.14- Synthèse de la 2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine (**53**)

Le catalyseur de Grubbs deuxième génération (85 mg, 0.1 mmol, 10.0 mol%) est ajouté à une solution de 3-allyloxy-2-vinylpyridine (**52**) (161 mg, 1.0 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène dégazé (20.0 mL). Le mélange réactionnel est alors chauffé à 70°C pendant 24 h sous atmosphère inerte. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

La *2H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine (**53**) (97 mg) est obtenue sous forme d'huile incolore avec un rendement de 73%.



53

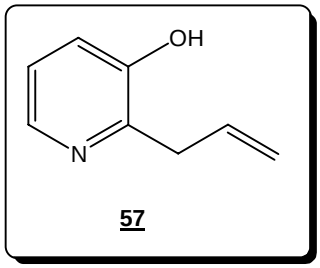
Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

C_8H_7NO

M = 133.15

IV.15- Synthèse de la 3-hydroxy-2-allylpyridine (57)

La synthèse du composé 3-hydroxy-2-allylpyridine (**57**) est décrite dans la littérature.



57

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

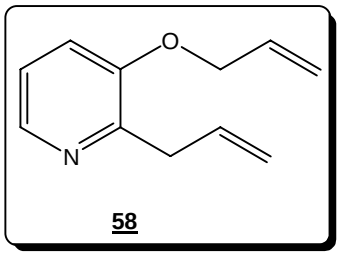
C_8H_9NO

M = 135.16

IV.16- Synthèse de la 2-allyl-3-allyloxypyridine (58)

La méthode de synthèse est semblable à celle décrite pour la formation de la 3-allyloxy-2-vinylpyridine (**52**) avec la 3-hydroxy-2-allylpyridine (**57**) (1.971 g, 14.6 mmol, 1.0 éq.). Le produit est purifié sur colonne flash de gel de silice préalablement désactivée par Et_3N et par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

La 2-allyl-3-allyloxypyridine (**58**) (1.079 g) est obtenue sous forme de cire orange avec un rendement de 42%.



58

$C_{11}H_{13}NO$

M= 175.23

Cire orange ;

RMN ^{1}H δ_H 3.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-C*H*$_2$), 4.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, C*H*$_2$), 5.31-5.45 (m, 5H, CH=C*H*$_2$, C*H*=CH$_2$), 5.94-6.11 (m, 2H, *H*$_5$, C*H*=CH$_2$), 7.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, *H*$_4$), 8.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, *H*$_6$) ;

RMN ^{13}C δ_C 37.35 (*C*H$_2$), 68.77 (*C*H$_2$-O), 116.07 (*C*H$_2$=CH), 117.59 (*C*H$_2$=CH), 118.27 (*C*$_4$), 121.89 (*C*$_5$), 132.70 (*C*H=CH$_2$), 135.19 (*C*H=CH$_2$), 140.96 (*C*$_6$), 150.40 (*C*$_2$), 152.45 (*C*$_3$) ;

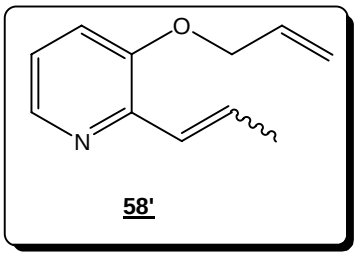
IR (NaCl) ν 3020, 2913, 1436, 1280;

MS (EI) *m/z* 176 ([M+1]$^+$, 4), 175 (M$^+$, 38), 174 ([M-1]$^+$, 8), 146 (8), 134 (100), 120 (16), 106 (70), 79 (44).

IV.17- Synthèse de la 3-allyloxy-2-propén-1-ylpyridine (58')

La méthode de synthèse est semblable à celle décrite pour la formation de la 2-allyl-3-allyloxypyridine (**58**). Le produit est purifié sur colonne de gel de silice sans traitement préalable de la silice et par l'éluant (hexane / AcOEt : 7/3).

La 3-allyloxy-2-propen-1-ylpyridine (**58'**) (1.405 g) est obtenue sous forme d'huile orange avec un rendement de 55%



58'

$C_{11}H_{13}NO$

M= 175.23

Huile orange ;

RMN ^{1}H δ_H 1.96 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, C*H*$_3$), 4.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, O-C*H*$_2$-CH), 5.33 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 5.44 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 6.02-6.10 (m, 1H, C*H*=CH$_2$), 6.91-7.07 (m, 2H, *H*$_5$, C*H*), 7.12-7.26 (m, 2H, *H*$_4$, C*H*), 8.14 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H, *H*$_6$);

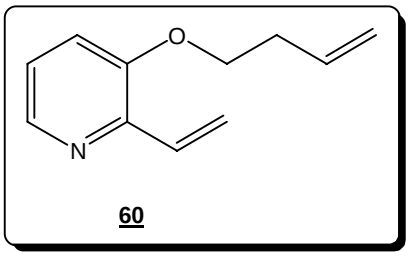
RMN ^{13}C δ_C 18.93 (*C*H$_3$), 69.21 (*C*H$_2$-O), 118.07 (*C*H$_2$CH), 119.33, 122.10 (*C*$_4$), 124.89 (*C*$_5$), 131.73 (*C*H-C$_2$), 132.81 (*C*H-CH$_3$), 141.17 (*C*$_6$), 146.08 (*C*$_2$), 151.34 (*C*$_3$) ;

IR (NaCl) ν 3027, 2913, 1436, 1273, 1221 ;

MS (EI) *m/z* 176 ([M+1]$^+$, 6), 175 (M$^+$, 40), 174 ([M-1]$^+$, 8), 160 (30), 134 (100), 120 (16), 106 (64), 79 (44).

IV.18- Synthèse de la 3-but-3-ényloxy-2-vinylpyridine (60)

Une suspension de NaH (en suspension à 65% dans l'huile minérale) préalablement dégraissé (461 mg, 19.2 mmol, 1.3 éq.) dans le DMF (10.0 mL) est refroidie à 0°C sous atmosphère inerte. Puis une solution de 3-hydroxy-2-vinylpyridine (**51**) (1.763 g, 14.6 mmol, 1.0 éq.) dans le DMF (10.0 mL) est ajoutée précautionneusement. Après agitation pendant 1 h à 0°C, le bromure de buténylе (1.9 mL, 19.2 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 40°C pendant 24 h. Après lavage par une solution de NH_4Cl saturée, extraction au CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL), séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane / AcOEt : 5/5). La 3-but-3-ényloxy-2-vinylpyridine (**60**) (1.967 g) est obtenue sous forme d'huile orange avec un rendement de 77%.



60

$C_{11}H_{13}NO$

M= 175.23

Huile orange ;

RMN ^{1}H δ_H 2.59-2.63 (m, 2H, CH_2-C*H*$_2$-CH), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, O-C*H*$_2$), 5.13-5.17 (m, 2H, CH=C*H*$_2$), 5.47 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J'* = 2.1 Hz, 1H, CH=C*H*$_2$), 5.85-6.02 (m, 1H, CH=C*H*$_2$), 6.43 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J'* = 2.1 Hz, 1H, C*H*=CH_2), 7.13-7.27 (m, 3H, H_4, H_5, C*H*=CH_2), 8.21 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J'* = 3.4 Hz, 1H, H_6);

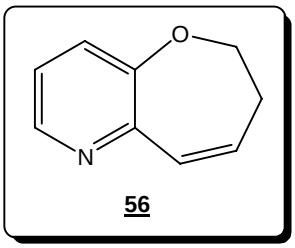
RMN ^{13}C δ_C 33.44 (*C*H_2), 67.55 (*C*H_2-O), 112.82 (*C*H_2CH), 118.42 (*C*H_2=CH), 118.25 (C_4), 122.87 (C_5), 130.79 (*C*H=CH_2), 133.94 (*C*H=CH_2), 141.02 (C_6), 145.32 (C_2), 152.19 (C_3) ;

IR (NaCl) ν 3020, 2913, 1580, 1436, 1272;

IV.19- Synthèse de 2,3*H*-oxépino[3,2-*b*]pyridine (**56**)

La réaction de métathèse est réalisée selon la méthode décrite pour la *2H*-dihydropyrano [3,2-*b*]pyridine (**53**) avec 3-but-3-ényloxy-2-vinylpyridine (**60**) (130 mg, 0.74 mmol, 1.0 éq.) et le catalyseur de Grubbs deuxième génération (63 mg, 74 µmol, 10.0 mol%). Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice par l'éluant (hexane/ AcOEt : 9/1).

La *2,3H*-oxépino[3,2-*b*]pyridine (**56**) (77 mg) est obtenue sous forme d'huile brune avec un rendement de 71%.



56

C_9H_9NO

M= 147.17

Huile brune;

RMN ^{1}H δ_H 2.70-2.76 (m, 2H, C*H*$_2$-CH), 4.21-4.29 (m, 2H, C*H*$_2$-O-), 6.19-6.27 (m, 1H, C*H*-CH$_2$), 6.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, C*H*CH-CH$_2$), 7.08 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H, *H*$_5$), 7.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, *H*$_4$), 8.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, *H*$_6$);

RMN ^{13}C δ_C 34.12 (*C*H$_2$-CH), 69.69 (*C*H$_2$-O), 122.07 (*C*$_4$), 127.16 (*C*$_5$), 130.87 (*C*H=CH$_2$), 133.47 (*C*H=CH), 143.15 (*C*$_6$), 145.94 (*C*$_2$), 155.50 (*C*$_3$);

MS (EI) *m/z* 148 ([M+H]$^+$, 8), 147 (M$^+$, 85), 146 ([M-H]$^+$, 100), 132 (38), 118 (21), 91 (15), 78 (9), 65 (15);

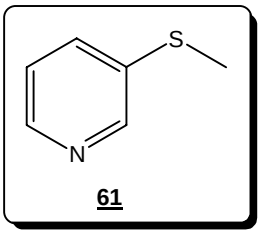
IR (NaCl) ν 3053, 2913, 1651, 1436, 1221 ;

HRMS (ES$^+$) Calculée = 147.0685

Obtenue [M+H]$^+$ = 148.0776.

IV.20- Synthèse de la 3-méthylthiopyridine (61)

A 80.0 mL de THF anhydre refroidi à -80°C sous atmosphère inerte est ajouté le *t*-BuLi (31 mL, 54.0 mmol, 2.0 éq.) goutte à goutte. Puis une solution de 3-bromopyridine (4.230 g, 27.0 mmol, 1.0 éq.) dans le THF (5.0 mL) est ajoutée précautionneusement. Après 30 min d'agitation à -80°C, le DMDS (6.0 mL, 67.0 mmol, 2.5 éq.) en solution dans le THF (5.0 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après agitation à -95°C pendant 1 h, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à -20°C par ajout d'H_2O (30.0 mL). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant (hexane / AcOEt : 8/2).
La 3-méthylthiopyridine (**61**) est obtenue sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 80%.



61

C_6H_7NS

M = 125.19

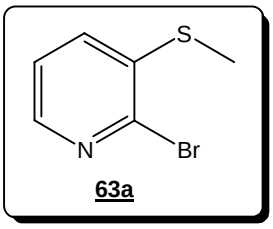
Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.

IV.21- Procédure générale pour la fonctionnalisation en *C*-2 et *C*-6 de la 3-méthylthiopyridine (61)

Une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 6.0 éq.) dans le toluène (15.0 mL) est refroidie à -5°C, et le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 12.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Après 15 min à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à -95°C. Une solution de 3-méthylthiopyridine (**61**) (166 mg, 1.3 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène (5.0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après 4 h d'agitation à -95°C, l'électrophile approprié (8.0 mmol) dans le THF (10.0 mL) est ajouté doucement. Après agitation à -95°C pendant 15 min, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à cette même température par ajout d'H_2O (30.0 mL). Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (20.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice.

IV.21-A) **Synthèse des 2-bromo-3-méthylthiopyridine (<u>63a</u>) et 6-bromo-3-méthylthiopyridine (<u>63b</u>)**

Les 2-bromo-3-méthylthiopyridine (**<u>63a</u>**) et 6-bromo-3-méthylthiopyridine (**<u>63b</u>**) sont préparées suivant la méthode générale décrite précédemment avec CBr_4 (2.653 g, 8.0 mmol, 6.0 éq.) comme électrophile. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 9/1) les produits **<u>63a</u>** et **<u>63b</u>** (183 mg, 68%) sont isolés et séparés avec une régiosélectivité de **<u>63a/63b</u>** : 9/1.



<u>63a</u>

2-Bromo-3-méthylthiopyridine

C_6H_6BrNS

M= 204.09

159 mg,

r = 59%

Pâte brune;

RMN ^{1}H δ_H 2.50 (s, 3H, S-CH_3), 7.22-7.36 (m, 1H, H_5), 7.40 (dd, J = 7.9 Hz, J' = 1.7 Hz, 1H, H_4), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, J' = 1.7 Hz 1H, H_6);

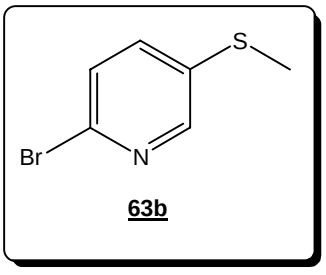
RMN ^{13}C δ_C 15.43 (S-CH$_3$), 123.16 (C_4), 132.82 (C_2), 140.69 (C_5), 145.09 (C_6), 161.80 (C_3);

IR (NaCl) ν 2920, 1542, 1447;

MS (EI) *m/z* 205 ([M+1]$^+$, 99), 203 ([M-1]$^+$, 100), 190 (7), 124 (52), 109 (74), 97 (66), 82 (46), 76 (13), 57 (13), 51 (19) ;

HRMS (ESI$^+$) Calculée = 202,9405

Obtenue [M+H]$^+$ = 203,9491.



<u>63b</u>

6-Bromo-3-méthylthiopyridine

C_6H_6BrNS

M= 204.09

24 mg

r = 9%

Solide blanc; **F :** 54-56 °C;

RMN ^{1}H δ_H 2.50 (s, 3H, S-CH_3), 7.27-7.42 (m, H_4, H_5), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H_2) ;

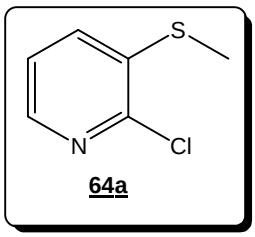
RMN ^{13}C δ_C 15.99 (S-CH$_3$), 127.97 (C_4), 135.33 (C_2), 136.95 (C_5), 138.48 (C_6), 147.90 (C_3);

IR (NaCl) ν 2920, 1542, 1447;

MS (EI) *m/z* 205 ([M+1]$^+$, 99), 203 ([M-1]$^+$, 100), 190 (7), 124 (52), 109 (74), 97 (66), 82 (46), 76 (13), 57 (13), 51 (19).

IV.21-B) **Synthèse des 2-chloro-3-méthylthiopyridine (<u>64a</u>) et 6-chloro-3-méthylthiopyridine (<u>64b</u>)**

Les 2-chloro-3-méthylthiopyridine (**<u>64a</u>**) et 6-chloro-3-méthylthiopyridine (**<u>64b</u>**) sont préparées suivant la méthode générale décrite précédemment avec C_2Cl_6 (1.896 g, 8.0 mmol, 6.0 éq.) comme électrophile. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 9/1) les produits **<u>64a</u>** et **<u>64b</u>** (138 mg, 65%) sont isolés et séparés avec une régiosélectivité de **<u>64a/64b</u> :** 8/2.



<u>64a</u>

2-Chloro-3-méthylthiopyridine

C_6H_6ClNS

M= 159.64

106 mg

r = 50%

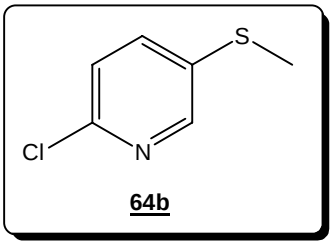
Pâte blanchâtre;

RMN ^{1}H δ_H 2.44 (s, 3H, S-CH_3), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H, H_5), 7.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 1H, H_4), 8.11 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 14.88 (S-*C*H_3), 122.90 (C_4), 133.28 (C_2), 136.13 (C_5), 144.61 (C_6), 147.96 (C_3);

IR (NaCl) ν 2924, 1547, 1449;

MS (EI) *m/z* 161 ($[M+2]^+$, 31), 159 (100), 146 (6), 144 (15), 123 (26), 122 (13), 117 (11), 97 (7), 96 (22), 83 (13), 82 (18), 78 (17), 76 (8), 69 (11), 64 (6), 60 (6), 51 (12).



<u>64b</u>

6-Chloro-3-méthylthiopyridine

C_6H_6ClNS

M= 159.64

32 mg

r = 15%

Pâte blanchâtre;

RMN ^{1}H δ_H 2.51 (s, 3H, S-CH_3), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_5), 7.55 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J'* = 2.6 Hz, 1H, H_4), 8.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_2);

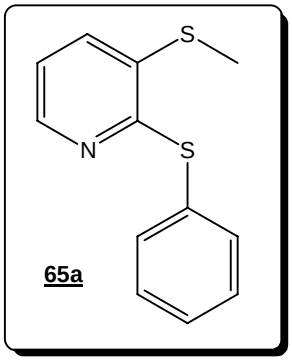
RMN ^{13}C δ_C 16.18 (S-*C*H_3), 124.24 (C_4), 134.64 (C_2), 137.33 (C_5), 147.58 (C_6), 148.37 (C_3);

IR (NaCl) ν 2924, 1547, 1449;

MS (EI) *m/z* 161 ($[M+2]^+$, 31), 159 (100), 146 (6), 144 (15), 123 (26), 122 (13), 117 (11), 97 (7), 96 (22), 83 (13), 82 (18), 78 (17), 76 (8), 69 (11), 64 (6), 60 (6), 51 (12).

IV.21-C) **Synthèse des 3-méthylthio-2-phénylthiopyridine (<u>65a</u>) et 3-méthylthio-6-phénylthiopyridine (<u>65b</u>)**

Les 3-méthylthio-2-phénylthiopyridine (**<u>65a</u>**) et 3-méthylthio-6-phénylthiopyridine (**<u>65b</u>**) sont préparées suivant la méthode générale décrite précédemment avec Ph_2S_2 (1.744g, 8.0 mmol, 6.0 éq.) comme électrophile. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 9/1) les produits **<u>65a</u>** et **<u>65b</u>** (195 mg, 63%) sont isolés et séparés avec une régiosélectivité de **<u>65a/65b</u>** : 9/1.



<u>65a</u>

3-Méthylthio-2-phénylthiopyridine

$C_{12}H_{11}NS_2$

M= 233.35

177 mg

r = 57%

Pâte blanchâtre;

RMN ^{1}H δ_H 2.53 (s, 3H, S-CH_3), 7.04 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.39-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.49 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H, H_4), 7.53-7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 8.20 (dd, J = 4.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H, H_6);

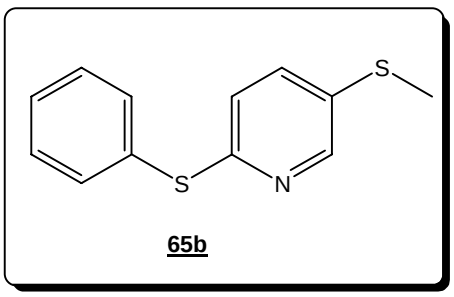
RMN ^{13}C δ_C 16.16 (S-CH$_3$), 121.05 (C_4), 128.50 (C_{Ar}), 129.19 (C_{Ar}), 134.14 (C_2), 134.32 (C_5), 146.33 (C_6), 151.90 (C_{Ar}), 157.10 (C_3);

IR (NaCl) ν 2921, 1561, 1439;

MS (EI) *m/z* 234 ([M+1]$^+$, 14), 233 (M$^+$, 56), 232 (74), 218 (100), 217 (32), 186 (47), 172 (12), 115 (12), 82 (39), 69 (35), 65 (38), 51 (10) ;

HRMS (ESI$^+$) Calculée = 233,0334

Obtenue [M+H]$^+$ = 234,0405.



<u>65b</u>

3-Méthylthio-6-phénylthiopyridine

$C_{12}H_{11}NS_2$

M= 233.35

18 mg

r = 6%

Pâte blanchâtre;

RMN ^{1}H δ_H 2.48 (s, 3H, S-CH_3), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_5), 7.42-7.43 (m, 4H, H_4, H_{Ar}), 7.58-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_2);

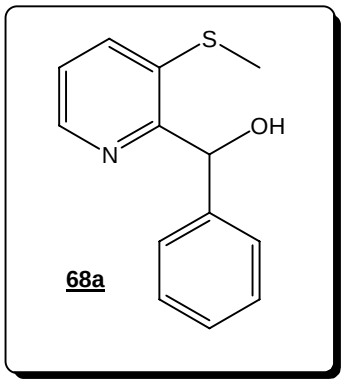
RMN ^{13}C δ_C 16.19 (S-CH$_3$), 121.46 (C_4), 128.52 (C_{Ar}), 129.17 (C_{Ar}), 134.10 (C_2), 135.74 (C_5), 147.93 (C_6), 151.30 (C_{Ar}), 158.64 (C_3);

IR (NaCl) ν 2921, 1561, 1439;

MS (EI) *m/z* 234 ([M+1]$^+$, 14), 233 (M$^+$, 56), 232 (74), 218 (100), 217 (32), 186 (47), 172 (12), 115 (12), 82 (39), 69 (35), 65 (38), 51 (10).

IV.21-D) **Synthèse des (3-méthylthiopyridin-2-yl)phénylméthanol (<u>68a</u>) et (3-méthylthiopyridin-6-yl)phénylméthanol (<u>68b</u>)**

Les (3-méthylthiopyridin-2-yl)phénylméthanol (**<u>68a</u>**) et (3-méthylthiopyridin-6-yl)phénylméthanol (**<u>68b</u>**) sont préparés suivant la méthode générale décrite précédemment avec PhCHO (1.744g, 8.0 mmol, 6.0 éq.) comme électrophile. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 9/1) les produits **<u>68a</u>** et **<u>68b</u>** (139 mg, 45%) sont isolés et séparés avec une régiosélectivité de **<u>68a/68b</u>** : 2/8.



<u>68a</u>

(3-Méthylthiopyridin-2-yl)phénylméthanol

$C_{13}H_{13}NOS$

M= 231.31

25 mg

r = 8%

Solide blanc; **F :** 60-62 °C;

RMN ^{1}H δ_H ($CDCl_3$, D_2O) 2.31 (s, 3H, S-CH_3), 5.91 (s, 1H, C*H*-OH), 7.28-7.34 (m, 6H, H_5, H_{Ar}), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_4), 8.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H_6);

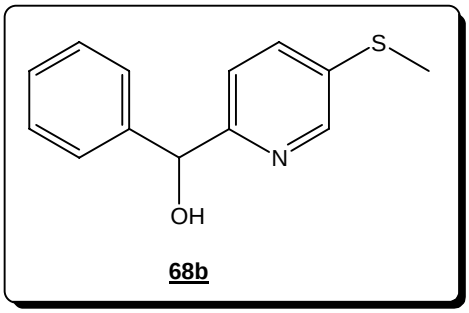
RMN ^{13}C δ_C 29.82 (S-*C*H_3), 74.75 (*C*HOH), 121.49 (C_4), 127.10 (C_{Ar}), 128.07 (C_{Ar}), 128.37 (C_{Ar}), 128.76 (C_{Ar}), 128.92 (C_2), 134.63 (C_5), 136.07 (C_{Ar}), 145.50 (C_6), 157.89 (C_3);

IR (NaCl) ν 3391, 2921, 1421;

MS (EI) *m/z* 233 ($[M+2]^+$, 5), 232 ($[M+1]^+$, 15), 231 (M^+, 80), 216 (29), 182 (25), 155 (54), 154 (50), 124 (33), 110 (27), 105 (28), 79 (83), 77 (100), 51 (45) ;

HRMS (ESI^+) Calculée = 231,07

Obtenue $[M+H]^+$ = 232 ,0791.



68b

(3-Méthylthiopyridin-6-yl)phénylméthanol

$C_{13}H_{13}NOS$

M= 231.31

114mg

r = 37%

Solide blanc; **F :** 70-72 °C;

RMN ^{1}H δ_H ($CDCl_3$, D_2O) 2.50 (s, 3H, S-CH_3), 5.75 (s, 1H, C*H*-OH), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_5), 7.28-7.44 (m, 5H, H_{Ar}), 7.52 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J'* = 2.2 Hz, 1H, H_4), 8.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_2);

RMN ^{13}C δ_C 15.80 (S-*C*H_3), 72.40 (*C*HOH), 123.25 (C_{Ar}), 127.09 (C_4), 127.71 (C_{Ar}), 127.90 (C_{Ar}), 128.12 (C_{Ar}), 128.49 (C_{Ar}), 128.67 (C_2), 134.44 (C_5), 142.15 (C_{Ar}), 143.87 (C_6), 157.58 (C_3);

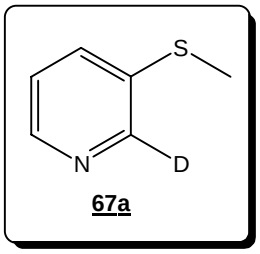
IR (NaCl) ν 3391, 2921, 1421;

MS (EI) *m/z* 233 ($[M+2]^+$, 5), 232 ($[M+1]^+$, 15), 231 (M^+, 80), 216 (29), 182 (25), 155 (54), 154 (50), 124 (33), 110 (27), 105 (28), 79 (83), 77 (100), 51 (45).

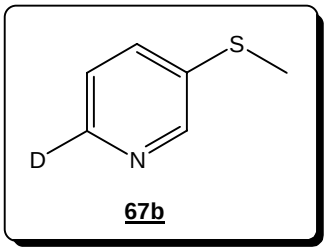
IV.22- Procédure pour la deutération en *C*-2 et *C*-6 de la 3-méthylthiopyridine (61)

Une solution de DMAE (0.8 mL, 8.0 mmol, 6.0 éq.) dans le toluène (15.0 mL) est refroidie à -5°C, et le *n*-BuLi (10.0 mL, 16.0 mmol, 12.0 éq.) est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte (N_2). Aprés 15 min à 0°C, le milieu réactionnel est refroidi à -95°C. La 3-méthylthiopyridine **61** (166 mg, 1.33 mmol, 1.0 éq.) dans le toluène (5.0 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après 4h sous agitation à -95°C, une solution de MeOD (2.0 mL, 49.0 mmol, 37.0 éq.) dans le THF (10.0 mL) est ajoutée doucement. Après 1 h sous agitation à -95°C le milieu réactionnel est séché ($MgSO_4$), filtré et les solvants évaporés.

Les données RMN ^{1}H du brut réactionnel composé de la 2-^{2}H-3-méthylthiopyridine (**67a**), de la 6-^{2}H-3-methylthiopyridine (**67b**) et de la 3-méthylthiopyridine (**61**) montrent l'échange de 2-H par 2-^{2}H et de 6-H par 6-^{2}H avec un rendement de 49% et une régiosélectivité de **67a / 67b** : 8/2.



67a



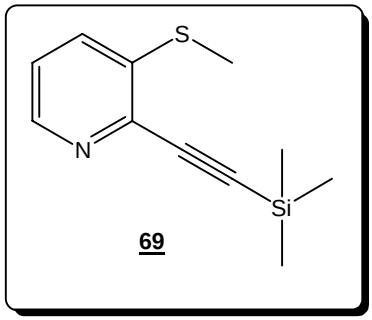
67b

IV.23- Procédure pour la synthèse des 2-(1-alcynyl)-3-méthylthiopyridines (69 et 70) catalysées au palladium (couplage de Sonogashira)

A la Et_3N (10.0 mL), sont ajoutés le catalyseur $PdCl_2(PPh_3)_2$ (70 mg, 0.1 mmol, 5.0 mol%), la 2-bromo-3-méthylthiopyridine **63a** (408 mg, 2.0 mmol, 1.0 éq.) et l'acétylène terminal approprié (5.0 mmol), sous agitation pendant 1 min, puis le CuI (38 mg, 0.2 mmol, 10.0 mol%). L'agitation se poursuit durant 15 min supplémentaires pendant saturation du système d'azote (N_2). Le milieu est porté à reflux de Et_3N et maintenu sous agitation pendant 1 h. La solution résultante est rapidement lavée par une solution de NH_4Cl et extraite au dichlorométhane (2×10.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice.

IV.23-A) Synthèse de la 2-(2-triméthylsilyléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (**69**)

La 2-(2-triméthylsilyléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (**69**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec le triméthylsilylacétylène (246 mg, 5.0 mmol, 2.5 éq.) comme acétylène terminal. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 7/3) le produit **69** (310 mg, 70%) est obtenu en mélange sous forme d'une pâte brune qui se dégrade rapidement.



69

$C_{11}H_{15}NSSi$

M= 221.40

Pâte brune ;

RMN ^{1}H δ_H 0.30 (s, 9H, Si(CH_3)$_3$), 2.47 (s, 3H, S-CH_3), 7.19 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 4.7 Hz, 1H, H_5), 7.46 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H, H_4), 8.3 (dd, J = 4.7 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H, H_6);

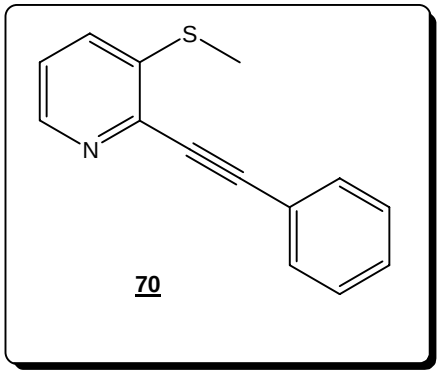
RMN ^{13}C δ_C (-0.18) (Si(CH$_3$)$_3$), 14.69 (S-CH$_3$), 101.03 (C-Si), 112.13 (C-C$_2$), 123.24 (C_4), 128.71 (C_2, C_3), 131.49 (C_5), 145.30 (C_6);

IR (NaCl) ν 2952, 2157, 1558;

MS (EI) *m/z* 221 (M$^+$, 55), 206 (97), 190 (17), 176 (29), 130 (14), 84 (100), 51 (14).

IV.23-B) Synthèse de la 2-(2-phényléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (70)

La 2-(2-phényléthyn-1-yl)-3-méthylthiopyridine (**70**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec le phénylacétylène (255 mg, 5.0 mmol, 2.5 éq.) comme acétylène terminal. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 7/3) le produit **70** (300 mg, 66%) est obtenu sous forme d'une poudre beige.



70

$C_{14}H_{11}NS$

M= 225.31

Solide beige ; **F :** 75-77°C;

RMN ^{1}H δ_H 2.51 (s, 3H, S-CH_3), 7.23 (dt, J = 8.0 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H, H_5), 7.38-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_4), 7.65-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 14.82 (S-CH$_3$), 86.55 (C-Ph), 122.35 (C_{Ar}), 123.02 (C_{Ar}), 128.51 (C_4), 129.26 (C_{Ar}), 131.57 (C_2), 132.21 (C_5), 145.51 (C_6);

IR (NaCl) ν 3058, 2918, 2214;

MS (EI) *m/z* 227 ([M+2]$^+$, 4), 226 ([M+1]$^+$, 15), 225 (M$^+$, 65), 224 (100), 223 (53), 222 (11), 209 (8), 191 (8), 180 (8), 150 (11), 148 (39), 139 (13), 111 (13), 77 (13), 51 (13) ;

HRMS (ESI$^+$) Calculé = 225,0613

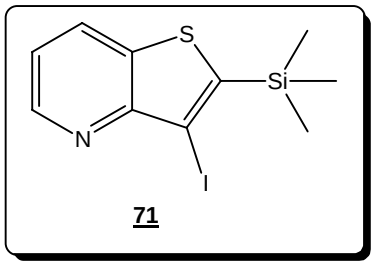
Obtenu [M+H]$^+$ = 226,0690.

IV.24- Procédure de synthèse par iodo- ou bromocyclisations

A une solution de 0.25 mmol de 2-(1-alcynyl)-3-méthylthiopyridines **69** ou **70** dans CH_2Cl_2 (3.0 mL) est ajouté doucement I_2, Br_2, ou NBS (0.5 mmol, 2 éq.) en solution dans CH_2Cl_2 (2.0 mL). Le milieu réactionnel est saturé d'azote (N_2) et agité pendant 30 min à température ambiante. L'excès d'I_2 ou Br_2 est éliminé par lavage avec une solution saturée de $Na_2S_2O_3$. La phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 (2×10.0 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit est purifié sur colonne de gel de silice.

IV.24-A) Synthèse de la 3-iodo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (71)

La 3-iodo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (**71**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec I_2 (127 mg, 0.5 mmol, 2.0 éq.). Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane/AcOEt : 7/3) le produit **71** (66mg, 79%) est obtenu sous forme de poudre beige.



71

$C_{10}H_{12}INSSi$

M= 333.26

Poudre beige ; **F :** 79-81°C;

RMN ^{1}H δ_H 0.20 (s, 9H, Si(CH_3)$_3$), 6.95 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H, H_5), 7.81 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_4), 8.47 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J'* = 1.4 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 0.05 (Si(*C*H$_3$)$_3$), 91.81 (*C*-I), 119.95 (C_4), 130.73 (C_5), 148.69 (C_6);

IR (KBr) ν 2924, 1384, 1246;

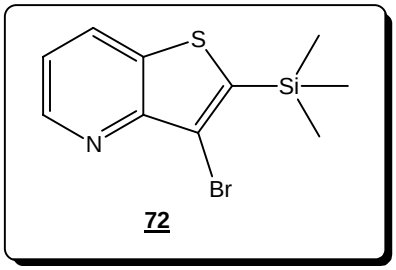
MS (EI) *m/z* 334 ([M+1]$^+$, 12), 333 (M$^+$, 67), 318 (100), 190 (44), 176 (60), 162 (13), 148 (19), 130 (15), 116 (19), 89 (30), 69 (24), 57 (37) ;

HRMS (ESI$^+$) Calculée = 332,9506

Obtenue [M+H]$^+$ = 333,9580

IV.24-B) Synthèse de la 3-bromo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (72)

La 3-bromo-2-triméthylsilylthiéno[3,2-*b*]pyridine (**72**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec NBS (89 mg, 0.5 mmol, 2.0 éq.). Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 nuit. Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane/AcOEt : 7/3) le produit **72** (30mg, 42%) est obtenu sous forme de pâte beige.



72

$C_{10}H_{12}BrNSSi$

M= 286.26

Pâte beige ;

RMN ^{1}H δ_H 0.05 (s, 9H, Si(CH_3)$_3$), 7.30 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.5 Hz, 1H, H_5), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_4), 8.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 1.64 (Si(*C*H$_3$)$_3$), 29.18 (*C*-Si), 116.65 (*C*-Br), 118.81 (C_5), 129.86 (C_4), 140.19 (C_2), 147.58 (C_6), 153.16 (C_3);

IR (NaCl) ν 2955, 2923, 1389, 1250;

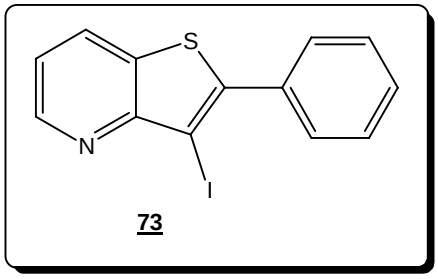
MS (EI) *m/z* 287 ([M+1]$^+$, 70), 285 ([M-1]$^+$, 70), 272 (98), 270 (100), 190 (67), 176 (28), 148 (40), 130 (20), 89 (20) ;

HRMS (ESI$^+$) Calculée = 284,9644

Obtenue [M+H]$^+$ = 285,9716.

IV.24-C) Synthèse de la 3-iodo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (73)

La 3-iodo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (**73**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec I_2 (127 mg, 0.5 mmol, 2.0 éq.). Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 7/3) le produit **73** (74mg, 88%) est obtenu sous forme de pâte beige.



73

$C_{13}H_8INS$

M= 337.18

Pâte beige ;

RMN ^{1}H δ_H 7.31 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.7 Hz, 1H, H_5), 7.50-7.54 (m, 3H, H_{Ar}), 7.68-7.73 (m, 2H, H_{Ar}), 8.12 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H, H_4), 8.82 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J'* = 1.2 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 83.42 (*C*-I), 120.06 (C_5), 128.81 (C_{Ar}), 129.56 (C_{Ar}), 129.94 (C_{Ar}), 130.42 (C_2, C_3), 134.32 (C_4), 148.50 (C_6);

IR (NaCl) ν 3040, 2924, 2852, 1542, 1479;

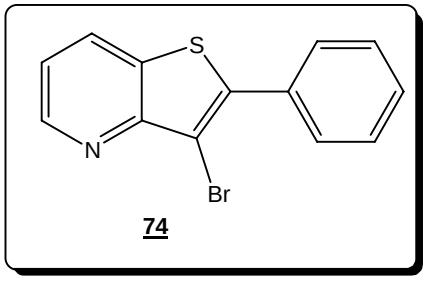
MS (EI) *m/z* 338 ($[M+1]^+$, 13), 337 (M^+, 100), 210 (51), 166 (12), 139 (20), 127 (11), 105 (27), 91 (15), 83 (12), 69 (9), 57 (12) ;

HRMS (ESI^+) Calculée = 336,9423

Obtenue $[M+H]^+$ = 337,9517.

IV.24-D) Synthèse de la 3-bromo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (74)

La 3-bromo-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridine (**74**) est préparée suivant la méthode décrite précédemment avec Br_2 (0.26 mL, 0.5 mmol, 2.0 éq.). Après purification sur colonne chromatographique (éluant : hexane / AcOEt : 7/3) le produit **74** (60 mg, 83%) est obtenu sous forme de solide blanc.



74

$C_{13}H_8BrNS$

M= 290.18

Solide blanc ; **F :** 110-112 °C;

RMN ^{1}H δ_H 7.30 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 4.6 Hz, 1H, H_5), 7.47-7.53 (m, 3H, H_{Ar}), 7.78-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 8.12 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 1H, H_4), 8.80 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J'* = 1.3 Hz, 1H, H_6);

RMN ^{13}C δ_C 107.51 (*C*-Br), 120.01 (C_{Ar}), 128.87 (C_4), 129.58 (C_{Ar}), 130.47 (C_{Ar}), 132.16 (C_5), 148.36 (C_6), 153.27 (C_3);

IR (NaCl) ν 3052, 2926, 1393;

MS (EI) *m/z* 291 ($[M+1]^+$, 85), 289 (M^+, 100), 210 (39), 166 (16), 139 (24), 105 (16) ;

HRMS (ESI^+) Calculée = 288,9561

Obtenue $[M+H]^+$ = 289,9647.

[1] (a) Desmarets, C. ; Schneider, R.; Fort, Y.; Walcarius, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *2*, 1844 ; (b) Dailly, A.; Schneider, R.; Billaud, D.; Fort, Y.; Willmann, P. *Electrochimica Acta.* **2002**, *47*, 4207 ; (c) Desmarets, C.; Schneider, R.; Fort, Y.; Walcarius, A. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 278.

[2] Fort, Y. ; Gros, P. ; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2631.

[3] Louërat, F. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5613.

[4] Par exemple Choppin, S. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803.

[5] Fernandez, X.; Kerverdo, S.; Dunach, E.; Lizzani-Cuvelier, L. *Actualité Chimique* **2002**, *4*, 4.

[6] Kraft, P. ; Bajgrowicz, J. A. ; Denis, C.; Frater, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980.

[7] Par exemple : Fournier, J. *Actualité Chimique* **2006**, *298*, 43.

[8] Par exemple : (a) Cao, H.; Chang, V.; Hernandez, R.; Heagy, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4929 ; (b) Mustafa, A.; Hishmat, O. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2225.

[9] Meunier, J.-P.; Schorsch, G.; Zimmermann, R. *Actualité Chimique* **2003**, *11*, 49.

[10] Par exemple : (a) Kummar, S. ; Kinders, R. ; Rubinstein, L. ; Parchment, R. E. ; Murgo, A. J. ; Collins, J. ; Pickeral, O. ; Low, J. ; Steinberg, S. M. ; Gutierrez, M. ; Yang, S. ; Helman, L. ; Wiltrout, R. ; Tomaszewski, J. E. ; Doroshow, J. H. *Nature* **2007**, *7*, 131 ; (b) McDevitt, C. A. ; Callaghan, R. *Pharm. Thera.* **2007**, *113*, 429 ; (c) Leroux, V. ; Gresh, N. ; Liu W.-Q. ; Garbay, C. ; Maigret, B. *J. Mol. Struc. Theochem* **2007**, *806*, 51 ; (d) Raboisson, P. ; DesJarlais, R. L. ; Reed, R. ; Lattanze, J. ; Chaikin, M. ; Manthey, C. L. ; Tomczuk, B. E. ; Marugan, J. J. *Eur. J. Med. Chem* **2007**, *42*, 334 ; (e) McGinley, P. L. ; Koh, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3822 ; (f) Li, S.-X. ; Tong, Y.-P. ; Xie, X.-C. ; Wang, Q.-H. ; Zhou, H.-N. ; Han, Y. ; Zhang, Z.-Y. ; Gao, W. ; Li, S.-G. ; Zhang, X. C. ; Bi, R.-C. *J. Mol. Biol.* **2007**, *366*, 1603.

[11] Par exemple : (a) Amr, A. E.; Sayed, H. H.; Abdulla, M. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 433 ; (b) Guandalini, L.; Dei, S.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, E.; Varani, K. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 96.

[12] Par exemple : (a) Zeng, F.; Southerland, J. A.; Voll, R. J.; Votaw, J. R.; Williams, L.; Ciliax, B. J.; Levey, A. I.; Goodman, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3015 ;
(b) Kapkova, P.; Alptuezuen, V.; Frey, P.; Erciyas, E.; Holzgrabe, U. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 472.

[13] Par exemple : (a) Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 603 ;

(b) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375 (Microreview).

[14] Reiter, R. J. *Endocrinol. Rev.* **1991**, *12*, 151.

[15] Lissoni, P.; Paolorossi, F.; Tancini, G.; Ardizzoia, A. ; Barni, S. ; Brivio, F. ; Maestroni, G. J. M. ; Chilelli, M. *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 1466.

[16] Wang, J.-J. ; Shen, Y.-K. ; Hu, W.-P.; Hsieh, M.-C.; Lin, F.-L.; Hsu, M.-K.; Hsu, M.-H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1442.

[17] (a) Larue, L.; Rivalle, C.; Muzard, G.; Paoletti, C. ; Bisagni, E. ; Paoletti, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1951; (b) Lu, X.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5412.

[18] Gaspari, P.; Banerjee, T.; Malachowski, W. P.; Muller, A. J.; Prendergast, G. C.; DuHadaway, J.; Benett, S.; Donovan, A. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 684.

[19] Popowycz, F. ; Routier, S. ; Joseph, B. ; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1031.

[20] (a) Revue : Mérour, J.-Y.; Joseph, B. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471; (b) Perry, N. B. ; Ettouatti, L. ; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Parkin, S.; Hope, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987; (c) Trimurtulu, G. ; Faulkner, D. J. ; Perry, N. B. ; Ettouatti, L. ; Litaudon, M. ; Blunt, J. W. ; Munro, M. H. G. ; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993.

[21] Curtis, N. R. ; Kulagowski, J. J. ; Leeson, P. D. ; Ridgill, M. P.; Emms, F.; Freedman, S. B.; Patel, S.; Patel, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 585.

[22] (a) Routier, S. ; Ayerbe, N. ; Mérour, J.-Y. ; Coudert, G. ; Bailly, C. ; Pierré, A. ; Pfeiffer, B. ; Caignard, D.-H. ; Renard, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6621 ; (b) Anizon, F. ; Pfeiffer, B. ; Prudhomme, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 433.

[23] Par exemple : (a) Lakhdar, S. ; Westermaier, M. ; Terrier, F. ; Goumont, R. ; Boubaker, T. ; Ofial, A. R. ; Mayr, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088 ; (b) Zhang, Y. ; Donahue, J. P. ; Li C.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627 ; (c) Lee, K. L. ; Foley, M. A. ; Chen, L. ; Behnke, M. L. ; Lovering, F. E. ; Kirincich, S. J. ; Wang, W. ; Shim, J. ; Tam, S. ; Shen, M. W. H. ; Khor, S. ; Xu, X. ; Goodwin, D. G. ; Ramarao, M. K. ; Nickerson-Nutter, C. ; Donahue, F. ; Ku, M. S. ; Clark, J. D. ; McKew J. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380.

[24] (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New-York – London **1970** ; (b) Gribble, G. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145.

[25] Yakhontov, L. N. ; Prokopov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 428.

[26] Lorenz, R. R. ; Tullar, B. F. ; Koelsch, C. F.; Archer, S. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2531.

[27] Par exemple : (a) Brodrick, A. ; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1910 ; (b) Levacher, V.; Leroy, C.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Quéguiner, G. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 2697.

[28] (a) Veeraraghavan, S. ; Popp, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 909; (b) Alvarez, M.; Fernandez, D.; Joule, J. A. *Synthesis* **1999**, 615.

[29] Galvez, C. ; Viladoms, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 421.

[30] Desarbre, E. ; Coudret, S. ; Meheust, C. ; Mérour, J. Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3637.

[31] Joseph, B. ; Da Costa, H. ; Mérour J. Y.; Léonce, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3189.

[32] L'Heureux, A. ; Thibault, C. ; Ruel, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2317.

[33] Thibault, C. ; L'Heureux, A. ; Bhide, R. S. ; Ruel, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5023.

[34] Schlosser, M. (ed.) *Organometallics in synthesis : A Manual* **1994**, *Chap. 1*, 1, Wiley.

[35] Morton, A. A.; Claff, C. E.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428.

[36] Choppin, S. *Thèse de Doctorat, Université de Nancy*, **2001**.

[37] Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *7*, 1115.

[38] Sniekus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

[39] Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3071.

[40] Scott, N. M. ; Schareina, T. ; Tok, O. ; Kempe, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3297.

[41] Hetherington, W. M. ; Micheels, R. H. ; Eisenthall, K. L. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *66*, 230.

[42] (a) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 469 ; (b) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 700.

[43] Zhang, C. Y.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8783.

[44] Turck, A. ; Plé, N. ; Dognon, D. ; Harmoy, C.; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1449.

[45] Ohta, A.; Aoyagi, Y.; Kurihara, A.; Yuasa, K.; Shimazaki, M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3181.

[46] Godard, A. ; Marsais, F. ; Plé, N. ; Trécourt F. ; Turck, A. ; Quéguiner, G. *Heterocycles* **1995**, *40*, 1055.

[47] Baker, R.; Street,L. J.; Reeve, A. J.; Saunders, J *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *11*, 760.

[48] Niculescu-Duvaz, I.; Roman, E.; Whittaker, S. R. ; Friedlos, F. ; Kirk, R.; Scanlon, I. J.; Davies, L. C.; Niculescu-Duvaz D.; Marais, R. ; Springer, C. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 407.

[49] (a) Mettey, Y.; Vierfond, J.-M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1051 ; (b) Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1333.

[50] Elmaaty, T. A. ; Castle, L. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5529.

[51] Nadipuram, A. K. ; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 353.

[52] Schneller, S. W. ; Clough, F. W. ; Hardee, L. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 273.

[53] Bourguignon, J. ; Lemarchand, M. ; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 257.

[54] Plé, N. ; Turck, A. ; Couture K. ; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781.

[55] (a) Torr, J. E. ; Large, J. M. ; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; McDonald, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 31 ; (b) Ward, J. S.; Merritt, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 765 ; (c) Toudic, F.; Heynderickx, A.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6375 ; (d) Turck, A.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Synthesis* **1988**, 881 ; (e) Plé, N. ; Turck, A. ; Heynderickx, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899 ; (f) Plé, N. ; Turck, A. ; Heynderickx, A. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9701 ; (g) Turck, A.; Plé, N; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.

[56] (a) Berghian, C. ; Darabantu, M. ; Turck, A. ; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9637 ; (b) Walters, I. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 341.

[57] (a) Turck, A.; Plé, N.; Trohay, D. ; Ndzi, B. ; Quéguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 699 ; (b) Liu, W. ; Wise, D. S. ; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4783.

[58] Ndzi, B. *Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences de l'Université de Rouen,* **1994**.

[59] Marsais, F.; Bréant, P.; Ginguene, A.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 139.

[60] Doudouh, A. ; Gros, P. ; Fort, Y. ; Woltermann, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6166.

[61] (a) Awad, H. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. ; Marsais, F. ; Blanco, F. ; Abarca, B. ; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697 ; (b) Awad, H. ; Mongin, F. ; Trécourt, F. ; Quéguiner, G. ; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873 ; (c) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.

[62] Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 4215.

[63] Bridger, G.; Skerlj, R.; Kaller, A.; Hartwig, C.; Bogucki, D.; Wilson, T. R.; Crawford, J.; McEachern, E. J.; Astma, B.; Nan, S.; Zhou, Y.; Schols, D.; Smith, C. D.; DiFluri, R. M. *PCT Int. Appl. WO* 0222600, **2002**.

[64] Pour exemple : (a) Bohn, B.; Heinrich, N.; Vorbrueggen, H. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1731; (b) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5613; (c) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 308; (d) Villani, F. J.; Mann, T. A.; Wefer, E. A.; Hannon, J.; Larca, L. L.; Landon, M. J.; Spivak, W.; Vashi, D. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1.

[65] Moffett, R. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3596.

[66] Von Strandtmann, M.; Connor, D.; Shavel, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 175.

[67] (a) Dejardin, J.-V.; Lapiere, C.-L. *Bull. Soc. Chim. de France* **1978**, *1-2, II*-75 ; (b) Dejardin, J.-V.; Lapiere, C.-L. *Bull. Soc. Chim. de France* **1978**, *5-6, II*-289.

[68] Passarotti, C.; Bandi, G. L.; Citerio, L.; Valenti, M. *Bull. Chim. Farmaceutico* **1991**, *130*, 312.

[69] Evans, J. M.; Stemp, G. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1111.

[70] Lee, S.; Chae, S. M.; Yi, K. Y.; Kim, N.; Oh, C. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 619.

[71] (a) Sliwa, H.; Krings, K. P. *Heterocycles* **1979**, *12*, 493; (b) Sliwa, H.; Blondeau, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *12*, 933; (c) Sliwa, H.; Blondeau, D. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 419 ; (d) Sliwa, H.; Blondeau, D.; Rydzkowski, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1613 ; (e) Blondeau, D.; Sliwa, H. *C. R. Acad. Sc. Paris* **1975**, *281*, 947.

[72] (a) Billeret, D.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 627; (b) Billeret, D.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Synthesis* **1993**, 881.

[73] Par exemple : (a) Sharples, D.; Hajos, G.; Riedl, Z.; Csanyi, D.; Molnar, J.; Szabo, D. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 269; (b) Jurayj, J.; Haugwitz, R. D.; Varma, R. K.; Paull, K. D.; Barrett, J. F.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2190 ; (c) Shi, L. M.; Fan, Y.; Myers, T. G.; O'Connor, P. M.; Paull, K. D.; Friend, S. H.; Weinstein, J. N. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 189.

[74] Skalova, L.; Nobilis, M.; Szotakova, B.; Kondrova, E.; Savlik M.; Wsol, V.; Pichard-Garcia, L.; Maser, E. *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *64*, 297.

[75] Perry, P. J.; Read, M. A.; Davies, R. T.; Gowan, S. N.; Reszka, A. P.; Wood, A. A.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2679.

[76] Becker, F. F.; Mukhopadhyay, C.; Hackfeld, L.; Banik, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2693.

[77] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

[78] Morice, C.; Domostoj, M.; Briner, K.; Mann, A.; Suffert, J.; Wermuth, C. –G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6499.

[79] Par exemple : de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.

[80] Par exemple : Collot, V.; Varlet, D.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4363.

[81] Par exemple : Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Deruytter, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 260.

[82] Par exemple : Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.

[83] Corey, E. J. ; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647.

[84] (a) Dess, D. B. ; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155 ; (b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

[85] Jackstell, R.; Harkal, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Borgmann, C.; Röttger, D.; Nierlich, F.; Elliot, M.; Niven, S.; Cavell, K.; Navarro, O.; Viciu, M. S.; Nolan, S. P. ; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3891.

[86] Kuhl, S. *Thèse de Doctorat, Université de Nancy,* **2005**.

[87] Sammakia, T.; Hurley, T. B.; Sammond, D. M.; Smith, R. S.; Sobolov, S. B.; Oeschger, T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4427.

[88] Par exemple : (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc* **1965**, *87*, 1353 ; Corey, E. J.; Shimoji, K. *J. Am. Chem. Soc* **1983**, *105*, 1662.

[89] (a) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; (b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.

[90] Nobel Lectures : Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.

[91] Nobel Lectures : Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

[92] Nobel Lectures : Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

[93] Herrison, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.

[94] Füstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.

[95] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

[96] Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108.

[97] (a) Stefinovic, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2808 ; (b) Hon Nguyen, V. T.; Bellur, E.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 113.

[98] (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; (b) Van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; De Koning, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6483 ; (c) Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **1999**, 95 ; (d) Chang, S.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 864.

[99] Felpin, F.-X.; Girard, S.; Vo-Than, G.; Robins, R. J.; Villiéras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.

[100] Van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigde, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171.

[101] Branowska, D.; Rykowski, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10713.

[102] Katz, T. J.; McGinnis, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592.

[103] Colandrea, V. J.; Naylor E. M.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8053.

[104] (a) Kotha, S. ; Mandal, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1391 ; (b) Pain, C. ; Célanire, S.; Guillaumet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 2089.

[105] (a) Arisawa, M. ; Terada, Y. ; Takahashi, K. ; Nakagawa, M. ; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255 ; (b) Van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; De Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996.

[106] New, J. S.; Christopher, W. L.; Yevich, J. P.; Butler R.; Schlemmer, R. F. Jr.; VanderMaelen, C. P.; Cipollina, J. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1147.

[107] Malicorne, G.; Bompart, J.; Giral, L.; Despaux, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 3.

[108] Labelle, M. ; Gareau, Y. ; Dufresne C. ; Lau, C. K. ; Belley, M. ; Jones, T. R. ; Leblanc, Y. ; McAuliffe, M. ; McFarlane, C. S. ; Metters, K. M. ; Ouimet, N. ; Perrier, H. ; Rochette, C. ; Sawyer, N. ; Slipetz, D. ; Xiang, Y. B. ; Wang, Z. ; Pickett, C. B. ; Ford-Hutchinson, A. W. ; Young, R. N. ; Zamboni, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2551.

[109] Van Straten, N. C. R.; Schoonus-Gerritsma, G. G.; Van Someren, R. G.; Draaijer, J.; Adang, A. E. P.; Timmers, C. M.; Hanssen, R. G. J. M.; Van Boeckel, C. A. A. *Chem. Bio Chem* **2002**, *3*, 1023.

[110] Fujita, M.; Seki, T.; Inada, H.; Ikeda, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2002**, *12*, 1607.

[111] Ema, T.; Okita, N.; Ide, S.; Sakai, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, in press.

[112] Hayakawa, I.; Shioya, R.; Agatsuma, T.; Furukawa, H.; Sugano, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 3411.

[113] Boschelli, D. H.; Wu, B.; Barrios-Sosa, A. C.; Durutlic, H.; Chen, J. J.; Wang, Y.; Golas, J. M.; Lucas J.; Boschelli, F. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 3891.

[114] Ballart, B. ; Martí, J. ; Velasco, D. ; López-Calahorra, F. ; Pascual J. ; García, M. L. ; Cabré, F. ; Mauleón, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 439.

[115] Becker, M. R.; Ewing, W. R.; Davis, R. S.; Pauls, H. W.; Ly, C.; Li, A.; Mason, H. J.; Choi-Sledeski, Y. M.; Spada, A. P.; Chu, V.; Brown, K. D.; Colussi, D. J.; Leadley, R. J.; Bentley, R.; Bostwick, J.; Kasiewski, C.; Morgan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 2753.

[116] Tatsumi, R.; Fujio, M.; Takanashi, S. I.; Numata, A.; Katayama, J.; Satoh, H.; Shiigi, Y.; Maeda, J.; Kuriyama, M.; Horikawa, T.; Murozono, T.; Hashimoto, K.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4374.

[117] Webber, J. S.; Woolley, R. G. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *341*, 181.

[118] Klemm, L. H.; Reed, D. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1816.

[119] Klemm, L. H. ; Klopfenstein, C. E.; Zell, R.; McCoy, D. R.; Klemm, R. A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 347.

[120] Hickson, C. L.; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464.

[121] Taylor, E. C.; Macor, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2419.

[122] Parnes, J. S. ; Delgado, M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2199.

[123] Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1517.

[124] Nurkkala, L. J. ; Steen, R. O.; Dunne, S. J. *Synthesis* **2006**, 1295.

[125] Yue, D. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.

[126] Trécourt, F. ; Breton, G. ; Bonnet, V. ; Mongin, F. ; Marsais, F. ; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349.

[127] Cherng, Y.-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4931.

[128] Ponticello, G. S.; Hartman, R. D.; Lumma, W. C. Jr.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3080.

[129] Pierrat, P. ; Gros, P. ; Fort, Y. *Synlett* **2004**, 2319.

[130] Lee J.-Y.; Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616.

[131] Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara,Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.

[132] Mateo, C.; Fernandez-Rivas, C.; Echavarren, A. M.; Cardenas, D. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 1997.

[133] Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.

[134] Lane, B. S.; Sames, D. *Org. Lett.* **2004**, *6 S.I.*, 2897.

[135] (a) Holmes, A. ; Hughes, A. ; Smith, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *1*, 633 ; (b) Caprio, V.; Brimble, M. A.; Furkert, D. P.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4023.

[136] (a) Davis, F. ; Qi, H. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 4345 ; (b) Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4990.