



HAL
open science

Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-b]- et [2,3-c]pyridines par voie organométallique

Anthony Chartoire

► **To cite this version:**

Anthony Chartoire. Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-b]- et [2,3-c]pyridines par voie organométallique. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2010. Français. NNT : 2010NAN10081 . tel-01746339

HAL Id: tel-01746339

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746339v1>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Thèse présentée pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Henri Poincaré - Nancy I
en Chimie et Physicochimie Moléculaires

par

Anthony CHARTOIRE

Soutenance publique le 22 octobre 2010

Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines par voie organométallique

Membres du jury

Rapporteurs :	Dr. Philippe BELMONT	Institut Curie, Paris. Chargé de recherches, CNRS.
	Dr. Frédéric LEROUX	ECPM, Strasbourg. Directeur de recherches CNRS.
Examineurs :	Pr. Alain MARSURA	Université Henri Poincaré, Nancy 1.
	Pr. Jacques MORTIER	Université du Maine, Le Mans.
	Pr. Yves FORT	Université Henri Poincaré, Nancy 1, (Directeur de thèse).
	Dr. Corinne COMOY	Université Henri Poincaré, Nancy 1, (Co-Directrice de thèse).



Ecole Doctorale *Synthèses, Expériences, Simulations, Applications : de la Molécule
aux Edifices Supramoléculaires (SESAMES)*

Synthèse Organométallique et Réactivité - UMR SRSMC 7565
Faculté des Sciences et Technologies, Nancy Université – UHP Nancy 1
BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy

"Une superbase, c'est pas comme superman"

Yves Fort

Remerciements.

*Je remercie vivement mes parents,
pour leur soutien et leurs encouragements.*

Je tiens à assurer ma profonde gratitude à :

*Monsieur Philippe Belmont,
Chargé de recherches à l'Institut Curie de Paris,*

*Monsieur Frédéric Leroux,
Directeur de recherches à l'Université de Strasbourg,*

*Monsieur Alain Marsura,
Professeur à l'Université de Nancy,*

*Monsieur Jacques Mortier,
Professeur à l'Université du Mans,*

pour avoir accepté de juger ce travail.

*Cette thèse a été réalisée au laboratoire
Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (UMR SRSMC 7565),
au sein de l'équipe
Synthèse Organométallique et Réactivité
à la Faculté des Sciences et Technologies, Nancy-Université, UHP Nancy 1.*

Je tiens à assurer ma profonde gratitude à :

*Monsieur le Professeur Yves Fort,
Directeur du laboratoire, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, mais également pour
m'avoir conseillé et encadré tout au long de cette thèse.*

*Je remercie tout particulièrement Mademoiselle le Docteur Corinne Comoy,
Maître de conférences, pour la qualité de son encadrement, mais également pour sa
gentillesse et la confiance qu'elle m'a accordée.
Ce fut un réel plaisir de travailler avec elle au quotidien.*

*Je remercie Madame Sandrine Adach du service d'analyse et spectrométrie de masse du
laboratoire pour sa gentillesse ainsi que tous ses conseils.*

*Enfin, je tiens à remercier tous les membres de l'équipe et du laboratoire pour leur bonne
humeur quotidienne, apportant ainsi une ambiance chaleureuse dans laquelle j'ai eu
beaucoup de plaisir à travailler.*

SOMMAIRE.

Abréviations	13
Introduction générale	15
Chapitre I : La chimie organométallique polaire	17
I-1) Introduction	17
I-2) Structure et réactivité des dérivés organométalliques polaires	18
I-2-1) La préparation de carbanions.....	18
I-2-2) L'inversion de polarité : umpolung	19
I-2-3) Agrégation et réactivité des dérivés organométalliques polaires	19
I-2-4) Le rapport Basicité/Nucléophilie (B/N)	20
I-2-5) Les organolithiens.....	21
I-3) Préparation des organolithiens	21
I-3-1) Le remplacement réducteur (insertion directe).....	22
I-3-2) Les réactions d'échange.....	22
I-4) Evolution des organolithiens au fil du temps : de l' <i>ortho</i> -métallation aux superbases.....	24
I-4-1) L' <i>ortho</i> -métallation (DOM) et le contrôle de la régiosélectivité	24
I-4-2) Activation des lithiens par les polyamines chélatantes (notion de bases activées)	25
I-4-3) Les amidures de lithium : des bases faiblement nucléophiles.....	27
I-4-4) L'approche superbase	28
I-4-4-1) Définition d'une superbase	28
I-4-4-2) Les différentes superbases	28
I-4-4-3) La superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] : une superbase activée.....	30
I-5) La métallation des dérivés de la pyridine.....	32
I-5-1) Introduction	32
I-5-2) Réactivité des pyridines vis-à-vis des alkyllithiens.....	32
I-5-3) Métallation par [<i>n</i> -BuLi/TMEDA]	33
I-5-4) Métallation par les amidures de lithium	34
I-5-5) Métallation indirecte des pyridines.....	36
I-5-6) Métallation par les superbases LiCKOR et [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE].....	36
I-6) Conclusion.....	38

Chapitre II : Les furopyridines : rappels bibliographiques	39
II-1) Introduction.....	39
II-2) Synthèse des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines non substituées.....	41
II-2-1) Synthèse de furopyridines non substituées par construction du cycle pyridinique....	41
II-2-2) Synthèse de furopyridines non substituées par construction du cycle furanique.....	43
II-3) Synthèse des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines substituées.....	43
II-3-1) Synthèse de furopyridines substituées par formation du cycle furanique.....	43
II-3-1-1) Cyclisation par attaque nucléophile de l'oxygène sur un groupement acétylénique.....	44
II-3-1-1-1) Procédure "one-pot" par cyclisation spontanée	44
II-3-1-1-2) Procédure alternative en deux étapes nécessitant une activation.....	45
II-3-1-2) Cyclisation par couplage de Heck	49
II-3-1-3) Autres types de cyclisation.....	51
II-3-2) Synthèse de furopyridines substituées par formation du cycle pyridinique.....	53
II-4) Réactivité et fonctionnalisation des furopyridines.....	54
II-4-1) Quelques exemples de fonctionnalisation du cycle furanique	55
II-4-2) Oxydation et réduction des furopyridines	56
II-4-3) Quelques exemples de fonctionnalisation du cycle pyridinique	56
II-4-4) Réactivité des furopyridines vis-à-vis des bases lithiées	57
II-5) Conclusion	59
Chapitre III : Synthèse des furo[3,2-<i>b</i>]- et [2,3-<i>c</i>]pyridines	63
III-1) Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de 1a et 1b	63
III-2) Synthèse des acétoxy-bromopyridines 2a et 2b	64
III-3) Synthèse des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines 1a et 1b : stratégie "one-pot".....	66
III-4) Mécanisme pour la formation des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines 1a et 1b	67
Chapitre IV : Etude de la lithiation de la furo[3,2-<i>b</i>]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures	69
IV-1) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a	69
IV-1-1) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par <i>n</i> -BuLi	69

IV-1-2) Fonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par couplage pallado-catalysé	73
IV-1-3) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	76
IV-1-4) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par LTMP	80
IV-1-5) Conclusion sur la lithiation directe de 1a	84
IV-2) Polyfonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a	85
IV-2-1) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5c par <i>n</i> -BuLi	85
IV-2-2) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12a par <i>n</i> -BuLi et LTMP	87
IV-3) Conclusion sur la lithiation des dérivés de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine	89
 Chapitre V : Etude de la lithiation de la furo[2,3-<i>c</i>]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures	 91
V-1) Lithiation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine 1b	91
V-1-1) Lithiation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine par <i>n</i> -BuLi	91
V-1-2) Lithiation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine par la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	94
V-1-2-1) Essais préliminaires de métallation de 1b	95
V-1-2-2) Données théoriques concernant la sélectivité de métallation	97
V-1-2-3) Lithiation de furo[2,3- <i>c</i>]pyridines deutériées par [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	99
V-2) Polyfonctionnalisation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine 1b	101
V-2-1) Lithiation de la 2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19a par les bases et superbases lithiées	102
V-2-1-1) Lithiation de 19a par le <i>n</i> -BuLi	102
V-2-1-2) Lithiation de 19a par la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	103
V-2-1-3) Déprotection des dérivés 2,7-difonctionnalisés : Accès aux 7-furo [2,3- <i>c</i>]pyridines 21b et 21c	106
V-2-1-4) Synthèse des 7,7'-bifuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 27a et 27b par homocouplage catalysé par le nickel	107
V-2-2) Lithiation de la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22e par la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	108
V-2-3) Lithiation de la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22g par la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	112
V-2-4) Lithiation de la 5,7-dichloro-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 28a par LDA	113
V-3) Conclusion sur la lithiation des dérivés de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine	115

Chapitre VI : Etude de la double fonctionnalisation de dérivés hétéroaromatiques lithiés π-déficients par une séquence "one-pot" de piégeage électrophile / substitution nucléophile	117
VI-1) Introduction	117
VI-2) Mise au point de la double fonctionnalisation d'azahétérocycles π -déficients	119
VI-2-1) Double fonctionnalisation de la pyrazine	119
VI-2-1-1) Essais préliminaires	119
VI-2-1-2) Mécanisme de la réaction.....	121
VI-2-1-3) Double fonctionnalisation de la pyrazine par Ph ₂ S ₂	122
VI-2-2) Double fonctionnalisation de la pyridine.....	123
VI-2-2-1) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 3 de la pyridine	124
VI-2-2-1-1) Réactivité de la 2-chloropyridine	124
VI-2-2-1-2) Réactivité de la 2-fluoropyridine.....	126
VI-2-2-2) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 6 de la pyridine	127
VI-2-3) Double fonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine	130
VI-2-3-1) Double fonctionnalisation par les disulfures.....	130
VI-2-3-2) Double fonctionnalisation par les amides	133
VI-3) Conclusion.....	135
Conclusion générale	137
Chapitre VII : Partie expérimentale.....	141
VII-1) Informations générales.....	141
VII-1-1) Réactifs.....	141
VII-1-2) Solvants	141
VII-1-3) Purifications.....	141
VII-1-4) Analyses	141
VII-1-5) Préparations des bases lithiées	142
Procédure générale pour la préparation de [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE].....	142
Procédure générale pour la préparation de LTMP.....	142
Procédure générale pour la préparation de LDA	143

VII-2) Chapitre III : Synthèse des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines 1a et 1b	144
VII-2-1) Synthèse de la 4-bromo-3-hydroxypyridine 7b	144
3-Tétrahydropyranoyloxypyridine 9	144
4-Bromo-3-hydroxypyridine 7b	144
VII-2-2) Synthèse des acétoxy-bromopyridines 2a et 2b	145
Procédure générale	145
3-Acétoxy-2-bromopyridine 2a	145
3-Acétoxy-4-bromopyridine 2b	145
VII-2-3) Synthèse des furo[3,2- <i>b</i>]- et [2,3- <i>c</i>]pyridines 1a et 1b	146
Furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a	146
Furo[2,3- <i>c</i>]pyridine 1b	147
VII-3) Chapitre IV : Etude de la lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures.....	148
VII-3-1) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a sur la position 2 avec <i>n</i> -BuLi : Synthèse des composés 5a-h	148
2-Triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5a	148
2-Bromofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5b	148
2-Chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5c	149
1-(Furo[3,2- <i>b</i>]pyridin-2-yl)-1-phénylméthanol 5d	150
2-Méthylthiofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5e	150
2-Tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5f	150
2-Deutériofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5g	151
2-Formylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5h	151
VII-3-2) Fonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine par couplage pallado-catalysé : Synthèse des composés 6a , 14-18 et 5j	152
2,2'-Bifuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 6a	152
2-(Pyridin-3-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 14	153
2-(Pyridin-2-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 15	154
2-Vinylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 16	154
2-Triméthylsilyléthynylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 17	155
2-(Furo[3,2- <i>b</i>]pyridine)benzaldéhyde 18	156
2-(Thiophén-2-yl)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 5j	156
VII-3-3) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a sur la position 3 avec la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] : Synthèse du composé 11	157

3-Bromofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 11	157
VII-3-4) Lithiation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 1a avec LTMP : Synthèse des composés 12b et 13b	158
2,3-Dibromofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12b	158
2,3,7-Tribromofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 13b	159
VII-3-5) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 5c sur la position 3 avec <i>n</i> -BuLi : Synthèse des composés 12a-f	159
Procédure générale	159
2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12a	160
2,3-Dichlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12c	160
1-(2-Chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridin-3-yl)-1-phénylméthanol 12d	161
3-Bromo-2-chlorofuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12e	162
2-Chloro-3-tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12f	162
VII-3-6) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12a sur la position 7 avec <i>n</i> -BuLi ou LTMP : Synthèse des composés 13c-e	163
Procédure générale avec <i>n</i> -BuLi, <i>voie A</i>	163
Procédure générale avec LTMP, <i>voie B</i>	163
7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 13c	163
2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 13d	164
1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol 13e	165
VII-4) Chapitre V : Etude de la lithiation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures	166
VII-4-1) Lithiation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine 1b sur la position 2 avec <i>n</i> -BuLi : Synthèse des composés 19a-g et 20	166
Procédure générale	166
2-Triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19a	166
7-Butyl-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 20	167
2-Deutériofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19b	167
2-Chlorofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19c	167
1-(Furo[2,3- <i>c</i>]pyridin-2-yl)-1-phénylméthanol 19d	168
2-Méthylthiofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19e	168
2-Tri- <i>n</i> -butylstannylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19g	170
VII-4-1) Fonctionnalisation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine par couplage de Stille : Synthèse du composé 6b	170

2,2'-Bifuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 6b	170
VII-4-2) Lithiation de furo[2,3- <i>c</i>]pyridines deutériées par [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE]	171
Procédure générale	171
7-Chloro-2-deutériofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22b et 2,7-dichlorofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22c	171
7-Chloro-2-deutériofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22b	172
2,7-Dichlorofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22c	172
2-Chloro-7-deutériofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22d	172
VII-4-3) Lithiation de la 2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 19a sur la position 7 avec la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] : Synthèse des composés 22e-i	172
Procédure générale	172
7-Chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22e	173
7-Deutério-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22f	173
7-Méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22g	174
7-Tri- <i>n</i> -butylstannyl-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22h	174
1-(2-Triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol 22i	175
VII-4-4) Déprotection des furo[2,3- <i>c</i>]pyridines 2,7-difonctionnalisées : Synthèse des composés 21b et 21c	176
7-Deutériofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 21b	176
7-Chlorofuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 21c	176
VII-4-5) Fonctionnalisation de la furo[2,3- <i>c</i>]pyridine 1b par homocouplage Ni-catalysé : Synthèse des composés 27a et 27b	177
2,2'-Bis-triméthylsilyl-7,7'-bifuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 27a	177
7,7'-Bifuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 27b	178
VII-4-6) Lithiation de la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22e sur la position 5 avec la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] : Synthèse des composés 28a-c	178
7-Chloro-5-deutério-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 28b	178
5,7-Dichloro-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 28a	179
7-Chloro-5-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 28c	180
VII-4-7) Lithiation de la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 22g sur la position 5 avec la superbase [<i>n</i> -BuLi/LiDMAE] : Synthèse du composés 28f	181
5-Chloro-7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3- <i>c</i>]pyridine 28f	181
VII-5) Chapitre VI : Etude de la double fonctionnalisation de dérivés hétéroaromatiques lithiés π -déficients par une séquence "one-pot" de piégeage électrophile / substitution nucléophile	182

VII-5-1) Double fonctionnalisation de la pyrazine	182
VII-5-1-1) Essais préliminaires	182
2-Chloro-3-méthylthiopyrazine 33a	182
2,3-Bis(méthylthio)pyrazine 33b	182
VII-5-1-2) Double fonctionnalisation de la pyrazine par Ph ₂ S ₂	183
2,3-Bis(phénylthio)pyrazine 35b	183
2-Chloro-3-phénylthiopyrazine 35a	184
VII-5-2) Double fonctionnalisation de la pyridine	184
VII-5-2-1) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 3 de la pyridine	184
2-Chloro-3-méthylthiopyridine 37a	184
2-Fluoro-3-méthylthiopyridine 39a	185
2,3-Bis(méthylthio)pyridine 37b	186
Réactivité de la 2-chloropyridine 36	186
Réactivité de la 2-fluoropyridine 38	186
VII-5-2-2) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 6 de la pyridine	187
2-Chloro-6-méthylthiopyridine 40a	187
2,6-Bis(méthylthio)pyridine 40b	187
VII-5-2) Double fonctionnalisation de la furo[3,2- <i>b</i>]pyridine.....	188
VII-5-2-1) Double fonctionnalisation par les disulfures	188
2,3-Bis(méthylthio)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 12g	188
2,3-Bis(phénylthio)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 12h	189
2-Chloro-3-(pyridin-2-ylthio)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 12l	189
2,3-Bis(pyridin-2-ylthio)furo[3,2- <i>b</i>]pyridine 12i	190
VII-5-2-2) Double fonctionnalisation par les amides.....	191
2-(Diméthylamino)-3-formylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12m	191
2-(Pipéridin-1-yl)-3-formylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12n	192
2-(Morpholin-4-yl)-3-formylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12o	192
2-(Diméthylamino)-3-acétylfuro[3,2- <i>b</i>]pyridine 12p	193
Bibliographie	195

Abréviations.

B/N	Rapport basicité sur nucléophilie
CCM	Chromatographie sur couche mince
CIPE	Complex induce proximity effect
Coll.	Collaborateurs
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CPG/SM	Chromatographie en phase gazeuse / spectrométrie de masse
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane
DCE	Dichloroéthane
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIA	Di- <i>iso</i> -propylamine
DMA	Diméthylacétamide
DMAE	2-(Diméthylamino)éthanol
DMF	Diméthylformamide
DOM	Méallation <i>ortho</i> -dirigée
DTBB	4,4'-Di- <i>tert</i> -butylbiphényl
E ⁺	Electrophile
E-Nu	Agent électrophile-nucléophile
Eq.	Equivalent
Etc.	<i>Et cetera</i>
F	Point de fusion
GD	Groupe directeur
Hz	Hertz
IC	Ionisation chimique
IE	Impact électronique
IES-SMHR	Ionisation électrospray-spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN
LDA	Di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
LiCKOR	<i>n</i> -Butyllithium/ <i>tert</i> -butylate de potassium
LiDMAE	Diméthylaminoéthanolate de lithium

LiHMDS	Hexaméthylidisilazanure de lithium
LTMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridinure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
PDM	Métallation pyridino-dirigée
ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -Toluène sulfonate de pyridinium
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
T°C	Température
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butyle ammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMSCl	Chlorotriméthylsilane
Tps	Temps
<i>V</i> _s	<i>Versus</i>

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale.

Depuis maintenant plusieurs années, les principaux objectifs du groupe Synthèse Organométallique et Réactivité (SOR) sont la mise au point et le développement de nouveaux outils organométalliques polaires et de transition. Dans ce contexte, les différents thèmes de recherche abordés par notre équipe portent principalement sur l'élaboration de nouvelles méthodes de lithiations sélectives¹ (systèmes basiques modifiés), la catalyse organométallique² (nickel, palladium, ruthénium), mais également les matériaux moléculaires³ et la chimie des hétérocycles azotés.⁴

En raison de leur structure électronique unique et de leurs propriétés coordinantes, les pyridines apparaissent comme l'une des classes d'hétérocycles les plus intéressantes. Elles constituent effectivement les unités structurales essentielles de nombreux pharmacophores, ligands, matériaux moléculaires... C'est ainsi que notre équipe s'intéresse particulièrement à la fonctionnalisation de ces composés, avec pour objectif de développer de nouvelles voies d'accès efficaces et rapides à divers composés pyridiniques fonctionnels pouvant présenter des propriétés intéressantes dans les domaines de la pharmacologie, de la catalyse...

Les méthodes permettant la fonctionnalisation des dérivés de la pyridine sont nombreuses, cependant l'apport de la chimie organométallique polaire apparaît incontestable. Dans la littérature, de nombreux systèmes basiques ont été étudiés pour permettre la fonctionnalisation de ces hétérocycles. Parmi ceux-ci, la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] développée au sein de notre équipe se révèle être un outil puissant et complémentaire des autres systèmes basiques. Dans ce contexte, notre groupe a étudié la fonctionnalisation de nombreuses pyridines simples telles que les chloro-, fluoro- et les méthoxypyridines, qui sont autant de substrats modèles pour une étude de métallation.

¹ Par exemple : a) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383. b) Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209.

² Par exemple : a) Leleu, A.; Fort, Y.; Schneider, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1086-1092. b) Desmarests, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 372-381. c) Banaszak, E.; Comoy, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6235-6238.

³ Par exemple : a) Liu, J.; Dossot, M.; Olevik, D.; Mamane, V.; Vigolo, B.; Abrahamsson, D.; Jonsson, H.; Fort, Y.; Humbert, B.; Soldatov, A. V.; McRae, E. *Phys. E (Amsterdam, Neth.)* **2008**, *40*, 2343-2346. b) Aufray, M.; Manuel, S.; Fort, Y.; Eschbach, J.; Rouxel, D.; Vincent, B. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9*, 4780-4785.

⁴ Par exemple : a) Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6036-6041. b) Mamane, V.; Aubert, E.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7294-7300.

Afin d'approfondir le champ d'applications des méthodes de métallation développées par notre équipe, nous nous sommes fixé comme objectif dans cette thèse d'étudier la fonctionnalisation par lithiation de substrats à noyau pyridinique plus complexes. Les bicycles fusionnés comportant plusieurs hétéroatomes complexants nous sont alors apparus comme des composés de choix pour un tel projet. Plus précisément, la majeure partie de notre travail a été consacrée à l'étude de l'action des bases lithiées sur deux dérivés de la furopyridine : la furo[3,2-*b*]pyridine dans un premier temps, puis la furo[2,3-*c*]pyridine par la suite (Figure 1).



Figure 1

La présence des deux hétéroatomes, et notamment de l'oxygène en position 3 du cycle pyridinique devait nous permettre de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité des agents de lithiation, et en particulier celle de la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE].

Au cours de notre travail, nous avons été amenés à étudier les conditions de piégeage électrophile, qui peut être une étape délicate. En effet, certaines réactions secondaires sont parfois observées au cours du processus de piégeage car des espèces réactives peuvent être libérées. Ceci nous a conduit, dans la dernière partie de ce mémoire, à découvrir et développer une séquence de double fonctionnalisation d'hétérocycles π -déficients (pyrazine, pyridine).

CHAPITRE I :

La chimie organométallique polaire

Chapitre I : La chimie organométallique polaire.

I-1) Introduction.

De nos jours, le terme de *chimie organométallique polaire* désigne principalement la chimie des composés organiques du lithium, du magnésium, du sodium, du potassium et du zinc. La découverte de ces dérivés, aujourd'hui très largement utilisés comme agents de fonctionnalisation, date de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle. C'est dans le laboratoire de Bunsen que la chimie organométallique polaire vit le jour, entre les mains de Frankland (premier dérivé organozincique) et Wanklyn (premier dérivé organosodé). A cette époque les interprétations sont malhabiles, les espèces intervenantes mal définies et l'étendue du champ d'applications de tels dérivés est encore ignorée. De nos jours, la genèse de carbanions à partir de dérivés hydrogénés, plus communément appelée "réaction de métallation"^{5a} représente un atout considérable pour la fonctionnalisation des composés organiques et pour la formation de tous types de liaisons : C-C, C-X (X=Cl, Br, I), C-M (M=Sn, Zn...), C-Si, C-S, C-B... Il aura donc fallu plus de 150 années pour que la chimie organométallique polaire devienne indispensable à la chimie organique moderne, années durant lesquelles elle fut développée par des chercheurs de renom tels que Reformatzky (Zn), Barbier et Grignard (Mg), Schorigin (Na), Schlenk (Na), ou encore Morton (Na), Gilman (Li), Wittig (Li), Kharasch, Ziegler...^{5b}

Le premier chapitre de ce manuscrit est dédié dans un premier temps à la présentation des dérivés organométalliques polaires, à leur structure, à leur réactivité, à leur préparation ainsi qu'à l'évolution des méthodes développées par les chercheurs pour accroître leur potentiel. Dans une deuxième partie, nous procédons à un bref état des lieux concernant l'utilisation des organolithiens pour la fonctionnalisation des pyridines, et plus généralement des composés hétérocycliques azotés.

⁵ a) Gilman, H.; Young, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1415-1416. b) Schlosser, M. *Organometallics in synthesis : A Manual* **1994**, *chap.1*, 1-166, Wiley, J. et références citées.

I-2) Structure et réactivité des dérivés organométalliques polaires.

I-2-1) La préparation de carbanions.

La création de nouvelles liaisons chimiques a toujours été un enjeu majeur de la chimie organique. Au début du XX^{ème} siècle, la réaction principalement employée pour la formation de ces liaisons est la substitution nucléophile du 2^{ème} ordre (S_N2). Bien qu'étant une méthode efficace, celle-ci souffre de nombreux désavantages : elle est limitée à l'introduction de groupements nucléophiles sur des dérivés carbonés primaires portant de bons groupements partants, et l'extension aux dérivés secondaires ou tertiaires conduit à la formation de nombreux produits secondaires par des réactions compétitives, principalement des réactions d'élimination.

Dans les années 30, une nouvelle voie pour la formation des liaisons chimiques émerge, mettant en œuvre la préparation de carbanions (Schéma 1).

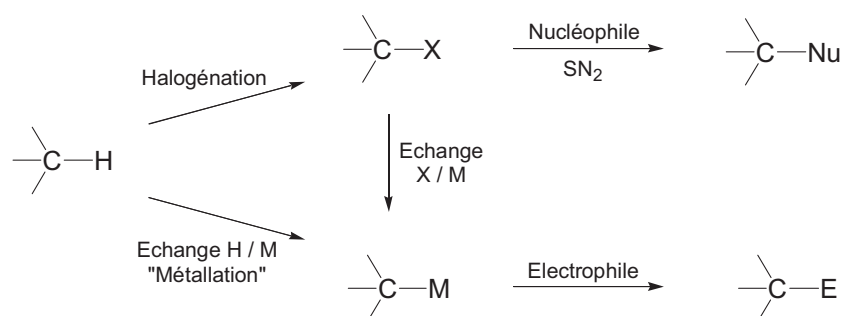


Schéma 1 : La S_N2 et la préparation de carbanions.

Ce processus de fonctionnalisation a généralement lieu en deux étapes distinctes : tout d'abord, il faut créer une liaison carbone-métal (C-M). Celle-ci est obtenue par action d'un réducteur métallique (Li⁰, Na⁰, K⁰, Mg⁰, Zn⁰) ou d'une base organométallique forte (par exemple *n*-BuLi), principalement sur un dérivé halogéné ou hydrogéné. Puis un électrophile est introduit dans le milieu pour piéger l'espèce organométallique formée. Les différentes voies d'accès pour la préparation des dérivés organométalliques polaires sont décrites ultérieurement dans ce chapitre. Pour commencer, intéressons nous à la nature de la liaison C-M et à la structure des dérivés organométalliques polaires.

La réactivité des dérivés organométalliques est dépendante de ces agrégats et du degré d'agrégation qui caractérise leur taille. Plus le degré d'agrégation est petit, plus le système est réactif. Il existe plusieurs règles qui régissent l'agrégation des dérivés organométalliques^{5b} (Tableaux 1 et 2) :

- L'agrégation est défavorisée par :
 - l'utilisation de solvants éthers (Et₂O, THF...) par rapport aux solvants apolaires (hexane, cyclohexane...),
 - la gêne stérique,
 - la délocalisation électronique,
 - l'hybridation.
- D'autre part, il est à noter que :
 - les agrégats sont plus stabilisés à basse température,
 - la concentration influence l'agrégation,
 - les agrégats mixtes ont des propriétés différentes des agrégats non-mixtes.

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

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

Tableau 2 : Influence de l'hybridation sur le degré d'agrégation des organolithiens.

<i>i</i> -PrLi	PhLi	H—≡—Li
Tétramère	Dimère	Monomère

I-2-4) Le rapport Basicité/Nucléophilie (B/N).

Comme nous l'avons évoqué plus haut, un dérivé organométallique polaire peut se comporter à la fois comme une base et comme un nucléophile. Du point de vue des physiciens, les deux données sont incompatibles, la basicité est une donnée thermodynamique tandis que la nucléophilie est une donnée cinétique qui implique une vitesse de réaction. En tant que chimistes, nous pouvons associer les deux phénomènes et définir un rapport de basicité sur nucléophilie (B/N). Celui-ci dépend alors du type d'organométallique polaire, de son état

d'agrégation, des conditions mises en œuvre... (Schéma 2). Il convient cependant de rappeler que les deux données B et N ne sont pas reliées entre elles et qu'une augmentation de la basicité n'entraîne pas forcément une diminution de nucléophilie (et inversement).

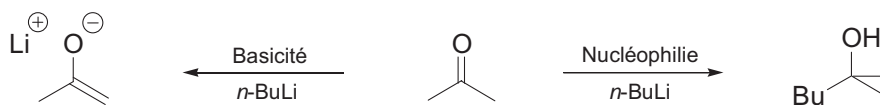


Schéma 2 : Basicité vs Nucléophilie du *n*-BuLi. Exemple des cétones énolisables.

L'autre exemple le plus caractéristique de la nucléophilie d'un système basique est la réaction d'addition du *n*-BuLi sur la pyridine⁹ (réaction de type Chichibabin,¹⁰ schéma 3).

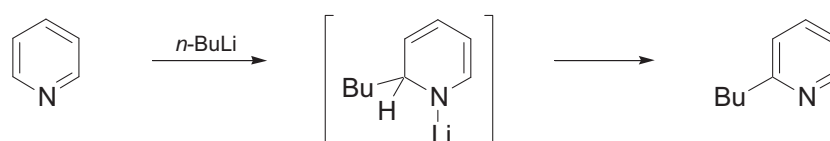


Schéma 3 : Addition nucléophile du *n*-BuLi sur la pyridine.

I-2-5) Les organolithiens.

Parmi les métaux concernés par la chimie organométallique polaire, le lithium apparaît certainement comme le plus développé de nos jours. Depuis les années 1930 et les travaux de Wittig et Gilman, le nombre de publications dédiées au lithium ne cesse en effet de croître dans la littérature. Cet attrait pour le lithium ne s'est pas développé par hasard, les organolithiens apparaissent effectivement comme des dérivés très réactifs (plus que les zinciques ou les magnésiens) et relativement stables en comparaison avec les dérivés sodés ou potassés. C'est pourquoi nous traiterons principalement dans la suite de ce chapitre de la chimie des organolithiens.

I-3) Préparation des organolithiens.

Les organolithiens sont aujourd'hui des composés indispensables pour le chimiste organicien moderne. Il existe deux grandes méthodes pour leur préparation : le remplacement réducteur et les réactions d'échange.^{5b,11}

⁹ a) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1930**, 63B, 1847-1851. b) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 485, 174-192.

¹⁰ a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, 46, 1216-1236. b) Chichibabin, A. E. *Bull. Soc. Chim. Fr., Mem.* **1936**, 3, 762-779.

¹¹ Leroux, F.; Schlosser, M.; Zohar, E.; Marek, I. *Chem. Organolithium Compd.* **2004**, 1, 435-493.

I-3-1) Le remplacement réducteur (insertion directe).

Le remplacement réducteur, méthode qui fut développée en premier, permet la formation du dérivé organolithié par action de lithium métallique au degré d'oxydation (0) (Li^0), à la manière de ce que faisaient Barbier et Grignard pour la préparation des organomagnésiens. Bien qu'il soit réalisable sur divers dérivés (hydrogénés, métalloïdes, ...), le remplacement réducteur trouve principalement son intérêt avec les dérivés halogénés. L'utilisation de Li^0 entraîne cependant souvent la formation de réactions secondaires, la séquence apparaît alors peu sélective et peu tolérante des groupements fonctionnels. Un point fort de cette méthode est de permettre l'obtention efficace de dérivés lithiés simples, le plus courant étant sans aucun doute le butyllithium ($n\text{-BuLi}$) (Schéma 4).¹² On notera enfin qu'en ajustant convenablement le solvant, il est possible de faire précipiter le sel de lithium formé pour obtenir un organométallique pur.

Schéma 4 : La préparation du $n\text{-BuLi}$ par remplacement réducteur.**I-3-2) Les réactions d'échange.**

La deuxième stratégie de préparation des organométalliques est la réaction d'échange qui permet la formation des organolithiens par action d'une base lithiée déjà formée (couramment le $n\text{-BuLi}$) sur divers dérivés (hydrogénés, halogénés, métalloïdes...) (Schéma 5). Ces séquences sont généralement plus faciles à mettre en œuvre et sont applicables à un ensemble plus complet de substrats et ce, en fonction de la base utilisée. La suite de ce paragraphe est consacrée à ce type de réactions.



Z = halogène, métalloïde, hydrogène, hétéroatome.

Schéma 5 : Les réactions d'échange.

Il existe cinq types d'échange, définis en fonction de la nature du substrat choisi pour accomplir la préparation du dérivé lithié.

¹² Brandsma, L.; Verkruijse, H. *Preparative polar organometallic chemistry 1* 1987, Springer-Verlag.

L'échange *hétéroatome/lithium* apparaît comme le moins important tant son champ d'applications est restreint. Il est limité à la préparation des organolithiens à partir des dérivés du sélénium ou du tellure. L'échange avec l'oxygène ou le soufre apparaît plus intéressant mais demeure anecdotique.

L'échange *carbone/lithium* est la deuxième méthode rencontrée. La notion d'échange est ici plus difficile à cerner puisqu'il s'agit en réalité de l'addition nucléophile de la base lithiée sur un dérivé éthylénique. Il est plus souvent observé comme réaction secondaire des échanges *hydrogène/lithium*.

L'échange *métal(métalloïde)/lithium* apparaît quant à lui plus intéressant. Classiquement réalisé sur des dérivés de l'étain ou du mercure, il permet d'obtenir des lithiens difficilement accessibles par une autre voie. La facilité avec laquelle s'effectue l'échange est un atout. Cependant, la préparation préalable du dérivé stannylé ou mercurique est parfois difficile, sans parler du problème de toxicité. Par ailleurs, il est à noter que la réaction inverse est plus couramment utilisée, elle permet la préparation efficace des dérivés stannylés à partir des organolithiens.

L'échange *halogène/métal*, séquence d'une grande sélectivité, reste l'une des méthodes les plus courantes pour la formation des organolithiens. Celui-ci est principalement réalisé à partir des dérivés iodés ou bromés, la réaction étant généralement inopérante avec les dérivés chlorés et fluorés. Une des limites de cette séquence reste cependant la préparation des substrats halogénés qui peut parfois s'avérer délicate.

Nous finirons cet inventaire avec l'échange *hydrogène/lithium* (ou lithiation), sans aucun doute la méthode la plus intéressante pour préparer les organolithiens. En effet, la synthèse préalable d'un dérivé halogéné ou métalloïde n'est pas nécessaire, et la lithiation a lieu directement par déprotonation d'un dérivé hydrogéné. Une des limites de cette séquence demeure la sélectivité de la métallation lorsque plusieurs atomes d'hydrogène d'acidité voisine sont disponibles. Ces dernières décennies, la majorité des travaux décrits dans la littérature vise à contrôler la sélectivité de la réaction d'échange H/Li et ce, en particulier par un choix minutieux du système basique lithié mis en œuvre.

I-4) Evolution des organolithiens au fil du temps : de l'*ortho*-métallation aux superbases.

I-4-1) L'*ortho*-métallation (DOM) et le contrôle de la régiosélectivité.

A la fin des années 1930, alors qu'ils étudient la synthèse de nouveaux dérivés organolithiés, les groupes de Gilman¹³ et de Wittig¹⁴ découvrent que l'anisole peut être métallée sélectivement en position *ortho* du groupement méthoxy par action de *n*-BuLi dans l'éther (Schéma 6).

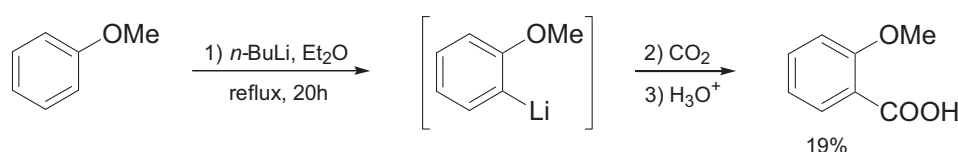


Schéma 6 : L'*ortho*-métallation de l'anisole.

De cette réaction naît le principe aujourd'hui très célèbre de l'*ortho*-métallation. Ce phénomène également appelé "Directed Ortho Metalation" (DOM), consiste en la métallation par une base forte (généralement un organolithien) sur la position *ortho* d'un groupement directeur (GD). Comme le groupement méthoxy de l'anisole, le GD contient un hétéroatome ou un groupement d'atomes complexants et possède une capacité à tolérer les bases fortes pour que la DOM soit efficace. De nombreuses revues traitant de ce phénomène sont disponibles dans la littérature,¹⁵ en particulier celles de Snieckus. Quelques exemples de groupements directeurs sont donnés dans le tableau 3 ci dessous.

Tableau 3 : Quelques exemples de groupements directeurs (GD).

-OCOC(C ₂ H ₅) ₂			
-CON(C ₂ H ₅) ₂	-SO ₂ C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-CF ₃
-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₂ OCH ₃	-COOLi

¹³ Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.

¹⁴ Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73B*, 1197-1218.

¹⁵ Par exemple : a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React. (N. Y.)* **1979**, *26*, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. c) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187-304. d) Mortier, J.; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC Chim.* **1998**, *1*, 465-478. e) Hartung, C. G.; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.

L'*ortho*-métallation est généralement expliquée par un phénomène initial appelé CIPE (Complex Induce Proximity Effect).¹⁶ La complexation de la base lithiée par l'hétéroatome du groupement directeur est à l'origine de deux phénomènes capitaux : d'une part elle induit une proximité entre la base et l'atome d'hydrogène en position *ortho* du substrat ce qui facilite l'échange, d'autre part elle augmente l'acidité de cet atome d'hydrogène, car l'hétéroatome partage ses électrons avec le métal (Schéma 7).

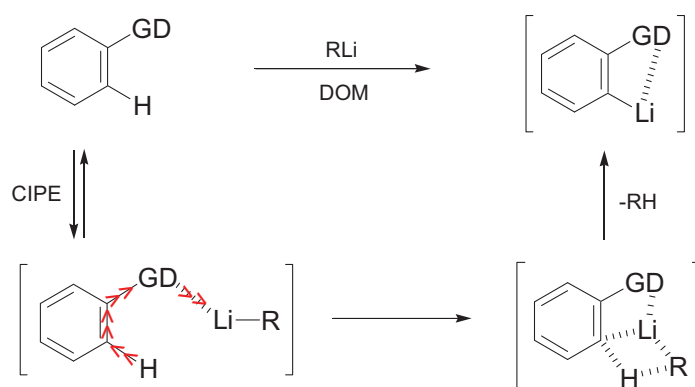


Schéma 7 : Représentation de la DOM.

Il est difficile de déterminer ce qui engendre réellement la métallation, à savoir la proximité de la base, l'acidification de l'hydrogène ou bien un mélange des deux phénomènes. Des études de cas spécifiques dit "modèles extrêmes" ont été réalisées mais ne permettent pas de conclure définitivement car les résultats sont très dépendants des substrats étudiés. On admet actuellement que les effets inductifs sont plutôt rencontrés avec les halogènes, alors que l'effet CIP est prépondérant avec les hétéroatomes oxygénés, azotés...

On notera enfin que dans le cas d'une molécule portant plusieurs groupements potentiellement directeurs (GD), c'est généralement celui qui a le plus fort pouvoir directeur qui oriente la métallation : l'*ortho*-métallation peut donc être un phénomène hautement régiosélectif.

I-4-2) Activation des lithiens par les polyamines chélatantes (notion de bases activées).¹⁷

Au fil du temps et des substrats étudiés, les limites de la réactivité des dérivés du *n*-BuLi ont été atteintes. De nouveaux systèmes basiques activés ont dû être imaginés pour permettre des

¹⁶ Par exemple : a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356-363. b) Resek, J. E.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405-406. c) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

¹⁷ Langer, A. W. Jr. *Polyamine-chelated alkali metal compounds* **1974** American Chemical Society.

métallations nouvelles ou plus efficaces. Pour illustrer ce propos, il suffit de prendre l'exemple le plus simple du benzène qui, mis en présence de *n*-BuLi dans l'hexane, ne fournit qu'un rendement faible (moins de 1%) de phényllithium.¹⁸ La nécessité d'activer le *n*-BuLi était donc essentielle. Le ligand bidentate *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), sans doute le complexant le plus connu pour activer les isomères du BuLi,¹⁹ permet l'augmentation de la réactivité de la base par complexation de l'atome de lithium, ce qui permet dans le cas du benzène une métallation efficace (92%, Schéma 8).^{18b,20}

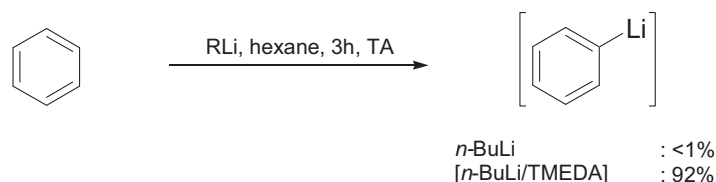


Schéma 8 : La métallation du benzène par *n*-BuLi et [*n*-BuLi/TMEDA].

Par la chélation du lithium, le degré d'agrégation du système diminue, ce qui implique une augmentation de la réactivité (dans l'hexane, *n*-BuLi est hexamérique alors que le complexe [*n*-BuLi/TMEDA] est dimérique) (Schéma 9).

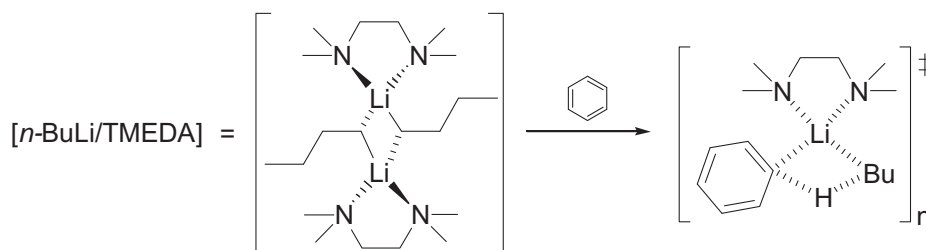


Schéma 9 : La métallation par [*n*-BuLi/TMEDA].

D'autres activants du type diamines chélatantes ont été utilisés pour activer les dérivés du lithium, tels que le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane²¹ (DABCO) ou encore la spartéine (Figure 4).²² Cette dernière permet, en plus de l'activation du lithien, de former des complexes

¹⁸ a) Gilman, H.; Morton, J. W., Jr. *Org. React. (N. Y.)* **1954**, 258-304. b) Clayden, J. *Chem. Organolithium Compd.* **2004**, 1, 495-646.

¹⁹ Par exemple : a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454. b) Rennels, R. A.; Maliakal, A. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 421-422.

²⁰ Rausch, M. D.; Ciappenelli, D. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 127-136.

²¹ Par exemple : a) Eberhardt, G. G.; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2928-2932. b) Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5629-5630.

²² Par exemple : a) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P.; Paetow, M.; Ahrens, H.; Schwerdtfeger, J.; Sommerfeld, P.; Haller, J.; Guarnieri, W.; et al. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479-1486. b) Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 715-721. c) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3231-3239.

Historiquement, les amidures de lithium, en particulier LDA, ont été utilisés pour les réactions d'énolisation,²⁴ et depuis une trentaine d'années, ils sont également très largement mis en oeuvre pour la métallation des dérivés π -déficients hétéroaromatiques azotés tels que les diazines ou les pyridines.^{15c,25} Ces substrats effectivement très sensibles aux attaques nucléophiles ont ainsi pu être fonctionnalisés en utilisant les principes de l'*ortho*-métallation (Schéma 10).

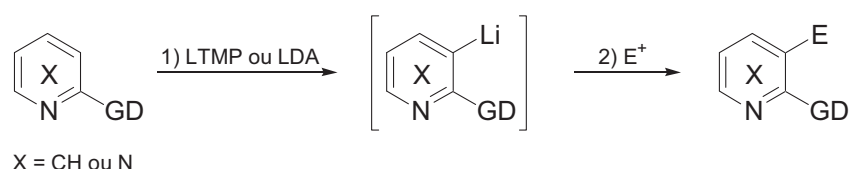


Schéma 10 : L'*ortho*-métallation des dérivés hétéroaromatiques π -déficients.

I-4-4) L'approche superbases.

I-4-4-1) Définition d'une superbases.

Afin de pouvoir moduler la réactivité des bases, de modifier leur rapport B/N, de faire varier leur sélectivité, un nouvel outil a été développé : la superbases. Contrairement à ce l'on pourrait penser intuitivement, une superbases n'est pas une base plus forte que les autres. Par définition, il s'agit d'un agrégat organométallique polaire mixte résultant de l'association de deux bases et dont les propriétés (basicité, nucléophilie) sont différentes de celles des deux bases constituantes isolées (Schéma 11).

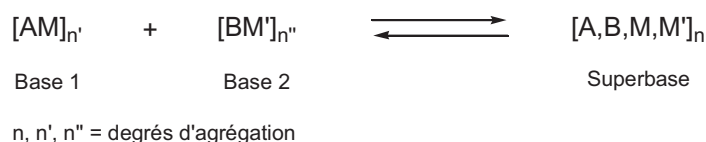


Schéma 11 : L'approche superbases.

I-4-4-2) Les différentes superbases.

Il existe deux catégories de superbases : les superbases unimétalliques et les superbases multimétalliques, en fonction du nombre de métaux différents qui composent le système. Les premières superbases ont été mises en évidence par Morton et coll. dans les années 1950. La déprotonation du *tert*-butylbenzène par des systèmes unimétalliques hautement réactifs de

²⁴ a) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055. b) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.

²⁵ Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059-4090.

type $[RNa/R'ONa]$ est alors décrite.²⁶ D'autres systèmes apparaissent ensuite dont le célèbre LiCKOR $[n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}]$ de Schlosser.²⁷ Il s'agit d'une superbase bimétallique associant le *n*-butyllithium et le *tert*-butylate de potassium. Schlosser a démontré que LiCKOR a des propriétés différentes de *n*-BuLi, de *t*-BuOK et même de BuK qui pourrait éventuellement être généré *in-situ*, justifiant ainsi que son système est bel et bien une superbase. A titre d'exemple, la métallation du benzène par $[n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}]$ est représentée ci-dessous (Schéma 12).

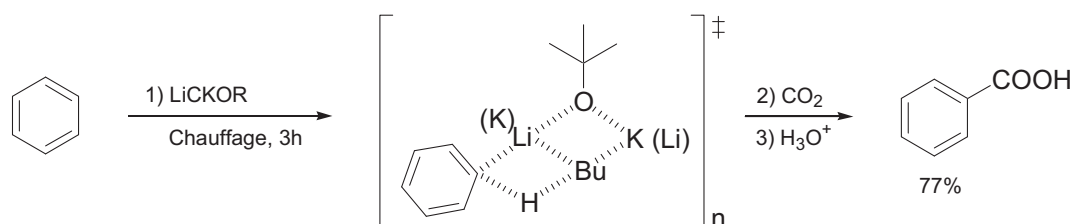


Schéma 12 : La métallation du benzène par LiCKOR.

Apparues simultanément au LiCKOR, mais ayant trouvé moins d'applications par la suite, on pourra également citer les superbases uni- ou bimétalliques $[RLi/R'OM]$ de Lochmann²⁸ ou les bases complexes $[NaNH_2/t\text{-BuONa}]$ de Caubère (Figure 6).²⁹

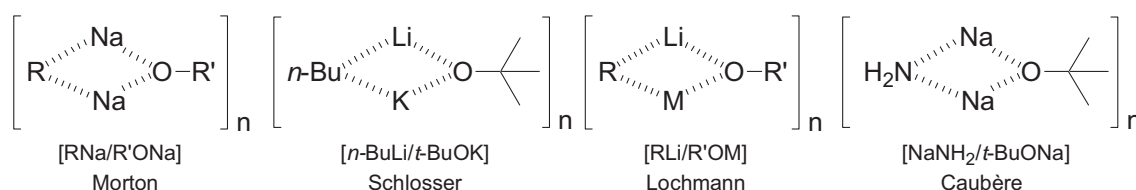


Figure 6 : Exemples de superbases mono- et bimétalliques.

Le caractère commun à l'ensemble de ces systèmes superbasiques est la dissymétrie obtenue par la présence de deux métaux ou d'un hétéroatome chargé au sein de l'agrégat postulé. Cette dissymétrie est invoquée pour expliquer l'activité accrue (ou moindre) de ces bases associées.

²⁶ Morton, A. A.; Claff, C. E. Jr.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428-439.

²⁷ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9-16. b) Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741-744.

²⁸ a) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Vodnansky, J.; Trekoval, J.; Lim, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2187-2195. b) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 257-262. c) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *376*, 1-6. d) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 281-288. e) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.

²⁹ a) Caubère, P.; Loubinoux, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3857-3861. b) Caubère, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234-2238.

Pour être complet dans cette description des superbases, il convient de signaler que les trois groupes (Schlosser, Lochmann, Caubère) et leurs "enfants" ont étudié (mais pas toujours publié) pratiquement toutes les associations possibles en faisant varier la nature et la structure de l'organométallique ou celles de l'espèce hétéroatomique. Seul le LiCKOR de Schlosser a connu et connaît encore un succès universel. Cependant, il faut admettre que le LiCKOR ne résout pas tous les problèmes de métallation, notamment en série hétéroaromatique. C'est pourquoi d'autres systèmes plus ou moins efficaces sont régulièrement décrits dans la littérature.

I-4-4-3) La superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] : une superbase activée.

D'après Lochmann, les superbases unimétalliques n'existent pas, car selon ses observations, l'association du *n*-BuLi avec n'importe quel alcoolate de lithium ne modifie pas sa réactivité.^{28e} Pourtant, en 1995, au sein du groupe Synthèse Organométallique et Réactivité, le système superbasiq[ue] [*n*-BuLi/LiDMAE] commence à être étudié.³⁰ Cette superbase unimétallique combinant le *n*-BuLi et le 2-(diméthylamino)éthanolate de lithium (LiDMAE), préparée dans un solvant apolaire (hexane, toluène), montre alors des propriétés surprenantes en ce qui concerne la métallation des dérivés de la pyridine, contredisant quelque peu les théories de Lochmann. Cette nouvelle superbase unimétallique correspond à un système "tout lithium" de Lochmann auquel est ajouté un activant chélatant (la partie amine de l'amino-alcool). On peut de façon simple considérer que cette base est la résultante d'une activation anionique et d'une activation par chélation. La structure associée a pu être démontrée par RMN et le degré d'agrégation a été estimé à 4.³¹ La représentation schématique de cette superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] est donnée sur le schéma 13 suivant.

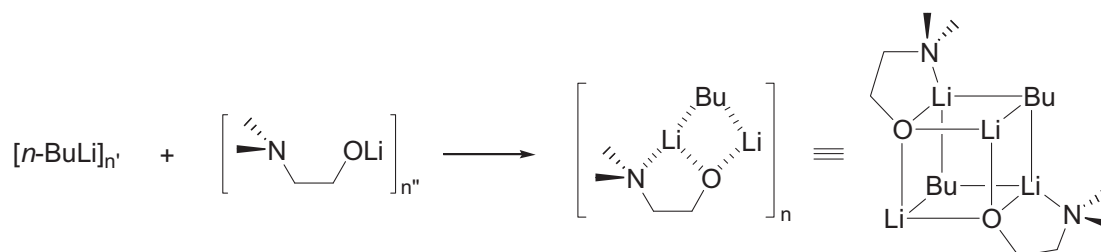


Schéma 13 : La superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].

³⁰ a) Gros, P.; Fort, Y.; Quéguiner, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791-4794. b) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080.

³¹ Fort, Y. et coll. résultats non publiés **2000**.

Des travaux récents ont permis de montrer que l'agrégat superbasiq[ue] [2:2] possède une basicité supérieure à un agrégat $[n\text{-BuLi}]_4$.³² La gêne stérique de cet agrégat est également supérieure, ce qui permet d'interpréter la nucléophilie moins importante observée dans des réactions de métallation de dérivés pyridiniques (l'addition de type Chichibabin du $n\text{-BuLi}$ sur la pyridine n'est, en général, pas observée).

De plus, la sélectivité de cette superbase est elle aussi différente de celle des systèmes classiques. En effet, par la formation d'un agrégat lithié spécifique formé avec l'azote pyridinique, la base $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ permet la lithiation en position α de l'atome d'azote et ce, même si un groupement *ortho*-directeur est présent sur la pyridine, allant ainsi à l'encontre des principes de l'*ortho*-métallation (Schéma 14).^{1,4a,30,33} Notons enfin que ce comportement n'est observé qu'en milieu apolaire (hexane, toluène), dans lequel la formation d'agrégats est favorisée. Il a été montré que l'addition d'un solvant moyennement polaire tel que le THF détruit (au moins partiellement) ces agrégats et engendre la formation d'espèces nucléophiles.^{30b}

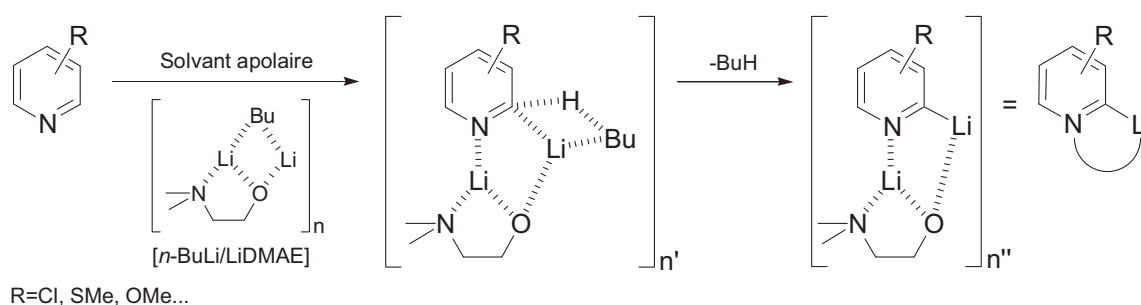


Schéma 14 : L'agrégat lithié formé par les dérivés de la pyridine et la superbase $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.

Dans la suite de ce manuscrit et par opposition avec l'*ortho*-métallation (DOM), nous appellerons la lithiation sur la position α de l'atome d'azote pyridinique : métallation pyridino-dirigée ou "Pyridino Directed Metalation" (PDM, Figure 7). Pour des commodités d'écriture, l'agrégat formé entre la superbase $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ et les dérivés de la pyridine sera représenté de manière simplifiée comme illustré dans le schéma 14.

³² Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9393-9402.

³³ Comoy, C.; Pétrignet, J.; Banaszak, E.; Chartoire, A.; Fort, Y. *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 50-56.

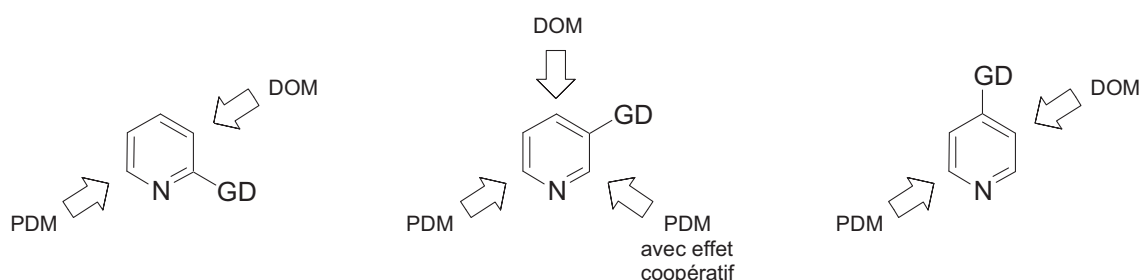


Figure 7 : Les métallations *ortho*- et pyridino-dirigées des dérivés de la pyridine.

I-5) La métallation des dérivés de la pyridine.

I-5-1) Introduction.

Parmi les différentes classes d'hétérocycles, les pyridines représentent l'une des plus intéressantes. Elles sont notamment présentes dans les structures de nombreux pharmacophores, ligands de complexes organométalliques, ou unités de base de matériaux moléculaires... La chimie des pyridines apparaît ainsi très développée dans la littérature et parmi les différentes méthodes de fonctionnalisation de celles-ci, les réactions de métallation par les organolithiens apparaissent comme l'une des méthodes les plus efficaces.^{1,15c,25,34} Dans cette partie nous développons la réactivité de quelques composés de la pyridine vis-à-vis des bases et superbases lithiées usuelles.

I-5-2) Réactivité des pyridines vis-à-vis des alkylolithiens.

Ziegler a montré dans les années 1930 que les alkylolithiens s'additionnent sur la pyridine électrophile pour conduire à la formation des 2-alkyl-1,2-dihydropyridines (selon un processus de type Chichibabin).^{9,35} En absence d'électrophile, c'est le dérivé pyridinique résultant d'une oxydation spontanée qui est classiquement isolé (Schéma 15). L'addition peut être suivie dans quelques cas par le piégeage électrophile du lithien en position 5, et les pyridines 2,5-disubstituées sont alors obtenues (après oxydation).³⁶ Bien que les 2,5-dihydropyridines³⁷ soient connues pour ne pas être stables, ces intermédiaires ont été isolés et caractérisés dans quelques exemples de la littérature.³⁸

³⁴ Par exemple : Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161-1172.

³⁵ Thomas, E. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2184-2191.

³⁶ Par exemple : a) Giam, C.-S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 478. b) Levine, R.; Kadunce, W. M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 921-922. c) Finch, N.; Gemenden, C. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 569-574.

³⁷ Francis, R. F.; Crews, C. D.; Scott, B. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3227-3230.

³⁸ Marsais, F.; Granger, P.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4494-4497.

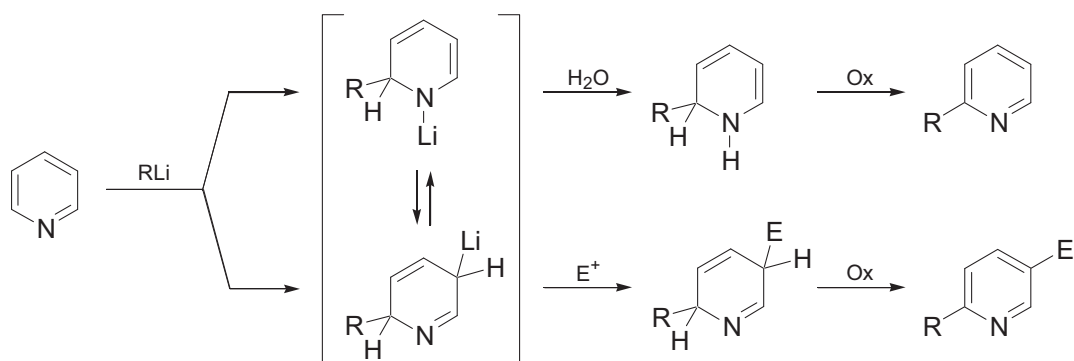
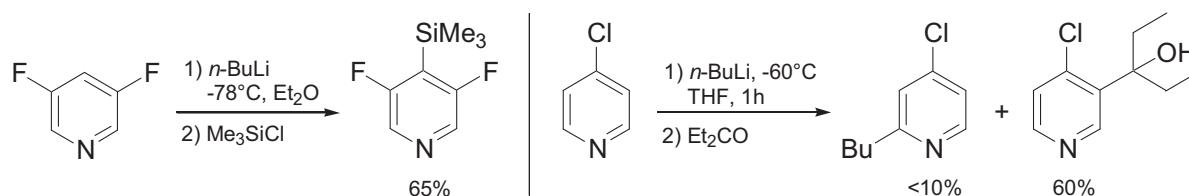


Schéma 15 : L'addition nucléophile des alkyllithiens sur la pyridine.

Compte tenu de ces résultats, la lithiation des dérivés de la pyridine par le *n*-BuLi apparaît difficile. Il existe néanmoins quelques exemples dans la littérature où la métallation peut être obtenue. C'est le cas notamment quand l'addition est bloquée par la présence de groupements sur les positions impliquées dans le processus.³⁹ Dans d'autres cas spécifiques, une compétition entre la lithiation et l'addition des alkyllithiens peut être observée.⁴⁰ Deux exemples illustrant ces propos sont développés dans le schéma 16 ci-dessous.

Schéma 16 : La métallation de quelques pyridines par *n*-BuLi.

Afin que la lithiation des dérivés de la pyridine soit efficacement mise en œuvre, l'utilisation d'une base modifiée est donc nécessaire.

I-5-3) Métallation par [*n*-BuLi/TMEDA].

Nous avons vu précédemment qu'une des façons de modifier la réactivité du *n*-BuLi est d'utiliser le complexant TMEDA. Appliqué à la chimie des pyridines, le système [*n*-BuLi/TMEDA] s'avère cependant relativement peu efficace. En effet, le rapport B/N du système se révèle être assez semblable à celui du *n*-BuLi, et la réaction d'addition nucléophile est très souvent observée. Ainsi, à titre d'exemple, Quéguiner et coll. ont montré que la formation du produit d'addition est largement majoritaire lors de la lithiation de la

³⁹ Chambers, R. D.; Hall, C. W.; Hutchinson, J.; Millar, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1705-1713.

⁴⁰ Marsais, F.; Trécourt, F.; Bréant, P.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 81-87.

2-chloropyridine par [*n*-BuLi/TMEDA] (Schéma 17).⁴¹ De façon surprenante, il est à noter que dans les conditions utilisées la substitution du chlore par un groupement butyle n'est pas observée (ou décrite).

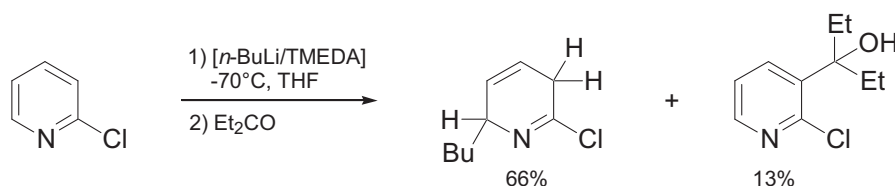


Schéma 17 : La métallation de la 2-chloropyridine par [*n*-BuLi/TMEDA].

D'autre part, cette équipe a également travaillé sur la métallation de la 3-chloropyridine par le même système basique. Les lithiens en position 2 et 4 sont formés majoritairement pour conduire à un mélange de dérivés silylés après piégeage électrophile par le chlorotriméthylsilane (TMSCl). Le produit d'addition en position 2 est aussi isolé avec un rendement faible de 20% (Schéma 18).⁴²

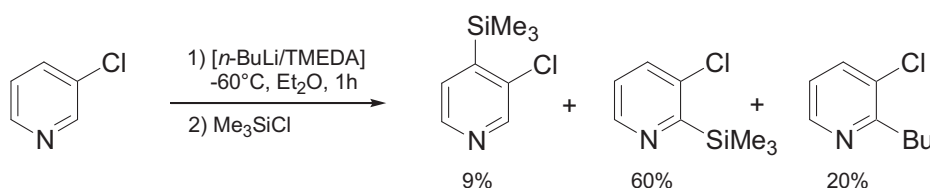


Schéma 18 : La métallation de la 3-chloropyridine par [*n*-BuLi/TMEDA].

I-5-4) Métallation par les amidures de lithium.

Comme nous l'avons vu précédemment, les amidures de lithium encombrés sont des bases lithiées de choix pour la métallation des dérivés de la pyridine en raison de leur caractère non-nucléophile. Leur basicité inférieure à celle du *n*-BuLi nécessite cependant qu'un groupement directeur (et/ou activant) soit présent sur le substrat pour permettre, après *ortho*-lithiation, l'accès à des composés régiosélectivement fonctionnalisés. Plusieurs revues^{15c,25,34} sont disponibles dans la littérature et répertorient une grande partie des séquences de fonctionnalisation effectuées à l'aide de LDA ou encore LTMP, c'est pourquoi nous ne traitons ici que de quelques exemples choisis.

⁴¹ Trécourt, F.; Marsais, F.; Güngör, T.; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.

⁴² Marsais, F.; Bréant, P.; Ginguene, A.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 216, 139-147.

Gribble et Saulnier ont décrit que l'utilisation de LDA sur les chloropyridines permet la lithiation sélective en position *ortho* de l'atome de chlore. Après piégeage des lithiens par TMSCl, les composés difonctionnalisés sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 19).⁴³

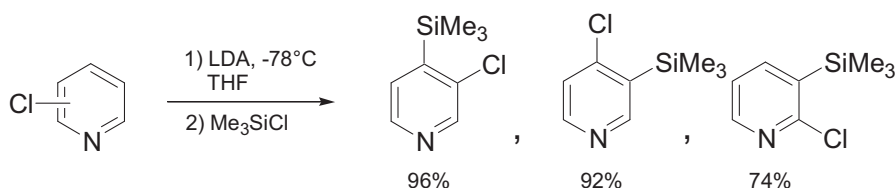


Schéma 19 : La métallation des chloropyridines par LDA.

On notera que là encore, aucune réaction de substitution nucléophile du chlore n'est observée dans les conditions utilisées (et ce, quelle que soit la position de l'halogène sur le cycle pyridinique).

L'un des inconvénients majeurs de LDA résulte dans l'équilibre qui est créé entre la lithiation du substrat et la déprotonation de la di-*iso*-propylamine libérée après métallation. Pour que la réaction de lithiation soit déplacée vers la formation du produit de piégeage, il faut alors que l'électrophile soit compatible avec la base, ce qui limite grandement la séquence. Dans l'exemple qui suit, la 2-méthoxy-3-triméthylsilylpyridine est obtenue avec un bon rendement de 83% en raison de la compatibilité de l'électrophile vis-à-vis de LDA (Schéma 20).⁴⁴ Avec des électrophiles non compatibles (par exemple DCl/D₂O), le rendement est inférieur à 5%.

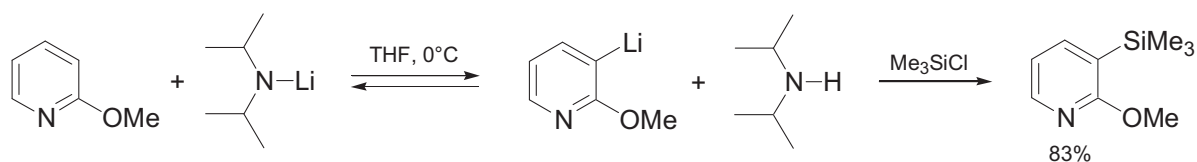


Schéma 20 : La métallation de la 2-méthoxypyridine par LDA : un processus équilibré.

Après quelques essais positifs avec MeLi et DIA en quantité catalytique,⁴⁵ ce problème a pu être définitivement écarté avec l'utilisation de LTMP. Celui-ci étant plus basique, il ne conduit pas à une déprotonation équilibrée. Un exemple de déprotonation de la 2-cyanopyridine par le LTMP est représenté ci-dessous (Schéma 21).⁴⁶

⁴³ Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4137-4140.

⁴⁴ Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 773-776.

⁴⁵ Trécourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1367-1371.

⁴⁶ Cailly, T.; Fabis, F.; Lemaître, S.; Bouillon, A.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 46, 135-137.

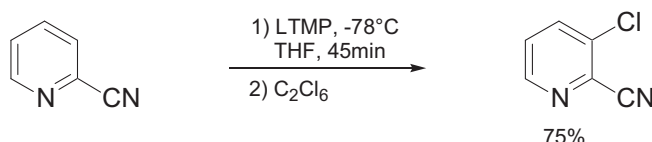
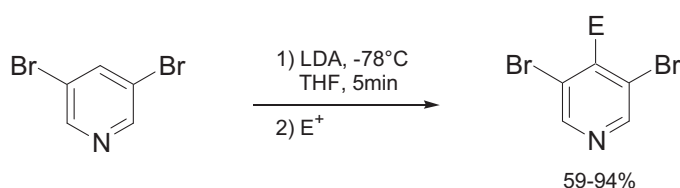


Schéma 21 : La méallation de la 2-cyanopyridine par LTMP.

Pour finir, évoquons un avantage certain des amidures de lithium qui est l'*ortho*-méallation des composés bromés. En effet, contrairement à la plupart des dérivés lithiés, LDA et LTMP ne conduisent pas à la réaction d'échange Br/Li (Schéma 22).⁴⁷ Le contrôle de cette réaction reste cependant parfois délicat, car dans un certain nombre de cas une "danse" de l'halogène peut être observée conduisant à des composés diversement substitués.

Schéma 22 : L'*ortho*-méallation de la 3,5-dibromopyridine par LDA.

I-5-5) Méallation indirecte des pyridines.

Plusieurs auteurs ont montré que la méallation indirecte de la pyridine pouvait être obtenue après formation, par exemple, d'un *N*-oxyde de pyridinium⁴⁸ ou d'un complexe avec BF₃.⁴⁹ Cette fonctionnalisation préalable permet d'obtenir une méallation en α de l'atome d'azote. On note simplement ici que ces procédés, aussi efficaces soient-ils, nécessitent deux étapes supplémentaires de fonctionnalisation et de déprotection (Schéma 23).

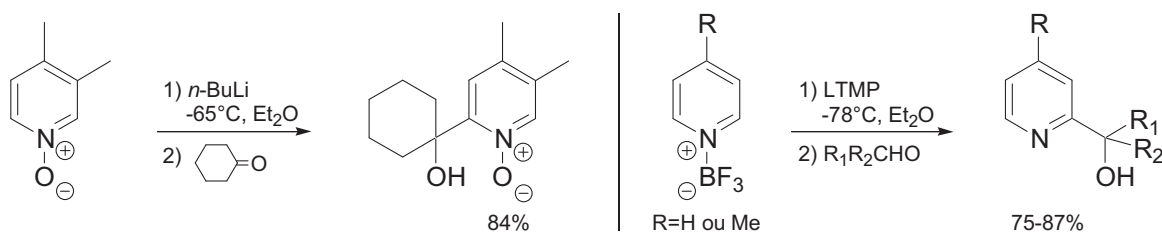


Schéma 23 : Méallation indirecte de pyridines.

I-5-6) Méallation par les superbases LiCKOR et [*n*-BuLi/LiDMAE].

En 1994, Schlosser montre que l'utilisation de LiCKOR permet l'*ortho*-méallation sélective des 2- et 3-fluoropyridines. La méallation est réalisée à -75°C dans le THF pendant 3h et

⁴⁷ Gu, Y. G.; Bayburt, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2565-2568.

⁴⁸ a) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1690-1696.

⁴⁹ Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571.

l'intermédiaire lithié est ensuite piégé par le dioxyde de carbone pour conduire à la formation des acides pyridiniques attendus avec des rendements moyens (Schéma 24).⁵⁰

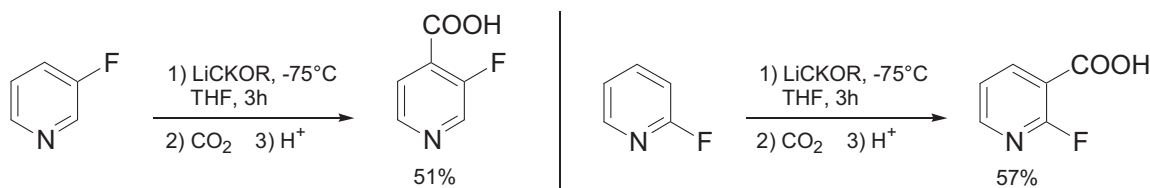


Schéma 24 : La métallation des 2- et 3-fluoropyridines par LiCKOR.

Le système [*n*-BuLi/LiDMAE] constitue quant à lui la superbasse la plus surprenante en ce qui concerne la métallation des dérivés pyridiniques. En effet, il permet la lithiation sélective sur la position α de l'atome d'azote même si un groupement directeur est présent sur la molécule, allant ainsi à l'encontre des principes de l'*ortho*-métallation (Schéma 25).^{1,4a,30,33}

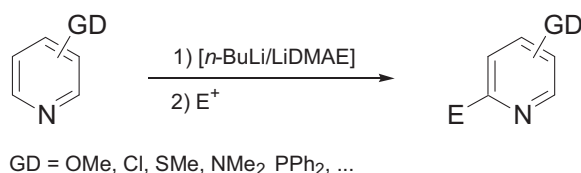


Schéma 25 : La métallation pyridino-dirigée.

Pour comprendre cette réactivité originale, l'équipe SOR a engagé des études mécanistiques sur des sondes deutériées. Celles-ci ont montré que la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] utilisée dans l'hexane permet une stabilisation du site primaire de métallation des pyridines (en α de l'azote pyridinique). Cette stabilisation ne peut être obtenue avec LDA et LTMP utilisés dans le THF, et c'est le lithien en position 3 qui est obtenu. Contrairement à ce qui était classiquement décrit dans la littérature, ces travaux ont ainsi montré que la position 3 (en *ortho* du GD) correspond au site secondaire de métallation (Schéma 26).⁵¹

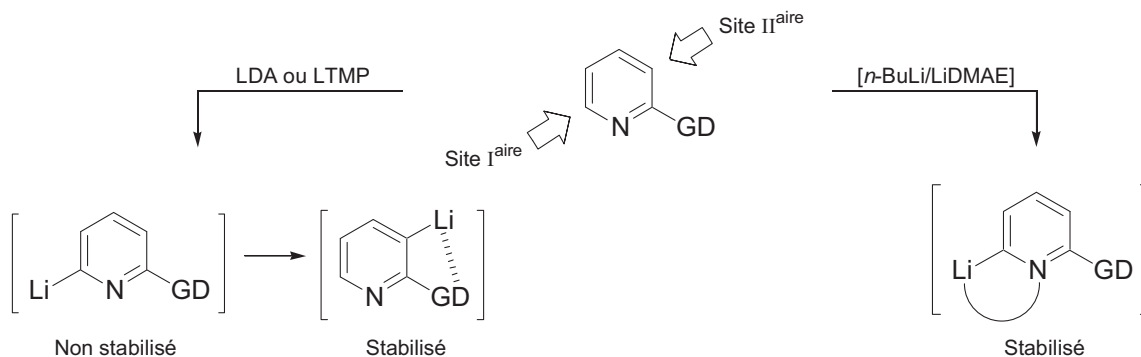


Schéma 26 : Sites primaires et secondaires de métallation des dérivés de la pyridine.

⁵⁰ Shi, G.-q.; Takagishi, S.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1129-1134.

⁵¹ a) Gros, P.; Choppin, S.; Mathieu, J.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234-237. b) Gros, P.; Choppin, S.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2243-2247.

I-6) Conclusion.

Le résumé précédent montre que la fonctionnalisation de la pyridine et de ses dérivés fonctionnels peut être considérée comme un problème globalement résolu. L'utilisation de conditions ou de systèmes spécifiques est nécessaire pour atteindre l'efficacité et les sélectivités désirées. Si les pyridines peuvent être considérées comme de bons modèles, la suite de ce manuscrit montrera que la fonctionnalisation de dérivés bicycliques fusionnés à noyau pyridine, tels que les furopyridines, représente encore un challenge, surtout si on choisit une méthode directe de métallation.

CHAPITRE II :

Les furopyridines : rappels bibliographiques

Chapitre II : Les furopyridines : rappels bibliographiques.

II-1) Introduction.

Parmi les nombreuses familles de molécules biologiquement actives, les bicycles aromatiques fusionnés tels que les indoles,⁵² les benzofuranes,⁵³ les chromanes⁵⁴ ou encore les quinoléines⁵⁵ sont de plus en plus fréquemment rencontrés dans les structures de composés d'intérêt pharmaceutique ayant une activité biologique. Quelques exemples récents sont donnés sur la figure 8 suivante.

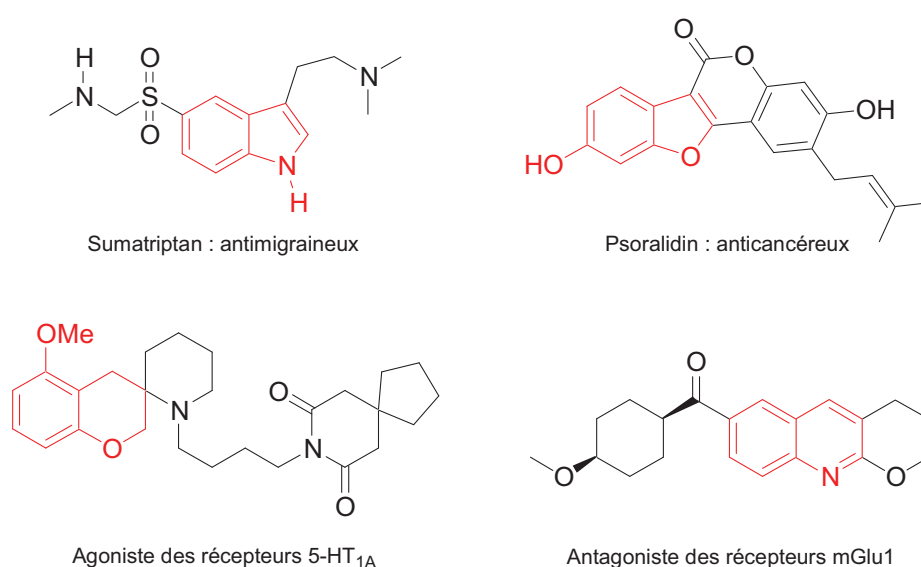


Figure 8 : Quelques exemples de bicycles fusionnés ayant une activité biologique.

Dans ce contexte général, les furopyridines ont attirées notre attention en tant qu'isostères pyridiniques de ces bicycles.

Combinant le noyau π -déficient de la pyridine et le noyau π -excédentaire du furane, une telle association permet d'envisager une réactivité unique. De plus, des publications relatent le

⁵² Par exemple : Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.

⁵³ Par exemple : Pahari, P.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2750-2754.

⁵⁴ Par exemple : a) Comoy, C.; Marot, C.; Podona, T.; Baudin, M.-L.; Morin-Allory, L.; Guillaumet, G.; Pfeiffer, B.; Caignard, D.-H.; Renard, P.; Rettori, M.-C.; Adam, G.; Guardiola-Lemaître, B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4285-4298. b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3931-3952.

⁵⁵ Par exemple : Mabire, D.; Coupa, S.; Adelinet, C.; Poncelet, A.; Simonnet, Y.; Venet, M.; Wouters, R.; Lesage, A. S. J.; Van Beijsterveldt, L.; Bischoff, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2134-2153.

potentiel pharmacologique de certains dérivés de la furopyridine, dont quelques exemples sont présentés dans la figure 9 ci-dessous.^{56,57,58}

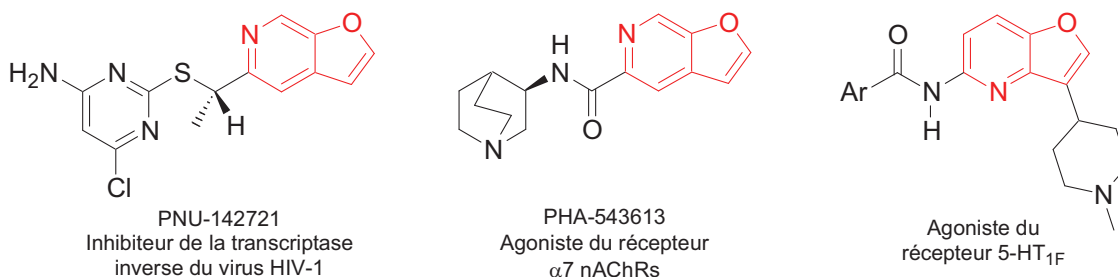


Figure 9 : Quelques exemples de furopyridines ayant une activité biologique.

Il existe six furopyridines isomères se différenciant les unes des autres par la position relative des deux hétéroatomes (Figure 10). Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à deux de ces isomères : les furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines.

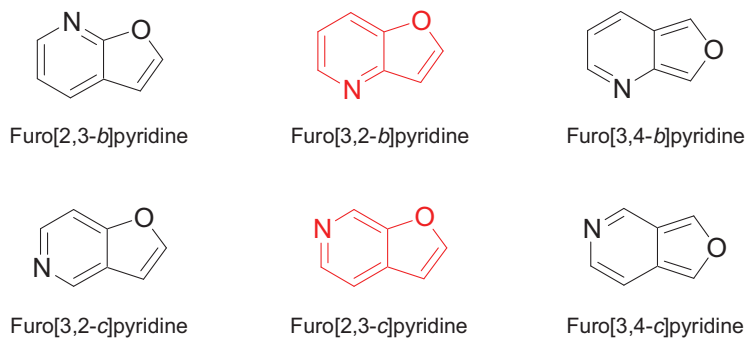


Figure 10 : Les six isomères de furopyridines.

Lorsque nous avons commencé notre étude, il n'existait pas encore de furopyridines commercialement disponibles, cependant, un certain nombre de voies d'accès à ces composés ont été décrites dans la littérature, et on peut distinguer deux types de stratégie :

- la formation de l'unité furopyridine non substituée.
- la synthèse de furopyridines déjà substituées sur différentes positions.

⁵⁶ a) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Seest, E. P.; Dolak, L. A.; Han, F.; Watt, W.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851-7859. b) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Kopta, L. A.; Olmsted, R. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Adams, W. J.; Seest, E. P.; Castle, T. M.; Dolak, L. A.; Keiser, B. J.; Yagi, Y.; Jeganathan, A.; Schlachter, S. T.; Murphy, M. J.; Cleek, G. J.; Nugent, R. A.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Han, F.; Watt, W.; White, W. L.; Poel, T.-J.; Thomas, R. C.; Voorman, R. L.; Stefanski, K. J.; Stehle, R. G.; Tarpley, W. G.; Morris, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1357-1360.

⁵⁷ Wishka, D. G.; Walker, D. P.; Yates, K. M.; Reitz, S. C.; Jia, S.; Myers, J. K.; Olson, K. L.; Jacobsen, E. J.; Wolfe, M. L.; Groppi, V. E.; Hanchar, A. J.; Thornburgh, B. A.; Cortes-Burgos, L. A.; Wong, E. H. F.; Staton, B. A.; Raub, T. J.; Higdon, N. R.; Wall, T. M.; Hurst, R. S.; Walters, R. R.; Hoffmann, W. E.; Hajos, M.; Franklin, S.; Carey, G.; Gold, L. H.; Cook, K. K.; Sands, S. B.; Zhao, S. X.; Soglia, J. R.; Kalgutkar, A. S.; Arneric, S. P.; Rogers, B. N. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4425-4436.

⁵⁸ Mathes, B. M.; Hudziak, K. J.; Schaus, J. M.; Xu, Y.-C.; Nelson, D. L.; Wainscott, D. B.; Nutter, S. E.; Gough, W. H.; Brancheck, T. A.; Zgombick, J. M.; Filla, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 167-170.

Pour chacune de ces stratégies, deux voies d'accès au squelette furopyridinique sont envisageables (Schéma 27) :

- par formation du cycle pyridinique.
- par formation du cycle furanique.

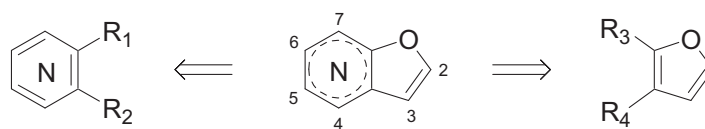


Schéma 27 : Deux stratégies de synthèse des furopyridines.

Depuis peu, plusieurs fournisseurs ont inclus la furo[3,2-*b*]pyridine dans leurs offres de vente. Il est à remarquer que cette commercialisation arrive très peu de temps seulement après que nous ayons développé et publié notre propre voie d'accès à ce composé. Notre séquence est décrite ultérieurement dans ce manuscrit.

La suite de ce chapitre est dédiée à l'inventaire des principales méthodes de synthèse des furo[3,2-*b*]- ou [2,3-*c*]pyridines et de leurs dérivés reportées dans la littérature.

II-2) Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines non substituées.

II-2-1) Synthèse de furopyridines non substituées par construction du cycle pyridinique.

Historiquement, en 1975, Gronowitz et coll. sont les premiers à synthétiser la furo[3,2-*b*]pyridine.⁵⁹ La séquence développée s'appuie sur une réaction de Friedländer comme réaction principale à partir du 3-amino-2-formylfurane. La synthèse est accomplie en 4 étapes et la furo[3,2-*b*]pyridine est obtenue avec un rendement global de 13% (Schéma 28).

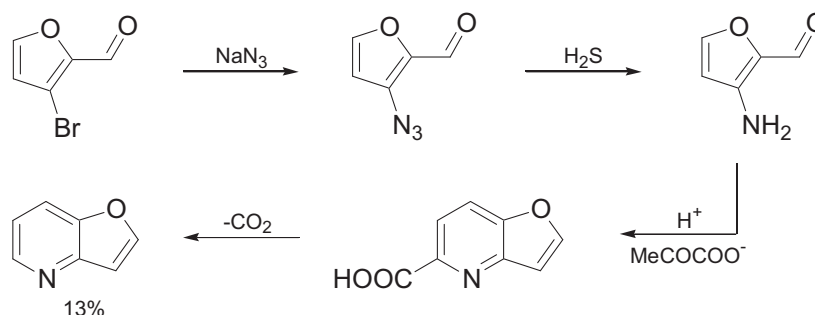
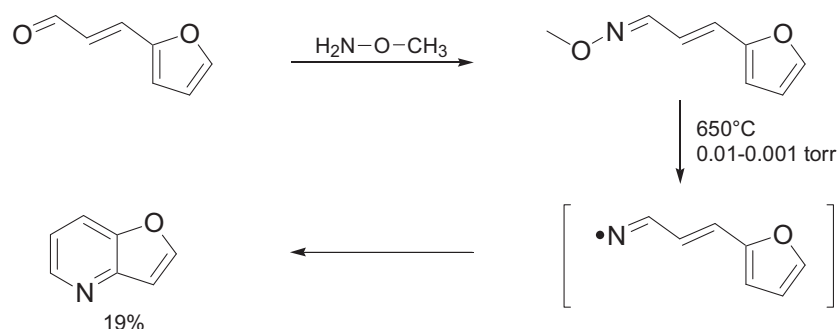


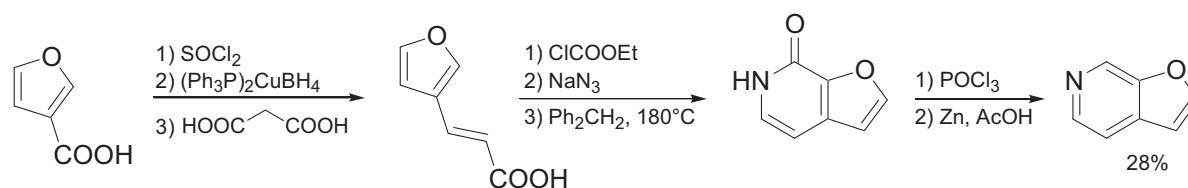
Schéma 28

⁵⁹ Gronowitz, S.; Westerlund, C.; Hörnfeldt, A. B. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1975**, B29, 233-238.

Par la suite, en 1981, Hickson et McNab proposent une synthèse de la furo[3,2-*b*]pyridine en partant du 3-(2-furyl)propenal.⁶⁰ Cette séquence fait intervenir une pyrolyse sous vide à 650°C comme étape clé, permettant la formation de la furopyridine cible en deux étapes avec un rendement global de 19%. La séquence apparaît alors rapide, néanmoins, la pyrolyse est mise en œuvre dans des conditions difficiles et la préparation d'un substrat non commercial est requise (Schéma 29).



Concernant la furo[2,3-*c*]pyridine, celle-ci est synthétisée pour la première fois par Shiotani et coll. en 1982.⁶¹ La séquence utilisée est une stratégie multi-étapes à partir de l'acide 3-furoïque qui s'inspire d'une méthode préalablement développée par Eloy et Deryckere pour la synthèse de la furo[3,2-*c*]pyridine.⁶² Celle-ci fait intervenir comme étape clé la formation de la furopyridone par cyclisation d'un dérivé isocyanate du furane. Après chloration, et réduction de la furopyridone, la furo[2,3-*c*]pyridine attendue est obtenue avec un rendement global de 28%. Il s'agit à notre connaissance de la seule voie de synthèse de la furo[2,3-*c*]pyridine par formation du cycle pyridinique dans la littérature (Schéma 30).



⁶⁰ Hickson, C. L.; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464-465.

⁶¹ Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1207-1209.

⁶² Eloy, F.; Deryckere, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 57-60.

II-2-2) Synthèse de furopyridines non substituées par construction du cycle furanique.

En 1986, Shiotani et Morita reportent une voie de synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines à partir d'un dérivé de la pyridine.⁶³ La séquence fait intervenir comme réaction principale une condensation de Dieckmann, suivie d'une décarboxylation. Les furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines sont ainsi formées avec des rendements globaux de 60% et 28% respectivement, pour cinq étapes de synthèse (Schéma 31). Il est à noter qu'une séquence similaire permet la synthèse des dérivés méthylés en position 2 et 3.

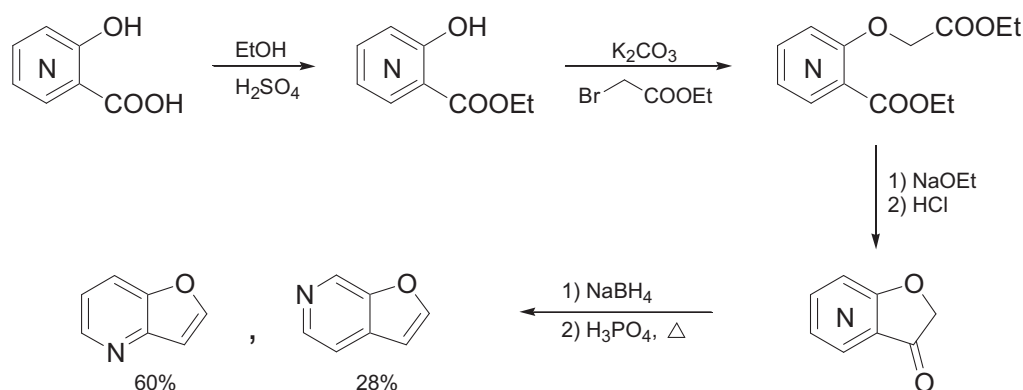


Schéma 31

II-3) Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines substituées.

Il existe de nombreuses stratégies dans la littérature pour synthétiser les furopyridines substituées. Dans cette partie, nous détaillons les différentes voies permettant l'obtention des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines. Dans un premier temps, nous aborderons les synthèses par formation du cycle furanique, puis celles mettant en jeu la formation du cycle pyridinique.

II-3-1) Synthèse de furopyridines substituées par formation du cycle furanique.

Les réactions de synthèse par formation du furane sont de loin les plus nombreuses dans la littérature, c'est pourquoi nous les avons classées en trois catégories :

- cyclisation par attaque nucléophile de l'oxygène sur un groupement acétylénique,
- cyclisation par couplage de Heck,
- autres types de cyclisation.

⁶³ a) Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 665-668. b) Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 549-552.

II-3-1-1) Cyclisation par attaque nucléophile de l'oxygène sur un groupement acétylénique.

Cette séquence constitue la méthode la plus souvent rencontrée dans la littérature (Schéma 32), néanmoins deux variations de cette séquence peuvent être mises en avant :

- une procédure "one-pot" qui combine l'introduction d'un motif alcynyle et la cyclisation spontanée en cycle furane. Dans ce cas le dérivé intermédiaire acétylénique n'est pas isolé.
- une séquence alternative où les auteurs préparent et isolent l'alcynylpyridine. La cyclisation est ensuite réalisée dans une deuxième étape qui nécessite l'activation de la triple liaison ou la déprotection de la fonction hydroxyle.

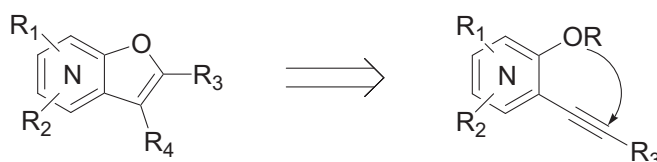


Schéma 32 : La cyclisation par attaque nucléophile de l'atome d'oxygène sur un groupement acétylénique.

II-3-1-1-1) Procédure "one-pot" par cyclisation spontanée.

En 1968, Mladenovic et Castro sont les premiers à synthétiser des furo[3,2-*b*]pyridines substituées en position 2.⁶⁴ Ils montrent alors que les 2-alcynyl-3-pyridinols obtenus par addition d'un alcynure de cuivre sur la 2-iodo-3-hydroxypyridine à 100°C ne sont pas stables et cyclisent spontanément en furopyridines. Les groupements introduits sur la position 2 sont principalement des motifs alkyles (Schéma 33).

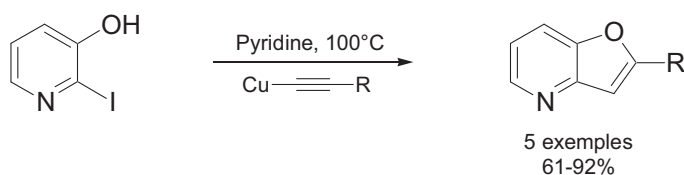


Schéma 33

Une vingtaine d'années plus tard, le groupe d'Arcadi reprend les résultats de Castro et utilise pour la première fois la réaction de Sonogashira pour un accès direct aux furo[3,2-*b*]pyridines 2-substituées.⁶⁵ La réaction est alors réalisée dans des conditions plus douces (température ambiante (TA) ou 60°C) en présence d'un système catalytique en palladium et en cuivre (Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ et CuI) et d'un alcynure dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) en présence

⁶⁴ Mladenovic, S.; Castro, C. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 227-230.

⁶⁵ Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749-751.

de pipéridine. Dans ces travaux, les groupements introduits sur la position 2 incluent des fonctions alcools et éthers (Schéma 34).

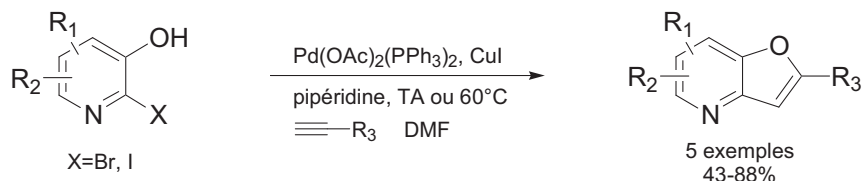


Schéma 34

Quelques années plus tard, en 1992, Torii et coll. développent un accès similaire à la méthode décrite par Arcadi, par utilisation du système Pd/Cu catalytique.⁶⁶ La publication est largement dédiée à la synthèse de benzo[*b*]furanes, mais deux exemples de furo[3,2-*b*]pyridines y sont également décrits (Schéma 35).

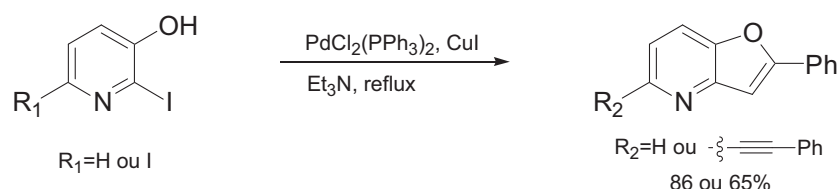


Schéma 35

En 2005, Sorensen et Pombo-Villar expérimentent une méthodologie de couplage pallado-catalysée de type Sonogashira sans cuivre, à partir de dérivés acétyléniques silylés et de pyridines halogénés.⁶⁷ La réaction a lieu sous irradiation micro-onde, en présence de chlorure de tétra-*n*-butyle ammonium dans le DMF. La synthèse de la 2-phénylfuro[3,2-*b*]pyridine est alors décrite avec un rendement modeste de 33%. Le point essentiel de ce travail est probablement que la cyclisation en furopyridine est observée en absence de cuivre (Schéma 36).

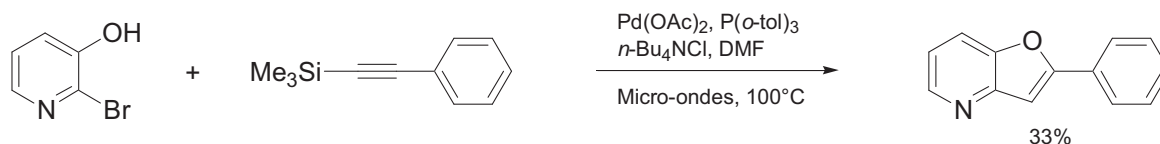


Schéma 36

II-3-1-1-2) Procédure alternative en deux étapes nécessitant une activation.

Alors qu'ils travaillent sur la synthèse de furo[2,3-*b*]pyridines fonctionnalisés, Houpis et coll. démontrent en 1994 que les 3-alcynylpyridin-2-ones nécessitent une activation pour cycliser

⁶⁶ Torii, S.; Xu, L. H.; Okumoto, H. *Synlett* **1992**, 515-516.

⁶⁷ Sorensen, U. S.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2697-2703.

en furopyridines.⁶⁸ La formation du furane est alors activée par 5% de CuI dans un mélange EtOH-Et₃N à 75°C en présence de K₂CO₃ (Schéma 37).

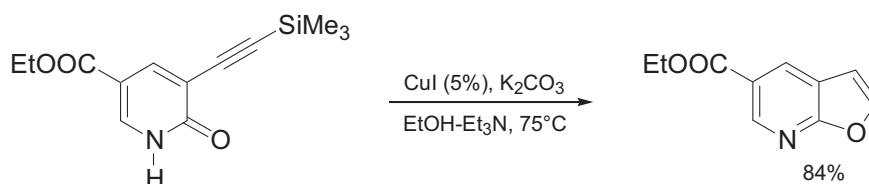


Schéma 37

Le constat est le même concernant les 4-alcynyl-3-pyridinols : contrairement aux 2-alcynyl-3-pyridinols, ceux-ci sont stables et ne cyclisent pas spontanément en furo[2,3-*c*]pyridines. La formation du cycle furane nécessite de ce fait d'une activation obtenue en présence de cuivre.

En 1998, Morris et coll. appliquent cette méthodologie développée par Houpis pour réaliser la synthèse de deux dérivés de la furo[2,3-*c*]pyridine.^{56a} Dans un premier temps, les 4-alcynyl-3-pyridinols sont préparés par couplage de Sonogashira, puis ils sont ensuite cyclisés en présence de cuivre avec déprotection simultanée du motif silylé. Il est à noter que ces dérivés ont la particularité de présenter une activité biologique potentielle vis-à-vis du virus HIV-1 (Schéma 38).

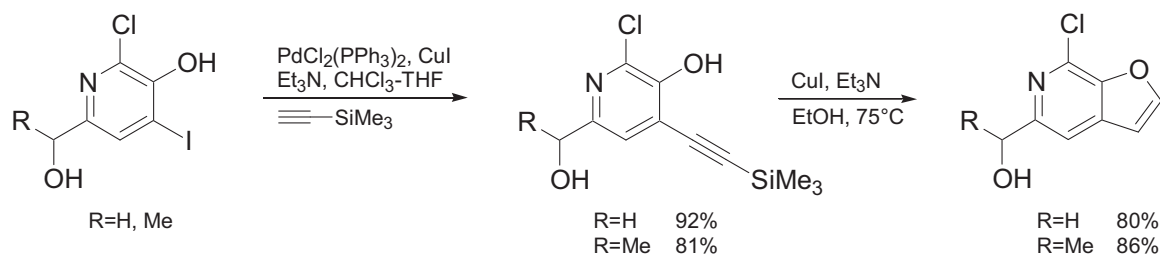


Schéma 38

En 2002, Arcadi et coll. proposent une nouvelle voie d'accès à des furo[3,2-*b*]pyridines fonctionnalisées en position 2 par couplage de Sonogashira à partir du 2-éthynyl-3-pyridinol.⁶⁹ Les groupements introduits en position 2 sont principalement des dérivés aromatiques et les furopyridines sont obtenues avec des rendements de 45% à 84% (Schéma 39).

⁶⁸ Houpis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9355-9358.

⁶⁹ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2002**, 453-457.

On peut noter que le 2-éthynyl-3-pyridinol est préparé à partir de la 3-acétoxy-2-(triméthylsilyléthynyl)pyridine par libération simultanée des fonctions acétyle et triméthylsilyle. Cette déprotection ayant lieu en absence de CuI et de base, le composé ne cyclise pas spontanément en furopyridine.

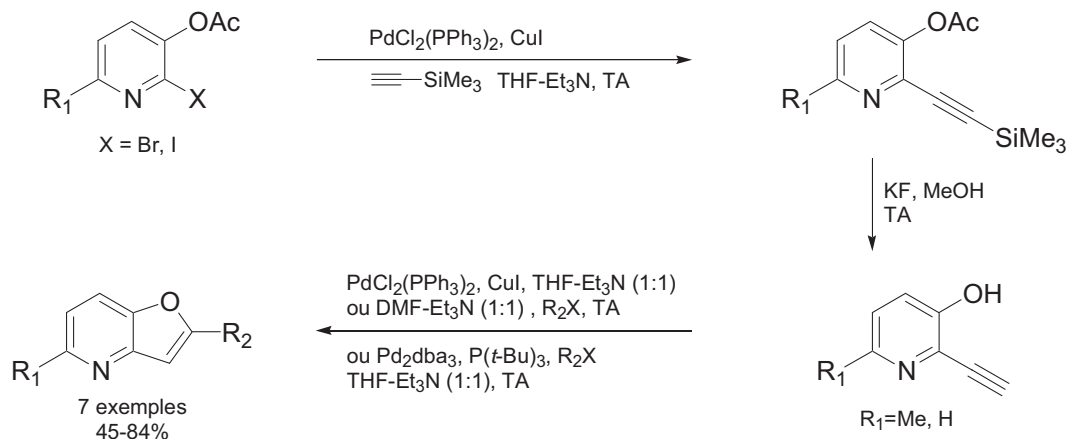


Schéma 39

Dans la continuité de leurs travaux, Arcadi et coll. présentent deux méthodes de cyclisation électrophile pour la synthèse de furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines 2,3-disubstituées, à partir d'*ortho*-acétoxy- ou d'*ortho*-benzyloxy-alcynylpyridines.⁷⁰ La cyclisation électrophile est une réaction bien connue sur les dérivés aromatiques qui a été largement utilisée pour la synthèse des benzofuranes,⁷¹ des indoles,⁷² et des benzothiophènes.⁷³ Elle consiste en une activation de la triple liaison par un dérivé électrophile, typiquement un halogène à caractère électropositif, induisant l'attaque nucléophile de l'hétéroatome sur la triple liaison pour la formation d'un hétérocycle. L'avantage d'une telle méthodologie est sans aucun doute l'introduction d'une fonctionnalité supplémentaire en position 3. Les conditions des deux séquences reportées par Arcadi sont représentées dans le schéma 40 ci-dessous.

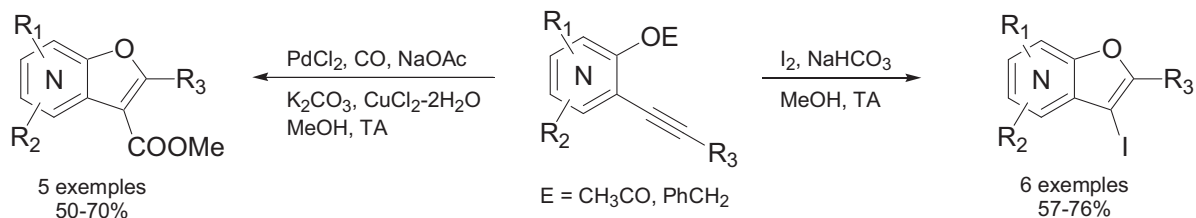


Schéma 40

⁷⁰ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409-2412.

⁷¹ Par exemple : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

⁷² Par exemple : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62-69.

⁷³ Par exemple : Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905-1909.

Par la suite, Alvarez et coll. développent en 2004 une synthèse de dérivés furo[3,2-*b*]pyridiniques sur support solide à partir de la 3-acétoxy-2-éthynylpyridine.⁷⁴ La cyclisation en furopyridine est dans ce cas induite par la déprotection du pyridinol en présence de carbonate de potassium et d'un éther couronne dans un mélange de DMF et d'eau à 60°C (Schéma 41).

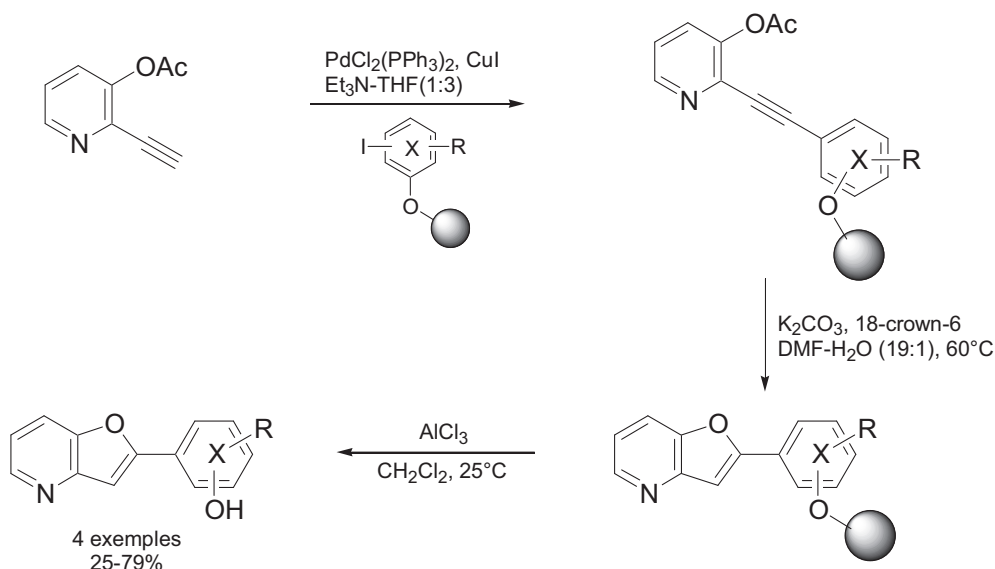


Schéma 41

En 2005, Yue et Larock proposent une nouvelle séquence de cyclisation électrophile pour la synthèse de benzofuranes.⁷¹ Ces derniers sont alors obtenus par utilisation de diiode dans le dichlorométhane à température ambiante. Bien que la publication soit principalement consacrée aux benzofuranes, un exemple de synthèse de la 3-iodo-5-méthyl-2-phénylfuro[3,2-*b*]pyridine est décrit avec un rendement de 67% (Schéma 42).

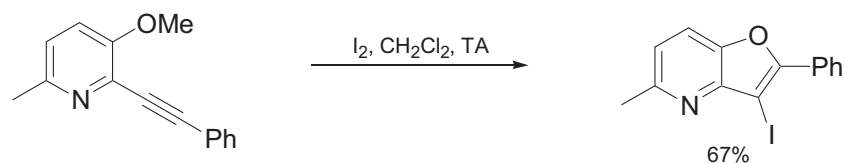


Schéma 42

En 2006, Buchwald et coll. étudient la réactivité des aromatiques halogénés en présence de KOH et d'un système catalytique en Pd dans un mélange d'eau et de dioxane à 100°C.⁷⁵ La méthode permet l'obtention de phénols, d'éthers aromatiques, de benzofuranes et là encore,

⁷⁴ Cironi, P.; Tulla-Puche, J.; Barany, G.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1405-1408.

⁷⁵ Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694-10695.

un exemple de furo[3,2-*b*]pyridine. La cyclisation est spontanément obtenue après l'introduction du groupement hydroxyle en position 3 de la pyridine (Schéma 43).

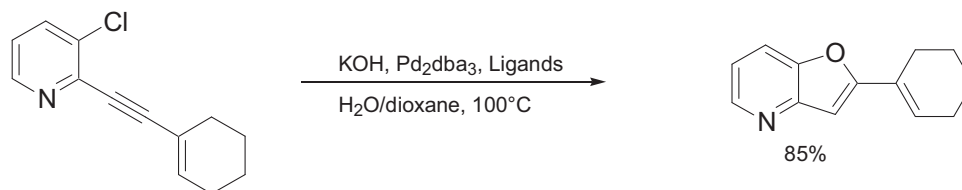


Schéma 43

En 2008, Reissig et coll. décrivent un accès à différents composés de la furo[2,3-*c*]pyridine.⁷⁶ La genèse des hétérocycles est obtenue après déprotection de motifs pyridinols par le tribromoborane (BBr₃) ou l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) à 0°C ou à température ambiante, suivie par la cyclisation en présence de carbonate de potassium (K₂CO₃) dans le DMF à 80°C. Cet article reporte également une stratégie de cyclisation électrophile avec ICl dans le dichloroéthane à 80°C (Schéma 44).

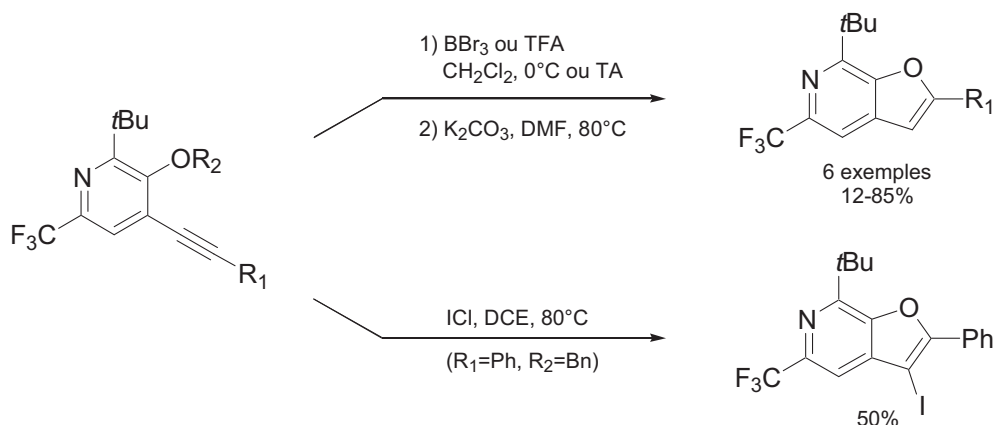


Schéma 44

II-3-1-2) Cyclisation par couplage de Heck.

Le couplage de Heck représente une bonne alternative pour la synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines fonctionnalisées, il permet notamment l'introduction d'un groupement en position 3. A notre connaissance, il en existe trois exemples dans la littérature.

Le premier exemple date de 1998 et reporte la synthèse du PNU-109886 par Morris et coll.^{56a} La cyclisation est accomplie par couplage de Heck en présence de Pd(OAc)₂, de formiate de sodium, de carbonate de sodium et de chlorure de tétra-*n*-butyle ammonium dans le DMF à

⁷⁶ Lechel, T.; Dash, J.; Brüdgam, I.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647-3655.

60°C. Le couplage conduit à la construction du cycle furane porteur d'un motif méthyle en position 3 avec un rendement faible (29%). Il s'agit ici d'un autre exemple de furo[2,3-*c*]pyridine ayant une activité potentielle sur le virus HIV-1 (Schéma 45).

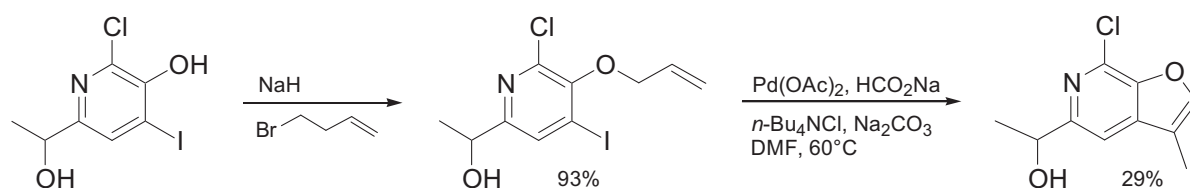


Schéma 45

En 2003, Mathes et Filla commencent à s'intéresser à la synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines par couplage de Heck.⁷⁷ Par une séquence utilisant des conditions similaires à celles précédemment développées par Morris, ils décrivent la synthèse de furo[3,2-*b*]pyridines 2,3,5-trisubstituées. On remarque cependant que l'accès au substrat nécessite trois étapes de synthèse et que les groupes introduits en position 2 sont principalement des groupes alkyles (Schéma 46).

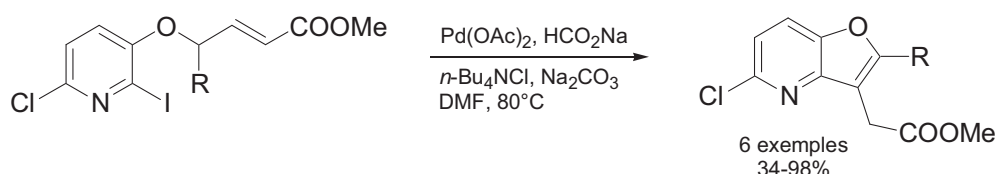


Schéma 46

Dans la continuité de leurs travaux en 2004, la même équipe met une nouvelle fois à profit la stratégie de Heck pour la formation de quelques furo[3,2-*b*]pyridines portant un groupe pipéridine en position 3.⁵⁸ Les composés préparés sont testés biologiquement et révèlent une activité en tant que ligands agonistes des récepteurs 5-HT_{1F} (Schéma 47).

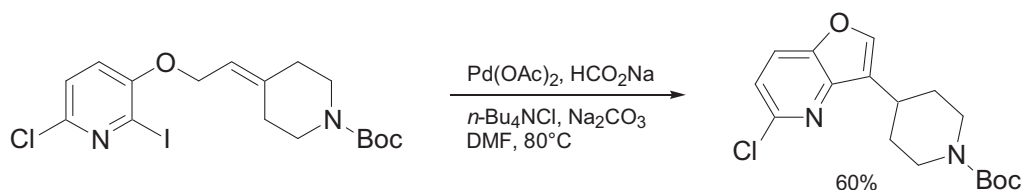


Schéma 47

⁷⁷ Mathes, B. M.; Filla, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 725-728.

II-3-1-3) Autres types de cyclisation.

Dans cette partie nous avons répertorié par ordre chronologique les différentes voies d'accès aux furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines par formation du cycle furanique qui font intervenir des stratégies variées.

En 1978, Weis reporte la synthèse de l'acide (5-méthylfuro[3,2-*b*]pyridin-2-yl)méthanoïque avec un rendement global de 24% pour cinq étapes de synthèse.⁷⁸ L'étape clé de la séquence est la formation du cycle furanique par la condensation de l'aldéhyde pyridinique avec le bromomalonate de diéthyle en présence de carbonate de potassium (Schéma 48).

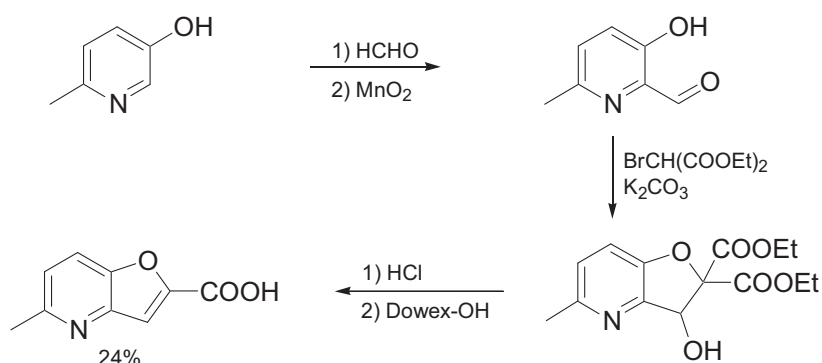


Schéma 48

La même année, Bruhn et coll. s'intéressent au réarrangement de Claisen de la 3-(prop-2-yn-1-yloxy)pyridine à 208°C dans le DMF.⁷⁹ La réaction conduit à un mélange de 2-méthylfuro[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines (Schéma 49).

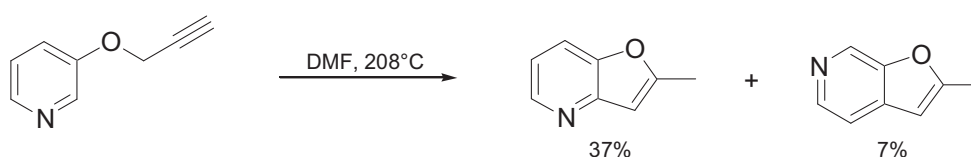


Schéma 49

Il faut ensuite attendre 20 ans pour que Kitamura et coll. développent une nouvelle synthèse par insertion C-H intramoléculaire de dérivés carbéniques générés par addition d'alcoolates de potassium sur des dérivés acétyléniques d'iode hypervalent.⁸⁰ Appliquée à la 3-hydroxypyridine, cette méthode conduit à un mélange de furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines (Schéma 50).

⁷⁸ Weis, C. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 29-30.

⁷⁹ Bruhn, J.; Zsindely, J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2542-2559.

⁸⁰ Kitamura, T.; Tsuda, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5375-5376.

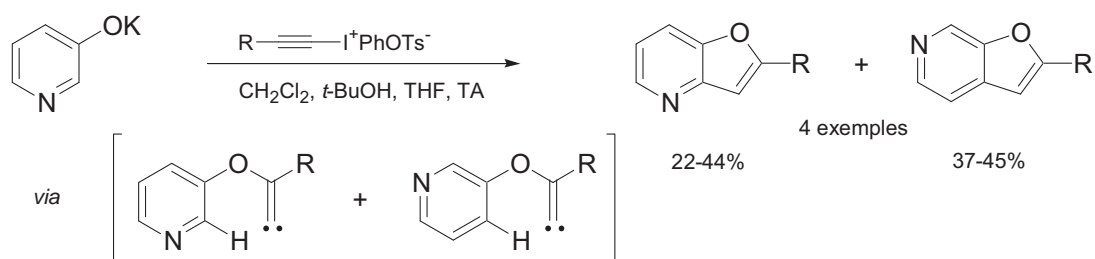


Schéma 50

Plus récemment, en 2002, Le Strat et Maddaluno utilisent une réaction d'échange iode/lithium pour la synthèse d'un dérivé de la furo[3,2-*b*]pyridine substitué en position 3 par un groupement vinylique activé.⁸¹ La cyclisation a lieu par attaque du carbanion lithié sur la triple liaison initialement présente sur le substrat pyridinique (Schéma 51). La formation de l'alcène de configuration *E* est alors majoritairement observée et le composé est, par la suite, utilisé comme diène dans une cycloaddition de Diels-Alder.⁸²

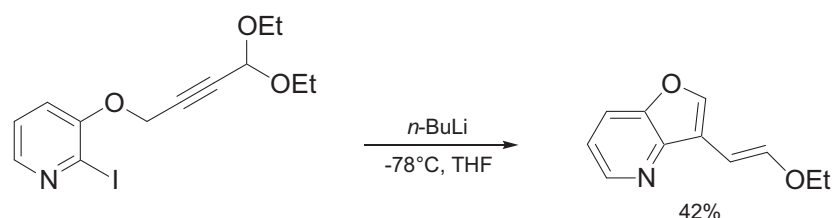


Schéma 51

En 2005, Chen et Dormer mettent au point une méthode de synthèse efficace de benzofuranes catalysée par CuI en présence de K₃PO₄ dans le DMF à 105°C.⁸³ Cette séquence appliquée à un dérivé de la 3-bromopyridine permet l'obtention de la 2-(*m*-bromophényl)furo[2,3-*c*]pyridine avec un rendement de 78%. D'après les auteurs, la cyclisation est accomplie par attaque de l'énolate sur l'intermédiaire cuivrique engendré en position 3 de la pyridine selon un mécanisme SRN₁ (Schéma 52).

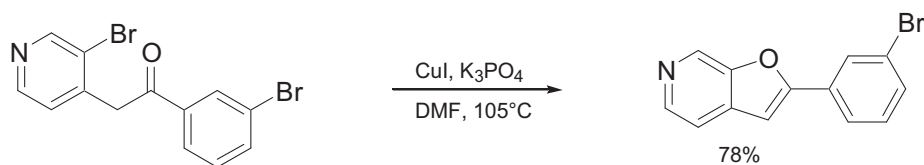


Schéma 52

⁸¹ Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2791-2793.

⁸² Le Strat, F.; Vallette, H.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296-5305.

⁸³ Chen, C.-y.; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6964-6967.

Rault et coll. développent en 2007 la synthèse de (3-aminofuropyridin-2-yl)méthanoates d'éthyle, via l'*ortho*-métallation régiosélective des cyanopyridines par LTMP.⁸⁴ La cyclisation en furopyridine est alors assurée par action du bromoacétate d'éthyle sur les cyano-hydroxypyridines en présence de K₂CO₃ sous irradiation microonde à 150°C dans l'éthanol. Les dérivés attendus sont alors obtenus en trois étapes avec des rendements globaux voisins de 30% (Schéma 53).

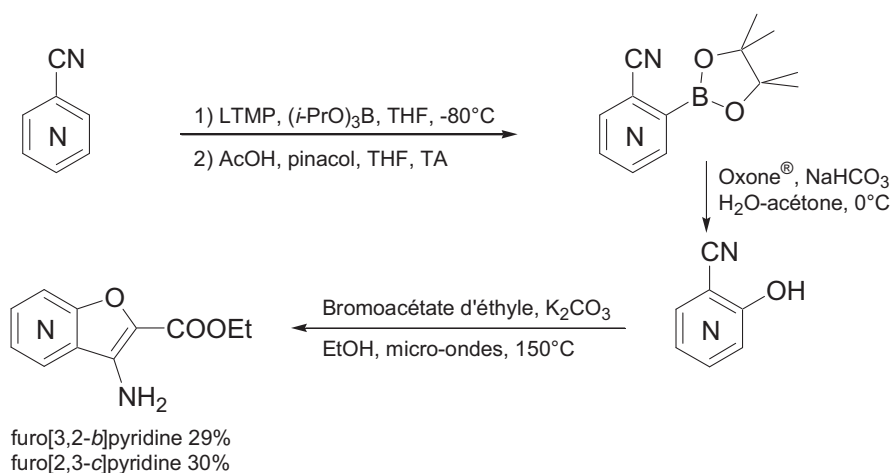


Schéma 53

II-3-2) Synthèse de furopyridines substituées par formation du cycle pyridinique.

Les réactions de formation du cycle pyridinique apparaissent beaucoup plus rares puisque nous n'avons pu relever que trois séquences dans la littérature.

En 1968, Hare et coll. sont les premiers à décrire la formation du squelette de la furo[2,3-*c*]pyridine.⁸⁵ La séquence développée comporte quatre étapes de synthèse pour un rendement global très médiocre de 1,6% (Schéma 54).

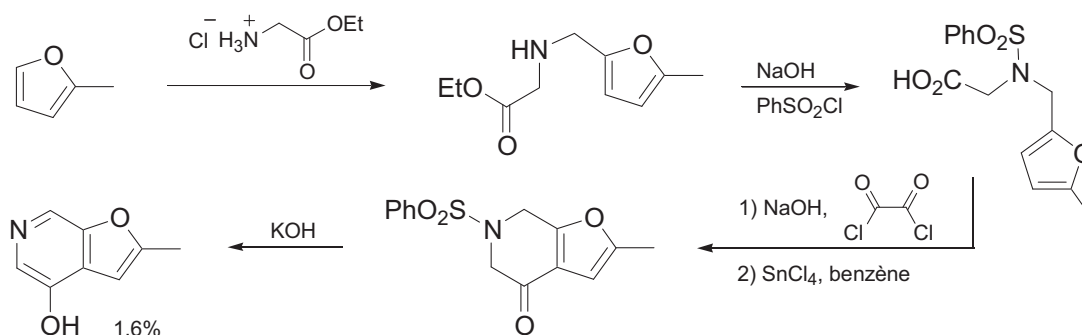


Schéma 54

⁸⁴ Cailly, T.; Lemaître, S.; Fabis, F.; Rault, S. *Synthesis* **2007**, 3247-3251.

⁸⁵ Mertes, M. P.; Borne, R. F.; Hare, L. E. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 133-137.

En 1999, Campos et coll. décrivent la synthèse de pyrrolo-, de thiéno- et de furopyridines par réaction de photocyclisation d'imines en milieu acide et sous irradiation ultraviolette.⁸⁶ La méthode permet l'obtention d'une paire de furo[3,2-*b*]pyridines avec de bas rendements (Schéma 55).

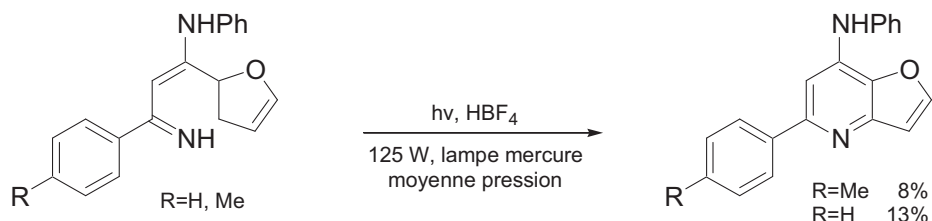


Schéma 55

Pour finir, Yamamoto et coll. décrivent en 2008 la synthèse de iodoquinoléines par construction du cycle pyridinique.⁸⁷ La stratégie proposée utilise une réaction de cyclisation électrophile d'azotures sur des alcynes benzéniques en présence d'iode et de NaHCO₃ dans le nitrométhane à 100°C. La séquence permet également la formation de dérivés iodés d'azaindoles, de thiéno-pyridines, et un exemple de furo[2,3-*c*]pyridine est également décrit (Schéma 56).

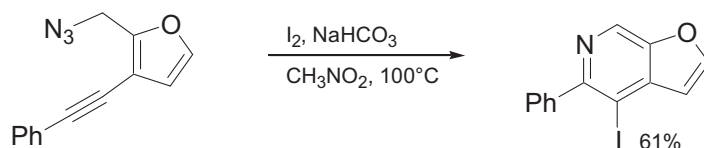


Schéma 56

II-4) Réactivité et fonctionnalisation des furopyridines.

A la lecture des publications qui traitent de la synthèse et de la réactivité des furopyridines, les noms qui reviennent le plus souvent sont certainement ceux de Shiotani et de Morita. En effet, de 1982 à 2002, ils ont publié une trentaine d'articles traitant de la réactivité des furopyridines. Les fonctionnalisations développées utilisent des réactions classiques de la chimie des hétérocycles : halogénations, nitrations, formylations, cyanations et synthèse de dérivés d'acides, de dérivés d'amines, réductions, oxydations, quelques exemples de lithiation... La fonctionnalisation est introduite sur le cycle furanique mais également sur le cycle pyridinique. En 1997, Shiotani condense une grande partie de ce travail dans une

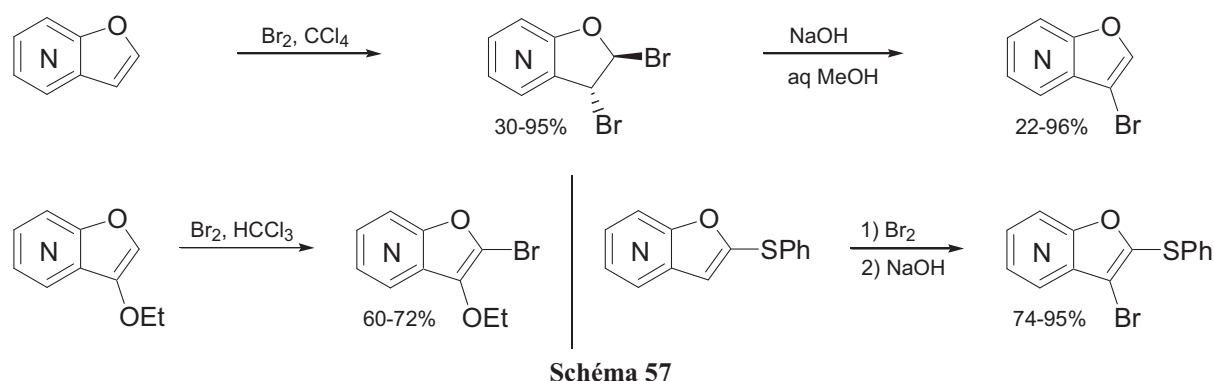
⁸⁶ Campos, P. J.; Anon, E.; Malo, M. C.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14079-14088.

⁸⁷ Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15720-15725.

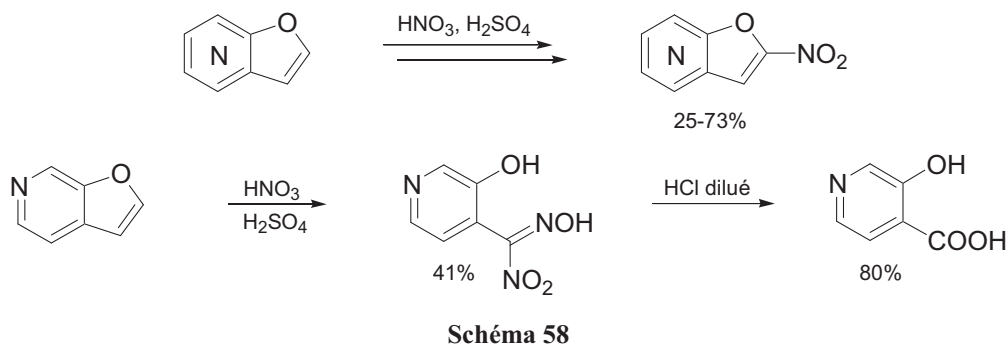
revue,⁸⁸ c'est pourquoi nous ne traiterons ici que de quelques exemples choisis, en nous focalisant plus spécifiquement sur les réactions de lithiation.

II-4-1) Quelques exemples de fonctionnalisation du cycle furanique.

Au cours des années 1980-1990, Shiotani, Morita et coll. proposent des réactions de bromation à l'aide de Br₂ principalement.⁸⁹ Celles-ci ont lieu uniquement sur le cycle furanique et différents composés 2,3-difonctionnalisés sont ainsi obtenus (Schéma 57).



En 1984, ils développent une stratégie similaire de substitution électrophile aromatique pour la nitration du cycle furanique.^{89a} On peut noter que cette séquence fonctionne pour la furo[3,2-*b*]pyridine, mais pas pour la furo[2,3-*c*]pyridine (Schéma 58).



En 1987, ils s'intéressent aux dérivés d'acide.⁹⁰ Par des réactions classiques de chimie organique, l'introduction du groupement nitrile est accomplie en position 2 et 3. L'hydrolyse

⁸⁸ Shiotani, S. *Heterocycles* **1997**, *45*, 975-1011.

⁸⁹ a) Shiotani, S.; Morita, H.; Inoue, M.; Ishida, T.; Iitaka, Y.; Itai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 725-736. b) Shiotani, S.; Morita, H.; Ishida, T.; In, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1205-1213. c) Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 413-422.

⁹⁰ Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 373-376.

de cette fonction par action de KOH ou H₂SO₄ conduit aux acides et aux amides correspondants (Schéma 59).

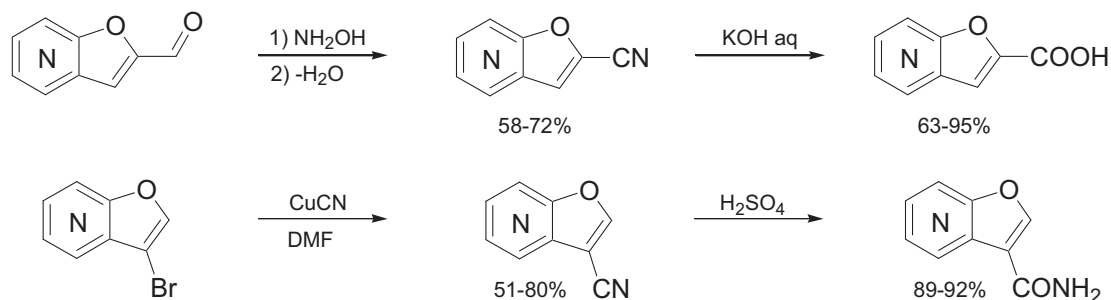


Schéma 59

II-4-2) Oxydation et réduction des furopyridines.

Au cours de leurs études, Shiotani et Morita ont également réalisé les réactions d'oxydation et de réduction des furopyridines. Ainsi par action de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA), les *N*-oxydes de furopyridine sont obtenus,⁹¹ et permettent la fonctionnalisation ultérieure du cycle pyridinique. La réduction de type Birch par action de sodium métallique dans l'ammoniac conduit, quant à elle, à l'obtention de différents dérivés du 3-pyridinol ou de la dihydrofuropyridine (Schéma 60).⁹²

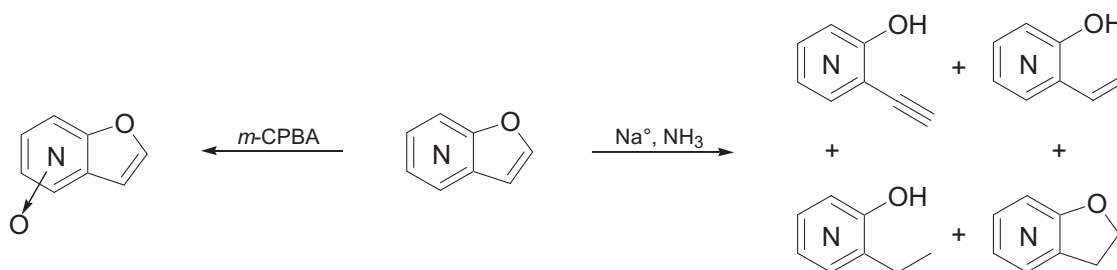


Schéma 60

II-4-3) Quelques exemples de fonctionnalisation du cycle pyridinique.

La fonctionnalisation du cycle pyridinique ne peut pas être obtenue directement, elle nécessite une activation. C'est ainsi qu'en 1997, Shiotani, Morita et coll. s'appuient sur une méthodologie de type Wittig-Horner pour l'introduction de groupements benzyliques sur la partie pyridine.⁹³ L'activation du noyau est alors réalisée par le chloroformiate d'*iso*-propyle (Schéma 61).

⁹¹ a) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1051-1056. b) Shiotani, S.; Taniguchi, K.; Ishida, T.; In, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 647-654.

⁹² Yamaguchi, S.; Hamade, E.; Yokoyama, H.; Hirai, Y.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 335-339.

⁹³ Shiotani, S.; Tsukamoto, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 129-141.

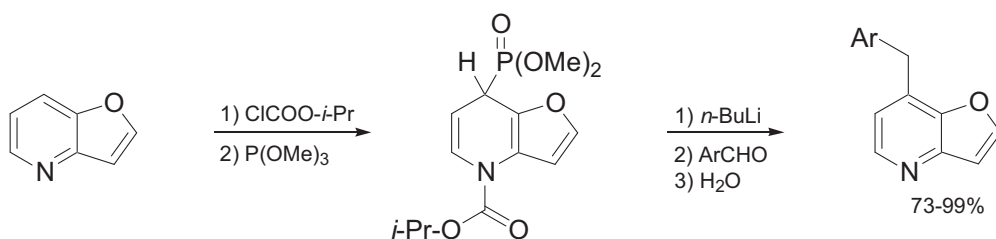


Schéma 61

D'autre part, l'activation du noyau pyridinique par formation des *N*-oxydes de furopyridines permet l'introduction d'un halogène ou d'un groupement dérivé d'acide (nitrile ou ester) sur la pyridine.^{91,94} La formation de produits de fonctionnalisation sur la partie furane est très souvent observée, excepté dans le cas des cyanations. L'exemple de la furo[3,2-*b*]pyridine est décrit dans le schéma 62 suivant.

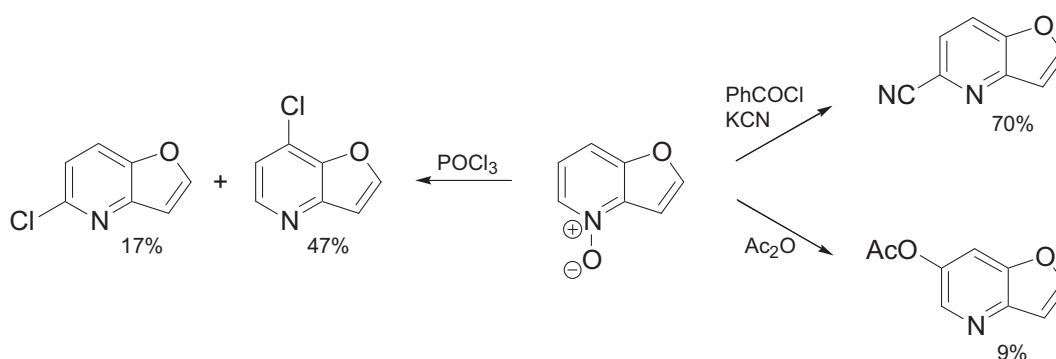


Schéma 62

II-4-4) Réactivité des furopyridines vis-à-vis des bases lithiées.

Comme nous avons pu le constater dans la partie d'introduction dédiée à la chimie organométallique polaire, les réactions de métallation s'avère être un outil très important pour la fonctionnalisation des hétérocycles. Au cours de leurs travaux, Shiotani, Morita et coll. se sont également intéressés à la lithiation des furopyridines. Nous reprenons dans cette partie l'essentiel des résultats qu'ils ont obtenus.

Pour commencer, ils ont accompli la métallation des furopyridines par *n*-BuLi à -75°C dans le THF.^{89c,90,95} Cette séquence permet la lithiation régiosélective en position 2, et l'addition nucléophile sur la pyridine n'est pas observée. Après piégeage des intermédiaires lithiés par le DMF ou le diphényldisulfure, les composés fonctionnalisés en position 2 peuvent ainsi être obtenus avec de bons rendements (Schéma 63).

⁹⁴ a) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 493-499. b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 925-929.

⁹⁵ a) Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1465-1469.

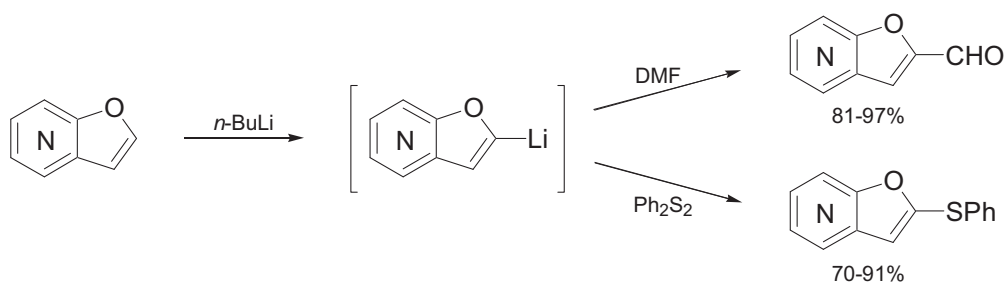


Schéma 63

La lithiation des dérivés méthylés se révèle un peu plus complexe car elle dépend fortement de l'isomère étudié.⁹⁶ Ainsi, 1 équivalent de LDA permet la déprotonation de l'entité méthyle et la synthèse des dérivés monodeutériés après piégeage dans D_2O . En ce qui concerne la furo[3,2-*c*]pyridine, la métallation est également observée en position 7 et la 7-deutério-2-méthylfuro[3,2-*c*]pyridine est isolée avec un rendement de 18% après deutériolyse. Enfin, quand le substrat est la furo[3,2-*b*]pyridine, la formation d'un mélange de trois produits est observé, issus de lithiations en position méthylrique, en position 3, et de l'ouverture du furane (Schéma 64).

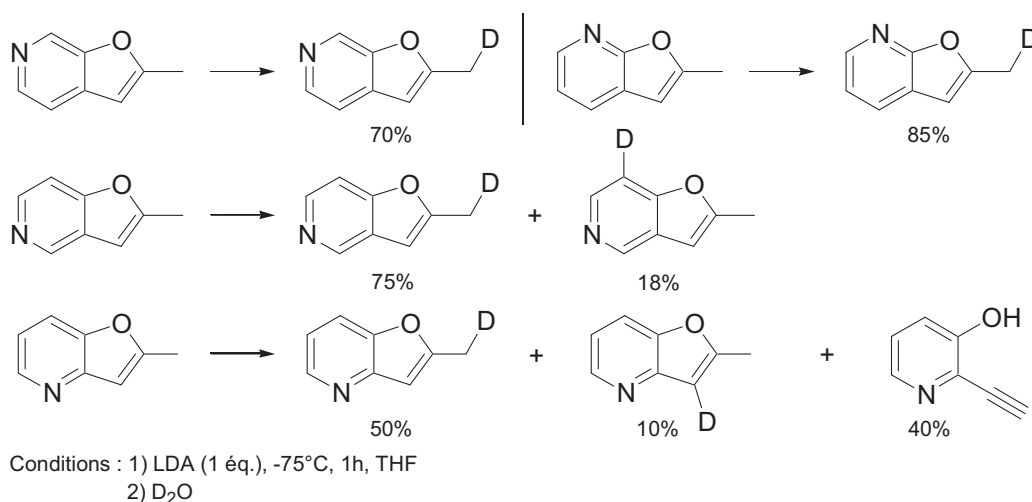


Schéma 64

La lithiation sur le méthyle a ensuite été mise à profit pour la création de liaison carbone-carbone et l'introduction de groupements hydroxyalkyles ou acétyles (Schéma 65).

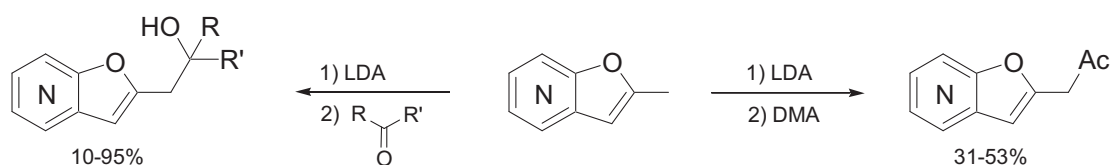


Schéma 65

⁹⁶ Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1025-1033.

Shiotani et coll. se sont ensuite intéressés à la réaction d'échange brome/lithium sur quelques furopyridines bromées en position 3.^{89c} L'ouverture du furane est partiellement ou totalement observée et les alcynylpyridinols sont isolés (Schéma 66).

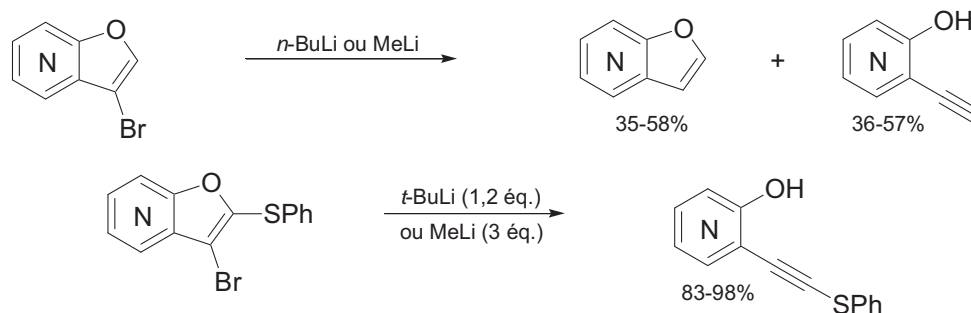


Schéma 66

Pour finir, Shiotani et coll. ont étudiés la lithiation des (furopyridin-3-yl)éthanoates d'éthyle par le LDA.⁹⁷ La métallation a lieu en α de la fonction ester, et quelques motifs carbonés sont introduits par piégeage du benzaldéhyde, de l'acétone ou de l'iodométhane. Lorsqu'un excès de LDA et d'acétone est utilisé, les composés 2,3-difonctionnalisés sont obtenus. Dans le cas de la furo[3,2-*b*]pyridine, la formation du composé 3,7-difonctionnalisé est observée (Schéma 67).

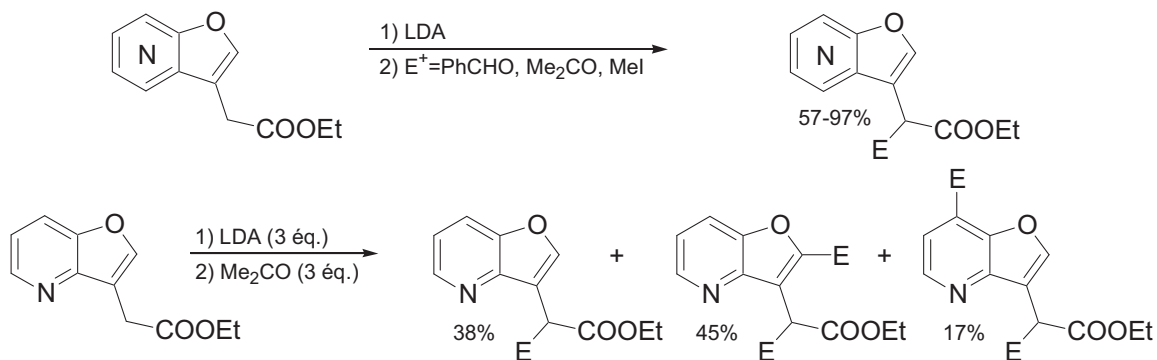


Schéma 67

II-5) Conclusion.

Concernant la synthèse et la fonctionnalisation des furopyridines, les résultats de la littérature sont abondants, cependant deux principales approches sont mises en valeur :

- La première approche fait intervenir l'élaboration du synthon furopyridine non substitué, suivie de la fonctionnalisation, réalisée par différentes réactions classiques de la chimie organique. Néanmoins, l'obtention de la furopyridine non substituée nécessite

⁹⁷ Shiotani, S.; Tsuno, M.; Tanaka, N.; Tsuiki, M.; Itoh, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 129-139.

des séquences de synthèse longues et/ou comportant des étapes limitantes. De plus, la fonctionnalisation conduit souvent à la formation de mélanges.

- La deuxième approche utilise des séquences de couplage organométallique et de fermeture du cycle furanique. Les fonctionnalités obtenues sont soit déjà présentes sur le squelette pyridinique, soit apportées durant la fermeture du cycle sur la partie furanique, limitant ainsi l'étendue des groupements pouvant être introduits.

Sur la base de ces résultats, il nous est apparu intéressant de développer une nouvelle approche pour la synthèse et la fonctionnalisation des furopyridines, par une séquence permettant de mieux gérer la flexibilité des groupements introduits. La stratégie que nous avons envisagée s'articule selon trois étapes principales (Schéma 68) :

- Un accès rapide aux furopyridines non substituées par couplage pallado-catalysé.
- La fonctionnalisation régiosélective de ces dernières par des réactions de lithiation sélective.
- L'introduction de nouveaux groupements par des réactions de couplage organométallique catalysées par le palladium ou le nickel.

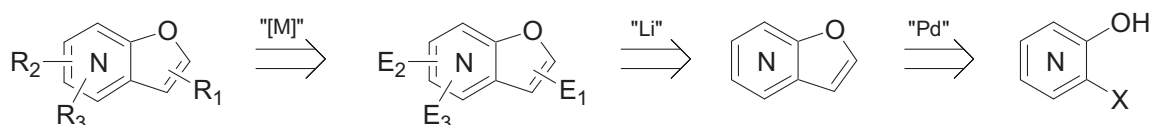
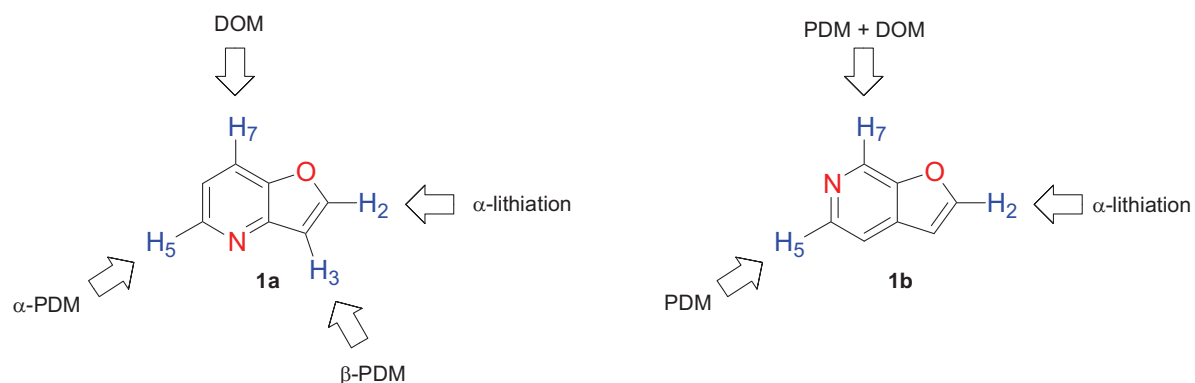


Schéma 68 : Schéma rétrosynthétique pour la synthèse et la fonctionnalisation des furopyridines.

Comme précédemment évoqué, pour tester cette stratégie multi-étapes, nous avons sélectionné deux furopyridines : les furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines, **1a** et **1b** respectivement. Concernant nos recherches dans le domaine de la méthodologie de métallation, ces deux substrats, possédant un atome d'oxygène en position 3, devraient nous permettre de mieux appréhender les compétitions de complexation et d'orientation qui gouvernent la fonctionnalisation induite par les bases lithiées. Cette étude devrait alors nous permettre de tirer quelques règles générales utilisables sur d'autres substrats hétérocycliques à cycles fusionnés. Un autre objectif, à plus long terme, était de préparer des synthons ou des structures potentiellement utilisables dans le large domaine de la pharmacologie.

Afin de faciliter la discussion dans les chapitres à venir, nous définissons dans la figure 11 ci-dessous une nomenclature pour les différents phénomènes de lithiation pouvant intervenir au cours de notre étude.



DOM : Métallation *ortho*-dirigée α-PDM : Métallation pyridino-dirigée en position alpha
 α-lithiation : Métallation en position alpha β-PDM : Métallation pyridino-dirigée en position bêta

Figure 11 : Les différents phénomènes de lithiation envisagés.

CHAPITRE III :

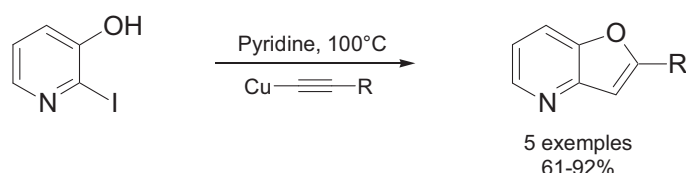
Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines

Chapitre III : Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines.

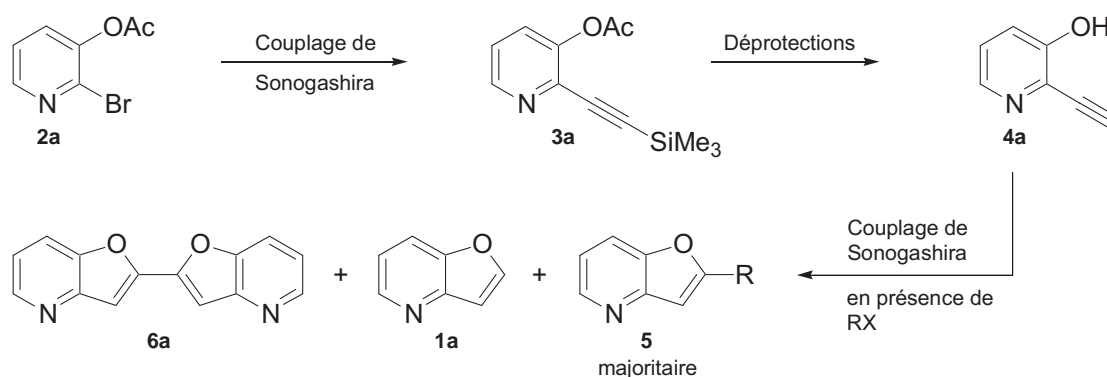
III-1) Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de 1a et 1b.

Les substrats envisagés n'étant pas commerciaux et les synthèses décrites dans la littérature n'étant pas réellement satisfaisantes, la première partie de notre travail a été de développer une nouvelle voie d'accès aux furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines non substituées. Pour ce faire, notre stratégie s'est appuyée sur deux constats issus de la littérature :

- D'après Castro et coll. les 2-alcynyl-3-pyridinols ne sont pas stables dans les conditions de couplage de Sonogashira, en présence de cuivre et d'une base. Ils cyclisent en effet spontanément pour former les furo[3,2-*b*]pyridines correspondantes substituées en position 2 (Schéma 69).⁶⁴



- D'autre part, Arcadi a reporté la synthèse des furopyridines **5**, substituées en position 2, utilisant une séquence multi-étapes qui fait intervenir la construction du cycle furanique par cyclisation de l'éthynylpyridinol **4a** en présence d'un halogénure d'alkyle (Schéma 70).⁶⁹



Dans ces conditions, la furopyridine **1a** non substituée ainsi que la 2,2'-bifuropyridine **6a** sont souvent obtenues comme produits secondaires en fin de réaction.

Avec pour objectif de minimiser le nombre d'étapes de synthèse et de purification pour garantir un accès rapide et efficace aux furopyridines cibles, nous avons imaginé une séquence "one-pot", dans laquelle les intermédiaires ne seraient pas isolés, pour conduire directement à la fermeture du cycle attendu (Schéma 71).

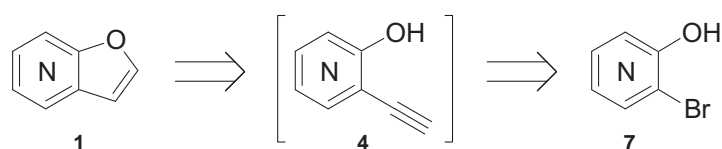


Schéma 71

En accord avec la stratégie envisagée, le bromopyridinol **7a** est mis à réagir dans les conditions de couplage de Sonogashira en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%), de CuI (10 mol%) et de triméthylsilylacétylène (1,3 éq.) dans un mélange $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$. Après 2h à température ambiante (TA), le milieu réactionnel est filtré rapidement sur célite, les solvants sont partiellement évaporés et le mélange est repris dans le méthanol. Le fluorure de potassium est alors ajouté et le mélange est agité pendant 24h à température ambiante conduisant à la formation du composé **5a** avec un rendement de 64%. La formation de la furo[3,2-b]pyridine **1a** attendue n'est pas observée, la cyclisation en furopyridine est plus rapide que la déprotection du groupement triméthylsilyle et KF ne permet pas la déprotection du motif vinyl-silyle de **5a** (Schéma 72).

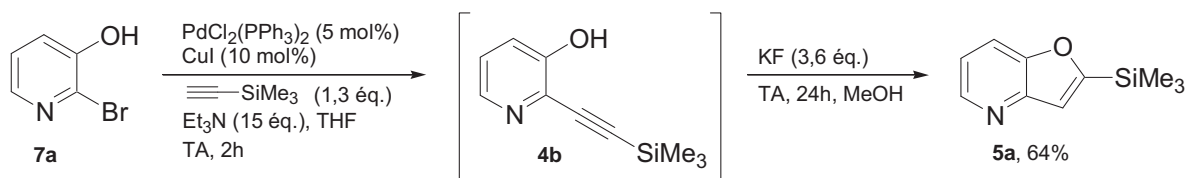


Schéma 72

Afin d'accomplir la synthèse des dérivés **1a-b**, nous avons donc modifié notre stratégie en envisageant la protection du pyridinol par un groupement acétyle pour ralentir l'étape de cyclisation.

III-2) Synthèse des acétoxy-bromopyridines **2a** et **2b**.

Les deux dérivés du bromopyridinol nécessaires à notre schéma synthétique sont disponibles commercialement. Cependant, le 4-bromo-3-pyridinol **7b** est très cher (240 euros pour 1 g chez Toroma-organics) et nous avons décidé de le synthétiser nous-mêmes à partir du 3-pyridinol **8**. Nous avons pour cela développé un accès à **7b** par une séquence de

lithiation/bromation. Le contrôle de la régiosélectivité de l'étape de lithiation est important dans cette procédure et nous avons choisi la démarche reportée par Marsais⁹⁸ pour orienter régiosélectivement la métallation en position 4 vs 2. Pour ce faire, la fonction hydroxyle est masquée sous forme d'un acétal, le tétrahydropyrane, qui joue le rôle du groupement *ortho*-directeur.

Le composé **9** est facilement obtenu par réaction de Mitsunobu à partir du 3-pyridinol **8**, en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh₃) et ce, avec un rendement de 61%.⁹⁹ Puis la lithiation *ortho*-dirigée en position 4 de **9** par le *n*-BuLi (2 éq.) est accomplie à -78°C pendant 1h dans le THF. Le lithien [**I**] est piégé par CBr₄ à -95°C pendant 1h dans le THF. Le dérivé bromé intermédiaire **10** est ensuite déprotégé sans purification préalable par action de *para*-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS) dans le méthanol, garantissant l'accès au bromopyridinol **7b** attendu avec un bon rendement de 76%. La mise en œuvre du PPTS représente ici une alternative efficace en série pyridinique à l'utilisation de HCl (Schéma 73).

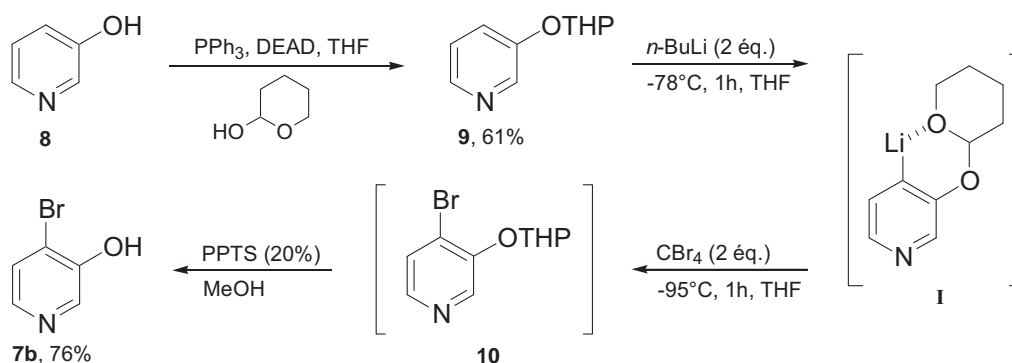


Schéma 73 : Synthèse du 4-bromo-3-pyridinol **7b**.

Pour obtenir les composés **2a-b** attendus, les bromopyridinols **7a-b** sont acétylés en présence de chlorure d'acétyle (2 éq.) et de Et₃N (4 éq.) à température ambiante et ce, pendant 15h dans le dichlorométhane. Les acétoxy-bromopyridines **2a-b** sont alors obtenues sans difficulté avec d'excellents rendements (81-100%, Schéma 74).

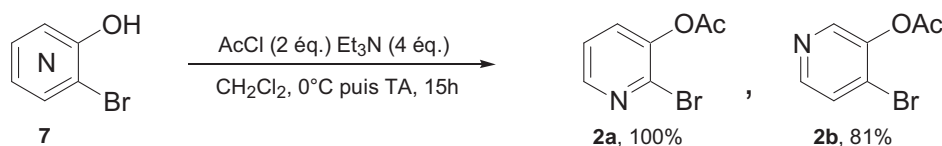


Schéma 74 : Synthèse des 3-acétoxy-2- et 4-bromopyridines **2a-b**.

⁹⁸ Azzouz, R.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Synlett* **2006**, 1908-1912.

⁹⁹ Azzouz, R.; Bischoff, L.; Fouquet, M.-H.; Marsais, F. *Synlett* **2005**, 2808-2810.

III-3) Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines **1a** et **1b** : stratégie "one-pot".

Les acétoxy-bromopyridines **2a-b** sont mises en réaction dans les conditions de couplage de Sonogashira en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), de CuI (10 mol%) et de triméthylsilylacétylène (1,3 éq.) dans un mélange Et₃N/THF comme solvant. Après totale consommation des substrats **2a-b** suivie par CCM (2h et 24h respectivement) à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré rapidement sur célite, les solvants sont partiellement évaporés et le mélange est repris dans le méthanol. Le fluorure de potassium (3,6 éq.) est ensuite ajouté, et après 15h ou 48h à température ambiante (respectivement pour **1a** et **1b**), la formation des furopyridines est alors obtenue avec un rendement excellent pour **1a** (85%), et satisfaisant pour **1b** (50%) (Schéma 75).

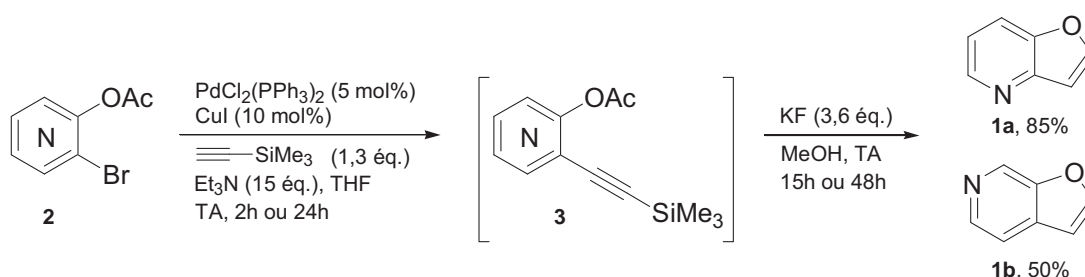


Schéma 75 : Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines **1a-b** par une stratégie "one-pot".

Il est à remarquer que **1a** et **1b** sont formés avec des rendements globaux de 85% et 41% respectivement, pour 2 étapes de synthèse à partir des bromopyridinols commerciaux correspondants. A titre de comparaison, les meilleurs résultats de la littérature conduisent à **1a** et **1b** avec des rendements respectifs de 60% et 28% pour 5 étapes de synthèse. Dans un contexte "Green Chemistry", nos résultats constituent donc une nette amélioration par rapport à la littérature en termes de temps et de coût.

Compte tenu de la nécessité de disposer de quantités importantes des dérivés **1a-b** pour notre étude de fonctionnalisation à venir, nous avons appliqué notre procédure à la synthèse de furopyridines sur grosses quantités (jusqu'à 11 g en un seul batch) et ce, en maintenant les rendements précédemment obtenus. Il est à noter que dans de telles conditions de synthèse, la quantité des catalyseurs peut être réduite à 3 mol% pour le palladium et 6 mol% pour le cuivre.

III-4) Mécanisme pour la formation des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines 1a et 1b.

La séquence que nous avons développée est réalisée en un seul pot ("one-pot") et les différents intermédiaires de synthèse n'ont pas été isolés et caractérisés. Cependant, le mécanisme suivant peut-être raisonnablement avancé pour la formation des furopyridines 1a-b (Schéma 76).

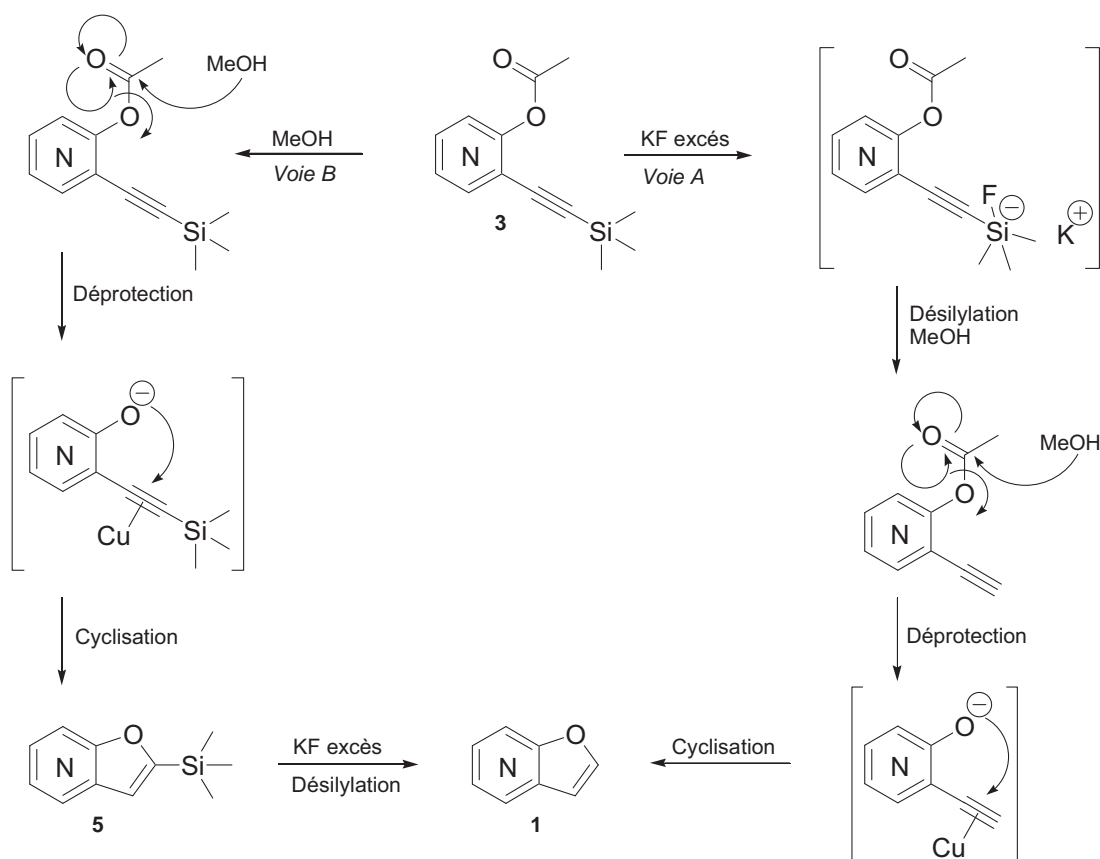


Schéma 76 : Mécanisme de formation des furopyridines 1a-b.

Deux voies peuvent être envisagées, dépendant de l'ordre de déprotection des deux motifs triméthylsilyle et acétyle.

- La *voie A* fait intervenir en premier l'attaque du silicium par le fluor, conduisant à la formation du complexe "ate". La transestérification intervient ensuite, menant à la formation du pyridinolate, qui par attaque nucléophile sur l'alcyne activé par le cuivre génère le cycle furanique attendu.
- La *voie B* envisage la transestérification comme première étape, puis la cyclisation en 2-triméthylsilylfuropyridine 5. Selon cette voie, la désilylation doit intervenir en fin de séquence par action de KF sur le vinylsilane ainsi formé.

Compte tenu des résultats obtenus précédemment (Schéma 72), la *voie B* peut être écartée, en effet KF ne permet pas la déprotection du vinylsilane déjà formé. La *voie A* apparaît alors comme la plus probable.

CHAPITRE IV :

Etude de la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures

Chapitre IV : Etude de la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures.

Comme évoqué plus haut, la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** est un hétérocycle fusionné qui, par sa structure particulière, présente un réel intérêt pour une étude de métallation. En effet, cet hétérocycle présente deux hétéroatomes (N et O) dont la position relative doit pouvoir influencer grandement les réactions de métallation que l'on peut attendre sur les diverses positions hydrogénées. Nous reportons dans ce chapitre les résultats de cette étude de métallation.

Comme nous le verrons, un certain nombre des composés obtenus, après piégeage électrophile des lithiens intermédiaires, constitue des synthons refunctionalisables (car possédant des fonctions réactives). De façon naturelle, nous avons engagé ces synthons particuliers dans des fonctionnalisations ultérieures afin d'accroître la richesse fonctionnelle de la chimiothèque préparée.

IV-1) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**.

Parmi les 5 atomes d'hydrogène présents sur la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**, H2, H3, H5 et H7 apparaissent comme des candidats privilégiés pour des réactions de lithiation, en raison de leur proximité avec les hétéroatomes. Cette diversité impliquait un choix judicieux des systèmes basiques lithiés à utiliser pour mener cette étude de métallation (Figure 12).

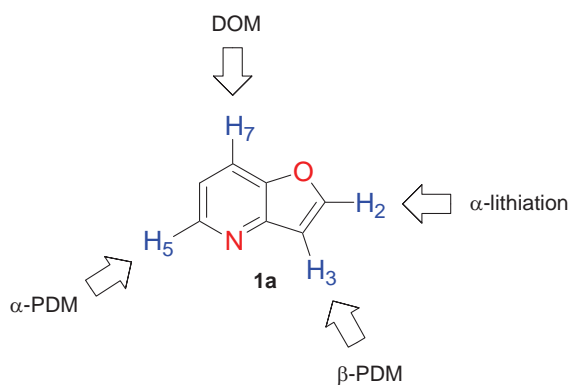


Figure 12

IV-1-1) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par *n*-BuLi.

Comme nous l'avons reporté dans la partie bibliographie, la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine a été étudiée par Shiotani et coll. La métallation sélective en position 2 est observée sans addition du motif butyle sur le noyau pyridine, et les 2-phénylthio- et

2-formylfuro[3,2-*b*]pyridines sont obtenues après piégeage du lithien intermédiaire par le diphényldisulfure ou le DMF. Les conditions mises en œuvre par Shiotani sont les suivantes :

- métallation avec 1,2 équivalents de *n*-BuLi à -70°C ou -75°C pendant 15 min ou 1h dans le THF,
- piégeage par 1,2 ou 2 équivalents de l'électrophile approprié, soit à -75°C pendant 2h, soit de -70°C à TA pendant 10h.

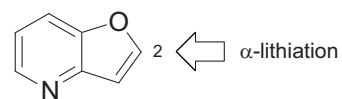


Figure 13

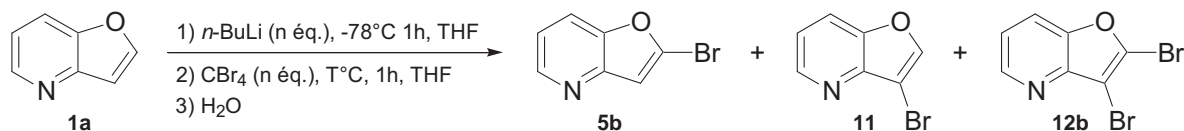
Lors de nos essais réalisés dans ces conditions, les rendements que nous avons obtenus varient de 45 à 55%, c'est pourquoi nous avons décidé de revisiter les conditions de métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** afin d'améliorer la séquence et d'étendre la gamme d'électrophiles introduits.

Nous avons reporté dans le tableau 4 les résultats les plus significatifs de l'action du *n*-BuLi sur la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. Nous avons choisi le tétrabromocarbure (CBr_4) comme électrophile représentatif car l'introduction d'un brome en position 2 permet d'envisager de nombreux types de fonctionnalisations ultérieures comme par exemple des couplages pallado-catalysés. Les réactions sont suivies par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et les rendements CPG sont donnés par la méthode de l'étalonnage interne (étalon : undécane). On notera que pour toutes les expériences effectuées, le *n*-BuLi est une solution commerciale 1,6M dans l'hexane.

Les conditions initiales que nous avons mises en œuvre sont les suivantes :

- lithiation avec 1 éq. de *n*-BuLi à -78°C pendant 1h dans le THF (en présence d'hexane provenant de la solution de *n*-BuLi),
- piégeage par 1 éq. de CBr_4 à -95°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale (77%), cependant, seule la formation de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** est observée (entrée 1, 77%).

Tableau 4 : Métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** par *n*-BuLi.^a

Entrée	Métallation	Piégeage électrophile		Conversion CPG ^b (%)	Rendements CPG ^b (%)		
	Eq. de base	T°C	Eq. E ⁺		5b	11	12b
1	1	-95°C	1	77	77	-	-
2	2	-95°C	2	94	89	3	-
3	2	-78°C	2	100	69	traces ^c	5
4	3	-95°C	3	100	90	traces ^c	7

^a Les réactions sont réalisées avec 1,2 mmol de furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. ^b Les rendements et conversions CPG sont déterminés par la méthode de l'étalonnage interne avec le undécane comme étalon. ^c < 2%.

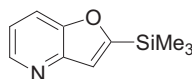
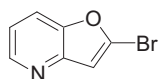
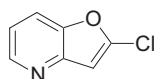
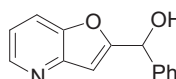
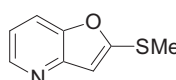
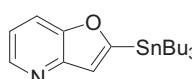
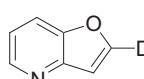
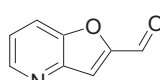
Afin d'augmenter le taux de conversion du substrat, nous avons utilisé 2 équivalents de *n*-BuLi. La conversion est alors améliorée (entrées 2 et 3, 94 et 100%) et **5b** est obtenu avec un rendement CPG de 89% en présence de quelques traces du dérivé **11** bromé en position 3 (entrée 2). Dans cette expérience, on note l'importance d'un contrôle de la température de piégeage à -95°C pour éviter des réactions secondaires telles que des échanges Br/Li, des danses d'halogène ou encore des éliminations qui conduisent à des produits de dégradation (entrée 3, **5b** : 69%). On peut noter que la réaction s'effectue sans addition nucléophile du motif butyle sur le noyau pyridinique, et ce malgré l'excès de base.

Nous remarquons également qu'un plus large excès de base (3 équ.) n'améliore pas le rendement de la réaction (entrée 4, **5b** : 90%) et la formation du composé 2,3-dibromé **12b** est alors observée avec un rendement CPG de 7%.

Pour conclure, la bromation régiosélective en position 2 requiert une métallation avec 2 équivalents de *n*-BuLi à -78°C dans le THF pendant 1h suivie du piégeage avec 2 équivalents de CBr₄, utilisé comme électrophile, à -95°C pendant 1h. La 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** est alors obtenue avec un rendement isolé de 76%. Il est à noter que le composé **5b** formé présente une stabilité relativement faible à la lumière et à température ambiante. Il doit être utilisé rapidement ou bien stocké à l'abri de la lumière au congélateur pendant une durée réduite.

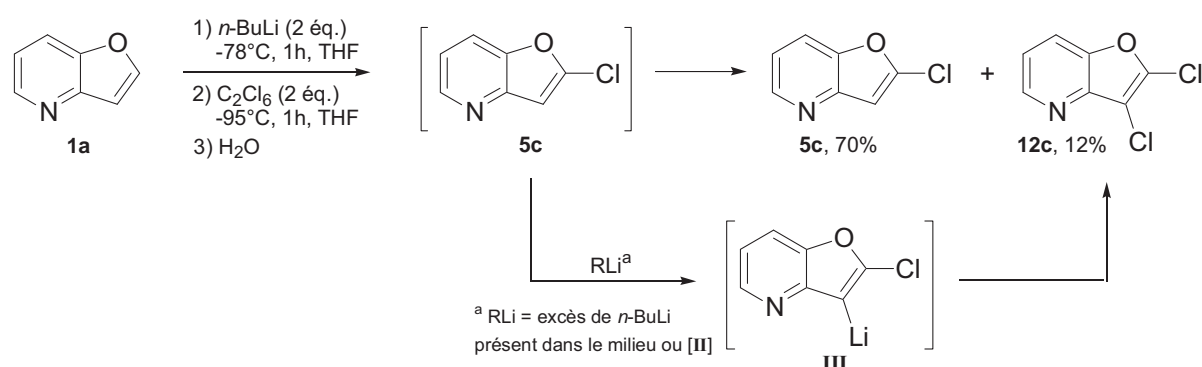
La séquence de lithiation a ensuite été étendue à l'introduction de plusieurs électrophiles fonctionnels en position 2 (Tableau 5). Ainsi les dérivés **5a-h** ont pu être obtenus avec des rendements de 55 à 95%. Tandis qu'une température de piégeage de -95°C est nécessaire pour l'obtention plus efficace des composés **5b**, **5c** et **5f**, celle-ci peut être maintenue à -78°C pour les composés **5a**, **5d**, **5e**, **5g** et **5h** en raison de la meilleure stabilité de ces composés. Il est à noter qu'un temps de piégeage de 15min au lieu de 1h permet d'obtenir le composé stannylé **5f** avec un rendement légèrement amélioré de 84%.

Tableau 5 : Synthèse des furo[3,2-*b*]pyridines **5a-h** substituées en position 2.^a

Entrée	Piégeage électrophile		5a-h	Rdt ^b (%)
	E ⁺	Température		
1	Me ₃ SiCl	-78°C		5a , 70
2	CBr ₄	-95°C		5b , 76
3	C ₂ Cl ₆	-95°C		5c , 70
4	PhCHO	-78°C		5d , 95
5	Me ₂ S ₂	-78°C		5e , 89
6	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	-95°C		5f , 80 (84 ^c)
7	CD ₃ OD ^d	-78°C		5g , 55 (95%D)
8	DMF	-78°C		5h , 85

^a Les réactions sont réalisées avec 1,2 mmol de furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. ^b Rendements isolés après purification par colonne chromatographique sur gel de silice. ^c Piégeage électrophile pendant 15 min. ^d La deutériolyse est réalisée en présence de 20 éq. de DCl en solution dans D₂O.

Il est par ailleurs intéressant de remarquer que lors du piégeage électrophile avec C_2Cl_6 , la formation du composé **12c** est observée en quantité non négligeable (12%). Celle-ci peut s'expliquer par l'augmentation de l'acidité de l'hydrogène en position 3, induite par l'introduction du chlore en position 2, et par son effet *ortho*-directeur. L'excès de base ou bien la 2-lithiofuro[3,2-*b*]pyridine [**II**] elle-même peuvent alors métaller la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** fraîchement formée, en position 3, pour conduire à la formation de **12c** après une deuxième chloration. Si la quantité de *n*-BuLi est réduite (1.5 éq. au lieu de 2 éq.), la conversion du substrat diminue (90%) et la formation du composé **12c** est tout de même observée. Dans tous les cas, **5c** et **12c** peuvent être facilement séparés par une simple purification sur gel de silice (Schéma 77).

Schéma 77 : Formation de la 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **12c**.

IV-1-2) Fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par couplage pallado-catalysé.

Afin de démontrer le potentiel synthétique des composés que nous venons de former, nous avons engagé certains d'entre eux dans des réactions de couplage catalysés par le palladium. Nous avons utilisé pour cela les méthodologies de Stille,¹⁰⁰ Sonogashira¹⁰¹ et Suzuki-Miyaura¹⁰² (Tableau 6).

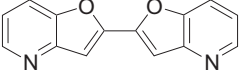
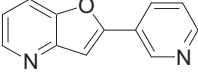
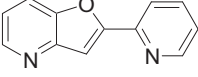
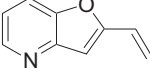
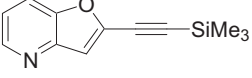
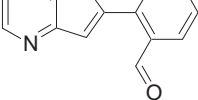
¹⁰⁰ Par exemple : Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.

¹⁰¹ Par exemple : a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470. b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.

¹⁰² Par exemple : Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

Tableau 6 : Fonctionnalisation des furo[3,2-*b*]pyridines **5b** et **5f** par couplage pallado-catalysé.^a

$\text{Furo[3,2-}b\text{]pyridine-X} \xrightarrow[\text{Méthode A, B ou C}]{\text{Couplage pallado-catalysé}} \text{Furo[3,2-}b\text{]pyridine-R}$

Entrée	Substrat	Type de couplage	Méthode	6a, 14-18	Rdt ^b (%)
1	5b	Stille	A		6a , 92
2	5f	Stille	A		14 , 50 ^c
3	5f	Stille	A		15 , 62 ^d
4	5b	Stille	A		16 , 83
5	5b	Sonogashira	B		17 , 87
6	5b	Suzuki-Miyaura	C		18 , 91

^a Les réactions sont réalisées avec des quantités de furo[3,2-*b*]pyridine **5b-f** variant de 0.34 à 5.05 mmol.

^b Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^c La formation de **6a** comme sous-produit est observée avec un rendement de 17%. ^d La formation de **6a** comme sous-produit est observée avec un rendement de 19%.

Méthode A : **5b** ou HetArBr (1 éq.), **5f** ou CH₂=CHSnBu₃ (1,1 éq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), DMF, 110°C, 2h.

Méthode B : **5b** (1 éq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), triméthylsilylacétylène (1,3 éq.), THF, Et₃N (15 éq.), TA, 12h.

Méthode C : **5b** (1 éq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), *o*-(CHO)C₆H₄B(OH)₂ (1,3 éq.), Na₂CO₃ 2M (2 éq.), THF, reflux, 3h.

Nous avons tout d'abord exploité la réactivité de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** et de la 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **5f** dans les conditions de couplage de Stille selon la méthode A. Dans ces conditions, les composés **6a**, **14**, **15** et **16** sont obtenus avec de bons rendements (entrées 1-4, 50-92%). Dans le cas des dérivés bromés de la pyridine, utilisés comme partenaire de couplage, la réaction secondaire d'homocouplage du substrat conduit à la formation de la bifuropyridine **6a** (entrées 2 et 3, 17 et 19% respectivement).

Nous avons ensuite mis à profit la réactivité du composé bromé **5b** dans un couplage de Sonogashira selon les conditions de la méthode B. Le partenaire de la réaction est dans ce cas le triméthylsilylacétylène. Cette séquence permet l'obtention du composé **17** attendu avec un excellent rendement isolé de 87% (entrée 5).

Nous avons ensuite engagé **5b** dans des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide (*ortho*-formyl)benzèneboronique (Méthode C). La formation de la furopyridine **18** attendue est alors observée avec un excellent rendement isolé de 91% (entrée 6).

Pour terminer cette étude exploratoire, nous nous sommes finalement intéressés à un couplage "one-pot" de Suzuki-Miyaura. Dans cette séquence, le dérivé boronique furopyridinique n'est pas isolé en raison de sa faible stabilité. La 2-lithiofuro[3,2-*b*]pyridine [**II**] est générée par action de *n*-BuLi selon les conditions décrites précédemment, puis piégée par le 2-*isopropoxy*-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane conduisant à la formation de l'intermédiaire boronique **5i**. La conversion totale du substrat est alors détectée par CPG. Après évaporation des solvants sous rampe à vide, les réactifs nécessaires à la réaction de couplage sont introduits dans le milieu réactionnel. La réaction est ensuite portée à reflux pendant 18h, et la formation du dérivé hétéroaromatique **5j** attendu est obtenue avec un rendement moyen de 37%. Des essais complémentaires mériteraient d'être effectués pour améliorer cette réaction qui, bien que réalisable, reste assez problématique. Il est en effet à noter que nous isolons (après purification) 15% de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** résultant d'une déborylation peu surprenante de l'intermédiaire **5i** (Schéma 78).

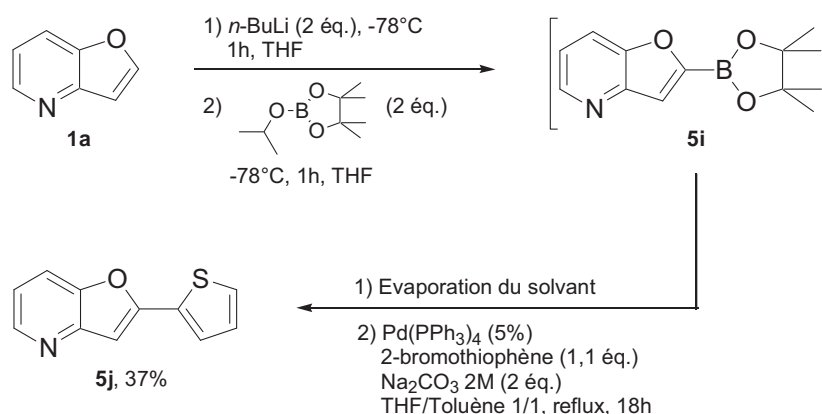


Schéma 78 : Couplage de Suzuki à partir du dérivé boronique furopyridinique **5i**.

IV-1-3) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].

Attirés par le challenge que représente une modification de la régiosélectivité par usage d'une base lithiée différente, nous avons ensuite porté notre attention sur la réactivité de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] développée par notre équipe vis-à-vis de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. Comme nous l'avons précédemment rappelé dans la partie bibliographie, cette superbase permet la lithiation régiosélective en position α de l'azote pyridinique par formation d'un agrégat lithié stabilisé sur celui-ci.

Par action de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] sur la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**, plusieurs sites de déprotonation peuvent être atteints (Figure 14) :

- Compte tenu de ses propriétés spécifiques, la superbase peut arracher les hydrogènes H3 (α -PDM) et H5 (β -PDM) à proximité de l'atome d'azote par lithiation pyridino-dirigée.
- La complexation de la superbase sur l'atome d'oxygène reste possible et l'hydrogène H2 peut être arraché par α -lithiation, tandis que H7 peut être attaqué par métallation *ortho*-dirigée (DOM).

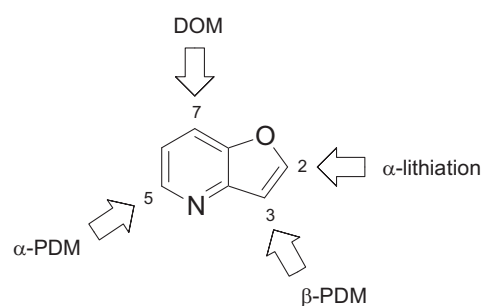


Figure 14

Avant toute chose, nous avons commencé notre étude par un calcul théorique afin d'apprécier les valeurs relatives des charges de Mulliken des atomes d'hydrogène de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. Ce calcul théorique a été réalisé avec une méthode de type DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) en utilisant le code Gaussian 03¹⁰³ (Figure 15). Si l'on considère que plus la valeur de la charge de Mulliken affectée à un hydrogène est élevée, plus celui-ci possède un caractère acide, alors l'atome H2 présente l'acidité la plus élevée.

¹⁰³ Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C. and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

Ce résultat est cohérent avec l'attaque de la base forte *n*-BuLi sur l'atome H2 que nous avons décrit précédemment (Partie IV-1-1). Ce calcul nous a permis de classer les différents atomes d'hydrogène par ordre décroissant d'acidité : H2 > H3 > H7 > H5 > H6.

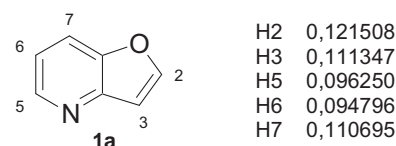


Figure 15 : Calcul des charges de Mulliken sur **1a**

Compte tenu de ces résultats théoriques, la question suivante se pose : la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] peut-elle déprotonner une position différente de la position 2 qui correspond à l'hydrogène le plus acide ? Pour répondre à cette question, nous avons testé la réactivité du système [*n*-BuLi/LiDMAE] vis à vis de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**.

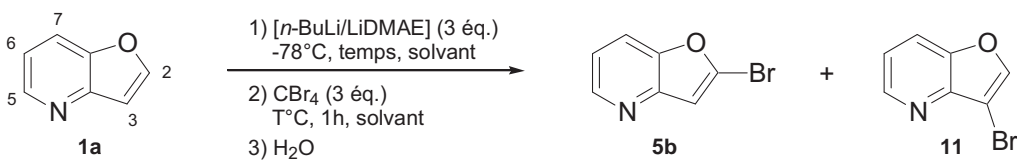
Les réactions de métallation faisant intervenir la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] se déroulent classiquement dans un solvant apolaire du type hexane ou toluène, afin de favoriser la formation de l'agrégat lithié sur l'azote pyridinique. Pour des commodités de solubilité, c'est le toluène que nous avons utilisé dans nos essais.

Les conditions que nous avons mises en œuvre pour commencer notre étude sont les suivantes (Tableau 7, entrée 1) :

- métallation avec 3 éq. de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] à -78°C pendant 1h dans le toluène,
- piégeage par 3 éq. de CBr₄ à -95°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, nous obtenons un mélange constitué :

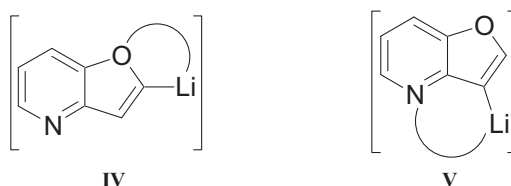
- de substrat **1a** (27%),
- de 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (20%),
- de 3-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **11** (9%).

Tableau 7 : Métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** par [*n*-BuLi/LiDMAE].^a


Entrée	Métallation		Piégeage électrophile		Conversion CPG ^b (%)	Rdt CPG ^b (%)	
	Temps	solvant	T°C	Solvant		5b	11
1	1h	Toluène	-95°C	THF	73	20	9
2	1h	Et ₂ O	-95°C	Et ₂ O	80	30	20
3	2h	Et ₂ O	-95°C	Et ₂ O	95	47	traces ^c

^a Les réactions sont réalisées avec 1,2 mmol de furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. ^b Les rendements et conversions CPG sont déterminés par la méthode de l'étalonnage interne avec le undécane comme étalon. ^c < 2%.

Il y a donc une compétition de lithiation entre les positions 2 et 3 de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**, autrement dit une compétition de complexation de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] sur les atomes d'azote et d'oxygène. **5b** est alors issu d'une α -lithiation faisant intervenir le lithien [IV] tandis que **11** est issu d'une lithiation β -pyridino-dirigée faisant intervenir le lithien [V] (Figure 16). Nous pouvons noter que la formation des 5- et 7-bromofuro[3,2-*b*]pyridines n'est pas observée (l'acidité des hydrogènes H2 et H3 est plus élevée que celle des hydrogènes H7 et H5). On peut également déplorer la formation de 42% de produits de dégradation durant cette séquence.

**Figure 16**

Avec l'espoir de favoriser une métallation plus sélective en position 3 nous avons ensuite mis à réagir **1a** dans des conditions de lithiation similaires à celles décrites précédemment mais cette fois-ci dans le diéthyléther comme solvant (entrée 2).

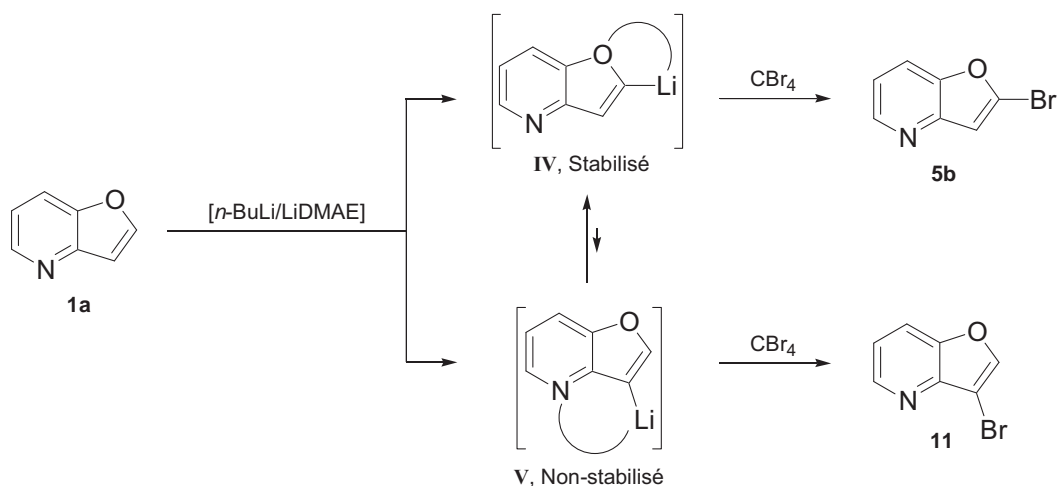
Après piégeage par 3 équivalents de CBr₄ à -95°C pendant 1h dans Et₂O, nous obtenons un mélange constitué :

- de substrat **1a** (20%),
- de 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (30%),
- de 3-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **11** (20%).

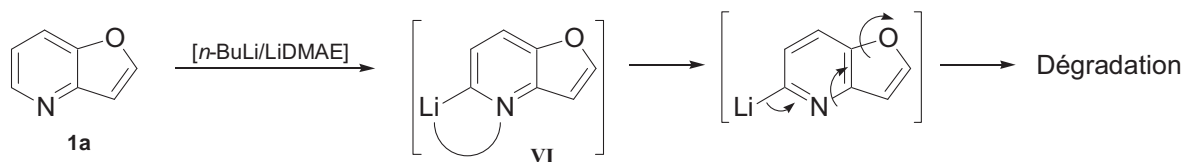
La proportion de **11** apparaît alors très légèrement supérieure au résultat de l'entrée 1 et la dégradation du substrat est moins marquée (30%).

Afin d'améliorer la conversion du substrat, nous avons ensuite réalisé la même séquence de lithiation, cette fois-ci pendant une durée de métallation de 2h (entrée 3). Après piégeage électrophile, nous observons la formation quasi-exclusive de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (47%) et seules quelques traces de **11** sont détectées par CPG.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, nous proposons un mécanisme d'action de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] sur **1a** (Schéma 79). La compétition de complexation sur les deux hétéroatomes permet la formation des 2 intermédiaires [IV] et [V]. Après 2h de métallation, la formation quasi-exclusive de **5b** étant constatée, il apparaît probable qu'il existe un équilibre entre [IV] et [V]. [V] est tout d'abord formé préférentiellement compte tenu des propriétés de la base, mais n'est pas suffisamment stabilisé et conduit à la formation du lithien stabilisé [IV]. Les résultats antérieurs du laboratoire ont montré que l'addition d'un complexant tel que le THF conduisait à la destruction au moins partielle des agrégats au voisinage de l'azote pyridinique.^{30b} Il est alors probable que la décomplexation puisse être opérée par l'oxygène libre d'une furopyridine présente dans le milieu. Comme interprété lors de la métallation de la 2-méthoxypyridine, l'*ortho*-direction par le groupement oxygéné devient prépondérante dans un milieu moyennement polaire.^{51b} Dans notre cas, la polarité serait due à la nature même du substrat et la stabilisation du lithien [IV], par exemple sous forme d'un dimère classique, serait préférée. Nous envisageons dans le cadre d'un programme en cours dans le groupe, de modéliser les différents agrégats pour confirmer ou préciser ces hypothèses.

Schéma 79 : La lithiation de **1a** par la superbasse [n-BuLi/LiDMAE].

Enfin, la proportion importante de dégradation observée lors du processus de lithiation peut *a priori* être expliquée par le mécanisme de dégradation de **1a** reporté sur le schéma 80. En effet, l'affinité de la superbasse vis-à-vis des positions en α de l'atome d'azote pyridinique n'étant maintenant plus à démontrer, il est possible que le lithien [VI] se forme dans le milieu, que celui-ci ne soit pas stable et qu'il conduise à la dégradation du substrat par ouverture des cycles pyridinique et furanique.

Schéma 80 : Proposition de mécanisme de dégradation de **1a**.

Globalement, il apparaît donc que l' α -direction de l'oxygène est très supérieure à la pyridino-direction de l'azote (α -PDM ou β -PDM).

IV-1-4) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par LTMP.

La suite de notre étude a été consacrée à la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** par le LTMP (2,2,6,6-tétraméthylpipéridinure de lithium). Rappelons que cette base lithiée est non-nucléophile, qu'elle ne conduit pas à des réactions d'échange Br/Li et qu'elle est fréquemment utilisée pour *ortho*-métaller les dérivés de la pyridine. Nous pouvons donc nous attendre à la déprotonation des hydrogènes H2 et H7 par lithiation α -dirigée ou *ortho*-dirigée (Figure 17).

Une métallation en H3 ou H5 ne peut cependant pas être exclue compte tenu des résultats du groupe sur les pyridines substituées qui ont montré que le site primaire de métallation avec LTMP peut être une position α (ou proche) de l'azote pyridinique.^{51b} Il est cependant à remarquer qu'une pyridino-direction en milieu THF ne permet jamais d'obtenir un produit de fonctionnalisation en α de l'azote pyridinique, en raison de l'instabilité des agrégats formés.

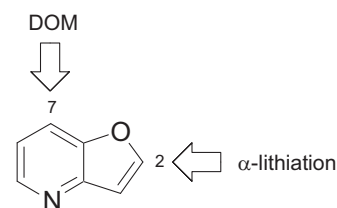


Figure 17

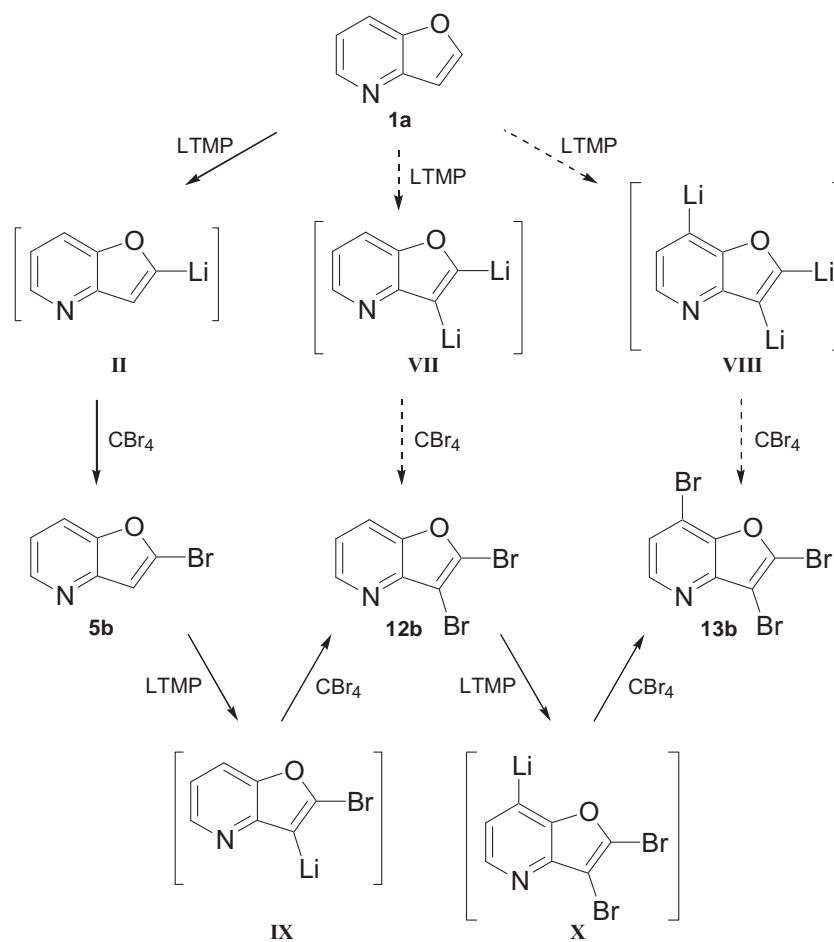
Nous avons commencé notre étude en mettant en œuvre les conditions suivantes :

- métallation avec 3 éq. de LTMP à -78°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par 3 éq. de CBr_4 à -78°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, le substrat est converti totalement et la formation d'un mélange de 3 produits est observée :

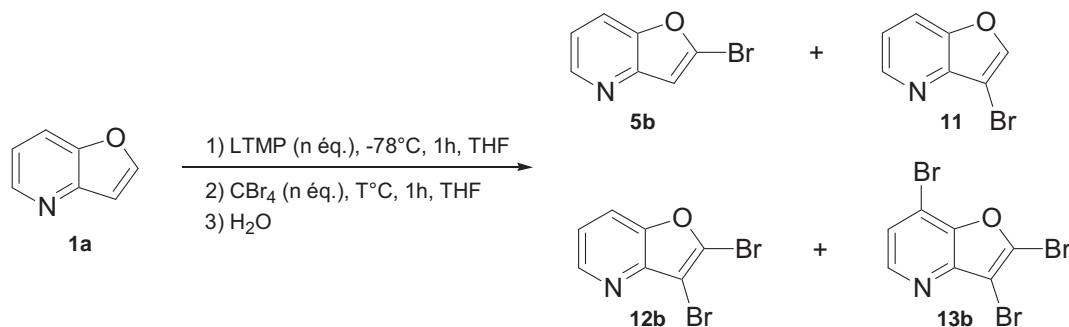
- 15% de 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b**,
- 49% de 2,3-dibromofuro[3,2-*b*]pyridine **12b**,
- 14% de 2,3,7-tribromofuro[3,2-*b*]pyridine **13b**.

Compte tenu de la capacité de LTMP à réaliser une métallation en *ortho* des atomes de brome, l'obtention des composés di- et tribromés **12b** et **13b** semble être due à une déprotonation successive des hydrogènes H2, H3 et H7, du plus acide au moins acide. Selon notre interprétation, il paraît peu vraisemblable que la réaction ait lieu *via* les bis- et trislithiens [VII] et [VIII]. Ainsi, nous proposons le mécanisme suivant (Schéma 81) :

Schéma 81 : Proposition de mécanisme de polybromation de **1a** par LTMP.

Tout d'abord la lithiation aurait lieu en position 2, puis le piégeage du lithien [II] par CBr₄ conduirait à **5b**. Ce dernier serait ensuite métallé dès sa formation, par l'excès de LTMP pour former le lithien [IX], et celui-ci serait directement piégé *in situ* par l'excès de CBr₄ présent dans le milieu pour former **12b**. Pour finir, **12b** subirait une dernière lithiation pour former **13b**, via l'intermédiaire [X]. Bien que pour l'instant hypothétique, ce mécanisme permet d'interpréter la formation d'un mélange de produits dont la composition devrait être influencée par les conditions de réaction. C'est ce que nous avons cherché à vérifier dans la suite de nos travaux.

Ainsi, afin de favoriser la formation des composés di- et tribromés, nous avons fait varier les conditions réactionnelles. Les résultats les plus significatifs de cette étude sont reportés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** par LTMP.^a

Entrée	Eq. de base	Piégeage électrophile		Conversion CPG ^b (%)	Rendements CPG ^b (%)			
		T°C	Eq. E ⁺		5b	11	12b	13b
1	3	-78°C	3	100	15	traces ^c	49	14
2	3	-95°C	3	100	14	-	50 (44 ^d)	25
3	4	-95°C	4	100	-	-	25	52
4	6	-95°C	6	100	-	-	traces ^c	46
5	6	-95°C	9	100	-	-	traces ^c	54 (50 ^d)

^a Les réactions sont réalisées avec 1,2 mmol de furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. ^b Les rendements et conversions CPG sont déterminés par la méthode de l'étalonnage interne avec le undécane comme étalon. ^c < 2%. ^d Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice.

Tout d'abord, dans le but de limiter la dégradation du substrat, la température de piégeage a été abaissée à -95°C. Dans ces conditions, nous obtenons le composé **13b** de manière plus efficace (25% vs 14%, entrées 2 vs 1), tandis que les composés **5b** et **12b** sont obtenus avec des rendements similaires.

Nous avons ensuite augmenté la quantité de base (entrées 3-5):

- métallation avec 4 ou 6 éq. de LTMP à -78°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par 4, 6 ou 9 éq. de CBr₄ à -95°C pendant 1h dans le THF.

Lorsque 4 équivalents de LTMP sont utilisés, seuls les composés **12b** (25%) et **13b** (52%) sont obtenus (entrée 3). Avec un plus large excès de base (6 éq., entrées 4 et 5), la formation quasi-exclusive de la 2,3,7-tribromofuro[3,2-*b*]pyridine **13b** (46-54%) est observée. Il est intéressant de noter que l'utilisation de 9 équivalents de CBr₄ (soit 2 éq. par site de

fonctionnalisation) permet un piégeage plus efficace et le composé **13b** est alors récupéré avec un rendement de 54% (entrée 6).

Globalement, ces résultats vont dans le sens de nos hypothèses de lithiations successives obtenues par *ortho*-métallation induite par les atomes de brome introduits sur le substrat.

Nous pouvons enfin constater que lorsque la quantité de base dépasse 3 équivalents (entrées 3-5), la dégradation partielle du substrat est observée (23-54%). De la même façon que précédemment, nous pouvons imaginer que la formation du lithien [XI] sur la position 5 entraîne la dégradation du substrat (Schéma 82).

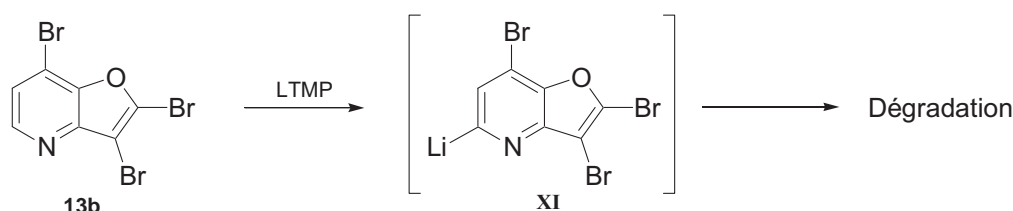


Schéma 82 : Proposition de mécanisme de dégradation de **13b**.

IV-1-5) Conclusion sur la lithiation directe de **1a**.

Au cours des expériences précédentes, nous avons donc mis en évidence le caractère acide des hydrogènes H2, H3 et H7 de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**. Nous avons ainsi pu réaliser la synthèse efficace de plusieurs furo[3,2-*b*]pyridines mono-, di- ou trifonctionnalisés par utilisation de *n*-BuLi, de [*n*-BuLi/LiDMAE] ou de LTMP (Schéma 83).

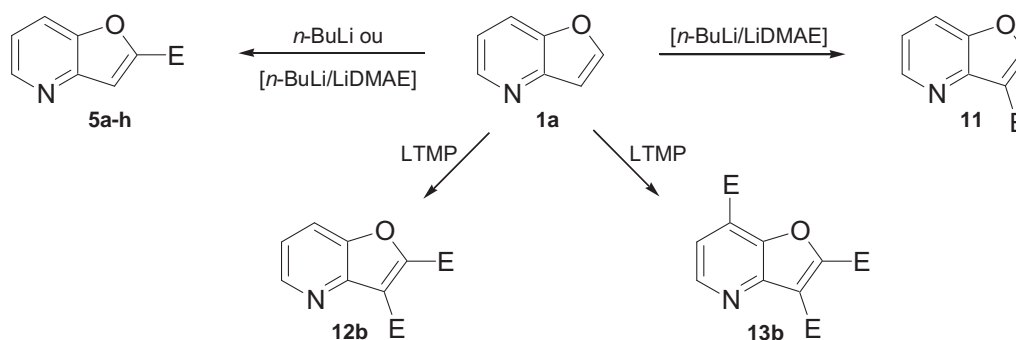


Schéma 83 : La fonctionnalisation de **1a** par *n*-BuLi, [*n*-BuLi/LiDMAE] et LTMP.

Notre objectif a été dès lors d'étudier la polyfonctionnalisation de **1a** par des réactions de lithiations régiosélectives successives afin d'introduire des groupements fonctionnalisés différents sur les positions 2, 3 et 7.

IV-2) Polyfonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**.

IV-2-1) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** par *n*-BuLi.

Durant la synthèse de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**, nous avons remarqué la formation de la 2,3-dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine **12c** (voir schéma 77). Ce résultat met en évidence le caractère acide de H3, c'est pourquoi nous avons étudié la fonctionnalisation de **5c** par le *n*-BuLi (Figure 18). Nous avons choisi ici TMSCl comme électrophile représentatif pour contourner le manque de stabilité potentiel des dérivés polyhalogénés. Etant donné les résultats obtenus durant la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**, nous avons commencé notre étude en utilisant les conditions suivantes (Tableau 9, entrée 1) :

- lithiation avec 2 équivalents de *n*-BuLi à -78°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par 2 équivalents de TMSCl de -78°C à TA pendant 1h dans le THF.

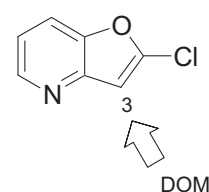


Figure 18

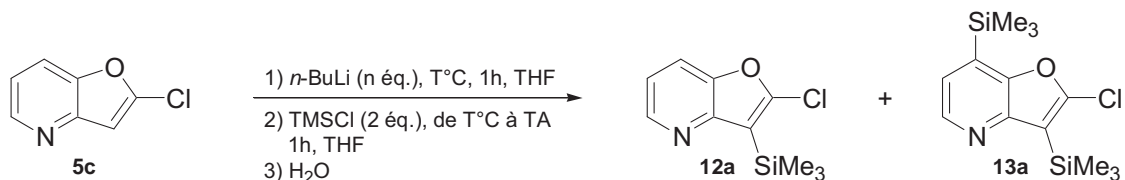
Selon cette procédure, la métallation s'effectue régiosélectivement en position 3 et la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a** est obtenue avec un rendement CPG de 75%.

La conversion du substrat n'étant pas totale (80%), nous avons ensuite travaillé sur les conditions de métallation pour atteindre une conversion maximum. Nous avons tout d'abord décidé d'augmenter la température de lithiation à -60°C puis -45°C (entrées 2 et 3). L'augmentation de la conversion est alors observée (92-100%), cependant nous détectons également la présence du composé **13a** (10-24%) issu de la double lithiation de **5c** par l'excès de *n*-BuLi présent dans le milieu. Selon le mécanisme que nous avons envisagé pour la polybromation de **1a** par le LTMP (Schéma 81), les deux lithiations doivent *a priori* avoir lieu successivement.

En conséquence, nous avons donc diminué la quantité de base introduite et augmenté la température de métallation. L'utilisation de 1,5 équivalents de *n*-BuLi à -45°C pendant 1h conduit toujours à la formation partielle de **13a** après piégeage par TMSCl (11%, entrée 4), nous avons donc encore diminué la quantité de base en mettant **5c** en présence de 1,2 équivalents de *n*-BuLi à une température de -60°C à -20°C pendant 1h dans le THF (entrées 5-7). Après piégeage électrophile, la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a**

est obtenue avec de bons rendements CPG (79-87%) et seules quelques traces de **13a** (<2%) sont détectées (CPG).

Tableau 9 : Métallation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** par *n*-BuLi.^a



Entrée	Métallation		Conversion CPG ^b (%)	Rendements CPG ^b (%)	
	Eq. base	T°C		12a	13a
1	2	-78°C	80	75	traces ^c
2	2	-60°C	92	80	10
3	2	-45°C	100	75	24
4	1,5	-45°C	97	86	11
5	1,2	-60°C	82	79	traces ^c
6	1,2	-45°C	91	85	traces ^c
7	1,2	-20°C	91	87 (85^d)	traces^c
8 ^e	1,2	0°C	92	57	traces ^c

^a Les réactions sont réalisées avec 0,8 mmol de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**. ^b Les rendements et conversions CPG sont déterminés par la méthode de l'étalonnage interne avec le tridécane comme étalon. ^c < 2%. ^d Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. ^e Métallation pendant 15 min.

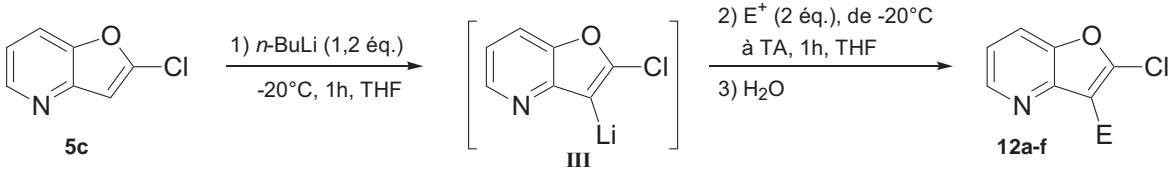
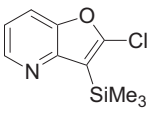
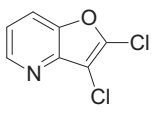
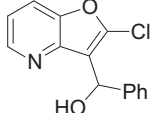
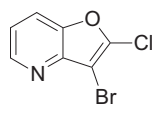
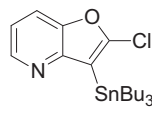
Le meilleur résultat est obtenu en utilisant 1,2 équivalents de *n*-BuLi à -20°C pendant 1h dans le THF, permettant l'obtention de **12a** avec un rendement isolé de 85% (87% CPG) après piégeage électrophile par 2 équivalents de TMSCl de -20°C à TA pendant 1h dans le THF (entrée 7).

Pour finir, nous notons que si la métallation a lieu à 0°C pendant 15 min, une dégradation du substrat est observée et **12a** est obtenu avec un rendement de 57% seulement (entrée 8).

La séquence de lithiation a ensuite été étendue à l'introduction de plusieurs électrophiles fonctionnels en position 3 (Tableau 10). Ainsi les dérivés **12a-f** ont pu être obtenus avec de bons rendements (58-85%). Ces composés présentent un fort potentiel de réactivité en raison des fonctionnalités apportées. Par exemple, **12a** pourrait être engagé dans un couplage pallado-catalysé de Hiyama en position 3 ou dans un couplage de Stille en position 2.

Le composé **12e** présente une stabilité réduite à la lumière et à température ambiante, ce qui explique très certainement le rendement moyen avec lequel il est isolé.

Tableau 10 : Synthèse des furo[3,2-*b*]pyridines 2,3-disubstituées **12a-f**.^a

					
E^+	Me_3SiCl	C_2Cl_6	$PhCHO$	CBr_4	$n-Bu_3SnCl$
12a-f					
Rdt ^b	12a , 85%	12c , 78%	12d , 80%	12e , 58%	12f , 71%

^a Les réactions sont réalisées avec 0,8 mmol de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

IV-2-2) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a** par *n*-BuLi et LTMP.

L'étude de lithiation menée jusqu'à présent sur les dérivés de la furo[3,2-*b*]pyridine a montré que la position 7 est facilement déprotonnable une fois que les positions 2 et 3 sont substituées (Figure 19). Il nous est donc apparu intéressant de travailler sur cette position. Nous avons pour cela utilisé le *n*-BuLi comme agent de lithiation et la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a** comme substrat, en raison de ses groupements fonctionnels à la fois synthétiquement intéressants et tolérants des bases organolithiées. Les conditions mises en œuvre sont les suivantes :

- métallation avec 1.2 éq. de *n*-BuLi à -20°C pendant 1h dans le THF permettant la formation de l'intermédiaire lithié [XII],
- piégeage de [XII] par 2 éq. d'un électrophile de -20°C à température ambiante (TA) pendant 1h dans le THF.

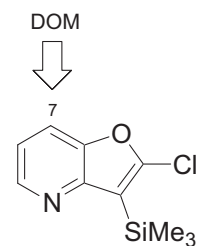
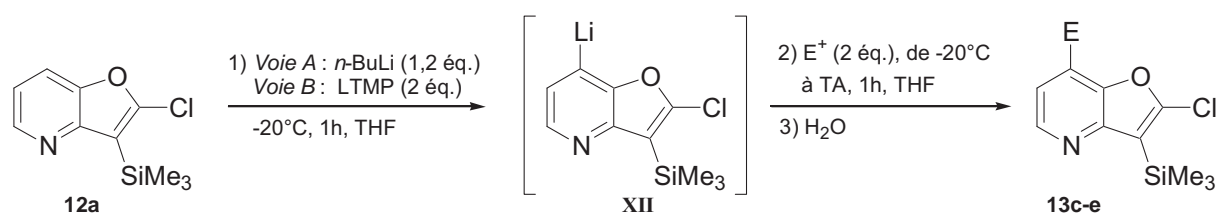


Figure 19

La formation des produits **13c-e** est alors observée avec des rendements isolés de 38-55% (Voie A du tableau 11).

Tableau 11 : Synthèse des furo[3,2-*b*]pyridines 2,3,7-trisubstituées **13c-e**.^a



E^+	CBr_4	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	PhCHO
13c-e			
Voie A ^b	13c , 38%	13d , 55%	13e , 46%
Voie B ^b	13c , 73%	13d , 87%	13e , 90%

^a Les réactions sont réalisées avec 0,53 mmol de 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Il semble que l'utilisation du *n*-BuLi dans le cas présent pose un problème de dégradation du substrat. L'hypothèse la plus probable est que *n*-BuLi s'additionne sur l'atome de silicium pour former un complexe "ate" instable à -20°C, entraînant la dégradation partielle du substrat (Schéma 84).

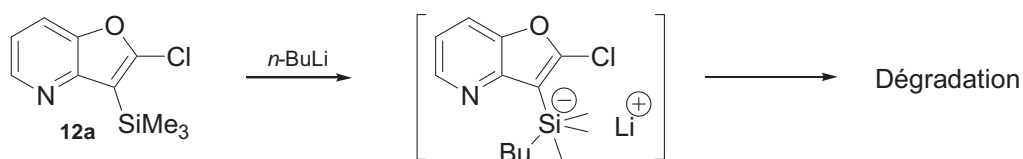


Schéma 84 : Proposition de mécanisme de dégradation de **12a**.

Nous avons donc par la suite utilisé LTMP, en raison de son caractère non-nucléophile, selon le mode opératoire suivant :

- métallation de **12a** avec 2 éq. de LTMP à -20°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par 2 éq. d'électrophile de -20°C à TA pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, les produits **13c-e** sont obtenus avec de bons rendements isolés (73-90%) (Voie B du tableau 11). Les dérivés obtenus représentent des unités à très haute valeur synthétique en raison des 3 groupements fonctionnels insérés successivement sur les positions 2, 3 et 7 (Schéma 85).

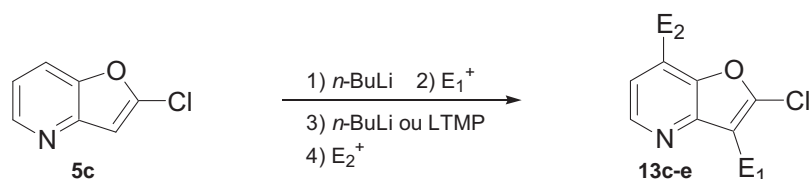


Schéma 85 : Double fonctionnalisation successive de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**.

IV-3) Conclusion sur la lithiation des dérivés de la furo[3,2-*b*]pyridine.

Nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès efficace à des dérivés fonctionnalisés de la furo[3,2-*b*]pyridine par plusieurs séquences de lithiation, en utilisant différentes bases lithiées. En fonction de la base et des conditions utilisées, il nous a été possible d'obtenir des composés mono-, di- et tri-fonctionnalisés de la furo[3,2-*b*]pyridine, en une ou plusieurs étapes (Schéma 86).

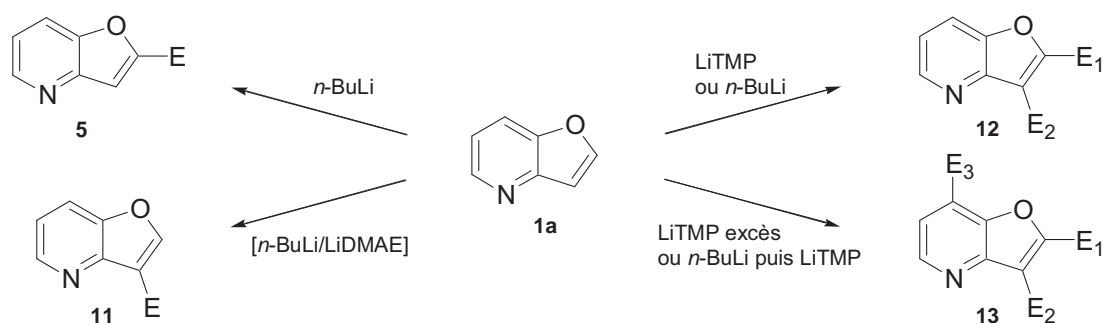


Schéma 86

D'un point de vue général, nous avons montré que la métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine est initialement obtenue en position 2. Cette réactivité est notamment due à la présence de l'atome d'oxygène qui joue le rôle de groupement α -directeur. Globalement, il apparaît que l' α -direction de l'oxygène est très supérieure à la pyridino-direction de l'azote (α -PDM ou β -PDM).

CHAPITRE V :

Etude la lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures

Chapitre V : Etude de la lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures.

V-1) Lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b**.

Tout comme l'isomère [3,2-*b*], la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** présente un réel intérêt pour une étude de métallation. La position relative des deux hétéroatomes (N et O) est significativement différente entre les 2 isomères, ce qui *a priori* doit modifier l'action des bases lithiées sur le système. Parmi les 5 atomes d'hydrogène présents sur le synthon **1b**, ce sont cette fois-ci H2, H5 et H7 qui apparaissent comme des candidats privilégiés pour les réactions de lithiation, en raison de leur proximité avec les hétéroatomes.

Au delà d'une α -lithiation en position 2 et d'une pyridino-direction en position 5, nous pouvons envisager une métallation privilégiée en position 7 en raison d'une double activation. Le choix du système basique lithié demeurerait donc déterminant pour espérer une métallation sélective. Nous reportons dans ce chapitre les résultats de cette étude concernant la lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** (Figure 20).

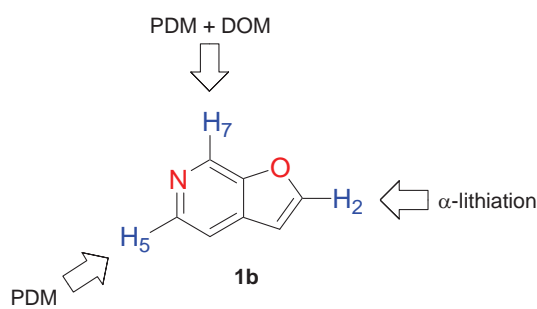


Figure 20

V-1-1) Lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine par *n*-BuLi.

Nous avons présenté dans le chapitre précédent nos résultats concernant la métallation de la furo[3,2-*b*]pyridine par le *n*-BuLi. L'extension de cette séquence à l'isomère [2,3-*c*] devrait *a priori* nous conduire à des conclusions similaires, c'est-à-dire à la déprotonation de H2 en α de l'atome d'oxygène (Figure 21). Cependant, compte tenu de la position relative des cycles pyridine et furane, une attention particulière devait être portée à la réaction d'addition nucléophile (en position 5 ou 7). On notera que pour toutes les expériences effectuées, le *n*-BuLi est une solution commerciale 1,6M dans l'hexane.

Par analogie avec la méthodologie décrite pour la fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a**, nous avons commencé notre étude en utilisant les conditions suivantes :

- métallation avec 2 équivalents de *n*-BuLi à -78°C pendant 1h dans le THF (en présence d'hexane provenant de la solution de *n*-BuLi),
- piégeage par 2 équivalents de chlorotriméthylsilane (TMSCl) à -78°C pendant 1h dans le THF.

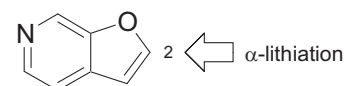


Figure 21

Dans de telles conditions, la lithiation régiosélective en position 2 est observée et l'hétérocycle silylé **19a** est obtenu avec un rendement de 70%. Néanmoins, l'addition nucléophile de *n*-BuLi sur la position 7 de **1b** est observée et la 7-butyl-2-triméthylsilylfuro[2,3-c]pyridine **20** est isolée avec un rendement non négligeable de 12% (Schéma 87).

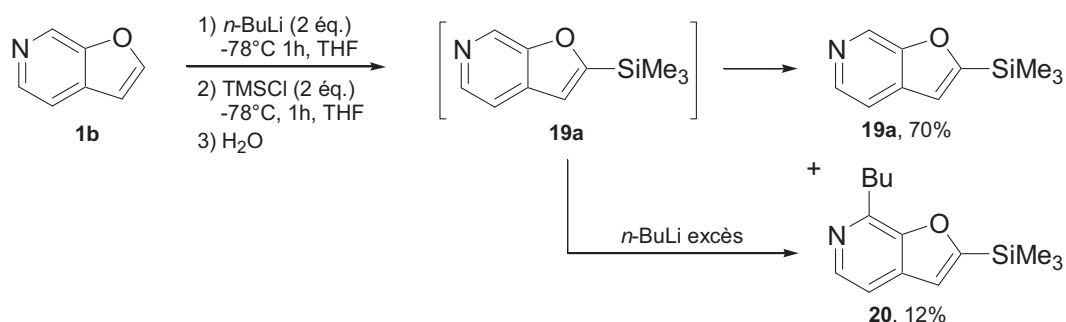


Schéma 87 : Addition nucléophile de *n*-BuLi sur **19a**.

Il est intéressant de noter que le suivi de la réaction par chromatographie gazeuse révèle que cette addition de type Chichibabin ne se produit qu'une fois le groupement SiMe₃ introduit. La lithiation en position 2 apparaît donc plus rapide que l'addition en position 7, c'est donc vraisemblablement l'excès de base qui en est responsable (Schéma 88).

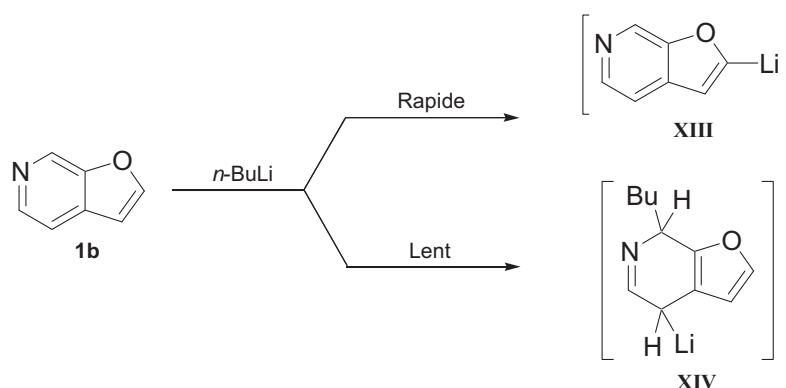


Schéma 88 : La lithiation de **1b** par le *n*-BuLi au dépend de l'addition nucléophile.

Pour neutraliser cette réaction secondaire, nous avons tout naturellement diminué la quantité de base mise en jeu dans la réaction (1.5 éq. de *n*-BuLi au lieu de 2 éq.). Malgré une légère

baisse du taux de conversion du substrat (90% au lieu de >95%), **19a** est obtenu avec un meilleur rendement (77%) et seules quelques traces de **20** sont détectées.

Forts de ces résultats, cette séquence de lithiation a ensuite été étendue à l'introduction de plusieurs électrophiles fonctionnels en position 2. Ainsi les dérivés **19a-g** ont pu être préparés avec des rendements très satisfaisants (71-81%). (Tableau 12).

Tableau 12 : Synthèse des furo[2,3-*c*]pyridines fonctionnalisées en position 2.^a

Entrée	Piégeage électrophile		19a-g	Rdt ^b (%)
	E ⁺ (2 éq.)	Température		
1	Me ₃ SiCl	-78°C		19a , 77
2	DCl/D ₂ O ^c	-78°C		19b , 76 (95%D)
3	C ₂ Cl ₆	-95°C		19c , 71
4	PhCHO	-78°C		19d , 80
5	Me ₂ S ₂	-78°C		19e , 78
6	CBr ₄	-95°C		19f , 75
7	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl ^d	-95°C		19g , 80

^a Les réactions sont réalisées avec 1,6 mmol de furo[2,3-*c*]pyridine **1b**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^c La deutériolyse est réalisée en présence de 20 éq. de DCl en solution dans D₂O. ^d Piégeage électrophile pendant 15 min.

Comme il est classique dans les réactions de métallation, les conditions réactionnelles doivent cependant être très légèrement adaptées en fonction de l'espèce électrophile. Les dérivés **19c**,

19f et **19g** sont obtenus plus efficacement lorsque la température de piégeage électrophile est maintenue à -95°C. Les dérivés **19a**, **19b**, **19d**, et **19e**, plus stables, peuvent être préparés à -78°C. Comme nous l'avons déjà remarqué sur les dérivés halogénés de la furo[3,2-*b*]pyridine, **19c** et **19f** présentent une stabilité réduite à température ambiante et à la lumière. Ce sont cependant des intermédiaires de synthèse très réactifs s'ils sont utilisés rapidement après préparation.

Le potentiel synthétique de l'hétérocycle bromé **19f** a ainsi été démontré dans un couplage de Stille avec le composé stannylé **19g** pour la préparation efficace de la 2,2'-bifuro [2,3-*c*]pyridine **6b** (79%, schéma 89).

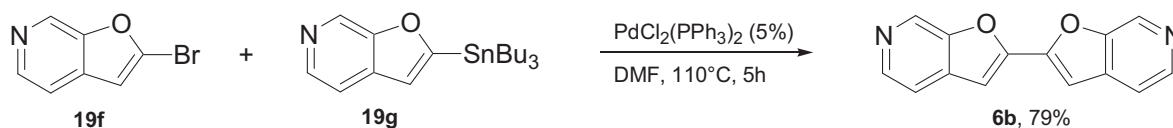


Schéma 89 : Synthèse de la 2,2'-bifuro[2,3-*c*]pyridine **6b**.

Les conditions mises en œuvre sont classiques pour ce type de couplage : **19f** et **19g** sont mis en présence de 5% de catalyseur au palladium, dans le DMF à 110°C pendant 5h.

V-1-2) Lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].

Nous avons ensuite porté notre attention sur la réactivité de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] vis-à-vis du substrat **1b**. Compte tenu des propriétés de notre superbase, la furo [2,3-*c*]pyridine **1b** apparaît comme un substrat de choix (figure 22) :

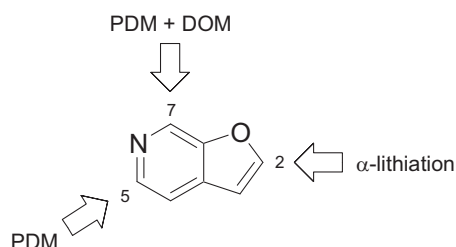


Figure 22

- les deux atomes d'hydrogène H5 et H7 sont en position α de l'azote pyridinique, ce qui permet d'envisager une métallation pyridino-dirigée,
- H7 possède la particularité de se situer à proximité des 2 hétéroatomes : existe-t-il un effet coopératif qui conduirait à une lithiation privilégiée en position 7 ?
- l'arrachement de H2 par α-métallation reste bien sûr possible.

Une compétition de lithiation pouvait donc avoir lieu entre H2, H5 et H7, autant d'hypothèses que nous avons étudiées et que nous décrivons dans la suite de ce chapitre.

V-1-2-1) Essais préliminaires de métallation de **1b**.

Le premier essai de fonctionnalisation de la furopyridine **1b** a été réalisé dans des conditions classiques, à savoir :

- métallation avec 3 éq. de [*n*-BuLi/LiDMAE] à -78°C pendant 1h dans le toluène,
- piégeage par 3 éq. d'hexachloroéthane à -78°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, la formation d'un mélange de trois produits est observée, les rendements sont donnés après purification sur gel de silice (Schéma 90) :

- 52% de 2-chlorofuro[2,3-*c*]pyridine **19c**,
- 4% de 7-chlorofuro[2,3-*c*]pyridine **21c**,
- 4% de 2,7-dichlorofuro[2,3-*c*]pyridine **22c**.

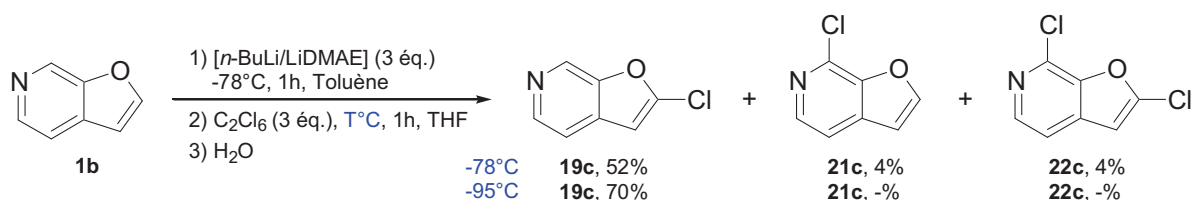


Schéma 90 : Lithiation de **1b** par [*n*-BuLi/LiDMAE].

Il apparaît donc que la déprotonation est favorisée en position 2, **19c** est alors obtenu comme produit majoritaire. Néanmoins, la déprotonation en position 7 est également observée conduisant à la formation des dérivés **21c** (4%) et **22c** (4%). Il est à noter que 10% de substrat **1b** sont également récupérés inchangés en fin de réaction. On peut également mentionner que si le piégeage électrophile est réalisé à -95°C, **19c** est obtenu avec un meilleur rendement (70%), et **21c** et **22c** ne sont pas détectés. Ce résultat peut être expliqué par un manque de réactivité du lithien en position 7 à -95°C.

D'un point de vue mécanistique, la lithiation en position 7 peut être engendrée par une PDM assistée d'une DOM, ou inversement. De notre point de vue, l'intermédiaire [**XVI**] apparaît plus stable que [**XVI'**], notamment parce la stabilisation de [**XVI**] sous forme de dimère apparaît très favorable. Ce premier essai montre donc qu'il existe une compétition de chélation de la superbasse par l'oxygène et par l'azote, avec une très nette préférence pour l'oxygène, ce qui est plutôt inhabituel pour le système [*n*-BuLi/LiDMAE] (Schéma 91).

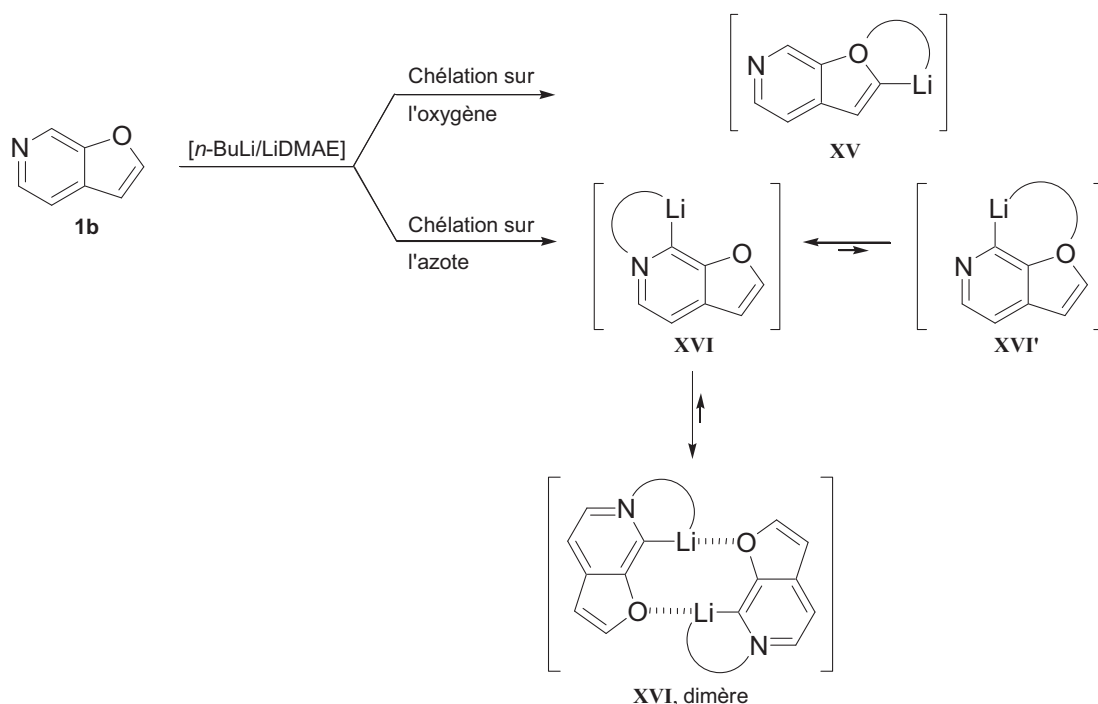


Schéma 91 : Compétition de chélation de la superbases sur les hétéroatomes.

Bien qu'étonnant, ce constat est à comparer avec un résultat similaire obtenu il y a quelques années au sein de notre équipe lors de la lithiation d'un dérivé d'azaphtalane.¹⁰⁴ Dans ce dernier cas, la chélation se fait également préférentiellement sur l'atome d'oxygène plutôt que sur l'atome d'azote (Schéma 92).

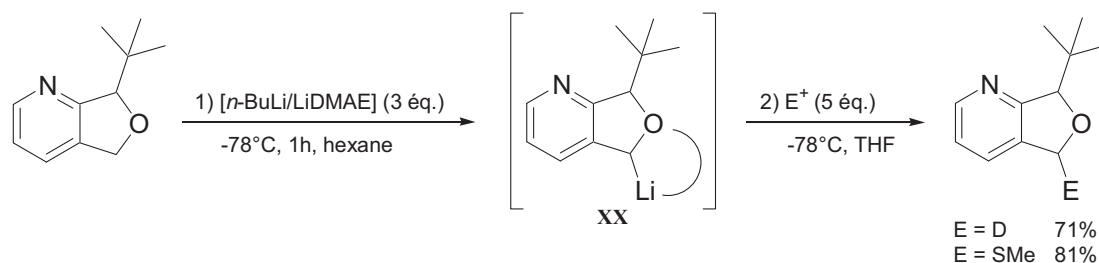


Schéma 92 : Lithiation de l'azaphtalane par $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.¹⁰⁴

Nous avons donc cherché à interpréter ce résultat par des calculs théoriques en espérant pouvoir ensuite modifier la sélectivité observée.

¹⁰⁴ Fort, Y.; Gros, P.; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4045-4048.

V-1-2-2) Données théoriques concernant la sélectivité de métallation.

Afin de mieux comprendre la régiosélectivité inhabituelle observée avec la superbases [*n*-BuLi/LiDMAE], nous avons réalisé un calcul DFT des charges de Mulliken de **1b** pour évaluer les acidités relatives entre les différents hydrogènes de la molécule. Nous avons pour cela utilisé une nouvelle fois le niveau B3LYP/6-31G(d,p) du code Gaussian 03¹⁰³ (Figure 23).

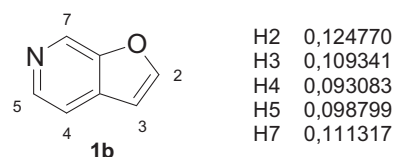


Figure 23 : Calcul des charges de Mulliken sur **1b**.

Il apparaît sans surprise (compte tenu de nos premiers résultats de fonctionnalisation) que H2 est plus acide que H7, cependant il a déjà été prouvé qu'avec [*n*-BuLi/LiDMAE], une forte complexation sur l'azote pyridinique peut contrebalancer les différences d'acidité calculées sur une molécule nue. C'est pourquoi nous avons approfondi notre étude théorique avec trois substrats supplémentaires, de réactivité connue, pour comparer les valeurs relatives des charges de Mulliken de ces composés et les relier aux résultats de métallation. Les trois molécules modèles sont les suivantes :

- L'éthanal²³ dans lequel l'hydrogène aldéhydique est réputé non déprotonnable tandis que les 3 hydrogènes du groupement méthyle peuvent facilement être arrachés pour former l'énolate. Nous avons sélectionné cet exemple, afin de chiffrer la différence de charge de Mulliken entre un hydrogène acide et un hydrogène non labile.
- La 2-méthoxypyridine **24** pour laquelle des études menées dans notre équipe ont montrées que l'utilisation de la superbases [*n*-BuLi/LiDMAE] permet la déprotonation en position 6 par la formation d'un agrégat sur l'azote pyridinique,^{51a} au détriment d'une métallation *ortho*-dirigée classique sur l'hydrogène le plus acide en position 3, c'est-à-dire en *ortho* du groupement méthoxy.⁴⁴
- L'azaphthalane **25** qui comme nous l'avons évoqué plus haut est le seul exemple à notre connaissance pour lequel la superbases [*n*-BuLi/LiDMAE] se complexe préférentiellement sur l'oxygène plutôt que sur l'azote de la pyridine.¹⁰⁴

L'objectif est ici de calculer la différence de charge de Mulliken entre deux atomes d'hydrogène d'une molécule donnée, et d'établir une échelle.

En premier lieu, intéressons nous aux résultats du calcul de charge sur l'éthanal dérivé **23**. Tandis que l'hydrogène aldéhydique H1 révèle une valeur de charge de Mulliken faible (0.07), l'hydrogène H2 présente une valeur de charge élevée (0.15).

Ceci conforte notre première hypothèse qui attribue une valeur de charge plus grande pour un hydrogène plus acide. La différence de charge entre l'hydrogène acide et l'hydrogène non labile est alors très élevée, de l'ordre de 0.080 (Figure 24).

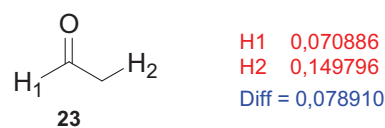


Figure 24 : Calcul des charges de Mulliken sur **23**.

Dans le cas de la 2-méthoxypyridine **24**, la différence de charge entre H3 et H6 n'est que de 0.003. La différence d'acidité est donc très faible entre H3 et H6 ce qui permet de justifier la régiosélectivité originale de la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] utilisée dans un solvant apolaire (l'hexane) en position 6 par complexation sur l'azote pyridinique. Les autres bases (LDA ou LTMP par exemple) arrachent l'hydrogène le plus acide en position 3 car elles sont généralement utilisées en présence d'un solvant qui défavorise l'agrégation, le THF (Figure 25). Rappelons cependant qu'avec LDA et LTMP la métallation est au moins partiellement initiée en position 6.^{51b}

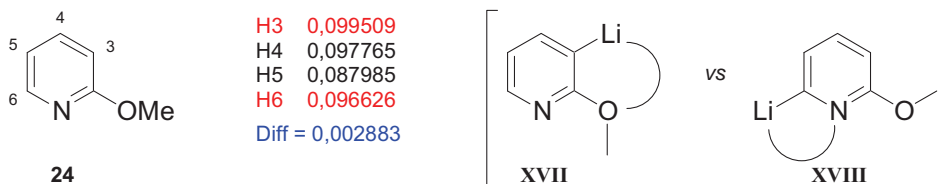


Figure 25 : Calcul des charges de Mulliken sur **24**.

En ce qui concerne l'azaphtalane **25**, la différence de charge entre H7 et H4 est de 0.022. L'acidité de H7 est beaucoup plus forte que celle de H4. Cette très nette différence ne permet plus d'envisager la complexation de la superbasse sur l'azote pyridinique mais plutôt au niveau de l'oxygène, ce qui conduit donc à une lithiation régiosélective en position 7 (Figure 26).

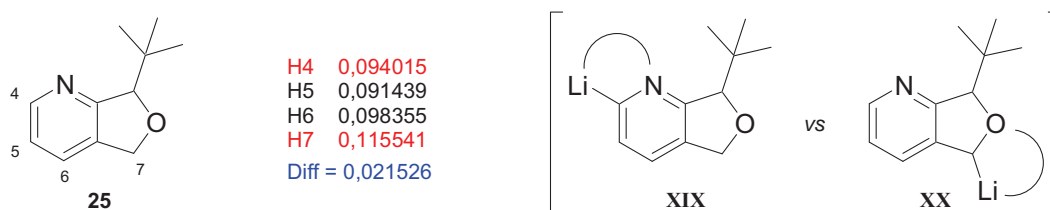


Figure 26 : Calcul des charges de Mulliken sur **25**.

Si on reprend les calculs effectués sur la furo[2,3-*c*]pyridine **1b**, la différence de charge entre H2 et H7 est de 0.013. H2 apparaît donc trop acide et la complexation de la superbasse sur l'azote ne peut pas se faire efficacement, en faveur de celle avec l'oxygène (Figure 27).

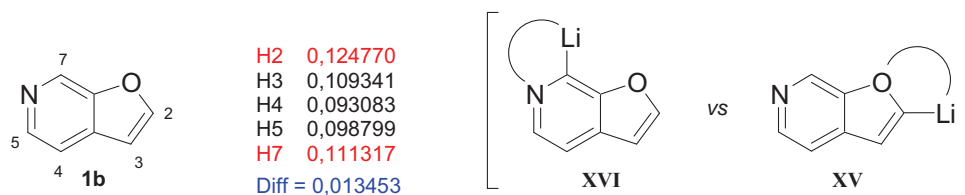


Figure 27 : Calcul des charges de Mulliken sur **1b**.

Nous avons ordonné ces résultats sur une échelle afin de les comparer, ce qui nous a permis de définir deux zones dans lesquelles la complexation serait envisageable avec l'azote ou avec l'oxygène (Figure 28).

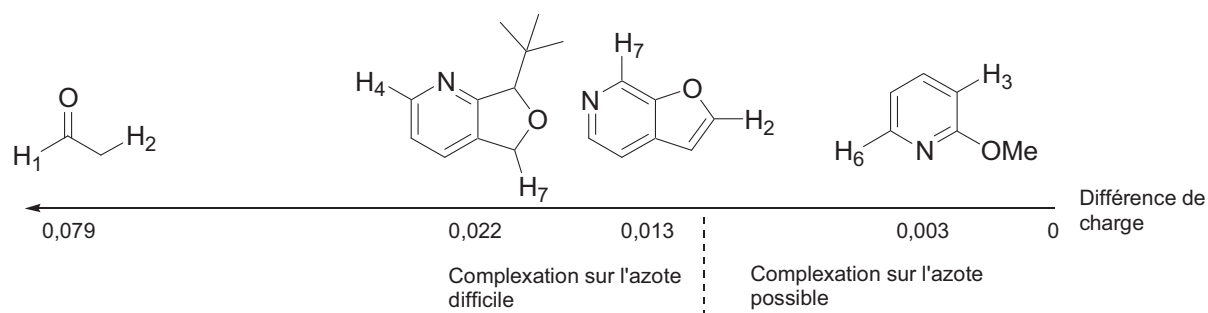


Figure 28 : Echelle comparative des différences de charge de Mulliken.

L'ensemble de ces calculs théoriques nous laissait peu d'espoir sur la possibilité de réaliser une fonctionnalisation directe de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** en position 7, même si la présence d'un faible pourcentage de **21c** avait été observée dans nos essais initiaux. Avant de renoncer à une métallation directe en position 7, nous avons cherché à vérifier l'hypothèse d'une possible équilibration des lithiens avant l'étape de piégeage. Pour ce faire nous avons envisagé de travailler sur des composés sélectivement deutériés.

V-1-2-3) Lithiation de furo[2,3-*c*]pyridines deutériés par [*n*-BuLi/LiDMAE].

Compte-tenu de l'écart d'acidité des protons H2 et H7 de la furo[2,3-*c*]pyridine et des résultats antérieurs du laboratoire, nous avons envisagé d'examiner la réactivité des 2- et 7-deutériofuro[2,3-*c*]pyridines, **19b** et **21b** respectivement. Notre objectif était d'étudier les effets isotopiques qui peuvent influencer les vitesses de lithiation en position 2 et 7 et d'écarter définitivement l'hypothèse d'une lithiation initiale en position 7 favorisée par l'azote

pyridinique et l'oxygène voisin suivie d'une équilibration rapide vers un lithien thermodynamique en position 2.

Dans le cas du dérivé 2-deutério **19b**, deux scénari peuvent être envisagés :

- Si l'acidité de H2 est beaucoup plus forte que celle de H7, alors l'effet isotopique ne doit pas modifier la sélectivité de la base, et la déprotonation doit avoir lieu majoritairement en position 2.
- Si à l'opposé l'acidité de H2 est seulement sensiblement plus forte que celle de H7, alors l'effet isotopique doit permettre une modification de la sélectivité de la base, et la lithiation doit s'accomplir majoritairement en position 7.

Dans le cas du dérivé 7-deutério **21b**, l'effet isotopique doit conduire à une lithiation exclusive en position 2 et la formation des produits **21c** et **22c** ne doit pas être observée. On notera que la synthèse de **21b** est décrite plus loin dans ce chapitre (paragraphe V-2-1-3).

Les conditions que nous avons mises en œuvre pour cette étude sont les suivantes :

- métallation avec 3 éq. de superbases [*n*-BuLi/LiDMAE] à -78°C pendant 1h dans le toluène,
- piégeage par 3 éq. de C₂Cl₆ à -78°C pendant 1h dans le THF.

Les résultats obtenus pour les deux substrats envisagés sont reportés sur le schéma 93. Il convient de noter qu'au cours des deux expériences réalisées, 10% de substrat sont récupérés inchangés et que les dérivés **22b** et **22d** sont obtenus deutériés à 98%.

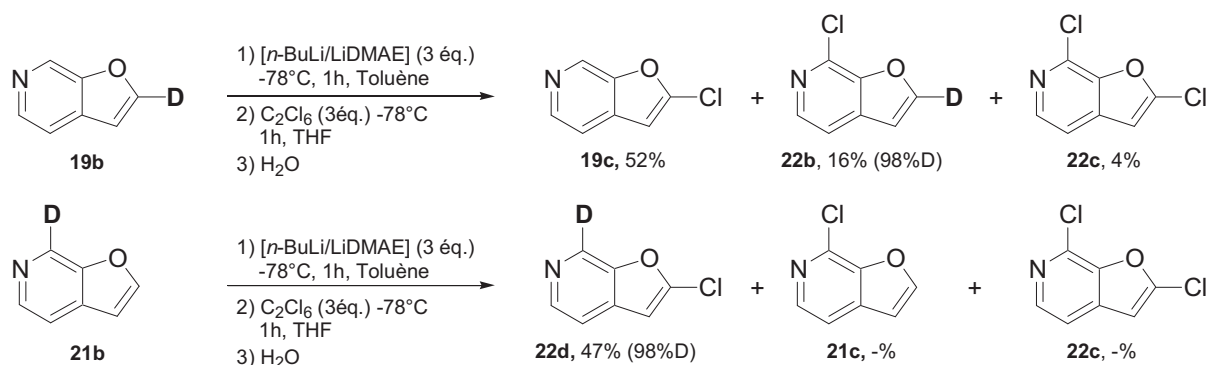


Schéma 93 : Etude de l'influence des effets isotopiques sur la métallation des furo[2,3-c]pyridines deutériées en position 2 ou 7.

Lorsque **19b** est mis en réaction, la métallation est ralentie sur la position 2 en raison de l'effet isotopique, ce qui conduit à l'obtention de **22b** issu de la lithiation en position 7 avec un rendement isolé de 16%. Le composé **19c** est néanmoins obtenu en tant que produit majoritaire (52%), mettant bien en évidence que la complexation de la superbases a lieu majoritairement sur l'atome d'oxygène à proximité de l'hydrogène le plus acide. On peut noter que la formation de **22c** (4%) est issue, soit de la lithiation de **19c** en position 7, soit de la lithiation de **22b** en position 2, par l'excès de superbases. De cette première expérience, il apparaît que l' α -lithiation semble être le processus privilégié.

Dans les mêmes conditions, la métallation de **21b** conduit exclusivement à la formation de **22d** et plus aucune trace de lithiation en position 7 n'est observée en raison de l'effet isotopique. Ce résultat démontre également qu'un échange C-7Li/C-2Li paraît très peu probable, sinon la formation de **19c**, **21c** ou **22c** aurait été observée.

Pour conclure, nous avons mis en évidence le caractère acide de l'hydrogène H2. Bien que la lithiation soit possible en position 7 par utilisation de la superbases [*n*-BuLi/LiDMAE], celle-ci n'est pas efficace car H2 est beaucoup plus acide que H7 (Figure 29).

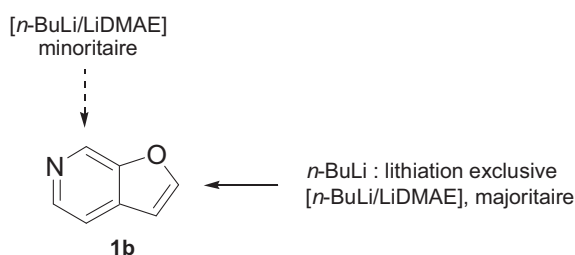


Figure 29 : Bilan de métallation de la furo[2,3-c]pyridine **1b**.

Bien que décevant ce résultat pouvait cependant être valorisé d'un point de vue synthétique dans le cadre de réactions de métallation successives. C'est ce que nous avons tenté d'exploiter dans la suite de nos travaux.

V-2) Polyfonctionnalisation de la furo[2,3-c]pyridine **1b**.

Nous venons de montrer que la lithiation de **1b** en α de l'azote pyridinique, plus particulièrement en position 7, était possible, même si nous ne l'avons accomplie que sous forme de réaction secondaire jusqu'à maintenant. Le constat est simple, pour accéder plus facilement et efficacement à cette position 7, il faut bloquer l'hydrogène le plus acide, à savoir H2. C'est pourquoi nous avons envisagé l'utilisation d'un groupement protecteur sur cette position. Le groupement triméthylsilyle nous est alors apparu comme étant un excellent

groupement pour ce genre de protection : il peut être introduit efficacement *via* la lithiation de **1b** (*vide supra*) et il tolère les bases lithiées non-nucléophiles. De plus, il peut être facilement éliminé avec un simple traitement par des ions fluorures.¹⁰⁵ Enfin, nous noterons, d'un point de vue applicatif, que le groupement TMS est un groupement fonctionnel très intéressant qui peut être mis en jeu dans des réactions pallado-catalysés de type Hiyama.¹⁰⁶

V-2-1) Lithiation de la 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a** par les bases et superbases lithiées.

V-2-1-1) Lithiation de **19a** par le *n*-BuLi.

Pour commencer, nous avons étudié l'effet de *n*-BuLi sur la 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a**. Les conditions que nous avons utilisées sont les suivantes :

- lithiation avec 1,2 éq. de *n*-BuLi à -78°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par H₂O à -78°C.

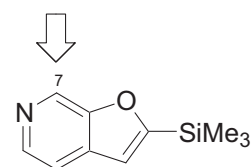


Figure 30

Selon ces conditions, nous observons par un suivi CPG la formation d'un mélange de deux produits :

- la 7-butyl-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **20** (47% CPG),
- la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** (38% CPG).

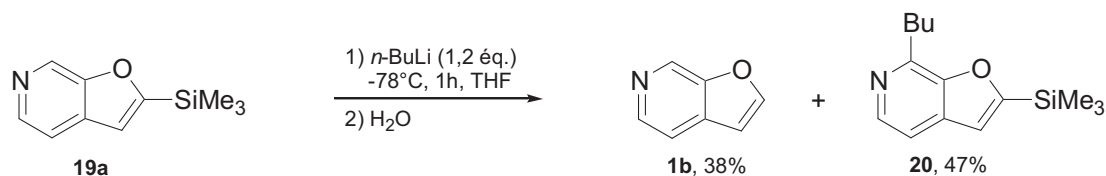


Schéma 94 : Action du *n*-BuLi sur la furo[2,3-*c*]pyridine **19a**.

La formation de **20** correspond à l'addition nucléophile de *n*-BuLi en position 7 et celle de **1b** résulte de la désilylation de **19a** par *n*-BuLi (Schéma 94).

Au cours de la réaction, seulement 4% de **19a** résiduel sont détectés. Ces traces de substrat peuvent provenir d'un manque de conversion ou de la lithiation en position 7, suivie de l'hydrolyse du lithien. En conclusion, *n*-BuLi ne permet pas la lithiation efficace de **19a** en position 7.

¹⁰⁵ Mills, R. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1565-1568.

¹⁰⁶ Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61.

V-2-1-2) Lithiation de **19a** par la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE].

n-BuLi étant inefficace pour effectuer la lithiation de **19a** en position 7, nous nous sommes bien évidemment intéressés à la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE]. Les essais les plus significatifs sont représentés dans le tableau 13.

Pour commencer notre étude, nous avons utilisé les conditions suivantes :

- lithiation avec 3 éq. de [*n*-BuLi/LiDMAE] à -78°C pendant 1h dans l'hexane,
- piégeage par 3 éq. de C₂Cl₆ à -78°C pendant 1h dans le THF.

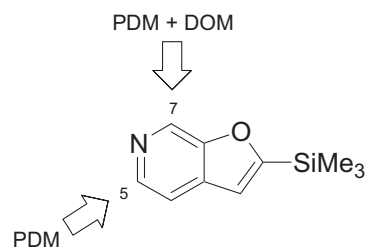
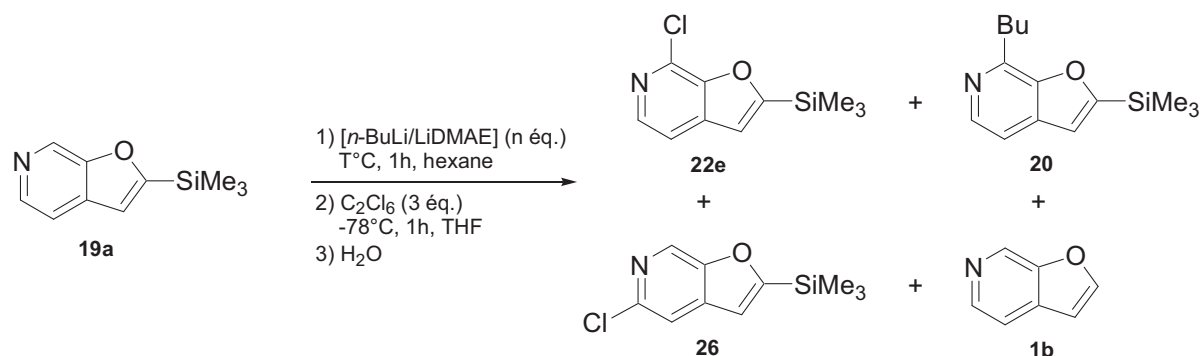


Figure 31

Tableau 13 : Métallation de **19a** par la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE].^a

Entrée	Métallation		Conversion ^b (%)	Rendements ^b (%)			
	Eq. base	T°C		1b	20	22e	26
1	3	-78°C	69	-	-	65	-
2	2	-45°C	70	-	-	60	-
3	3	-45°C	98	-	-	85	-

^a Les réactions sont réalisées avec 1,33 mmol de 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a**.

^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Dans ces conditions, la déprotonation a lieu régiosélectivement en position 7 et la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** attendue est obtenue avec un rendement isolé de 65% pour une conversion de 69% (entrée 1). Aucune trace des produits **1b** et **20** résultants de l'addition nucléophile de *n*-BuLi et de la désilylation du substrat **19a** n'est observée. Ce

résultat confirme une nouvelle fois le caractère non-nucléophile de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].

Afin de compléter la conversion du substrat, la métallation est conduite à -45°C, ce qui permet l'obtention de **22e** avec un excellent rendement isolé de 85% après piégeage (entrée 3). On remarquera au passage que si seulement 2 équivalents de superbase sont utilisés à -45°C, la conversion n'est pas totale (conversion = 70%, entrée 2).

Malgré la capacité potentielle de la superbase à réaliser aussi la lithiation sur la position 5, aucune trace de formation du produit **26** n'est observée. Cette haute régiosélectivité peut être expliquée par l'activation et la stabilisation du lithien intermédiaire [**XXI**] au voisinage de l'atome d'oxygène. Compte tenu de la distance qui sépare l'oxygène et le lithium, nous pouvons imaginer que l'intermédiaire [**XXI**] se stabilise sous forme de dimère (Schéma 95). La lithiation est donc hautement favorisée en position 7 par l'effet coopératif de l'oxygène.

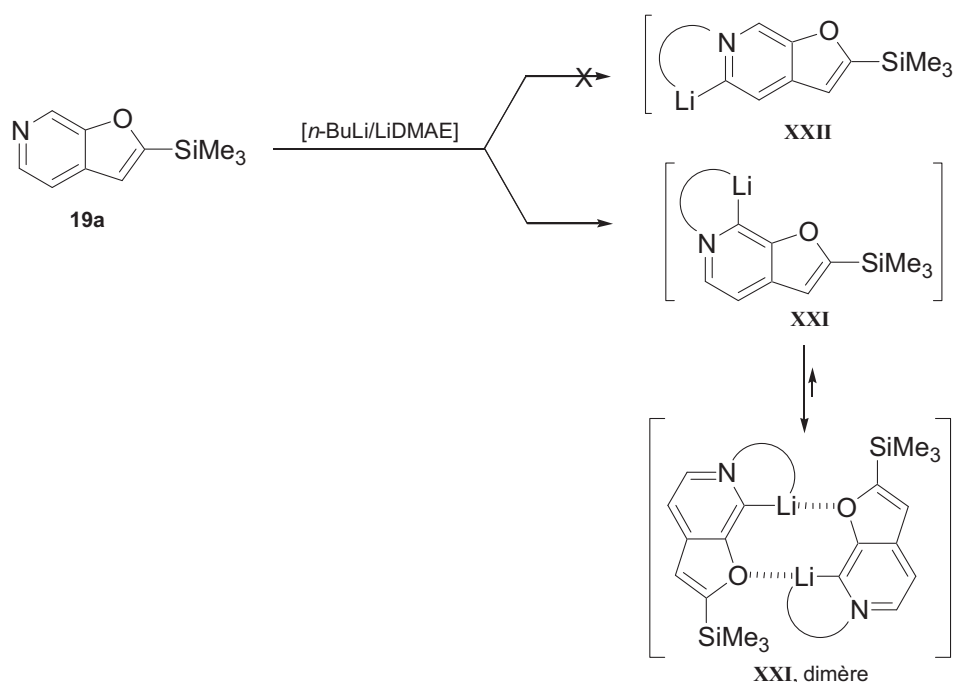


Schéma 95 : Stabilisation du lithien en position 7.

Cette séquence de lithiation régiosélective en position 7 a ensuite été étendue par l'introduction de plusieurs électrophiles fonctionnels. Ainsi les dérivés **22e-i** ont pu être obtenus avec de bons rendements (Tableau 14, 60-85%).

Tableau 14 : Synthèse des furo[2,3-c]pyridines 2,7-difonctionnalisées **22e-i**.^a

E^+	Me_3SiCl	C_2Cl_6	DCl/D_2O^c
22			
Rdt ^b	22a , 0%	22e , 85%	22f , 80% (100%D)
E^+	Me_2S_2	$n-Bu_3SnCl$	$PhCHO$
22			
Rdt ^b	22g , 73%	22h , 74%	22i , 60%

^a Les réactions sont réalisées avec 1,33 mmol de 2-triméthylsilylfuro[2,3-c]pyridine **19a**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^c La deutériolyse est réalisée en présence de 20 éq. de DCl en solution dans D₂O.

Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas réussi à isoler le composé **22a** en raison de la haute instabilité de ce composé. La liaison C-Si en position 7 apparaît en effet extrêmement activée et la dégradation du composé est observée.

D'autre part, le dérivé stannylé **22h** présente une stabilité relativement similaire au composé **22a**, rendant sa purification par chromatographie impossible puisqu'elle entraîne la rupture de la liaison C-Sn. Ce dernier peut néanmoins être isolé par distillation avec un four à boule de type Kugelrohr et **22h** est obtenu avec un bon rendement de 74%.

On remarquera que d'un point de vue synthétique **22h** mais également **22e** présentent un potentiel très intéressant. **22h** peut par exemple être mis en jeu dans une réaction de Stille en position 7 et de Hiyama en position 2. Des travaux ultérieurs devraient nous permettre d'exploiter ce potentiel.

V-2-1-3) Déprotection des dérivés 2,7-difonctionnalisés : Accès aux 7-furo[2,3-*c*]pyridines **21b** et **21c**.

Notre stratégie initiale était la protection de la position 2 afin de fonctionnaliser la position 7. Après avoir obtenu efficacement les dérivés 2,7-difonctionnalisés, il nous restait donc à étudier la déprotection du motif triméthylsilyle, nous donnant ainsi accès aux dérivés monofonctionnalisés en position 7.

Nous avons choisi le fluorure de tétra-*n*-butyle ammonium (TBAF) comme réactif de déprotection en raison de sa forte affinité avec les dérivés du silicium. La libération de la position 2 est donc mise en œuvre dans les conditions suivantes : les composés **22e-f** sont mis en présence de 1.1 équivalents de TBAF pendant 24h à température ambiante dans un mélange THF/eau : 5/1. Dans ces conditions, l'accès aux 7-furo[2,3-*c*]pyridines **21b-c** est alors assuré avec d'excellents rendements (85-89%, Schéma 96).

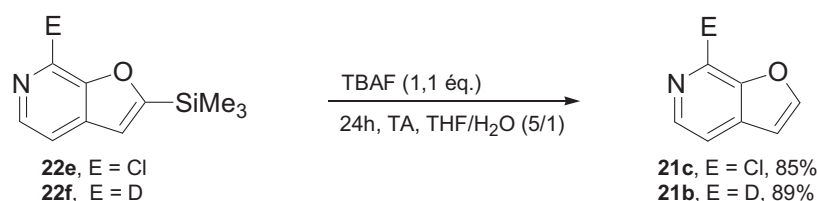


Schéma 96 : Déprotection de **22e-f** par le TBAF.

Nous avons pu voir précédemment que l'utilisation de *n*-BuLi sur la 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a** conduit à un mélange résultant de l'addition en position 7 et de désilylation. Nous avons donc voulu confirmer que *n*-BuLi constitue une bonne alternative à l'utilisation d'ions fluorures pour la déprotection du motif triméthylsilyle en position 2.

Nous avons donc utilisé *n*-BuLi (1,2 équ.) à -45°C pendant 1h dans le THF pour assurer la déprotection du composé **22e**. Après hydrolyse du milieu, **21c** est obtenu avec un bon rendement de 72% et aucun sous-produit n'est isolé après purification (Schéma 97). Le *n*-BuLi constitue donc une très bonne alternative au TBAF dans le cas des furopyridines silylées.

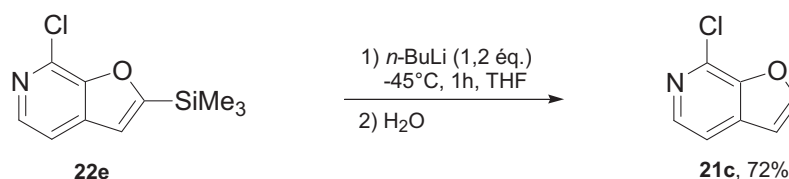


Schéma 97 : Déprotection de **22e** par *n*-BuLi.

V-2-1-4) Synthèse des 7,7'-bifuro[2,3-c]pyridine **27a-b** par homocouplage catalysé par le nickel.

Afin de démontrer le potentiel synthétique des dérivés que nous venons de former, nous avons, à titre d'exemple, mis à réagir les furopyridines chlorés **22e** et **21c** dans des conditions d'homocouplage catalysé par le nickel. Les conditions que nous avons utilisées sont les suivantes : 1 éq. de Ni(PPh₃)₄ est généré *in-situ* à partir de 1 éq. de NiCl₂.6H₂O, 1 éq. de zinc activé et 4 éq. de PPh₃ à 50°C pendant 1h dans le DMF. Le dérivé chloré **22e** ou **21c** est ensuite introduit, et la réaction est maintenue à 50°C pendant 3h.

Les 7,7'-bifuro[2,3-c]pyridines **27a-b** sont ainsi obtenues avec de bons résultats (74-76%, Schéma 98).

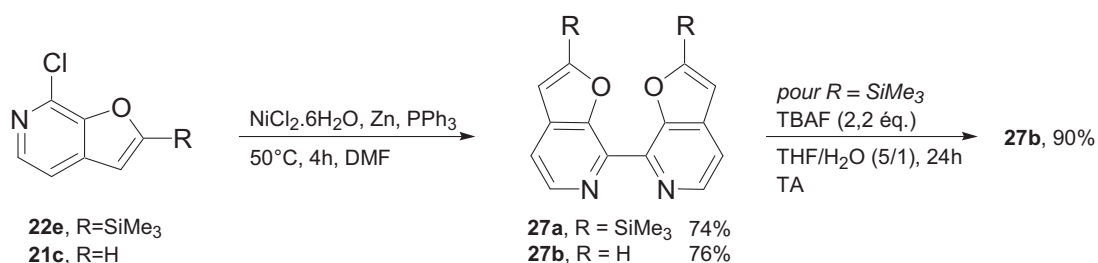


Schéma 98 : Synthèse des 7,7'-bifuro[2,3-c]pyridines **27a-b**.

La double déprotection des groupements SiMe₃ de **27a** peut être réalisée de manière très efficace par action de TBAF (2,2 éq.) dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment (paragraphe V-2-1-3).

De tels édifices moléculaires peuvent trouver leur intérêt dans différents domaines tels que la catalyse, la photochimie ou la synthèse asymétrique, en raison de leur potentielle affinité en tant que ligands des métaux de transition.¹⁰⁷ Il convient de signaler que compte-tenu du contexte de nos travaux (étude de métallation), nous n'avons pas, à l'heure actuelle, cherché à optimiser ce couplage qui mériterait certainement d'être réalisé en conditions catalytiques dans un cadre applicatif.

¹⁰⁷ Hapke, M.; Brandt, L.; Lützen, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782-2797.

V-2-2) Lithiation de la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].**

Un rapide point bibliographique révèle que les furo[2,3-*c*]pyridines qui présentent un intérêt au niveau d'éventuelles applications biologiques sont des dérivés fonctionnalisés sur la position 5.

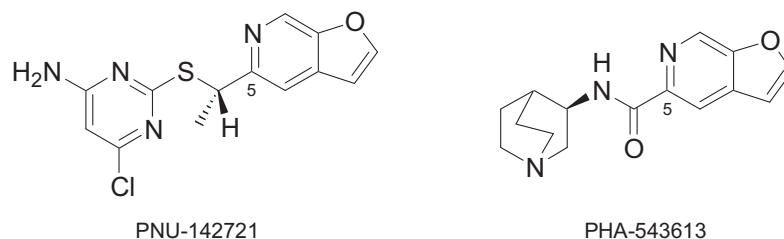


Figure 32 : Deux furo[2,3-*c*]pyridines d'intérêt biologique.

Citons par exemple le PNU-142721 qui possède une activité en tant qu'inhibiteur de la transcriptase inverse du virus HIV-1^{56b} ou encore le PHA-543613 qui présente une activité en tant qu'agoniste des récepteurs $\alpha 7$ nAChRs⁵⁷ (Figure 33).

Devant un tel constat, il nous est apparu évident que notre étude de lithiation des furo[2,3-*c*]pyridines devait être approfondie pour permettre l'introduction d'une nouvelle gamme d'électrophiles en position 5 de l'hétérocycle.

La 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** a été choisie comme substrat modèle : tout d'abord, l'atome de chlore et le groupement triméthylsilyle sont généralement tolérants vis-à-vis des bases lithiées, de plus, l'accès aux dérivés monofonctionnalisés en position 5 peut être facilement imaginé par déprotection des deux motifs (attaque nucléophile sur le silicium, réduction de la liaison C-Cl).

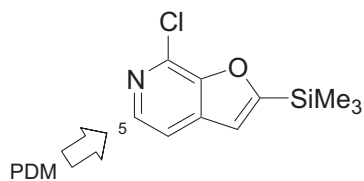


Figure 33

Compte tenu de la nature de l'hydrogène à arracher, nous avons utilisé la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] comme agent de lithiation dans les conditions suivantes:

- métallation de **22e** avec 3 éq. de [*n*-BuLi/LiDMAE] à -45°C pendant 1h dans l'hexane,
- piégeage par DCl en solution dans D₂O (20 éq.) à -78°C, puis la température est remontée à température ambiante sur une période de 1h.

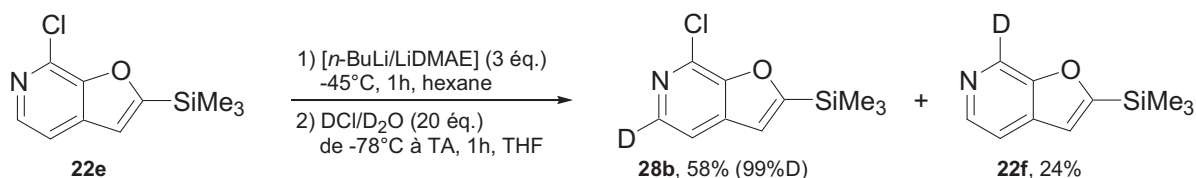


Schéma 99 : Lithiation de **22e** par la superbase $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.

Dans ces conditions, la formation d'un mélange de deux produits est observée (Schéma 99) :

- la 7-chloro-5-deutero-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28b** (58%, 99%D),
- la 7-deutero-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22f** (24%).

La formation de **28b** résulte de la lithiation pyridino-dirigée attendue en position 5 *via* le lithien **[XXIII]**, tandis que l'obtention de **22f** révèle une métallation en position 7, par piégeage de l'intermédiaire **[XXI]**. Un échange Cl/Li semble être l'hypothèse la plus vraisemblable afin de justifier la formation de **22f** (Schéma 100).

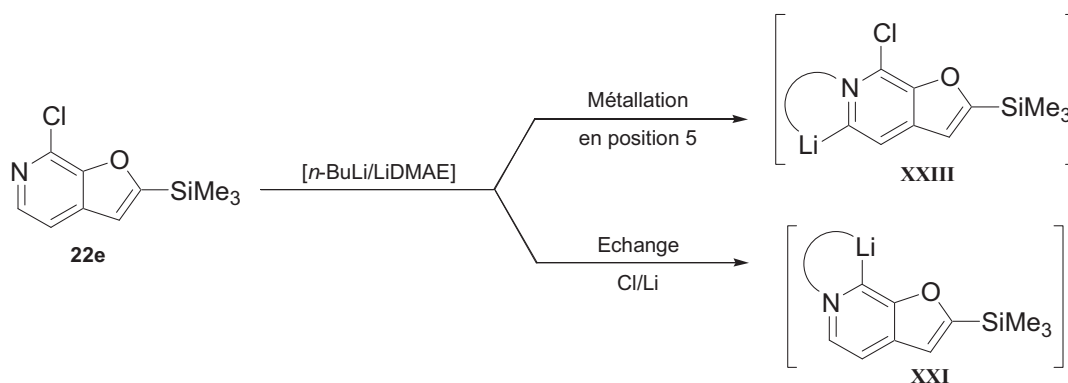


Schéma 100 : Compétition entre lithiation en position 5 et échange Cl/Li.

Les échanges Cl/Li sont habituellement conduits par action de lithium métallique en présence d'une quantité catalytique de 4,4'-di-*tert*-butylbiphényl (DTBB). Ce type de réaction a longtemps été étudié par Yus et collaborateurs (Schéma 101).¹⁰⁸

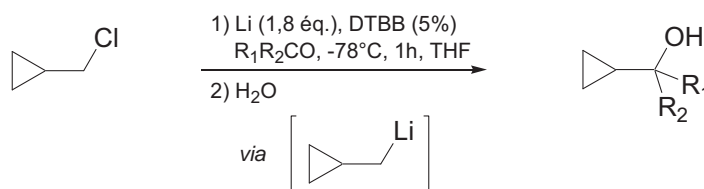


Schéma 101

¹⁰⁸ Par exemple : a) Yus, M.; Ortiz, R.; Huerta, F. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8525-8542. b) Pastor, I. M.; Penafiel, I.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6870-6872.

Dans notre cas, une forte activation de la liaison C-Cl est probablement induite par l'atome d'oxygène voisin et peut donc expliquer la réussite de la séquence. De plus, ce travail peut être directement comparé à des résultats obtenus récemment lors de la lithiation de dérivés du 5,7-dichloro-6-azaindole avec le *tert*-BuLi.¹⁰⁹ Dans ce cas, l'échange Cl/Li en position 7 est observé régiosélectivement, la liaison C-Cl étant activée par l'azote indolique voisin (Schéma 102).

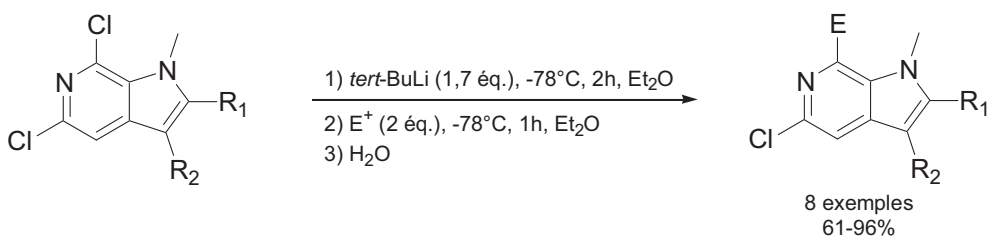
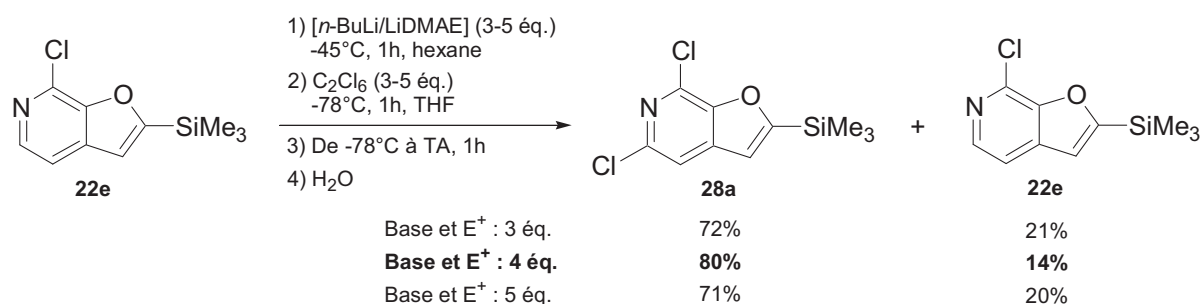


Schéma 102

L'extension de cette séquence à une gamme variée d'électrophiles nous a tout d'abord conduit à l'obtention des dérivés chlorés (Schéma 103). Ainsi, lorsque C_2Cl_6 est utilisé pour piéger les lithiens [XXI] et [XXIII], un mélange constitué du composé dichloré **28a** attendu (71-80%) et du composé monochloré **22e** (14-21%) est isolé. Le meilleur résultat requiert l'utilisation de la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (4 équ.) à $-45^\circ C$ pendant 1h dans l'hexane suivie par l'addition de l'hexachloroéthane (4 équ.) de $-78^\circ C$ à TA pendant 2h dans le THF. Dans ces conditions, **28a** est isolé avec un excellent rendement de 80%. On remarque qu'une remontée de la température à $20^\circ C$ permet un meilleur piégeage des lithiens intermédiaires [XXI] et [XXIII] conduisant à la formation de **28a** et **22e** de façon plus efficace (suivi CPG).

Schéma 103 : Lithiation de **22e** par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE], piégeage par C_2Cl_6 .

Nous nous sommes ensuite intéressés au piégeage électrophile par Me_2S_2 . Celui-ci s'est avéré particulièrement délicat en raison de l'entité nucléophile MeSLi libérée durant le processus. En effet, lorsque la température est ramenée à $20^\circ C$, MeSLi provoque la déprotection partielle

¹⁰⁹ Lachance, N.; Bonhomme-Beaulieu, L.-P.; Joly, P. *Synthesis* **2009**, 721-730.

du groupement triméthylsilyle en position 2 par attaque nucléophile, ce qui conduit à la formation d'un mélange complexe (**28c**, **22g**, **22e**, **19a** et les produits désilylés correspondants, détectés par CPG/SM). La température de piégeage doit être maintenue à -78°C pour éviter cette attaque nucléophile, ce qui a pour conséquence de baisser le taux de conversion du substrat (16% de **22e** sont récupérés inchangés après purification). Néanmoins, le composé trifonctionnalisé **28c** est tout de même isolé avec un rendement de 39%, accompagné de la formation de **22g** (10%) et **19a** (8%) résultants de l'échange Cl/Li. **19a** semble vraisemblablement obtenu en raison d'un mauvais piégeage du lithien [**XXI**] à -78°C (Schéma 104).

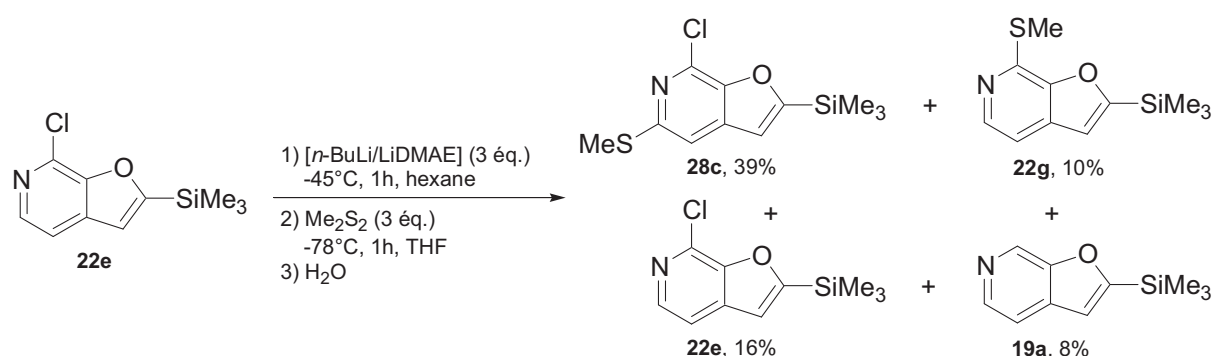


Schéma 104 : Lithiation de **22e** par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE], piégeage par Me₂S₂.

Dans la continuité de ces résultats, nous avons tenté de réaliser la condensation des lithiens [**XXI**] et [**XXIII**] sur les dérivés carbonyles (éthanaldéhyde et benzaldéhyde). Malheureusement, nous récupérons là encore un mélange complexe de produits difficilement séparables. D'après les méthodes spectroscopiques dont nous disposons (CPG/SM, RMN ¹H des mélanges), nous pouvons affirmer que les mélanges sont constitués de substrat **22e**, des alcools furopyridiniques **28d** ou **28e** et **22i** ou **22j** attendus et des produits désilylés correspondants. Ces derniers sont obtenus par attaque nucléophile des alcoolates de lithium formés sur le groupement triméthylsilyle (Figure 34).

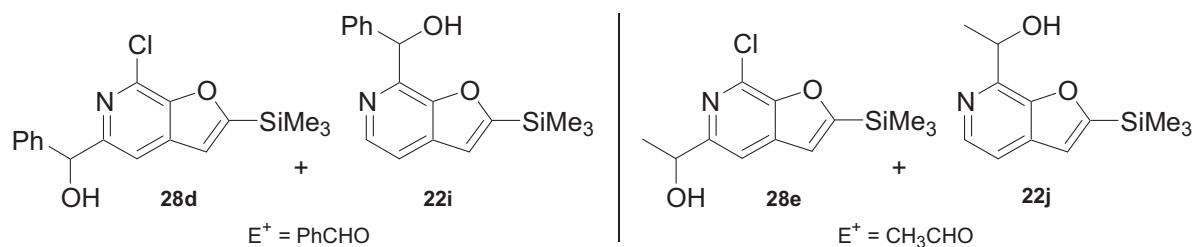


Figure 34

V-2-3) Lithiation de la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22g** par la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE].

Afin de s'affranchir de l'échange Cl/Li observé dans nos essais décrits ci-dessus, nous avons décidé d'étudier la lithiation de la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22g**. La séquence est effectuée dans les conditions suivantes :

- métallation avec 3 éq. de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] à -45°C pendant 1h dans l'hexane,
- chloration par 3 éq. d'hexachloroéthane à -78°C pendant 1h dans le THF.

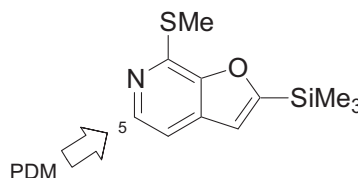
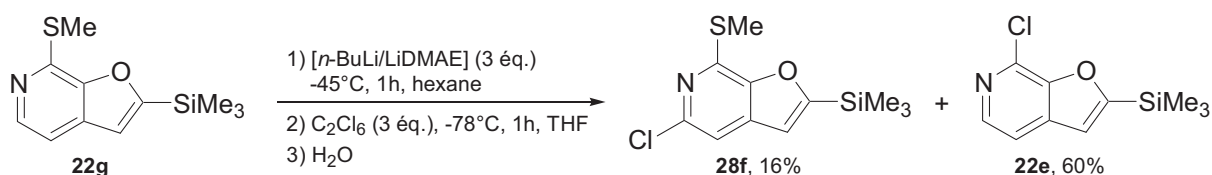


Figure 35

La formation d'un mélange de deux composés est alors observée (Schéma 105) :

- la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (60%),
- la 5-chloro-7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28f** (16%),
- le substrat **22g** résiduel (16%).

Schéma 105 : Lithiation de **22g** par [*n*-BuLi/LiDMAE].

A notre grande surprise, les conditions mises en œuvre mettent en évidence un échange SMe/Li qui apparaît même plus favorable que l'échange Cl/Li puisqu'il permet l'obtention de **22e** comme produit majoritaire (60%). Après une recherche bibliographique minutieuse, nous avons pu trouver que le groupement SMe, qui est parfois employé comme groupement *ortho*-directeur dans les processus de métallation, conduit dans certains cas spécifiques à un échange S/Li. Yus et coll. ont en particulier décrit une telle réactivité sur des dérivés du soufre fonctionnalisés en position β .¹¹⁰

Dans notre cas, le groupement méthylthio est positionné en β de l'oxygène du cycle furanique, ce qui le place dans de bonnes conditions pour être échangé par le lithium (Schéma 106). Ce résultat démontre une fois de plus le caractère très activé de la position 7 de la furo[2,3-*c*]pyridine au voisinage de l'atome d'oxygène.

¹¹⁰ Par exemple : a) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4837-4840. b) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2620-2633.

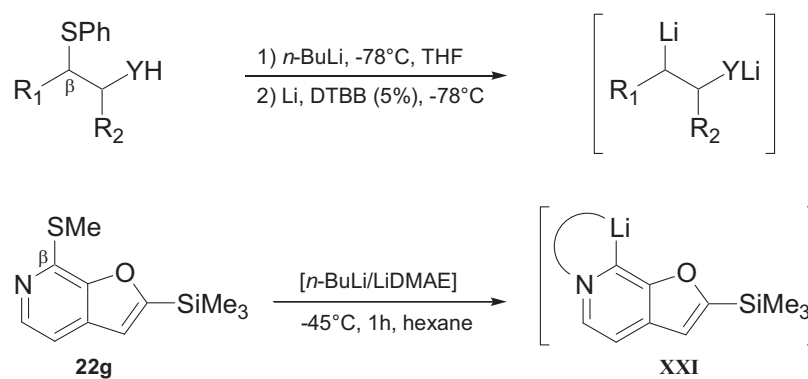


Schéma 106 : L'échange S/Li.

V-2-4) Lithiation de la 5,7-dichloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28a** par LDA.

Après avoir fonctionnalisé trois positions de la furo [2,3-*c*]pyridine, nous avons complété notre travail en étudiant la lithiation de la position 4. Nous avons pour cela choisi le composé dichloré **28a**. Compte tenu des résultats de la littérature concernant la lithiation des dérivés pyridiniques, nous avons choisi LDA comme base. Les réactions d'échange Br/Li ne sont généralement pas observées par utilisation de LDA, nous ne devrions donc pas observer ici l'échange Cl/Li en position 7. D'autre part l'atome de chlore en position 5 devrait orienter la métallation en position 4 par *ortho*-métallation (Figure 36).

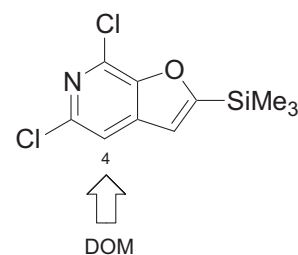


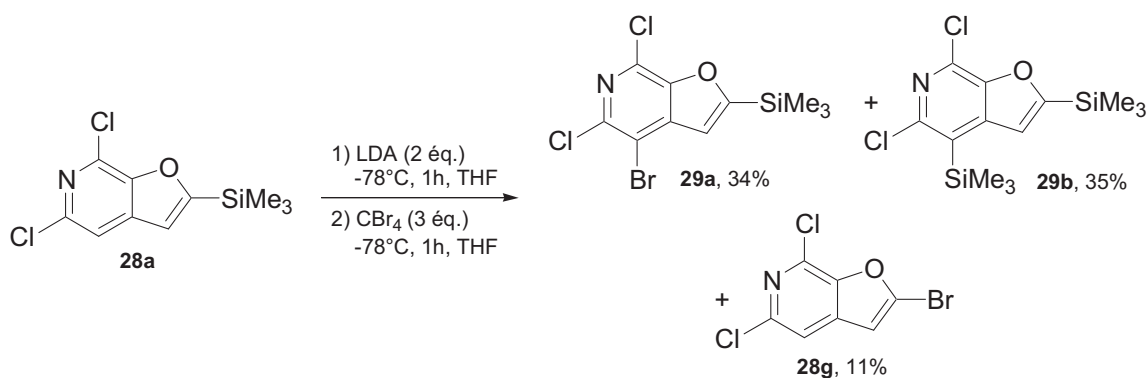
Figure 36

La séquence est mise en œuvre dans les conditions suivantes :

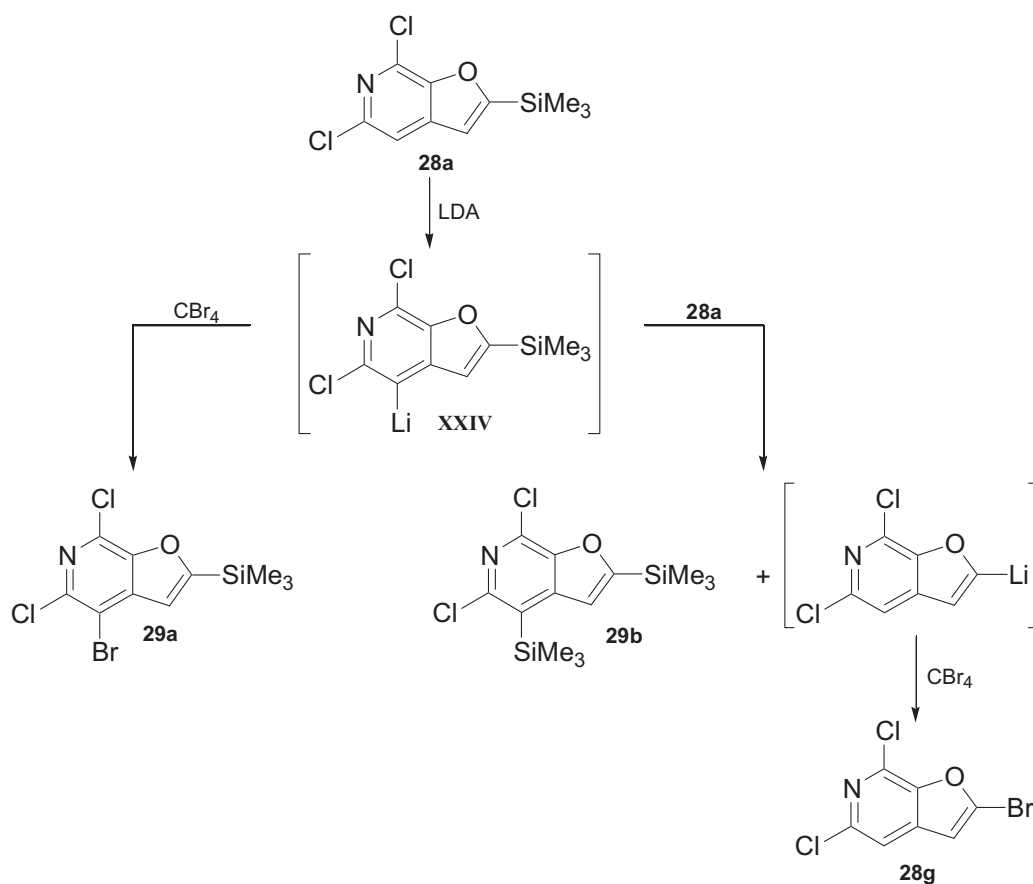
- lithiation avec 2 équ. de LDA à -78°C pendant 1h dans le THF,
- piégeage par 3 équ. de tétrabromocarbène à -78°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, nous observons la formation d'un mélange complexe, analysé par CPG/SM et RMN du proton, et trois composés sont majoritairement identifiés (Schéma 107) :

- la 4-bromo-5,7-dichloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **29a** attendue (34% CPG),
- la 5,7-dichloro-2,4-bis(triméthylsilyl)furo[2,3-*c*]pyridine **29b** (35% CPG),
- la 2-bromo-5,7-dichlorofuro[2,3-*c*]pyridine **28g** (11% CPG).

Schéma 107 : Lithiation de **28a** par le LDA.

Le composé **29a** correspond à notre molécule cible, issu du piégeage de [XXIV] par CBr₄. **29b** semble être obtenu par piégeage de [XXIV] par le substrat lui-même. En effet, la présence des deux atomes de chlore électro-attracteurs sur la partie pyridine a pour effet d'appauvrir la partie furane en électron, et par conséquent de fragiliser la liaison C-SiMe₃. Le substrat joue alors le rôle d'électrophile ce qui est assez peu commun. Lors de cette réaction secondaire, un lithien est formé par désilylation en position 2, conduisant à la formation de **28g** après piégeage électrophile. L'ensemble du processus est résumé sur le schéma 108 suivant.

Schéma 108 : Lithiation de **28a** par le LDA.

V-3) Conclusion sur la lithiation des dérivés de la furo[2,3-*c*]pyridine.

Nous avons décrit la synthèse efficace de plusieurs furo[2,3-*c*]pyridines polyfonctionnalisés par des séquences successives de lithiation régiosélective en utilisant diverses bases et superbases lithiées. L'accès aux dérivés monofonctionnalisés peut être envisagé par un jeu de protection/déprotection. D'un point de vue fondamental, nous avons étudié la régiosélectivité des séquences de lithiation en fonction de la base utilisée, et des réactions d'échange Cl/Li et SMe/Li ont été mises en évidence. L'ensemble de nos résultats et observations peut être visualisé de façon résumée sur le schéma 109.

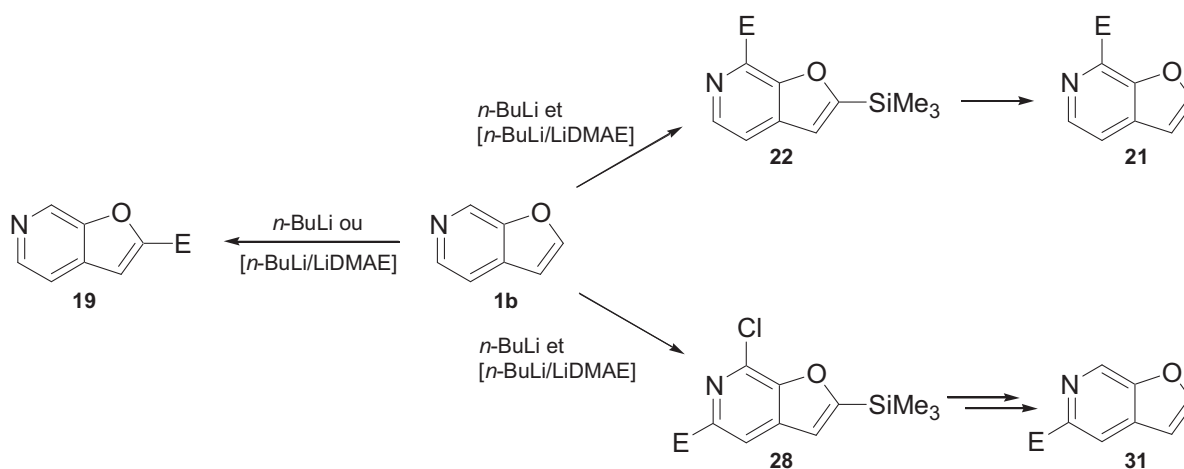


Schéma 109 : Bilan de fonctionnalisation de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b**.

CHAPITRE VI :

**Etude de la double fonctionnalisation de dérivés
hétéroaromatiques lithiés π -déficients par une
séquence "one-pot" de piégeage électrophile /
substitution nucléophile**

Chapitre VI : Etude de la double fonctionnalisation de dérivés hétéroaromatiques lithiés π -déficients par une séquence "one-pot" de piégeage électrophile / substitution nucléophile.

VI-1) Introduction.

L'importance des réactions de métallation pour la fonctionnalisation des hétérocycles n'est maintenant plus à prouver. Nous avons pu démontrer tout au long de ce manuscrit l'utilité de telles réactions. Une fonctionnalisation par métallation se déroule en deux étapes distinctes :

- la création d'une liaison C-M qui confère au carbone un caractère nucléophile/basique.
- le piégeage de cette liaison C-M par un électrophile.

Comme nous avons pu le voir, certaines réactions secondaires sont parfois observées au cours des étapes de piégeage électrophile. En fonction de la nature de l'électrophile utilisé, des entités nucléophiles peuvent notamment être libérées *in-situ*. Nous avons donc souhaité, pour terminer ce travail de thèse, aborder plus en détail l'étape de piégeage électrophile en vue d'exploiter certaines de ces réactions secondaires (Schéma 110).

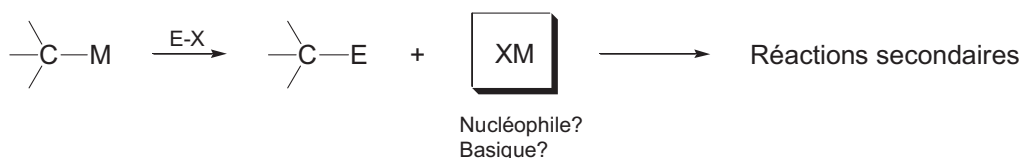


Schéma 110

Malgré ce constat, nous n'avons trouvé que peu d'exemples dans la littérature qui relatent une telle réactivité et son utilisation en synthèse. Ces quelques exemples sont décrits rapidement ci-dessous.

- *Lithiation de la fluoropyrazine par le LTMP*¹¹¹

Lorsque la 2-fluoro-3-lithiopyrazine est piégée par le diphenyldisulfure ou par les amides, la formation d'un sous-produit obtenu après substitution nucléophile du fluor par PhSLi ou RNLi est observée. Le rendement de ces sous-produits ne dépasse jamais 20% (Schéma 111).

¹¹¹ Plé, N.; Turck, A.; Heynderickx, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899-4912.

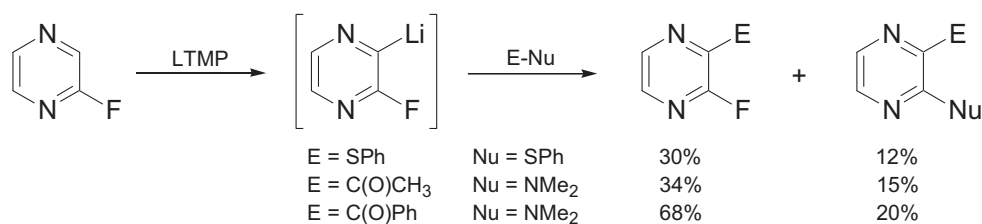


Schéma 111

- Lithiation de la 2-chloro-4-méthoxypyrimidine par le LTMP¹¹²

Le piégeage du lithien généré en position 5 par la *N*-formylmorpholine conduit à la formation du produit issu de la substitution nucléophile de l'atome de chlore par le morpholinure de lithium avec un rendement de 33% (Schéma 112).

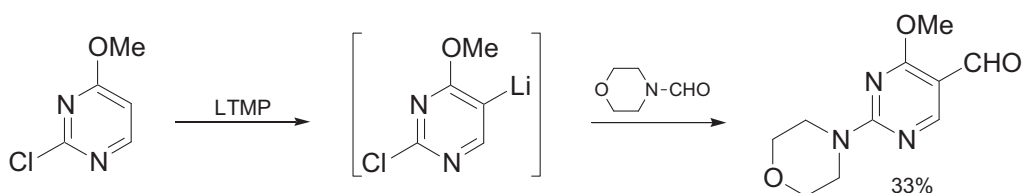


Schéma 112

- Lithiation des polychlorodiazines par le LDA¹¹³

Lorsque les polychloro-5-lithiopyrimidines sont piégées par la *N*-formylpipéridine, la formylation a lieu en position 5, suivie par la substitution nucléophile de l'un des atomes de chlore par le pipéridinure de lithium libéré dans le milieu. Il s'agit dans ce cas de l'unique exemple où la séquence est observée comme réaction principale, sur un substrat particulièrement électrophile, avec des rendements de 40-71%, et l'exemple de la 2,4,6-trichloropyrimidine conduit à la formation d'un mélange (Schéma 113).

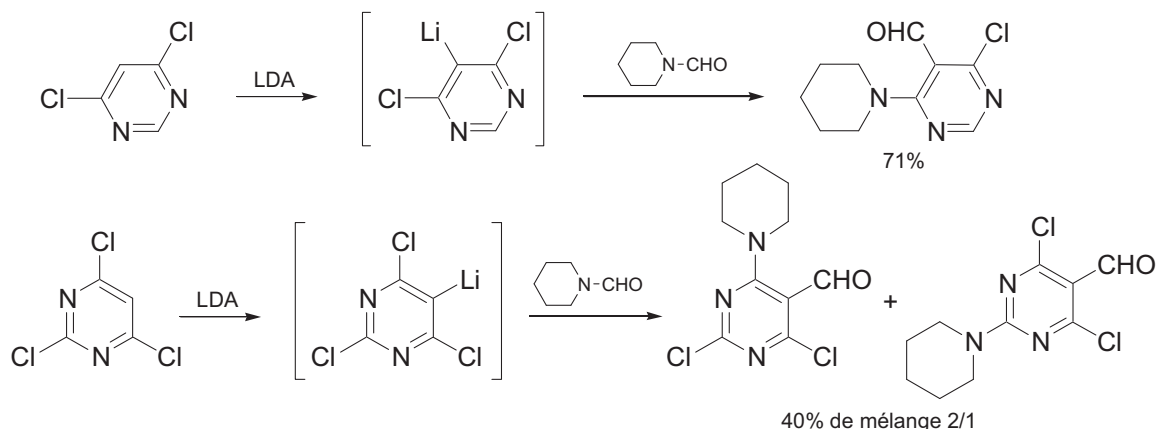


Schéma 113

¹¹² Plé, N.; Turck, A.; Bardin, F.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 467-470.

¹¹³ Radinov, R.; Chaney, K.; Khaimova, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4793-4796.

A notre connaissance, ces trois séquences sont des exemples isolés, et personne ne s'est jamais intéressé au développement d'une telle réactivité pour la fonctionnalisation des hétérocycles. Dans ce chapitre, nous décrivons la double fonctionnalisation "one-pot" de plusieurs composés azahétéroaromatiques π -déficients par une séquence cascade de piégeage électrophile/substitution nucléophile. L'essentiel de notre travail est dédié à la mise au point des conditions afin de permettre l'obtention efficace et reproductible des composés difonctionnalisés (Schéma 114).

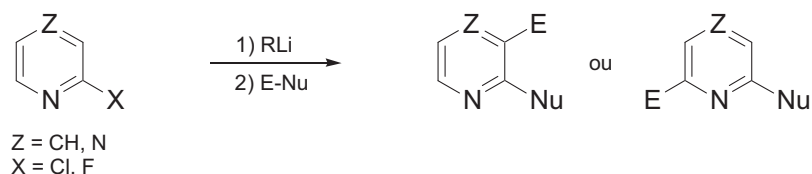


Schéma 114 : Double fonctionnalisation "one-pot" d'azahétérocycles π -déficients.

VI-2) Mise au point de la double fonctionnalisation d'azahétérocycles π -déficients.

VI-2-1) Double fonctionnalisation de la pyrazine.

VI-2-1-1) Essais préliminaires.

Pour commencer cette étude, nous avons travaillé sur la 2-chloropyrazine **32**, en raison de son caractère fortement électrophile. Nous avons choisi le diméthylsulfure (Me_2S_2) comme agent E-Nu représentatif pour deux raisons :

- c'est un excellent électrophile pour le piégeage des espèces lithiées,
- l'entité MeSLi nucléophile est libérée pendant l'étape de piégeage.

On notera une fois de plus que pour toutes les expériences effectuées, le *n*-BuLi est une solution commerciale 1,6M dans l'hexane. Dans cette étude, la progression de chaque réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse.

Les conditions de fonctionnalisation que nous avons mises en œuvre s'inspirent de celles décrites dans la littérature¹¹⁴ :

¹¹⁴ a) Turck, A.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Synthesis* **1988**, 881-884. b) Hebbar, N.; Ramondenc, Y.; Plé, G.; Dupas, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4190-4200.

- métallation avec 1,3 équivalents de LTMP à -78°C pendant 30 min dans le THF (en présence d'hexane provenant de la solution de *n*-BuLi) conduisant à la formation de la 2-chloro-3-lithiopyrazine [XXV],
- piégeage de [XXV] par 3 équivalents de Me_2S_2 à -78°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, la 2-chloro-3-méthylthiopyrazine **33a** est obtenue en tant que produit majoritaire (jusqu'à 90%), et la 2-chloro-3,6-bis(méthylthio)pyrazine **34a** est détectée par CPG/SM comme sous produit (Schéma 115). La formation de **34a** est issue de la lithiation de **33a** en position 6 par le léger excès de base, et piégeage du lithien formé par le deuxième équivalent de Me_2S_2 .

Afin de limiter la formation de **34a**, nous avons optimisé cette séquence en utilisant 1,2 équ. de LTMP, et dans ces conditions, seules quelques traces de **34a** sont détectées.

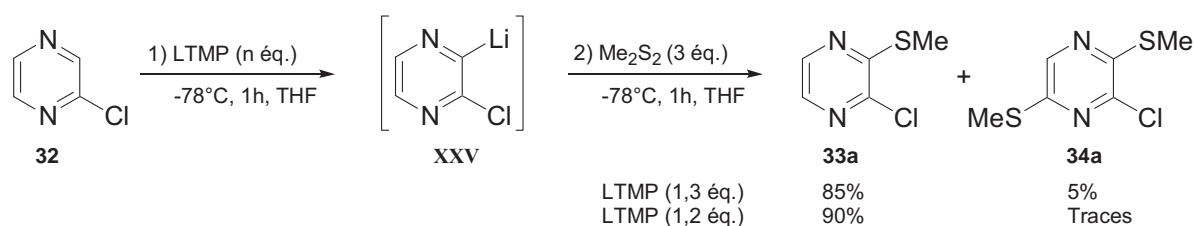


Schéma 115 : Métallation de la 2-chloropyrazine **32** par LTMP.

A basse température (-78°C), l'attaque nucléophile de MeSLi , formé *in-situ*, sur la pyrazine n'est pas observée. Nous avons donc par la suite concentré nos efforts sur une optimisation des conditions dans le but d'accomplir une telle attaque.

Tout d'abord, Me_2S_2 est additionné sur la lithiopyrazine [XXV] à -78°C pendant 30 min, permettant la conversion totale de la 2-chloropyrazine **32** en 2-chloro-3-méthylthiopyrazine **33a** (déterminée par CPG). La température remonte ensuite doucement jusqu'à 20°C sur une période de 1h,¹¹⁵ puis est finalement maintenue à 20°C pendant 3h supplémentaires, ce qui permet une transformation totale de **33a** en **33b**.

¹¹⁵ Pour une bonne reproductibilité de l'expérience, la température met 35 min pour atteindre 0°C et 25 min supplémentaires pour atteindre 20°C .

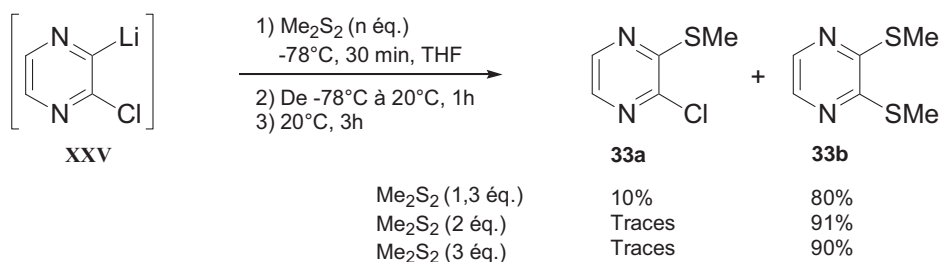


Schéma 116 : Double fonctionnalisation de la pyrazine.

Lorsque 1,3 équivalents de Me₂S₂ sont utilisés, un mélange composé de **33a** (10%) et **33b** (80%) est recueilli. Avec 2 équivalents de Me₂S₂, la 2,3-bis(méthylthio)pyrazine **33b** est isolée avec un excellent rendement de 91%, et seules quelques traces de **33a** sont détectées. Un excès plus important de Me₂S₂ (3 équ.) ne se justifie pas puisqu'il conduit à un résultat similaire au précédent (90%, Schéma 116).

VI-2-1-2) Mécanisme de la réaction.

Le contrôle des conditions nous permet de réaliser la double fonctionnalisation de la pyrazine. Le mécanisme suivant peut être avancé pour expliquer la formation du dérivé bis-soufré **33b** : L'intermédiaire [**XXV**], généré sélectivement à partir de **32** par action de LTMP, est piégé par Me₂S₂ pour former **33a**, tout en libérant MeSLi. L'attaque nucléophile de cette entité MeSLi en position 2 conduit ensuite à la formation d'un intermédiaire lithié stabilisé [**XXVI**], et la 2,3-bis(méthylthio)pyrazine **33b** est obtenue après élimination d'une molécule de LiCl (Schéma 117).

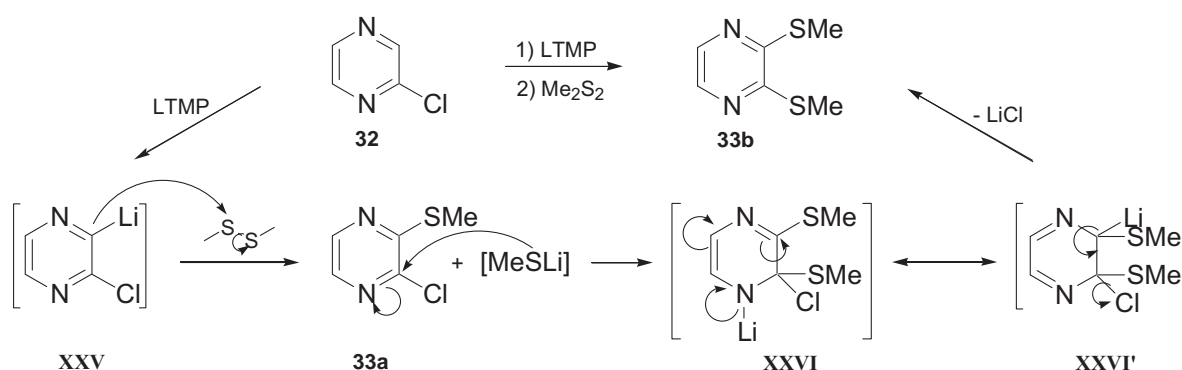


Schéma 117 : Proposition de mécanisme pour la séquence de double fonctionnalisation.

VI-2-1-3) Double fonctionnalisation de la pyrazine par Ph₂S₂.

Forts de ces premiers résultats, et dans le but d'étendre le champ d'applications de cette séquence, nous nous sommes ensuite intéressés à l'utilisation d'un autre composé E-Nu : Ph₂S₂.

D'un point de vue fondamental, nous avons voulu vérifier le potentiel de la méthode vis-à-vis d'un thiolate de lithium moins nucléophile. En effet PhSLi, formé *in-situ* par piégeage électrophile de Ph₂S₂, apparaît plus stabilisé et donc moins réactif que MeSLi en raison de la délocalisation de la charge négative dans le noyau benzénique.

Comme précédemment mentionné, le lithien [XXV] est généré par action de 1,2 éq. de LTMP à -78°C pendant 1h dans le THF. Puis Ph₂S₂ est ajouté en tant qu'entité E-Nu à -78°C pendant 30 min, et la température est ensuite remontée à 20°C pendant 1h. Pour finir, le milieu réactionnel est soumis à différentes conditions de temps et de température. Les résultats sont présentés sous forme de ratios entre **35a** et **35b** déterminés par RMN du proton des mélanges des deux composés après purification par chromatographie sur gel de silice (Tableau 15).

Tableau 15 : Double fonctionnalisation de la pyrazine par Ph₂S₂.^a

Entrée	Etape 1)		Etape 3)			Ratio RMN ^b (%)
	Ph ₂ S ₂ (n éq.)	T°C	Temps	Additifs (n éq.)	35a / 35b	
1	1,3	20°C	3h	-	62 / 38	
2	2	20°C	3h	-	50 / 50	
3	2	20°C	22h30	-	50 / 50	
4	2	20°C	4h30	TMEDA (2éq.)	45 / 55	
5	2	40°C	4h30	-	22 / 78	
6	2	60°C	4h30	-	5 (4%^c) / 95 (86%^c)	

^a Les réactions sont réalisées avec 3,2 mmol de 2-chloropyrazine **32**. ^b Ratios déterminés par RMN ¹H. ^c Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Nous avons initialement mis en œuvre les conditions développées précédemment avec Me_2S_2 : 1,3 ou 2 éq. de Ph_2S_2 à 20°C pendant 3h (entrées 1 et 2). Nous observons alors que la substitution nucléophile de l'atome de chlore par PhSLi n'est pas totale, et le ratio entre **35a** et **35b** est seulement de 62/38 (entrée 1) et passe à 50/50 dans le cas de l'entrée 2, confirmant ainsi la nécessité des 2 éq. de l'agent E-Nu pour mener à bien la réaction (entrée 1 vs entrée 2).

Afin de déplacer la réaction vers la formation du composé **35b** visé, nous avons travaillé sur les conditions réactionnelles :

- Le temps de réaction est allongé jusqu'à 22h30 : aucune amélioration n'est observée (50/50 entrée 3).
- Compte tenu de notre objectif, l'ajout de TMEDA pour augmenter la nucléophilie du thiolate par complexation du lithium nous a semblé opportun. La variation observée (légère augmentation de la proportion de **35b** : 45/55, entrée 4), n'est pas suffisamment significative pour que nous puissions prendre acte de cette modification.
- Nous avons par la suite étudié l'effet d'une augmentation de la température. Cette fois-ci, le paramètre influence grandement le développement de la réaction : en effet, à 40°C pendant 4h30, le ratio passe à 22/78 (entrée 5), puis à 5/95 après 4h30 à 60°C (entrée 6). La 2,3-bis(phénylthio)pyrazine **35b** est alors isolée avec un rendement de 86% et seulement 4% de **35a** sont également obtenus.

La double fonctionnalisation de la pyrazine est donc réalisable par utilisation de diméthylsulfure ou de diphenylsulfure. Dans le cas de Me_2S_2 , la séquence est réalisable à température ambiante, en raison du caractère nucléophile prononcé de l'entité MeSLi . Concernant Ph_2S_2 , un ajustement des conditions réactionnelles par chauffage du milieu à 60°C est nécessaire pour exalter le caractère nucléophile de PhSLi .

VI-2-2) Double fonctionnalisation de la pyridine.

Nous avons obtenu d'excellents résultats concernant la double fonctionnalisation de la pyrazine par les disulfures. Cependant, on peut se poser la question suivante : la séquence est-elle applicable en série pyridinique ou est-elle limitée aux pyrazines très électrophiles ?

Nous décrivons dans la suite de ce paragraphe les résultats que nous avons obtenus au cours de l'étude de la double fonctionnalisation de dérivés de la pyridine.

VI-2-2-1) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 3 de la pyridine.

VI-2-2-1-1) Réactivité de la 2-chloropyridine.

Passer d'un substrat tel que la pyrazine à une pyridine, hétérocycle moins électrophile, permet d'évaluer l'efficacité de la séquence, et surtout son champ d'action et ses limitations. La 2-chloropyridine **36**, composé commercialement disponible, apparaît comme un substrat de choix pour cette étude en raison de la présence de l'atome de chlore en position 2. Il est, en effet, bien connu que cette position des pyridines est un site privilégié pour les réactions d'addition nucléophile.

La fonctionnalisation de **36** est accomplie selon des conditions précédemment décrites par notre équipe^{51b} :

- métallation avec 1,2 éq. de LTMP à -78°C pendant 1h30 dans le THF, conduisant à la formation de la 2-chloro-3-lithiopyridine [**XXVII**],
- piégeage de [**XXVII**] par 3 éq. de Me₂S₂ à -78°C pendant 1h dans le THF.

Dans ces conditions, la formation de la 2-chloro-3-méthylthiopyridine **37a** est observée avec un excellent rendement de 90%, et l'addition de MeSLi formé *in-situ* sur la pyridine n'est pas détectée (Schéma 118).

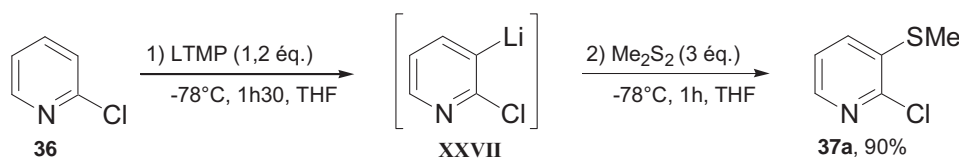
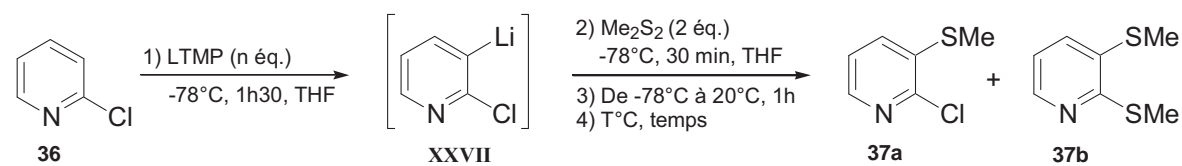


Schéma 118 : Méallation de la 2-chloropyridine **36** par le LTMP.

Notre objectif a ensuite été d'exalter la nucléophilie de l'espèce relarguée MeSLi, pour permettre l'attaque nucléophile sur la pyridine. Pour cela, [**XXVII**] est formé par action de LTMP, puis piégé par de Me₂S₂ (2 éq.) à -78°C pendant 30 min dans le THF. La température est ensuite remontée progressivement à 20°C pendant 1h, puis le milieu réactionnel est soumis à différentes conditions de temps et de température de réaction (Etape 4, tableau 16).

Tableau 16 : Double fonctionnalisation de la pyridine par Me₂S₂.^a

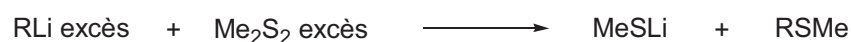
Entrée	LTMP (n éq.)	Etape 4)		Rendements ^b (%)	
		T°C	Temps	37a	37b
1	1,2	20°C	3h	90	-
2	1,2	Reflux	20h	18	71
3	1,5	Reflux	20h	8	77

^a Les réactions sont réalisées avec 3,2 mmol de 2-chloropyridine **36**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Lorsque la température est maintenue à 20°C pendant 3h, l'attaque nucléophile n'a pas lieu et **37a** est isolé comme unique produit de la réaction (90%, entrée 1).

Nous avons donc augmenté la température pour favoriser l'étape de substitution nucléophile. Ainsi, lorsque le mélange est chauffé à reflux du solvant pendant 20h, la formation de la 2,3-bis(méthylthio)pyridine **37b** attendue est observée (71%, entrée 2) en présence de **37a** (18%, entrée 2). L'attaque nucléophile apparaît sans surprise moins facile que dans le cas de la 2-chloropyrazine **32**, en raison du caractère moins électrophile de la pyridine. La séquence permet tout de même l'obtention de **37b** en tant que produit principal, mettant ainsi en évidence l'efficacité de la méthode vis-à-vis des substrats pyridiniques.

Afin d'améliorer la conversion de **37a** en **37b**, nous avons modifié légèrement les conditions de métallation en augmentant la quantité de LTMP introduite. En effet, l'excès de base réagit avec l'excès de Me₂S₂ pour engendrer un excès de MeSLi dans le milieu (Schéma 119). La présence d'une plus grande quantité de MeSLi favorise ainsi l'étape de substitution nucléophile, augmentant dans le même temps la conversion de **37a** en **37b**. Dans ces conditions, la 2,3-bis(méthylthio)pyridine **37b** est obtenue avec un bon rendement isolé de 77% (entrée 3).

**Schéma 119** : Formation de l'excès de MeSLi.

VI-2-2-1-2) Réactivité de la 2-fluoropyridine.

L'attaque nucléophile est difficile sur la 2-chloropyridine **36**, c'est pourquoi nous avons utilisé un substrat pyridinique plus sensible à ce type de réaction : la 2-fluoropyridine **38**. En effet, les atomes de fluor sont de meilleurs groupes partants que les atomes de chlore dans les processus de substitution nucléophile aromatique.

Dans un premier temps, la fonctionnalisation de **38** est mise en œuvre selon des conditions préalablement décrites par Quéguiner et coll.¹¹⁶ :

- lithiation avec 1,2 éq. de LDA à -70°C pendant 4h dans le THF conduisant à la formation de la 2-fluoro-3-lithiopyridine [XXVIII],
- piégeage de [XXVIII] par 3 éq. de Me₂S₂ à -70°C pendant 1h dans le THF.

La mise en place de ces conditions permet l'obtention de la 2-fluoro-3-méthylthiopyridine **39a** avec un bon rendement de 82%. Une fois de plus, l'addition nucléophile de MeSLi n'est pas détectée à -78°C (Schéma 120).

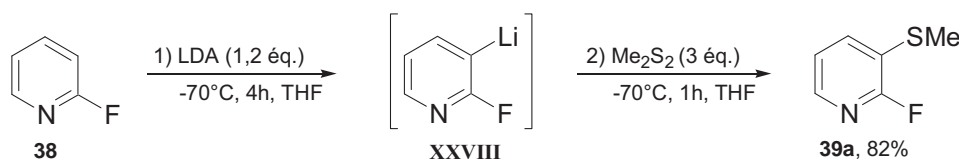
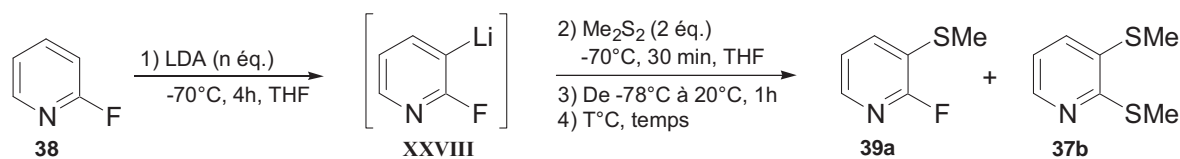


Schéma 120 : Méallation de la 2-fluoropyridine **38** par le LDA.

Nous avons ensuite étudié l'attaque nucléophile par MeSLi généré *in-situ*. La séquence est conduite à -70°C pendant 30 min dans le THF suivie par la hausse progressive de la température de -78°C à 20°C pendant 1h. Le milieu réactionnel est ensuite soumis à différentes conditions reportées dans le tableau 17.

La température du milieu est maintenue à 20°C pendant 17h (réaction suivie par CPG). Contrairement au cas de la 2-chloropyridine **36**, l'attaque nucléophile sur le fluor s'effectue dès 20°C, et 69% du composé **37b** désiré sont obtenus, accompagnés de 13% de **39a** n'ayant pas subi l'attaque nucléophile (entrée 1).

¹¹⁶ G\u00fcng\u00f6r, T.; Marsais, F.; Qu\u00e9guiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 215, 139-150.

Tableau 17 : Double fonctionnalisation de la pyridine par Me₂S₂.^a

Entrée	LDA (n éq.)	Etape 4)		Rendements ^b (%)	
		T°C	Temps	39a	37b
1	1,2	20°C	17h	13	69
2	1,2	60°C	2h	15	45
3	1,5	20°C	17h	5	90

^a Les réactions sont réalisées avec 3,2 mmol de 2-fluoropyridine **38**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Lorsque la température est maintenue à 60°C dans le but d'accélérer la vitesse de la réaction, **39a** est partiellement dégradé avant l'attaque nucléophile de MeSLi, et par conséquent, le rendement de **37b** chute (45%, entrée 2).

La température ne pouvant pas être élevée sans conséquence sur la stabilité des intermédiaires, nous avons comme précédemment augmenté légèrement la quantité de base introduite pour la métallation de **38** afin qu'un excès de MeSLi soit généré *in-situ*. Ainsi, 1,5 équivalents de LDA sont mis en œuvre et permettent la formation de la 2,3-bis(méthylthio)pyridine **37b** avec un excellent rendement de 90%. Dans ces conditions, seulement 5% de **39a** sont récupérés (entrée 3).

VI-2-2-2) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 6 de la pyridine.

En utilisant la séquence de double fonctionnalisation, nous avons pu obtenir efficacement des dérivés difonctionnalisés de la pyrazine et de la pyridine sur les positions 2 et 3. En changeant la sélectivité de la lithiation, on peut envisager une difonctionnalisation sur les positions 2 et 6. Pour ce faire, nous avons utilisé la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] permettant une pyridino-direction en position 6.

La fonctionnalisation régiosélective de la 2-chloropyridine **36** en position 6 est mise en œuvre dans les conditions suivantes¹¹⁷ :

¹¹⁷ Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 803-805.

- métallation avec 3 éq. de superbases [*n*-BuLi/LiDMAE] à -78°C pendant 1h dans l'hexane conduisant à la formation de la 2-chloro-6-lithiopyridine [XXIX],
- piégeage de [XXIX] par 4 éq. de Me₂S₂ à -78°C pendant 1h dans le THF.

La formation de la 2-chloro-6-méthylthiopyridine **40a** est ainsi observée avec un excellent rendement de 92% et aucune trace d'attaque nucléophile de MeSLi n'est détectée (Schéma 121).

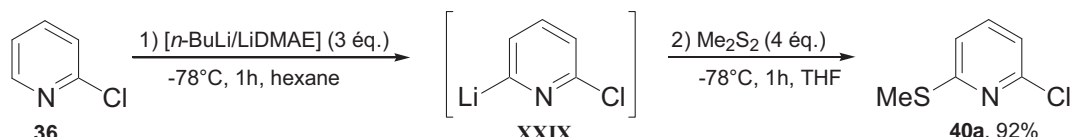
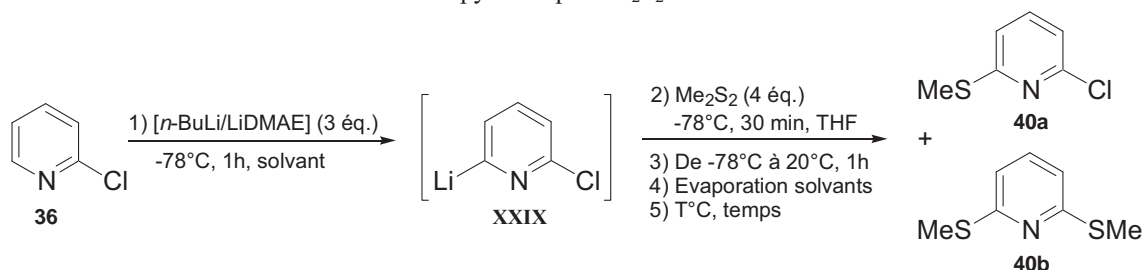


Schéma 121 : Méallation de la 2-chloropyridine **36** par la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE].

L'exaltation du caractère nucléophile de l'entité MeSLi libérée a ensuite été étudiée. Nous avons pour cela utilisé des conditions similaires à celles décrites dans les études précédentes, à savoir : le lithien [XXIX] est piégé par 4 éq. de Me₂S₂ à -78°C pendant 30 min dans le THF, puis la température est remontée lentement à 20°C pendant 1h. Nous avons ensuite fait varier les paramètres pour favoriser l'attaque nucléophile de MeSLi, les résultats les plus significatifs sont reportés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Double fonctionnalisation de la pyridine par Me₂S₂.^a



Entrée	Etape 1)	Etape 4)	Etape 5)		Rdt RMN ^b (%)	
	Solvant	Evaporation solvants	T°C	Temps	40a	40b
1	Hexane	Non	20°C	4h30	92	-
2	Hexane	Non	Reflux	20h	75	15
3	Et ₂ O	Non	Reflux	20h	79	6
4	Hexane	Oui puis ajout de THF^c	Reflux	20h	36	53

^a Les réactions sont réalisées avec 3,2 mmol de 2-chloropyridine **36**. ^b Rendements déterminés par RMN ¹H du mélange constitué de **40a** et **40b** isolé après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice. ^c Les solvants sont évaporés sous rampe à vide.

Le maintien de la température à 20°C pendant 4h30 ne permet pas l'accomplissement de la substitution nucléophile, et **40a** est récupéré (92%, entrée 1). Le mélange nécessite une fois de plus une activation par chauffage pour que l'attaque nucléophile se produise efficacement.

Ainsi, lorsque le milieu réactionnel est chauffé à reflux du mélange hexane/THF (2/1) pendant 20h, la formation du produit **40b** attendu est observée (15%, entrée 2), en mélange avec **40a** (75%, entrée 2). Il est bien connu que la polarité des solvants joue un rôle déterminant dans les processus de substitution nucléophile. En fait, la lithiation avec [*n*-BuLi/LiDMAE] s'effectue dans l'hexane, contrairement aux lithiations avec LDA et LTMP qui sont réalisées dans le THF, ce qui a pour conséquence de limiter l'attaque nucléophile.

Afin de contourner ce problème, nous avons donc envisagé de réaliser la métallation dans l'éther diéthylique (Et₂O) (entrée 3). Malgré son caractère polaire dissociant, Et₂O permet la complexation de la superbasse sur l'azote pyridinique et donc la lithiation régiosélective en position 6. D'un autre côté, ce solvant doit favoriser l'attaque nucléophile de MeSLi par augmentation de la polarité du milieu réactionnel. Cependant, la présence d'Et₂O a aussi pour conséquence d'abaisser la température d'ébullition du mélange (hexane/Et₂O/THF : 1/1,5/1), ce qui ne nous permet pas d'atteindre les mêmes températures que dans les essais précédents. Dans ces conditions, le composé **40b** est obtenu comme produit minoritaire (6%, entrée 3), en mélange avec **40a** (79%, entrée 3). Compte tenu de ces résultats, nous en avons déduit que pour réussir la substitution nucléophile, il faut que la séquence soit réalisée essentiellement dans le THF.

Pour ce faire, nous avons dû envisager une procédure permettant l'échange du solvant en cours de réaction. La lithiation est réalisée par [*n*-BuLi/LiDMAE] traditionnellement dans l'hexane comme solvant. L'intermédiaire [XXIX] est formé, puis piégé par Me₂S₂ (4 éq.) à -78°C pendant 30 min dans le THF, et la température est ensuite remontée progressivement à 20°C sur une période de 1h. Nous procédons par la suite à l'échange de solvant et ce, en évaporant le mélange hexane/THF sous rampe à vide. Le milieu est ensuite remis à pression atmosphérique sous atmosphère d'argon, et du THF est ajouté comme seul et unique solvant. Finalement, le mélange est chauffé à reflux du THF pendant 20h, conduisant à la formation d'un mélange constitué de **40a** et **40b** (36 et 53% respectivement, entrée 4). Bien que la formation de **40b** soit majoritaire, le résultat reste cependant peu satisfaisant en raison de la faible conversion de **40a** en **40b**.

Pour expliquer ce manque de réactivité, nous proposons l'hypothèse mécanistique développée dans le schéma 122. En comparant les intermédiaires mis en jeu au cours de la substitution nucléophile de **37a** et **40a** nous remarquons :

- dans le cas de **37a**, deux formes de stabilisation de la charge négative : sur l'azote et en α du soufre ;
- dans le cas de **40a**, une seule forme de stabilisation de la charge négative : sur l'azote.

L'intermédiaire issu de l'addition nucléophile de MeSLi sur **40a** est moins stabilisé, ce qui a pour conséquence de défavoriser la réaction.

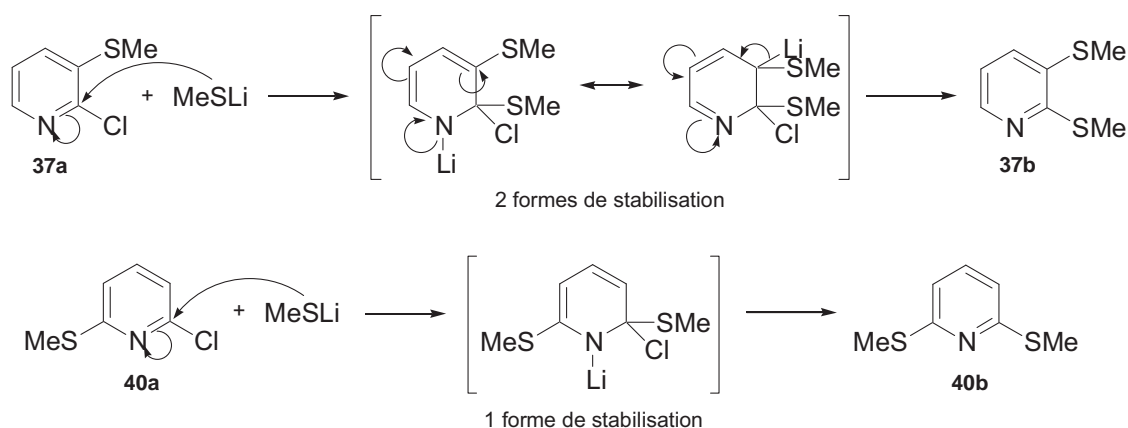


Schéma 122 : Les formes de stabilisation après addition de MeSLi sur **37a** et **40a**.

VI-2-3) Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine.

La majeure partie de ce manuscrit a été dédiée à la synthèse et à la fonctionnalisation des furopyridines. C'est pourquoi nous décrivons dans ce paragraphe la stratégie de double fonctionnalisation appliquée aux furopyridines.

Nous avons pour cela choisi la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**. La furopyridine étant formée par la fusion d'une pyridine pauvre en électron et d'un furane riche en électron, nous ne pouvons pas réellement prévoir l'électrophilie du substrat.

VI-2-3-1) Double fonctionnalisation par les disulfures.

Nous avons commencé notre étude en utilisant Me₂S₂ comme agent E-Nu. Les conditions mises en œuvre sont les suivantes :

- métallation avec 1,2 éq. de *n*-BuLi à -20°C pendant 1h dans le THF pour former la 2-chloro-3-lithiofuro[3,2-*b*]pyridine [III],

- piégeage de [III] par 2 éq. de Me₂S₂ de -20°C à 20°C pendant 20 min, puis la température est maintenue à 20°C pendant 40 min.

La formation exclusive de la 2,3-bis(méthylthio)furo[3,2-*b*]pyridine **12g** est ainsi observée avec un excellent rendement isolé de 80% et aucune trace de la 2-chloro-3-méthylthiofuro[3,2-*b*]pyridine **12j** n'est détectée (schéma 123).

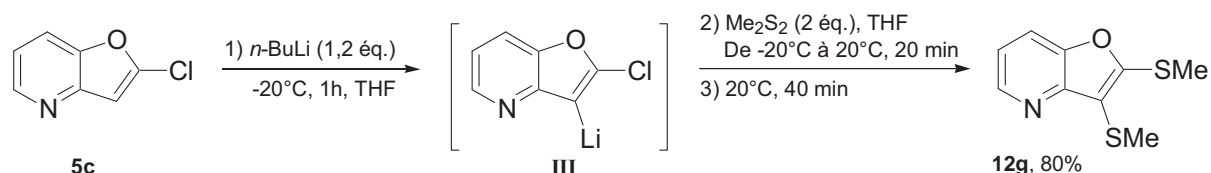


Schéma 123 : Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par Me₂S₂.

La furo[3,2-*b*]pyridine apparaît donc comme un système fortement électrophile. Les trois formes limites de résonance reportées dans le schéma 124 justifient que l'addition nucléophile sur le système soit très favorable.

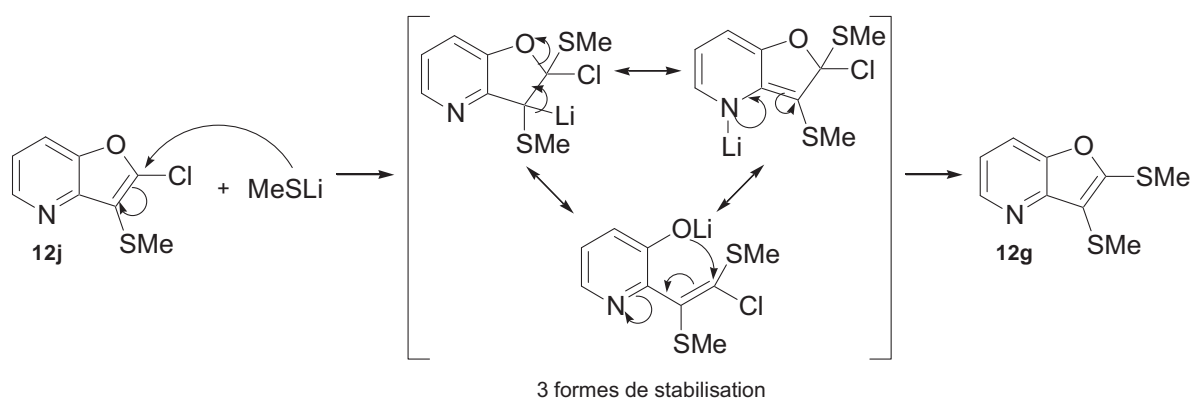
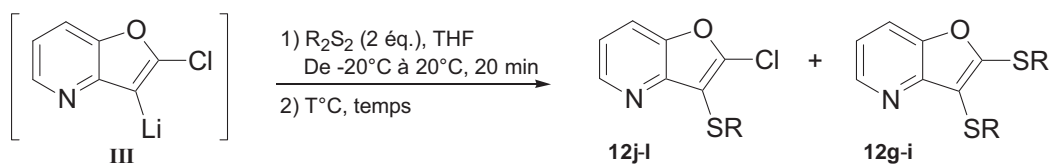
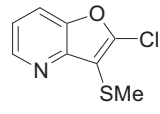
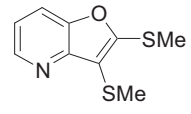
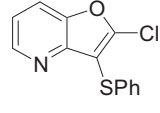
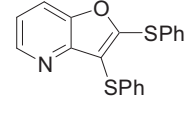
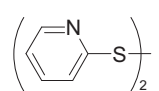
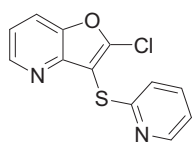
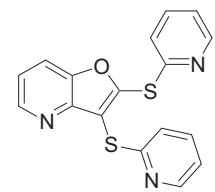
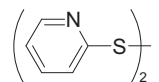


Schéma 124 : Les trois formes de stabilisation après addition de MeSLi sur **12j**.

Etant donnée la facilité avec laquelle se réalise la séquence, nous avons par la suite porté notre attention vers d'autres disulfures, avec pour objectif d'élargir le champ d'applications de la réaction (Tableau 19).

Pour commencer, nous avons étudié la réactivité du lithien [III] vis-à-vis de Ph₂S₂. Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, Ph₂S₂ génère PhSLi au cours du processus de piégeage, qui est moins nucléophile que MeSLi.

Tableau 19 : Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les disulfures.^a

Entrée	Etape 1)		Etape 2)		Rendements ^b (%)	
	R ₂ S ₂	T°C	Temps	12j-l	12g-i	
						
1	Me ₂ S ₂	20°C	40 min	 12j , -%	 12g , 80%	
2	Ph ₂ S ₂	20°C	40 min	 12k , 10%	 12h , 70%	
3		20°C	40 min	 12l , 65%	 12i , 11%	
4		60°C	5h40	12l , -%	12i , 46%	

^a Les réactions sont réalisées avec 0,8 mmol de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

L'intermédiaire [III] est donc piégé par Ph₂S₂ (2 éq.) de -20°C à 20°C pendant 20 min dans le THF, puis la température est maintenue à 20°C pendant 40 min. Selon cette procédure, la formation de la 2,3-bis(phénylthio)furo[3,2-*b*]pyridine **12h** est observée comme produit majoritaire avec un bon rendement isolé de 70% (entrée 2). La 2-chloro-3-phénylthiofuro[3,2-*b*]pyridine **12k**, résultant du piégeage électrophile de [III] sans substitution nucléophile postérieure, est dans ce cas détectée avec un rendement de 10%.

Compte tenu des résultats obtenus, nous avons finalement choisi la 2,2'-dithiodipyridine (Py₂S₂) comme agent E-Nu. Dans ce cas, l'entité nucléophile libérée lors du piégeage est le (2-pyridyl)thiolate de lithium (PySLi) qui se caractérise par une nucléophilie encore plus faible que PhSLi.

Suivant les conditions mises en œuvre jusqu'à présent, **[III]** est piégé par Py_2S_2 (entrée 3). Selon cette procédure, la formation d'un mélange de deux produits est observée :

- la 2-chloro-3-(2-pyridylthio)furo[3,2-*b*]pyridine **12i** (63%),
- la 2,3-bis(2-pyridylthio)furo[3,2-*b*]pyridine **12i** (11%).

Dans ce cas, le produit majoritaire, **12i**, correspond au produit de piégeage du lithien **[III]** par Py_2S_2 , sans attaque nucléophile subséquente. Le produit **12i** issu de la double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine est cette fois-ci recueilli comme produit minoritaire. Afin d'augmenter la conversion de **12i** en **12i**, nous avons chauffé le milieu réactionnel à 60°C pendant 5h40. Dans ces conditions, la formation exclusive de **12i** est observée avec un rendement isolé de 46% (entrée 4). Ce résultat qui demeure moyen, n'a malheureusement pas pu être amélioré par d'autres variations de conditions.

VI-2-3-2) Double fonctionnalisation par les amides.

La double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les disulfures est aisée, ce qui nous amène à poser cette question : Cette stratégie est-elle extensible à l'utilisation d'autres familles de dérivés E-Nu ? Afin de répondre à cette interrogation, nous avons étudié la réactivité des amides, et dans un premier temps celle du DMF.

Tableau 20 : Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les amides.^a

Entrée	Etape 1)		Rdt ^b (%)
	HC(O)NR'R''	12m-o	
1			12m , 84
2			12n , 72
3			12o , 60

^a Les réactions sont réalisées avec 0,8 mmol de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**. ^b Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

La lithiofuropyridine [III] est mise à réagir, dans des conditions similaires à celles décrites précédemment, en présence de DMF (tableau 20, entrée 1). Dans ces conditions, la séquence se révèle une fois de plus très efficace, et la 2-(diméthylamino)-3-formylfuro[3,2-*b*]pyridine **12m** est isolée avec un excellent rendement de 84%.

D'autres amides peuvent être utilisés, conduisant à la formation des 2-amino-3-formylfuro[3,2-*b*]pyridines avec autant de succès. Ainsi par utilisation de la *N*-formylpipéridine ou de la *N*-formylmorpholine, les composés **12n-o** sont obtenus avec de bons rendements (60-72%, entrées 2-3).

Le cas du diméthylacétamide (DMA) pose quant à lui un problème intéressant. Lorsque la 2-chloro-3-lithiofuro[3,2-*b*]pyridine [III] est piégée par le DMA (2 éq.) de -20°C à 20°C pendant 20 min, puis à 20°C pendant 40 min, la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** est alors récupérée, laissant penser que la réaction n'a pas eu lieu. Néanmoins le suivi de la réaction par CPG indique la totale consommation du substrat quelques minutes après l'ajout de la DMA. L'hypothèse la plus probable semble donc être la rétro-condensation du motif carbonyle par addition 1-2 provoquée par Me₂NLi (Schéma 125).

Dans le but d'éviter cette rétro-condensation, nous avons modifié les conditions réactionnelles pour orienter la réaction vers la formation du composé **12p** désiré. Ainsi lorsque [III] est piégé par le DMA (2 éq.) à -20°C pendant 30 min, la formation exclusive de **12p** est observée avec un bon rendement isolé de 77% (Schéma 125).

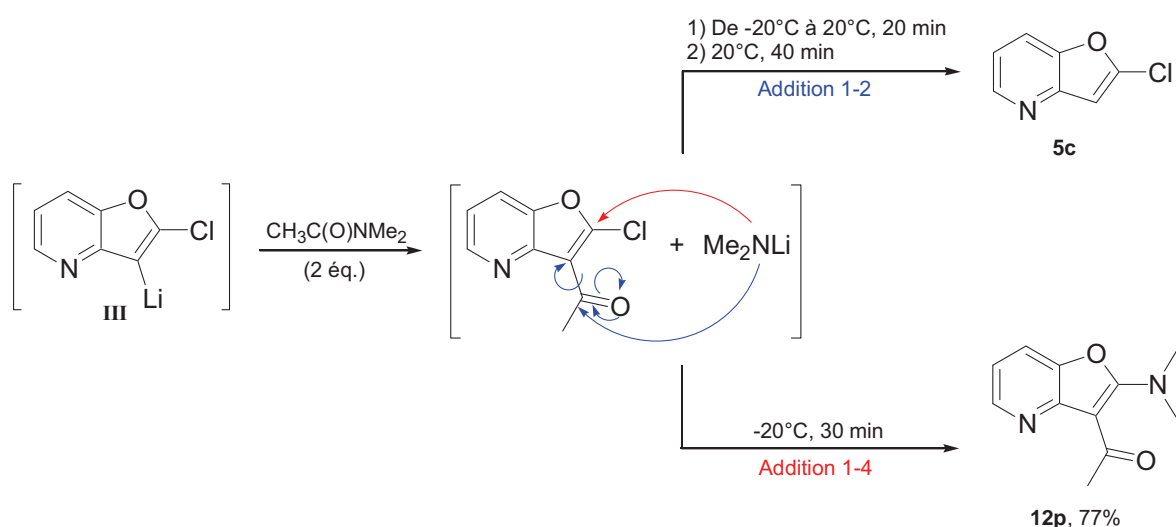


Schéma 125 : Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par le DMA.

Pour terminer cette étude, et en complément des résultats reportés jusqu'à présent, nous nous sommes intéressés à un dernier réactif E-Nu : le formiate de méthyle. Nous avons pour cela mis en œuvre une procédure similaire à celle utilisée jusqu'à présent (Schéma 126).

Malheureusement, suivant ces conditions habituelles, le produit **12q** n'a pas pu être isolé, et ce, malgré une consommation totale du substrat détectée par CPG. En fait, la molécule formée pendant la réaction apparaît très peu stable et la dégradation du produit est observée lors de l'hydrolyse.

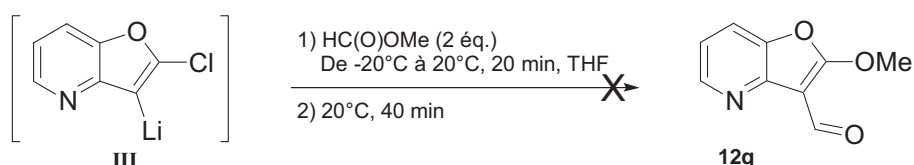


Schéma 126 : Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par le formiate de méthyle.

VI-3) Conclusion.

Nous avons développé une méthode efficace de double fonctionnalisation de différents hétérocycles π -déficients par une réaction "one-pot" combinant le piégeage électrophile d'intermédiaires lithiés et la substitution nucléophile par des espèces générées *in-situ*. Cette séquence nous a permis un accès facile à divers dérivés difonctionnalisés de la pyrazine, de la pyridine et de la furo[3,2-*b*]pyridine avec de bons rendements (53-91%). Pendant cette étude, nous avons pu observer que la séquence n'était pas dépendante de la base lithiée, puisque toutes les bases usuelles peuvent être utilisées (*n*-BuLi, LDA, LTMP, et [*n*-BuLi/LiDMAE]). De plus, nous avons montré que la méthodologie était applicable non seulement aux dérivés disulfures, mais également aux dérivés amides.

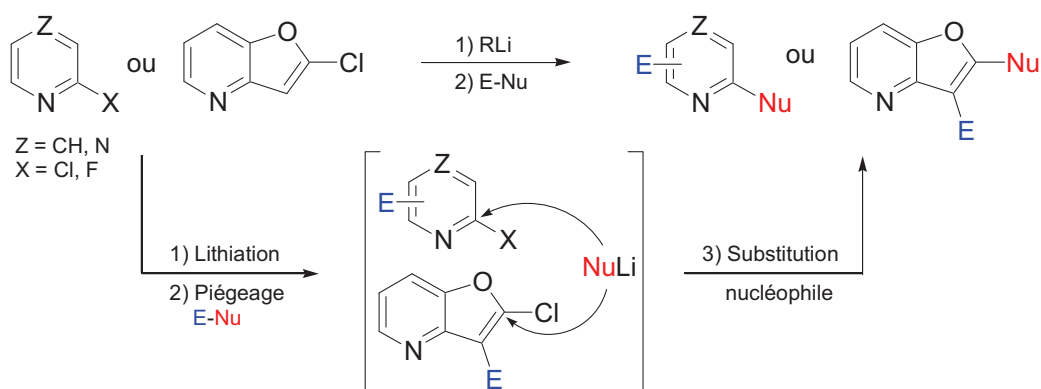


Schéma 127

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale.

Le premier objectif de cette thèse était d'approfondir le champ d'applications des méthodes de métallation développées par notre équipe, afin notamment de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité des bases lithiées. Dans ce contexte, nous avons choisi deux substrats possédant des hétéroatomes complexants (N et O) : les furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la complexation de la base est souvent préférée sur l'atome d'oxygène furanique et que la lithiation se réalise majoritairement en position α de cet atome, quelque soit le système basique utilisé. Nous avons interprété ces résultats de deux manières :

- L'hydrogène en position 2 est beaucoup trop acide pour permettre la déprotonation d'une autre position par formation d'un agrégat lithié stabilisé, notamment avec la superbases $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.
- La nature même de la furopyridine défavorise la formation des agrégats ou les détruit pour conduire aux espèces lithiées stabilisées en position 2.

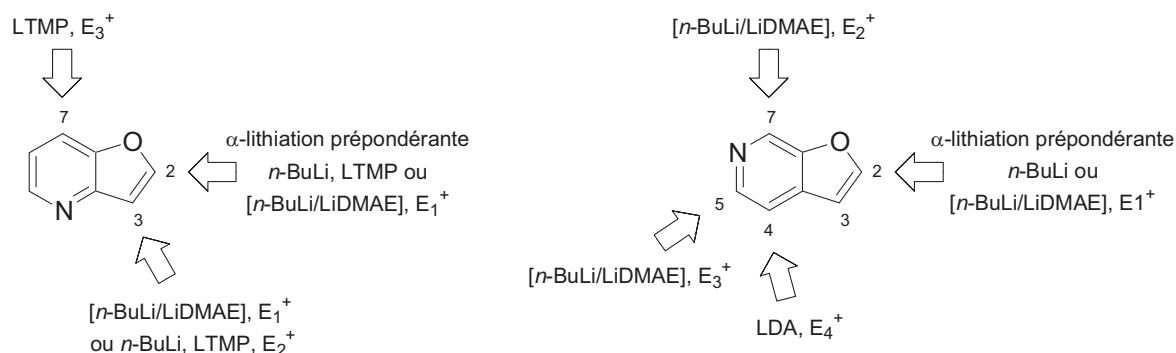


Figure 37

Cette étude nous a montré que la métallation de substrats modèles tels que les méthoxypyridines ne permet pas de tirer des règles générales applicables à des substrats plus complexes comme les furopyridines. Dans ce contexte, nous avons développé une nouvelle méthode de travail pour l'étude de la métallation d'un système complexe :

- En combinant un calcul théorique simple de charges de Mulliken et quelques essais de lithiation dans des conditions standards par différentes bases lithiées, on peut rapidement définir les grandes lignes de la réactivité d'un système.

- Par un jeu de protection / déprotection des positions les plus acides, la fonctionnalisation peut ensuite être réalisée sur diverses positions de l'hétérocycle complexe.

C'est cette stratégie que nous avons mise en œuvre pour la fonctionnalisation de la furo[2,3-*c*]pyridine, en tirant avantage de l'expérience acquise sur la furo[3,2-*b*]pyridine, ce qui nous a permis de préparer une vaste chimiothèque de furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines mono-, bi- et trisubstituées fonctionnalisées et refunctionalisables. Quelques composés préparés ont ainsi été mis en jeu dans des réactions de couplage catalysées par les métaux de transition (Pd, Ni).

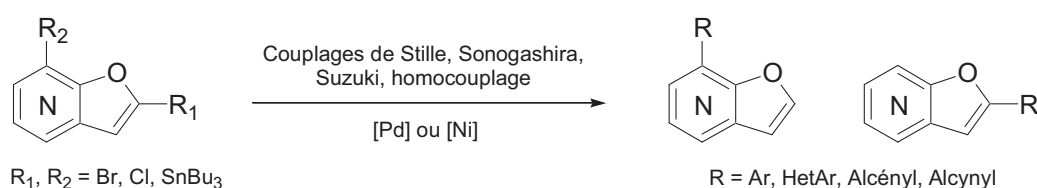


Schéma 128

Au cours de notre travail, nous avons pu constater que des réactions secondaires sont parfois observées pendant les étapes de piégeage électrophile et le dernier objectif de cette thèse était d'exploiter cette réactivité secondaire pour l'utiliser en synthèse. Nous avons ainsi découvert et développé une séquence de double fonctionnalisation "one-pot" de dérivés aromatiques π -déficients, en exploitant le potentiel nucléophile de quelques thiolates et amidures de lithium générés *in-situ* par piégeage d'intermédiaires lithiés avec les disulfures et amides correspondants. Nous avons étudié dans un premier temps la réactivité des substrats modèles (pyrazine, pyridine). Par un ajustement des conditions réactionnelles après piégeage, la synthèse efficace de quelques pyrazines et pyridines disubstituées a ainsi été réalisée.

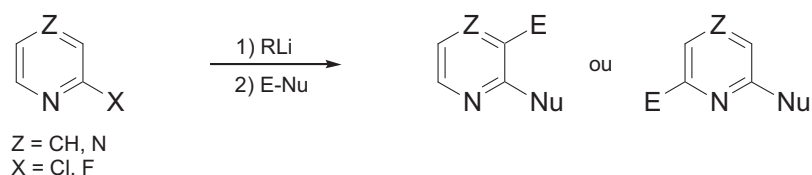


Schéma 129

Pour approfondir ce travail, nous avons ensuite expérimenté cette stratégie de double fonctionnalisation sur les substrats plus complexes que sont les furopyridines. Ceci nous a permis un accès efficace et rapide aux dérivés 2,3-disubstitués de la furo[3,2-*b*]pyridine, démontrant dans le même temps que cette molécule est un système fortement électrophile.

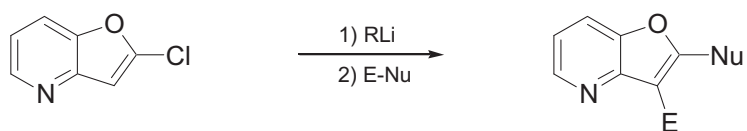


Schéma 130

Pour conclure, nous avons atteint notre objectif qui était la polyfonctionnalisation de systèmes complexes, de manière efficace et rapide. Afin de réaliser ces objectifs, nous avons développé une nouvelle approche pour la métallation des systèmes complexes, et une nouvelle séquence de double fonctionnalisation d'hétérocycles π -déficients.

CHAPITRE VII :
Partie expérimentale

Chapitre VII : Partie expérimentale.

VII-1) Informations générales.

VII-1-1) Réactifs.

- Les produits disponibles commercialement sont purifiés si nécessaire par distillation ou recristallisation.
- Le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est une solution commerciale de concentration 1,6M dans l'hexane, celui-ci est régulièrement dosé par les méthodes de l'acide diphénylacétique ou de l'acide pyrèneacétique.
- Le 2-(diméthylamino)éthanol (DMAE) est distillé et stocké sur tamis moléculaire avant utilisation.
- La diisopropylamine (DIA) est distillée sur sodium avant utilisation.

VII-1-2) Solvants.

L'hexane, le toluène, le diéthyl éther (Et₂O) et le tétrahydrofurane (THF) sont distillés sur un mélange sodium/benzophénone et sont stockés sur fil de sodium avant utilisation.

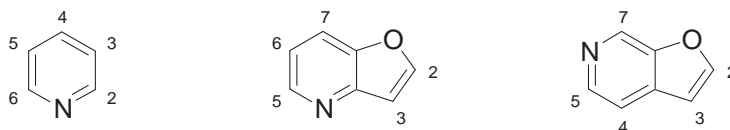
VII-1-3) Purifications.

- Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées sur gel de silice (Geduran Si 60, 0,0063-0,200 nm).
- Les purifications par chromatographie centrifugationnelle sont effectuées sur un gel de silice Merck - 60 PF₂₅₄ - contenant du gypse, utilisant un appareil Chromatotron[®].

VII-1-4) Analyses.

- Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont enregistrés sur des appareils BRUCKER à 400, 250 ou 200 MHz et 100, 63 ou 50 MHz respectivement, avec le chloroforme deutérié (CDCl₃) comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est notée comme suit : s *singulet*, d *doublet*, t *triplet*, q *quadruplet*, m *multiplet*, dd *doublet*

de doublets, dt doublet de triplets, br s signal large. L'attribution des atomes d'hydrogène des noyaux pyridine et furopyridines suit les modèles suivants :



- Les spectres SMHR sont enregistrés sur un appareil BRUCKER micrOTOF-Q.
- Les spectres CPG/SM sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU GCMS-QP2010.
- Les points de fusion sont mesurés avec un appareil Totoli et ne sont pas corrigés.
- Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER FTIR SPECTRUM 1000.
- L'avancement des réactions suivi par chromatographie en phase gazeuse est effectué sur un appareil SHIMADZU GC-14A, équipé d'une colonne SE-30 (longueur : 25 m, diamètre interne : 0,32 mm, épaisseur du film : 0,5 μm). Les rendements sont donnés par la méthode de l'étalonnage interne.

VII-1-5) Préparations des bases lithiées.

Procédure générale pour la préparation de [*n*-BuLi/LiDMAE] : A une solution de diméthylaminoéthanol (DMAE) (712 mg, 8,0 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane, le toluène ou l'éther de diéyle (Et_2O) anhydre (14 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (10 mL, 1,6M dans l'hexane, 16,0 mmol, 2,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 15 min d'agitation à 0°C , solution de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] ($C = 0,33\text{M}$) est prête à être utilisée.

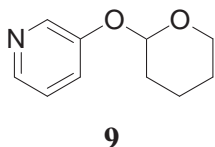
Procédure générale pour la préparation de LTMP : A une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP) (542 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre (10 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (2,4 mL, 1,6M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à 0°C , la solution d'amidure de lithium de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (LTMP) ($C = 0,31\text{M}$) est prêt à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation de LDA : A une solution de diisopropylamine (DIA) (388 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL) à -20°C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (2,4 mL, 1,6M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à 0°C, la solution d'amidure de diisopropyllithium (LDA) (C = 0,31M) est prêt à être utilisée.

VII-2) Chapitre III : Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines 1a et 1b.

VII-2-1) Synthèse de la 4-bromo-3-hydroxypyridine 7b.

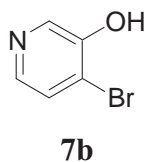
3-Tétrahydropyranyloxyypyridine 9.



La 3-tétrahydropyranyloxyypyridine **9** est préparée selon la procédure décrite par Marsais et coll. Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.⁹⁹

4-Bromo-3-hydroxypyridine 7b.

A une solution de 3-tétrahydropyranyloxyypyridine **9** (10,0 g, 55,9 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (400 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (70,0 mL, 111,8 mmol, 2,0 éq.) à -78°C sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, le tétrabromocarbène (CBr₄) (37,1 g, 111,8 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (90 mL) à -95°C. Après 1h d'agitation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (150 mL) à -95°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de Na₂SO₃ (100 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est mis en solution dans le méthanol (MeOH) (400 mL) et le *para*-toluène sulfonate de pyridinium (PPTS) est ajouté (2,8 g, 11,2 mmol, 0,2 éq.). Après 16h d'agitation à température ambiante puis évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un éluant hexane/AcOEt : 9/1 à 5/5. Le bromopyridinol désiré **7b** (7,4 g, 76%) est ainsi obtenu sous forme d'un solide blanc.



F : 124-127°C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, *H*₅) ; 7,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, *H*₆) ; 8,29 (s, 1H, *H*₂).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 121,4 ; 128,3 ; 137,3 ; 140,9 ; 151,8.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3439.

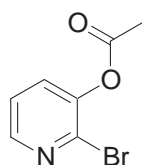
SM (IE) : *m/z* 175 ([M+2]⁺, 96) ; (173 ([M]⁺, 100) ; 93 (29) ; 66 (36).

VII-2-2) Synthèse des acétoxy-bromopyridines 2a et 2b.

Procédure générale : A une solution de bromopyridinol **7a** ou **7b** (14,8 g, 85,0 mmol, 1,0 éq.) dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) (240 mL) en présence de triéthylamine (Et₃N) (47,4 mL, 340,0 mmol, 4,0 éq.) est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure d'acétyle (12,0 mL, 170,0 mmol, 2,0 éq.) dans CH₂Cl₂ (80 mL) à 0°C, sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 15h à température ambiante. Après filtration et lavages à l'eau (2 x 100 mL), les phases aqueuses sont réunies et extraites avec l'acétate d'éthyle (AcOEt) (3 x 50 mL), les phases organiques sont réunies et séchées (MgSO₄). Après filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3-Acétoxy-2-bromopyridine 2a.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment et purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 8/2 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. Le produit désiré **2a** (18,4 g, 100%) est ainsi obtenu sous forme d'une huile jaune.

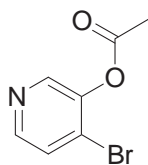
**2a**

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹¹⁸

3-Acétoxy-4-bromopyridine 2b.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment et purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 8/2 comme éluant. Le produit désiré **2b** (14,8 g, 81%) est ainsi obtenu sous forme d'un solide blanc.

¹¹⁸ Lindström, S.; Ripa, L.; Hallberg, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2291-2293.

**2b**

F : 47-49°C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 2,37 (s, 3H, CH_3) ; 7,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_5) ; 8,28 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_6) ; 8,37 (s, 1H, H_2).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 20,7 ; 126,7 ; 128,2 ; 145,1 ; 145,8 ; 147,8 ; 168,0.

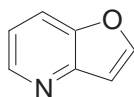
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1771.

SM (IE) : m/z 217 ($[M+2]^+$, 12) ; 215 ($[M]^+$, 13) ; 175 (99) ; 173 (100) ; 117 (14) ; 93 (16) ; 66 (13) ; 50 (13).

VII-2-3) Synthèse des furo[3,2-*b*]- et [2,3-*c*]pyridines **1a** et **1b**.

Furo[3,2-*b*]pyridine **1a**.

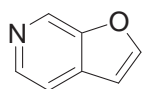
A une solution de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,30 g, 3,3 mmol, 3 mol%) et de CuI (1,25 g, 6,6 mmol, 6 mol%) dans le THF (500 mL), en présence de Et_3N (228 mL, 1,64 mol, 15,0 éq.), sont ajoutés en une fois l'acétoxy-bromopyridine **2a** (23,60 g, 109,2 mmol, 1,0 éq.) et le triméthylsilylacétylène (13,92 g, 142,0 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (100 mL) sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2h à température ambiante. Après filtration rapide et évaporation partielle des solvants, le mélange est mis en solution dans MeOH (250 mL) et le fluorure de potassium (KF) (22,80 g, 393,1 mmol, 3,6 éq.) est ajouté doucement. Après 15h d'agitation à température ambiante, filtration sur célite et évaporation des solvants, le produit brut est solubilisé dans Et_2O (300 mL) et une nouvelle filtration sur célite est réalisée. Les phases organiques sont ensuite réunies et lavées avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (200 mL). Après séchage ($MgSO_4$), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 comme éluant. Le produit désiré **1a** (11,05 g, 85%) est ainsi obtenu sous forme d'une huile orange.

**1a**

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.⁶⁰

Furo[2,3-c]pyridine 1b.

A une solution de PdCl₂(PPh₃)₂ (1,40 g, 2,0 mmol, 3 mol%) et de CuI (0,74 g, 3,9 mmol, 6 mol%) dans le THF (350 mL), en présence de Et₃N (136 mL, 975,0 mmol, 15,0 éq.), sont ajoutés en une fois l'acétoxy-bromopyridine **2b** (13,98 g, 65,0 mmol, 1,0 éq.) et le triméthylsilylacétylène (8,28 g, 84,5 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (50 mL) sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 24h à température ambiante. Après filtration rapide et évaporation partielle des solvants, le mélange est mis en solution dans MeOH (200 mL) et KF (13,57 g, 234,00 mmol, 3,6 éq.) est ajouté doucement. Après 48h d'agitation à température ambiante, filtration sur célite et évaporation des solvants le produit brut est solubilisé dans Et₂O (250 mL) et une nouvelle filtration sur célite est réalisée. Les phases organiques sont ensuite réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (150 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 comme éluant. Le produit désiré **1b** (3,87 g, 50%) est ainsi obtenu sous forme d'une huile orange.

**1b**

Les analyses RMN ¹H et RMN ¹³C sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{61,119}

SM (IE) : *m/z* 119 ([M]⁺, 100) ; 91 (20) ; 64 (31).

¹¹⁹ Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1469-1480.

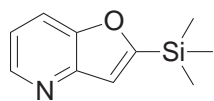
VII-3) Chapitre IV : Etude de la lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures.

VII-3-1) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position 2 avec *n*-BuLi : Synthèse des composés **5a-h**.

Procédure générale : A une solution de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** (143 mg, 1,2 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (15 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (1,5 mL, 2,4 mmol, 2,0 éq.) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, l'électrophile approprié (2,4 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C ou -95°C. Après 15 min ou 1h d'agitation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de Na₂SO₃ (20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-Triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **5a**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (260 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **5a** (160 mg, 70%) sous la forme d'une gomme jaune.



5a

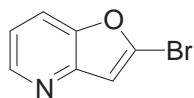
Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹²⁰

2-Bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (797 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -95°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé bromé attendu **5b** (180 mg,

¹²⁰ Park, S. K.; Baek, D. J. *J. Photochem. Photobiol. A* **2003**, *157*, 15-22.

76%) sous la forme d'un solide blanc. Il est à noter que ce composé présente une très faible stabilité à la lumière et à température ambiante.

**5b**

F : 102-104 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,98 (s, 1H, H_3) ; 7,20 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,51 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H_5).

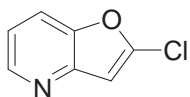
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 110,1 ; 117,8 ; 119,1 ; 133,6 ; 146,5 ; 148,3 ; 154,5.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1610 ; 1408 ; 1153.

SM (IC) : m/z 228 (16) ; 226 ($[M+29]^+$, 15) ; 200 (99) ; 198 ($[M+1]^+$, 100) ; 147 (16) ; 119 (11) ; 90 (16).

2-Chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec l'hexachloroéthane (C_2Cl_6) (569 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -95°C . La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** (129 mg, 70%) sous la forme d'un solide jaune. Il est à noter que ce composé présente une faible stabilité à la lumière et à température ambiante.

**5c**

F : 44-50 °C.^{91a}

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,83 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H_3) ; 7,21 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 8,4$ Hz, 1H, H_6) ; 7,68 (ddd, $J = 1,2$ Hz, $J' = 8,4$ Hz, $J'' = 0,8$ Hz, 1H, H_7) ; 8,51 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5).

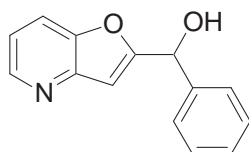
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,0 ; 117,8 ; 119,2 ; 146,4 ; 146,5 ; 147,7 ; 147,9.

SM (IE) : m/z 155 (33) ; 153 ($[M]^+$, 100) ; 127 (28) ; 125 (74) ; 90 (81) ; 63 (59).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}$ ($M+H$)⁺ : 154,0054 ; trouvée : 154,0056.

1-(Furo[3,2-*b*]pyridin-2-yl)-1-phénylméthanol 5d.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (255 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du 1-(furo[3,2-*b*]pyridin-2-yl)-1-phénylméthanol **5d** (258 mg, 95%) sous la forme d'un solide marron.

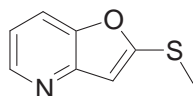
**5d**

Les analyses F, RMN ¹H, IR et SM sont conformes à celles décrites dans la littérature.⁶⁵

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 70,3 ; 104,3 ; 118,4 ; 118,7 ; 126,9 ; 128,3 ; 128,6 ; 140,5 ; 145,1 ; 147,8 ; 148,1 ; 164,2.

2-Méthylthiofuro[3,2-*b*]pyridine 5e.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthylsulfure (Me₂S₂) (226 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-méthylthiofuro[3,2-*b*]pyridine **5e** (176 mg, 89%) sous la forme d'un solide orange.

**5e**

F : 38-40 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 2,59 (s, 1H, CH₃) ; 6,79 (s, 1H, H₃) ; 7,13 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H₆) ; 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H₇) ; 8,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 15,8 ; 106,4 ; 116,9 ; 118,0 ; 145,6 ; 148,5 ; 148,8 ; 158,4.

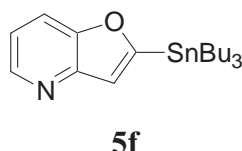
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1610 ; 1411 ; 1260 ; 1158.

SM (IC) : m/z 194 ([M+29]⁺, 16), 166 ([M+1]⁺, 100).

2-Tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine 5f.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (*n*-Bu₃SnCl) (781 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 15 min à

-95°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 comme éluant et conduit à l'obtention de la 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **5f** (410 mg, 84%) sous la forme d'une huile incolore.



RMN ¹H : δ_{H} (ppm) 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H, CH_3) ; 1,16-1,22 (m, 6H, CH_2) ; 1,32-1,39 (m, 6H, CH_2) ; 1,56-1,65 (m, 6H, CH_2) ; 7,12 (s, 1H, H_3) ; 7,13 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 1H, H_6) ; 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,49 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H_5).

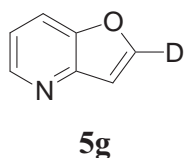
RMN ¹³C : (ppm) δ_{C} 10,4 ; 13,8 ; 27,3 ; 29,0 ; 117,6 ; 117,9 ; 119,5 ; 145,2 ; 148,5 ; 151,2 ; 171,7.

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 2922 ; 1605 ; 1406 ; 1255 ; 1142.

SM (IC) : m/z 438 ($[\text{M}+29]^+$, 22) ; 410 ($[\text{M}+1]^+$, 93) ; 352 ($[\text{M}-57]^+$, 100) ; 291 (19) ; 235 (10).

2-Deutériofuro[3,2-*b*]pyridine **5g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le méthanol deutérié (0,97 mL, 24,0 mmol, 20,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-deutériofuro[3,2-*b*]pyridine **5g** (84 mg, 58%, 95%D) sous la forme d'une huile orange.



RMN ¹H : δ_{H} (ppm) 6,99 (s, 1H, H_3) ; 7,20 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 1H, H_6) ; 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,55 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 1H, H_5).

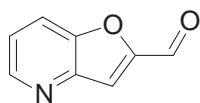
RMN ¹³C : δ_{C} (ppm) 108,0 ; 118,4 ; 119,0 ; 146,0 ; 147,5 ; 147,7 ; 148,9.

SM (IC) : m/z 149 ($[\text{M}+29]^+$, 20) ; 121 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2-Formylfuro[3,2-*b*]pyridine **5h**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthylformamide (DMF) (175 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange

hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-formylfuro[3,2-*b*]pyridine **5h** (150 mg, 85%) sous la forme d'un solide blanc.



5h

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{90,119}

VII-3-2) Fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine par couplage pallado-catalysé : Synthèse des composés 6a, 14-18 et 5j.

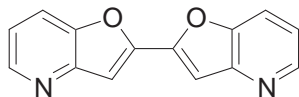
Méthode A : A une suspension de PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,017 mmol, 5 mol%) dans le DMF (2 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés un dérivé bromé (0,34 mmol, 1,0 éq.) et un dérivé stannylé (0,37 mmol, 1,1 éq.). Après 2h d'agitation à 110°C, le milieu réactionnel est dilué par CH₂Cl₂ (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na₂SO₃ (10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,2'-Bifuro[3,2-*b*]pyridine 6a.

Le produit est préparé suivant la méthode A décrite précédemment à partir de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (67 mg, 0,34 mmol, 1,0 éq.) et de la 2-tri-*n*-butylstannyl furo[3,2-*b*]pyridine **5f** (151 mg, 0,37 mmol, 1,1 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de bifuro[3,2-*b*]pyridine attendu **6a** (74 mg, 92%) sous la forme d'une poudre jaune.

F : 214-217 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,28 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 2H, H_6) ; 7,42 (s, 2H, H_3) ; 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H_7) ; 8,59 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H, H_5).



6a

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,8 ; 118,3 ; 120,0 ; 147,0 ; 147,8 ; 148,6 ; 150,2.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1607 ; 1414 ; 1275 ; 1167.

SM (IC) : m/z 265 ([M+29]⁺, 22) ; 237 ([M+1]⁺, 100).

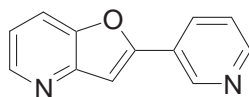
IES-SMHR calculée pour C₁₄H₈N₂O₂ (M+H)⁺ : 237,0659 ; trouvée : 237,0670.

2-(Pyridin-3-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **14**.

Le produit est préparé suivant la méthode A décrite précédemment à partir de la 3-bromopyridine (54 mg, 0,34 mmol, 1,0 éq.) et de la 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **5f** (151 mg, 0,37 mmol, 1,1 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-(pyridin-3-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **14** (33 mg, 50%) sous la forme d'une poudre blanche.

F : 137-139 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,23 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, H_3) ; 7,40 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, $J'' = 0,9$ Hz, 1H, H_5) ; 7,76-7,82 (m, 1H, H_7) ; 8,14 (ddd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 2,2$ Hz, $J'' = 1,7$ Hz, 1H, H_4) ; 8,55 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_5) ; 8,63 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,7$ Hz, 1H, H_6) ; 9,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H_2).



14

RMN ¹³C : (ppm) δ_C 103,9 ; 118,2 ; 119,5 ; 123,8 ; 125,9 ; 132,4 ; 146,6 ; 146,8 ; 148,3 ; 148,6 ; 150,3 ; 156,7.

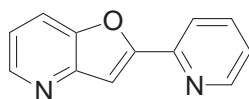
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1607 ; 1406 ; 1252 ; 1161.

SM (IC) : m/z 225 ([M+29]⁺, 22) ; 197 ([M+1]⁺, 100).

IES-SMHR calculée pour C₁₂H₈N₂O (M+H)⁺ : 197,0709 ; trouvée : 197,0725.

2-(Pyridin-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine 15.

Le produit est préparé suivant la méthode A décrite précédemment à partir de la 2-bromopyridine (54 mg, 0,34 mmol, 1,0 éq.) et de la 2-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **5f** (151 mg, 0,37 mmol, 1,1 éq.). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-(pyridin-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **15** (41 mg, 62%) sous la forme d'une poudre blanche.

**15**

F : 111-113 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,23-7,35 (m, 2H, H_6, H_5') ; 7,62 (s, 1H, H_3) ; 7,78-7,87 (m, 2H, H_7, H_3') ; 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_4') ; 8,58 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5) ; 8,73 (d, $J = 4,8$ Hz, H_6').

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,9 ; 118,5 ; 119,8 ; 120,4 ; 123,9 ; 137,0 ; 146,7 ; 147,1 ; 148,6 ; 148,6 ; 150,3 ; 158,5.

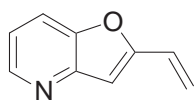
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1610 ; 1414 ; 1260 ; 1167.

SM (IC) : m/z 225 ($[M+29]^+$, 22) ; 197 ($[M+1]^+$, 100).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ ($M+H$)⁺ : 197,0709 ; trouvée : 197,0739.

2-Vinylfuro[3,2-*b*]pyridine 16.

Le produit est préparé suivant la méthode A décrite précédemment à partir de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (495 mg, 2,50 mmol, 1,0 éq.) et du tri-*n*-butyl-vinylétain (872 mg, 2,75 mmol, 1,1 éq.), en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (88 mg, 0,125 mmol, 5 mol%) dans la DMF (10 mL). La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention de la 2-vinylfuro[3,2-*b*]pyridine **16** (300 mg, 83%) sous la forme d'une huile marron. Il est à noter que ce composé présente une certaine tendance à polymériser.



16

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 5,49 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J' = 0,8$ Hz, 1H, CH_2) ; 6,06 (dd, $J = 17,7$ Hz, $J' = 0,8$ Hz, 1H, CH_2) ; 6,69 (dd, $J = 17,7$ Hz, $J' = 11,5$ Hz, 1H, CH) ; 6,81 (s, 1H, H_3) ; 7,18 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,48 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 105,7 ; 117,8 ; 117,9 ; 119,2 ; 125,2 ; 146,0 ; 148,0 ; 148,7 ; 158,3.

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 1414 ; 1263 ; 1159.

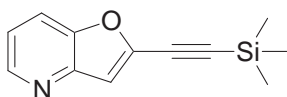
SM (IC) : m/z 174 ($[\text{M}+29]^+$, 22), 146 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2-Triméthylsilyléthynylfuro[3,2-*b*]pyridine 17.

Méthode B : A une suspension de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18 mg, 0,025 mmol, 5 mol%) et de CuI (10 mg, 0,050 mmol, 10 mol%) dans le THF (2 mL), sous atmosphère d'argon, est ajoutée en une fois la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (99 mg, 0,50 mmol, 1,0 éq.) et le triméthylsilyl acétylène (64 mg, 0,65 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (2 mL). Après 12h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par CH_2Cl_2 (20 mL) et lavé avec une solution saturée de Na_2SO_3 (10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/ AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant. La 2-triméthylsilyléthynylfuro[3,2-*b*]pyridine **17** (93 mg, 87%) est ainsi obtenue sous forme d'une poudre brune.

F : 44-46 °C.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,31 (s, 9H, SiCH_3) ; 7,15 (s, 1H, H_3) ; 7,26 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 1H, H_6) ; 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_7) ; 8,57 (dd, $J = 4,7$ Hz, 1H, H_5).



17

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -0,4 ; 93,6 ; 104,3 ; 112,8 ; 118,2 ; 120,2 ; 142,2 ; 146,9 ; 147,3 ; 148,1.

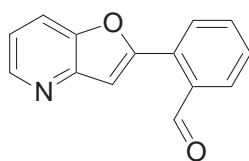
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 2156 ; 1406 ; 1250 ; 1167.

SM (IC) : m/z 244 ($[\text{M}+29]^+$, 22) ; 216 ($[\text{M}+1]^+$, 100) ; 200 (22).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 216,0839 ; trouvée : 216,0858.

2-(Furo[3,2-*b*]pyridine)benzaldéhyde 18.

Méthode C : A une suspension de Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0,25 mmol, 5 mol%) dans le THF (20 mL), sous atmosphère d'argon, sont ajoutés la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (1,0 g, 5,05 mmol, 1,0 éq.), l'acide 2-formylbenzène boronique (984,0 mg, 6,56 mmol, 1,3 éq.) et une solution aqueuse 2M de Na₂CO₃ (5,05 mL, 10,10 mmol, 2,0 éq.). Après 3h d'agitation à reflux, le mélange est dilué avec H₂O (20 mL) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 x 20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. Le 2-(furo[3,2-*b*]pyridine)benzaldéhyde **18** (1,03 g, 91%) est ainsi obtenu sous forme d'une poudre jaune.

**18**

F : 112-114 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,23 (s, 1H, H₃) ; 7,30 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J*' = 5,0 Hz, 1H, H₆) ; 7,56-7,65 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7,69-7,77 (m, 1H, H_{Ar}) ; 7,81-7,89 (m, 2H, H_{Ar}) ; 8,08 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J*' = 1,3 Hz, 1H, H₇) ; 8,62 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J*' = 1,3 Hz, 1H, H₅) ; 10,5 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 108,8 ; 118,5 ; 119,8 ; 128,6 ; 129,7 ; 130,1 ; 132,4 ; 133,9 ; 134,2 ; 146,8 ; 148,3 ; 148,8 ; 157,0 ; 191,6.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1691 ; 1414 ; 1268 ; 1193.

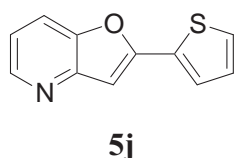
SM (IC) : *m/z* 252 ([M+29]⁺, 15) ; 224 ([M+1]⁺, 100) ; 195 (8).

IES-SMHR calculée pour C₁₄H₉NO₂ (M+H)⁺ : 224,0706 ; trouvée : 224,0731.

2-(Thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine 5j.

A une solution de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** (143 mg, 1,2 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (15 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (1,5 mL, 2,4 mmol, 2,0 éq.) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, le 2-*isopropoxy*-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (446 mg, 2,4 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec quelques gouttes d'eau puis les solvants sont évaporés (rampe à vide). Le milieu réactionnel est ensuite remis sous

atmosphère d'argon et un mélange de Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,06 mmol, 5 mol%), de 2-bromothiophène (215 mg, 1,32 mmol, 1,1 éq.) et d'une solution aqueuse 2M de Na₂CO₃ (3,0 mL, 6,0 mmol, 2 éq.) est ajouté dans un mélange THF/toluène (1:1, 5 mL). Après 18h d'agitation à reflux, le mélange est dilué avec H₂O (20 mL) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (3 x 20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. La 2-(thiophén-2-yl)furo[3,2-*b*]pyridine **5j** (89 mg, 37%) est ainsi obtenue sous forme d'une poudre jaune.



F : 74-76 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,07 (s, 1H, H₃) ; 7,13-7,24 (m, 2H, H₆, H_{Ar}) ; 7,44 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J'* = 1,1 Hz, 1H, H_{Ar}) ; 7,59 (dd, *J* = 3,7 Hz, *J'* = 1,1 Hz, 1H, H_{Ar}) ; 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₇) ; 8,52 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 102,1 ; 117,8 ; 118,9 ; 126,0 ; 128,3 ; 132,6 ; 146,3 ; 147,8 ; 149,1 ; 155,1.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1610 ; 1403 ; 1250 ; 1156.

SM (IE) : *m/z* 201 ([M]⁺, 100) ; 172 (9) ; 108 (9).

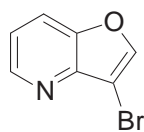
IES-SMHR calculée pour C₁₁H₇NOS (M+H)⁺ : 202,0321 ; trouvée : 202,0336.

VII-3-3) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** sur la position 3 avec la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] : Synthèse du composé **11**.

3-Bromofuro[3,2-*b*]pyridine **11**.

A une solution de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (10,9 mL, 0,33 M, 3,6 mmol, 3,0 éq.), préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans Et₂O, est ajoutée goutte à goutte une solution de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** (143 mg, 1,2 mmol, 1,0 éq.) dans Et₂O (5 mL) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, CBr₄ (1,2 g, 3,6 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans Et₂O (10 mL) à -95°C. Après 1h d'agitation à -95°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -95°C. Le mélange est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse et révèle la formation de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b**

(30%) et de la 3-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **11** (20%). Un échantillon analytique de **11** est isolé et caractérisé.

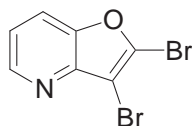
**11**

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{89a,119}

VII-3-4) Lithiation de la furo[3,2-*b*]pyridine **1a** avec LTMP : Synthèse des composés **12b** et **13b**.

2,3-Dibromofuro[3,2-*b*]pyridine **12b**.

A une solution de LTMP (11,6 mL, 0,31M, 3,6 mmol, 3,0 éq.), préparée selon la procédure générale décrite précédemment, dans le THF, est ajoutée goutte à goutte une solution de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** (143 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq) dans THF (5 mL) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, CBr₄ (1,2 g, 3,6 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans THF (5 mL) à -95°C. Après 1h d'agitation à -95°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -95°C. Le mélange est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse et révèle la formation de la 2-bromofuro[3,2-*b*]pyridine **5b** (14%), de la 2,3-dibromofuro[3,2-*b*]pyridine **12b** (50%) et de la 2,3,7-tribromofuro[3,2-*b*]pyridine **13b** (25%). La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de Na₂SO₃ (20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. Le dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12b** (146 mg, 44%) est ainsi obtenu sous forme d'un solide jaune.

**12b**

Les analyses F, RMN ¹H et IR sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹²¹

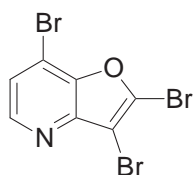
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 102,0 ; 118,6 ; 120,4 ; 133,9 ; 145,7 ; 147,4 ; 148,6.

SM (IE) : *m/z* 277 ([M]⁺, 100) ; 168 (63).

¹²¹ Yamaguchi, S.; Awajima, K.; Hirai, Y.; Yokoyama, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1249-1255.

2,3,7-Tribromofuro[3,2-*b*]pyridine 13b.

A une solution de LTMP (11,6 mL, 0,62M, 7,2 mmol, 6,0 équ.), préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF, est ajoutée goutte à goutte une solution de furo[3,2-*b*]pyridine **1a** (143 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq) dans THF (5 mL) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, CBr₄ (3,6 g, 10,8 mmol, 9,0 équ.) est ajouté dans THF (10 mL) à -95°C. Après 1h d'agitation à -95°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -95°C. Le mélange est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse et révèle la formation de la 2,3,7-tribromofuro[3,2-*b*]pyridine **13b** (54%). La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de Na₂SO₃ (20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. Le dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **13b** (214 mg, 50%) est ainsi obtenu sous forme d'un solide jaune.

**13b**

F : 130-132 °C.

RMN ¹H : (ppm) δ_H 7,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, *H*₆) ; 8,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, *H*₅).

RMN ¹³C : (ppm) δ_C 102,6 ; 114,1 ; 123,9 ; 134,8 ; 146,2 ; 147,0 ; 147,7.

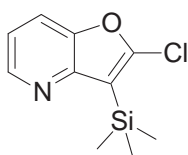
SM (IE) : *m/z* 355 ([M-1]⁺, 100) ; 248 (70).

**VII-3-5) Lithiation de la 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine 5c sur la position 3 avec *n*-BuLi :
Synthèse des composés 12a-f.**

Procédure générale : A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 équ.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 équ.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,6 mmol, 2,0 équ.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine 12a.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (TMSCl) (174 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12a** (153 mg, 85%) sous la forme d'une poudre blanche.

**12a**

F : 37-39 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,47 (s, 9H, SiCH₃) ; 7,15 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,64 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 1,4$ Hz, 1H, H_7) ; 8,50 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,4$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,65 ; 111,4 ; 117,0 ; 118,7 ; 145,9 ; 147,7 ; 149,7 ; 152,7.

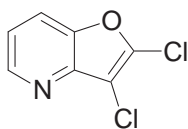
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1610 ; 1411.

SM (IE) : m/z 225 ([M]⁺, 25) ; 210 (100) ; 190 (16).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₃ClNOSi (M+H)⁺ : 226,0449 ; trouvée : 226,0445.

2,3-Dichlorofuro[3,2-*b*]pyridine 12c.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec C₂Cl₆ (379 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12c** (117 mg, 78%) sous la forme d'un solide blanc.

**12c**

F : 57-60 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,31 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,8$ Hz, 1H, H_6) ; 7,73 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_7) ; 8,60 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,2$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 109, ;8, 118,5 ; 120,4 ; 142,6 ; 144,0 ; 146,4 ; 147,1.

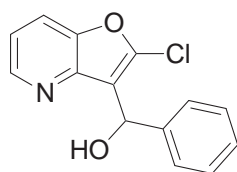
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1605 ; 1409.

SM (IE) : m/z 189 ($[\text{M}+2]^+$, 60) ; 187 ($[\text{M}]^+$, 94) ; 159 (46) ; 126 (33) ; 124 (100).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NNaO}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 209,9484 ; trouvée : 209,9484.

1-(2-Chlorofuro[3,2-*b*]pyridin-3-yl)-1-phénylméthanol **12d**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (170 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 8/2 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **12d** (166 mg, 80%) sous la forme d'un solide beige.

**12d**

F : 80-83 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 4,90 (br s, 1H, OH) ; 6,06 (s, 1H, CHOH) ; 7,18 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, 1H, H_6) ; 7,24-7,36 (m, 3H, H_{Ar}) ; 7,53-7,58 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,64 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,45 (dd, $J = 4,9$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 69,5 ; 117,9 ; 118,1 ; 119,4 ; 126,3 (2C) ; 127,9 ; 128,6 (2C) ; 142,2 ; 142,4 ; 145,8 ; 146,7 ; 146,9.

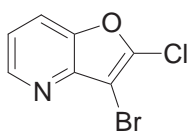
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3480-2960 ; 1618 ; 1417.

SM (IE) : m/z 259 ($[\text{M}]^+$, 50) ; 182 (100) ; 153 (23).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 282,0292 ; trouvée : 282,0291.

3-Bromo-2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine 12e.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (531 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **12e** (108 mg, 58%) sous la forme d'un solide marron. Il est à noter que ce composé présente une très faible stabilité à la lumière et à température ambiante.

**12e**

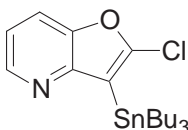
Les analyses F, RMN ¹H et IR sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹²¹

SM (IE) : *m/z* 233 ([M+2]⁺, 96) ; 231 ([M]⁺, 78) ; 205 (20) ; 126 (33) ; 124 (100).

IES-SMHR calculée pour C₇H₄BrClNO (M+H)⁺ : 231,9159 ; trouvée : 231,9156.

2-Chloro-3-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine 12f.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (521 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12f** (251 mg, 71%) sous la forme d'une liquide incolore.

**12f**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H, CH₃) ; 1,24-1,39 (m, 12H, CH₂) ; 1,55-1,62 (m, 6H, CH₂) ; 7,12 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 4,8 Hz, 1H, H₆) ; 7,62 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 1H, H₇) ; 8,46 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 10,2 ; 13,8 ; 27,3 ; 29,2 ; 111,9 ; 116,7 ; 118,5 ; 145,9 ; 147,9 ; 150,2 ; 154,5.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1608 ; 1401.

SM (IE) : *m/z* 386 ([M-57]⁺, 68) ; 328 (13) ; 272 (100).

IES-SMHR calculée pour C₁₉H₃₀ClNNaOSn (M+Na)⁺ : 466,0927 ; trouvée : 466,0917.

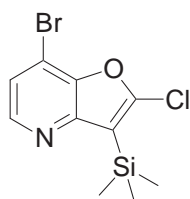
VII-3-6) Lithiation de la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a sur la position 7 avec *n*-BuLi ou LTMP : Synthèse des composés **13c-e**.**

Procédure générale avec *n*-BuLi, voie A : A une solution de 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a** (120 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (7 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,4 mL, 0,64 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,06 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

Procédure générale avec LTMP, voie B : A une solution de LTMP (8,5 mL, 0,31M, 1,06 mmol, 2,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte la 2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **12a** (120 mg, 0,53 mmol, 1,0 éq.) dans le THF à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'électrophile approprié (1,06 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

7-Bromo-2-chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridine **13c.**

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (352 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **13c** (*voie A* : 61 mg, 38% ; *voie B* : 118 mg, 73%) sous la forme d'un solide orange.

**13c**

F : 42-45 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,46 (s, 9H, SiCH₃) ; 7,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H_6) ; 8,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H_5).

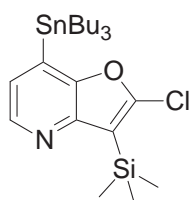
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1597 ; 1366.

SM (IE) : m/z 305 ([M+2]⁺, 26) ; 303 ([M]⁺, 19) ; 290 (100) ; 288 (78) ; 268 (15).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₂BrCINOSi (M+H)⁺ : 303,9555 ; trouvée : 303,9544.

2-Chloro-3-triméthylsilyl-7-tri-*n*-butylstannylfuro[3,2-*b*]pyridine **13d**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotri-*n*-butylétain (345 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 98/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **13d** (voie A : 150 mg, 55% ; voie B : 237 mg, 87%) sous la forme d'une huile incolore.

**13d**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,47 (s, 9H, SiCH₃) ; 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H, CH₃) ; 1,18-1,23 (m, 6H, CH₂) ; 1,29-1,39 (m, 6H, CH₂) ; 1,53-1,61 (m, 6H, CH₂) ; 7,19 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H_6) ; 8,40 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,5 ; 10,2 ; 13,8 ; 27,4 ; 29,1 ; 111,3 ; 126,5 ; 131,7 ; 144,9 ; 149,2 ; 149,8 ; 154,6.

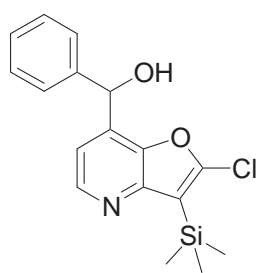
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1583 ; 1350.

SM (IE) : m/z 458 ([M-57]⁺, 100) ; 402 (81) ; 346 (90) ; 210 (41) ; 73 (56).

IES-SMHR calculée pour C₂₂H₃₉CINOSiSn (M+H)⁺ : 516,1503 ; trouvée : 516,1490.

1-(2-Chloro-3-triméthylsilylfuro[3,2-*b*]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol 13e.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (112 mg, 1,06 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **13e** (*voie A* : 81 mg, 46% ; *voie B* : 158 mg, 90%) sous la forme d'une gomme jaune.

**13e**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,44 (s, 9H, SiCH₃) ; 2,65 (br s, 1H, OH) ; 6,25 (s, 1H, CHOH) ; 7,29-7,37 (m, 3H, H₆ + H_{Ar}) ; 7,46-7,49 (m, 2H, H_{Ar}) ; 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -0,7 ; 70,6 ; 115,5 ; 126,6 (2C) ; 128,3 ; 128,8 (2C) ; 134,4 ; 141,6 ; 144,5 ; 146,3 ; 149,6 ; 152,4.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 3650-2500 ; 1621 ; 1454.

SM (IE) : *m/z* 331 ([M]⁺, 53) ; 316 (100) ; 296 (58).

IES-SMHR calculée pour C₁₇H₁₉ClNO₂Si (M+H)⁺ : 332,0868 ; trouvée : 332,0861.

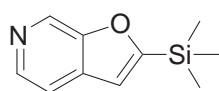
VII-4) Chapitre V : Etude de la lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine par les bases et superbases lithiées et fonctionnalisations ultérieures.

VII-4-1) Lithiation de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** sur la position 2 avec *n*-BuLi : Synthèse des composés **19a-g** et **20**.

Procédure générale : A une solution de furo[2,3-*c*]pyridine **1b** (190 mg, 1,6 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (15 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (1,5 mL, 2,4 mmol, 1,5 éq.) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, l'électrophile approprié (3,2 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C ou -95°C. Après 15 min ou 1h d'agitation l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

2-Triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec TMSCl (347 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19a** (235 mg, 77%) sous la forme d'un liquide jaune.



19a

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,37 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 6,94 (s, 1H, H₃) ; 7,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H₄) ; 8,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H₅) ; 8,88 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,9 ; 115,0 ; 115,9 ; 133,9 ; 134,5 ; 141,8 ; 155,3 ; 168,3.

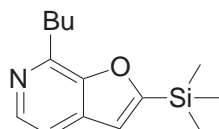
IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1255.

SM (IE) : *m/z* 191 ([M]⁺, 54) ; 176 (100) ; 133 (21).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₄NOSi (M+H)⁺ : 192,0839 ; trouvée : 192,0834.

7-Butyl-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine 20.

Au cours de la réaction précédente, la formation de la 7-butyl-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **20** peut être observée comme sous-produit de la réaction lorsque 2 éq. de *n*-BuLi sont utilisés. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

**20**

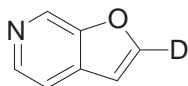
RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,38 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃) ; 1,30-1,55 (m, 2H, CH₂) ; 1,75-1,95 (m, 2H, CH₂) ; 3,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH₂) ; 6,93 (s, 1H, H₃) ; 7,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H₄) ; 8,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,8 ; 14,0 ; 22,7 ; 30,8 ; 32,3 ; 114,0 ; 115,3 ; 134,0 ; 141,2 ; 147,0 ; 153,7 ; 167,3.

SM (IE) : m/z 246 ([M-1]⁺, 3) ; 232 (11) ; 218 (17) ; 205 (100) ; 190 (11) ; 87 (14) ; 73 (14).

2-Deutériofuro[2,3-*c*]pyridine 19b.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de deutérium (35% en masse) en solution dans l'oxyde de deutérium (2,64 mL, 32,0 mmol, 20,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19b** (146 mg, 76%, 95%D) sous la forme d'un liquide jaune.

**19b**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,82 (s, 1H, H₃) ; 7,57 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H₄) ; 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H₅) ; 8,92 (s, 1H, H₇).

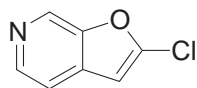
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,9 ; 116,2 ; 134,1 ; 142,5 ; 147,8 ; 148,1 ; 152,3.

SM (IE) : m/z 120 ([M]⁺, 100) ; 92 (19) ; 65 (28).

2-Chlorofuro[2,3-*c*]pyridine 19c.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec C₂Cl₆ (758 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -95°C. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange

hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19c** (174 mg, 71%) sous la forme d'un solide orange. Il est à noter que ce composé présente une faible stabilité à la lumière et à température ambiante.

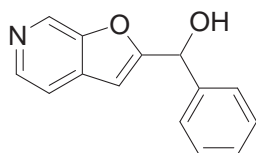
**19c**

Les analyses F, RMN ^1H , IR et SM sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{94b}

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 102,9 ; 115,2 ; 133,0 ; 135,0 ; 143,3 ; 146,0 ; 151,6.

1-(Furo[2,3-*c*]pyridin-2-yl)-1-phénylméthanol **19d**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (339 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C . La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19d** (292 mg, 81%) sous la forme d'un solide beige.

**19d**

F : 110-113 $^\circ\text{C}$.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 4,50 (br s, 1H, OH) ; 5,97 (s, 1H, CHOH) ; 6,61 (s, 1H, H_3) ; 7,34-7,53 (m, 6H, $H_4 + 5H_{\text{Ar}}$) ; 8,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, H_5) ; 8,64 (s, 1H, H_7).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 70,6 ; 102,9 ; 116,1 ; 127,0 ; 128,7 ; 128,9 ; 133,5 ; 135,0 ; 140,3 ; 142,3 ; 152,4 ; 163,3.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3400-2900 ; 1258.

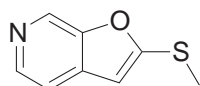
SM (IE) : m/z 225 ($[\text{M}]^+$, 73) ; 208 (68) ; 148 (37) ; 105 (100) ; 77 (61).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 226,0863 ; trouvée : 226,0868.

2-Méthylthiofuro[2,3-*c*]pyridine **19e**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec Me_2S_2 (301 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -78°C . La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange

hexane/AcOEt : 8/2 jusqu'à 6/4 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19e** (206 mg, 78%) sous la forme d'un solide orange.

**19e**

F : 47-50 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 2,60 (s, 3H, SCH₃) ; 6,55 (s, 1H, H₃) ; 7,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H₄) ; 8,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H₅) ; 8,75 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 15,8 ; 104,1 ; 114,6 ; 132,7 ; 135,4 ; 142,9 ; 153,3 ; 158,2.

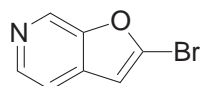
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1255.

SM (IE) : m/z 165 ([M]⁺, 100) ; 150 (36) ; 122 (22) ; 95 (15).

IES-SMHR calculée pour C₈H₈NOS (M+H)⁺ : 166,0321 ; trouvée : 166,0313.

2-Bromofuro[2,3-*c*]pyridine **19f**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec CBr₄ (1062 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 1h à -95°C. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19f** (238 mg, 75%) sous la forme d'un solide brun. Il est à noter que ce composé présente une très faible stabilité à la lumière et à température ambiante. Un échantillon analytique donne les analyses suivantes.

**19f**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,78 (s, 1H, H₃) ; 7,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H₄) ; 8,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H₅) ; 8,82 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C : (ppm) δ_C 107,9 ; 114,9 ; 132,9 ; 133,5 ; 143,0.

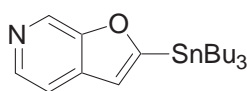
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1253.

SM (IE) : m/z 199 ([M+2]⁺, 95) ; 197 ([M]⁺, 100) ; 118 (12) ; 90 (78) ; 63 (83).

IES-SMHR calculée pour C₇H₅BrNO (M+H)⁺ : 197,9549 ; trouvée : 197,9556.

2-Tri-*n*-butylstannylfuro[2,3-*c*]pyridine 19g.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec *n*-Bu₃SnCl (1042 mg, 3,2 mmol, 2,0 éq.) comme électrophile, pendant 15 min à -95°C. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **19g** (522 mg, 80%) sous la forme d'un liquide incolore.

**19g**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H, CH₃) ; 1,16-1,24 (m, 6H, CH₂) ; 1,30-1,43 (m, 6H, CH₂) ; 1,54-1,67 (m, 6H, CH₂) ; 6,91 (s, 1H, H₃) ; 7,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, H₄) ; 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H, H₅) ; 8,87 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 10,5 ; 13,8 ; 27,3 ; 29,0 ; 115,2 ; 117,1 ; 133,5 ; 134,6 ; 141,7 ; 171,2.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 3000-2800 ; 1255.

SM (IE et IC) : *m/z* 352 ([M-C₄H₉]⁺, 100) ; 296 (54) ; 238 (95) ; 120 (39).

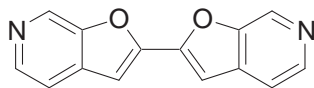
IES-SMHR calculée pour C₁₉H₃₂NOSn (M+H)⁺ : 410,1504 ; trouvée : 410,1508.

VII-4-1) Fonctionnalisation de la furo[2,3-*c*]pyridine par couplage de Stille : Synthèse du composé 6b.**2,2'-Bifuro[2,3-*c*]pyridine 6b.**

Le produit est préparé suivant la méthode A décrite précédemment à partir de la 2-bromofuro[2,3-*c*]pyridine **19f** (99 mg, 0,50 mmol, 1,0 éq.) et de la 2-tri-*n*-butylstannyl furo[2,3-*c*]pyridine **19g** (224 mg, 0,55 mmol, 1,1 éq.), en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0,025 mmol, 5 mol%) dans le DMF (3 mL). La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **6b** (93 mg, 79%) sous la forme d'une poudre orange.

F : >240 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,32 (s, 1H, H_3) ; 7,64 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_4) ; 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_5) ; 8,99 (s, 1H, H_7).



6b

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 104,8 ; 116,5 ; 134,5 ; 134,7 ; 143,6 ; 149,5 ; 152,6.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1263.

SM (IE) : m/z 236 ($[M]^+$, 100) ; 207 (7) ; 179 (7) ; 153 (15) ; 118 (10) ; 63 (17).

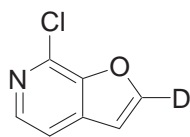
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ ($M+H$)⁺ : 237,0659 ; trouvée : 237,0661.

VII-4-2) Lithiation de furo[2,3-*c*]pyridines deutériées par [*n*-BuLi/LiDMAE].

Procédure générale : A une solution de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] (12 mL, 0,33M, 4,0 mmol, 3,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans le toluène est ajoutée goutte à goutte une solution de deutériofuro[2,3-*c*]pyridine **19b** ou **21b** (160 mg, 1,33 mmol, 1,0 éq.) dans le toluène (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, C_2Cl_6 (948 mg, 4,0 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à -78°C. La phase aqueuse est alors extraite avec Et_2O (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (20 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

7-Chloro-2-deutériofuro[2,3-*c*]pyridine **22b** et 2,7-dichlorofuro[2,3-*c*]pyridine **22c**.

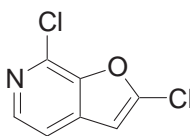
Les produits sont préparés suivant le mode opératoire décrit précédemment. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention d'un mélange (43 mg) composé de la 7-chloro-2-deutériofuro[2,3-*c*]pyridine **22b** (16%, 98%D) et de la 2,7-dichlorofuro[2,3-*c*]pyridine **22c** (4%).

7-Chloro-2-deutérofuro[2,3-*c*]pyridine 22b.**22b**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,88 (s, 1H, H_3) ; 7,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_4) ; 8,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 106,9 ; 115,9 ; 134,4 ; 135,9 ; 142,0 ; 147,9 ; 148,7.

SM (IE) : m/z 154 ($[M]^+$, 100) ; 119 (67) ; 91 (17) ; 64 (34).

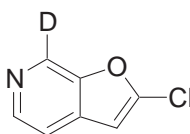
2,7-Dichlorofuro[2,3-*c*]pyridine 22c.**22c**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,70 (s, 1H, H_3) ; 7,40 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_4) ; 8,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_5).

SM (IE) : m/z 187 ($[M]^+$, 100) ; 152 (31) ; 124 (39) ; 97 (17) ; 63 (22).

2-Chloro-7-deutérofuro[2,3-*c*]pyridine 22d.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **22d** (97 mg, 47%, 98%D) sous la forme d'un solide blanc.

**22d**

F : 48-51°C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,63 (s, 1H, H_3) ; 7,45 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_4) ; 8,43 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 102,9 ; 115,1 ; 132,8 ; 134,9 ; 143,4 ; 145,8 ; 151,6.

SM (IE) : m/z 154 ($[M]^+$, 100) ; 126 (31) ; 91 (33) ; 63 (44).

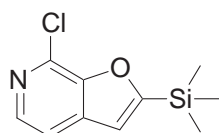
VII-4-3) Lithiation de la 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine 19a sur la position 7 avec la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] : Synthèse des composés 22e-i.

Procédure générale : A une solution de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] (12 mL, 0,33M, 4,0 mmol, 3,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **19a** (254 mg, 1,33 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation

à -45°C , l'électrophile approprié (4,0 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C . Après 1h d'agitation à -78°C , l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à -78°C . La phase aqueuse est alors extraite avec Et_2O (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO_3 (20 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

7-Chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec C_2Cl_6 (946 mg, 4,0 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [2,3-*c*]pyridine **22e** (255 mg, 85%) sous la forme d'un liquide jaune.



22e

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,40 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 7,00 (s, 1H, H_3) ; 7,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_4) ; 8,14 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -1,9 ; 115,5 ; 115,8 ; 134,3 ; 136,4 ; 141,5 ; 150,9 ; 169,4.

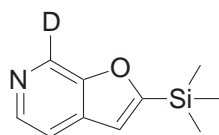
IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 1253.

SM (IE) : m/z 225 ($[\text{M}]^+$, 51) ; 210 (100) ; 174 (77) ; 93 (18) ; 63 (21).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClNOSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 226,0449 ; trouvée : 226,0453.

7-Deutério-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22f**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de deutérium (35% en masse) en solution dans l'oxyde de deutérium (2,19 mL, 26,60 mmol, 20,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **22f** (204 mg, 80%, 100%D) sous la forme d'un liquide orange.

**22f**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,37 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 6,95 (s, 1H, H_3) ; 7,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_4) ; 8,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_5).

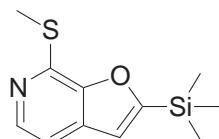
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -1,9 ; 115,0 ; 115,8 ; 133,7 ; 134,4 ; 141,9 ; 155,2 ; 168,1.

IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 1253.

SM (IE) : m/z 192 ($[\text{M}]^+$, 49) ; 177 (100) ; 83 (8).

7-Méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec Me_2S_2 (375 mg, 4,0 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [2,3-*c*]pyridine **22g** (230 mg, 73%) sous la forme d'une huile jaune.

**22g**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,38 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,72 (s, 3H, SCH_3) ; 6,93 (s, 1H, H_3) ; 7,23 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_4) ; 8,23 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -1,7 ; 12,1 ; 112,2 ; 115,4 ; 132,7 ; 141,8 ; 143,4 ; 152,6 ; 167,3.

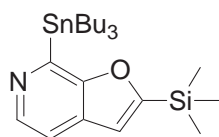
IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 1253.

SM (IE) : m/z 237 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 204 (21) ; 192 (33) ; 176 (17) ; 103 (11) ; 73 (16).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOSSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 238,0716 ; trouvée : 238,0710.

7-Tri-*n*-butylstannyl-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22h**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ (1,3 g, 4,0 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification est réalisée par distillation avec un four à boules et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **22h** (473 mg, 74%) sous la forme d'un liquide orange.

**22h**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,37 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 0,82-0,90 (m, 9H, CH_3) ; 1,21-1,47 (m, 12H, CH_2) ; 1,52-1,69 (m, 6H, CH_2) ; 6,92 (s, 1H, H_3) ; 7,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H_4) ; 8,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -1,9 ; 10,2 ; 13,8 ; 27,4 ; 29,2 ; 114,1 ; 115,0 ; 130,0 ; 143,5 ; 156,6 ; 162,2 ; 166,7.

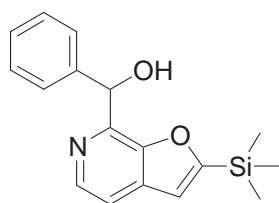
IR (NaCl) : ν (cm^{-1}) 3000-2800 ; 1253.

SM (IE) : m/z 482 ($[\text{M}+1]^+$, 8) ; 424 (36) ; 364 (11) ; 310 (100) ; 192 (25) ; 73 (22).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NOSiSn}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 482,1899 ; trouvée : 482,1887.

1-(2-Triméthylsilylfuro[2,3-c]pyridin-7-yl)-1-phénylméthanol **22i**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le benzaldéhyde (423 mg, 4,0 mmol, 3,0 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 7/3 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo [2,3-c]pyridine **22i** (237 mg, 60%) sous la forme d'un solide blanc.

**22i**

F : 69-72 °C.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 0,31 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ; 6,22 (s, 1H, CHOH) ; 6,90 (s, 1H, H_3) ; 7,20-7,60 (m, 6H, $H_4 + 5H_{\text{Ar}}$) ; 8,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) -2,0 ; 71,3 ; 115,0 ; 115,6 ; 127,0 ; 127,6 ; 128,2 ; 135,1 ; 140,1 ; 142,7 ; 145,0 ; 151,3 ; 168,1.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 3412 ; 1253.

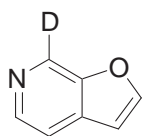
SM (IE) : m/z 297 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 220 (100) ; 191 (61) ; 176 (18) ; 73 (30).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 298,1258 ; trouvée : 298,1247.

VII-4-4) Déprotection des furo[2,3-*c*]pyridines 2,7-difonctionnalisées : Synthèse des composés **21b** et **21c**.

7-Deutériofuro[2,3-*c*]pyridine **21b**.

A une solution de 7-deutério-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22f** (181 mg, 0,94 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange THF / H₂O (5 mL / 1 mL) est ajouté le fluorure de tétra-*n*-butyle ammonium (1 mL, 1M dans le THF, 1,00 mmol, 1,1 éq.) à 0°C. Après 24h d'agitation à température ambiante, H₂O (5 mL) est ajouté. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **21b** (101 mg, 89%, 100%D) sous la forme d'un liquide orange.



21b

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, *H*₃) ; 7,52 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J'* = 1,1 Hz, 1H, *H*₄) ; 7,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H, *H*₂) ; 8,39 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J'* = 1,1 Hz, 1H, *H*₅).

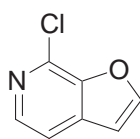
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 105,7 ; 115,8 ; 133,3 ; 133,6 ; 142,0 ; 147,8 ; 151,8.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1269.

SM (IE) : *m/z* 120 ([M]⁺, 100) ; 92 (19) ; 64 (22).

7-Chlorofuro[2,3-*c*]pyridine **21c**.

A une solution de 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (212 mg, 0,94 mmol, 1,0 éq.) dans un mélange THF / H₂O (5 mL / 1 mL) est ajouté le fluorure de tétra-*n*-butyle ammonium (1 mL, 1M dans le THF, 1,00 mmol, 1,1 éq.) à 0°C. Après 24h d'agitation à température ambiante, H₂O (5 mL) est ajouté. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 5 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **21c** (123 mg, 85%) sous la forme d'une poudre blanche.

**21c**

Les analyses F et RMN ^1H sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{94b}

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 107,1 ; 115,9 ; 134,3 ; 135,8 ; 142,0 ; 147,9 ; 148,6.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1285.

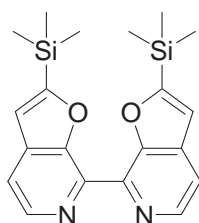
SM (IE) : m/z 155 ($[\text{M}+2]^+$, 33) ; 153 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 118 (64) ; 90 (19) ; 63 (39).

VII-4-5) Fonctionnalisation de la furo[2,3-*c*]pyridine **1b** par homocouplage Ni-catalysé : Synthèse des composés **27a** et **27b**.

Procédure générale : A une solution bleue de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (238 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.) et de PPh_3 (1048 mg, 4,0 mmol, 4,0 éq.) dans le DMF (5 mL) à 50°C est ajoutée la poudre de zinc activé (65 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.). Le mélange est ensuite agité pendant 1h à 50°C, la couleur devient brun-rouge avant l'addition des dérivés de furopyridine **22e** ou **21c** (1,0 mmol, 1,0 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 3h à 50°C. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est traité avec une solution de NH_4OH 40% (5 mL), et la phase organique est ensuite extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est rapidement filtré sur un pad de célite avant d'être purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

2,2'-Bis-triméthylsilyl-7,7'-bifuro[2,3-*c*]pyridine **27a.**

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir de la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (225 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.). La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2 comme éluant et conduit à l'obtention du dérivé de bifuro [2,3-*c*]pyridine **27a** (144 mg, 76%) sous la forme d'une poudre beige.

**27a**

F : 121-123 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,32 (s, 18H, Si(CH₃)₃) ; 7,07 (s, 2H, H₃) ; 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, H₄) ; 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, H₅).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,6 ; 115,3 ; 116,4 ; 136,0 ; 139,5 ; 142,1 ; 153,6 ; 168,4.

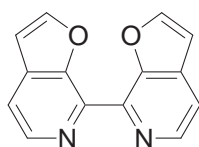
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1253.

SM (IE) : m/z 380 ([M]⁺, 92) ; 365 (100) ; 175 (35) ; 73 (39).

IES-SMHR calculée pour C₂₀H₂₅N₂O₂Si₂ (M+H)⁺ : 381,1449 ; trouvée : 381,1445.

7,7'-Bifuro[2,3-*c*]pyridine 27b.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir de la 7-chlorofuro[2,3-*c*]pyridine **21c** (154 mg, 1,0 mmol, 1,0 éq.). La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH : 99/1 jusqu'à 98/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de bifuro[2,3-*c*]pyridine **27b** (88 mg, 74%) sous la forme d'une poudre blanche.

**27b**

Les analyses F, RMN ¹H et IR sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{94a}

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 106,1 ; 117,0 ; 135,8 ; 139,8 ; 142,2 ; 148,7 ; 150,4.

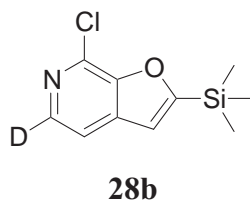
SM (IE) : m/z 236 ([M]⁺, 100) ; 210 (25) ; 63 (23).

VII-4-6) Lithiation de la 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** sur la position **5** avec la superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] : Synthèse des composés **28a-c**.

7-Chloro-5-deutério-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28b**.

A une solution de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] (6 mL, 0,33M, 2,0 mmol, 3,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (150 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -45°C, le chlorure de deutérium (35% en masse) en solution dans l'oxyde de deutérium (1,1 mL, 13,30 mmol, 20,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation de -78°C à

température ambiante, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL). La phase aqueuse est alors saturée avec NaHCO₃ puis extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **28b** (87 mg, 58%, 99%D) sous la forme d'un liquide incolore.



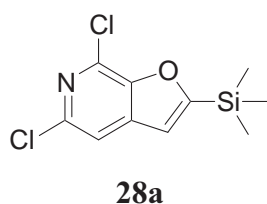
RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,38 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 6,99 (s, 1H, H₃) ; 7,42 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,9 ; 115,4 ; 115,8 ; 134,2 ; 136,3 ; 141,1 ; 150,8 ; 169,3.

SM (IE) : *m/z* 226 ([M]⁺, 66) ; 211 (100) ; 175 (54).

5,7-Dichloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28a**.

A une solution de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] (8 mL, 0,33M, 2,66 mmol, 4,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (150 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -45°C, C₂Cl₆ (630 mg, 2,66 mmol, 4,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, la température est progressivement remontée à température ambiante pendant une heure supplémentaire, et l'hydrolyse du milieu réactionnel est ensuite réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **28a** (138 mg, 80%) sous la forme d'un solide blanc.



F : 56-58 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,40 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 6,95 (s, 1H, H₃) ; 7,42 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -2,0 ; 115,0 ; 115,3 ; 132,4 ; 139,2 ; 141,5 ; 150,4 ; 172,0.

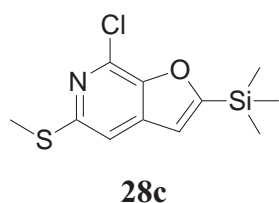
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1253.

SM (IE) : m/z 259 ([M]⁺, 44) ; 244 (100) ; 208 (55) ; 93 (19).

IES-SMHR calculée pour C₁₀H₁₂Cl₂NOSi (M+H)⁺ : 260,0060 ; trouvée : 260,0066.

7-Chloro-5-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **28c**.

A une solution de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (6 mL, 0,33M, 2,0 mmol, 3,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 7-chloro-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22e** (150 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -45°C, Me₂S₂ (187 mg, 1,99 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL). La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **28c** (70 mg, 39%) sous la forme d'une poudre blanche.



F : 46-49 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,38 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 2,59 (s, 3H, SCH₃) ; 6,86 (s, 1H, H₃) ; 7,27 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,9 ; 15,0 ; 112,1 ; 115,1 ; 133,0 ; 137,7 ; 149,1 ; 151,1 ; 170,3.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1253.

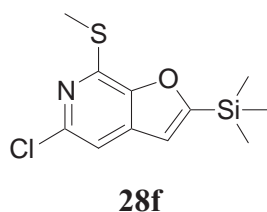
SM (IE) : m/z 271 ([M]⁺, 100) ; 238 (39) ; 225 (14) ; 93 (22) ; 73 (47).

IES-SMHR calculée pour C₁₁H₁₄ClNaOSSi (M+Na)⁺ : 294,0146 ; trouvée : 294,0148.

VII-4-7) Lithiation de la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine 22g sur la position 5 avec la superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] : Synthèse du composé 28f.

5-Chloro-7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine 28f.

A une solution de superbase [*n*-BuLi/LiDMAE] (6 mL, 0,33M, 2,0 mmol, 3,0 éq.) préparée suivant le mode opératoire décrit précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine **22g** (158 mg, 0,66 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane (3 mL) à -45°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -45°C, C₂Cl₆ (472 mg, 1,99 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (3 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL). La phase aqueuse est alors extraite avec Et₂O (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange hexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 95/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[2,3-*c*]pyridine **28f** (29 mg, 16%) sous la forme d'une huile incolore.



RMN ¹H : δ_H (ppm) 0,38 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 2,70 (s, 3H, SCH₃) ; 6,86 (s, 1H, H₃) ; 7,20 (s, 1H, H₄).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) -1,8 ; 12,4 ; 111,2 ; 115,0 ; 135,8 ; 142,7 ; 143,3 ; 151,7 ; 169,6.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) 1253.

SM (IE) : *m/z* 271 ([M]⁺, 100) ; 256 (12) ; 238 (21) ; 226 (30) ; 120 (12) ; 73 (37).

IES-SMHR calculée pour C₁₁H₁₅ClNOSSi (M+H)⁺ : 272,0327 ; trouvée : 272,0334.

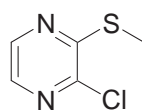
VII-5) Chapitre VI : Etude de la double fonctionnalisation de dérivés hétéroaromatiques lithiés π -déficients par une séquence "one-pot" de piégeage électrophile / substitution nucléophile.

VII-5-1) Double fonctionnalisation de la pyrazine.

VII-5-1-1) Essais préliminaires.

2-Chloro-3-méthylthiopyrazine **33a**.

A une solution de LTMP (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyrazine **32** (366 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -78°C , sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à -78°C , Me_2S_2 (903 mg, 9,60 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C . Après 1h d'agitation à -78°C , l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H_2O (10 mL) à -78°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyrazine **33a** (462 mg, 90%) est ainsi obtenu sous forme d'une poudre blanche.



33a

F : 44-46 $^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 2,54 (s, 3H, SCH_3) ; 7,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H_5) ; 8,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H_6).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 13,6 ; 137,6 ; 141,8 ; 146,5 ; 157,3.

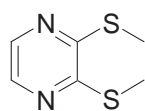
SM (IE) : m/z 162 (37) ; 160 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 127 (41) ; 125 (59) ; 79 (34).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 160,9935 ; trouvée : 160,9933.

2,3-Bis(méthylthio)pyrazine **33b**.

A une solution de LTMP (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyrazine **32** (366 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -78°C , sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à -78°C , Me_2S_2 (602 mg, 6,40 mmol, 2,0 éq.)

est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , la température est remontée à 20°C sur période de 1h (pour une bonne reproductibilité, 35 min de -78°C à 0°C et 25 min de 0°C à 20°C). La température est ensuite maintenue à 20°C pendant 3h avant que l'hydrolyse soit réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyrazine **33b** (501 mg, 91%) est ainsi obtenu sous forme d'une poudre blanche.

**33b**

F : $88-90^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 2,59 (s, 6H, SCH_3) ; 8,06 (s, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 13,2 (2C) ; 138,1 (2C) ; 154,7 (2C).

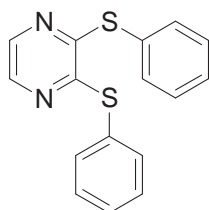
SM (IE) : m/z 172 ($[\text{M}]^+$, 80) ; 157 (100) ; 142 (25).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 173,0202 ;
trouvée : 173,0195.

VII-5-1-2) Double fonctionnalisation de la pyrazine par Ph_2S_2 .

2,3-Bis(phénylthio)pyrazine **35b**.

A une solution de LTMP (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyrazine **32** (366 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -78°C , sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à -78°C , le diphenyldisulfure (Ph_2S_2) (1,4 g, 6,40 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , la température est remontée à 20°C sur période de 1h (pour une bonne reproductibilité, 35 min de -78°C à 0°C et 25 min de 0°C à 20°C). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant 4h30 avant que l'hydrolyse soit réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyrazine **35b** (816 mg, 86%) est ainsi obtenu sous forme d'une poudre jaune.

**35b**

F : 111-113 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,40-7,44 (m, 6H, H_{Ar}) ; 7,55-7,60 (m, 4H, H_{Ar}) ; 7,97 (s, 2H, $H_5 + H_6$).

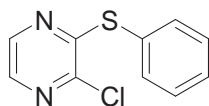
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 129,2 (2C) ; 129,4 (2C) ; 129,5 (4C) ; 135,2 (4C) ; 140,2 (2C) ; 154,3 (2C).

SM (IE) : m/z 295 ($[M-1]^+$, 100) ; 263 (13) ; 219 (13) ; 187 (13) ; 109 (28) ; 77 (38).

IES-SMHR calculée pour $C_{16}H_{13}N_2S_2$ ($M+H$)⁺ : 297,0515 ;
trouvée : 297,0516.

2-Chloro-3-phénylthiopyrazine 35a.

Au cours de la synthèse de **35b** la formation de **35a** peut être observée. Le produit se présente sous la forme d'une poudre jaune.

**35a**

F : 104-107 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,43-7,48 (m, 3H, H_{Ar}) ; 7,53-7,59 (m, 2H, H_{Ar}) ; 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_6) ; 8,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 128,1 ; 129,6 (2C) ; 129,9 ; 135,8 (2C) ; 138,9 ; 142,2 ; 145,5 ; 157,0.

SM (IE) : m/z 223 ($[M+1]^+$, 38) ; 221 ($[M-1]^+$, 100) ; 160 (8) ; 51 (17).

IES-SMHR calculée pour $C_{10}H_8ClN_2S$ ($M+H$)⁺ : 223,0091 ;
trouvée : 223,0083.

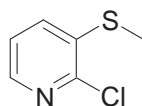
VII-5-2) Double fonctionnalisation de la pyridine.

VII-5-2-1) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 3 de la pyridine.

2-Chloro-3-méthylthiopyridine 37a.

A une solution de LTMP (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyridine **36** (363 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h30 d'agitation à -78°C, Me₂S₂ (903 mg, 9,60 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C, l'hydrolyse du milieu

réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -78°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyridine **37a** (459 mg, 90%) est ainsi obtenu sous forme d'un solide orange.

**37a**

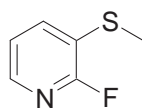
Les analyses F, RMN ¹H, RMN ¹³C et MS sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{4a,122}

IES-SMHR calculée pour C₆H₇ClNS (M+H)⁺ : 159,9982 ;
trouvée : 159,9994.

2-Fluoro-3-méthylthiopyridine **39a**.

A une solution de LDA (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-fluoropyridine **38** (310 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -70°C, sous atmosphère d'argon. Après 4h d'agitation à -70°C, Me₂S₂ (903 mg, 9,60 mmol, 3,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -70°C. Après 1h d'agitation à -70°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -70°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyridine **39a** (375 mg, 82%) est ainsi obtenu sous forme d'un liquide jaune.

¹²² Ponticello, G. S.; Hartman, R. D.; Lumma, W. C., Jr.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3080-3082.

**39a**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 2,47 (s, 3H, SCH_3) ; 7,10-7,18 (m, 1H, H_5) ; 7,56-7,65 (m, 1H, H_4) ; 7,94-7,99 (m, 1H, H_6).

RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 14,9 (d, $J = 1,9$ Hz) ; 121,9 (d, $J = 4,3$ Hz) ; 137,6 (d, $J = 4,0$ Hz) ; 143,4 (d, $J = 14,0$ Hz) ; 158,3 ; 162,0.

SM (IE) : m/z 143 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 128 (23) ; 101 (25).

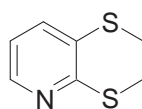
IES-SMHR calculée pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{FNS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 144,0278 ;
trouvée : 144,0262.

2,3-Bis(méthylthio)pyridine 37b.

Réactivité de la 2-chloropyridine 36 : A une solution de LTMP (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 équ.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyridine **36** (363 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -78°C , sous atmosphère d'argon. Après 1h30 d'agitation à -78°C , Me_2S_2 (602 mg, 6,40 mmol, 2,0 équ.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -78°C . Après 30 min d'agitation à -78°C , la température est remontée à 20°C sur période de 1h (pour une bonne reproductibilité, 35 min de -78°C à 0°C et 25 min de 0°C à 20°C). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 20h avant que l'hydrolyse soit réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/ AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyridine **37b** (421 mg, 77%) est ainsi obtenu sous forme d'un liquide orange.

Réactivité de la 2-fluoropyridine 38 : A une solution de LDA (12,4 mL, 0,31M, 3,84 mmol, 1,2 équ.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-fluoropyridine **38** (310 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq) dans le THF (5 mL) à -70°C , sous atmosphère d'argon. Après 4h d'agitation à -70°C , Me_2S_2 (602 mg, 6,40 mmol, 2,0 équ.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -70°C . Après 30 min d'agitation à -70°C , la température est remontée à 20°C sur période de 1h (pour une bonne reproductibilité, 35 min de -78°C à 0°C et 25 min de 0°C à 20°C). La température est ensuite maintenue à 20°C pendant 17h avant que l'hydrolyse soit réalisée avec H_2O (10 mL) à 20°C . La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO_4), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche

mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyridine **37b** (492 mg, 90%) est ainsi obtenu sous forme d'un liquide orange.

**37b**

RMN ^1H : δ_{H} (ppm) 2,46 (s, 3H, SCH₃) ; 2,58 (s, 3H, SCH₃) ; 6,96 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 7,7$ Hz, 1H, H₅) ; 7,41 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J' = 7,7$ Hz, 1H, H₄) ; 8,27 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,6$ Hz, 1H, H₆).

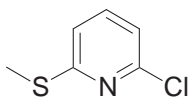
RMN ^{13}C : δ_{C} (ppm) 13,7 ; 16,1 ; 119,3 ; 132,5 ; 134,0 ; 146,0 ; 158,7.

SM (IE) : m/z 171 ([M]⁺, 45) ; 156 (100) ; 124 (25) ; 79 (34).

IES-SMHR calculée pour C₇H₁₀NS₂ (M+H)⁺ : 172,0249 ; trouvée : 172,0259.

VII-5-2-2) Double fonctionnalisation sur les positions 2 et 6 de la pyridine.

2-Chloro-6-méthylthiopyridine **40a**.

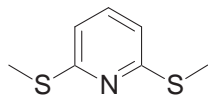
**40a**

La 2-chloro-6-méthylthiopyridine **40a** est préparée selon les conditions décrites dans la littérature.¹¹⁷

2,6-Bis(méthylthio)pyridine **40b**.

A une solution de superbasse [*n*-BuLi/LiDMAE] (15 mL, 0,53M, 8,00 mmol, 3,0 éq.) préparée selon la procédure générale décrite précédemment dans l'hexane est ajoutée goutte à goutte une solution de 2-chloropyridine **36** (303 mg, 2,67 mmol, 1,0 eq) dans l'hexane (5 mL) à -78°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -78°C, Me₂S₂ (1 g, 10,68 mmol, 4,0 éq.) est ajouté dans le THF (10 mL) à -78°C. Après 30 min d'agitation à -78°C, la température est remontée à 20°C sur période de 1h (pour une bonne reproductibilité, 35 min de -78°C à 0°C et 25 min de 0°C à 20°C). Les solvants sont ensuite complètement évaporés sous pression réduite (rampe à vide) et du THF (20 mL) est ajouté. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 20h avant que l'hydrolyse soit réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 9/1 comme gradient d'éluant. Le dérivé de pyridine **40b** est ainsi obtenu en mélange avec la 2-chloro-6-

méthylthiopyridine **40a** (398 mg, 53 + 36%, rendements RMN) sous forme d'un liquide incolore.

**40b**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 2,58 (s, 6H, SCH₃) ; 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, $H_3 + H_5$) ; 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_4).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 12,3 (2C) ; 115,7 (2C) ; 134,7 ; 158,4 (2C).

SM (IE) : m/z 171 ($[M]^+$, 100) ; 137 (63) ; 110 (25).

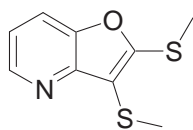
VII-5-2) Double fonctionnalisation de la furo[3,2-*b*]pyridine.

Procédure générale : A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, l'agent E-Nu approprié (1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 40 min d'agitation à 20°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice.

VII-5-2-1) Double fonctionnalisation par les disulfures.

2,3-Bis(méthylthio)furo[3,2-*b*]pyridine **12g**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec Me₂S₂ (150 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12g** (135 mg, 80%) sous la forme d'une huile jaune.

**12g**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 2,53 (s, 3H, SCH₃) ; 2,65 (s, 3H, SCH₃) ; 7,16 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 8,3$ Hz, 1H, H_6) ; 7,65 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,53 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_5).

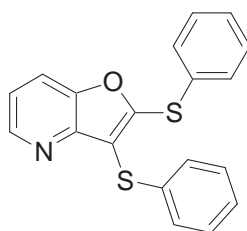
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 15,4 ; 17,5 ; 113,7 ; 117,4 ; 118,6 ; 146,1 ; 148,6 ; 148,8 ; 158,1.

SM (IE) : m/z 211 ([M]⁺, 100) ; 196 (88) ; 178 (81).

IES-SMHR calculée pour C₉H₁₀NOS₂ (M+H)⁺ : 212,0198 ; trouvée : 212,0205.

2,3-Bis(phénylthio)furo[3,2-*b*]pyridine 12h.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec Ph₂S₂ (349 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 8/2 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12h** (188 mg, 70%) sous la forme d'une gomme jaune.

**12h**

RMN ¹H : δ_H (ppm) 7,10-7,22 (m, 4H, $H_{Ar} + H_6$) ; 7,25-7,31 (m, 5H, H_{Ar}) ; 7,40-7,45 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7,64 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 8,3$ Hz, 1H, H_7) ; 8,55 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J' = 1,3$ Hz, 1H, H_5).

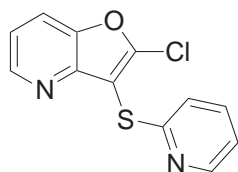
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 115,4 ; 118,3 ; 119,9 ; 126,3 ; 128,3 ; 128,5 ; 129,0 ; 129,4 ; 130,8 ; 132,0 ; 135,3 ; 147,0 ; 147,6 ; 149,3 ; 158,9.

SM (IE) : m/z 335 ([M]⁺, 100) ; 302 (25) ; 226 (71) ; 198 (50) ; 154 (28).

IES-SMHR calculée pour C₁₉H₁₄NOS₂ (M+H)⁺ : 336,0511 ; trouvée : 336,0513.

2-Chloro-3-(pyridin-2-ylthio)furo[3,2-*b*]pyridine 12l.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la 2,2'-dithiodipyridine (352 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 2/8 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12l** (137 mg, 65%) sous la forme d'une poudre blanche.

**12i**

F : 121-123 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,96-7,10 (m, 2H, $H_{3'}$ + $H_{5'}$) ; 7,30 (dd, $J = 4,3$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H, H_6) ; 7,47 (dd, $J = 7,3$ Hz, $J' = 7,3$ Hz, 1H, H_4) ; 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,35 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, H_6) ; 8,59 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, H_5).

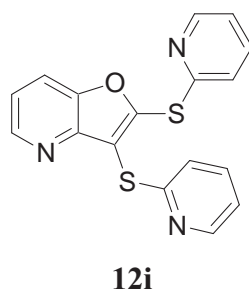
RMN ¹³C : δ_C (ppm) 106,6 ; 118,4 ; 120,0 ; 120,4 ; 120,8 ; 136,8 ; 147,1 ; 147,3 ; 147,5 ; 149,7 ; 151,7 ; 157,4.

SM (IE) : m/z 227 ($[M-35]^+$, 100).

IES-SMHR calculée pour $C_{12}H_8ClN_2OS$ ($M+H$)⁺ : 263,0040 ;
trouvée : 263,0049.

2,3-Bis(pyridin-2-ylthio)furo[3,2-*b*]pyridine 12i.

A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, la 2,2'-dithiodipyridine (352 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajoutée dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite remontée à 20°C sur une période de 20 min. Après 5h40 d'agitation à 60°C, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à 20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 2/8 comme gradient d'éluant. Le dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12i** (124 mg, 46%) est ainsi obtenu sous la forme d'une solide pâteux orange.



F : 86-89 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 6,96 (ddd, $J = 1,0$ Hz, $J' = 4,9$ Hz, $J'' = 7,3$ Hz, 1H) ; 7,04-7,16 (m, 2H) ; 7,22 (dd, $J = 0,8$ Hz, $J' = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,28-7,70 (m, 3H) ; 7,83 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J' = 8,4$ Hz, 1H) ; 8,27-8,34 (m, 1H) ; 8,36-8,44 (m, 1H) ; 8,64 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J' = 4,7$ Hz, 1H).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 113,2 ; 117,9 ; 119,0 ; 120,3 ; 120,7 ; 121,4 ; 121,5 ; 123,1 ; 134,0 ; 136,6 ; 137,2 ; 147,2 ; 149,5 ; 150,0 ; 156,2 ; 156,4 ; 157,7.

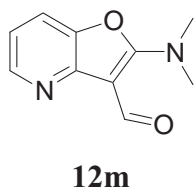
SM (IE) : m/z 227 ($[M-110]^+$, 100).

IES-SMHR calculée pour $C_{17}H_{12}N_3OS_2$ ($M+H$)⁺ : 338,0416 ; trouvée : 338,0429.

VII-5-2-2) Double fonctionnalisation par les amides.

2-(Diméthylamino)-3-formylfuro[3,2-*b*]pyridine **12m**.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le DMF (117 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12m** (128 mg, 84%) sous la forme d'une poudre beige.



F : 113-115 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 3,45 (s, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 6,98 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H, H_6) ; 7,39 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,35 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 5,1$ Hz, 1H, H_5) ; 10,15 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 40,5 (2C) ; 95,2 ; 115,3 ; 116,5 ; 142,1 ; 145,6 ; 150,2 ; 163,4 ; 181,4.

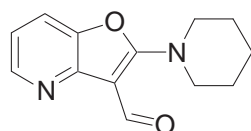
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1629 (br).

SM (IE) : m/z 190 ($[M]^+$, 44) ; 162 (25) ; 147 (100).

IES-SMHR calculée pour $C_{10}H_{11}N_2O_2$ ($M+H$)⁺ : 191,0815 ; trouvée : 191,0822.

2-(Pipéridin-1-yl)-3-formylfuro[3,2-*b*]pyridine 12n.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la *N*-formylpipéridine (181 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12n** (132 mg, 72%) sous la forme d'un solide pâteux orange.

**12n**

F : 63-65 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 1,74-1,76 (m, 6H, *CH*₂) ; 3,93-3,96 (m, 4H, *CH*₂) ; 6,97 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J'* = 8,1 Hz, 1H, *H*₆) ; 7,37 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J'* = 8,1 Hz, 1H, *H*₇) ; 8,31 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J'* = 5,1 Hz, 1H, *H*₅) ; 10,13 (s, 1H, *CHO*).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 24,1 ; 26,1 (2C) ; 49,4 (2C) ; 94,5 ; 115,2 ; 116,4 ; 141,8 ; 145,4 ; 150,4 ; 161,8 ; 181,2.

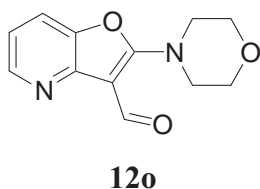
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1667 (br).

SM (IE) : *m/z* 230 ([*M*]⁺, 33) ; 202 (25) ; 147 (18) ; 134 (100).

IES-SMHR calculée pour C₁₃H₁₅N₂O₂ (*M*+*H*)⁺ : 231,1128 ; trouvée : 231,1136.

2-(Morpholin-4-yl)-3-formylfuro[3,2-*b*]pyridine 12o.

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec la *N*-formylmorpholine (184 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) comme agent E-Nu. La purification par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 0/10 comme gradient d'éluant et conduit à l'obtention du dérivé de furo[3,2-*b*]pyridine **12o** (112 mg, 60%) sous la forme d'une poudre orange.



F : 94-96 °C.

RMN ¹H : δ_H (ppm) 3,87 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H, CH_2) ; 4,06 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H, CH_2) ; 7,02 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H, H_6) ; 7,42 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 8,1$ Hz, 1H, H_7) ; 8,35 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 5,0$ Hz, 1H, H_5) ; 10,14 (s, 1H).

RMN ¹³C : δ_C (ppm) 48,2 (2C) ; 66,6 (2C) ; 95,1 ; 115,6 ; 116,9 ; 141,8 ; 145,7 ; 149,9 ; 161,6 ; 181,7.

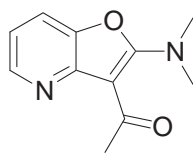
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1659 (br).

SM (IE) : m/z 232 ($[M]^+$, 75) ; 201 (58) ; 174 (41) ; 147 (100) ; 133 (43) ; 119 (33) ; 91 (40).

IES-SMHR calculée pour $C_{12}H_{13}N_2O_3$ ($M+H$)⁺ : 233,0921 ; trouvée : 233,0922.

2-(Diméthylamino)-3-acétylfuro[3,2-*b*]pyridine **12p**.

A une solution de 2-chlorofuro[3,2-*b*]pyridine **5c** (123 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0,6 mL, 0,96 mmol, 1,2 éq.) à -20°C, sous atmosphère d'argon. Après 1h d'agitation à -20°C, le diméthylacétamide (139 mg, 1,6 mmol, 2,0 éq.) est ajouté dans le THF (5 mL) à -20°C. La température est ensuite maintenue à -20°C pendant 30 min puis l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à -20°C. La phase aqueuse est alors extraite avec AcOEt (2 x 10 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle sur couche mince de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5 comme gradient d'éluant. Le dérivé de furo [3,2-*b*]pyridine **12p** (126 mg, 77%) est ainsi obtenu sous la forme d'une poudre jaune.



12p

F : 66-68 °C.

RMN ¹H : δ_{H} (ppm) 2,84 (s, 3H, CH_3) ; 3,25 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 6,95 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J' = 8,0$ Hz, 1H, H_6) ; 7,39 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 8,0$ Hz, 1H, H_7) ; 8,36 (dd, $J = 1,3$ Hz, $J' = 5,0$ Hz, 1H, H_5).

RMN ¹³C : δ_{C} (ppm) 31,1 ; 40,8 (2C) ; 96,4 ; 115,1 ; 115,9 ; 142,2 ; 144,9 ; 149,1 ; 164,9 ; 192,3.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1648 (br).

SM (IE) : m/z 204 ($[\text{M}]^+$, 85) ; 189 (100) ; 175 (20) ; 161 (33) ; 133 (40) ; 119 (19).

IES-SMHR calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ : 205,0972 ; trouvée : 205,0983.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie.

- ¹ Par exemple : a) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383. b) Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209.
- ² Par exemple : a) Leleu, A.; Fort, Y.; Schneider, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1086-1092. b) Desmarets, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 372-381. c) Banaszak, E.; Comoy, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6235-6238.
- ³ Par exemple : a) Liu, J.; Dossot, M.; Olevik, D.; Mamane, V.; Vigolo, B.; Abrahamsson, D.; Jonsson, H.; Fort, Y.; Humbert, B.; Soldatov, A. V.; McRae, E. *Phys. E (Amsterdam, Neth.)* **2008**, 40, 2343-2346. b) Aufray, M.; Menuel, S.; Fort, Y.; Eschbach, J.; Rouxel, D.; Vincent, B. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, 9, 4780-4785.
- ⁴ Par exemple : a) Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6036-6041. b) Mamane, V.; Aubert, E.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7294-7300.
- ⁵ a) Gilman, H.; Young, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1415-1416. b) Schlosser, M. *Organometallics in synthesis : A Manual* **1994**, chap.1, 1-166, Wiley, J. et références citées.
- ⁶ a) Wittig, G.; Davis, P.; Koenig, G. *Chem. Ber.* **1951**, 84, 627-632. b) Wittig, G.; Closs, G.; Mindermann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 594, 89-118.
- ⁷ a) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 639-649. b) Seebach, D. *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259-278.
- ⁸ a) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624-1654. b) Caubère, P. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317-2334.
- ⁹ a) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1930**, 63B, 1847-1851. b) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 485, 174-192.
- ¹⁰ a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, 46, 1216-1236. b) Chichibabin, A. E. *Bull. Soc. Chim. Fr., Mem.* **1936**, 3, 762-779.
- ¹¹ Leroux, F.; Schlosser, M.; Zohar, E.; Marek, I. *Chem. Organolithium Compd.* **2004**, 1, 435-493.
- ¹² Brandsma, L.; Verkruijsse, H. *Preparative polar organometallic chemistry I* **1987**, Springer-Verlag.
- ¹³ Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109-112.
- ¹⁴ Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1940**, 73B, 1197-1218.
- ¹⁵ Par exemple : a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React. (N. Y.)* **1979**, 26, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933. c) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 52, 187-304. d) Mortier, J.; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc Chim.* **1998**, 1, 465-478. e) Hartung, C. G.; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.
- ¹⁶ Par exemple : a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-363. b) Resek, J. E.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 405-406. c) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2206-2225.
- ¹⁷ Langer, A. W. Jr. *Polyamine-chelated alkali metal compounds* **1974** American Chemical Society.
- ¹⁸ a) Gilman, H.; Morton, J. W., Jr. *Org. React. (N. Y.)* **1954**, 258-304. b) Clayden, J. *Chem. Organolithium Compd.* **2004**, 1, 495-646.

- ¹⁹ Par exemple : a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448-454. b) Rennels, R. A.; Maliakal, A. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 421-422.
- ²⁰ Rausch, M. D.; Ciappenelli, D. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127-136.
- ²¹ Par exemple : a) Eberhardt, G. G.; Butte, W. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2928-2932. b) Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5629-5630.
- ²² Par exemple : a) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P.; Paetow, M.; Ahrens, H.; Schwerdtfeger, J.; Sommerfeld, P.; Haller, J.; Guarnieri, W.; et al. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479-1486. b) Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715-721. c) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.
- ²³ Par exemple : a) Hodgson, D. M.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7895-7897. b) Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2030-2033. c) Collum D. B.; McNeil A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3002-3017. d) Godenschwager, P. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8726-8732.
- ²⁴ a) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055. b) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.
- ²⁵ Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059-4090.
- ²⁶ Morton, A. A.; Claff, C. E. Jr.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428-439.
- ²⁷ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9-16. b) Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741-744.
- ²⁸ a) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Vodnansky, J.; Trekoval, J.; Lim, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2187-2195. b) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 257-262. c) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *376*, 1-6. d) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 281-288. e) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.
- ²⁹ a) Caubère, P.; Loubinoux, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3857-3861. b) Caubère, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234-2238.
- ³⁰ a) Gros, P.; Fort, Y.; Quéguiner, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791-4794. b) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080.
- ³¹ Fort, Y. et coll. résultats non publiés **2000**.
- ³² Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9393-9402.
- ³³ Comoy, C.; Pétrignet, J.; Banaszak, E.; Chartoire, A.; Fort, Y. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 50-56.
- ³⁴ Par exemple : Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161-1172.
- ³⁵ Thomas, E. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2184-2191.
- ³⁶ Par exemple : a) Giam, C.-S.; Stout, J. L. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 478. b) Levine, R.; Kadunce, W. M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 921-922. c) Finch, N.; Gemenden, C. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 569-574.
- ³⁷ Francis, R. F.; Crews, C. D.; Scott, B. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3227-3230.
- ³⁸ Marsais, F.; Granger, P.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4494-4497.
- ³⁹ Chambers, R. D.; Hall, C. W.; Hutchinson, J.; Millar, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1705-1713.
- ⁴⁰ Marsais, F.; Trécourt, F.; Bréant, P.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 81-87.
- ⁴¹ Trécourt, F.; Marsais, F.; Güngör, T.; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.

- ⁴² Marsais, F.; Bréant, P.; Ginguene, A.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 139-147.
- ⁴³ Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4137-4140.
- ⁴⁴ Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 773-776.
- ⁴⁵ Trécourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1367-1371.
- ⁴⁶ Cailly, T.; Fabis, F.; Lemaitre, S.; Bouillon, A.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *46*, 135-137.
- ⁴⁷ Gu, Y. G.; Bayburt, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2565-2568.
- ⁴⁸ a) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1690-1696.
- ⁴⁹ Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571.
- ⁵⁰ Shi, G.-q.; Takagishi, S.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1129-1134.
- ⁵¹ a) Gros, P.; Choppin, S.; Mathieu, J.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234-237. b) Gros, P.; Choppin, S.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2243-2247.
- ⁵² Par exemple : Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.
- ⁵³ Par exemple : Pahari, P.; Rohr, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2750-2754.
- ⁵⁴ Par exemple : a) Comoy, C.; Marot, C.; Podona, T.; Baudin, M.-L.; Morin-Allory, L.; Guillaumet, G.; Pfeiffer, B.; Caignard, D.-H.; Renard, P.; Rettori, M.-C.; Adam, G.; Guardiola-Lemaître, B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4285-4298. b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3931-3952.
- ⁵⁵ Par exemple : Mabire, D.; Coupa, S.; Adelinet, C.; Poncelet, A.; Simonnet, Y.; Venet, M.; Wouters, R.; Lesage, A. S. J.; Van Beijsterveldt, L.; Bischoff, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2134-2153.
- ⁵⁶ a) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Seest, E. P.; Dolak, L. A.; Han, F.; Watt, W.; Morris, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7851-7859. b) Wishka, D. G.; Graber, D. R.; Kopta, L. A.; Olmsted, R. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Adams, W. J.; Seest, E. P.; Castle, T. M.; Dolak, L. A.; Keiser, B. J.; Yagi, Y.; Jeganathan, A.; Schlachter, S. T.; Murphy, M. J.; Cleek, G. J.; Nugent, R. A.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Han, F.; Watt, W.; White, W. L.; Poel, T.-J.; Thomas, R. C.; Voorman, R. L.; Stefanski, K. J.; Stehle, R. G.; Tarpley, W. G.; Morris, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1357-1360.
- ⁵⁷ Wishka, D. G.; Walker, D. P.; Yates, K. M.; Reitz, S. C.; Jia, S.; Myers, J. K.; Olson, K. L.; Jacobsen, E. J.; Wolfe, M. L.; Groppi, V. E.; Hanchar, A. J.; Thornburgh, B. A.; Cortes-Burgos, L. A.; Wong, E. H. F.; Staton, B. A.; Raub, T. J.; Higdon, N. R.; Wall, T. M.; Hurst, R. S.; Walters, R. R.; Hoffmann, W. E.; Hajos, M.; Franklin, S.; Carey, G.; Gold, L. H.; Cook, K. K.; Sands, S. B.; Zhao, S. X.; Soglia, J. R.; Kalgutkar, A. S.; Arneric, S. P.; Rogers, B. N. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4425-4436.
- ⁵⁸ Mathes, B. M.; Hudziak, K. J.; Schaus, J. M.; Xu, Y.-C.; Nelson, D. L.; Wainscott, D. B.; Nutter, S. E.; Gough, W. H.; Branchek, T. A.; Zgombick, J. M.; Filla, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 167-170.
- ⁵⁹ Gronowitz, S.; Westerlund, C.; Hörnfeldt, A. B. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1975**, *B29*, 233-238.
- ⁶⁰ Hickson, C. L.; McNab, H. *Synthesis* **1981**, 464-465.
- ⁶¹ Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1207-1209.
- ⁶² Eloy, F.; Deryckere, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 57-60.
- ⁶³ a) Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 665-668. b) Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 549-552.
- ⁶⁴ Mladenovic, S.; Castro, C. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 227-230.
- ⁶⁵ Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749-751.

- ⁶⁶ Torii, S.; Xu, L. H.; Okumoto, H. *Synlett* **1992**, 515-516.
- ⁶⁷ Sorensen, U. S.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2697-2703.
- ⁶⁸ Houpis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9355-9358.
- ⁶⁹ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2002**, 453-457.
- ⁷⁰ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409-2412.
- ⁷¹ Par exemple : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.
- ⁷² Par exemple : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62-69.
- ⁷³ Par exemple : Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905-1909.
- ⁷⁴ Cironi, P.; Tulla-Puche, J.; Barany, G.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1405-1408.
- ⁷⁵ Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694-10695.
- ⁷⁶ Lechel, T.; Dash, J.; Brüdgam, I.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647-3655.
- ⁷⁷ Mathes, B. M.; Filla, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 725-728.
- ⁷⁸ Weis, C. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 29-30.
- ⁷⁹ Bruhn, J.; Zsindely, J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2542-2559.
- ⁸⁰ Kitamura, T.; Tsuda, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5375-5376.
- ⁸¹ Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2791-2793.
- ⁸² Le Strat, F.; Vallette, H.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296-5305.
- ⁸³ Chen, C.-y.; Dormer, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6964-6967.
- ⁸⁴ Cailly, T.; Lemaître, S.; Fabis, F.; Rault, S. *Synthesis* **2007**, 3247-3251.
- ⁸⁵ Mertes, M. P.; Borne, R. F.; Hare, L. E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 133-137.
- ⁸⁶ Campos, P. J.; Anon, E.; Malo, M. C.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14079-14088.
- ⁸⁷ Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15720-15725.
- ⁸⁸ Shiotani, S. *Heterocycles* **1997**, *45*, 975-1011.
- ⁸⁹ a) Shiotani, S.; Morita, H.; Inoue, M.; Ishida, T.; Iitaka, Y.; Itai, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 725-736. b) Shiotani, S.; Morita, H.; Ishida, T.; In, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1205-1213. c) Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 413-422.
- ⁹⁰ Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 373-376.
- ⁹¹ a) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1051-1056. b) Shiotani, S.; Taniguchi, K.; Ishida, T.; In, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 647-654.
- ⁹² Yamaguchi, S.; Hamade, E.; Yokoyama, H.; Hirai, Y.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 335-339.
- ⁹³ Shiotani, S.; Tsukamoto, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 129-141.
- ⁹⁴ a) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 493-499. b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 925-929.
- ⁹⁵ a) Morita, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1465-1469.
- ⁹⁶ Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1025-1033.
- ⁹⁷ Shiotani, S.; Tsuno, M.; Tanaka, N.; Tsuiki, M.; Itoh, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 129-139.
- ⁹⁸ Azzouz, R.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Synlett* **2006**, 1908-1912.
- ⁹⁹ Azzouz, R.; Bischoff, L.; Fouquet, M.-H.; Marsais, F. *Synlett* **2005**, 2808-2810.

- ¹⁰⁰ Par exemple : Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- ¹⁰¹ Par exemple : a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470. b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- ¹⁰² Par exemple : Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ¹⁰³ Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C. and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ¹⁰⁴ Fort, Y.; Gros, P.; Rodriguez, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4045-4048.
- ¹⁰⁵ Mills, R. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1565-1568.
- ¹⁰⁶ Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58-61.
- ¹⁰⁷ Hapke, M.; Brandt, L.; Lützen, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782-2797.
- ¹⁰⁸ Par exemple : a) Yus, M.; Ortiz, R.; Huerta, F. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8525-8542. b) Pastor, I. M.; Penafiel, I.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6870-6872.
- ¹⁰⁹ Lachance, N.; Bonhomme-Beaulieu, L.-P.; Joly, P. *Synthesis* **2009**, 721-730.
- ¹¹⁰ Par exemple : a) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4837-4840. b) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620-2633.
- ¹¹¹ Plé, N.; Turck, A.; Heynderickx, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4899-4912.
- ¹¹² Plé, N.; Turck, A.; Bardin, F.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 467-470.
- ¹¹³ Radinov, R.; Chanev, K.; Khaimova, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4793-4796.
- ¹¹⁴ a) Turck, A.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *Synthesis* **1988**, 881-884. b) Hebbar, N.; Ramondenc, Y.; Plé, G.; Dupas, G.; Plé, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4190-4200.
- ¹¹⁵ Pour une bonne reproductibilité de l'expérience, la température met 35 min pour atteindre 0°C et 25 min supplémentaires pour atteindre 20°C.
- ¹¹⁶ Güngör, T.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 139-150.
- ¹¹⁷ Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803-805.
- ¹¹⁸ Lindström, S.; Ripa, L.; Hallberg, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2291-2293.
- ¹¹⁹ Shiotani, S.; Morita, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1469-1480.
- ¹²⁰ Park, S. K.; Baek, D. J. *J. Photochem. Photobiol. A* **2003**, *157*, 15-22.
- ¹²¹ Yamaguchi, S.; Awajima, K.; Hirai, Y.; Yokoyama, H.; Shiotani, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1249-1255.
- ¹²² Ponticello, G. S.; Hartman, R. D.; Lumma, W. C., Jr.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3080-3082.

