



HAL
open science

Métallation et fonctionnalisation sélectives des (pyridyl)pipérazines en solution et en phase supportée

Frédéric Louërat

► **To cite this version:**

Frédéric Louërat. Métallation et fonctionnalisation sélectives des (pyridyl)pipérazines en solution et en phase supportée. Autre. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2007. Français. NNT : 2007NAN10123 . tel-01748247

HAL Id: tel-01748247

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748247>

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 Physico-chimie Moléculaire
par

Frédéric LOUËRAT

Méallation et fonctionnalisation sélectives des (pyridyl)pipérazines en solution et en phase supportée

Soutenance publique le 9 novembre 2007

Membres du jury :

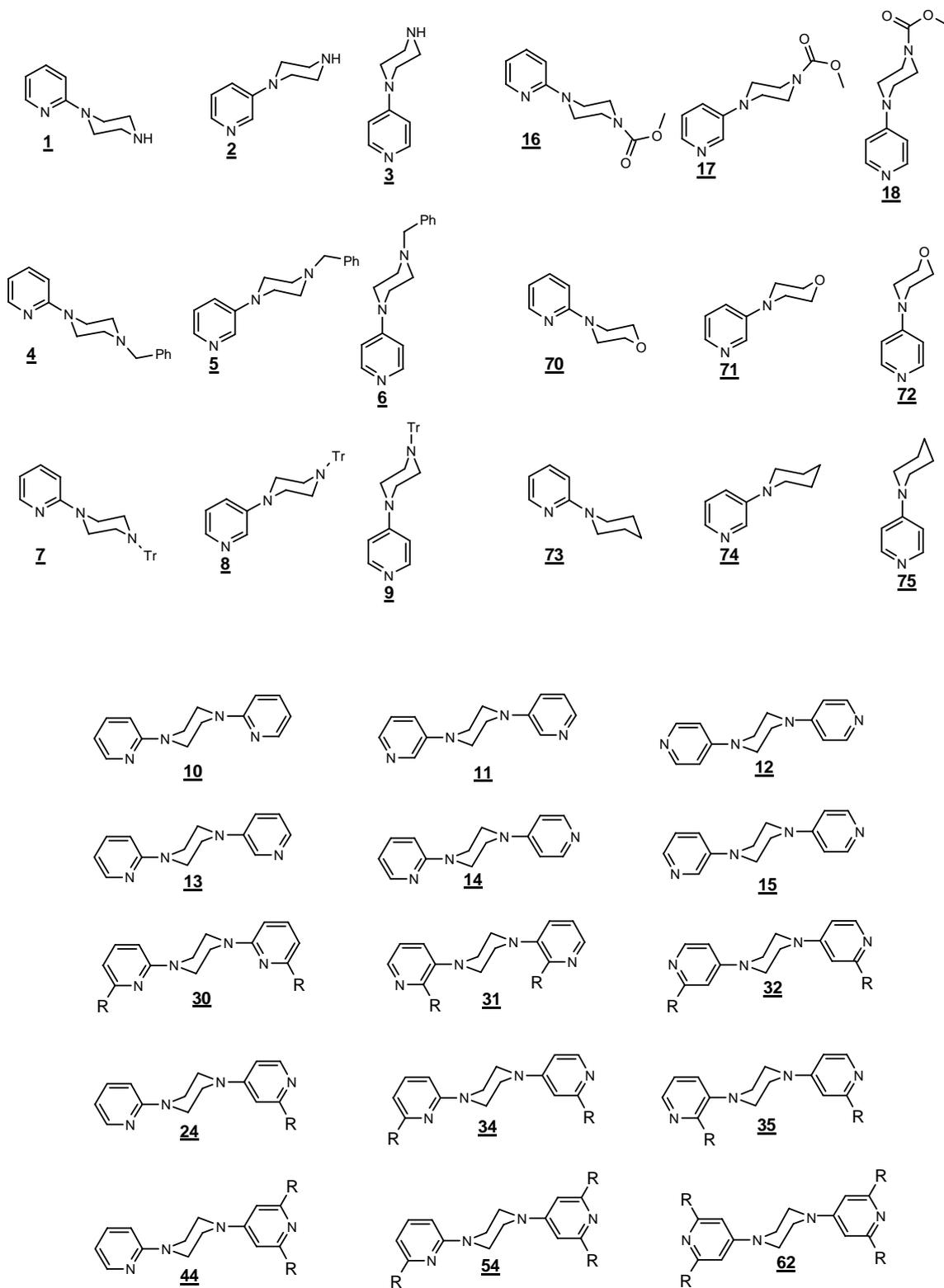
Président du jury :	M. G. Kirsch	Professeur, Université de Metz
Rapporteurs :	M. J. Mortier M. F. Fabis	Professeur, Université du Maine Professeur, Université de Caen
Examineurs :	M. A. Marsura M. Y. Fort M. P. Gros	Professeur, Université Nancy-I Professeur, Université Nancy-I (Directeur de Thèse) Directeur de Recherches CNRS, Université Nancy-I (Co-directeur de Thèse)

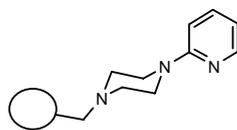
Abréviations

4PP :	4-(1H-pyrrol-1-yl)pyridine
AcOEt :	Acétate d'éthyle
AIBN :	$\alpha\alpha'$ -azobisisobutyronitrile
Ar :	Aromatique
Bn :	Benzyle
bpy :	bipyridine
Bu :	Chaîne butyle
BuLi :	Butyllithium (C ₄ H ₉ Li)
BuLi-LiDMAE :	Butyllithium-diméthylaminoéthanolate de lithium
CAN :	Cérium (IV) Ammonium Nitrate
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CFM :	Chloroformiate de méthyle
CIPE :	Complex Induced Proximity Effect
CPG (CPV) :	Chromatographie en phase gazeuse
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DIEA :	N,N-diisopropyléthylamine
DIPA :	Diisopropylamine
DMAE :	Diméthylaminoéthanol
DMAP :	N,N-Diméthylaminopyridine
DMDS :	Diméthyldisulfure
DME :	Diméthyléther
DMF :	N,N-Diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
DPPE :	Diphénylphosphinoéthane
E :	Electrophile
éq :	Equivalent
GC-MS :	Spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse
GF :	Groupe fonctionnel
GOD :	Groupe orthodirecteur
GP :	Groupe précurseur
HIV-1 :	Virus de l'immunodéficience humaine
HMPT :	Hexaméthylphosphotriamide
HPLC :	Chromatographie liquide sous haute pression
Hz :	Hertz
IE :	Impact électronique
J :	Constante de couplage RMN
LDA :	N,N-diisopropylamidure de Lithium
LICKOR :	Buthyllithium-t-butylate de potassium
LiDMAE :	Diméthylaminoéthanolate de Lithium
LTMP :	2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium
MeLi :	Méthyllithium (CH ₃ Li)
mmole :	Millimole
Ni(acac) ₂ :	Bis(acétylacétonato)nickel(II)
Ni(OAc) ₂ :	Nickel(II) acétate
Pd ₂ dba ₃ :	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)
Ph :	Phényle
PhLi :	Phényllithium (C ₆ H ₅ Li)
PM3 :	Méthode de calcul quantique semi-empirique
ppm :	Partie par million
PS :	Polystyrène
Py :	Pyridine
Rdt :	Rendement
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
RPE :	Résonance paramagnétique de l'électron
SIPr :	N,N'-bis(2,6-diisopropylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
SM :	Spectrométrie de masse
TA :	Température ambiante
TBAF :	Fluorure de tétrabutyl ammonium

TFA :	Acide trifluoroacétique
THF :	Tétrahydrofurane
TMEDA :	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TMS :	Tétraméthylsilane
TMSCl :	Chlorure de tétraméthylsilile
Tr :	Trityle
X :	Halogène

Nomenclature





Résine polystyrène réticulée à 2% **101**

Résine polystyrène réticulée à 1% **111**

Résine modifiée en surface **121**

Résine soluble **131**

Résine trityle **141**

a	SMe
b	I
c	Cl
d	Br
e	COC(CH ₃) ₃
f	CH(OH)C(CH ₃) ₃
g	COPh
h	Cl, Cl
i	Cl, I
j	Cl, Br
k	Cl, COC(CH ₃) ₃
l	Cl, D
m	Cl, CH(OH)C(CH ₃) ₃
n	Cl, Cl, Cl
o	SMe, Br

p	SMe, I
q	SMe, COPh
r	D
s	Cl, Cl, SMe
t	Ph
u	2-naphtyl
v	Bu
w	2-thianaphène
x	phénylvinylyl
y1	SiMe ₃
y2	SnBu ₃
z1	phényléthynyl
z2	triméthylsilanyléthynyl
z3	1-hexyne

Remerciements

Cette thèse a été effectuée dans le groupe Synthèse Organométallique et Réactivité
du Laboratoire Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes
UMR CNRS – UHP 7565

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur Jacques Mortier, Professeur à l'Université
du Maine et à Monsieur Frédéric Fabis, Professeur à l'Université de Caen, pour avoir
accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je tiens à adresser ma profonde reconnaissance à Monsieur Gilbert Kirsch, Professeur à
l'Université de Metz et à Monsieur Alain Marsura, Professeur à l'Université Nancy-I, pour
avoir pris le temps de juger cette thèse.

Cette thèse a été effectuée sous la direction du Professeur Yves Fort.
Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir permis de préparer cette thèse.
J'ai particulièrement apprécié son souci constant de transmettre son savoir à ses étudiants
et sa grande humanité.
Qu'il trouve dans ces quelques mots l'expression de toute mon estime.

Un très grand merci à un très grand chimiste : Philippe Gros, mon chef. Personne n'a oublié
les paires de manips à lancer "au cas ou" et les non moins fabuleux "si jamais ça marchait
comme ça" qui ont agrémenté bien des conversations. Philippe a beaucoup de qualités et il
m'a supporté six ans d'affilée 5 jours sur 7 avec bonne humeur et entrain quotidien!
Une très grande performance que je salue à sa juste valeur.

Une pensée émue pour les permanents du groupe SOR, passé:
Catherine Antoni, Alain Rodriguez, Raphaël Schneider,
et présent: Jocelyne Devienne, Corinne Comoy, Victor Mamane et Marc Beley.
Ainsi que les permanents "de courte durée" Mireia, Maëlen, Antoine, Mebarek, Hédi,
Arnald, Stéphane...
Je suis très heureux de travailler avec vous.

Un grand merci aux amis des autres groupes du laboratoire. Le Professeur Pierre
Mutzenhardt et Christie Aroulanda, Maître de conférences, du groupe de Méthodologie de
Résonance Magnétique et Nucléaire ainsi que le Professeur Xavier Assfeld du groupe de
Chimie Théorique pour leurs précieuses explications.
Un deuxième grand merci à Marie-Christine Averlant-Petit, Chargée de Recherches au
Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire et à Didier Le Nouën, Ingénieur de
Recherche à l'Université de Haute Alsace, pour leurs aides et leurs amitiés.

Merci à Jean-Pierre Joly pour sa bonne humeur et humour quotidien.

Que soient béni : Sandrine Adach et Claude Mathieu, pour leur amitié et leur aide très très très efficace.

Je n'oublie évidemment pas les étudiants qui sont passés dans notre labo.
Estelle, Stéphanie, Leïla, Vianciane, Noura, Eric, Christophe, Xavier, Sébastien, Rafik, David, Philippe, Mickaël, Thomas, Frédéric, Abdel, Julien³, Yannick, Antony, Mohamed ...
ainsi que toutes les personnes rencontrées pendant ces années.
Je ne saurais oublier ceux qui sont passés dans les laboratoires voisins.

Je conclurais cette distribution par une énorme bise à Odile Gallais, Jean Reinhardt, Yvonnick Le Coat, Yannick Hoppilar, Pascale Jaudon, François Guibé, André Loupy, Daniel Lougnot, Jean Pierre Fouassier...

Je ne saurais oublier les moments passés avec Alain Rodriguez et Dominique Burget.

Sommaire

Abréviations	2
Nomenclature	4
Remerciements.....	6
Introduction générale.....	11
CHAPITRE A : Rappels bibliographiques.....	13
Préambule.....	14
I. Fonctionnalisation des pyridines par lithiation.....	17
I.1) Métallation par les alkylolithiums.....	17
I.2) Métallation par échange halogène/lithium.....	18
I.3) Métallation par échange hydrogène/lithium.....	19
I.3.a) Métallation par activation de l'atome d'azote.....	19
I.3.b) Métallation par les superbases bimétalliques.....	21
I.3.c) Métallation par les superbases unimétalliques.....	22
II. Lithiation des pyridines substituées.....	25
II.1) Cas des halogénoxyridines.....	26
II.1.a) Lithiation des fluoropyridines.....	26
II.1.b) Lithiation des chloropyridines.....	27
II.1.c) Lithiation des bromo et iodopyridines.....	28
II.2) Cas des méthoxyxyridines et des thiométhylpyridines.....	28
II.3) Cas des phosphinopyridines.....	30
II.4) Cas des méthylpyridines.....	31
II.5) Cas des anisylpyridines.....	33
II.6) Cas des aminopyridines.....	34
II.6.a) Lithiation de la (2-diméthylamino)pyridine (2-DMAP).....	34
II.6.b) Lithiation de la (4-diméthylamino)pyridine (4-DMAP).....	34
II.6.c) Lithiation des (pyrrolidiny)pyridines.....	35
II.6.d) Lithiation des 4-(1H-pyrrol-1-yl)pyridines (4PP).....	36
III. Fonctionnalisation des pyridines par couplage organométallique.....	38
IV. Les (pyridyl)pipérazines.....	44
V. Synthèses sur phase solide.....	55
V.1) Introduction.....	55
V.2) Les supports.....	57
V.3) Les bras espaceurs.....	59
V.4) Supports à base de pyridine.....	62
V.5) Synthèse d'hétérocycles azotés.....	62
V.6) Les lithiations sur phase solide.....	63
V.7) L'utilisation des superbases sur phase solide.....	66
V.8) Les (pyridyl)pipérazines sur phase solide.....	66
V.9) Conclusion.....	67
CHAPITRE B : Métallation des (pyridyl)pipérazines.....	68
I. Problématique.....	69
II. Approche prédictive.....	71
II.1) Propriétés structurales.....	71
II.2) Propriétés électroniques.....	73
II.3) Conclusion.....	76
III. Préparation des (pyridyl)pipérazines.....	77
IV. Métallation des (pyridyl)pipérazines.....	78

Conclusion.....	79
V. Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.....	81
V.1) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.....	81
V.2) Métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.....	82
V.3) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines 2-substituées.....	85
V.4) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines 2,6-disubstituées.....	86
V.5) Essais d'orthométallation.....	86
V.6) Débenzylation.....	87
V.7) Hydrogénation.....	87
V.8) Formation des carbamates.....	88
V.9) Régénération des amines à partir des carbamates.....	89
V.10) Conclusion des benzyl-(pyridyl)pipérazines.....	89
VI. Les trityl-(pyridyl)pipérazines.....	90
VI.1) Protection par le groupement trityle.....	90
VI.2) Métallation des trityl-(pyridyl)pipérazines.....	90
VI.3) Préparation des trityl-(pyridyl)pipérazines-substituées.....	91
VI.4) Métallation des trityl-(pyridyl)pipérazines-2-substituées.....	92
VI.5) Déprotection des trityl-(pyridyl)pipérazines.....	92
VI.6) Conclusion des trityl-(pyridyl)pipérazines.....	93
VII. Les bis-(pyridyl)pipérazines.....	94
VII.1) Préparation des bis-(pyridyl)pipérazines.....	94
VII.2) Métallation des bis-(pyridyl)pipérazines symétriques.....	95
VII.3) Métallation des isomères dissymétriques.....	98
VII.4) Métallation des bis-(pyridyl)pipérazines mono et bis-substituées.....	102
VII.5) Conclusion sur la métallation des bis-(pyridyl)pipérazines.....	104
VIII. Métallation des morpholino et pipéridino pyridines.....	105
VIII.1) Synthèse et réactivité des (4-pipéridino) et (4-morpholino)pyridine.....	105
VIII.2) Etude de la position de l'hétérocycle sur le noyau pyridinique.....	108
VIII.3) Influence de la position de l'atome d'azote du cycle pipéridinique.....	110
VIII.4) Conclusion sur la métallation des (pipéridino)pyridines et des (morpholino)pyridines.....	111
IX. Conclusion.....	112
CHAPITRE C : Phase solide.....	113
I. Stratégie et méthodes de greffage et de coupure sur support solide.....	114
II. Etude de la fonctionnalisation des (2-pyridyl)pipérazines sur support solide.....	116
III. Préparation des (2-pyridyl)pipérazines-6-substituées.....	123
III.1) Fonctionnalisations électrophiles des (2-pyridyl)pipérazines supportées.....	123
III.2) Orthométallation.....	124
III.3) Couplages organométalliques.....	125
III.4) Conclusion.....	129
IV. Conclusion.....	130
Conclusion générale.....	131
CHAPITRE D : Partie expérimentale.....	134
I. Indications générales.....	135
II. Partie expérimentale.....	137
II.1) Préparation des substrats.....	137
II.1.a) (3-pyridyl)pipérazine.....	137
II.1.c) Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.....	138
II.1.d) Les trityl-(pyridyl)pipérazines.....	139
II.1.e) Préparation de la 4-chloropyridine.....	140
II.1.f) Les bis-(pyridyl)pipérazines.....	140
II.1.g) (2-bromo-2pyridyl)pipérazine.....	143

II.2) Protocoles de lithiation.	144
II.2.a) Métallation par <i>n</i> -BuLi-LiDMAE.	144
II.2.b) Métallation par <i>n</i> -BuLi.	154
II.2.c) Métallation par le LTMP.	155
II.2.d) Métallation par le LDA.	155
II.2.e) Refonctionnalisations ultérieures par <i>n</i> -BuLi-LiDMAE.	155
II.2.f) Les orthométallations.	159
II.3) Déprotection des benzyl-(pyridyl)pipérazines.	159
II.4) La formation d'amine.	161
II.4.a) A partir des trityles.	162
II.4.b) Hydrogénation des dérivés benzyliques.	166
II.5) Les résines.	167
II.5.a) Fonctionnalisation en surface des résines.	167
II.5.b) Accrochage des (pyridyl)pipérazines sur les résines.	168
II.5.c) Fonctionnalisation des résines (pyridyl)pipérazines.	168
II.5.d) Réaction d'orthométallation sur support solide.	168
II.5.e) Couplages.	169
II.6) Coupures.	172
II.6.a) Fonctionnalisante par le chloroformiate de méthyle (CFM).	172
II.6.b) Par l'acide trifluoroacétique (TFA).	173
II.6.c) Par hydrogénation.	173
II.6.d) Par le formiate d'ammonium.	174
Documents.	175

Introduction générale

Les structures polyhétérocycliques sont de plus en plus présentes dans la chimie organique moderne.

L'intérêt grandissant tant dans l'industrie pharmaceutique que dans le domaine des matériaux moléculaires, conduit une grande partie des chimistes organiciens à concevoir de nouvelles méthodes de synthèse ou de fonctionnalisation de ces dérivés. C'est dans ce contexte général que s'inscrit notre travail de thèse. L'objectif principal que nous nous sommes fixés a été le développement de nouvelles méthodologies de synthèse donnant accès à des composés (poly)fonctionnels.

Au laboratoire, il a été montré que l'association du butyllithium (*n*-BuLi) avec le diméthylaminoéthylate de lithium (LiDMAE) permet d'obtenir un système basique présentant un fort rapport basicité/nucléophilie. La superbasse *n*-BuLi-Me₂N(CH₂)₂OLi (notée : *n*-BuLi-LiDMAE) permet en effet d'éviter les réactions classiques d'addition nucléophile de la chaîne butyle sur les systèmes pyridiniques déficients. De plus, ce système basique conduit à une réaction de métallation régiosélective en α de l'atome d'azote des pyridines. Cette sélectivité originale, est interprétée en termes de stabilisation d'agrégats autour de l'atome d'azote des noyaux de la pyridine. La méthode mise au point permet alors d'introduire un grand nombre de fonctions en position C2 du noyau pyridinique et autorise en particulier la synthèse de nouveaux polyhétérocycles difficilement accessibles par d'autres voies.

Les études de métallations par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE se sont pour l'instant limitées à l'introduction d'un seul hétéroatome complexant sur le noyau pyridinique. Il apparaissait important d'étendre la fonctionnalisation à des structures plus complexes pour connaître la capacité du réactif à réaliser la métallation sans être affecté par la complexation. Dans ce contexte les (pyridyl)pipérazines sont un cas très intéressant parce que ces composés cumulent les effets électroniques et la possibilité de complexation par la partie pipérazinique diazotée. De plus, ce sont des composés d'une très grande importance pharmacologique dont il est important de maîtriser la modification structurale pour aller vers de nouvelles structures bioactives.

Dans ce contexte général, nos travaux ont visé deux objectifs particuliers.

Le premier étant de réaliser la métallation des trois isomères des (pyridyl)pipérazines en termes d'efficacité et de sélectivité.

La réalisation de cet objectif entraînera une valorisation des fonctions introduites sur le noyau de la pyridine.

Dans un deuxième temps, compte tenu de l'intérêt grandissant pour les réactions sur support solide, nous nous sommes demandés si cette méthode originale de fonctionnalisation pouvait être utilisée pour préparer les (pyridyl)pipérazines supportées.

Cette question apparemment simple posait un certain nombre de problèmes majeurs de réactivité tels que la compatibilité du support et notamment la stabilité des points d'ancrage dans nos milieux, la possibilité de former des agrégats en phase solide et/ou hétérogène, la possibilité de libérer si besoin en était l'hétérocycle après fonctionnalisation.

Notre mémoire se présentera donc en trois parties principales :

- ◆ Dans une première partie, nous rapporterons les lithiations de dérivés des pyridines décrites dans la littérature.
- ◆ Dans un second chapitre, nous étudierons, dans une première partie la métallation des (pyridyl)pipérazines à l'aide de la superbase *n*-BuLi-LiDMAE. Ensuite, nous verrons l'influence de l'apport et du changement des hétéroatomes présent sur le substituant.
- ◆ Enfin, dans un troisième chapitre, nous décrirons les résultats obtenus sur phase solide, afin de les comparer à ceux obtenus en phase homogène.

CHAPITRE A

Rappels bibliographiques.

Fonctionnalisation des pyridines par lithiation.

Lithiation des pyridines substituées.

Fonctionnalisation des pyridines par couplage organométallique.

Les (pyridyl)pipérazines.

Synthèses sur phase solide.

Préambule.

La pyridine peut être imaginée comme la résultante d'un remplacement d'une entité CH du benzène par un atome d'azote. L'atome d'azote étant plus électronégatif que le carbone, il attire vers lui la densité électronique du cycle, tant par effet inductif que par résonance. La pyridine est ainsi le dérivé aromatique π -déficient le plus simple de la famille des azabenzènes. Par ailleurs l'atome d'azote de la pyridine est hybridé sp^2 et de ce fait, la pyridine peut être considérée comme une imine cyclique.

La pyridine est largement utilisée comme solvant organique d'un grand nombre de produits. De plus, la paire électronique libre de l'atome d'azote n'est pas impliquée dans la conjugaison, la pyridine se comporte donc comme une base faible et est utilisée pour fixer les acides minéraux libérés lors de différentes réactions comme par exemple lors de l'addition d'un halogénure d'acide sur une amine primaire ou secondaire...

En considérant les effets inductif et mésomère de l'atome d'azote pyridinique, on peut aisément déduire que les carbones C2, C4 et C6 seront des sites d'attaque nucléophile alors que les carbones C3 et C5 seront les sites privilégiés d'une réaction électrophile.

Les méthodes classiquement utilisées dans le cas des dérivés aromatiques comme les réactions de Friedel-Crafts ou les substitutions électrophiles s'appliquent difficilement aux hétérocycles déficients en électrons tels que la pyridine. En effet, dans les réactions de Friedel-Crafts, l'acide de Lewis est attaqué par l'atome d'azote intra cyclique ce qui rend la réaction peu efficace. Les réactions de substitution électrophile sont possibles, uniquement dans des conditions drastiques et les rendements obtenus sont très faibles.

Les dérivés de la pyridine servent à la fabrication de nombreux produits pharmaceutiques, à celle du caoutchouc (comme imperméabilisant), de bactéricides et d'insecticides. De très nombreux composés ont un intérêt biologique comme par exemple des vitamines du complexe B (pyridoxine ou B6, nicotinamide ou PP), la vitamine E, de nombreux alcaloïdes (nicotine, papavérine), les sucres pyranosiques (glycopyranose), des colorants naturels (anthocyanidines),...

Les dérivés de la pyridine occupent une place très importante et la synthèse de dérivés à haute diversité fonctionnelle demeure donc un challenge pour le chimiste de synthèse. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles méthodes et réactifs pour la fonctionnalisation sélective du noyau pyridinique et des composés apparentés.

Il existe trois méthodes pour obtenir des dérivés fonctionnalisés des pyridines, par distillation de certains goudrons, par formation du cycle pyridinique ou par fonctionnalisation directe du cycle pyridinique.

Outre l'obtention de certaines pyridines à partir des goudrons, les pyridines peuvent être préparées de plusieurs façons.¹

La plus universelle de ces méthodes est la synthèse par construction du cycle pyridinique selon Hantzsch.² Dans cette réaction, deux molécules d'un composé β -dicarboxylé, un aldéhyde et de l'ammoniac, se combinent pour former une dihydropyridine substituée, laquelle est ensuite aisément oxydée en système aromatique.³

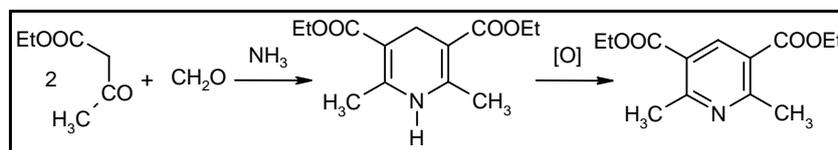


Schéma 1 - Synthèse pyridinique selon Hantzsch.

Une autre stratégie, une variante de la synthèse de Paal-Knorr,⁴ où le dérivé pyridinique est obtenu à partir d'un composé δ -dicarboxylé énoisable que l'on traite avec un composé aminé.

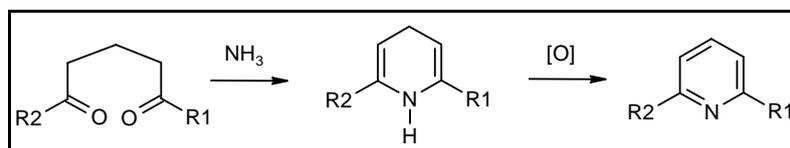


Schéma 2 - Synthèse pyridinique selon Paal-Knorr.

Une autre méthode, une réaction apparentée de la synthèse de Guareschi,⁵ s'effectue à partir d'un composé β -dicarboxylé que l'on fait réagir avec une énamine en présence d'une base.

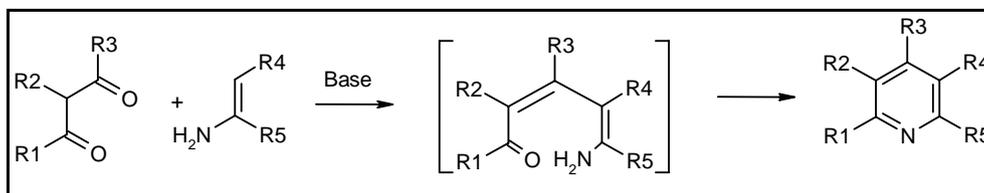


Schéma 3 - Synthèse pyridinique selon Guareschi.

Un autre procédé pour obtenir des pyridines par construction de cycle fait appel aux réactions de Diels et Alder.⁶ Au cours de ces réactions l'atome d'azote peut être apporté soit par le diénophile (nitrile, imine,...) soit par le diène (imine α,β insaturées, isocyanates α,β insaturées, ...).

La métallation sélective s'est avérée comme la méthode la plus attrayante. En effet, cette méthodologie permet d'introduire à volonté des fonctionnalités sur des positions précises du cycle.

¹ a) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6043.- b) Suzuki, D.; Nobe, Y.; Watai, Y.; Tanaka, R.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 7474.- c) Tanaka, R.; Yuza, A.; Watai, Y.; Suzuki, D.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 7774.

² Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, 14, 1637.

³ Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, 1.

⁴ Zecher, W.; Krohnke, F. *Ber.* **1961**, 94, 690.

⁵ Mosher, H. S. *Heterocyclic Compounds* 1950, 1, 466.

⁶ Gavin, D. H. *Tetrahedron* **2004** 60(40), 6043.

La fonctionnalisation d'hétérocycles pyridiniques se fait en général par substitution nucléophile aromatique, par métallation ou par couplage organométallique.

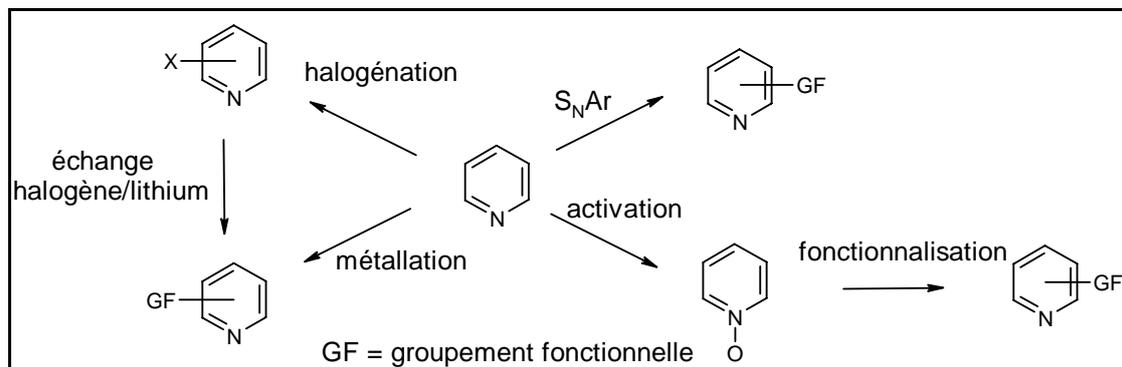


Schéma 4 – Différentes voies pour fonctionnaliser les pyridines.

Il est également possible d'obtenir des dérivés pyridiniques par addition nucléophile⁷ (réaction de Chichibabin). Ces réactions sont efficaces mais tolèrent peu de fonctionnalités sur le cycle.

Nous présenterons par la suite une mise au point sur les méthodes de fonctionnalisations en série pyridinique.

⁷ Kostik, E.I.; Abiko, A.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8, 2618.

I. Fonctionnalisation des pyridines par lithiation.

La lithiation du noyau pyridinique peut être réalisée selon deux grands types de réactions qui sont l'échange hydrogène-métal et l'échange halogène-métal.

De nombreux exemples de réactifs ont été décrits pour réaliser la métallation des hétérocycles dont les organolithiums⁸ (CH₃Li, C₄H₉Li et C₆H₅Li), les alkylamidures de lithium^{1b, 9} le diisopropylamidure de lithium (LDA) et le tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP), les superbases bimétalliques^{1b, 10} *n*-butyllithium-*t*-butylate de potassium (LiCKOR) et enfin de manière beaucoup plus récente les superbases unimétalliques¹¹ *n*-butyllithium-diméthylaminoéthanolate de lithium (*n*-BuLi-LiDMAE).

D'une façon générale, les lithiens pyridiniques comme les autres lithiens possèdent des propriétés nucléophiles et basiques. Leur pKa, de l'acide conjugué, peut être estimé comme étant supérieur à 35.^{1a} Comme dans tout lithien, la liaison carbone-lithium des pyridyllithiums possède à la fois un caractère ionique et covalent. Rappelons que la tendance est de considérer cette liaison C-Li comme ayant un caractère covalent prédominant mais avec la particularité d'être polarisable.¹²

Rappelons également que les organolithiens se trouvent généralement sous la forme de complexes ou d'agrégats dont le degré d'association varie en fonction de la polarité du milieu. Par exemple, le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) est sous la forme d'un hexamère dans l'hexane et sous la forme d'un tétramère dans le tétrahydrofurane (THF).^{1a, 13} Ces modifications de coordination et de structure conduisent à une modification de la réactivité. Celle-ci est d'ailleurs différente selon les solvants utilisés THF, diéthyléther (Et₂O) ou diméthyléther (DME).¹⁴ Le facteur complexation et/ou agrégation devra donc bien sûr être considéré avec les lithiens pyridiniques.

Enfin, comme les réactifs de Grignard, les lithiens sont sensibles à l'air et se décomposent en présence d'eau ou de dioxygène. C'est pourquoi ils nécessitent une manipulation sous atmosphère inerte (diazote ou argon) et un stockage en solution dans un solvant organique inerte. La préparation et l'utilisation des pyridyllithiums dans un solvant apolaire sera donc un avantage certain.

I.1) Métallation par les alkylolithiums.

Les premiers essais¹⁵ de lithiation de la pyridine par les alkylolithiums ont montré que cet hétérocycle π -déficient subit une addition nucléophile de type Chichibabin sur la double liaison C=N du cycle pyridinique.¹⁶

⁸ a) Wakefield, B.J. "The Chemistry of Organolithium Compounds" 1974, 3, Pergamon. Oxford. - b) Schlosser, M. "Organometallics in synthesis" 1994, chap.1, Wiley, J.

⁹ Quéguiner, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1996, 105(10-11), 701.

¹⁰ Schlosser, M.; Faigl, F.; Franzini, L.; Geneste, H.; Katsoulos, G.; Zhong, G. *Pure & Appl. Chem.* 1994, 66(7), 1439.

¹¹ a) Gros, P.; Fort, Y.; Quéguiner, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4791. - b) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* 1997, 3071. - c) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1997, 3597.

¹² Mc Keever L. C.; Waack, R. *Chem. Commun.* 1969, 750.

¹³ Mc Garrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1805.

¹⁴ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1624.

¹⁵ a) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Chem. Ber.* 1930, 63, 1847. - b) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Ann. Chem.* 1931, 485, 174.

¹⁶ a) Vorbrugenn, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1990, 49, 117. - b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Het. Chem.* 1966, 6, 278. - c) Klinsberg, E. "Pyridines and its derivatives" 1961, part 2, p. 425, Interscience New York.

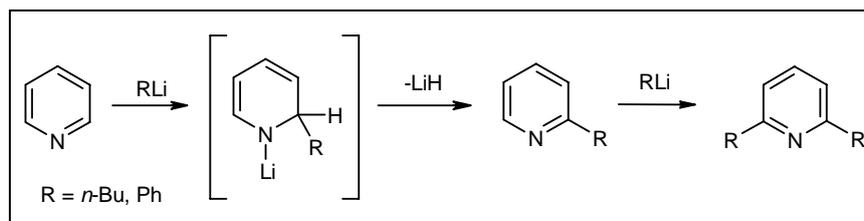


Schéma 5 – Métallation par les alkylolithiens.

Giam et Stout ont montré qu'il s'agissait effectivement d'un mécanisme d'addition-élimination en caractérisant la formation d'une espèce intermédiaire, la 1-lithio 2-alkyl-1,2-dihydropyridine.¹⁷ Lorsque le substrat pyridinique est substitué par un groupement complexant (notamment en position C2), la réaction revêt un intérêt synthétique puisque le lithien intermédiaire évolue rapidement vers une forme plus stable de type 2,5 dihydrogéné qui sera piégée par un électrophile conduisant ainsi après oxydation (en général spontanée) à la préparation de pyridines 2,5 disubstituées.¹⁸

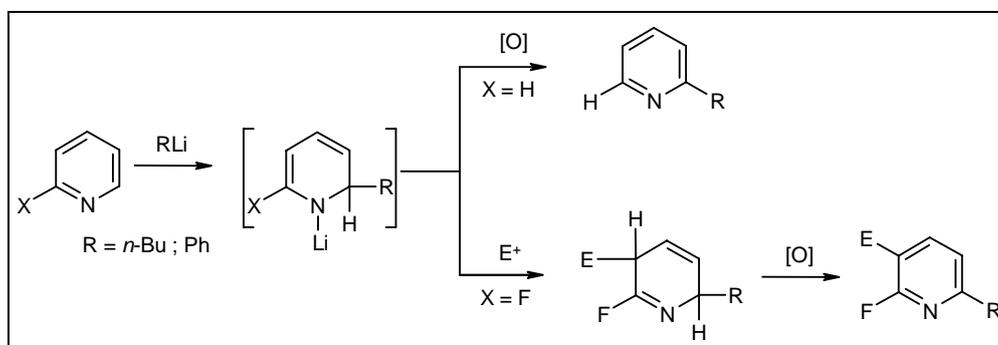


Schéma 6 – Préparation de pyridines 2,5 disubstituées.

On voit immédiatement que l'intérêt de cette réaction sera rapidement limité puisque la chaîne alkyle de la base est systématiquement introduite sur le cycle. De plus, la grande réactivité des alkylolithiums en tant que base ou nucléophile n'autorise que très peu de fonctionnalité sur le cycle.

Plusieurs techniques ont alors dû être employées pour parvenir à la lithiation du cycle pyridinique sans addition de l'organométallique utilisé comme agent métallant.

I.2) Métallation par échange halogène/lithium.

Ce sont Gilman¹⁹ et Wittig²⁰ qui, à la fin des années 1930, ont découvert cette réaction en observant qu'à basse température le dérivé halogéné ne subissait pas l'attaque nucléophile de l'organolithien sur le cycle mais conduisait au dérivé lithié correspondant par une réaction d'échange halogène-métal.

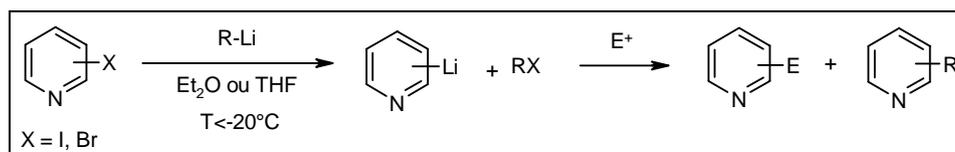


Schéma 7 - Métallation par échange halogène/lithium.

¹⁷ Giam, C. S.; Stout, J. L. *Chem. Commun.* **1969**, 142.

¹⁸ a) Giam, C. S.; Stout J. L. *Chem. Commun.* **1970**, 478. - b) Giam, C. S.; Knaus, E. E.; Pasutto, F. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3565.

¹⁹ Gilman, H.; Jacoby, A. *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 108.

²⁰ Wittig, G.; Pockels, U.; Droge, H. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903.

Il existe plusieurs mécanismes possibles pour l'échange. Le passage par un intermédiaire cyclique à quatre centres,^{1a, 21} l'intervention de radicaux²² ou encore la formation d'un complexe "ate".²³

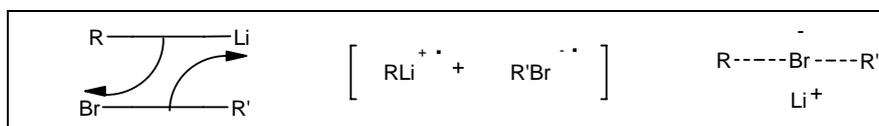


Schéma 8 – Mécanismes de lithiation par échange brome/lithium.

Même si cette méthode se montre efficace et sélective dans un grand nombre de cas, elle oblige à disposer de pyridines halogénées pas toujours d'accès aisé. De plus, lors des ces réactions, il peut y avoir danse des halogènes (cf.§A.II.1.c). Rappelons également que ce type de réaction n'est pas observé lorsque X = Cl. Il faut alors avoir, dans ce cas, recours à une métallation par le lithium métallique catalysée par le naphthalène.²⁴

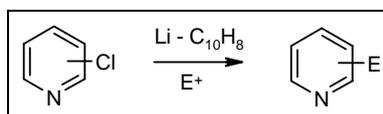


Schéma 9 – Echange chlore/lithium.

L'inconvénient de cette méthode, développée par Yus et coll.,²⁴ est que l'électrophile doit être introduit simultanément au système lithiant (condition de Barbier) limitant ainsi la nature des fonctionnalités pouvant être introduites.

I.3) Métallation par échange hydrogène/lithium.

L'échange hydrogène/lithium ne peut généralement être obtenu directement par action d'un alkyllithium en raison des réactions d'addition. La modification du cycle pyridinique ou l'utilisation de bases complexes ont permis de contourner ce problème particulier.

I.3.a) Métallation par activation de l'atome d'azote.

Une première façon d'éviter l'addition nucléophile de la chaîne alkyle du butyllithium (*n*-BuLi) est d'augmenter l'acidité des protons en α de l'atome d'azote du cycle pyridinique et donc de favoriser la métallation. Abramovitch et coll. ont étudié la métallation du N-oxyde de la pyridine avec du *n*-BuLi.²⁵

²¹ Rogers, H. R.; Houk, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 522

²² Bryce-Smith, D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1603.

²³ a) Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4101. - b) Farnham, W. B.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2449. - c) Jedlicka, B.; Crabtree, R. H.; Siegbahn, P. E. M. *Organometallics*. **1997**, 16, 6021. - d) Wilberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2014.

²⁴ Gomez, I.; Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4043.

²⁵ a) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1537. - b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1690.

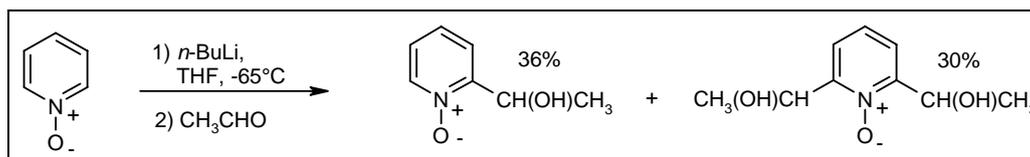


Schéma 10 – Métallation par les N-oxydes.

L'utilisation des N-oxydes de pyridinium permet la métallation sans addition nucléophile de *n*-BuLi mais se montre très peu sélective puisqu'on obtient toujours des mélanges de composés mono et bis-fonctionnalisés.

L'intérêt des chimistes organiciens s'est alors porté sur des réactifs à nucléophilie beaucoup plus faible : les dialkylamidures de lithium stériquement encombrés et en particulier le LDA et le LTMP de structures suivantes.

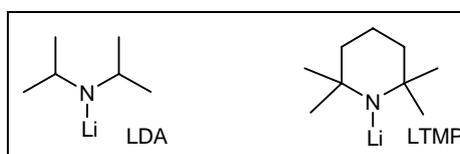


Schéma 11 - LDA et LTMP

Les premiers essais de métallation de la pyridine par le diisopropyl amidure de lithium (LDA) dans l'éther réalisés par Meth-Cohn et coll.²⁶ ont conduit à la formation unique de la 2,2'-bipyridine (A), probablement via un mécanisme de transfert monoélectronique mis en évidence par des études de Résonance Paramagnétique de l'Electron (RPE).²⁷ Notons que l'ajout d'hexaméthylphosphotriamide (HMPT), stabilisant des espèces radicalaires permet d'accroître le rendement de l'homocouplage. Le LTMP, réactif plus basique, ne conduit pas à la métallation sélective.

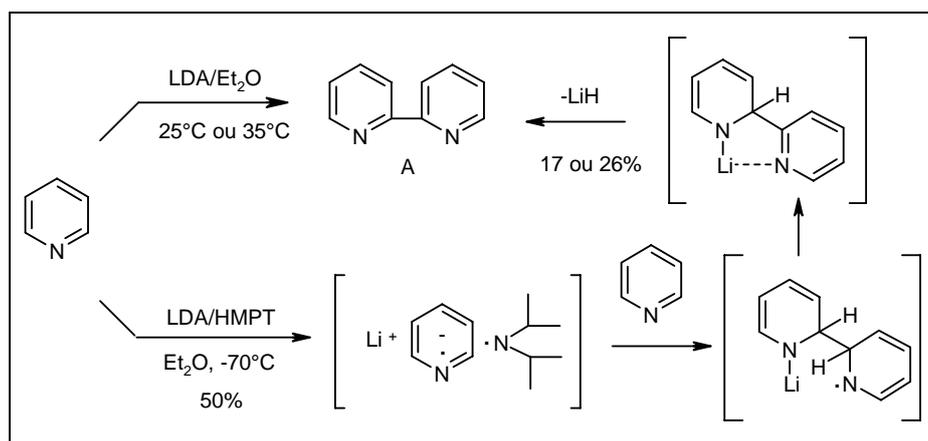


Schéma 12 – Formation de bipyridine.

Devant l'inefficacité totale du LDA à conduire au produit de lithiation recherché, là encore, des astuces ont dû être utilisées pour favoriser la lithiation.

²⁶ Clarke, A.J.; McNamara, S.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2373.

²⁷ Newkome, G. R.; Hager, D. C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 599.

Ainsi, Kessar et coll.²⁸ ont mis au point une méthode utilisant l'activation du cycle pyridinique à l'aide d'un acide de Lewis, trifluoroborate étherate ($\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$). Dans ce cas, la base LTMP a été préférée au LDA, la réaction est alors très efficace.

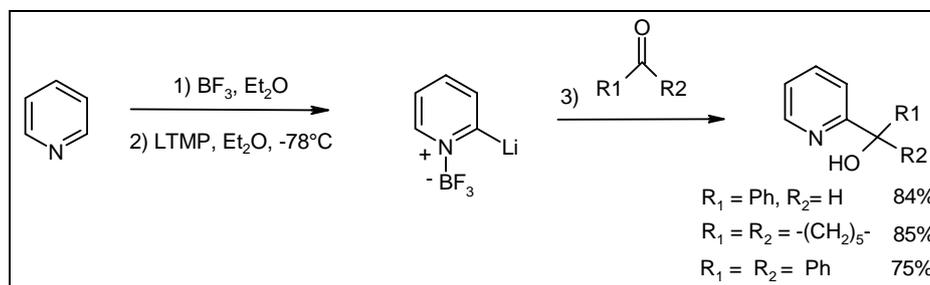


Schéma 13 - Activation par un acide de Lewis.

Martin et coll. ont utilisé l'hexafluoroacétone qui permet d'augmenter l'acidité des protons en alpha²⁹ tout en stabilisant le lithien par complexation.

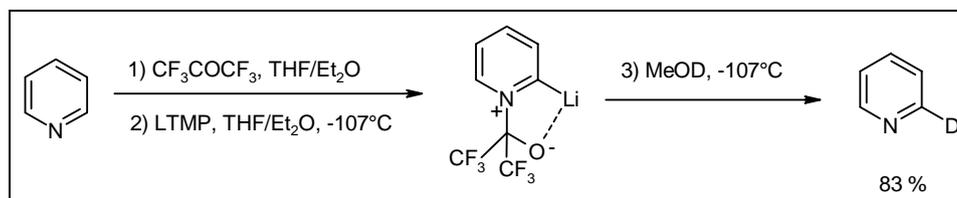


Schéma 14 - Activation par l'hexafluoroacétone.

Davies et Shipton ont montré qu'avec un complexe hétéarène chrome tricarbonyle, on parvenait également à lithier et à fonctionnaliser sélectivement la pyridine.³⁰

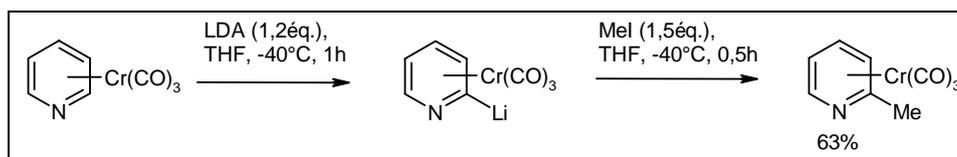


Schéma 15 - Activation par un hétéarène.

Le problème dans ce dernier type de réaction est la formation du complexe initial et la décomplexation du cycle fonctionnalisé.

Parallèlement à ces travaux d'autres approches avec des réactifs plus sophistiqués ont également été proposées pour tenter la métallation directe de la pyridine. C'est le cas des superbases.

I.3.b) Métallation par les superbases bimétalliques.

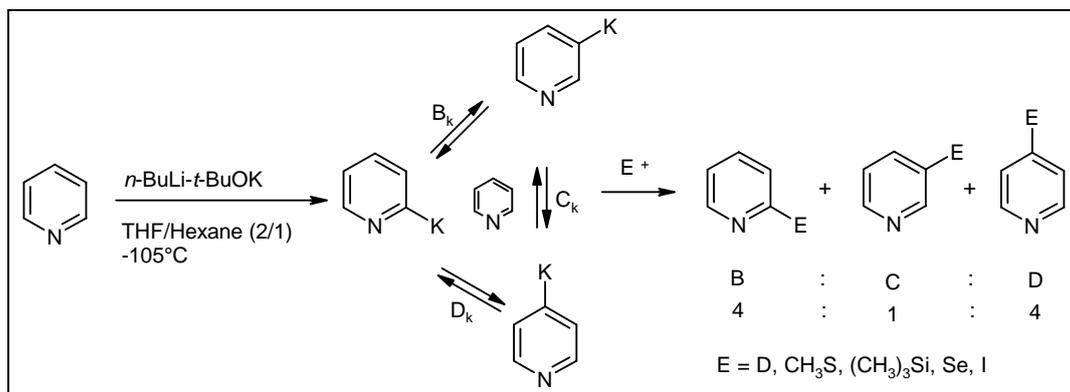
Les superbases bimétalliques essentiellement développées par Schlosser et de structure *n*-BuLi-*t*-BuOK (LiCKOR)³¹ se sont révélées être des bases très puissantes dans un grand nombre de

²⁸ Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570.

²⁹ Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156.

³⁰ Davies, S. G.; Shipton, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1991**, 501.

réactions de métallation.^{1b} Le LiCKOR a notamment été utilisé par Brandsma et coll. pour tenter de métaller la pyridine.³²



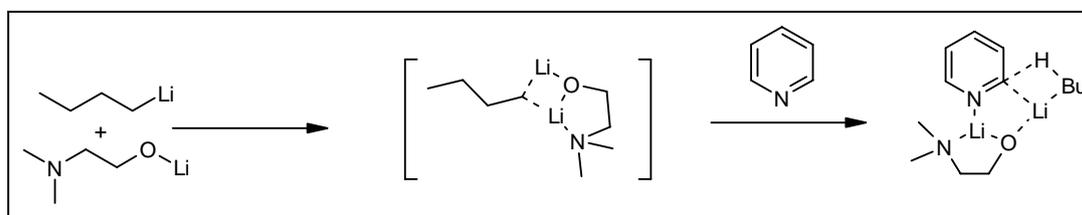
Le réactif permet de métaller efficacement la pyridine sans former le produit d'addition rencontré classiquement avec *n*-BuLi ce qui traduit un fort rapport basicité/nucléophilie. En revanche, la réaction n'est pas régiosélective et on obtient systématiquement des mélanges de dérivés 2, 3 et 4 substitués (B, C et D) dans un rapport de 4/1/4. Leur formation peut s'expliquer par des échanges entre la pyridine et les diverses espèces potassiques formées dans le milieu.

Des études plus poussées ont montré qu'en fonction du mélange de solvant utilisé, il était possible d'orienter la réaction vers la formation d'un seul régioisomère. Ainsi, avec un solvant polaire dissociant comme le HMPT, on favorise thermodynamiquement et cinétiquement la métallation en position C4 alors que, dans l'éther, on obtient majoritairement la métallation en position C2.

Ces résultats constituaient une réelle avancée dans la lithiation directe de la pyridine puisqu'il était possible de supprimer l'addition nucléophile de *n*-BuLi. Toutefois le manque de régiosélectivité restait un inconvénient majeur de la méthode.

I.3.c) Métallation par les superbases unimétalliques.

De façon très récente, les superbases unimétalliques et particulièrement le système Butyllithium-diméthylaminoéthanolate de lithium (*n*-BuLi-LiDMAE) développé au laboratoire s'est avéré être le réactif de choix pour réaliser la réaction de métallation directe de la pyridine.^{11c}



L'action de la superbase *n*-BuLi-LiDMAE consiste à incorporer l'atome d'azote pyridinique dans un agrégat lithié contenant du *n*-BuLi. L'effet attendu est la lithiation de la position C2 par augmentation de l'acidité des protons correspondants et par complexation de l'agrégat lithié grâce à

³¹ Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9.

³² a) Verbeek, J.; Brandsma, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3857. - b) Verbeek, J.; George, A.; De Jong, R. L. P.; Brandsma, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 257.

l'atome d'azote du cycle pyridinique à proximité de cette position C2. L'agrégat est bien sûr détruit à l'hydrolyse et aucune étape de décomplexation n'est nécessaire.

Le substrat est fonctionnalisé de façon régiosélective en C6 même en présence d'un groupement directeur en C2. Cette sélectivité particulière, et sans précédent, a été interprétée par une modification profonde du rapport basicité/nucléophilie de *n*-BuLi lorsqu'il est associé à un amino-alcoolate.

De plus, la formation d'agrégats entre le substrat et le système basique a été postulée pour rendre compte de la régiosélectivité observée (schéma ci-dessous).

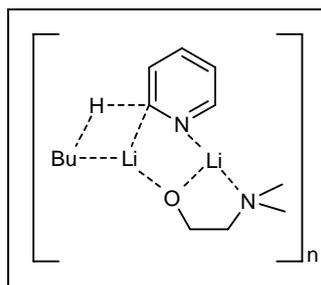


Schéma 18 – Agrégats postulé.

Rappelons que le solvant utilisé pour ces réactions est un solvant apolaire non complexant (hexane ou toluène). La formation de l'agrégat est alors fortement favorisée en raison de l'absence de propriétés complexantes du solvant et des réactions secondaires solvant-lithiens.

Dans le cadre de la synthèse hétérocyclique, la superbase *n*-BuLi-LiDMAE possède deux avantages majeurs par rapport aux autres systèmes basiques :

- un rapport basicité/nucléophilie très fort qui permet de lithier la pyridine.
- un pouvoir stabilisant lié à la présence de l'amino-alcoolate de lithium orientant la lithiation exclusivement en alpha de l'atome d'azote et évitant les lithiations dans diverses positions du noyau pyridinique.

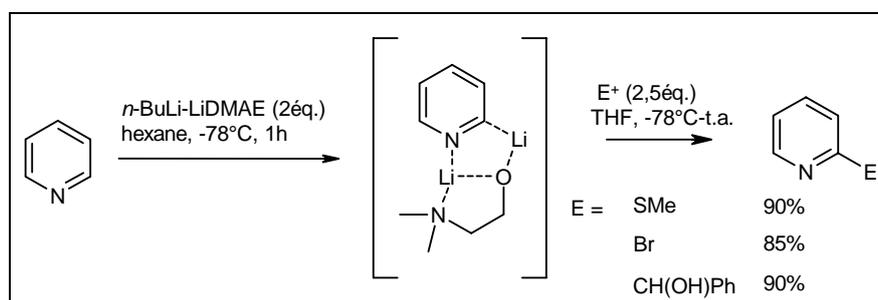


Schéma 19 – Métallation par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE.

Cette méthode constitue, à notre connaissance, le seul exemple de lithiation directe et régiosélective de la pyridine.^{11c}

Comme nous venons de le voir, la lithiation de la pyridine est une réaction difficile et très peu de réactifs permettent une fonctionnalisation chimio- et régiosélective de cet hétérocycle.

Le problème de la régiosélectivité devient encore plus complexe lorsqu'on aborde la métallation des pyridines substituées. En effet, se posent alors des problèmes d'orientation de la lithiation par rapport aux substituants présents sur le cycle ainsi que ceux de la stabilité de ces substituants vis à vis de l'agent de lithiation.

II. Lithiation des pyridines substituées.

La réaction d'orthométallation constitue une avancée considérable dans la fonctionnalisation d'(hétéro)cycles aromatiques.³³ Le principe consiste à choisir judicieusement un substituant électroattracteur ayant pour effet l'accroissement de l'acidité du proton en *ortho* par effet inductif. Ce substituant joue également le rôle de complexant du lithium de l'organométallique ce qui a pour effet de favoriser la lithiation en *ortho* par proximité spatiale (effet CIPE : "Complex Induced Proximity Effect").^{1a, 34}

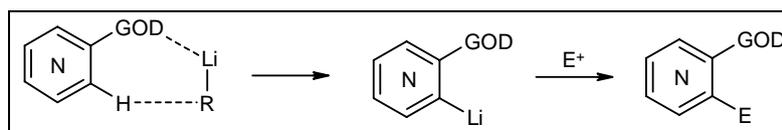


Schéma 20 – Lithiation par ortholithiation.

Un grand nombre de groupements orthodirecteurs (GOD) ont été utilisés et répertoriés notamment par Quéguiner³³ et Snieckus.³⁵ On y trouve des fonctions carbonées, halogénées, oxygénées, azotées, sulfurées, phosphorées. Ces groupements orthodirecteurs sont introduits de façon simple à partir de pyridines porteuses de groupements précurseurs (GP).

Rappelons que le caractère orthodirecteur de l'halogène avait été découvert par Gilman et Soddy lors de travaux sur la métallation du fluorobenzène à partir d'alkyllithium.³⁶

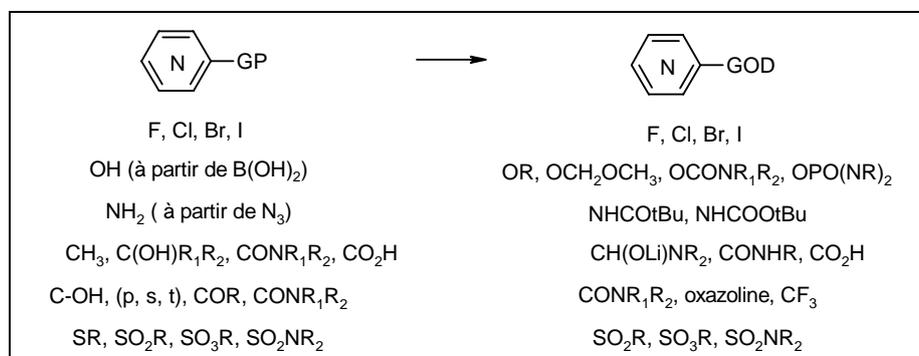


Schéma 21 – Groupes orthodirecteurs.

Les pyridines substituées sont aussi sensibles que les pyridines aux additions nucléophiles par le *n*-BuLi non seulement au niveau du cycle pyridinique mais également sur le substituant lorsque celui-ci est réactif. Les produits classiques d'addition et la substitution du GOD sont alors rencontrés.³⁷

Pour parvenir à réaliser la lithiation recherchée, il était impératif de modifier l'agent de métallation ou les conditions réactionnelles. Les associations du *n*-BuLi avec la TMEDA (N,N,N',N'-

³³ Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epsztein, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 187.

³⁴ Beak, P.; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356. - c) Beak, P.; Kerrich, S. T.; Gallagher, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10628. - d) Resek, J. E.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 405.

³⁵ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.

³⁶ Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1121.

³⁷ Trécourt, F.; Marsais, F.; Güngör, T.; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1990**, 2409.

tétraméthyléthylènediamine) ou le DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane), les bases de type LiCKOR ou les alkylamidures de lithium se sont alors montrées particulièrement efficaces dans ce domaine.

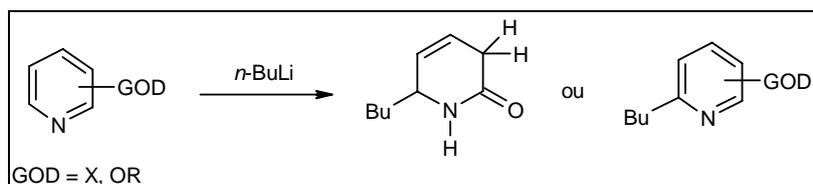


Schéma 22 – Ortholithiation par le BuLi.

Nous décrivons par la suite quelques exemples pertinents de lithiation sélectives de pyridines portant des fonctionnalités complexantes à base de F, Cl, O, S, P, acide (de type méthyle) et aminé.

II.1) Cas des halogéopyridines.

II.1.a) Lithiation des fluoropyridines.

La métallation de la 3-fluoropyridine est un exemple de choix pour illustrer d'une part l'efficacité de ces réactifs et d'autre part les problèmes de régiosélectivité.^{26, 38}

◆ Les réactions de type S_NAr , réactions de substitution particulièrement régiosélectives lorsqu'elles se font par des mécanismes d'addition-élimination.³⁹

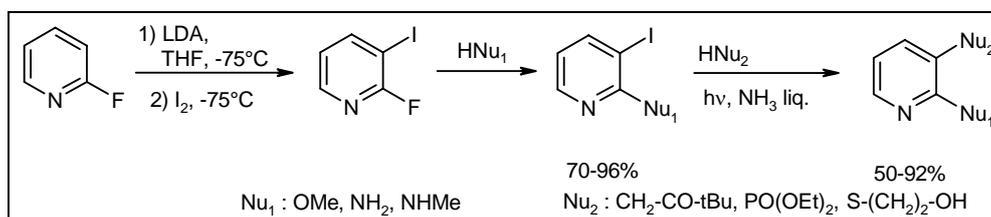


Schéma 23 - Substitution nucléophile.

◆ La réaction d'élimination conduit à la formation d'hétarynes. Le principe consiste à engendrer *in situ* un hétéryne à l'aide d'une base et à piéger cet intermédiaire par une espèce riche en électrons. On peut alors obtenir des dérivés de type 5,8 dihydroquinoléine, par exemple.⁴⁰

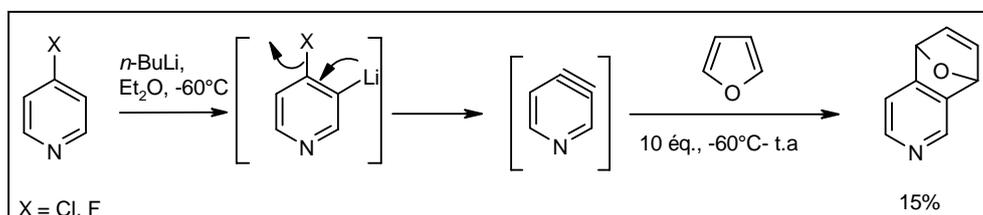


Schéma 24 – Formation d'hétéryne.

La réaction du *n*-BuLi avec la 3-fluoropyridine à -40°C dans le THF ou l'éther conduit à un mélange de 3-fluoro-2-lithio et 3-fluoro-4-lithio pyridines. Le fort pouvoir orthodirecteur du fluor permet

³⁸ Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39(12), 2009.

³⁹ Estel, L.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2740.

⁴⁰ a) Marsais, F.; Trécourt, F.; Breant, P.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 81. - b) Connon, S. J.; Hegarty, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3477.

d'éviter l'addition nucléophile du *n*-BuLi et les autres réactions secondaires observées notamment avec la 2-fluoropyridine.⁴¹

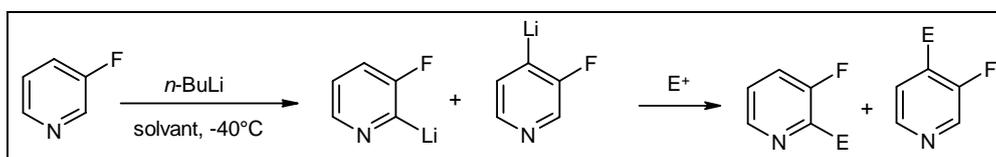


Schéma 25 – Ortholithiation de la 3-fluoropyridine.

La régiosélectivité de la réaction dépend principalement du solvant utilisé puisque dans l'éther la lithiation a lieu majoritairement en C2 alors que c'est la lithiation en C4 qui est obtenue préférentiellement dans le THF. De plus, dans l'éther, la réaction dépend très fortement de la température et du temps de métallation. Ainsi, à plus haute température ou après une étape de métallation prolongée dans le temps, c'est le lithien en position 4 qui est obtenu. La réaction est alors sous contrôle thermodynamique. A basse température, la position alpha de l'atome d'azote pyridinique est le site cinétique de la lithiation du cycle pyridinique, probablement dû à la complexation du lithium avec l'atome d'azote. A plus haute température, l'anion résultant, subit en cette position une répulsion électronique avec les paires libres de l'atome d'azote pyridinique et peu migrer sur la position la plus stable en C4.

Depuis Schlosser et coll.⁴² sont parvenus à fonctionnaliser sélectivement et efficacement toutes les positions des 2, 2-3 et 2-5 fluoropyridines. Ils sont également parvenus à fonctionnaliser toutes les positions des pyridines di et tri chloro ou fluoro-pyridines.⁴³

II.1.b) Lithiation des chloropyridines.

Les chloropyridines, et plus généralement les halogénoypyridines, ont été orthométallées avec succès par le LDA ou le LTMP offrant ainsi des intermédiaires refunctionalisables et utilisables dans la synthèse de divers composés (poly)hétérocycliques.³⁰

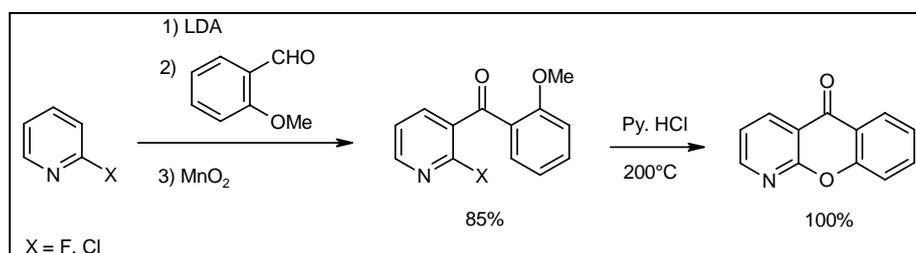


Schéma 26 – Formation de composé polyhétérocyclique.

Il a été montré que le système lithié *n*-BuLi-LiDMAE permet d'accéder à une métallation-fonctionnalisation chimio- et régiosélective en *ortho* de l'atome d'azote des chloropyridines⁴⁴ sans addition nucléophile.

⁴¹ Marsais F., Granger P., Quéguiner G. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4494.

⁴² Bobbio C., Schlosser M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3039.

⁴³ Schlosser M., Bobbio C., Rausis T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2494.

⁴⁴ Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 803.

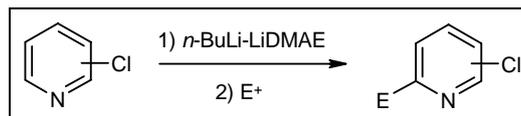


Schéma 27 – Lithiation des chloropyridines.

La méthodologie développée permet un accès original à des précurseurs de molécules polyfonctionnelles.

II.1.c) Lithiation des bromo et iodopyridines.

Il est également possible de réaliser des réactions d'ortholithiations sur les bromopyridines à condition d'utiliser des réactifs ne conduisant pas à l'échange halogène/lithium. Dans ce contexte le LDA a été utilisé avec succès. On constate toutefois dans ce cas des phénomènes de danse des halogènes dues à des échanges entre les espèces lithiées et halogénées du milieu réactionnel.⁴⁵

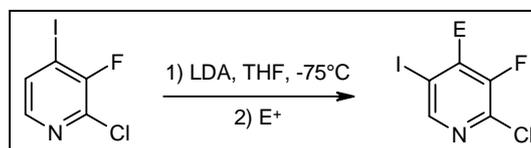


Schéma 28 – Danse des halogènes.

Dans ce contexte, le laboratoire a montré récemment que le *t*-BuLi, connu habituellement pour conduire uniquement à l'échange, pouvait orthométaller efficacement les 3-bromopyridines.⁴⁶ C'est une réaction tout à fait originale puisqu'elle dépend uniquement du protocole expérimental. Dans les mêmes conditions, le *n*-BuLi ne conduit qu'à l'échange sans danse d'halogène.

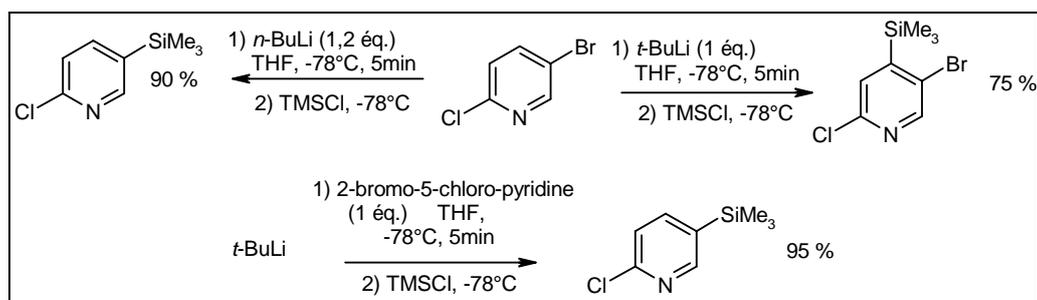


Schéma 29 – Danse des halogènes vs échange Br/Li.

II.2) Cas des méthoxypyridines et des thiométhylpyridines.

L'étude de la lithiation des méthoxypyridines a permis de mettre en évidence une limitation à l'utilisation du LDA. En effet, il a été montré que la réaction du LDA avec la 2-méthoxypyridine est équilibrée. Seule une réaction réalisée en présence d'un électrophile compatible avec la base permet de déplacer cet équilibre.⁴⁷

⁴⁵ Rocca, P.; Cochenec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L.; Mallet, M.; Godard, A.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7832.

⁴⁶ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Synlett.* **2004**, *13*, 2319.

⁴⁷ Comins, D. L.; La Munyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*(7), 773.

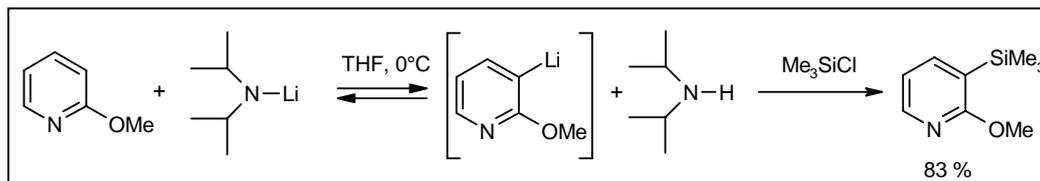


Schéma 30 – Ortholithiation des méthoxyridines.

L'équilibre provient ici de la formation de diisopropylamine, elle-même plus acide que la 2-méthoxyridine de départ, ce qui conduit à la reprotonation du lithien en position C3. Cet équilibre limite considérablement le champ d'application de la réaction puisque le nombre d'électrophiles compatibles est très restreint. Par exemple, il est impossible dans ces conditions de condenser des cétones énolisables.

Un autre inconvénient majeur de ces réactions est la possibilité de réactions successives dans le milieu réactionnel par absence de piégeage de la base. C'est ce qu'ont observé Comins et coll. lors de la lithiation de la 4-méthoxyridine.⁴⁷

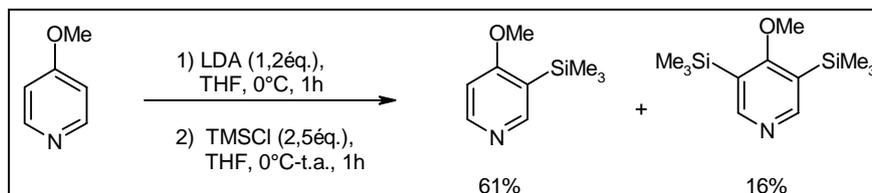


Schéma 31 - Ortholithiation des 4-méthoxyridines.

On a ici déprotonation d'une partie du dérivé monosilylé par l'excès de LDA non consommé par le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl).

Devant ces deux inconvénients majeurs, Quéguiner et coll. ont mis au point une technique pour rendre la lithiation irréversible. Le principe est une lithiation par MeLi catalysée par la diisopropylamine DIA (5%). On allie ici la lithiation lente et irréversible par méthyllithium (MeLi) et celle rapide et réversible du LDA.⁴⁸ Cette méthode permet alors de condenser une large gamme d'électrophiles en position C3.

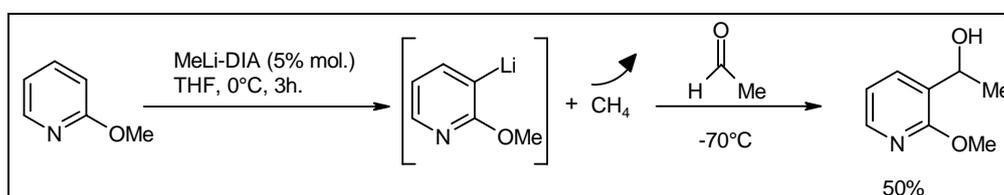


Schéma 32 – Ortholithiation par MeLi.

Quéguiner et son groupe ont avantageusement remplacé le LDA par le LTMP.⁴¹ Le pKa, de l'acide conjugué, plus élevé du LTMP conduit à une lithiation irréversible et donc à des rendements de fonctionnalisation de loin supérieurs à ceux obtenus avec LDA. En outre, tous les électrophiles sont utilisables.

⁴⁸ Trécourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 1367.

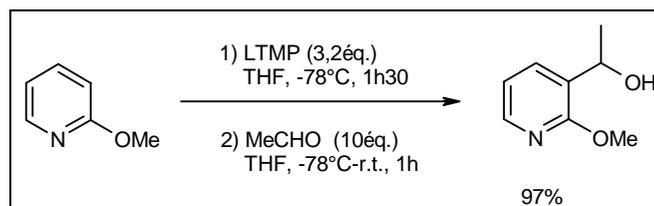
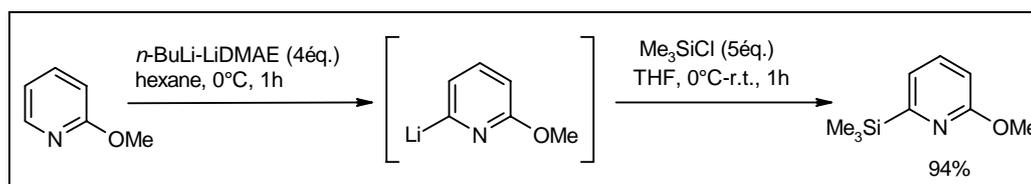


Schéma 33 – Ortholithiation par LTMP.

Ces résultats permettent *a posteriori* de conclure que le pKa, de l'acide conjugué, du lithien de la 2-méthoxypyridine est probablement compris entre ceux du LDA et de LTMP, c'est à dire entre 35,7 et 37,8 respectivement.

De façon encore plus récente, il a été montré au laboratoire qu'il était possible de métaller le cycle pyridinique de la 2-méthoxypyridine en position alpha de l'atome d'azote et non en *ortho* du groupement directeur. C'est le cas lorsqu'on utilise la superbasse unimétallique *n*-BuLi-LiDMAE. Comme nous l'avons déjà vu, le réactif *n*-BuLi-LiDMAE s'est montré particulièrement efficace pour la métallation de la pyridine en évitant l'addition du *n*-BuLi et en induisant la lithiation régiosélective en alpha de l'atome d'azote.⁴⁹ On retrouve ces deux caractéristiques essentielles avec la 2-méthoxypyridine.^{11a,b}

Schéma 34 – Lithiation des 2-méthoxypyridines par *n*-BuLi-LiDMAE.

La métallation en alpha de l'atome d'azote pyridinique a été généralisée à un grand nombre d'autres substrats. Le groupement méthoxy peut être remplacé par un résidu thiométhyle.^{11b}

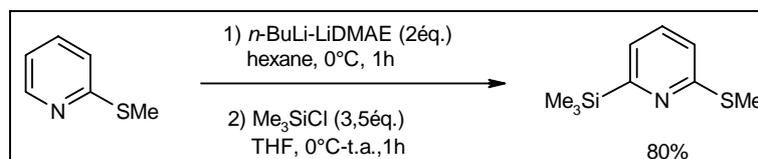


Schéma 35 – Métallation des méthylthiopyridine.

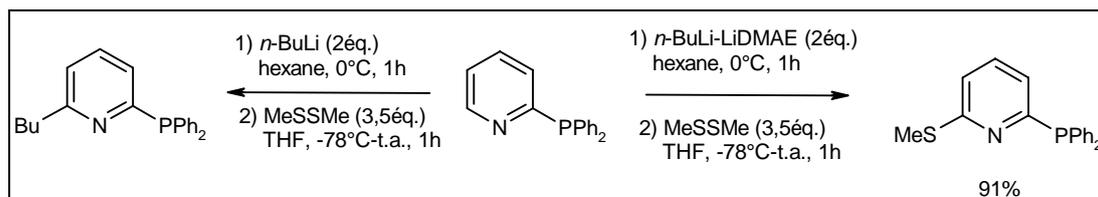
II.3) Cas des phosphinopyridines.

Compte tenu de son fort rapport basicité/nucléophilie, le système *n*-BuLi-LiDMAE a également permis de métaller efficacement la 2-(diphénylphosphino)pyridine⁵⁰ sans affecter la partie phosphorée sensible à l'addition des alkylolithiens.⁵¹ Le réactif permet ici de préparer de nouveaux ligands P, N qui sont des ligands potentiels des métaux de transition.

⁴⁹ Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.

⁵⁰ Gros, P.; Ben Younés-Millot, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 303.

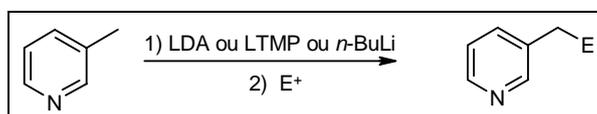
⁵¹ a) Uchida, Y.; Kawai, M.; Masauji, H.; Oae, S. *Heteroatom. Chem.* **1993**, 4, 421. - b) Budzelaar, P. H. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 1131.



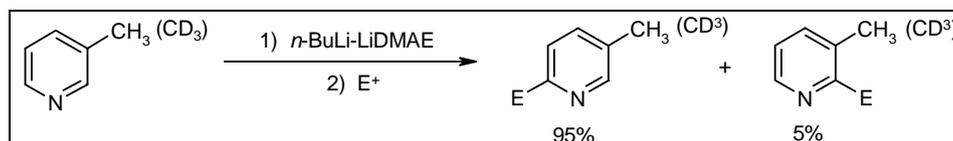
Cette réaction n'est jamais obtenue avec les alkylamidures de lithium, probablement en raison de l'absence de propriétés orthodirectrices du groupement PPh_2 .²⁸

II.4) Cas des méthylpyridines.

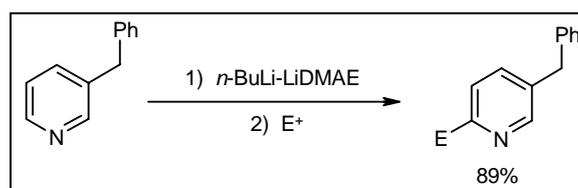
Compte tenu de leur acidité supérieure à celle des protons pyridiniques,⁵² les protons des méthyles des picolines et des lutidines sont systématiquement arrachés par des bases telles que le LDA, LTMP ou le $n\text{-BuLi}$ dans le THF.⁵³



Seul Kessar et coll. ont décrit la lithiation du cycle pyridinique en utilisant l'activation au BF_3 décrite précédemment.²⁸ De façon surprenante et sans utiliser de tels artifices, le réactif $n\text{-BuLi-LiDMAE}$ n'affecte pas le méthyle pour induire exclusivement la métallation du cycle pyridinique. On obtient alors un mélange de produits de métallation en C6 et C2, le dernier étant très minoritaire.⁵⁴



La même réaction conduite avec l'équivalent perdeutééré conduit exactement au même résultat, ce qui témoigne de la non intervention du groupe méthyle dans le processus de lithiation. La régiosélectivité étant alors probablement gouvernée par les effets stériques engendrés par le groupe méthyle. Cet effet est d'ailleurs confirmé lors de la métallation de la 3-benzylpyridine qui est cette fois totalement régiosélective en C6.



⁵² Fraser, R.; Mansour, T.; Savard, S. *J. Org. Chem.* **1985**, 3232.

⁵³ Kaiser, E. M. *Tetrahedron* **1983**, 2055.

⁵⁴ Mathieu, J.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron Letters* **2001**, 1879.

L'ensemble de ces résultats témoigne une fois de plus de la forte complexation des agrégats lithiés par l'atome d'azote pyridinique.

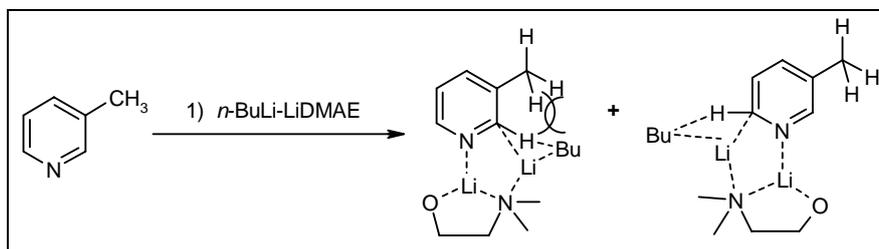


Schéma 40 – Mécanisme probable de la lithiation des méthylpyridines.

La superbase *n*-BuLi-LiDMAE a également permis la lithiation directe et régiosélective de la 4-picoline et des 2,5 et 3,4-lutidine.⁵⁵

Ainsi, un certain nombre de fonctions a pu être introduit sur les positions C2 des différents substrats. Une seconde métallation du proton résiduel en α de l'atome d'azote de la pyridine, a ensuite été réalisée, conduisant à des produits difonctionnalisés en C2 et C6.

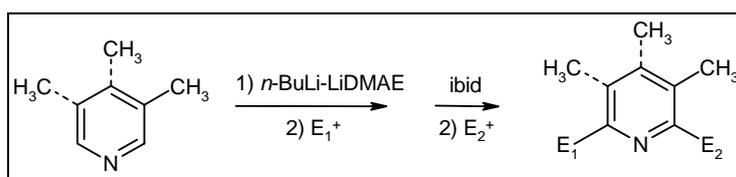


Schéma 41 – Difonctionnalisation des 3,5-lutidines.

Enfin, la métallation de l'ultime proton pyridinique a été réalisée pour obtenir des pyridines pentasubstituées.⁴⁸

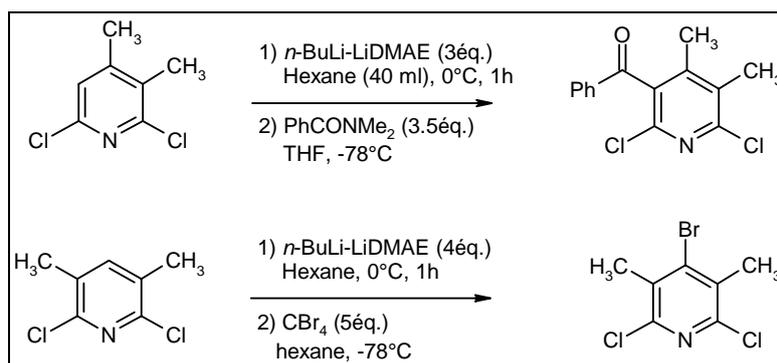


Schéma 42 – Pyridines pentasubstituées.

Trois étapes de métallation successives permettent ainsi d'obtenir des dérivés pyridiniques pentasubstitués à partir des 3,4 et 3,5 lutidines commerciales, toutes les positions étant potentiellement refunctionalisables.

⁵⁵ a) Gros, P.; Viney, C.; Fort, Y. *Synlett*. **2002**, 628. - b) Kaminsky, T.; Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3855.

La disponibilité du groupement méthyle laisse alors la possibilité d'introduire de nouvelles fonctionnalités en position C4. Notamment pour la préparation de dérivés conjugués de type "push-pull" particulièrement intéressante dans l'objectif de synthétiser de nouveaux matériaux⁵⁶ pouvant posséder des propriétés optoélectroniques.⁵⁷

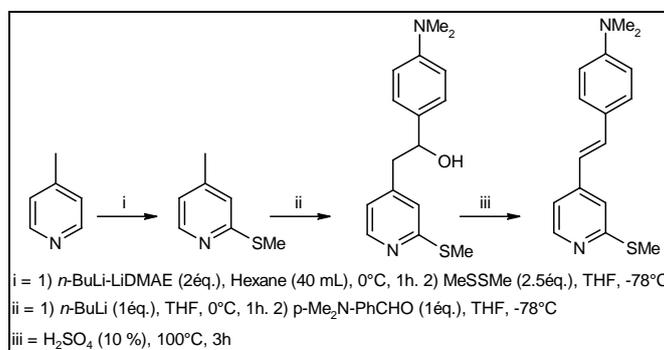


Schéma 43 – Préparation de dérivés conjugués.

II.5) Cas des anisylpyridines.

La partie aromatique des anisylpyridines possède un site complexant (OMe) ainsi que des protons acides pouvant conduire à des orthométallations. Leur métallation est possible en utilisant le LTMP comme réactif basique, uniquement sur l'isomère 2-(2-méthoxy-phényl)pyridine.⁵⁸

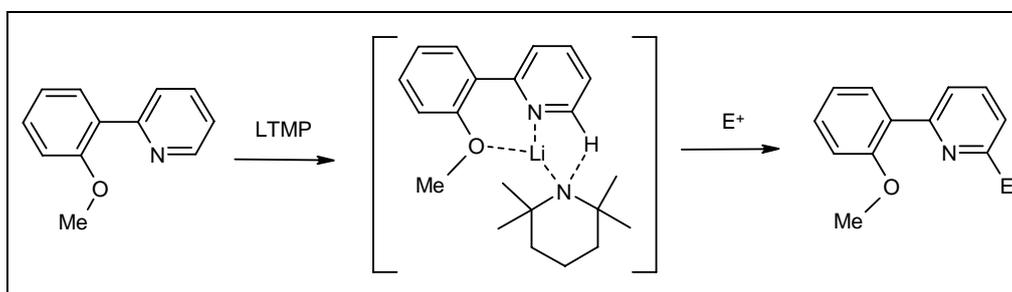


Schéma 44 – Métallation de la 2-(2-méthoxy-phényl)pyridine par le LTMP

Cette sélectivité particulière peut être expliquée par un effet de complexation coopérative du lithium par l'atome d'azote pyridinique et l'atome d'oxygène du groupement méthoxy. Signe de l'importance de cet effet, les autres isomères (la 3-(2-méthoxy-phényl)pyridine et la 4-(2-méthoxy-phényl)pyridine) ne conduisent à aucune métallation. La superbasse *n*-BuLi-LiDMAE, au contraire, permet la métallation exclusive en α de l'atome d'azote pyridinique⁵⁹ quel que soit l'isomère considéré.

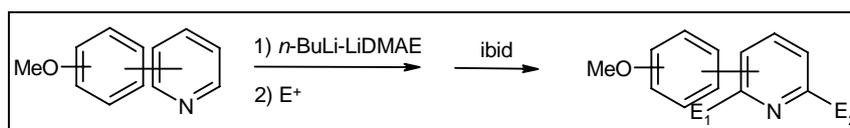


Schéma 45 – Métallation des anisylpyridines par le *n*-BuLi-LiDMAE.

⁵⁶ DEA Kaminsky Thomas **2003**.

⁵⁷ Attias, A. J.; Cavalli, C.; Blosch, B.; Guillou, N.; Noël, C. *Chem. Mater.* **1999**, 2057.

⁵⁸ Rebstock, A. S.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 3064.

⁵⁹ Parmentier, M.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, 3261.

La méthode s'avère très performante pour la préparation de dérivés bifonctionnels réactifs dont certains sont des précurseurs de différents benzofuopyridines fonctionnelles.

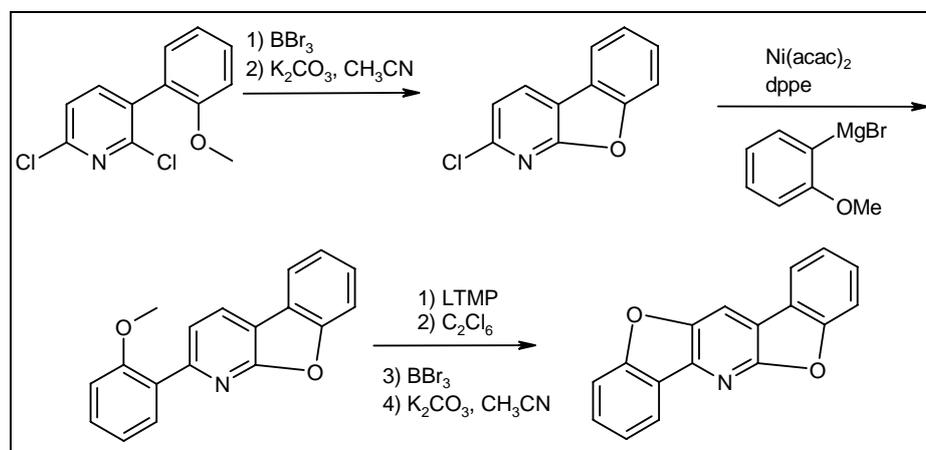


Schéma 46 – Formation des systèmes polycycliques.

Ces résultats montrent une fois de plus toute l'importance de la complexation des agrégats lithiés par l'atome d'azote pyridinique.

II.6) Cas des aminopyridines.

Les groupements azotés ajoutent un intérêt puisqu'il est possible de tirer parti des effets électrodonneurs pour favoriser la complexation des agrégats lithiés par l'atome d'azote pyridinique.

II.6.a) Lithiation de la (2-diméthylamino)pyridine (2-DMAP).

La métallation en alpha de l'atome d'azote pyridinique a été généralisée à un grand nombre d'autres substrats, c'est le cas des 2-diméthylaminopyridines.

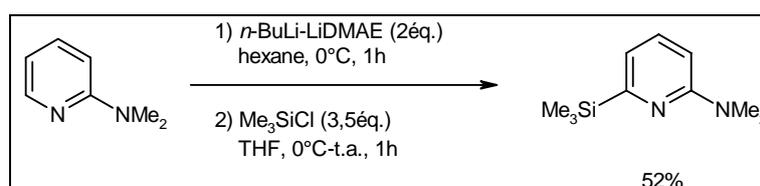


Schéma 47 – Fonctionnalisation des aminopyridines.

Probablement en raison d'une électronégativité plus faible que celle de l'atome d'oxygène et bien que complexant, le groupe diméthylamino n'a jamais été décrit comme un groupe orthodirecteur efficace. En revanche, il est possible de tirer partie des effets électroniques donneurs pour orienter les réactions de lithiations.

II.6.b) Lithiation de la (4-diméthylamino)pyridine (4-DMAP).

En raison du fort effet électrodonneur de l'atome d'azote en position 4 du cycle, la DMAP est largement utilisée comme catalyseur des réactions d'acylation,⁶⁰ comme ligand stabilisant dans les

⁶⁰ Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 494.

complexes de métaux de transition (Cr, Rh, Ru ...) ⁶¹ ou encore comme précurseur de catalyseurs chiraux pour des réactions d'acylation énantiosélective. ⁶²

Vedejs et coll. ⁶² ont introduit un groupe fonctionnel en α de l'atome d'azote pyridinique par formation d'un complexe avec BF_3 , suivi de la métallation avec LTMP, puis condensation d'un électrophile. Cependant cette méthode conduit souvent à un mélange de produits mono et disubstitués.

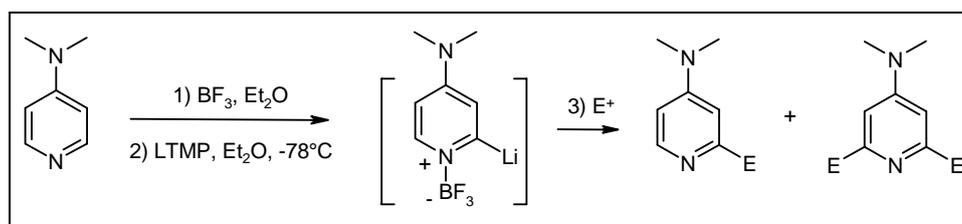


Schéma 48 – Activation par un acide de Lewis.

L'utilisation de la superbasse $n\text{-BuLi-LiDMAE}$ a permis la lithiation directe et régiosélective de la DMAP. ⁶³

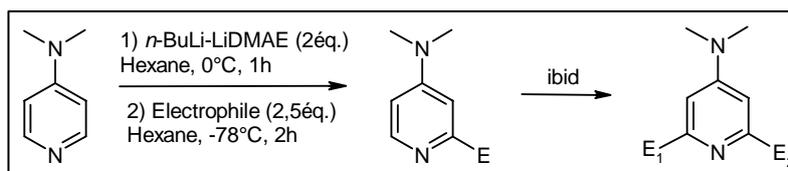


Schéma 49 – Métallation de la 4-DMAP.

II.6.c) Lithiation des (pyrrolidiny)pyridines.

La métallation sélective des pyrrolidiny pyridines est également possible par les autres méthodes citées précédemment. ⁶⁴ L'utilisation de l'agrégat superbasiq ue $n\text{-BuLi-LiDMAE}$ donne, encore une fois de meilleurs résultats. Comme précédemment cette réactivité permet d'accéder à des précurseurs mono puis disubstitués en C2 et C6.

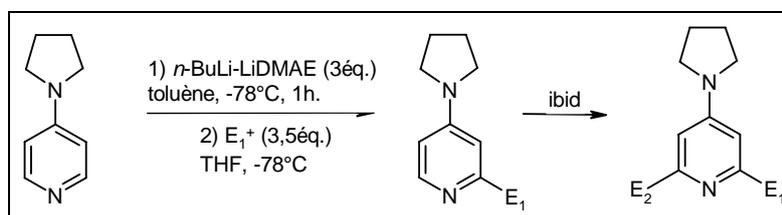


Schéma 50 - Métallation des 4-pyrrolidiny pyridines.

⁶¹ a) Mashima, K.; Oshiki, T. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 15. - b) Takenaka, Y.; Osakada, K. *Bull. Chem.Soc. Jpn.* **2000**, 73, 129.

⁶² Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1809.

⁶³ Cuperly, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 238.

⁶⁴ a) Sammakia, T.; Hurley, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 4652. - b) Martineau, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 7914.

II.6.d) Lithiation des 4-(1H-pyrrol-1-yl)pyridines (4PP).

La 4PP possède deux protons acides en α de l'atome d'azote du pyrrole, ce qui pose des problèmes de sélectivité. Les réactifs classiques se sont révélés incapables de métaller ce substrat ou conduisent à des mélanges de métallation du pyrrole et de la pyridine.

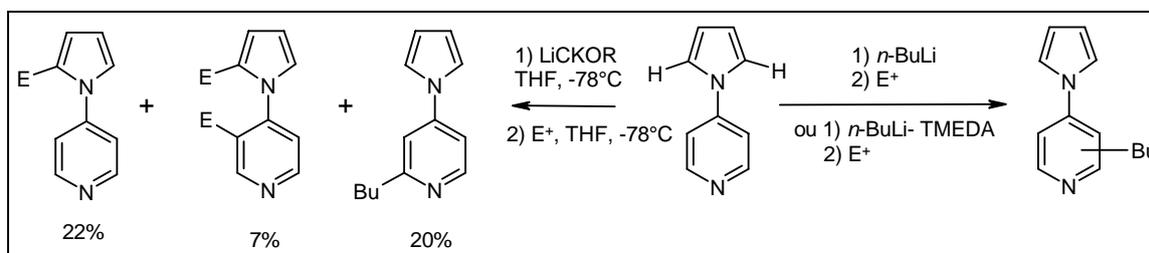


Schéma 51 - Métallation des 4-PP.

La métallation sélective et exclusive en C2 de la 4PP est réalisable par l'agrégat superbasique n -BuLi-LiDMAE. Cette réactivité permet d'accéder rapidement et efficacement à des précurseurs mono ou disubstitués en C2 et C6.

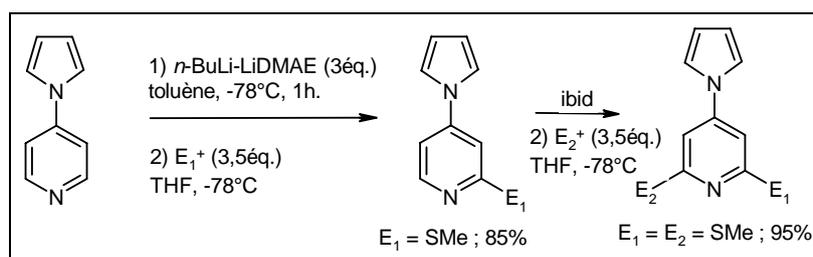


Schéma 52 - Fonctionnalisation des 4-PP.

La fonctionnalisation de ces composés 4-aminopyridines a permis d'accéder à un grand nombre de nouveaux synthons qui, par couplage organométallique ont conduit à une série de nouveaux ligands potentiels pour les métaux de transition.^{63, 65}

La lithiation sélective s'avère ici très utile pour la synthèse de nouveaux ligands à fort pouvoir électrodonneur utilisés avec succès dans des dispositifs photovoltaïques.

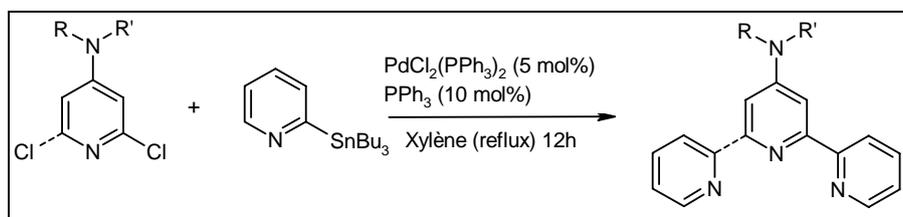


Schéma 53 - Couplage organométallique.

Ainsi, il a été possible d'obtenir de nombreuses bipyridines et terpyridines dissymétriques.

⁶⁵ Martineau, D.; Gros, P.; Beley, M.; Fort, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 20, 3984.

En résumé, nous venons de voir que la présence de groupements complexants sur la pyridine, conduisant habituellement à des réactions d'orthométallations n'est pas un inconvénient avec la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE pour réaliser la métallation sélective des protons en α de l'atome d'azote du cycle pyridinique. La pyridinodirection observée, en présence de *n*-BuLi-LiDMAE, est en fait toujours obtenue probablement en raison de la grande stabilité des agrégats [Pyridine-Li / LiDMAE].

Dans la plupart des réactions décrites ci-dessus un choix judicieux de l'électrophile (CBr₄, C₂Cl₆,...) permet l'accès à des dérivés halogénés potentiellement refunctionalisable. En effet, une autre façon de fonctionnaliser le noyau de la pyridine peut s'effectuer par le biais des couplages organométalliques. Ceux-ci sont réalisés entre un dérivé métallique et, dans la plupart des cas, un composé bromé ou chloré.

III. Fonctionnalisation des pyridines par couplage organométallique.

A de rares exceptions près, le couplage croisé de deux dérivés halogénés (hétéro)aromatiques ne peut être obtenu avec les méthodes de type Ullmann c'est toujours la réaction symétrique qui est observée.⁶⁶

En revanche, il a été montré que le couplage mixte peut être réalisé à partir d'un réactif organométallique (préparé avec du Magnésium, du Bore, de l'Étain ou du Zinc)⁶⁷ jouant le rôle de nucléophile et de dérivés halogénés aromatiques ou hétéroaromatiques en présence d'une quantité catalytique de palladium ou parfois de nickel. Elles procèdent selon un cycle catalytique (schéma ci-dessous) qui peut débiter avec un métal de transition au degré d'oxydation (0) ou (+II) réduit *in situ*. Le mécanisme est divisé en trois étapes :

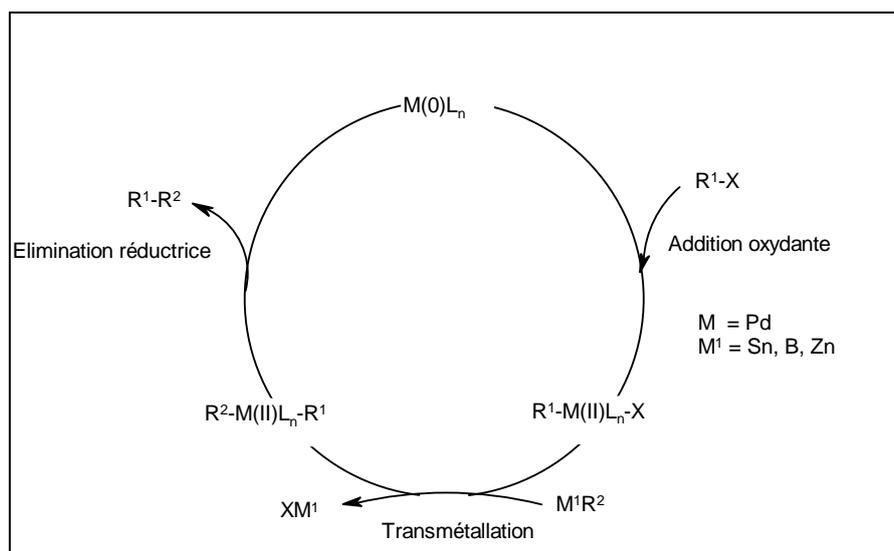


Schéma 54 - Cycle catalytique

- ◆ l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le catalyseur métallique qui conduit à une insertion dans la liaison carbone-halogène R^1-X , R^1-M-X (où $M = Pd, Ni\dots$).
- ◆ la transmétallation au cours de laquelle on observe le passage du catalyseur d'une liaison C-X dans une liaison C-C avec formation de l'espèce intermédiaire R^1-M-R^2 (où $M = Pd, Ni\dots$).
- ◆ l'élimination réductrice du biaryle R^1-R^2 avec régénération du métal $M(0)$, qui est réintroduit dans le cycle catalytique.

La création de liaison C-C par insertion d'un métal permet d'obtenir des fonctionnalisations difficilement réalisables par d'autres méthodes. De plus, l'utilisation de composés organométalliques

⁶⁶ a) Ullmann, F. *Ber.* **1903**, 36, 2389. – b) Fanta, P.E. *Chem. Rev.* **1946**, 38, 139. – c) Fanta, P.E. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 613. – d) Fanta, P.E. *Synthesis* **1974**, 9. – e) Bacon, R.G.R.; Hill, H.A.O. *Quart. Rev.* **1965**, 19, 95.

⁶⁷ Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245.

peut permettre de s'affranchir des gênes stériques qui s'opposent au rapprochement des deux composants que l'on veut associer.

Couplage de type Ullmann.

Cet homocouplage peut être réalisé dans des conditions douces avec de bons rendements.

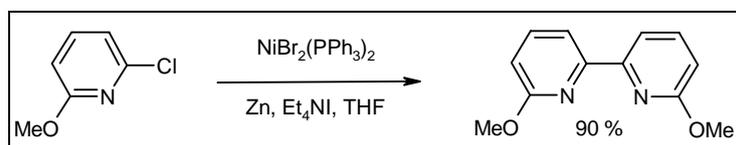


Schéma 55 - Couplage de type Ullmann.

Cette méthode permet la préparation efficace de bipyridines, de bipyridines substituées ainsi que des bisquinolines.⁶⁸

Couplage de type Corriu-Kumada.

Les premiers couplages avec un composé organomagnésien ont été réalisés parallèlement par Kumada et coll.⁶⁹ et par Corriu et coll. en 1972.⁷⁰ Cette réaction se réalise entre un composé de Grignard et des dérivés halogénés (hétéro)aromatiques en présence d'un catalyseur au nickel ou au palladium. Dans certains cas le couplage peut être très sélectif.⁷¹

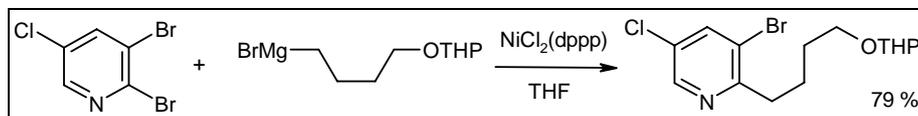


Schéma 56 - Couplage de type Corriu-Kumada.

L'inconvénient majeur de cette réaction est la faible tolérance des groupements fonctionnels compatibles avec les réactifs de Grignard.

Couplage de type Stille.

Cette réaction est aujourd'hui l'une des plus employées en raison de son efficacité et de sa sélectivité. La stabilité des dérivés organostanniques est également un atout majeur et ceci malgré leur toxicité.

Initialement, c'est Migita et coll. qui ont découvert que des dérivés organostanniques pouvaient être couplés à des composés électrophiles. Stille⁷² a ensuite développé cette réaction en la rendant catalytique essentiellement avec des complexes de Pd. Cette réaction ne possède pas de conditions bien définies car elle peut être réalisée avec une grande diversité de réactifs. Ainsi on peut utiliser :

⁶⁸ Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 80.

⁶⁹ a) Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306. – b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

⁷⁰ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1972**, 144.

⁷¹ Quallich, G. J.; Fox, D. E.; Friedmann, R. C.; Murtiashaw, C. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 761.

⁷² Stille, J.K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.

- ◆ un catalyseur palladié : Pd (0) (Pd(PPh₃)₄, Pd₂dba₃ ...), mais aussi Pd(II)
- ◆ un ligand triphénylphosphine, triphénylarsine...
- ◆ un solvant comme le THF, le DMF, le toluène...
- ◆ des additifs tels que des sels de cuivre, de zinc, du LiCl...

De plus, la réaction est hautement chimiosélective puisqu'elle supporte des groupements aldéhyde, cétone, ester, acide, nitrile, nitré, alcool, amine, amide...

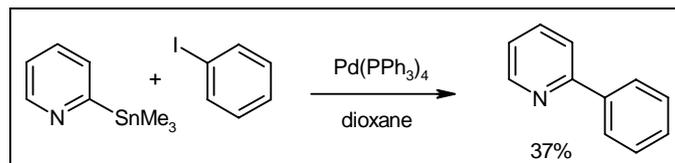


Schéma 57 - Couplage de type Stille.

Différentes méthodes de préparation d'organostanniques existent mais la plus utilisée étant la transmétallation entre un lithien ou un réactif de Grignard d'un hétérocycle avec un trialkylétain halogéné tel que R₃SnCl (où R = Bu, Me).

La littérature décrit de nombreux exemples de couplages mixtes pour la formation de composés bis-aryles et de bis-hétéroaromatiques.

On notera par ailleurs que cette réaction n'est aucunement limitée à la synthèse de composés bis-(hétéro)aromatiques et que le couplage peut être obtenu avec des dérivés vinyliques, allyliques, acétylénique et benzyliques.

Couplage de type Suzuki.

Cette réaction, également beaucoup employée, met en jeu un dérivé organoboronique⁷³ (acide ou ester ArB(OR)₂ avec R = alkyl ou H) et un halogénure (ou triflate) d'aryle en présence de Pd(0) en quantité catalytique et d'une base en excès (Ba(OH)₂, Na₂CO₃, Et₃N...). La base est ici utilisée pour activer l'organoboronique sous forme d'un complexe "ate" organoboronate qui est l'espèce réactive participant à la transmétallation.

Les organoboroniques sont non oxydables et stables en milieu aqueux et ont notamment été utilisés pour la synthèse de biaryles dissymétriques et stériquement encombrés ainsi pour le couplage d'alkyles, vinyliques, acétyléniques et hét(aryles). De plus on leur reconnaît une grande tolérance vis à vis de fonctions aussi variées que les cétones, aldéhydes, esters, nitriles, dérivés nitrés, alcools, amines, amides...

Notons que l'on trouve dans la littérature peu d'exemples de couplage entre des organoboroniques des pyridiniques et des halogénures d'aryles.⁷⁴

⁷³ a) Ali, N. M.; McKillop, A.; Mitchell, M. B.; Rebelo, R. A.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron* **1942**, 48(37), 8117. - b) So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F; Y. *Org. Lett.* **2007**, 9(15), 2795. - c) Guram, A. S.; Wang, X.; Bunel, E. E.; Faul, M. M.; Larsen, R. D.; Martinelli, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5104.

⁷⁴ Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4369.

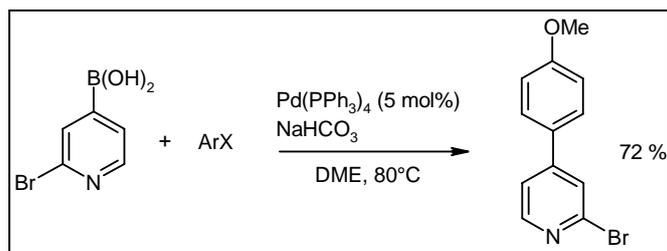


Schéma 58 - Couplage de type Suzuki.

En effet, il apparaît que ces composés organométalliques sont difficilement synthétisables, surtout celui où le dérivé boronique est en position 2. Il semblerait que leur préparation soit difficile en raison d'une complexation préalable du dérivé boronique et du carbanion lithié. Le dérivé boronique viendrait se complexer sur l'atome d'azote du cycle et ne pourrait donc pas réagir avec le carbanion lithié.

Hodgson et coll. sont parvenu à stabiliser le 2-pyridylboronate par la N-phényldiéthanolamine.⁷⁵ Plus récemment, notre laboratoire a réalisé cette réaction en phase solide.⁷⁶

Couplage de type Negishi.

Bien que les organozinciques soient connus depuis Frankland,⁷⁷ c'est l'équipe de Negishi qui les a étudiés, développés et qui a montré que l'on pouvait les utiliser dans des réactions de couplage avec un dérivé halogéné (halogénures d'aryles ou d'hétéroaryles) en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition Pd(II) ou Ni(II) en général réduit in situ.⁷⁸

Ces composés peuvent se préparer soit par transmétallation du dérivé lithié ou du réactif de Grignard approprié (aryles, alcényles ou alkyles) avec un sel de zinc ZnX_2 (où $X = Br, Cl$), soit par addition oxydante de zinc ou de zinc activé sur des substrats vinyliques ou aromatiques halogénés.

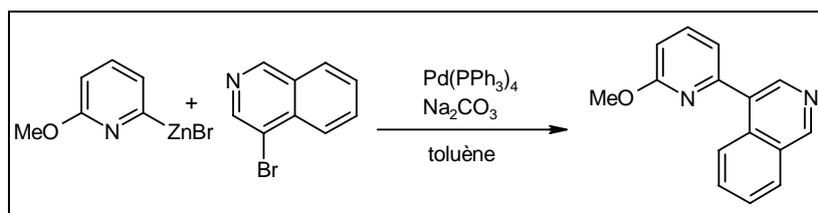


Schéma 59 - Couplage de type Negishi.

Notons que les organozinciques tolèrent une grande variété de fonctions à savoir les cétones, les esters, les nitriles, les acides...

Les couplages sont particulièrement efficaces et cette méthode évite la manipulation des dérivés organostanniques connus pour leur toxicité.

⁷⁵ Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685.

⁷⁶ Gros, P.; Doudou, A.; Fort, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6239.

⁷⁷ Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171.

⁷⁸ a) Negishi, E.; King, A.O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42(10), 1821. - b) Negishi, E.; Valente, L.F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298. - c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

Couplage de type Hiyama.

Les composés organiques du silicium⁷⁹ possèdent de nombreuses qualités par rapport aux autres composés métalliques habituellement utilisés lors des couplages. Ils ont l'avantage d'être plus facile d'accès que les composés boroniques et moins toxiques que les composés de l'étain.

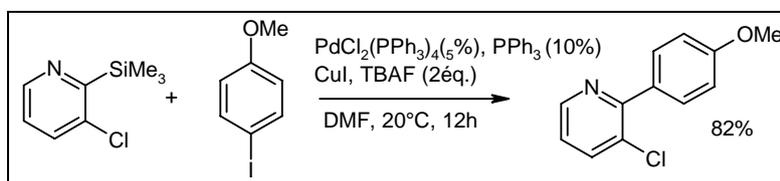


Schéma 60 - Couplage de type Hiyama.

Différents composés silylés peuvent être utilisés comme les silétanes, les halosilanes, les siloxanes...

Couplage de type Heck.

Cette réaction permet d'introduire directement une insaturation sur un composé (hétéro)aromatique.⁸⁰

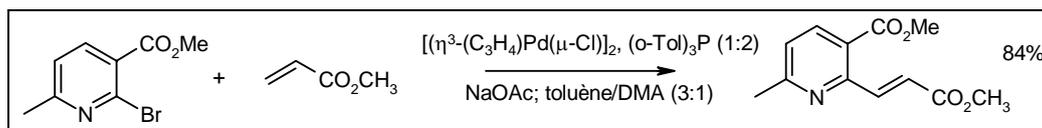


Schéma 61 - Couplage de type Heck.

L'introduction d'une double liaison permet d'obtenir aisément des composés bicycliques.⁸¹

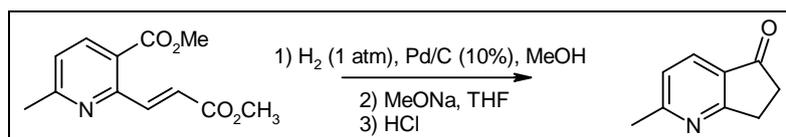


Schéma 62 - Formation de composés bicycliques.

Couplage de type Sonogashira.

Cette réaction⁸² révèle que l'on peut synthétiser des acynylcuivreux par addition de cuivre (+I) sur des alcynes terminaux en présence d'une amine. Ces organométalliques, dont la nature est indéterminée, transmétaillent sur le palladium dans des conditions douces. Cette transmétallation régénère le cuivre (+I), la réaction étant à la fois catalytique en palladium et en cuivre.

⁷⁹ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 697.

⁸⁰ Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345.

⁸¹ Robert, N.; Hoarau, C.; Célanire, S.; Ribéreau, P.; Godard, A.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4569.

⁸² Sonogashira, K. "Metal-catalysed Cross-coupling Reaction", (1997), Wiley VCH, Weinheim, p203.

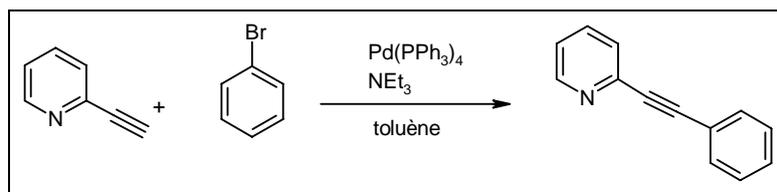


Schéma 63 - Couplage de type Sonogashira.

Il est ainsi possible de coupler ces alcynes avec des substrats aromatiques et vinyliques halogénés,⁸³ mais aussi des triflates.⁸⁴ Cette réaction est très utilisée pour l'élaboration de systèmes conjugués, cependant, son caractère restrictif, couplage Csp-Csp², réduit sa généralité.

L'introduction d'un acétylénique, sur des composés pyridiniques ou quinoléines, permet un accès rapide et efficace à des structures polycycliques plus élaborées.⁸⁵

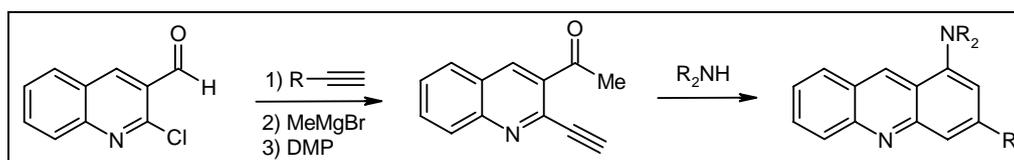


Schéma 64 - Formation d'acridine par couplage de Sonogashira.

Conclusion.

Les réactions de formation de liaisons C-C sont nécessaires pour le développement et la découverte de nouvelles molécules. Dans ce contexte, les méthodes de couplages organométalliques sont très efficaces. La diversité et la disponibilité des métaux en font des méthodes de synthèse très puissantes.

La conclusion de tous ces couplages, c'est qu'ils sont tous calqués sur le même modèle. Concernant le cycle catalytique, celui-ci démarre toujours par une addition oxydante du dérivé halogéné, et se termine toujours par une élimination réductrice pour libérer le produit attendu et régénérer le catalyseur.

Le choix du partenaire organométallique autorise une modulation des réactions. Des composés de faible réactivité peuvent tolérer certaines fonctions et peuvent permettre d'obtenir un organométallique fonctionnalisé.

On constate que toutes ces méthodes de couplage utilisent souvent des précurseurs halogénopyridines. Les méthodes de lithiation décrites précédemment s'avèrent ici très utiles pour installer les halogènes sélectivement sur le noyau pyridinique.

⁸³ Alami, M.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6109.

⁸⁴ Bertus, B.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2019.

⁸⁵ Belmont, P.; Belhadj. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1793.

IV. Les (pyridyl)pipérazines.

La découverte de nouveaux composés biologiquement actifs passe par la détection de "structures privilégiées". Ce terme proposé par Evans dans les années 1980 définit une molécule pouvant présenter une forte affinité pour de multiples récepteurs. On peut alors, par modification chimique, moduler la sélectivité pour un récepteur particulier. Les dérivés polyazotés de la famille des pipérazines entrent dans cette catégorie. De la pipérazine simple aux arylpipérazines, la plupart des molécules possèdent une affinité pour un récepteur donné. On note un intérêt certain pour les (pyridyl)pipérazines qui permettent, par l'intermédiaire du noyau pyridinique, d'apporter un site potentiel supplémentaire de reconnaissance biologique.

La littérature relate diverses molécules portant le nom de (pyridyl)pipérazines de structures apparentées à celles présentées ci-dessous.⁸⁶

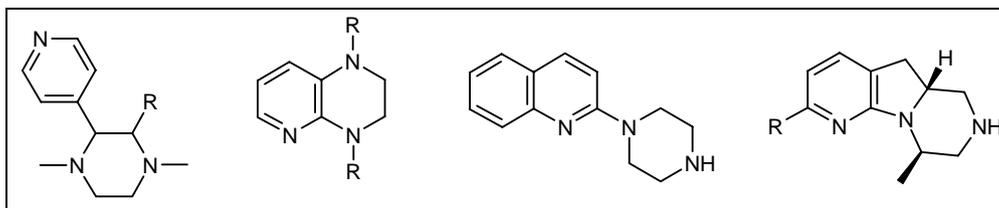


Schéma 65 – Différentes structures des (pyridyl)pipérazines.

Par la suite, nous nommerons (pyridyl)pipérazines les molécules possédant la structure générale suivante :

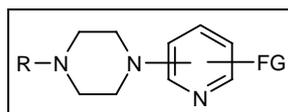


Schéma 66 - Structure générale des (pyridyl)pipérazines.

Ces structures possèdent un spectre d'activités biologiques très étendu.⁸⁷ Le nombre de brevets et de publications portant sur leurs synthèses et applications atteste de leur importance pour l'industrie pharmaceutique.

On constate que c'est essentiellement l'incorporation de la pipérazine en position 2 de la pyridine qui a suscité l'intérêt, probablement en raison d'une possible coopération entre les 3 atomes d'azote pour l'approche et la reconnaissance de sites biologiques.

⁸⁶ a) Lucian, A.; Whitten, D. G.; Schanze, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 12, 3057.- b) Wild, R. G.; (Du Pont Merck Pharmaceutical Compagny). **1997**. – c) Mahesh, R.; Perumal, R. V.; Pandi, P. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 20, 5179. – d) Richter, H. G. F.; Adams, D. R.; Benardeau, A.; Bickerdike, M. J.; Bentley, J. M.; Blench, T. J.; Cliffe, I. A.; Dourish, C.; Hebeisen, P.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mattei, P.; Misra, A.; Mizrahi, J.; Monck, N. J. T.; Plancher, J.-M.; Roevers, S.; Roffey, J. R. A.; Taylor, S.; Vickers, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 5, 1207.

⁸⁷ Godard, A.; Marsais, F.; Plé, N.; Trécourt, F.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Heterocycles.* **1995**, 40(2), 1055.

Les (pyridyl)pipérazines sans substituant⁸⁸ sont connues depuis longtemps⁸⁹ comme ayant une activité antagoniste de l'histamine. Depuis, de nombreux brevets ont été déposés sur leur utilisation comme anti-dépresseurs⁹⁰ ou encore comme traitement contre la maladie de Parkinson.⁹¹

Les (pyridyl)pipérazines substituées sont préparées par réaction entre une halogénoypyridine et la pipérazine. Selon la position de l'halogène sur le noyau pyridinique, on utilisera des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques pour les positions 2 et 4 qui sont suffisamment activées,

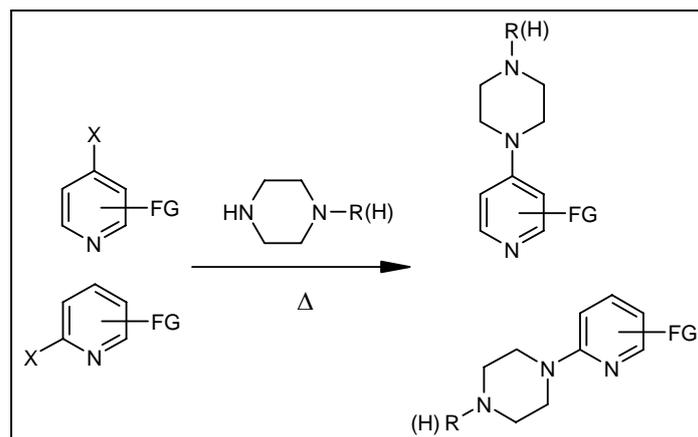


Schéma 67 – Préparations des (pyridyl)pipérazines par substitutions nucléophiles aromatiques.

ou par des couplages pallado ou nickelo catalysés de type Buchwald-Hartwig⁹² ou Fort⁹³ sur la position 3.

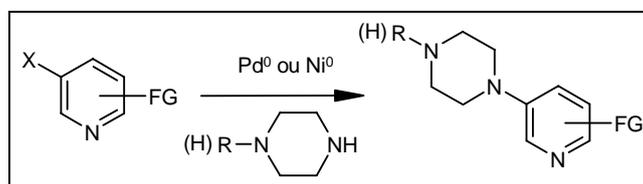


Schéma 68 - Préparations des (pyridyl)pipérazines par couplage organométallique.

L'utilisation des métaux de transition^{93, 94} ou de nouveaux ligands^{94, 95} permet d'adoucir les conditions opératoires lors de l'incorporation des pipérazines en position 2 ou 4.

A partir de ces deux stratégies, un grand nombre de composés a été préparé avec modification, soit du site pipérazinique, soit du site pyridinique, soit des deux.

⁸⁸ Romanelli, M. N.; Manetti, D.; Scapecchi, S.; Borea, P. A.; Dei, S.; Bartolini, A.; Ghelardini, C.; Gualtieri, F.; Guandalini, L.; Varani, K. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3946.

⁸⁹ a) Hamlin, K. E.; Weston, A. W.; Fischer, F. E.; Michaels, Jr. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 8, 2734. – b) Howard, K. L.; Stewart, H. W.; Conroy, E. A.; Denton, J. J. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1484.

⁹⁰ Rodriguez, R. (Miles Laboratories, Inc.). **1973**, US 3773951 19731120.

⁹¹ a) Rodriguez, R. (Miles Laboratories, Inc.). **1974**, US 3790674 19740205. – b) Rodriguez, R. (Miles Laboratories, Inc.). **1974**, US 3798324 19740319.

⁹² a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11695. – b) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tet. Lett.* **1998**, 39, 617.

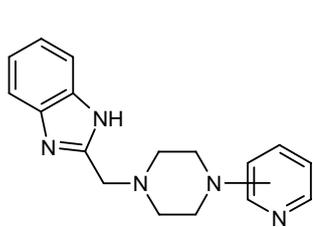
⁹³ Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Tetrahedron* **1999**, 55(44), 12829.

⁹⁴ Michalik, D.; Kumar, K.; Zapf, A.; Tillack, A.; Arlt, M.; Heinrich, T.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2057.

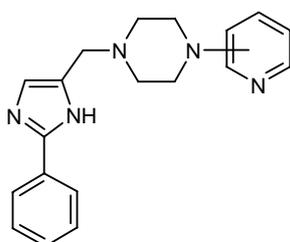
⁹⁵ Ji, J.; Li, T.; Bunnelle, W. H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4611.

La partie pipérazinique a été modifiée essentiellement par des hétérocycles tel que des imidazoles, pyrimidiones, thiophènes..., chaînes alkyles ou dérivés aromatiques. On note l'utilisation de point d'ancrage via des fonctions benzyliques, sulfonyles, carbonyles... .

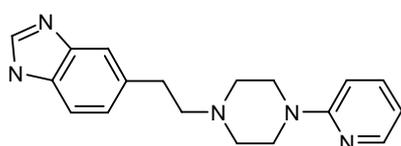
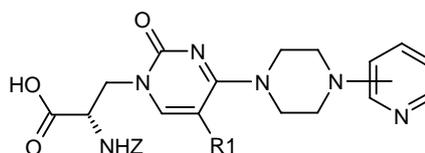
Nous donnerons dans les pages qui suivent quelques exemples de (pyridyl)pipérazines décrites dans la littérature avec leurs activités biologiques. Dans un premier temps, nous verrons les (pyridyl)pipérazines dont seule la partie pipérazinique a subi une modification, puis dans une deuxième partie celles où le cycle pyridinique a également été modifié.



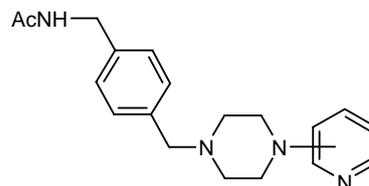
actif sur des récepteurs de la dopamine⁹⁶



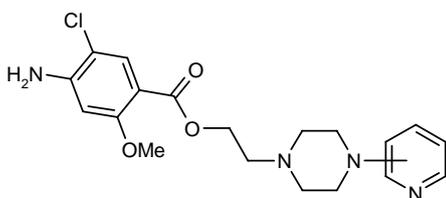
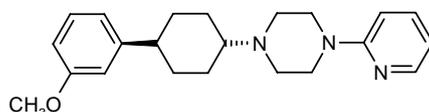
antagoniste d'un récepteur de l'intégrine⁹⁷



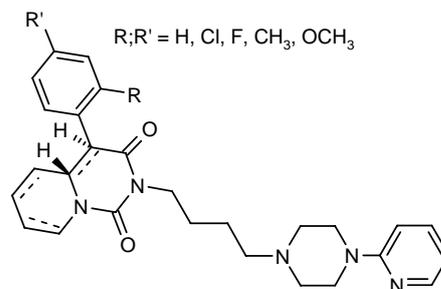
actif sur des récepteurs de la dopamine et de la sérotonine⁹⁸



traitement de l'arthrite rhumatoïde⁹⁹



antagoniste de récepteurs de la sérotonine¹⁰⁰



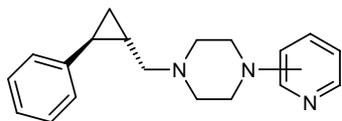
⁹⁶ a) Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; He, X. S.; Wasley, J. W. F.; Hutchinson, W. A.; Woodruff, K. H.; Meade, R.; Hoffman, D. C.; Donovan, H.; Jones-Hertzog, D. K. *J. Med. Chem.* **1997**, 1, 1. – b) Cowart, M.; Latshaw, S. P.; Bhatia, P.; Daanen, J. F.; Rohde, J.; Nelson, S. L.; Patel, M.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Terranova, M. A.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Hollingsworth, P. R.; Martino, B. R.; Lynch, J. J.; Sullivan, J. P.; Hsieh, G. C.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *J. Med. Chem.* **2004**, 15, 3853. – c) Stewart, A. O.; Cowart, M. D.; Moreland, R. B.; Latshaw, S. P.; Matulenko, M. A.; Bhatia, P. A.; Wang, X.; Daanen, J. F.; Nelson, S. L.; erranova, M. A.; Namovic, M. T.; Donnelly-Roberts, D. L.; Miller, L. N.; Nakane, M.; Sullivan, J. P.; Brioni, J. D. *J. Chem. Med.* **2004**, 9, 2348.

⁹⁷ Zechel, C.; Backfisch, G.; Delzer, J.; Geneste, H.; Graef, C.; Hornberger, W.; Kling, A.; Lange, U. E. W.; Lauterbach, A.; Werner, S.; Subkowski, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 2, 165.

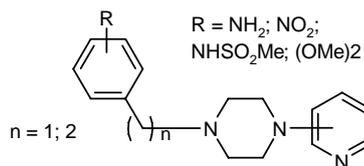
⁹⁸ Dukic, S.; Vujovic, M.; Soskic, V.; Joksimovic, J. *Arzneimittel-Forschung.* **1997**, 47(3), 239.

⁹⁹ Hanano, T.; Adachi, K.; Aoki, Y.; Morimoto, H.; Naka, Y.; Hisadome, M.; Fukada, T.; Sumichika, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 9, 881.

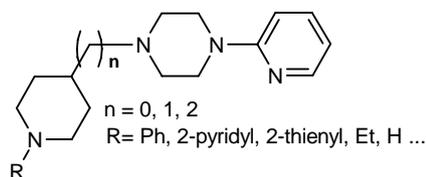
¹⁰⁰ a) Curtet, S.; Soulier, J.-L.; Zahradnik, I.; Giner, M.; Berque-Bestel, I.; Miallet, J.; Lezoualc'h, F.; Donzeau-Gouge, P.; Sicsic, S.; Fischmeister, R.; Langlois, M. *J. Med. Chem.* **2000**, 20, 3761. – b) Dukat, M.; Abel-Rahman, A.A.; Ismaiel, A.M.; Ingher, S.; Teitler, M.; Gyermek, L.; Glennon, R.A. *J. Med. Chem.* **1996**, 20, 4017. – c) Perrone, R.; Berardi, F.; Colabufo, N. A.; Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Tortorella, V.; Leonardi, A.; Poggesi, E.; Testa, R. *J. Med. Chem.* **2001**, 25, 4431. – d) Herold, F.; Krol, M.; Kleps, J.; Nowak, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41(1), 125. – e) Fiorino, F.; Perissutti, E.; Severino, B.; Santagada, V.; Cirillo, D.; Terracciano, S.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Collavoli, E.; Renner, C.; Caliendo, G. *J. Med. Chem.* **2005**, 17, 5495.



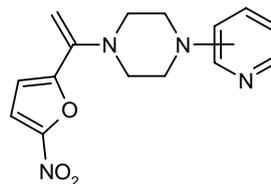
antagoniste des antipsychotiques¹⁰¹



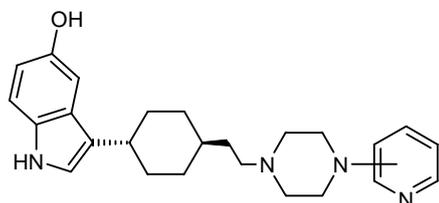
anticonvulsant¹⁰²



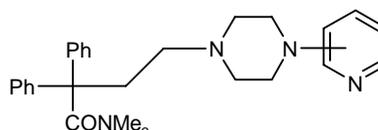
agoniste de la dopamine¹⁰³



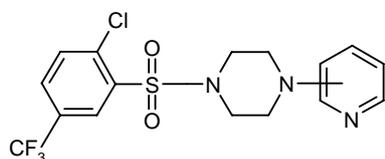
antibiotique¹⁰⁴



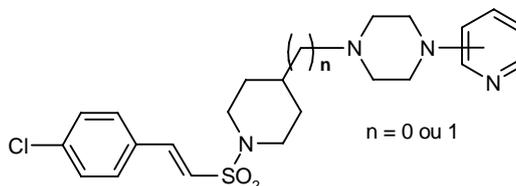
agoniste de la dopamine¹⁰⁵



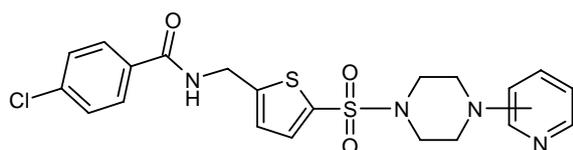
analgésique¹⁰⁶



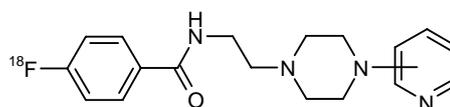
actif contre la leishmania¹⁰⁷



agent anti-coagulant¹⁰⁸



actif sur la protéine kinase¹⁰⁹



actif sur les récepteurs de la sérotonine¹¹⁰

¹⁰¹ Zhang, X.; Hodgetts, K.; Rachwal, S.; Zhao, H.; Wasley, J. W. F.; Craven, K.; Brodbeck, R.; Kieltyka, A.; Hoffman, D.; Bacolod, M. D.; Girard, B.; Tran, J.; Thurkauf, A. *J. Med. Chem.* **2000**, 21, 3923.

¹⁰² Cignarella, G.; Pirisino, G.; Loriga, M.; Dorigotti, L. *Farmaco, Edizione Scientifica* **1977**, 296.

¹⁰³ a) Jaen, J. C.; Caprathe, B. W.; Wise, L. D.; Meltzer, L. T.; Pugsley, t. A.; Heffner, T. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 5, 639. – b) Johnson, S. J.; Kesten, S. R.; Wise, L. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 17, 4746.

¹⁰⁴ a) Khot, V. S.; Patel, M. R.; Shah, M. H. *Bulletin of Haifkine Institute* **1978**, 40. – b) Tangallapally, R. P.; Yendapally, R.; Lee, R. E.; Lenaerts, A. J. M.; Lee, R. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 26, 8261.

¹⁰⁵ Wustrow, D. J.; Ill, W. J. S.; Corbin, A. E.; Davis, M. D.; Georgic, L. M.; Pugsley, T. A.; Whetzel, S. Z.; Heffner, T. G.; Wise. *J. Med. Chem.* **1997**, 2, 250.

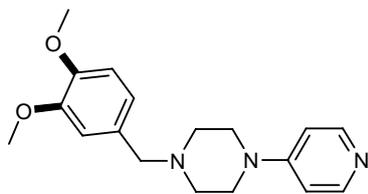
¹⁰⁶ Komoto, T.; Okada, T.; Sato, S.; Nino, T.; Oka, T.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 1314.

¹⁰⁷ Pitzer, K. K.; Werbovetz, K. A.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. *J. Med. Chem.* **1998**, 24, 4885.

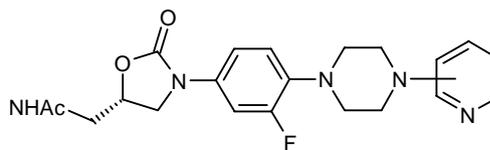
¹⁰⁸ Nishida, H.; Miyazaki, Y.; Kitamura, Y.; Ohashi, M.; Matsusue, T.; Okamoto, A.; Hosaka, Y.; Ohnishi, S.; Mochizuki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 1237.

¹⁰⁹ Rückle, T.; Biamonte, M.; Grippi-Vallotton, T.; Arkininstall, S.; Cambet, Y.; Camps, M.; Chabert, C.; Church, D. J.; Halazy, S.; Jiang, X.; Martinou, I.; Nichols, A.; Sauer, W.; Goteland, J. P. *J. Med. Chem.* **2004**, 27, 6921.

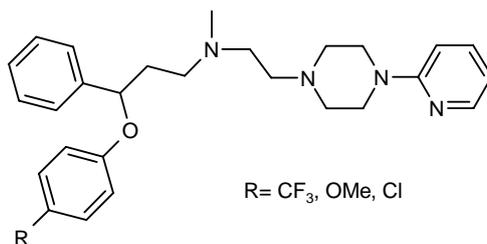
¹¹⁰ Vandecapelle, M.; Dumont, F.; De Vos, F.; Strijckmans, K.; Leysen, D.; Audenaert, K.; Dierckx, R. A.; Slegers, G. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**, 531.



testé sur les vésicules séminales¹¹¹
rôle vasodilatateur¹¹²



antibiotique contre
les staphylococcus aureus¹¹³



Traitement contre l'obésité¹¹⁴

Des études sur les relations conformation-activité ont été réalisées sur les 1-(2-pyridyl)pipérazine-décalinyl-benzamide, ces molécules possédant une activité agoniste de la dopamine. Les auteurs¹¹⁵ ont mesuré la distance entre l'atome d'azote 2 de la pipérazine et le centre du noyau aromatique de la benzamide.

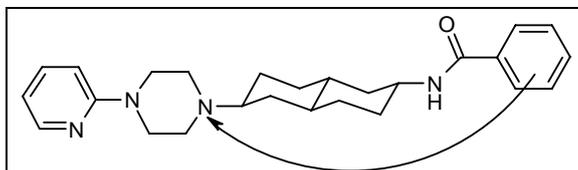


Schéma 69 - Relations conformation-activité des 1-(2-pyridyl)pipérazine-décalinyl-benzamide.

La distance optimum pour le conformère, de cette série, ayant l'activité la plus importante est obtenue quand les deux substituants de la décaline sont en position équatoriale.

Une autre étude sur les relations structure/réactivité des (benzoyl-aminométhyl)thiophène sulfonamide où la partie "est" a été modifiée.¹⁰⁹

¹¹¹ Boissier, J. R.; Ratouis, R.; Dumont, C. *J. Med. Chem.* **1963**, 5, 541.

¹¹² Cignarella, G.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Farmaco Edizione Scientifica* **1979**, 817.

¹¹³ a) Cui, Y.; Dang, Y.; Yang, Y.; Zhang, S.; Ji, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 1, 209. – b) Tucker, J. A.; Allwine, D. A.; Grega, K. C.; Barbachyn, M. R.; Klock, J. L.; Adamski, J. L.; Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Conradi, R. A.; Burton, P. S.; Jensen, R. M. *J. Med. Chem.* **1998**, 19, 3727.

¹¹⁴ Bhandari, K.; Srivastava, S.; Shanker, G.; Nath, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 5, 1739.

¹¹⁵ Wustrow, D. J.; Wise, L. D.; Cody, D. M.; MacKenzie, R. G.; Georgic, L. M.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G. *J. Med. Chem.* **1994**, 24, 4251.

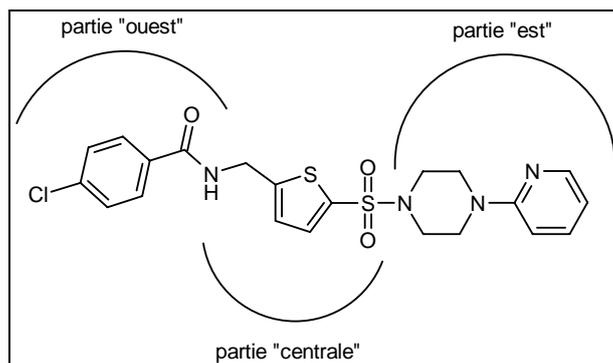


Schéma 70 - Relations structure/réactivité des (benzoyl-aminométhyl)thiophènes sulfonamide.

Les résultats ont montrés que la partie "centrale" et la partie "ouest" de la molécule sont essentielles pour avoir une inhibition de l'activité enzymatique de la protéine kinase. La partie "est" de la molécule peut être plus flexible.

Plus récemment, des équipes ont travaillé sur la "reconnaissance moléculaire" de dérivés (pyridyl)pipéraziniques sur le récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine,¹¹⁶ sur des antagonistes de la bradykinine¹¹⁷ ainsi que comme antagoniste des récepteurs de la somatostatine.¹¹⁸

De plus on trouve le motif (pyridyl)pipérazine dans des composés naturels. Des auteurs¹¹⁹ ont ainsi apporté des modifications chimiques sur le mulundocandine, en incorporant deux unités (pyridyl)pipérazines afin d'améliorer sa solubilité aqueuse.

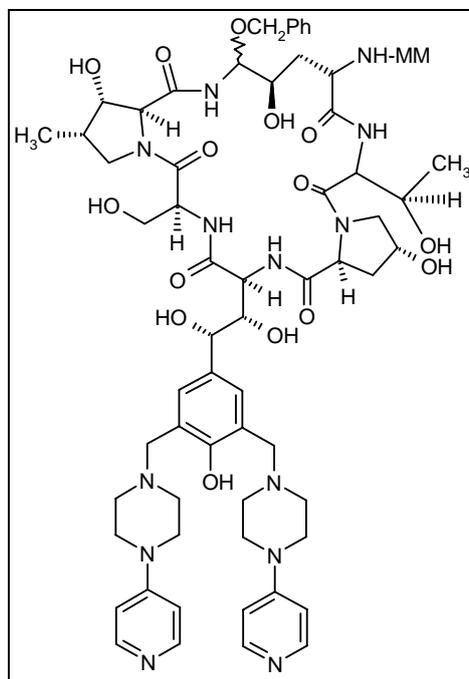


Schéma 71 - Modifications sur le mulundocandine.

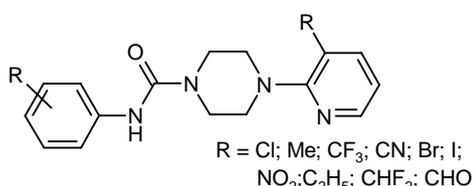
¹¹⁶ Nowak, M.; Kolaczowski, M.; Pawlowski, M.; Bojarski, A. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 1, 205.

¹¹⁷ Kuduk, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 10, 2791.

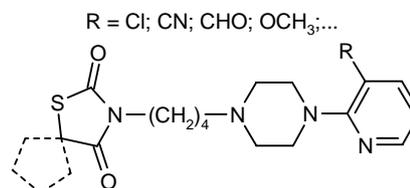
¹¹⁸ Hurth, K.; Enz, A.; Floersheim, P.; Gentsch, C.; Hoyer, D.; Langenegger, D.; Neumann, P.; Pfäffli, P.; Sorg, D.; Swoboda, R.; Vassout, A.; Troxler, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3988.

¹¹⁹ Lal, B.; Gund, V. G.; Bhise, N.; Gangopadhyay, A. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 1751.

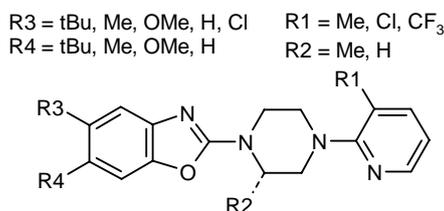
En ce qui concerne la partie pyridinique, l'examen de la structure montre que ce sont surtout des fonctionnalités en position 3 ou 5 du noyau qui ont été apportées. On observe des fonctions induisant de forts effets électroniques (Cl, Br, CF₃, NO₂, CN...) ou complexants (MeO, NHR, Oi-Pr, ...).



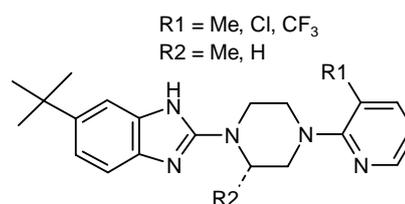
antagoniste des récepteurs de la vanilloïde¹²⁰
agoniste des récepteurs de la dopamine¹²¹



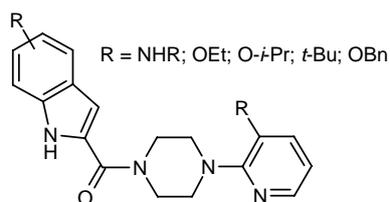
antipsychotique¹²⁰



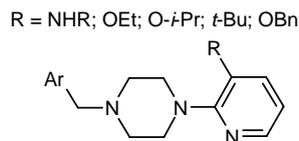
agent antipsychotique¹²⁰



antagoniste d'un récepteur de la capsaïcine¹²²



inhibiteur de la transcriptase reverse du virus HIV-1¹²³



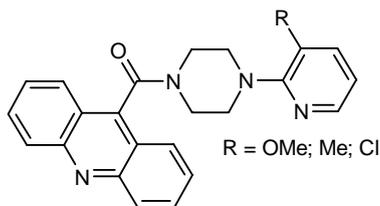
¹²⁰ a) Swanson, D. M.; Dubin, A. E.; Shah, C.; Nasser, N.; Chang, L.; Dax, S. L.; Jetter, M.; Breitenbucher, J. G.; Liu, C.; Mazur, C.; Lord, B.; Gonzales, L.; Hoey, K.; Rizzolio, M.; Bogenstaetter, M.; Codd, E. E.; Lee, D. H.; Zhang, S-P.; Chaplan, S. R.; Carruthers, N. I. *J. Med. Chem.* **2005**, 6, 1857. - b) Sun, Q.; Tafesse, L.; Islam, K.; Zhou, X.; Victory, S. F.; Zhang, C.; Hachicha, M.; Schmid, L. A.; Patel, A.; Rotshteyn, Y.; Valenzano, K. J.; Kyle, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 20, 3611. - c) Ognyanov, V. I.; Balan, C.; Bannon, A. W.; Bo, Y.; Dominguez, C.; Fotsch, C.; Gore, V. K.; Klionsky, L.; Ma, V. V.; Qian, Y-X.; Tamir, R.; Wang, X.; Xi, N.; Xu, S.; Zhu, D.; Gavva, N. R.; Treanor, J. J. S.; Norman, M. H. *J. Med. Chem.* **2006**, 12, 3719.

¹²⁰ New, J. S.; Yevich, J. P.; Temple, D. L.; New, K. B.; Gross, S. M.; Schlemmer, R. F.; Eison, M. S.; Taylor, D. P.; Riblet, L. A. *J. Med. Chem.* **1988**, 3, 618.

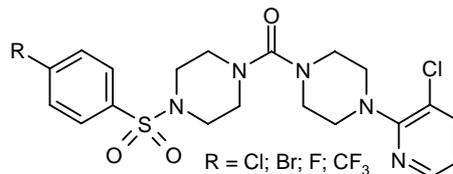
¹²¹ Matulenko, M. A.; Hakeem, A. A.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Terranova, M. A.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 13, 3471.

¹²² Shao, B.; Huang, J.; Sun, Q.; Valenzano, K. J.; Schmid, L.; Nolan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 3, 719.

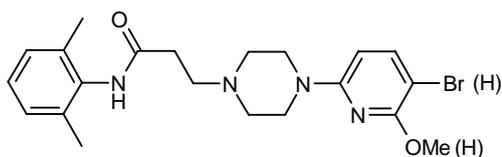
¹²³ a) Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Jonhson, P. D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C. K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.; So, A. G.; Resnick, L.; Tarpley, W. G.; Aristoff, P. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 7, 999. - b) Genin, M. J.; Poel, T. J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Reusser, F.; Adams, W. J.; Olmsted, R. A.; Voorman, R. L.; Thomas, R. C.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **1996**, 26, 5267. - c) Sriram, D.; Bal, T. R.; Yogeewari, P. *Il Farmaco.* **2005**, 377.



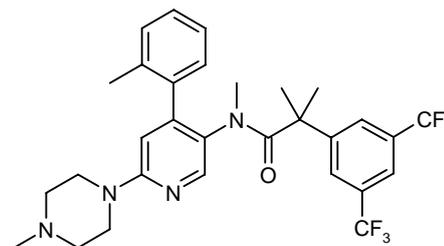
inhibiteurs des tumeurs des cancers
du sein et des reins¹²⁵



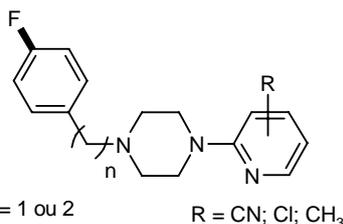
inhibiteur du cholestérol¹²⁴



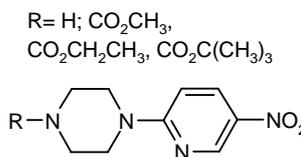
antianaphylactique et antibronchospastique¹²⁶



antagoniste du récepteur de
la neurokinine¹²⁷



antagoniste des récepteurs
de la sérotonine⁹⁴



antibiotique de staphylocoque^{113a}



antagoniste des
récepteurs de l'adrénaline¹²⁸
actif sur la cataracte¹²⁹

Le groupe de Naidu¹³⁰ a synthétisé des analogues de la nocaithiacine en incorporant le motif (pyridyl)pipérazine. Les trois isomères possèdent une excellente activité antibactérienne, spécialement les isomères de position 2 et 3.

L'incorporation de pyridines dihalogénées a permis à Cook et coll.¹³¹ de synthétiser par chimie combinatoire plus de 16000 dérivés des (pyridyl)pipérazines polyazacyclophanes.

¹²⁴ Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Johnson, M. C.; Newcombe, N. J.; Waterson, D.; Wells, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 16, 2213.

¹²⁵ Gerlach, M.; Claus, E.; Baasner, S.; Müller, G.; Polymeropoulos, E.; Schmidt, P.; Günther, E.; Engel, J. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 695.

¹²⁶ Catto, A.; Motta, G.; Tajana, A.; Cazzulani, P.; Nardi, D.; Leonardi, A. *J. Med. Chem.* **1987**, 1, 13.

¹²⁷ a) Hoffmann, T.; Bös, M.; Stadler, H.; Schnider, P.; Hunkeler, W.; Godel, T.; Galley, G.; Ballard, T. M.; Higgins, G. A.; Poli, S. M.; Sleight, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 5, 1362. - b) Hoffmann-Emery, F.; Hilpert, H.; Scalone, M.; Waldmeier, P. *J. Org. Chem.* **2006**, 5, 2000

¹²⁸ Saari, W. S.; Halczenko, W.; King, S. W.; Huff, J. R.; Guare, J. P.; Hunt, C. A.; Randall, W. C.; Anderson, P. S.; Lotti, V. J.; Taylor, D. A.; Clineschmidt, B. V. *J. Med. Chem.* **1983**, 12, 1696.

¹²⁹ Lapalus, P.; Luyckx, J. *Toxicological European Research.* **1979**, 99.

¹³⁰ Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Matiskella, J. D.; Wichtowski, J. A.; Connolly, T. P.; Li, W.; Lam, K. S.; Bronson, J. J.; Pucci, M. J.; Clark, J. M.; Ueda, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 22, 5573.

¹³¹ An, H.; Haly, B. D.; Cook, P. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 17, 2345.

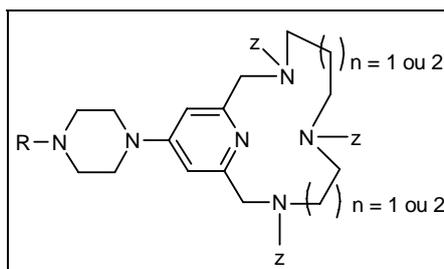


Schéma 72 - (Pyridyl)pipérazines polyazacyclophanes.

Parmi ces composés, de nombreuses molécules possèdent une activité antibactérienne principalement sur *Streptococcus pyogènes* et *Escherichia coli*. D'autres sont des inhibiteurs du virus HIV-1.

La complexation des (pyridyl)pipérazines sur des cibles très variées, comme les récepteurs biologiques ou les neurotransmetteurs entre autre, s'explique aisément par la présence des trois atomes d'azotes présents sur la molécule. La modification de la densité électronique sur la pyridine, ainsi que la modification de la partie pipérazinique apporte la spécificité de leur action.

On observe un exemple de composé portant la pipérazine en position 4 et une fonctionnalité en position 2 de la pyridine. Cette configuration est recherchée pour les activités inhibitrices du sorbitol déshydrogénase¹³² (complexe de zinc).

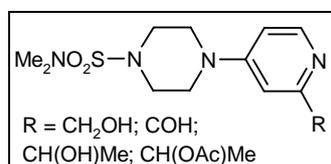


Schéma 73 - Inhibiteur du sorbitol déshydrogénase.

On trouve également des bis-(pyridyl)pipérazines qui portent des groupements nitrés ou aminés présentant des activités anticonvulsantes ou encore utilisés comme transporteur de cations. Hosseini et coll.¹³³ ont utilisé des 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazines pour la préparation de métallamacrocycles à partir de palladium ou d'argent.

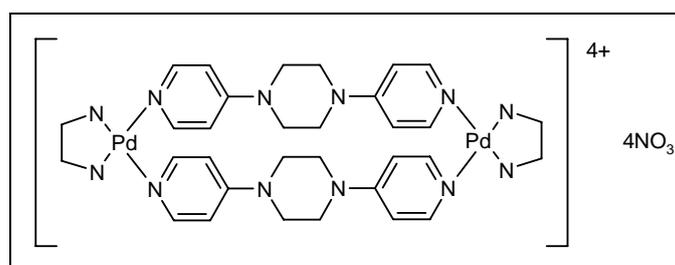


Schéma 74 - Métallamacrocycles à base de bis-(pyridyl)pipérazines.

¹³² Mylari, B. L.; Withbroe, G. J.; Beebe, D. A.; Brackett, N. S.; Conn, E. L.; Coutcher, J. B.; Oates, P. J.; Zembrowski, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 19, 4179.

¹³³ Schneider, R.; Hosseini, M. W.; Planeix, J.-M.; De Cian, A.; Fischer, J. *Chem. Commun.* **1998**, 1625.

On note également quelques exemples de (pyridyl)pipérazines immobilisées sur du polystyrène. On a alors des catalyseurs supportés analogues des 4-DMAP utilisés comme catalyseur d'acylation.¹³⁴

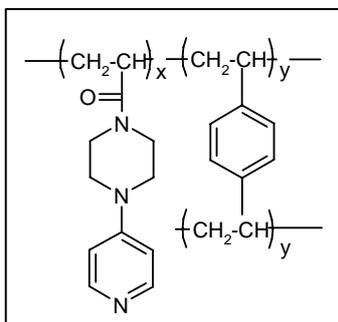


Schéma 75 – Immobilisation de (pyridyl)pipérazines sur du polystyrène.

Par introduction de longues chaînes hydrophobes sur la partie pipérazinique, Simon et coll.¹³⁵ ont obtenu des ionophores neutres pour le transport des protons au travers des membranes des électrodes.

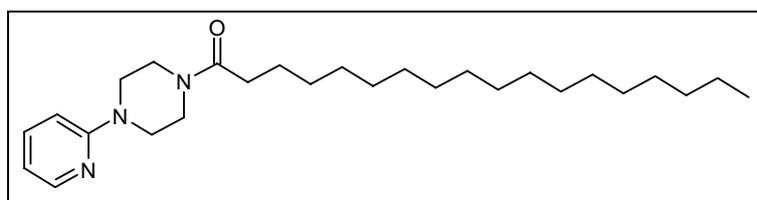


Schéma 76 – Ionophores à base de (pyridyl)pipérazines.

La 1-(2-pyridyl)pipérazine est également très utilisée lors du dosage des isocyanates présents à l'état de trace dans l'atmosphère.¹³⁶ Ces dosages sont essentiellement réalisés par HPLC.¹³⁷

On trouve également des modifications sur la pipérazine, où les protons ont été remplacés par des deutériums en utilisant des catalyseurs au ruthénium.¹³⁸

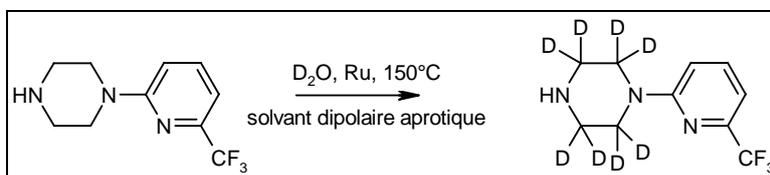


Schéma 77 - Modifications de la partie pipérazinique.

¹³⁴ a) Huang, J. T.; Zheng, S. H.; Zhang, J. Q.; Sun, J. W. *J. App. Pol. Sc.* **2000**, 593. - b) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Li, C. *Org. Lett.* **2002**, 5, 737.

¹³⁵ Oesch, U.; Brzozka, Z.; Xu, A.; Rusterholz, B.; Suter, G.; Pham, H. V.; Welti, D. H.; Ammann, D.; Pretsch, E.; Simon, W. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 2285.

¹³⁶ a) Ellwood, P. A.; Hardy, H. L.; Walker, R. F. *Health Saf. Exec.* **1981**, 85. - b) Goldberg, P. A.; Walker, R. F.; Ellwood, P. A.; Hardy, H. L. *Journal of Chromatography.* **1981**, 93.

¹³⁷ a) Rando, R. J.; Poovey, H. G.; Chang, S. N. *Journal of Liquid Chromatography.* **1993**, 3291. - b) Eickeler, E.; Draegerwerk, A. G.; Luebeck, G. *Journal of Analytical Chemistry.* **1990**, 129. - c) Sadek, P. C.; Carr, P. W.; Bowers, L. W. *Journal of Liquid Chromatography* **1985**, 2369.

¹³⁸ Alexakis, E.; Hickey, M. J.; Jones, J. R.; Kingston, L. P.; Lockley, W. J. S.; Mather, A. N.; Smith, T.; Wilkinson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 25, 4291.

Comme nous venons de le voir, il existe un nombre considérable de (pyridyl)pipérazines fonctionnelles. Toutefois on note une limitation des types de fonctionnalités pouvant être introduites sur la partie pyridinique. En effet les méthodes de synthèses utilisées impliquent la présence de sites électrophiles sur le noyau pyridinique rendant les réactions peu sélectives en cas de présence de plusieurs sites réactifs.

La lithiation des pyridines peut alors apparaître comme une méthode séduisante mais probablement en raison de problèmes liés au grand nombre d'atome complexant de la molécule, on ne trouve qu'un seul exemple d'utilisation de cette réaction par Remuzon et coll.¹³⁹ et comme on peut le voir le rendement est très faible.

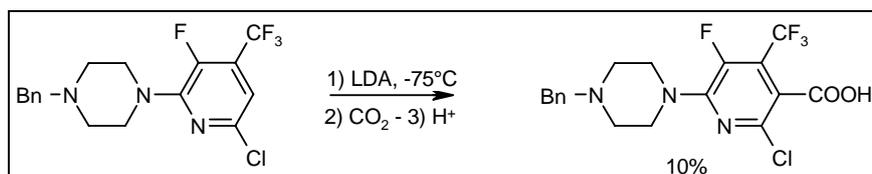


Schéma 78 - Fonctionnalisation directe des (pyridyl)pipérazines.

Nous verrons par la suite comment nous allons tenter de résoudre ce problème de synthèse.

Les structures hétérocycliques polyfonctionnelles sont de plus en plus recherchées dans la chimie organique moderne. Dans certains cas, les applications potentielles de ces composés nécessitent leur accrochage à un support¹⁴⁰ qui permet soit leur récupération soit celle du catalyseur.¹⁴¹ Dans ce contexte général, la fonctionnalisation sélective de structures hétérocycliques préalablement fixées sur support apparaît comme une solution rapide et efficace d'obtention des structures recherchées.

Compte tenu de l'intérêt grandissant pour les réactions sur support solide, nous nous sommes demandés si cette méthode originale de fonctionnalisation pouvait être utilisée, pour métalliser avec la superbase *n*-BuLi-LiDMAE, les (pyridyl)pipérazines supportées. Cette question apparemment simple posait un certain nombre de problèmes majeurs de réactivité tels que la compatibilité du support et notamment la stabilité des points d'ancrage dans nos milieux, la possibilité de former des agrégats en phase solide et/ou hétérogène, la possibilité de libérer si besoin en était l'hétérocycle après fonctionnalisation.

¹³⁹ Remuzon, P.; Bouzard, D.; Jacquet, J. P. *Heterocycles* **1993**, 36, 431.

¹⁴⁰ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 8, 2415.

¹⁴¹ a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217. - b) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401.

V. Synthèses sur phase solide.

V.1) Introduction.

L'utilisation de polymères fonctionnels en chimie organique connaît actuellement un développement très important. D'une part parce que les polyméristes sont parvenus à une très bonne connaissance de la structure des polymères, et d'autre part parce que les chimistes organiciens se sont rendu compte qu'il était possible d'utiliser les groupes fonctionnels présents sur ces polymères pour obtenir des réactions analogues à celles de la chimie en solution.

La chimie sur support solide s'est développée grâce à la préparation des polypeptides et des acides désoxyribonucléiques.¹⁴² Il faut rappeler que s'est la synthèse totale de l'insuline, au moyen d'un support constitué de billes de polystyrène, qui a valu à Robert B. Merrifield le prix Nobel en 1984. Le principe en est simple, il consiste à fixer sur un polymère un acide aminé par sa fonction carboxylique N-protégé. Une séquence répétitive de N-déprotection et de réactions de couplage avec un autre acide aminé permet de construire pas à pas la chaîne peptidique. Le polypeptide sera décroché du support par une hydrolyse finale.

Le passage de la synthèse des macromolécules à des molécules de plus petites tailles s'est par la suite développé. Ce procédé a permis d'obtenir une grande diversité de molécules précieuses pour les industries agrochimiques, cosmétologiques, pharmacologiques¹⁴³ ...

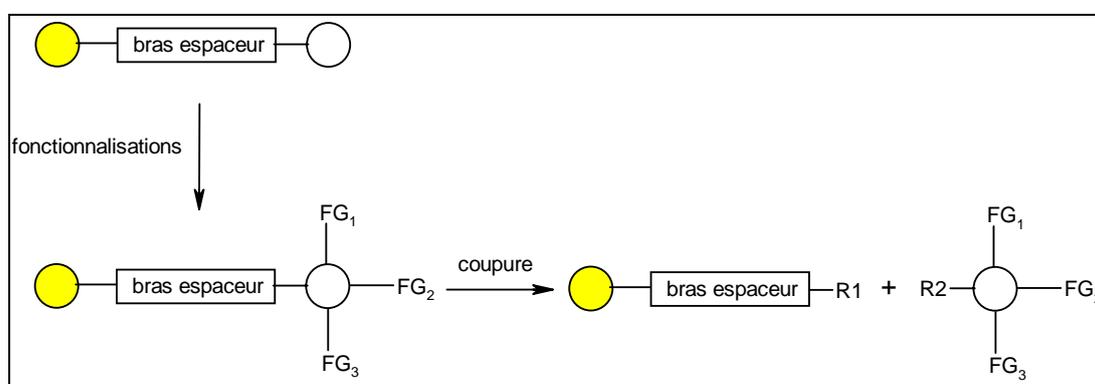


Schéma 79 – Stratégie lors d'une synthèse sur support solide.

Alors que les chimistes organiciens ont souvent cherché à solubiliser les molécules pour faciliter leur réaction, il peut apparaître maintenant paradoxal de vouloir insolubiliser un des constituants de la réaction.

L'immobilisation de molécules sur un support confère de nombreux avantages.

¹⁴² a) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149. – b) Letsinger, R. L.; Mahadevan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3526.

¹⁴³ a) Lorschach, B. A.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1549. – b) Sammelson, R. E.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 137.

- ◆ Un des plus évidents, est la facilité de séparation des espèces en solution du polymère par une simple filtration.
- ◆ Les réactifs ne sont plus tributaires du solvant, le choix de celui-ci est guidé par le gonflement de la résine.
- ◆ Les espèces réactives étant fixées, on va favoriser les réactions intramoléculaires telles que les cyclisations sans avoir à diluer les milieux réactionnels comme c'est le cas en solution.
- ◆ En fin de réaction, il est possible de régénérer la résine initiale. Ceci est très important lors de l'utilisation de réactifs onéreux comme, par exemple, des auxiliaires chiraux et des complexes de métaux de transition, mais également lors de l'utilisation de molécules toxiques ou malodorantes.

Toutefois quelques inconvénients liés à la nature même des polymères peuvent limiter leur utilisation.

- ◆ Les réactions en solution ne sont pas toujours transposables aux réactions sur support.
- ◆ Les vitesses de réaction sont plus lentes.
- ◆ En raison de la diffusion à l'intérieur de la matrice polymère, l'accessibilité des sites aux réactifs n'est pas équivalente.
- ◆ Les quantités de réactifs à engager sont souvent plus importantes qu'en phase homogène.
- ◆ Le choix du solvant est imposé par le polymère pour son gonflement ce qui exclue les réactions dans des solvants apolaires ou protiques.

Cependant, certains inconvénients ont été résolus. Le choix du solvant "gonflant" est souvent limité. Des progrès ont été obtenus en modifiant la résine, on peut incorporer des monomères possédant des fonctions oxygénées, ce qui les rend compatibles avec un plus grand nombre de solvant. Les séquences de modifications chimiques sont incomplètes dû à la morphologie de la résine. Cependant, on dispose d'un ensemble de réactifs et de conditions opératoires qui permettent de réaliser des synthèses sur support solide pratiquement quantitatives. Une autre alternative est d'utiliser des résines solubles.¹⁴⁴

Le support a une importance considérable pour le succès d'une synthèse en phase solide. Le polymère doit satisfaire à un certain nombre de conditions :

- ◆ être insoluble dans le milieu réactionnel.
- ◆ être inerte chimiquement vis à vis des réactifs de la synthèse.
- ◆ être thermiquement et mécaniquement stable.

¹⁴⁴ Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489.

- ◆ permettre une bonne diffusion des réactifs dans la matrice (taux de réticulation pas trop élevé.
- ◆ avoir une teneur acceptable en groupes fonctionnels.
- ◆ être facilement régénéré en fin de synthèse.

V.2) Les supports.

La synthèse chimique sur support solide peut prendre différents aspects. On peut, dans un premier temps, les diviser en deux parties ; une première où les réactifs sont imprégnés sur le support, et une deuxième où les réactifs sont fixés.

Dans la première catégorie, les réactifs sont immobilisés par des interactions chimiques sur les matériaux, ceux-ci sont généralement des supports minéraux tel que les alumines, les silices, les argiles ... La récupération des produits est obtenue par une simple filtration du support.

Dans la deuxième catégorie, le substrat est lié au support par une liaison covalente. La récupération du substrat se fait par la rupture d'une liaison σ entre le produit et le support puis par une filtration. Le support est généralement un polymère organique ou un gel de silice. Il est également possible de réaliser ces opérations sur des supports minéraux, mais le faible taux de fonctionnalisation limite leur usage en synthèse organique.

Les nanoparticules métalliques peuvent également être associées à des composés organiques. Le greffage de nanoparticules par des molécules organiques peut permettre de conférer aux particules des propriétés superficielles spécifiques (adsorption, polarisation, biocompatibilité,...). L'interaction entre les ligands organiques et la surface des nanoparticules inorganiques ouvre la voie au développement de nouveaux matériaux. Dans ces domaines, la partie métallique de ces nanohybrides est généralement constituée d'or¹⁴⁵ ou d'argent.¹⁴⁶

D'autres supports, plus marginaux, peuvent aussi être utilisés. Notamment, la cellulose, les billes de verre de porosité contrôlée, les fullerènes, ...

Plus récemment sont apparues les lanternes,¹⁴⁷ et les plugs. Ils possèdent une structure interne polymérique rigide sur laquelle est greffée une phase mobile. Ce sont des cylindres de taille comprise entre 5 et 17 mm et un diamètre compris entre 5 et 6 mm. Cette nouvelle technologie mène à des avantages fondamentaux significatifs par rapport aux résines. Les deux principaux sont des techniques de lavage simplifiées et aucune filtration n'est nécessaire.

Les liquides ioniques sont également utilisés comme matrice lors de réactions sur support solide.¹⁴⁸

Nous nous attacherons particulièrement dans la suite du manuscrit au support organique.

¹⁴⁵ Grabar, K. C.; Deutsch, J. E.; Natan, M. J. *J. Polym. Prepr.* **1995**, 69.

¹⁴⁶ Broderick, J. B.; Natan, M. J.; O'Halloran, T. V.; Van Duyne, R.P. *Biochemistry* **1993**, 32, 13771.

¹⁴⁷ Hodges, J. C.; Hari Krishnan, L.S.; Ault-Justus, S. *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 80.

¹⁴⁸ a) Fraga-Dubreuil, J.; Bazureau, J.- P. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 6097. – b) Debdab, M.; Mongin, F.; Bazureau, J.- P. *Synthesis* **2006**, 4046.

Les polymères se présentent sous la forme de microbilles de granulométrie variable. Ce sont principalement des résines polystyrènes, polyméthacrylates, polyacrylamides ou encore polyamides. Les plus répandues sont les résines polystyrènes, qui sont obtenues par polymérisation du motif styrène.

On répartit les résines selon leurs porosités, microporeuses, macroporeuses et macroéliculées. Les premières sont obtenues par polymérisation ou copolymérisation sans solvant. Le taux de réticulation est compris entre 2% et 10%, en dessous les propriétés mécaniques sont mauvaises, au-dessus on observe une mauvaise diffusion des réactifs.

Les deuxièmes sont obtenues par polymérisation ou copolymérisation en présence d'un solvant porogène. Ces résines perdent leur qualité de haute porosité par séchage. Le taux de réticulation est environ de 20%. La résine présente un réseau lâche qui gonfle très fortement dans les hydrocarbures. Les groupes fonctionnels fixés sont tous accessibles au réactif en solution, mais la diffusion est ralentie par la nature gel du polymère.

Enfin, pour les dernières, le polymère est obtenu par précipitation dans le solvant qui dissout les monomères. Le taux de réticulation est supérieur à 50%, le polymère présente une structure compacte avec des pores de grand diamètre. La diffusion du soluté ainsi que l'accessibilité des sites réactionnels sont satisfaisantes.

On peut copolymériser les résines polystyrène avec de nombreux monomères (polyéthylène glycol, divinylbenzène, éthylstyrène...). On peut les réticuler avec des molécules polyfonctionnelles (bis-(vinylbenzyl)oligoéthylèneglycole, N,N'-acryloyléthylenediamine, N,N-diméthylacrylamide, 1,4-bis-(vinylphénoxy)butane, ...). Et, enfin on peut les fonctionnaliser directement à partir de monomère adéquat.

Si au début, le choix du polymère c'est porté sur le polystyrène, on trouve depuis une trentaine d'année plusieurs autres supports. A l'heure actuelle, il existe plusieurs dizaines de résines commerciales.

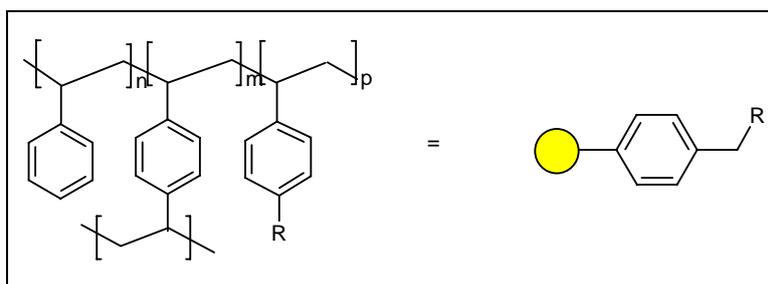


Schéma 80 - Résine polystyrène.

Les résines dites de Merrifield, sont constituées par des billes de polystyrène fonctionnalisés par du p-chlorométhylstyrène à raison de 1 à 10% et le taux de réticulation, obtenu par addition de divinylbenzène, peut varier de 1 à 20 %.

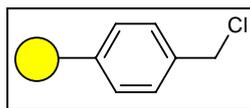


Schéma 81 – Résine de Merrifield.

Enfin, la littérature relate de plus en plus l'utilisation des polymères solubles.¹⁴⁹ Ce sont des polymères non réticulés, généralement de faible poids moléculaire. Ils cumulent les avantages de la synthèse en solution et ceux de la synthèse en phase solide. Dans un premier temps, le polymère est solubilisé dans un solvant aprotique et non aliphatique puis mis en réaction avec les différents réactifs, à la fin de la suite réactionnelle le polymère est précipité par addition d'un solvant protique, l'excès des réactifs et des sous-produits sont éliminés par filtration. Il est possible de réaliser les mêmes réactions que sur les polymères insolubles y compris les réactions de lithiation.¹⁵⁰

V.3) Les bras espaceurs.

Le bras espaceur ou "linker", est l'élément qui assure le lien entre le support et le substrat. Il doit être facilement accessible et, si possible bon marché, le linker doit permettre de réaliser le greffage du composé de départ avec un rendement élevé. Il doit également présenter une très bonne stabilité chimique durant toute la séquence réactionnelle.

Les systèmes les plus employés restent basés sur des enchaînements de type benzyloxy (Wang, Sasrin) ou trityl, mais il est apparu plus récemment de nouveaux linkers mettant en jeu des motifs dihydropyrane, diol, chlorosilane... La nature du bras espaceur, peut être un simple groupe protecteur ou la source d'une nouvelle fonctionnalité. Différents bras espaceurs ainsi que leur décrochage ont été décrits par Bradley et coll.¹⁵¹ dans une revue récente.

La libération de la molécule cible du polymère devra être réalisée dans des conditions douces et produire un minimum d'impuretés.

On peut diviser ces agents de coupure en deux catégories, une première dite "traceless"¹⁵² dans laquelle la molécule obtenue après libération ne présente plus aucune trace ou mémoire du point d'ancrage sur lequel elle était fixée. Une deuxième dite "multidirectionnelle" fonctionnalise la molécule au point d'ancrage. Ce type de décrochage offre l'avantage principal d'introduire une source supplémentaire de diversité lors de l'étape de coupure.

A titre d'exemple, on peut citer le cas des amides attachés à la résine qui libèrent une pyridine sous l'effet de l'acide trifluoroacétique (TFA), alors que le traitement de la même résine dans des conditions réductrices génère l'amine correspondante.¹⁵³

¹⁴⁹ a) Leznoff, C. C. *ACC. Chem. Res.* **1978**, 11, 327. - b) Toy, P. H.; Janda, K. D. *ACC. Chem. Res.* **2000**, 33, 546. - c) Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275.

¹⁵⁰ Yus, M.; Gomez, C.; Candela, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3977.

¹⁵¹ Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091.

¹⁵² Blaney, P.; Grigg, R.; Sridharan, V. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2607.

¹⁵³ Chen, C.; Munoz, B. *tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3491.

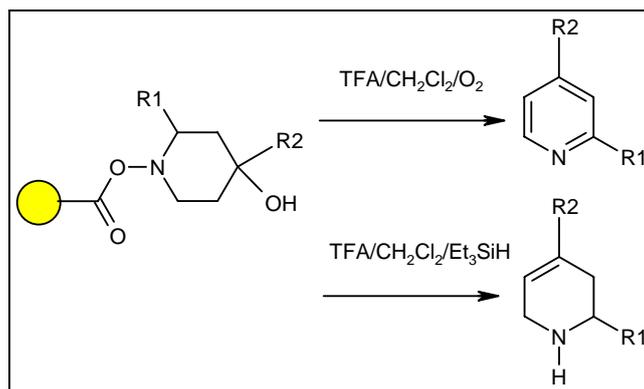


Schéma 82 - Différentes coupures.

Cette diversité de fonctionnalisation obtenue lors de la libération de la molécule a été utilisée à de nombreuses reprises.¹⁵⁴

Une approche différente, mais également très efficace, est basée sur la mise en oeuvre de réactions de cyclisation. La création d'une nouvelle liaison par voie intramoléculaire s'accompagne alors de la libération du produit. Ce type de coupure a trouvé de nombreuses applications, principalement lors de la préparation d'hétérocycles par formation d'une liaison carbone-hétéroatome.¹⁵⁵

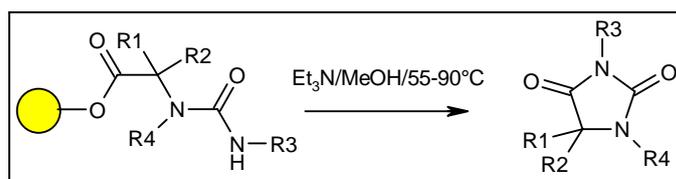


Schéma 83 - Coupure par cyclisation.

Plus récemment, la réaction de métathèse a été utilisée avec succès pour accéder à des composés cycliques par création d'une liaison carbone-carbone.¹⁵⁶

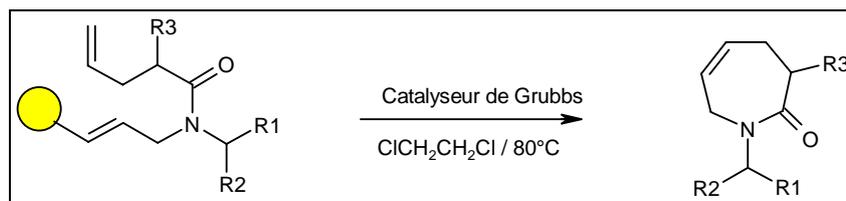


Schéma 84 - Coupure par métathèse.

En marge des développements précédents on trouve également des procédés nécessitant une activation régiosélective du bras espaceur. Elles font appel, soit à des micro-organismes (enzymes), soit à des procédés photo- ou électrochimiques.

L'utilisation d'enzymes en tant que réactifs de coupure est particulièrement étudiée à l'interface chimie-biologie, afin d'accéder à des peptides, glycopeptides ou sucres. Initié en 1992 par

¹⁵⁴ a) May, P. J.; Bradley, M.; Harrowven, D. C.; Pallin, D.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1627. - b) Stramiello, L.S.; Estep, K.G.; Neipp, E.; Adam, D.; Allen, M.P.; Robinson, S.; Roskamp, E.J.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5300. - c) Yan, B.; Nguyen, N.; Liu, L.; Holland, G.; Raju, B.; *J. Comm. Chem.* **2000**, 2, 66. - d) Ley, S.V.; Mynett, D.M.; Koot, W.-J.; *Synlett.* **1995**, 1017.

¹⁵⁵ Dressman, B. A.; Spangle, L. A.; Kaldor, S. W.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 937.

¹⁵⁶ Piscopio, A.D.; Miller, J.F.; Koch, K.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2667.

Elmore¹⁵⁷, le processus de dégreffage s'effectue par l'intermédiaire d'une reconnaissance spécifique du bras espaceur de type enzyme-substrat. L'utilisation de l' α -chymotrypsine a été pour la première fois mise à profit pour la synthèse d'une glycoprotéine.¹⁵⁸ L'utilisation d'une exo-enzyme, la pénicilline amidase a été décrite plus récemment.¹⁵⁹

Le concept de dégreffage photolytique est basé sur l'excitation de groupements nitro- ou céto-aromatiques photosensibles, les développements réalisés par Holmes¹⁶⁰ en synthèse peptidique supportée représentent une avancée très significative dans l'amélioration des conditions de coupure (sélectivité, durée d'irradiation).

Issues de ces recherches, les résines photosensibles actuellement privilégiées présentent une excellente stabilité chimique.¹⁶¹

Plus récemment, le concept de linker électrochimiquement labile a conduit au développement d'une nouvelle approche basée sur des matrices conductrices de type polythiophènes 3-fonctionnalisés.¹⁶² L'originalité de la méthode réside dans l'utilisation d'électrons comme agents de coupure.

Parmi les stratégies développées spécifiquement pour la synthèse supportée, deux méthodes de coupures supplémentaires peuvent encore être relatées.

La première procède en deux étapes. Dans ce cas, l'étape de dégreffage ne peut avoir lieu qu'après une étape préliminaire d'activation. Ceci permet d'avoir un linker stable vis-à-vis d'un grand éventail de conditions réactionnelles, incluant celles du dégreffage. Ce principe, décrit pour la première fois par Kenner, en 1971, dans le domaine de la chimie des peptides¹⁶³, était basé à l'origine sur la réactivité du groupe sulfonimide. Depuis, ce concept a été employé avec succès par plusieurs autres groupes, en particulier pour la synthèse de pyrimidines.¹⁶⁴ Cette stratégie offre une grande flexibilité, puisque cette étape peut être programmée à n'importe quel stade de la synthèse, à condition que les produits soient stables vis-à-vis des conditions d'activation et de libération, ce qui augmente considérablement la taille et la diversité des chimiothèques.

La deuxième stratégie consiste à placer deux sites de coupures, séparés par un bras espaceur, entre le polymère et le substrat¹⁶⁵. Cette manœuvre permet le décrochage systématique de la totalité du substrat fixée sur le polymère. D'autre part, ce procédé permet d'augmenter le nombre et la diversité des produits attendus.

¹⁵⁷ Elmore, D.T.; Guthrie, D.J.S.; Wallace, A.D.; Bates, S.R.E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1033.

¹⁵⁸ Schuster, M.; Wang, P.; Paulson, J.C.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1135.

¹⁵⁹ Böhm, G.; Dowden, J.; Rice, D.C.; Burgess, L.; Pilard, J.-F.; Guilbert, B.; Haxton, A.; Hunter, R.H.; Turner, N.J.; Flitsch, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3819.

¹⁶⁰ Holmes, C.P.; Jones, D.G. *J. Org. Chem.* **1995**, 40, 2318.

¹⁶¹ McKeown, S.C.; Watson, S.P.; Carr, R.A.E.; Marshall, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2407.

¹⁶² Marchand, G.; Pilard, J.F.; Simonet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 883.

¹⁶³ Kenner, G.W.; Mc Dermott, J.R.; Sheppard, R.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636.

¹⁶⁴ Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, Villalgordo J.-M. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80, 65.

¹⁶⁵ Congreve, M. S.; Ley, S. V.; Scicinski, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1769.

V.4) Supports à base de pyridine.

Les supports possédant un cycle pyridinique sont souvent utilisés comme ligand,¹⁶⁶ lorsqu'ils sont neutres, comme réactif d'halogénéation¹⁶⁷ par fixation de l'halogène, comme catalyseur acido-basique,¹⁶⁸ ou encore comme réactifs d'oxydations¹⁶⁹ ou de réductions.¹⁷⁰

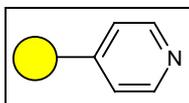


Schéma 85 - Résine pyridinique.

V.5) Synthèse d'hétérocycles azotés.

A de nombreuses reprises, la littérature décrit l'utilisation de résine comportant un cycle de la pyridine comme résine échangeuse d'ion, comme ligand pour les métaux, comme catalyseur...

Plusieurs stratégies sont développées pour synthétiser des hétérocycles sur phase solide la plupart sont décrites dans la revue de Krchnak et Holladay.¹⁷¹

A partir de résine fonctionnalisée par un carbamate, il est possible, suivant le mode de décrochage d'obtenir soit des pyridines soit des amines cycliques.¹⁷²

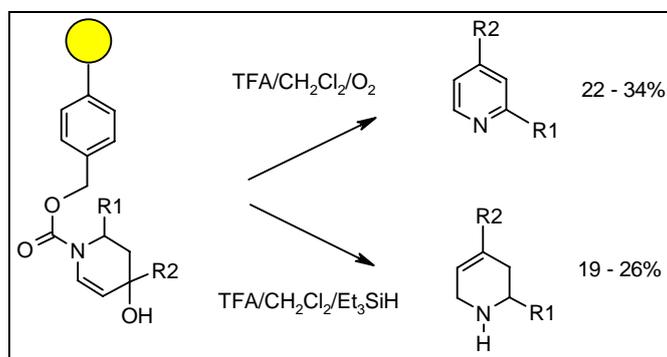


Schéma 86 - Différentes coupures.

Dans sa revue,¹⁷³ Henry décrit la formation de pyridines tri,¹⁷⁴ tétra et penta^{175, 176} substituées sur phase solide.

¹⁶⁶ Chauvin, Y.; Commereuc, D.; Dawans, F. *Progress in Polymer Science*. **1977**, 5, 114.

¹⁶⁷ a) Frechet, J. M.; Farrall, M. J.; Nuyen, L. J. *Macromol. Sci. Chem*. **1977**, 507. - b) Johar, Y. J.; Zupan, M.; Sket, B. *J. Chem. Soc. Perkin 1*. **1982**, 2059.

¹⁶⁸ Delmas, M.; Gaset, A. *Tetrahedron Lett*. **1981**, 22, 723.

¹⁶⁹ Frechet, J. M.; Warock, J.; Farrall, M. J. *J. Org. Chem*. **1978**, 43, 2618.

¹⁷⁰ Menger, F. M.; Shinozaki, H.; Lee, H. C. *J. Org. Chem*. **1980**, 45, 2724.

¹⁷¹ Krchnak, V.; Holladay, M. W. *Chem. Rev*. **2002**, 102, 61.

¹⁷² Chen, C.; Munoz, B. *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 3401.

¹⁷³ Henry, G. D. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 6043.

¹⁷⁴ Grosche, P.; Hölzel, A.; Walk, T. B.; Trautwein, A. W.; Jung, G. *Synthesis* **1999**, 11, 1961.

¹⁷⁵ Marzinzik, A. L.; Felder, E. R. *J. Org. Chem*. **1998**, 63, 723.

¹⁷⁶ Tadesse, S.; Bhandari, A.; Gallop, M. A. *J. Comb. Chem*. **1999**, 1, 184.

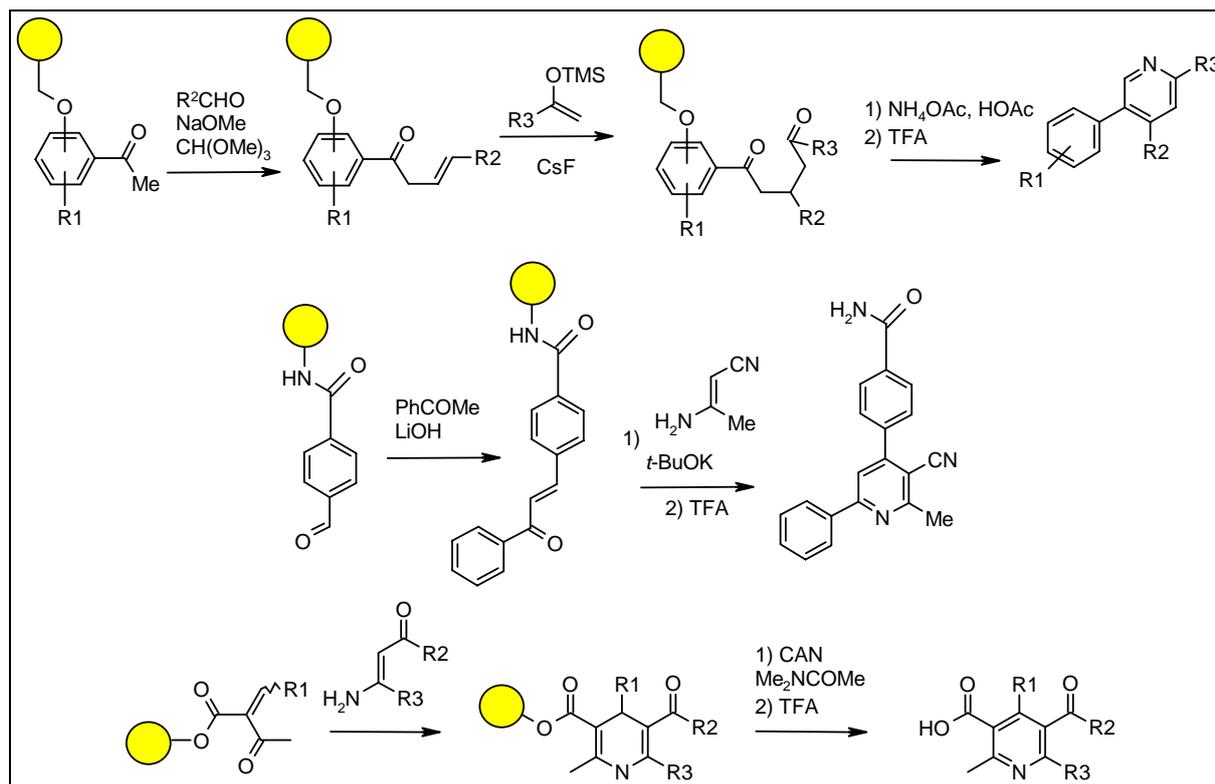


Schéma 87 - Formation des pyridines substituées sur phase solide.

V.6) Les lithiations sur phase solide.

Les composés organométalliques sont largement utilisés lors des réactions sur support solide. Les plus usités sont les organolithiens et les organomagnésiens.¹⁷⁷ Les composés organométalliques sont utilisés sur les supports uniquement comme intermédiaires synthétiques.

On peut répertorier les réactions de lithiation dans deux groupes distincts, celui dont la lithiation est effectuée sur le polymère pour aménager un site réactionnel,¹⁷⁸ généralement le bras espaceur, et celui dont la lithiation est réalisée sur le substrat.

Les premiers travaux font part d'un échange brome/lithium sur une résine possédant un brome sur un noyau benzénique, par addition du butyllithium dans du toluène, puis piégeage par un électrophile approprié. Une variété importante de fonctions (acide, thiol, acide boronique, aldéhyde, alcool, ...) ont ainsi été introduites sur la résine.¹⁷⁹

¹⁷⁷ Reginato, G.; Taddei, M. *Il Farmaco* **2002**, 57, 373.

¹⁷⁸ Yus, M.; Gomez, C.; Candela, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1909.

¹⁷⁹ a) Farrall, M. J.; Frechet, J. M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3877. - b) Weinshenker, N. M.; Crosby, G.A.; Wong, J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1966.

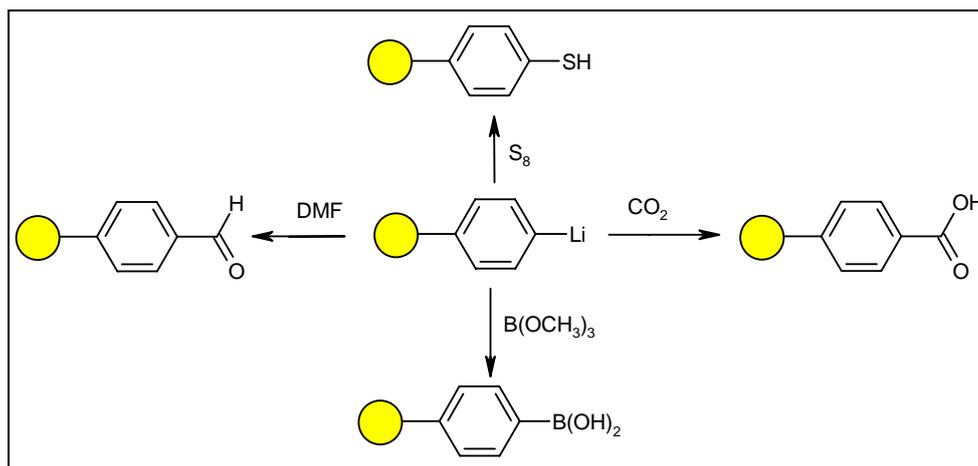


Schéma 88 - Fonctionnalisation par lithiation sur phase solide.

La lithiation d'un dérivé supporté est cependant possible à condition que le site à déprotonner soit plus acide que les protons du polystyrène.

Par exemple, la lithiation directe en α du furanne et du thiophène a été transposée sur une résine polystyrène par Ganesan.¹⁸⁰

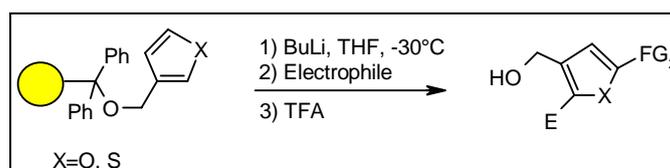


Schéma 89 - Lithiation du furanne et du thiophène.

Quelques exemples de lithiation d'hétérocycles azotés ont été rapportés dans la littérature par Bergtrup et coll. avec l'imidazole.¹⁸¹

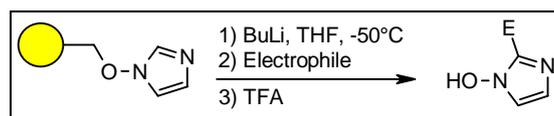


Schéma 90 - Lithiation de l'imidazole.

Toutes ces réactions portent sur des hétérocycles de type π -excèsifs peu sensibles aux additions nucléophiles par les alkyllithiums. Les hétérocycles déficitaires en électrons ont été beaucoup moins étudiés, probablement en raison d'un manque de méthodologies sélectives pour fixer et libérer les unités sensibles comme les pyridines. Nous décrivons par la suite les exemples les plus pertinents.

La formation d'isoquinolines¹⁸² diversement substituées sur la position C1 a été réalisée avec succès sur une résine polystyrène. L'utilisation d'un excès de LDA,¹⁸³ très peu nucléophile de part son encombrement stérique et suffisamment basique pour conduire aux composés fonctionnels, a permis d'obtenir de très bons rendements après coupure.

¹⁸⁰ Li, Z.; Ganesan, A. *Synlett*. **1998**, 405.

¹⁸¹ Havez, S.; Bergtrup, M.; Vedso, P.; Andersen, K.; Ruhland, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7418.

¹⁸² Lorsbach, B. A.; Bagdanoff, J. T.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2244.

¹⁸³ Lorsbach, B. A.; Miller, R. B.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8716.

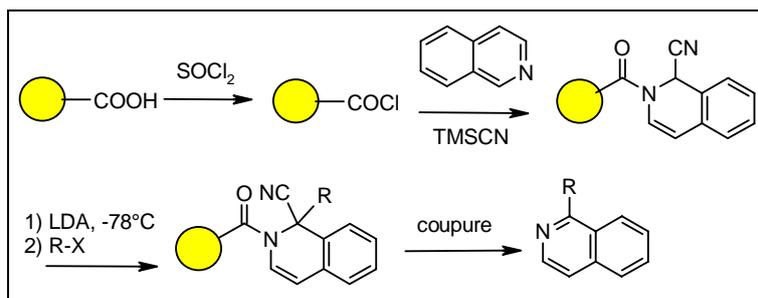


Schéma 91 - Fonctionnalisation d'isoquinoline.

L'utilisation de base très forte comme le *t*-BuLi a également été utilisé sur des polymères, notamment pour obtenir après décrochage des composés éther-aminés.¹⁸⁴

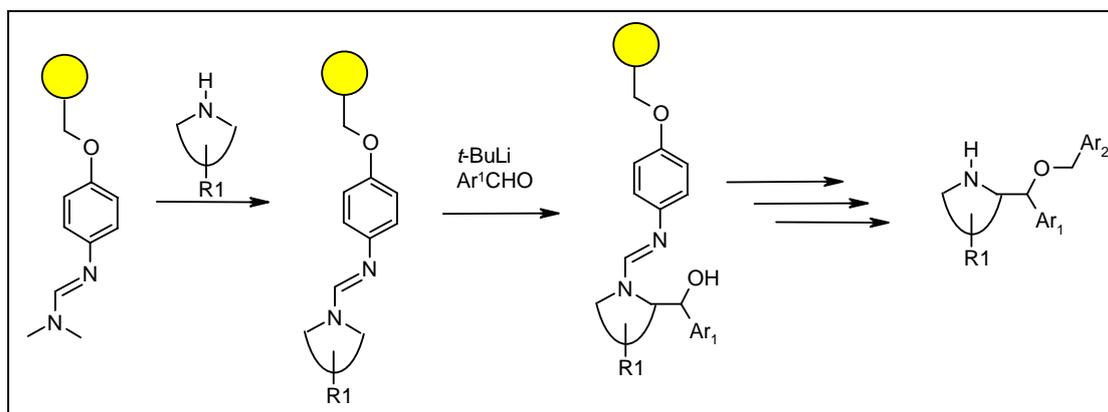


Schéma 92 - Obtention de composés éther-aminés.

Le *n*-BuLi, a été utilisé sur des résines pour obtenir après coupure des éthyléniques trisubstitués.¹⁸⁵

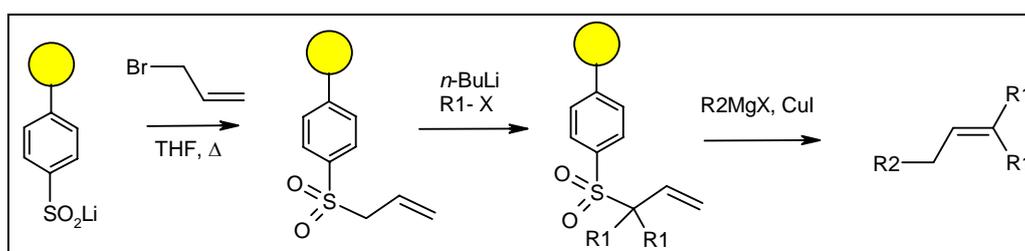


Schéma 93 - Formation d'éthyléniques trisubstitués.

Plus récemment, le laboratoire a développé des lithiations de pyridines sur phase solide en utilisant diverses bases.¹⁸⁶ Les auteurs ont greffés la 2-chloro-5-bromopyridine sur un bras espaceur "traceless" à base de silicium. La 2-chloro-5-bromopyridine présente de nombreux sites réactifs comme des échanges halogène/métal, des ortholithiations, des couplages organométalliques ou encore des réactions S_NAr .

¹⁸⁴ Furth, P. S.; Reitman, M. S.; Gentles, R.; Cook, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6643.

¹⁸⁵ Halm, C.; Evrats, J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7709.

¹⁸⁶ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 879.

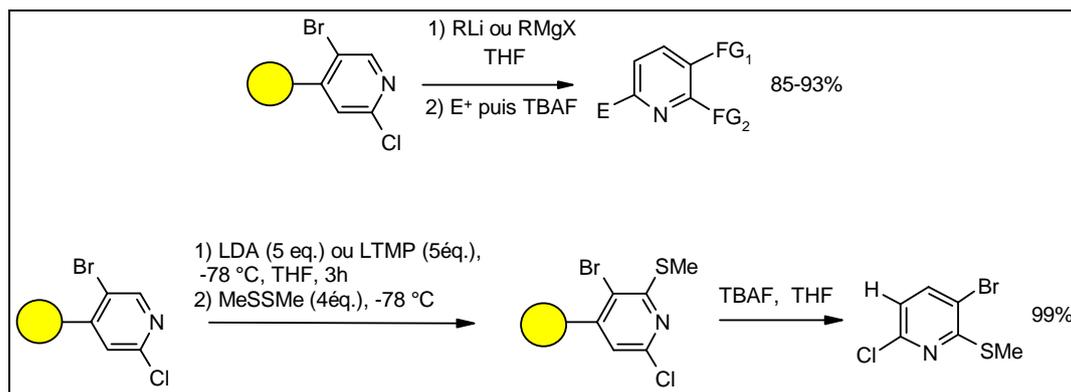


Schéma 94 - Fonctionnalisation de la pyridine sur phase solide.

Après décrochage, les auteurs obtiennent des molécules hautement fonctionnalisées.

Des dithianes ont été traités par du BuLi afin d'introduire des chaînes alkyles, ce qui donnera après coupure des cétones.¹⁸⁷

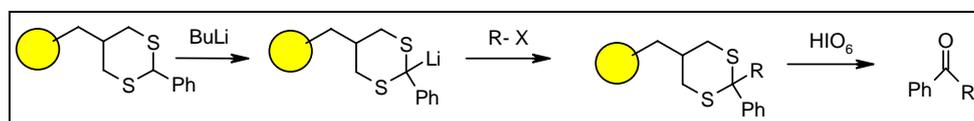


Schéma 95 - Formation de cétones sur phase solide.

V.7) L'utilisation des superbases sur phase solide.

Il existe peu d'utilisation des superbases sur les polymères. Celles ci sont utilisées pour fonctionnaliser le support.

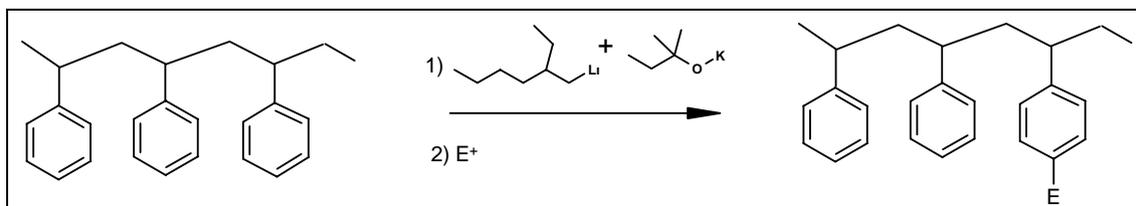


Schéma 96 - Utilisation des superbases sur les polymères.

Fréchet et coll.¹⁸⁸ sont parvenus à introduire plusieurs électrophiles refunctionalisables sur du polystyrène avec un excellent taux de fonctionnalisation.

V.8) Les (pyridyl)pipérazines sur phase solide.

Sur une résine chlorotrylée, Zechel et coll.¹⁸⁹ ont synthétisés des dérivés des (pyridyl)pipérazines, potentielles antagonistes du récepteur $\alpha_v\beta_3$. Les auteurs ont ainsi pu faire varier la partie (pyridyl)pipérazines ainsi que la longueur de la chaîne carboné.

¹⁸⁷ Bertini, V.; Lucchesini, M.; Pocci, M.; Munno, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9263.

¹⁸⁸ Lochmann, L.; Fréchet, M. J. *Macromolecules* **1996**, 29, 1767.

¹⁸⁹ Zechel, C.; Backfisch, G.; Delzer, J.; Geneste, H.; Graef, C.; Hornberger, W.; Kling, A.; Lange, U. E. W.; Lauterbach, A.; Werner, S.; Subkowski, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 12, 165.

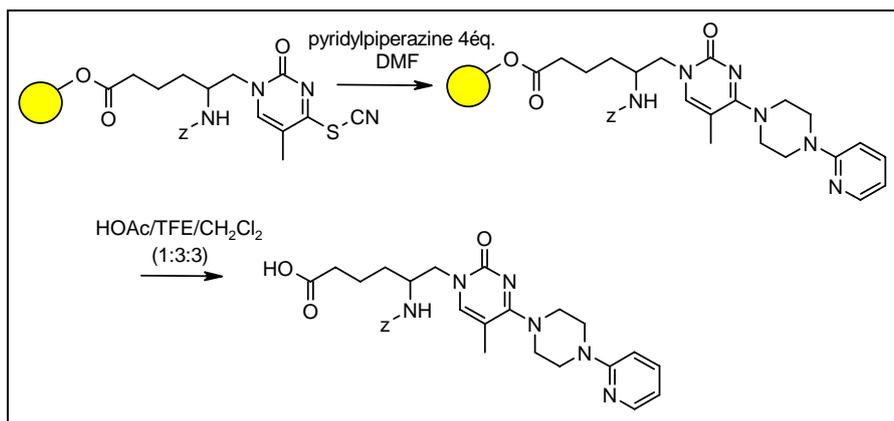


Schéma 97 - Formation de pyridylpipérazines sur phase solide.

Comme cité précédemment (cf. §A.IV) des catalyseurs à base de (pyridyl)pypérazines ont été immobilisés sur du polystyrène.^{134b, 190}

V.9) Conclusion.

La synthèse en phase solide de chimiothèques de pharmacophores, de ligands ou de matériaux connaît un essor considérable puisqu'elle permet d'accélérer la découverte de nouvelles espèces actives. De nombreuses réactions ont été, à ce jour, transposées en phase solide essentiellement de type Merrifield. Toutefois, certains réactifs tels les organométalliques qui permettent la fonctionnalisation sélective des dérivés hétéroaromatiques en solution, ont été délaissés en raison de l'incompatibilité fonctionnelle avec les supports polystyrènes.

Prenant en compte la demande grandissante quant à la préparation de pyridines poly fonctionnelles, nous nous intéresserons à la métallation sélective de noyau pyridinique sur phase solide.

¹⁹⁰ Huang, J. T.; Zheng, S. H.; Zhang, J. Q.; Sun, J. W. *J. App. Pol. Sc.* **2000**, 593.

CHAPITRE B

Méallation des (pyridyl)pipérazines.

Problématique.

Propriétés structurales et électroniques.

Préparation des (pyridyl)pipérazines.

Méallation des (pyridyl)pipérazines.

Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Les trityl-(pyridyl)pipérazines.

Les bis-(pyridyl)pipérazines.

Méallation des morpholino et pipéridino pyridines.

Conclusion.

I. Problématique.

Comme nous venons de le voir, la lithiation des dérivés de la pyridine devient particulièrement délicate lorsque le substituant est composé d'un ou plusieurs atomes complexants. La superbasse *n*-BuLi-LiDMAE permet jusqu'ici la métallation en présence d'un groupement méthoxy et dialkylamino. Il n'existe que très peu d'exemples de métallation de composés possédant plusieurs atomes complexant présents sur le cycle de la pyridine.

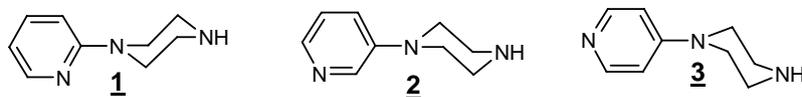
Les (pyridyl)pipérazines sont d'excellentes candidates pour cette étude. En effet, il est intéressant d'étudier l'apport d'hétéroatomes supplémentaires sur le substituant de la pyridine lors de la métallation. Le cycle pipérazinique possède en outre une structure diamino particulièrement apte à complexer les espèces organométalliques à l'image de la TMEDA. Cette possible complexation pourrait rentrer en forte compétition avec le noyau pyridinique et perturber de façon importante les réactions de métallation.

La superbasse *n*-BuLi-LiDMAE devrait permettre de métaller sélectivement ce type de substrat afin d'obtenir des molécules fonctionnalisées directement utilisables pour obtenir des produits à haute valeur ajoutée. En effet, nous avons vu que ces molécules sont très attrayantes d'un point de vue pharmacologique et qu'il n'existe pas de méthodes classiques permettant leur fonctionnalisation.

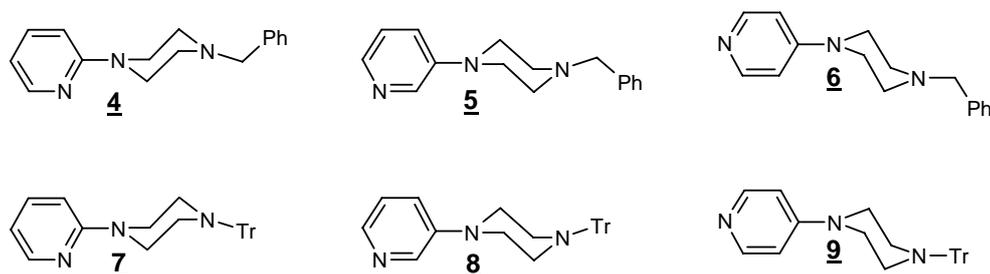
Avant de débiter le travail expérimental de métallation des (pyridyl)pipérazines, nous avons souhaité étudier ces substrats en terme de propriétés stéréoélectroniques afin d'obtenir des informations prédictives quant aux sites de métallation potentiels.

Nous avons choisi d'étudier trois types de composés :

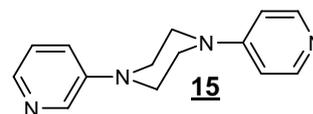
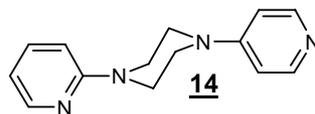
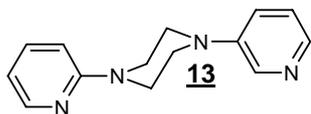
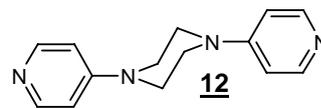
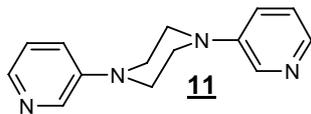
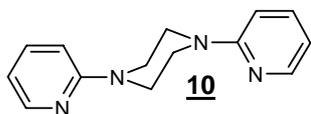
- ✓ Les (pyridyl)pipérazines non protégées afin de juger de la possibilité de réaliser une métallation en présence d'une amine libre.



- ✓ Les (pyridyl)pipérazines protégées d'une part sous forme benzilyque et trityle d'autre part. Ces groupements sont aisément coupés permettant de régénérer simplement l'amine libre. On aura alors à étudier la stabilité de ces groupements protecteurs dans les milieux de lithiation.



- ✓ Les bis-(pyridyl)pipérazines. On aura ici l'effet d'un noyau pyridinique additif, intéressant en terme d'acidité et de complexation.



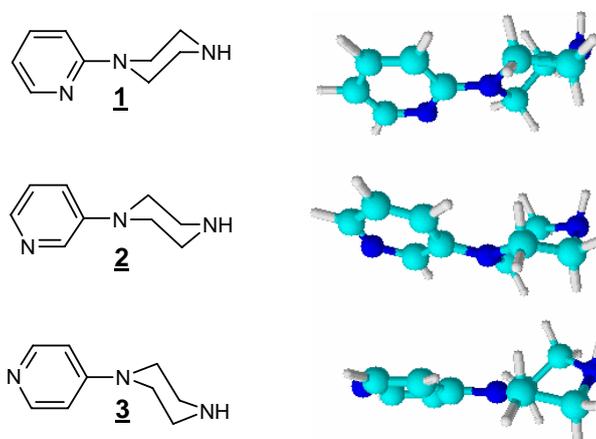
II. Propriétés structurales et électroniques.

II.1) Propriétés structurales.

Les (pyridyl)pipérazines.

Il existe 3 isomères des (pyridyl)pipérazines en fonction de la position de la pipérazine par rapport à l'atome d'azote de la pyridine.

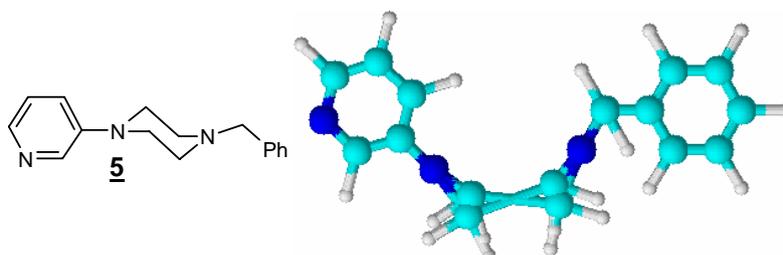
Des calculs en terme de géométrie permettent d'obtenir de nombreuses informations sur la structure de ces molécules. Nous avons donc dans un premier temps réalisé une optimisation par une méthode semi-empirique de type PM3, par le logiciel "Spartan", afin de déterminer la géométrie la plus probable pour les candidates à la métallation.



Il apparaît que la partie pipérazine est sous forme croisée et la partie pyridyle est pratiquement dans le même plan que le cycle de la pipérazine. Cette géométrie nous montre qu'il n'y a pas de gêne stérique et offre la possibilité de complexer les agrégats lithiés par les trois atomes d'azotes.

Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.

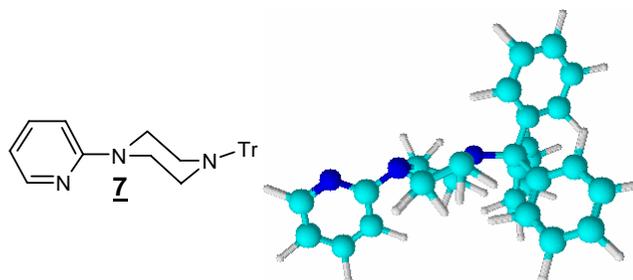
Une optimisation de la géométrie, toujours selon la méthode semi-empirique PM3, nous informe que les noyaux de la pyridine et benzénique sont perpendiculaires à celui de la pipérazine. Un exemple, sur la molécule 5 est donné ci-dessous.



Cette géométrie nous montre qu'ici un agrégat basique aura un certain empêchement à la complexation au niveau de la partie pipérazinique.

Les trityl-(pyridyl)pipérazines.

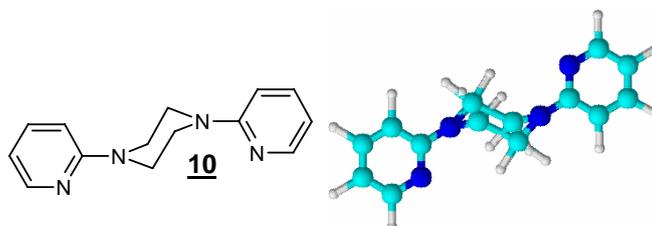
Dans le cas des trityl-(pyridyl)pipérazines, nous réalisons une optimisation de la géométrie dont un exemple est montré ci-dessous.



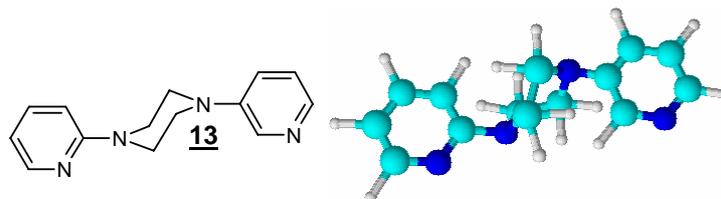
On voit que l'encombrement stérique du groupement trityle peut empêcher les agrégats lithiés de venir se complexer par la partie pipérazinique. La métallation sélective sur le cycle pyridinique devrait être favorisée.

Les bis-(pyridyl)pipérazines.

De même pour les bis-(pyridyl)pipérazines, l'optimisation de la géométrie nous fournit les renseignements suivants.



L'addition d'un deuxième noyau pyridinique sur la pipérazine modifie légèrement la conformation des molécules symétriques. La partie pipérazine est sous la conformation chaise et les deux atomes d'azotes pyridiniques sont tête bêche.



Pour les isomères dissymétriques la configuration de la molécule ne change pas, et on retrouve la conformation des (pyridyl)pipérazines, c'est à dire, la pipérazine en conformation croisée et les deux noyaux pyridiniques sont dans le même plan et perpendiculaire au plan du cycle de la pipérazine.

Comme pour les (pyridyl)pipérazines, cette géométrie nous montre qu'il n'y a pas de gêne stérique et offre la possibilité de complexer les agrégats lithiés par les quatre atomes d'azotes.

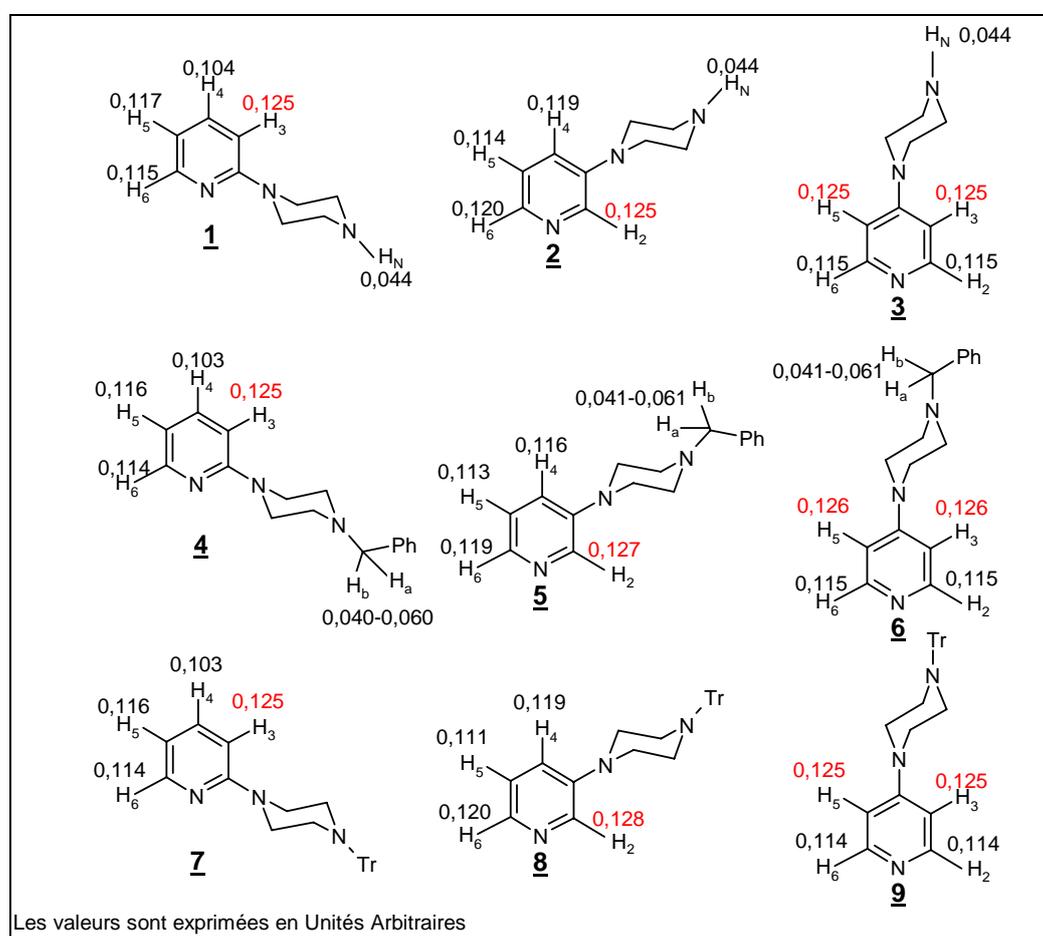
II.2) Propriétés électroniques.

Détermination de l'acidité relative des protons.

Les méthodes de calculs nous permettent d'obtenir des indications sur les charges partielles des différents protons présents sur la molécule, ainsi que la densité électronique existante sur les différents atomes d'azotes. Les calculs des charges partielles vont nous permettre d'apprécier l'acidité des différents protons présents sur le noyau pyridinique ainsi que les protons benzyliques.

Nous avons donc réalisé des calculs de charge de Mulliken en utilisant la méthode semi-empirique PM3 couramment utilisée pour ce genre d'étude.

La lithiation sélective en position α de l'atome d'azote pyridinique de ces dérivés est possible à condition que ce site soit plus acide que les autres protons présents sur la molécule et en particulier ceux qui sont placés en position benzylique.



A partir des résultats que nous allons obtenir, nous pourrions en déduire le comportement, éventuel, de la superbasse. Ainsi, plus la densité de charge sera positive sur l'atome d'hydrogène, plus cet atome sera facile à arracher.

Les résultats de ces calculs, obtenus par le logiciel "Spartan", nous montrent que les protons en α de l'atome d'azote pyridinique n'ont pas toujours les valeurs les plus importantes. On note que les valeurs attribuées aux protons benzyliques H_a et H_b , ne sont pas équivalents et possèdent des valeurs plus faibles que les autres protons présents sur la molécule.

Pour les isomères substitués en position 3, les molécules **2**, **5** et **8** la valeur attribuée au proton H₂ est toujours plus élevée que celle du proton H₆, nous nous attendons donc à ce que la métallation se fasse préférentiellement sur le carbone C2.

Sur les (pyridyl)pipérazines N-protégées, les valeurs calculées sont très proches de celles obtenues sur les amines libres, on peut en déduire que les différents groupements présents sur la pipérazine n'influenceront pas les paramètres de métallation.

Pour les autres molécules, les bis-(pyridyl)pipérazines, il existe trois isomères symétriques et trois isomères dissymétriques. De la même façon, nous avons réalisé des calculs de charge de Mulliken par la méthode semi-empirique PM3. Nous avons reporté les valeurs de charge partielles dans le schéma suivant.

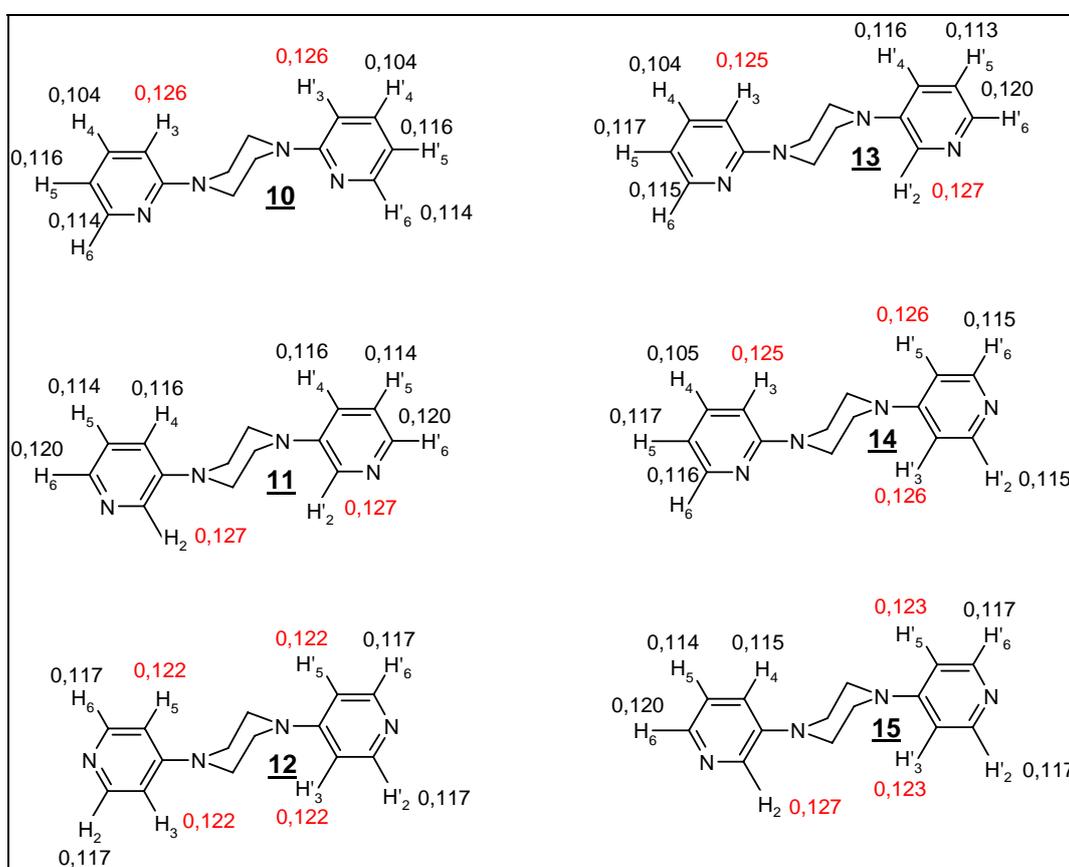


Schéma 99 - Attribution des acidités relatives des protons des bis-(pyridyl)pipérazines.

Les calculs nous montrent, pour les isomères symétriques, que pour les deux noyaux pyridiniques les valeurs relatives attribuées aux protons sont indifférenciées, comme nous le laissions prévoir l'optimisation de la géométrie de ces molécules. De plus, les valeurs calculées des deux protons H₂ et H₆ pour l'ensemble des molécules ne sont pas les plus élevées. Nous nous attendons donc à ce que la métallation ne s'effectue pas systématiquement sur les protons en α de l'atome d'azote pyridinique.

Electronégativité des atomes d'azote.

Comme précédemment, les calculs de densité de charge sont calculés par la méthode semi-empirique PM3.

Ces calculs nous permettent d'apprécier les effets électroniques de la pipérazine sur la densité électronique de l'atome d'azote pyridinique. La densité électronique existante sur les différents atomes d'azote pourra nous informer sur la capacité de ces atomes à complexer les agrégats lithiés. Ces valeurs seront comparées à celles obtenues avec le simple noyau pyridinique afin de mieux juger de l'effet des substituants.

A partir des résultats que nous avons obtenus, nous pourrions en déduire le comportement potentiel des substrats vis à vis des agrégats lithiés. Ainsi, plus la densité de charge sera négative sur l'atome d'azote pyridinique, plus cet atome d'azote sera apte à complexer le système basique permettant un effet de proximité, effet CIPE (cf. §A.II).

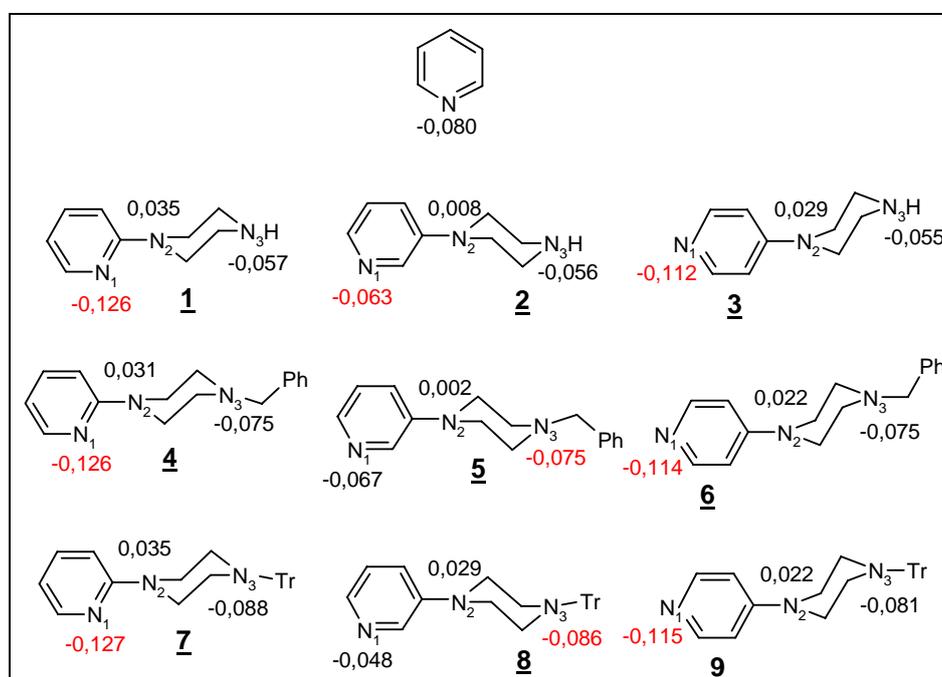


Schéma 100 - Attribution des densités électroniques des atomes d'azote des (pyridyl)pipérazines.

Ces calculs mettent en évidence une forte polarisation de l'atome d'azote pyridinique des isomères de position 2 et 4 (**1**, **4**, **7** et **3**, **6**, **9**). En revanche pour les isomères de position 3 (**2**, **5** et **8**) on note une forte diminution de la densité de charge par rapport à la pyridine seule, lié à l'absence d'effet mésomère donneur.

Cette propriété contribue à accroître le caractère donneur d'électrons du cycle pyridinique ce qui devrait être favorable à l'agrégation avec le système *n*-BuLi-LiDMAE lors de la métallation et conduire régiosélectivement à la métallation, en position α de l'atome d'azote pyridinique, recherchée.

Les valeurs calculées des atomes d'azote, N₂, de la pipérazine sont tous positifs en raison de la délocalisation de leur doublet libre sur le cycle aromatique.

Le deuxième atome d'azote, N₃, est négatif, et donc susceptible de participer également à la fixation de la superbasse. On note que pour les isomères de position 3 (**5** et **8**), les valeurs obtenues

pour les atomes d'azotes N_3 sont supérieures à celles des atomes d'azote N_1 et devraient stabiliser plus facilement l'agrégat lithié.

De la même façon, nous effectuons les calculs de densité de charge des différents atomes d'azotes présents sur les bis-(pyridyl)pipérazines.

Par la suite, afin de différencier les différents cycles, nous noterons **A** le cycle pyridinique où le substituant est fixé en position 2, **B** celui où le substituant est fixé en position 4 et **C** celui où le substituant est fixé en position 3.

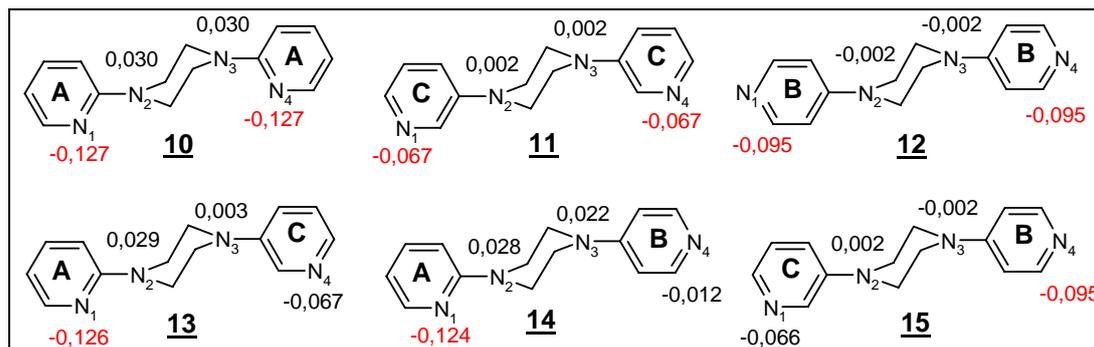


Schéma 101 - Attribution des densités électroniques des atomes d'azote des bis-(pyridyl)pipérazines..

Le cas des bis-(pyridyl)pipérazines est plus difficile à interpréter, cependant on peut faire plusieurs remarques. La plupart des deux atomes d'azotes pipéraziniques, N_2 et N_3 , ont des valeurs positives, ou proche de zéro, et ne devraient pas participer à la complexation des espèces lithiées.

Dans le cas des isomères symétriques, les deux noyaux aromatiques sont également indifférenciés comme le laissait prévoir l'optimisation de la géométrie de ces molécules.

Dans le cas des isomères dissymétriques, on note que c'est toujours le cycle **A** qui possède la charge la plus forte, ce qui devrait conduire à une métallation préférentielle sur ce cycle. De même, c'est l'isomère qui porte le cycle **C** qui possède l'atome d'azote le moins négatif, conduisant à une stabilisation moins importante des agrégats lithiés, et donc une réactivité diminuée par rapport aux deux autres cycles **A** et **B**.

II.3) Conclusion.

On peut s'aventurer en classant les trois isomères de position des (pyridyl)pipérazines suivant l'acidité croissante des protons en α de l'atome d'azote de la pyridine. Ainsi, les isomères de position 3 devraient être plus réactives que les isomères de position 2 et 4. D'autre part, les densités électroniques sur les atomes d'azotes des pyridines nous indiquent que les isomères de position 2 et 4 stabiliseront plus les agrégats lithiés que les isomères de position 3. Ainsi les isomères de position 2 et 4 devraient complexer très efficacement la superbasse et rendre la métallation moins active. Dans ces conditions, l'isomère de position 3 devrait être le plus réactif.

Bien sûr ce classement ne tient pas compte des interactions entre le substrat, la superbasse et les deux atomes d'azotes de la pipérazine.

III. Préparation des (pyridyl)pipérazines.

La 2-(pyridyl)pipérazine.

Ce substrat est commercial et est utilisé tel quel sans autre purification.

La 3-(pyridyl)pipérazine.

Ce substrat a pu être préparé en utilisant indifféremment le couplage de Fort, catalysé par le nickel et développé au laboratoire⁹³ ou un couplage du type Buchwald-Hartwig.^{96c}

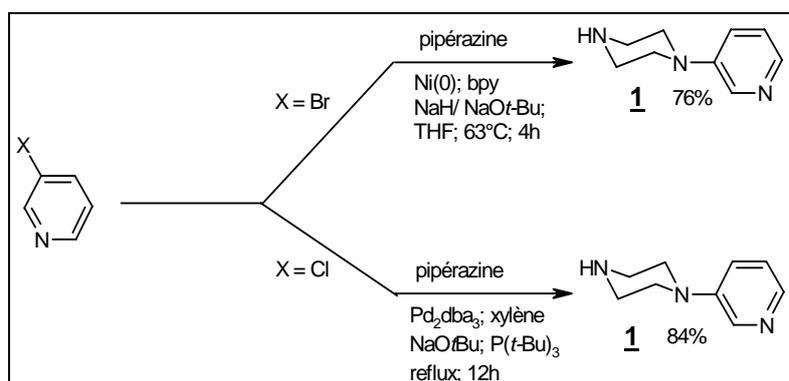


Schéma 102 - Synthèse de la 3-(pyridyl)pipérazine.

Bien que la littérature décrive des rendements quantitatifs lors des couplages de Buchwald, nous n'avons jamais obtenu de rendement supérieur à 84%. Les rendements obtenus sont cependant bons quelle que soit la méthode utilisée.

La 4-(pyridyl)pipérazine.

Cet isomère a été préparé plus classiquement par une substitution nucléophile aromatique entre la pipérazine et le chlorhydrate de la 4-chloropyridine dans une réaction sans solvant.

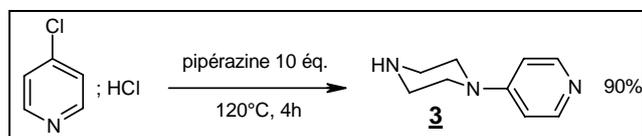


Schéma 103 - Synthèse de la 4-(pyridyl)pipérazine.

La séparation des différents constituants est facilitée par la solubilité dans l'eau des réactifs en excès. Le rendement de la réaction est excellent (90%).

IV. Métallation des (pyridyl)pipérazines.

Comme pour toute étude de réactivité d'un système basique lithié, il convient d'analyser l'effet de divers paramètres susceptibles d'influencer la formation d'agrégats et donc la sélectivité de la réaction. Ces paramètres sont :

- ◆ la quantité de base,
- ◆ la température de métallation,
- ◆ le temps de métallation.

Notre étude débutera par les (pyridyl)pipérazines, ce sont les dérivés les plus simples de la série que nous nous proposons d'étudier. Dans une première approche, les calculs nous ont montré que les protons en α de l'atome d'azote pyridinique sont toujours les plus acides. Quand à la densité électronique présente sur l'atome d'azote pyridinique, les calculs nous prédisent que les agrégats lithiés devraient être plus stabilisés sur les isomère de position 2 et 4 et beaucoup moins sur l'isomère de position 3.

L'électrophile sera additionné, en solution dans du THF, sur le substrat préalablement métallé par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE. Le diméthylsulfure (DMDS) sera utilisé comme électrophile dans un premier temps pour étudier l'effet des différents paramètres. L'étape de condensation doit être réalisée à -78°C pour éviter la formation de dérivés secondaires, notamment l'addition nucléophile.

Nous allons étudier en premier lieu l'influence de paramètres influents lors des métallations, tels la quantité de superbase et la température de métallation.

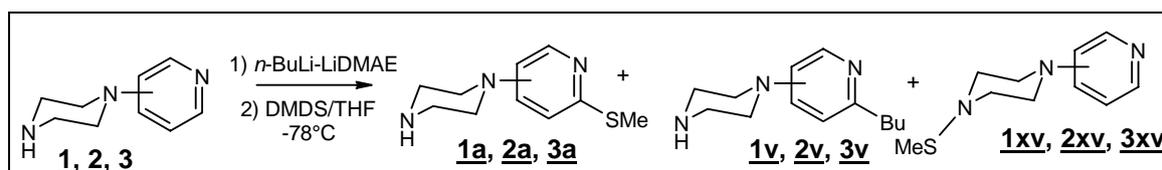


Schéma 104 - Métallation des (pyridyl)pipérazines.

D'après nos connaissances sur la réactivité du *n*-BuLi-LiDMAE,¹¹ l'utilisation d'un excès de base pouvait permettre d'augmenter l'efficacité ainsi que la chimiosélectivité de la réaction. La métallation a donc été réalisée avec différentes quantités de base allant de 2 à 8 équivalents. Il est également possible qu'un excès de base conduise à la formation du composé issu de l'addition nucléophile de la chaîne butyle du *n*-BuLi, 1v, 2v et 3v.

Afin de mieux appréhender la réactivité du *n*-BuLi-LiDMAE vis à vis de nos substrats, il est important de choisir un temps de métallation permettant d'une part, d'avoir un taux optimal de lithien formé et d'autre part, une stabilité maximum au sein du milieu réactionnel. Nous avons donc réalisé les métallations pendant un temps de réaction de 4 heures, temps généralement utilisé pour des métallations avec la superbase. Une optimisation de ce paramètre pourra être étudié ultérieurement.

Enfin, le choix du solvant s'est porté sur le toluène, solvant apolaire et non complexant, permettant de solubiliser les substrats. Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau I : Métallation des (pyridyl)pipérazines^(a)

Entrée	Substrat	T(°C)	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (ég.)	1a, 2a, 3a, (%) ^(c)	Conversion (%) ^(c)
1	1	20	2	0	30
2	1	20	4	0	80
3	1	20	6	9	89
4	1	20	8	17 ^(b)	94 ^(b)
5	1	0	8	0	42
6	1	-80	8	0	22
7	2	20	8	3	91
8	2	0	8	4	4
9	2	-80	8	35 ^(b)	76 ^(b)
10	3	20	8	7	17
11	3	0	8	9	13
12	3	-80	8	3	78
13	1	20	8*	0	0

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,

(b) Rendements en produit isolé,

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

* essai avec LTMP

L'ensemble des conditions utilisées conduit à des mélanges complexes contenant toutefois le produit de métallation attendu en faible proportion (35% au maximum). La conversion n'est pas totale et on observe majoritairement la formation de produits lourds de dégradations difficilement identifiables. Les produits **1xv**, **2xv** et **3xv** n'ont jamais été détectés.

En diminuant, soit la quantité de superbases, soit la température, nous espérons, tout en diminuant les produits de dégradation, augmenter la quantité de produit métallé. Or, on observe (entrées 1, 2, 3) un taux de conversion plus faible et un pourcentage en produit métallé inférieur. La diminution de la température ne permet pas non plus d'améliorer le rendement en produit fonctionnalisé, sauf dans le cas de l'isomère de position 3, **2a**, (entrée 9).

Parallèlement, la métallation à l'aide de LDA ou LTMP (entrée 13), ne conduit à aucune réaction de métallation avec récupération intégrale du substrat. On a ici une différence importante entre le comportement de ces alkylamidures et celui du *n*-BuLi-LiDMAE qui conduit, certes avec de faibles rendements, à la métallation en α de l'atome d'azote pyridinique.

Conclusion.

La métallation des (pyridyl)pipérazines non protégées s'avère donc délicate. Il est fort probable que la présence du proton sur l'atome d'azote de la pipérazine interfère avec les milieux basiques. La formation d'amidures peut conduire à des espèces nucléophiles susceptibles de s'ajouter sur le noyau pyridinique et conduire à des mélanges de produits lourds.

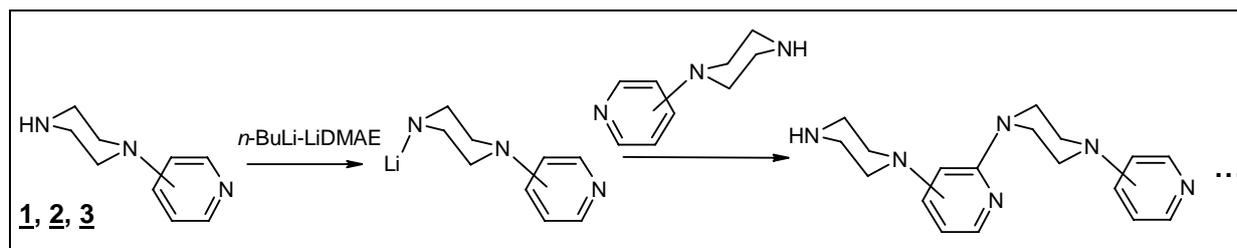


Schéma 105 – Obtention des produits secondaires.

En conclusion, il s'avère donc important de protéger l'atome d'azote pipérazinique pour éviter les réactions secondaires. Nous avons donc protégé l'atome d'azote par des groupements classiques des amines que sont les benzyles et les trityles.

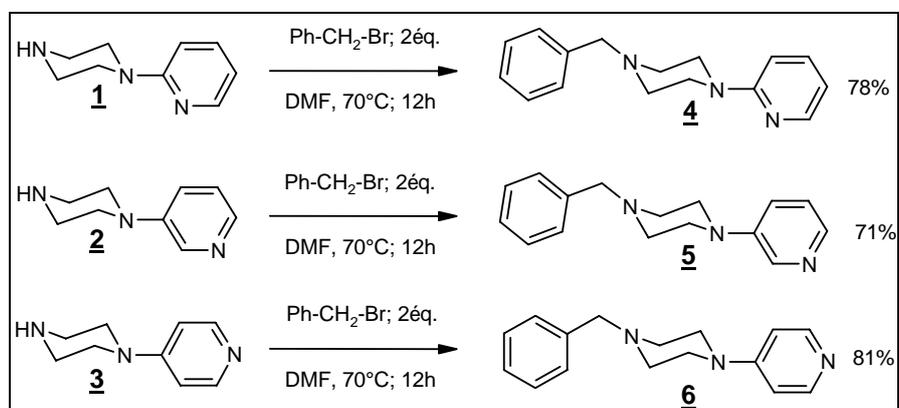
V. Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Nous allons étudier les benzyl-(pyridyl)pipérazines, les trityl-(pyridyl)pipérazines et enfin les bis-(pyridyl)pipérazines, qui sont des composés possédant soit des sites de complexations additionnels, soit la présence de protons acides supplémentaires.

De même que pour les (pyridyl)pipérazines, les calculs (cf.§B.II.2) nous informent que les protons pyridiniques des benzyl-(pyridyl)pipérazines sont toujours les plus acides. En revanche, l'apport d'un substituant sur la pipérazine change la densité électronique sur l'atome d'azote pyridinique, rendant ainsi la complexation de la superbasse sur l'atome d'azote de la pyridine plus efficace. Ces dérivés présentent également deux protons acides en position benzylique susceptibles d'être arrachés par le système basique. Ces protons sont, d'après les calculs, moins acides que ceux des protons α de l'atome d'azote pyridinique. Les phénomènes de complexation par les atomes d'azotes pipéraziniques peuvent toutefois amener le réactif lithié au voisinage de ces protons et induire leur arrachement.

V.1) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Les benzyl-(pyridyl)pipérazines sont peu décrites dans la littérature, elles sont utilisées comme catalyseurs.^{134b, 191} Ces composés sont obtenus par une réaction classique entre les (pyridyl)pipérazines et le bromure de benzyle dans de la N,N-diméthylformamide (DMF) en présence de diisopropyléthylamine (DIPA).



Les produits **4**, **5**, **6** sont obtenus avec des rendements satisfaisants.

¹⁹¹ a) Bergbreiter, D. E.; Li, C. *Org. Lett.* **2003**, 2445. - b) Ishii, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *Organometallics* **1997**, 3615.

V.2) Métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines

Nous avons en premier lieu étudié l'influence de la quantité de superbases et la température de métallation.

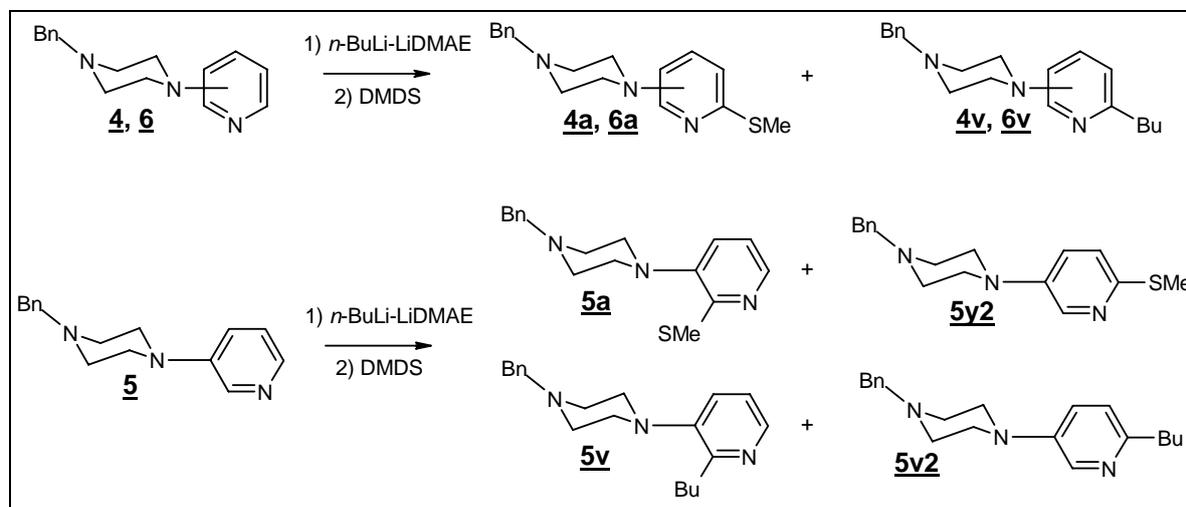


Schéma 107 - Métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Tableau II : Métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines^(a)

Entrée	Substrat	T(°C)	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	4a, 5a, 6a (%) ^(c)	5v (%) ^(c)	Conversion (%) ^(c)	4v, 5v, 6v (%) ^(c)
1	4	0	8	12		12	-
2	4	20	8	91		95	-
3	4	25	8	92 ^(b)		100	-
4	5	20	8	17 ^(b)		100	42 ^(b)
5	5	0	8	0	39 ^(b)	100	54 ^(b)
6	5	0	6	-		10	-
7	5	0	4	-		0	-
8	6	0	8	92 ^(b)		100	-
9	6	0	6	68		85	-
10	6	0	4	42		70	-
11	5	-40	8	25	40	100	25
12	5	-78	8	92 ^(b)	0	100	-
13	5	-78	8	89	0	92	-

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

On peut observer que l'utilisation de 8 équivalents de *n*-BuLi-LiDMAE conduit à une conversion maximale quel que soit l'isomère étudié. Une diminution de la quantité de base conduit à des rendements inférieurs. On note une différence de réactivité entre les trois isomères étudiés en particulier au niveau de la température de métallation.

Une température de 25°C est nécessaire pour la métallation du dérivé **4** alors que le composé **6** doit être métallé à 0°C.

Les premiers résultats obtenus par réaction de **5** (entrées 4 et 5) sont décevants. La réaction n'est pas sélective et nous observons plusieurs produits. Après analyse, nous observons que le produit majoritaire est le produit issu de l'addition nucléophile de la chaîne butyle. C'est le seul isomère où cette addition est observée. Une explication peut être la complexation du butyllithium par les atomes d'azotes pipéraziniques le plaçant en position favorable pour réaliser l'addition sur la position C2.

La conformation de la partie pipérazinique de la molécule, en présence d'espèces lithiées, adopte vraisemblablement une configuration de type bateau. Ce qui est confirmé par un calcul de modélisation moléculaire, impliquant un cation lithium.

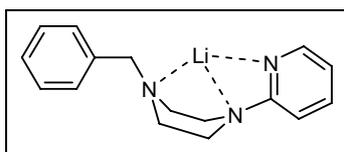


Schéma 108 - Conformation de la benzyl-(pyridyl)pipérazinique en présence d'un cation lithium.

Il apparaît donc qu'à 0°C on ait une forte compétition entre addition et métallation.

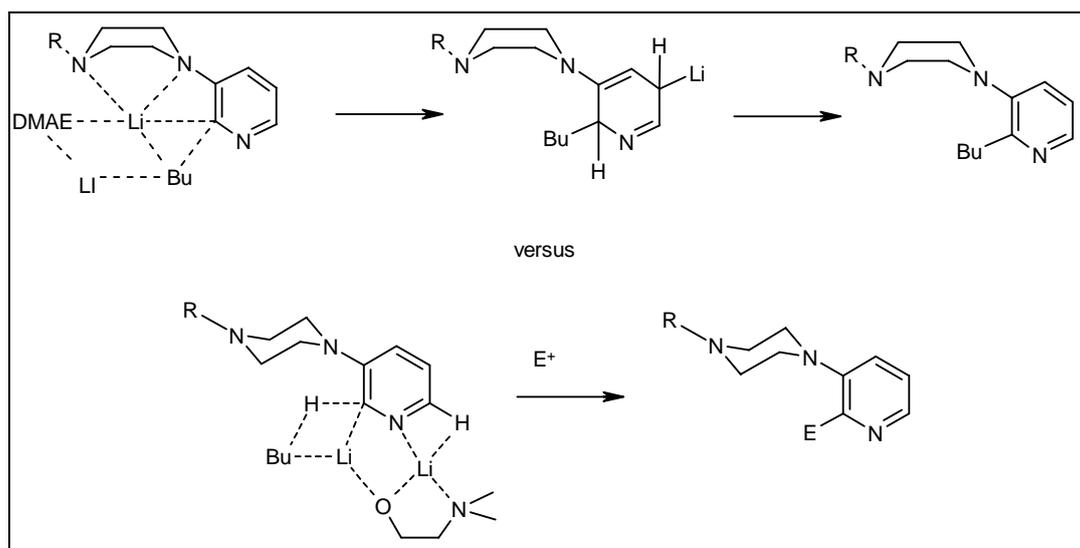
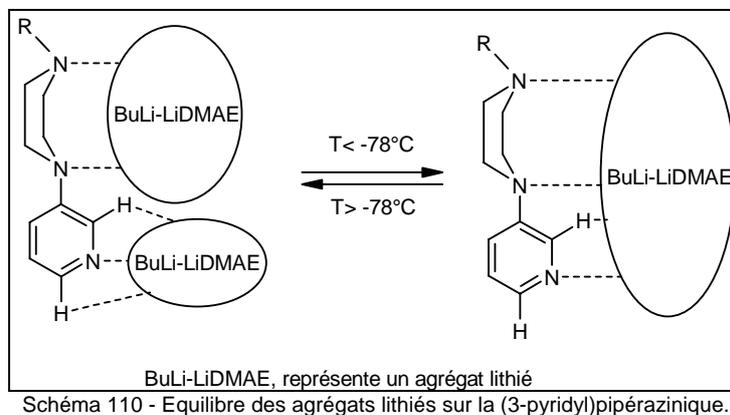


Schéma 109 – Addition nucléophile vs métallation de la 3-(pyridyl)pipérazine N-protégée.

A côté de cette addition nucléophile majoritaire, on obtient également un mélange de deux isomères issus de la métallation en C2 et C6. Le produit majoritaire est celui issu de la métallation par la superbase en position 6. L'identification est obtenue par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton.

Les résultats pourraient être interprétés par la possibilité de complexations multiples des agrégats lithiés par le substrat. Afin de modifier sélectivité et efficacité, nous avons donc modifié les conditions opératoires. Nous avons fait varier le nombre d'équivalent de superbase ainsi que la température de métallation. Une diminution de la quantité de base (entrées 6 et 7) conduit à un taux de conversion très faible. Un abaissement de la température à -40°C (entrée 11) fournit un mélange des deux isomères et le produit d'addition nucléophile. La réaction effectuée à -78°C (entrée 12) conduit uniquement au produit issu de la métallation en C2, avec un excellent rendement.

Nous avons tenté d'obtenir sélectivement la métallation en position C6, en réalisant la métallation à -78°C , puis en laissant le milieu réactionnel évoluer jusqu'à -40°C . Puis l'électrophile est ajouté à cette température (entrée 13). Malheureusement, on retrouve uniquement le produit fonctionnalisé en position C2. Ceci pourrait être un équilibre de plusieurs agrégats lithiés (schéma 110).



La métallation sélective est possible uniquement en position C2 à -78°C , une élévation de la température conduit à la formation du deuxième isomère, mais également au produit d'addition nucléophile. Des températures supérieures à 0°C entraînent, de plus, une dégradation du réactif.

Concernant, le substrat **6**, de récents travaux effectués au laboratoire, sur la 4-(N-diméthylamino)pyridine,⁶³ la (pyrrolidinyl)pyridine et la 4-(1H-pyrrol-1-yl)pyridine^{64b} ont démontré que la fonctionnalisation de composés pyridiniques aminés en position 4 est réalisable sélectivement en position C2 par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE avec 2 à 3 équivalents de superbasse. L'effet de l'incorporation d'un second atome d'azote dans le cas des (pyridyl)pipérazines est ici désavantageux car il participe à la complexation supplémentaire d'espèces lithiées, puisque la quantité de superbasse est considérablement augmentée. Une partie est piégée par la pipérazine, l'autre fera la déprotonation.

Les meilleurs rendements sont obtenus avec huit équivalents de superbasse *n*-BuLi-LiDMAE (entrées 3, 8 et 12).

Pour expliquer la différence de comportement entre chaque isomère, nous pouvons émettre l'hypothèse représentée sur le schéma 111.

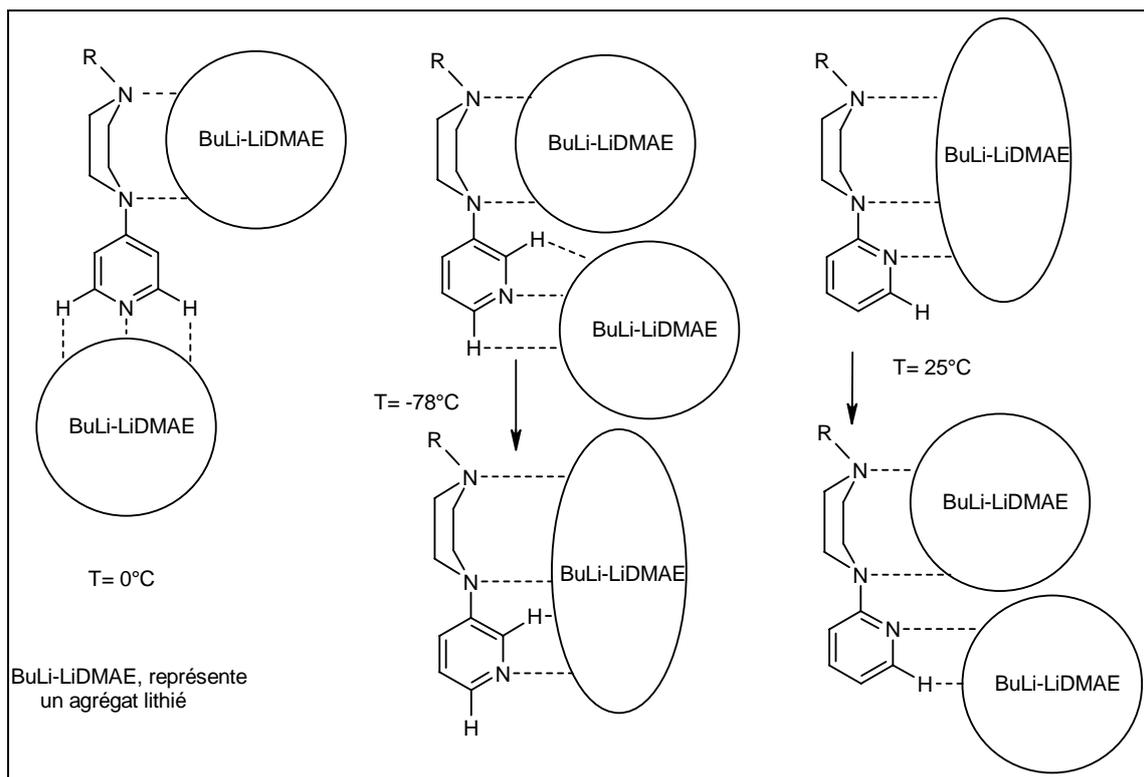


Schéma 111 – Hypothèse de la stabilisation des agrégats lithiés.

Dans le cas de **6**, les deux sites pour la complexation de la pipérazine sont distants et laissent ainsi l'atome d'azote de la pyridine directement accessible par l'agrégat lithié. Au contraire, avec **5** les trois atomes d'azotes ont un effet coopératif, une température de -78°C est alors suffisante pour métalliser sélectivement la position C2, une température supérieure entraîne une métallation simultanée des positions C2 et C6. Quand à l'isomère **2**, la position des trois atomes d'azote stabilise fortement les agrégats lithiés, une température supérieure est alors nécessaire pour permettre la métallation.

V.3) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines 2-substituées.

Pour montrer l'utilité en synthèse de cette nouvelle réaction, il était important de généraliser cette réaction avec d'autres réactifs électrophiles.

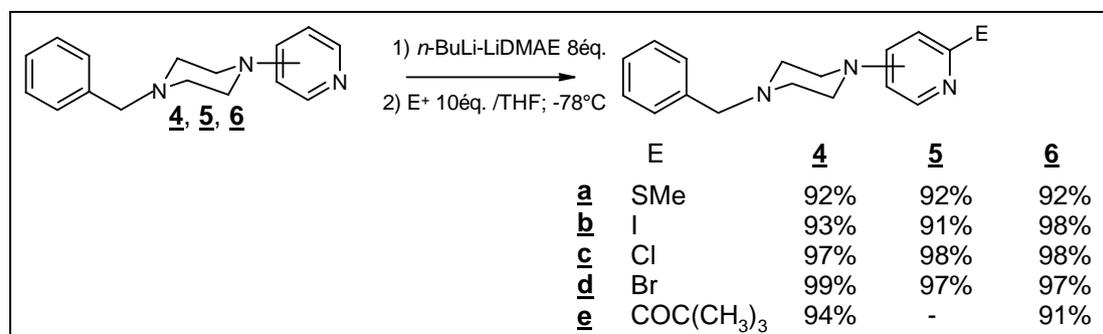


Schéma 112 -Fonctionnalisation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Comme le montre le schéma 112, la méthode permet de préparer les dérivés **a-e** de façon efficace. Les rendements de fonctionnalisation sont excellents. Nous avons attaché une importance particulière aux dérivés bromés, chlorés, iodés qui sont des fonctions réactives qui permettent la

fonctionnalisation ultérieure par couplages organométalliques ou encore par substitutions nucléophiles.

V.4) Préparation des benzyl-(pyridyl)pipérazines 2,6-disubstituées.

La présence d'un autre proton acide en α de l'atome d'azote pyridinique dans les cas de **5** et **6** nous a conduits à envisager la bis-fonctionnalisation par lithiation itérative des composés **5c** et **6c**. Une deuxième métallation a donc été envisagée pour introduire une diversité supplémentaire sur la pyridine en C6. La seconde fonctionnalisation est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. L'expérience du laboratoire nous a enseigné que la première fonctionnalité introduite doit être compatible avec le réactif basique. C'est le cas des dérivés chlorés et thiométhylés.

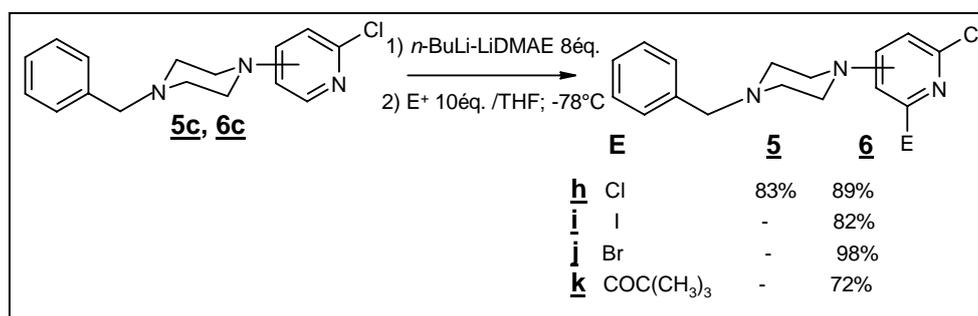


Schéma 113 – Fonctionnalisation des benzyl-(pyridyl)pipérazines-2-substituées.

Comme le montrent les résultats rassemblés dans le schéma 113, la méthode permet de préparer les dérivés disubstitués de façon efficace. Les rendements sont très bons et varient de 72 à 98%. Les rendements globaux à partir de **5** et **6** étant respectivement de 63 à 87%.

Les dérivés chlorés et la présence d'un proton en α de l'atome de chlore permettent d'envisager de réaliser des réactions d'orthométallations et de fonctionnaliser toutes les positions du noyau de la pyridine de l'isomère **4**.

V.5) Essais d'orthométallation.

Nous avons effectué quelques essais d'orthométallation en utilisant le *N,N*-diisopropylamide de lithium (LDA).

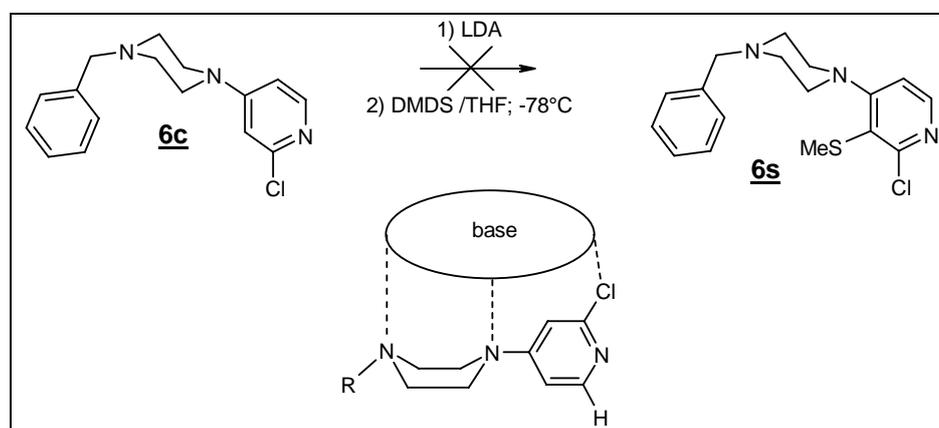


Schéma 114 – Orthométallation des 4-benzyl-(2-chloro-pyridyl)pipérazines.

Malheureusement, quels que soit le temps de métallation ou la quantité de base utilisée, nous n'observons aucun produit d'orthométallation. L'utilisation d'autre base, comme le tétraméthylpipéridinure de lithium (LTMP), ne conduit pas non plus à la réaction d'orthométallation.

Ceci montre soit que le LDA est fortement complexé par la pipérazine (schéma 114), soit de basicité insuffisante pour arracher le proton H₃.

Un rapide calcul de charge partielle nous donne les valeurs des différents protons.

Tableau III : Attribution des acidités relatives des protons. ^(a)

	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H _a - H _b
<u>6</u>	0,111	0,101	-	0,101	0,111	0,065 - 0,043
<u>6a</u>	-	0,119	-	0,108	0,117	0,043 - 0,046

(a) u.a.

Une comparaison avec les valeurs du tableau III montre que le chlore contribue à rendre les protons de la pyridine plus acide, en particulier le proton H₃. L'hypothèse d'une polycomplexation semble donc la plus vraisemblable.

V.6) Débenzylation.

Après avoir préparé de façon efficace un certain nombre de dérivés polyfonctionnalisés, nous nous sommes intéressés à la déprotection du motif benzylique pour permettre des modifications ultérieures des composés.

Nous avons envisagé deux stratégies pour débenzyler les molécules.

- ✓ La plus directe consiste à hydrogéner la position benzylique, ce qui permet de régénérer directement les amines correspondantes.
- ✓ La seconde voie envisagée consiste à réaliser une coupure fonctionnalisante, ce qui permet d'introduire directement une fonction sur l'atome d'azote de la pipérazine.

Cette réaction est également très importante car à partir des amines, il est très facile d'obtenir, entre autres, des analogues des pharmacophores décrits dans la littérature. L'avantage de notre méthode est de pouvoir modifier, à souhait, la fonctionnalité du noyau pyridinique.

V.7) Hydrogénation.

Nous avons effectué la débenzylation sur l'isomère **3** diversement fonctionnalisé en reprenant les conditions classiques d'hydrogénation décrites dans la littérature.^{191a}

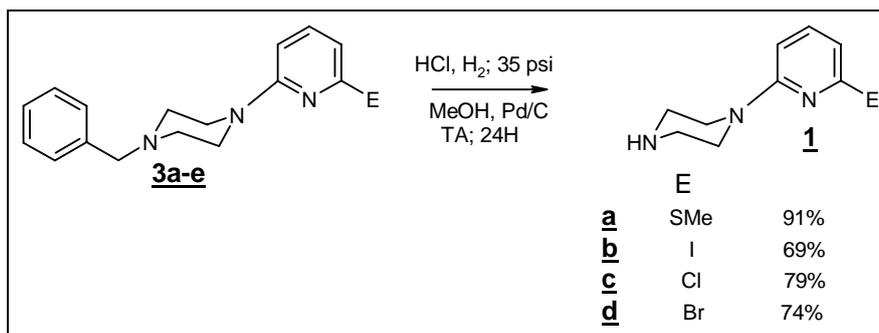


Schéma 115 - Hydrogénation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Nous sommes parvenus à régénérer les amines correspondantes des benzyl-(2-pyridyl)pipérazines que nous avons fonctionnalisées. Les rendements que nous avons obtenus sont tout à fait satisfaisants.

V.8) Formation des carbamates.

La coupure fonctionnalisante a été réalisée par du chloroformiate de méthyle (CFM).

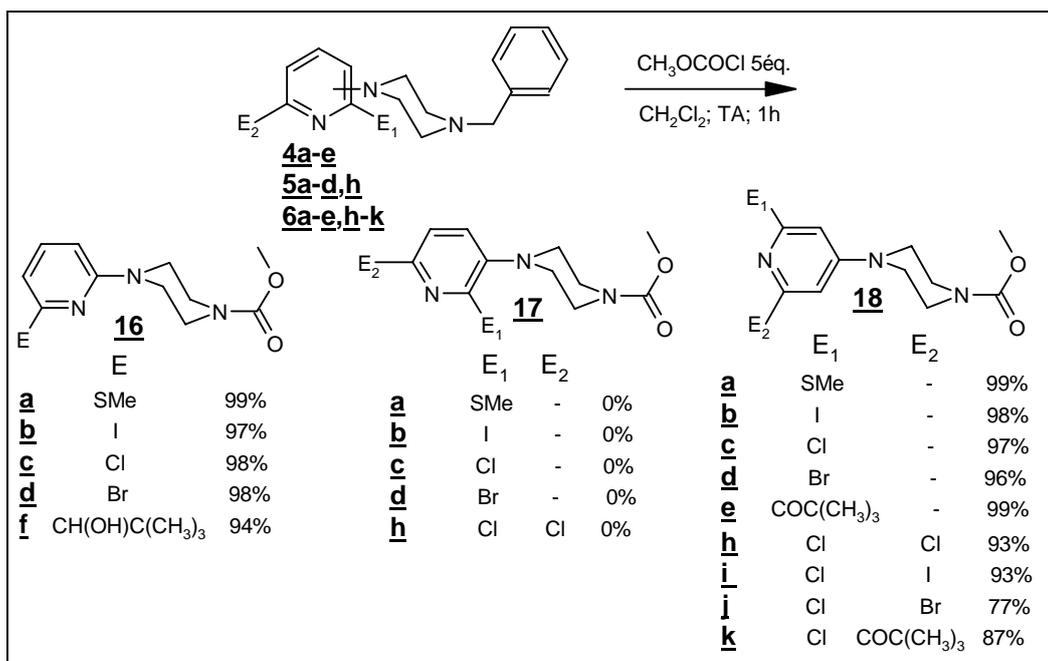


Schéma 116 - Coupure fonctionnalisante des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Comme le montrent les résultats, la méthode permet de préparer les carbamates **16** et **18** de façon efficace. Les rendements de fonctionnalisation sont excellents pour les isomères **4** et **6**. En revanche les isomères de position 3, **5a-d** et **5h**, se sont montrés inertes dans les conditions utilisées même au reflux du solvant en présence d'un excès de chloroformiate de méthyle (CFM), il nous a été impossible de déplacer le groupement benzyle. Il apparaît ici que l'atome d'azote pipérazinique soit peu nucléophile, ceci montre que la position sur le noyau pyridinique influe sur cette réactivité.

V.9) Régénération des amines à partir des carbamates.

Bien sûr, à partir des carbamates, il est possible de restituer les amines correspondantes. Pour régénérer les amines à partir des carbamates, nous avons fait réagir le substrat en milieu basique dans du méthanol au reflux.^{191a}

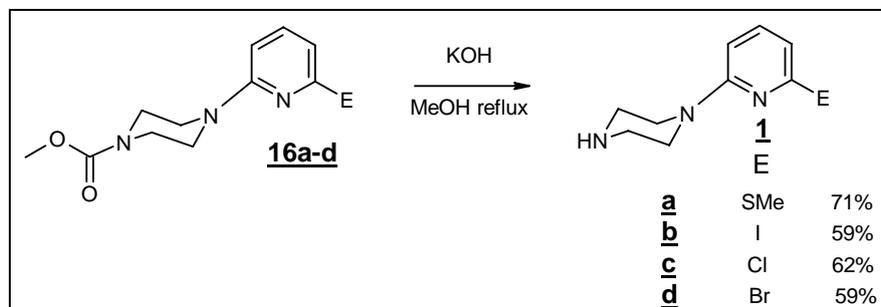


Schéma 117 – Régénération des amines à partir des carbamates.

Là aussi, nous sommes parvenus à régénérer les amines correspondantes avec des rendements tout à fait corrects allant de 59 à 71%. Cependant cette méthode de régénération des amines en deux étapes se révèle moins intéressante que la débenzylation.

V.10) Conclusion des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Nous avons réalisé la première métallation directe et sélective des benzyl-(pyridyl)pipérazines avec d'excellents rendements, démontrant ainsi l'obligation de protéger l'atome d'azote de la pipérazine pour réaliser la métallation.

Cette étude nous a montré que les dérivés fonctionnalisés des benzyl-(pyridyl)pipérazines peuvent être facilement obtenus. Cependant, la présence des deux atomes d'azotes de la pipérazine impose un large excès de superbase de 8 équivalents.

Les trois isomères ont un comportement très différent. Les températures de métallation vont de la température ambiante (25°C) pour l'isomère **1** à -78°C pour l'isomère **3**. L'isomère **2** est un cas intermédiaire et se métalle de façon optimale à 0°C. On note ici une bonne adéquation entre les prédictions théoriques et la réactivité puisque c'est le dérivé **5** qui s'avère le plus réactif (métallation à -78°C) et que le dérivé **4** stabilise très fortement l'agrégat lithié (métallation à 25°C).

Nous avons synthétisé des dérivés mono et disubstitués avec d'excellents rendements. Nous avons également réalisé des coupures fonctionnalisantes afin d'apporter de la diversité fonctionnelle sur l'atome d'azote de la pipérazine. Si les résultats sont bons avec les composés **4** et **6**, cette coupure reste inefficace sur les dérivés fonctionnalisés du substrat **5**. Nous avons également régénéré les amines correspondantes soit en partant directement des benzyl-(pyridyl)pipérazines, soit en partant des carbamates.

Tableau IV : Détermination des paramètres de la réaction^(a)

Entrée	Substrat	T(°C)	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	<u>7a</u> , <u>8a</u> , <u>9a</u> (%) ^(c)	Conversion (%) ^(c)	<u>7v</u> , <u>8v</u> , <u>9v</u> (%) ^(c)
1	<u>7</u>	0	8	0	0	0
2	<u>7</u>	25	8	95 ^(b)	100	0
3	<u>8</u>	20	8	20	100	50
4	<u>8</u>	0	8	40	100	60
5	<u>8</u>	-78	8	89 ^(b)	92 ^(b)	0
6	<u>9</u>	0	8	90 ^(b)	100	0
7	<u>9</u>	0	6	70	85	0

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmol.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

Comme précédemment pour les benzyl-(pyridyl)pipérazines, on peut observer que l'utilisation de 8 équivalents de *n*-BuLi-LiDMAE est nécessaire pour une conversion maximum. Une diminution du nombre d'équivalents de superbases n'augmente pas le rendement (entrée 7). On note une fois de plus, un effet notable de la température. Nous remarquons que se sont les mêmes conditions de métallation que pour les benzyl-(pyridyl)pipérazines, ce que nous avions laissé présager les calculs. On constate également que l'encombrement stérique de groupement trityle n'empêche apparemment pas la complexation du lithien par la pipérazine, puisqu'il faut à nouveau 8 équivalents de réactif basique. Le groupement trityle a plutôt un effet donneur qu'encombrant, ce qui renforce la complexation.

VI.3) Préparation des trityl-(pyridyl)pipérazines-substituées.

Nous avons diversifié la réaction de métallation-fonctionnalisation sur les trityl-(pyridyl)pipérazines avec différents électrophiles.

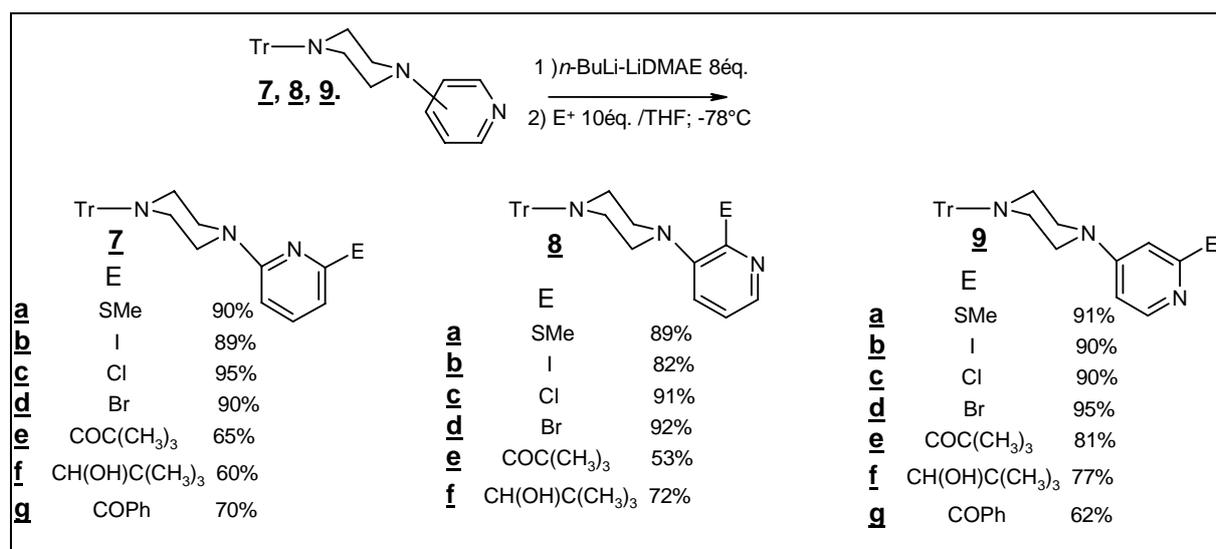


Schéma 120 - Fonctionnalisation des trityl-(pyridyl)pipérazines.

Comme le montrent les résultats la méthode permet de préparer les dérivés de façon efficace reportés dans le schéma 120.

VI.4) Métallation des triyl-(pyridyl)pipérazines-2-substituées.

Sur les isomères **8** et **9**, qui possèdent encore un proton en α de l'atome d'azote pyridinique, nous avons examiné la réaction de métallation–fonctionnalisation des triyl-(pyridyl)pipérazines-2-substituées. En utilisant les meilleures conditions déterminées précédemment, nous allons introduire de la diversité électronique sur le noyau de la pyridine. Comme précédemment la remétallation sera réalisée sur des composés chlorés ou thiométhylés.

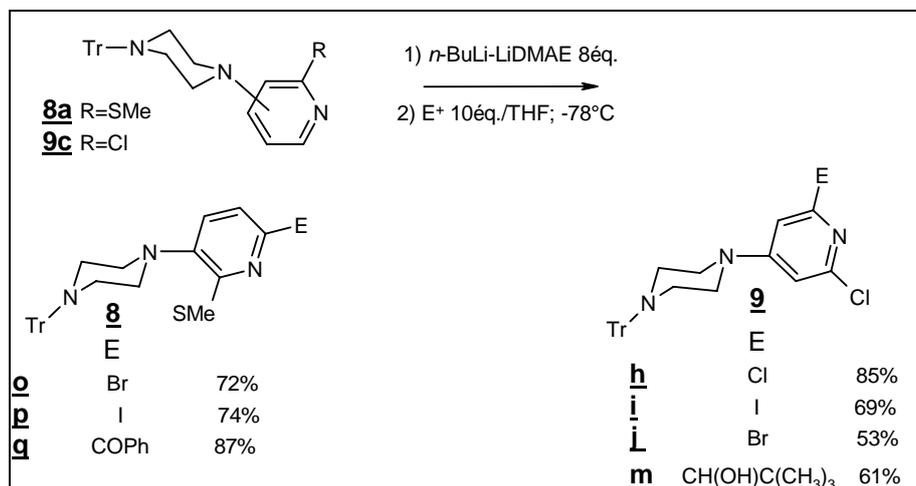


Schéma 121 – Bis-fonctionnalisation des triyl-(pyridyl)pipérazines.

On remarque que, là aussi, la seconde métallation est réalisée avec de bons rendements. Ces résultats nous donnent un rendement global de synthèse de l'ordre de 60% par rapport à **8** ou **9**.

VI.5) Déprotection des triyl-(pyridyl)pipérazines.

De la même façon que pour les dérivés benzyliques, nous avons cherché à éliminer le groupement trityle afin de régénérer les amines correspondantes. Le clivage du groupement trityle est aisément réalisé par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) à température ambiante.

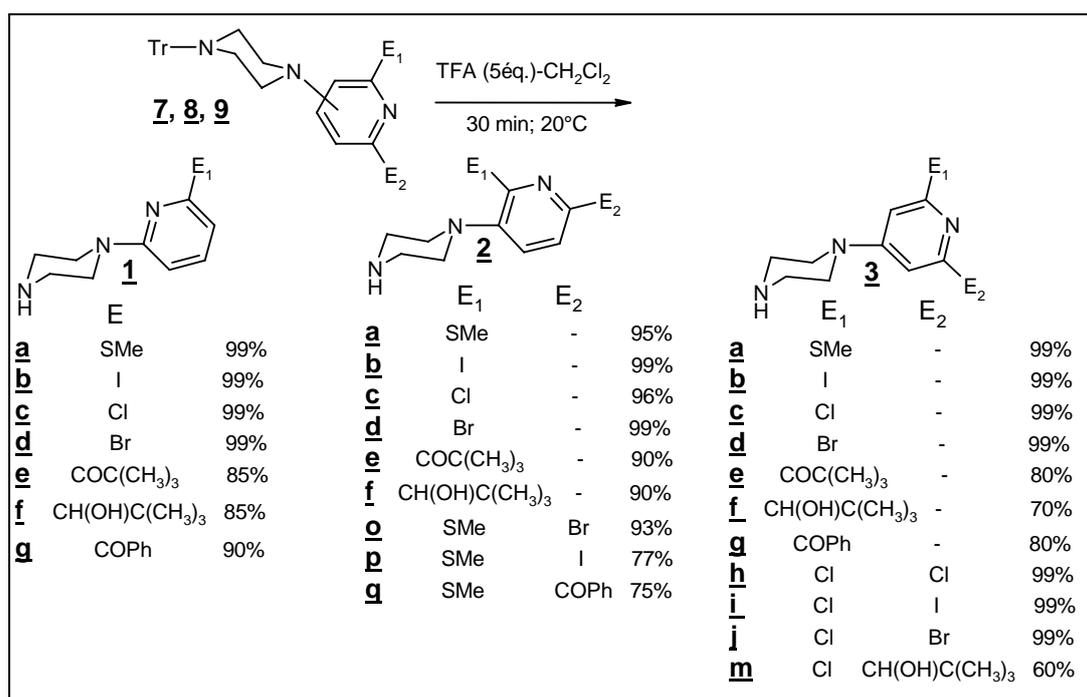


Schéma 122 – Régénération des amines à partir des triyl-(pyridyl)pipérazines.

Comme le montrent les résultats reportés dans le schéma, la détritylation se fait avec d'excellents rendements. On notera que les produits oxygénés s'obtiennent toujours avec des rendements plus modestes, certainement dû à des pertes lors de l'isolement.

VI.6) Conclusion des trityl-(pyridyl)pipérazines.

La présence de deux noyaux aromatiques supplémentaires, par rapport aux benzyl-(pyridyl)pipérazines, ne change pas les conditions de métallation, à savoir, 8 équivalents de superbase sont nécessaires pour métaller sélectivement le noyau pyridinique. Comme précédemment, pour les benzyl-(pyridyl)pipérazines, les trois isomères sont métallés à des températures différentes.

Comme nous venons de le voir la métallation régiosélective des trityl-(pyridyl)pipérazines permet de préparer de façon efficace une série de dérivés polyhétérocycliques réactifs. Les substrats **8a** et **9c** ont subi avec succès une deuxième métallation permettant d'obtenir une diversité supplémentaire sur le noyau de la pyridine.

Finalement, nous avons détritylé avec succès les molécules afin de régénérer les amines correspondantes. Contrairement aux substrats N-benzylés, la déprotection de l'isomère de position 3 s'effectue également de façon efficace.

L'ensemble des résultats décrit dans les paragraphes précédents montrent qu'il est possible de métaller les dérivés pyridiniques portant deux atomes complexants moyennant l'utilisation logique d'un excès de réactif basique.

Nous avons souhaité aller plus loin dans l'étude de cette métallation en incorporant au substrat un deuxième noyau pyridinique, apportant un site de complexation supplémentaire.

VII. Les bis-(pyridyl)pipérazines.

Il nous a semblé intéressant d'étudier cette famille de substrats qui est peu décrite dans la littérature : les bis-(pyridyl)pipérazines. Ces nouvelles structures peuvent éventuellement se révéler comme pharmacophores puisque la partie (pyridyl)pipérazine est toujours présente et que nous avons apporté une modification sur l'autre partie de la pipérazine. Il existe trois isomères symétriques des bis-(pyridyl)pipérazines et trois isomères dissymétriques. Nous espérons pouvoir métalliser sélectivement et consécutivement, lorsqu'elles sont disponibles, les quatre positions α des noyaux pyridiniques.

VII.1) Préparation des bis-(pyridyl)pipérazines.

Synthèse des isomères symétriques.

Ces isomères ont été obtenus par réaction entre la pipérazine et les chloropyridines dans de la DMF en présence de diisopropylamine (DIPA) pour le composé **12** ou dans une réaction sans solvant pour le composé **10**.

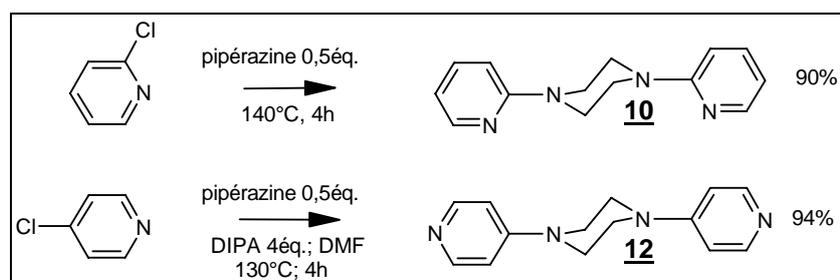


Schéma 123 – Formation des 2,2' et des 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Les produits sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 90%.

Le composé **11** a été obtenu par réaction entre la pipérazine et la 3-bromopyridine par couplage organométallique en utilisant un ligand carbénique.¹⁹² Les deux autres méthodes utilisées précédemment pour obtenir l'isomère **2** se sont révélées inefficaces pour obtenir le 3,3'-bis-(pyridyl)pipérazine, la réaction s'arrête à l'obtention de l'isomère **2** monosubstitué.

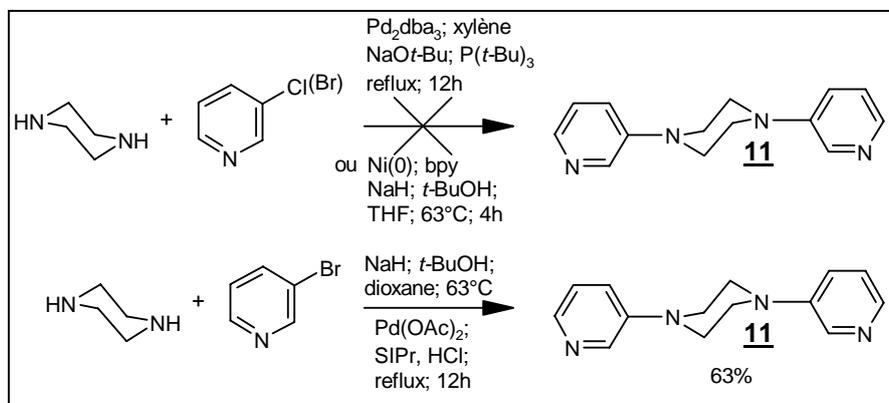


Schéma 124 – Formation de la 3,3'-bis-(pyridyl)pipérazine.

¹⁹² Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2003**. 2311.

Seul la réaction utilisant le carbène N,N'-bis-(2,6-diisopropylphenyl)dihydroimidazol-2-ylidene (SIPr)¹⁹³ nous a permis d'obtenir le 3,3'-bis-(pyridyl)pipérazine avec un bon rendement de 63%.

Synthèse des isomères dissymétriques.

Les composés **13**, **14** et **15** ont été obtenus efficacement par réaction entre les (pyridyl)pipérazines **1** ou **2** et les chloropyridines correspondantes.

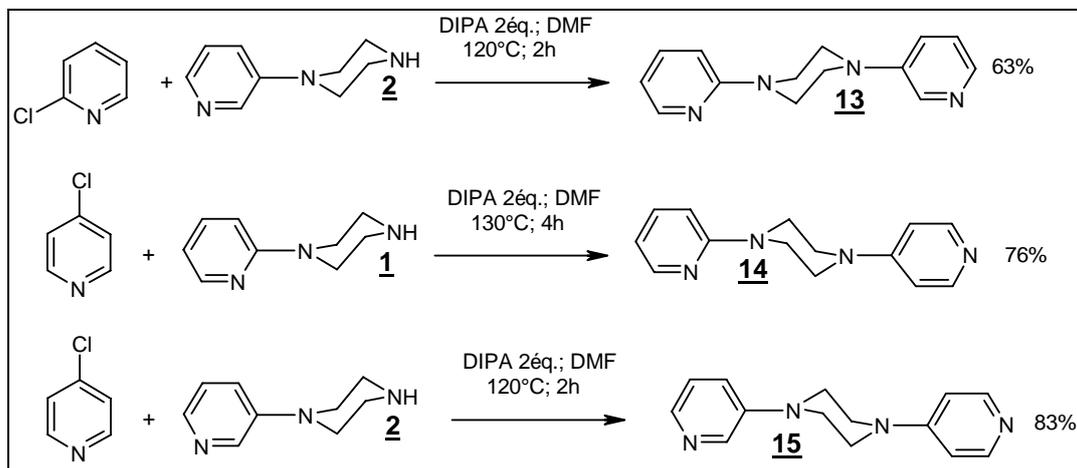


Schéma 125 - Formation des bis-(pyridyl)pipérazines dissymétriques.

VII.2) Métallation des bis-(pyridyl)pipérazines symétriques.

Les premiers essais de métallation ont été réalisés sur l'isomère symétrique 2,2'-bis-(pyridyl)pipérazine (**10**). Nous avons repris les conditions de métallation définies pour les substrats précédents. La métallation a été réalisée à différentes températures avec différentes quantités de superbases *n*-BuLi-LiDMAE.

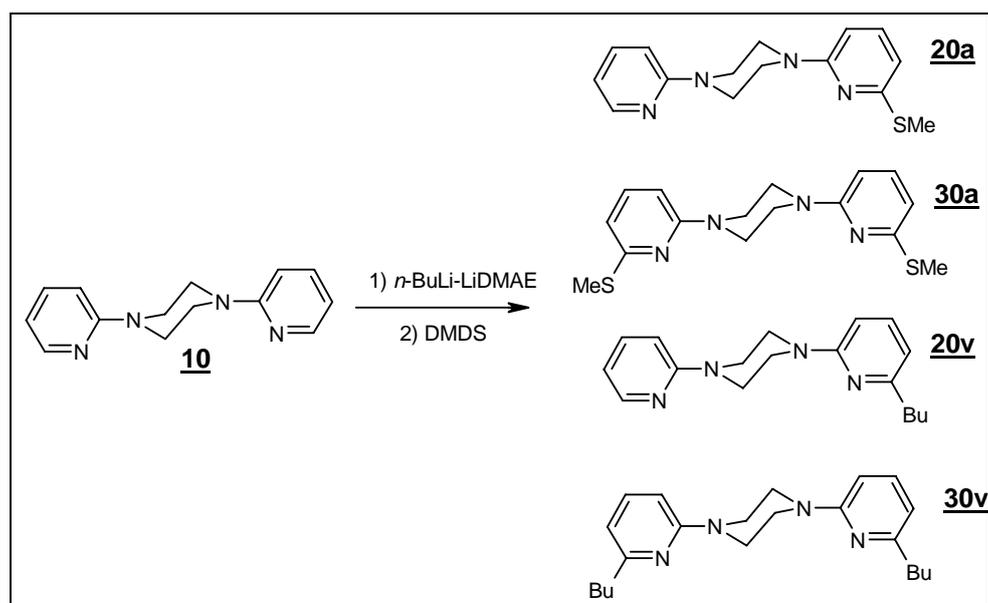


Schéma 126 - Métallation de la 2,2'-bis-(pyridyl)pipérazine.

¹⁹³ Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron*. **1999**, 51, 14523.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.

Tableau V : Influence de la température et du temps de métallation^(a)

Entrée	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	Solvant	T(°C)	t(h)	20a (%) ^(b)	30a (%) ^(b)
1	8	toluène	0	2,5	-	52
2	8	toluène	25	2,5	-	74
3	4	toluène	25	2,5	-	33
4	8	toluène	25	3	-	82
5	8	toluène	0	4	-	67
6	8	toluène	25	6	-	52
7	8	Hexane	25	4	-	58
8	12	toluène	25	2,5	-	49
9	12	toluène	25	4	-	64

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,

(b) Rendements en produit isolé.

A notre grande surprise, nous n'obtenons pas de produit monométallé, mais directement le produit bisubstitué. Le meilleur rendement est obtenu, une nouvelle fois en présence d'un large excès de superbase (8 équivalents) à 25°C pendant 3 heures (entrée 4). Nous n'avons jamais réussi à convertir complètement le substrat malgré une augmentation de la quantité de base (entrées 8 et 9), et un temps de métallation plus long (entrée 6). De même une diminution de la quantité de base (entrée 3) ou un changement de solvant (entrée 7) ne permettent ni une élévation du rendement, ni une monofonctionnalisation.

Nous avons ensuite, réalisé les métallations sur les deux autres isomères symétriques.

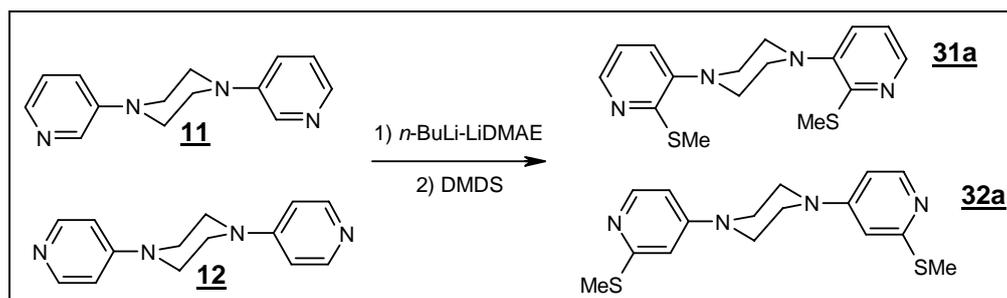


Schéma 127 - Métallation des 3,3' et des 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau VI.

Tableau VI : Influence de la température et du temps de métallation^(a)

Entrée	Substrat	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (ég.)	T(°C)	t(h)	31a (%)	32a (%)
1	11	8	-78	3	0	-
2	11	8	-40	3	17 ^(b)	-
3	11	8	-20	3	0	-
4	11	8	0	3	0	-
5	11	8	0	1	0	-
6	11	8	-40	1	0	-
7	12	8	0	3	-	81 ^(b)

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,

(b) Rendements en produit isolé,

Il est intéressant de noter que là aussi la température de métallation est très importante. Une température de -78°C (entrée 1) ne permet pas la solubilisation du substrat **11** et rend la réaction inefficace. Des températures supérieures (entrées 2, 3 et 4) conduisent à des mélanges complexes difficilement séparables. De même, une diminution du temps de métallation (entrées 5 et 6) ne permet pas d'augmenter le rendement de la réaction. Le meilleur résultat reste très modeste et est obtenu à l'entrée 2.

L'isomère 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine **12** se métalle dans les mêmes conditions que les substrats **5** et **8**, avec 8 équivalents de superbasse à 0°C pendant 3 heures. Il est à noter que nous n'observons jamais la double métallation sur un seul noyau pyridinique (**40a**) schéma 128.

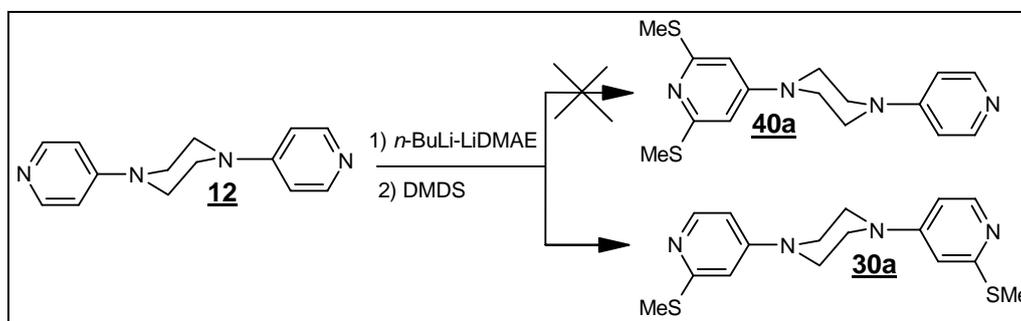


Schéma 128 – Métallation de la 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Du point de vue mécanistique, nous nous sommes demandés si le produit disubstitué était formé par l'intermédiaire d'un processus direct de dilithiation ou d'une lithiation *in situ*, d'un dérivé monofonctionnalisé, avec l'excès de base présent dans le milieu réactionnel.

La deutération pouvait nous donner une réponse. Nous avons donc traité le milieu réactionnel par un excès de D₂O.

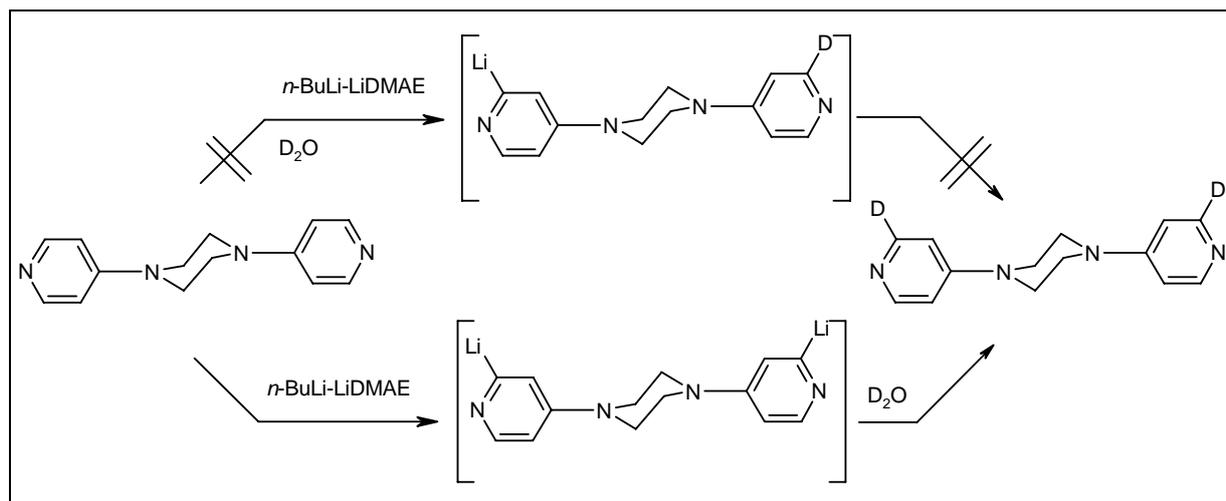


Schéma 129 – Méallation de la 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Comme le montre la sélectivité observée, seuls les dérivés bis-déuterés (%D > 98, RMN ^1H) ont été obtenus. On peut proposer ainsi une voie directe de dilithiation montrant la capacité des deux atomes d'azotes pyridiniques à chélater simultanément les agrégats lithiés et permettre ainsi la fonctionnalisation des positions α et α' de l'atomes d'azote pyridinique.

Bien qu'il ne soit pas possible de métaller individuellement les 2 positions α , des atomes d'azote pyridiniques, des isomères symétriques, cette bis-méallation reste très intéressante permettant en une étape d'obtenir directement des produits bifonctionnels.

Nous avons donc logiquement étudié la réaction avec d'autres électrophiles.

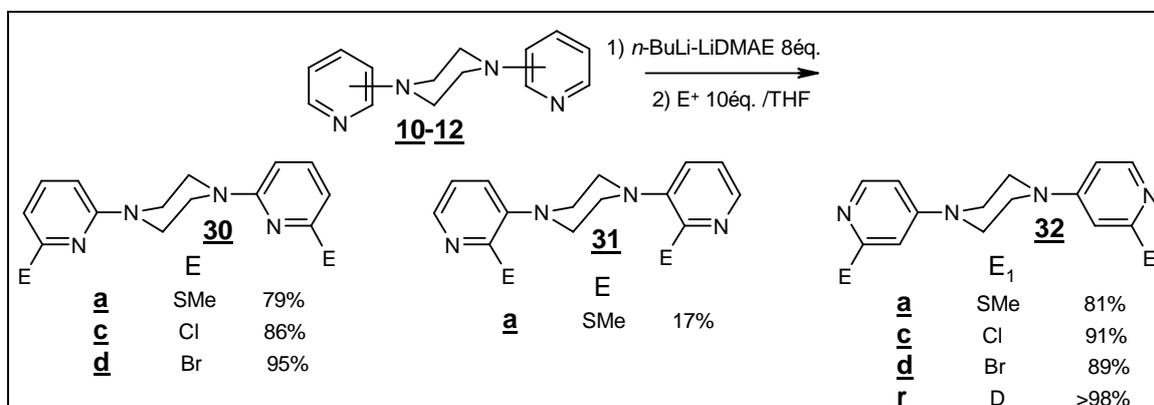


Schéma 130 - Fonctionnalisation des bis-(pyridyl)pipérazines.

Nous obtenons d'excellents résultats pour les isomères **30** et **32**. En revanche, la métallation infructueuse de l'isomère **31** n'a pas été poursuivie.

VII.3) Méallation des isomères dissymétriques.

Leurs structures dissymétriques devraient induire des différences de sélectivité importantes. En effet, comme nous l'avons montré précédemment, la réaction de métallation est très dépendante de la température selon la position de la pipérazine sur la pyridine.

Il devrait être donc possible, par un choix judicieux de la température de métallation, de métaller sélectivement un seul des deux cycles pyridiniques de la molécule. Ainsi, la métallation du cycle **A** est inexistante à des températures inférieures à 25°C, alors que les cycles **B** et **C** se métallent efficacement respectivement à 0°C et -78°C.

Isomère 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine 14.

Compte tenu de la réactivité, rappelée dans le schéma suivant, on peut s'attendre à la sélectivité suivante lors de la métallation de 14.

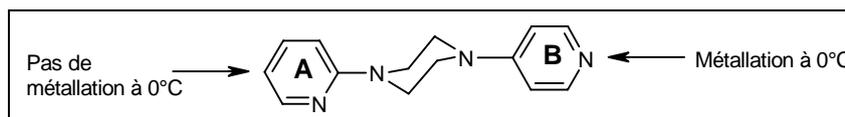


Schéma 131 – Sélectivité possible de métallation en fonction de la température des 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Nous effectuerons donc dans un premier temps la métallation à la température de 0°C, afin de tenter de métaller sélectivement le cycle **B** de la molécule.

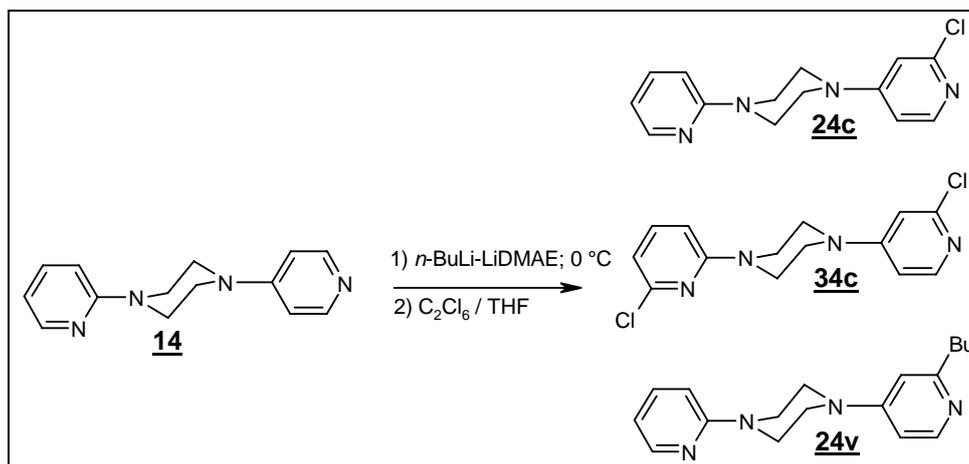


Schéma 132 - Métallation de la 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Tableau VII : Influence de la température et du temps de métallation^(a)

Entrée	T(°C)	t(h)	Conversion (%)	24c (%) ^(b)	34c (%) ^(b)	24v (%) ^(b)
1	25	3	100	-	30 ^(c)	30 ^(c)
2	0	3	100	9	76	-
3	-20	3	100	81	8	-
4	-40	3	100	91	5	-
5	0	7	100	-	-	-
6 ^(d)	0	3	0	-	-	-

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,
 (b) Rendements en produit isolé,
 (c) Rapport déterminé par RMN ¹H.
 (d) LTMP

Comme nous l'espérons, cette réaction conduit à la formation du substrat monométallé sur le cycle fixé par la position 4.

Cependant nous pouvons faire quelques remarques supplémentaires. Nous constatons que l'effet de la température est, là aussi, très important, puisqu'à la température de 0°C, nous obtenons majoritairement le produit bis-métallé. Malheureusement, un temps de métallation plus long (entrée 5) ne permet pas d'obtenir uniquement le produit bis-métallé, mais conduit à des produits dont certains étant identifiés comme étant issus de la métallation des protons de la pipérazine.¹⁹⁴ La différenciation entre les deux sites de métallation s'effectue uniquement à une température plus basse : de -40°C. Nous pouvons ainsi obtenir soit le produit monométallé, soit le produit bis-métallé par un simple contrôle de la température de métallation.

Il est à noter que l'utilisation de LTMP (entrée 6) ne permet pas la métallation du substrat.

Nous avons décidé de fonctionnaliser diversement ce substrat.

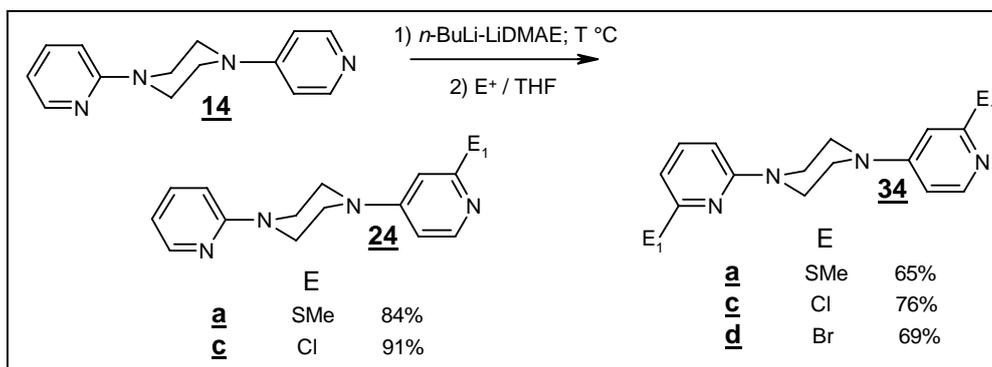


Schéma 133 – Fonctionnalisation des 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Nous obtenons d'excellents résultats aussi bien pour les produits monofonctionnalisés que pour les produits bis-fonctionnalisés.

Isomère 2,3'-bis-(pyridyl)pipérazine 13.

Sur ce substrat, la différence de température de métallation des deux cycles est beaucoup plus importante. Ainsi, nous espérons que la différence de réactivité entre les deux cycles sera plus sélective.

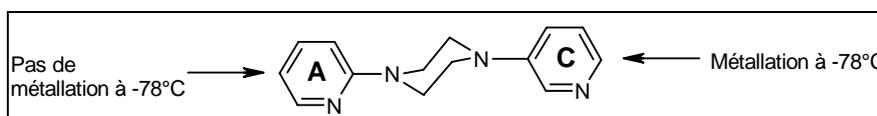


Schéma 134 – Sélectivité possible de métallation en fonction de la température des 2,3'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Nous effectuerons la métallation à la température de -78°C, afin de métaller sélectivement et uniquement le cycle **C** de la molécule.

¹⁹⁴ Berkheij, M.; Van Der Sluis, L.; Sewing, C.; Den Boer, D. J.; Terpstra, J. W.; Hiemstra, H.; Bakker, W. I. I.; Van Der Hoogenband, A.; Van Maarseveen, J. H. *Tet. Lett.* **2005**, 2369.

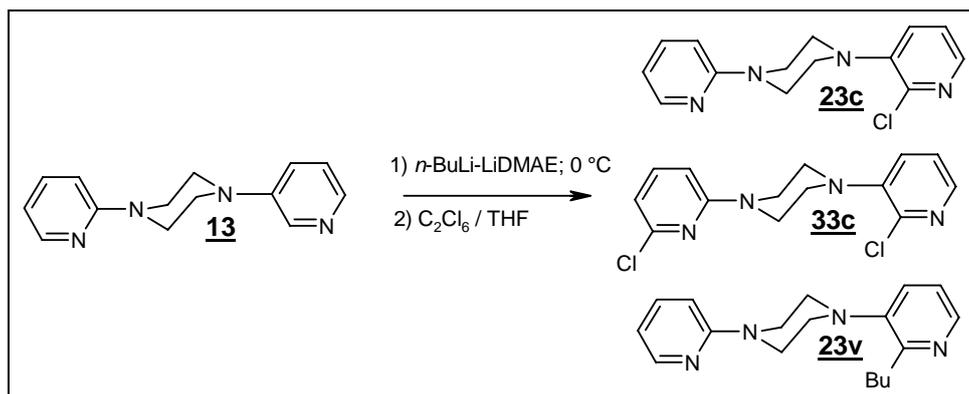


Schéma 135 - Méallation de la 2,3'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Tableau VIII : Influence de la température^(a)

Entrée	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	Conversion (%) ^(b)	23c (%)	33c (%)	23v (%)
1	8	-78	3	0	-	-	-
2	8	-40	3	0	-	-	-
3	8	-20	3	0	-	-	-
4	6	0	3	50	(c)	(c)	-
5	4	20	3	100	(c)	(c)	-

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles.

(b) Rapport déterminé par RMN ¹H.

(c) mélanges complexes et difficilement séparables

On remarque une nouvelle fois que la température de méallation est très importante. Une température de -78°C (entrée 1) ne permet pas la solubilisation du substrat **13** et rend la réaction inefficace. Des températures supérieures (entrées 2 et 3) ne permettent pas de méallier le substrat. Il faut atteindre des températures de 0°C (entrée 4) pour avoir une modeste conversion du substrat. Une température supérieure (entrée 5) permet une conversion totale, mais conduit à des mélanges complexes difficilement séparables. Toutefois, nous n'avons jamais observé le produit issu de l'addition nucléophile **23v**. L'analyse RMN nous indique que le produit majoritaire obtenu est le produit issu de la double fonctionnalisation sur le cycle **C**.

Isomère 3,4'-bis-(pyridyl)pipérazine **15**.

De la même façon, sur cet isomère, la différence de température de méallation des deux cycles est également importante.

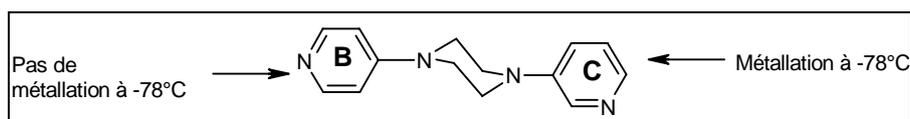


Schéma 136 – Sélectivité possible de méallation en fonction de la température des 3,4'-bis-(pyridyl)pipérazines.

Là aussi, le premier essai est effectué à -78°C, afin de méallier sélectivement et uniquement le cycle **C** du substrat.

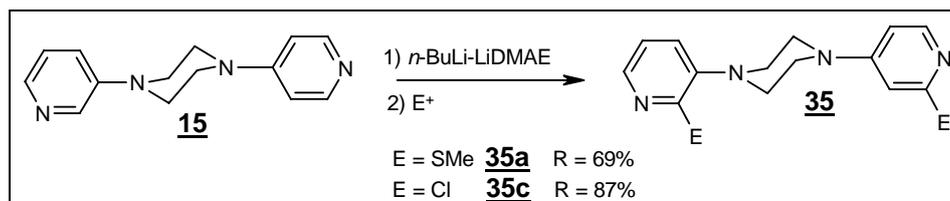


Schéma 137 - Méallation de la 3,4'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Malgré tous les essais, nous n'avons pas réussi à obtenir uniquement le produit monométallé. La réaction effectuée à -78°C conduit à la formation du produit bis-fonctionnalisé. Une diminution de la température à -90°C ne permet plus la solubilisation du réactif et rend, une fois de plus, la méallation inefficace. La réaction conduit, comme pour les isomères symétriques, directement à des produits bis-fonctionnalisés.

VII.4) Méallation des bis-(pyridyl)pipérazines mono et bis-substituées.

Une deuxième méallation a été envisagée pour introduire une fonctionnalisation supplémentaire. Bien entendu, seul les dérivés chlorés et soufrés pourront être réutilisés pour une deuxième méallation. La seconde fonctionnalisation est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment.

Isomère 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine **32**.

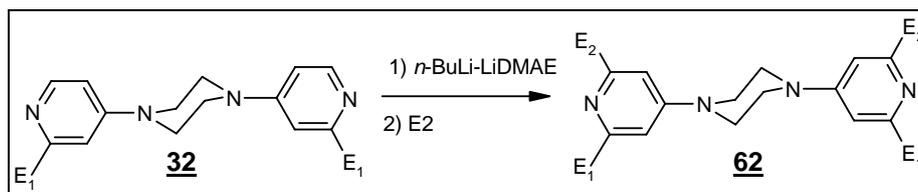
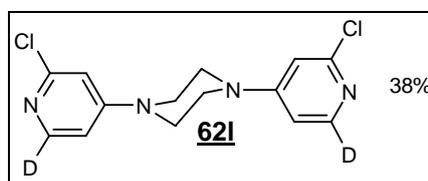


Schéma 138 – Fonctionnalisation des 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazines 2,(2')-fonctionnalisés.

Bien que l'analyse RMN du milieu réactionnel nous indique, par la disparition du pic des protons en α de la pyridine, que la fonctionnalisation a eu lieu, nous n'avons jamais réussi à isoler les dérivés tétra-substitués. Seule la reméallation du composé deutéré avec comme électrophile un chlore a pu être isolé avec un rendement modeste de 38%.

Schéma 139 – Obtention du produit **62I**.

Isomères 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine **24c** et **34c**.

La méallation du substrat **14**, nous a permis d'obtenir soit le produit monofonctionnalisé **24**, soit le produit bis-fonctionnalisé **34**. Deux stratégies sont alors possibles ; soit en méallant le produit disubstitué, ce qui permet alors d'introduire un substituant supplémentaire sur la pyridine fixée en 4, soit sur le substrat monosubstitué, ce qui permet d'obtenir la deuxième fonctionnalisation sur le même noyau.

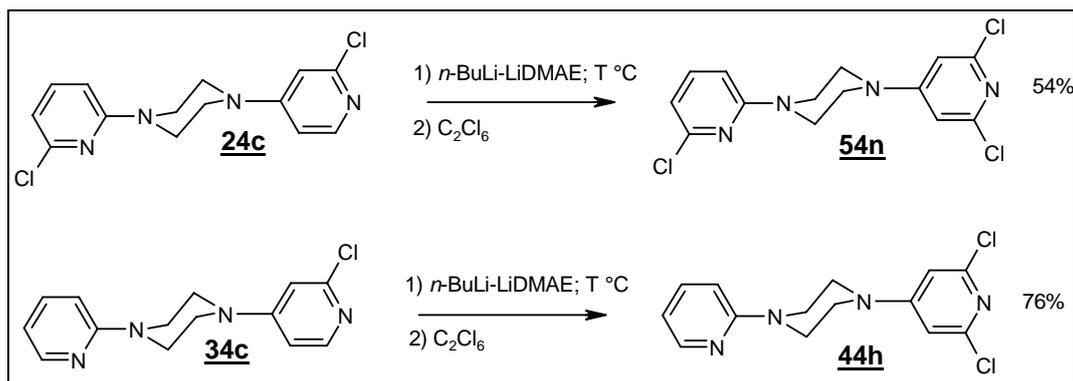


Schéma 140 - Fonctionnalisation des 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazines fonctionnalisés.

Les remétallations des substrats sont possibles et donnent soit un produit tri-substitué, soit un produit dichloré, avec des rendements tout à fait honorables. Bien entendu, dans ce dernier cas il est encore possible de métaller une troisième fois le nouveau substrat.

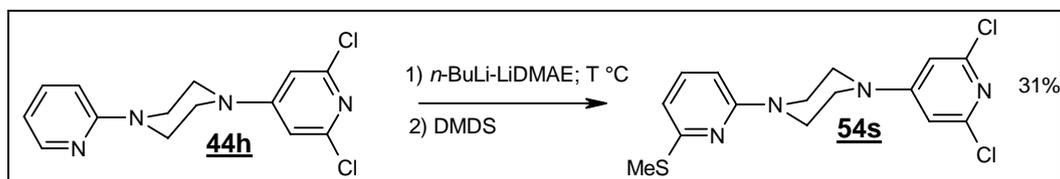


Schéma 141 – Fonctionnalisation des 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazines 2',6'-fonctionnalisés.

Cette solution permet de contrôler le lieu de l'incorporation de chaque électrophile.

Isomère 3,4'-bis-(pyridyl)pipérazine **35c**.

Comme pour l'isomère 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine, nous espérons que la deuxième métallation sera sélective et conduira au produit tri-fonctionnalisé qui pourra lui-même subir une troisième métallation.

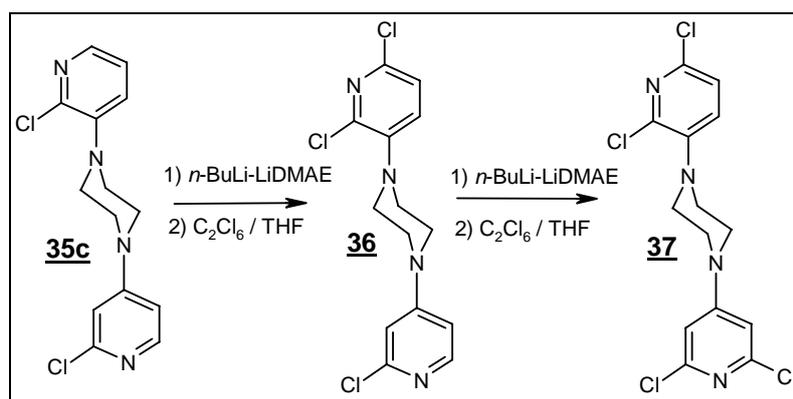


Schéma 142 – Métallations successives de la 3,4'-bis-(pyridyl)pipérazine.

Malheureusement, quelles que soient les conditions opératoires que nous avons utilisées, nous ne sommes jamais parvenus à obtenir un produit tri/tétra-substitué.

De la même façon que pour les isomères 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine, nous n'avons jamais pu isolé un substrat ayant subi une deuxième métallation.

VII.5) Conclusion sur la métallation des bis-(pyridyl)pipérazines.

Bien que ces substrats possèdent un hétéroatome de plus que les substrats précédents, nos travaux ont montrés que la quantité de superbases à utiliser pour métaller les composés (pyridyl)pipérazines N-protégées doit être de 8 équivalents. Dans ces conditions il est possible d'obtenir directement la fonctionnalisation des bis-(pyridyl)pipérazines.

Comme nous venons de le voir, la métallation régiosélective, par *n*-BuLi-LiDMAE, des bis-(pyridyl)pipérazines permet de fonctionnaliser de façon efficace deux des trois isomères symétriques.

Les substrats dissymétriques possédant un cycle **C** ne permettent pas d'être fonctionnalisés, par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE, sélectivement sur un seul cycle pyridinique de la molécule, mais conduisent directement aux dérivés difonctionnalisés. Seul l'isomère 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine peut être fonctionnalisée sélectivement grâce à un contrôle de la température. Nous sommes donc capables d'obtenir le produit monofonctionnalisé, nous pouvons en déduire qu'il existe une sélectivité lors de la métallation des substrats dissymétriques.

La remétallation de ces substrats, s'est avéré inefficace sur la plupart des molécules étudiées. Seuls les dérivés de l'isomère dissymétrique 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine (**14**) ainsi qu'un seul dérivé de l'isomère symétrique 4,4'-bis-(pyridyl)pipérazine (**12**) ont pu être isolés (**62I**).

Jusqu'à présent nous avons vu que la métallation des (pyridyl)pipérazines nécessitait toujours un excès important de superbases *n*-BuLi-LiDMAE. Nous avons interprété ce phénomène par la complexation importante du ou des atomes d'azote de la pipérazine. Afin de conforter cette hypothèse, nous avons décidé de remplacer la partie pipérazinique de nos substrats et de nous intéresser à la variation du nombre et de la nature des hétéroatomes présents sur le cycle adjacent à celui de la pyridine. Il est en effet intéressant de comprendre l'influence de ces hétéroatomes sur la quantité de superbase à utiliser ainsi que sur la température de métallation de ces substrats.

Dans cette étude, nous nous intéresserons dans un premier temps aux dérivés où le cycle adjacent est fixé à la pyridine sur la position 4.

VIII. Métallation des morpholino et pipéridino pyridines.

Durant notre étude, nous nous sommes intéressés aux molécules suivantes : les (N-pipéridino)pyridines et les (morpholino)pyridines. Nous avons examiné tout d'abord les dérivés 4-substitués afin d'éviter les phénomènes potentiels de complexation possible.

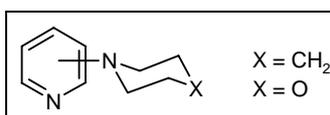


Schéma 143 – Les (N-pipéridino)pyridines et les (morpholino)pyridines.

Les (4-N-pipéridino)pyridines permettront notamment d'apprécier l'influence du deuxième atome d'azote présent sur la pipérazine et les (morpholino)pyridines permettront de comparer la nature des différents atomes complexants O et N.

VIII.1) Synthèse et réactivité des (4-pipéridino) et (4-morpholino)pyridine.

De récents travaux effectués au laboratoire ont démontré que la fonctionnalisation de composés pyridiniques aminés en position 4, comme la (diméthylamino)pyridine⁶³, la (pyrrolidinyl)pyridine et la (4-(1H-pyrrol-1-yl))pyridine,^{64b} est réalisable sélectivement en position 2 par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE. Comme le montre le tableau récapitulatif, ces molécules se métallent avec de faible quantité de superbase.

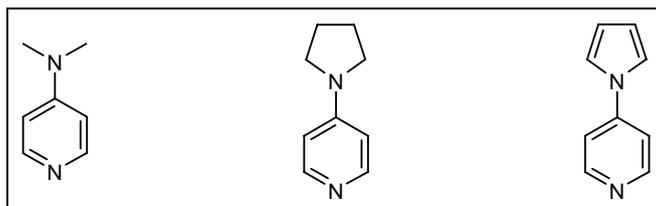


Schéma 144 – Les différentes pyridines aminées.

Tableau IX : Rappels des paramètres de métallation des (4-amino)pyridines.

Substrat	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	Solvant	T(°C)	T(h)
(diméthylamino)pyridine	2	Hexane	0	1
(pyrrolidinyl)pyridine	2	Toluène	0	1
(4-(1H-pyrrol-1-yl))pyridine	2	Toluène	-78	1
(4-pyridyl)pipérazine	8	Toluène	0	3

Au vu de ces informations, nous nous attendons à ce que les (4-N-pipéridino)pyridines se comportent de façon similaire aux trois premiers substrats, puisque seule la taille du cycle est modifiée ; les (4-morpholino)pyridines devraient se comporter de la même façon que les (4-pyridyl)pipérazines.

Synthèse des précurseurs.

A la différence de la (4-morpholino)pyridine, la (4-pipéridino)pyridine n'est pas commerciale. Cet isomère a été synthétisé très simplement par une substitution nucléophile aromatique entre la pipéridine et le chlorhydrate de la 4-chloropyridine dans une réaction sans solvant.

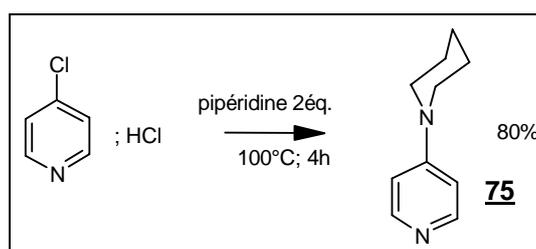


Schéma 145 - Formation de la (4-pipéridino)pyridine.

Métallation des (4-pipéridino) et (4-morpholino)pyridine.

De la même façon que pour les composés pyridiniques aminés en position 4 nous avons étudié en premier lieu l'influence de la quantité de superbasse et la température de métallation. Les substrats ont été métallés par la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE et le C₂Cl₆ est utilisé comme électrophile. Dans un premier temps, nous avons utilisé les conditions définies lors de la métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

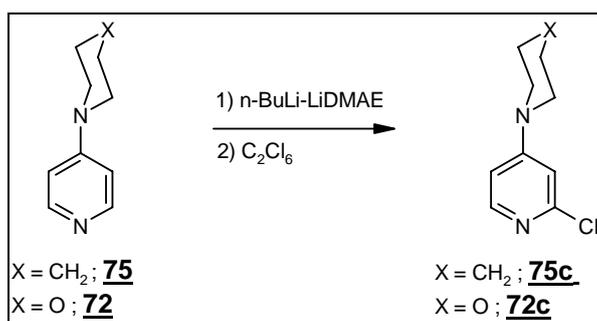


Schéma 146 - Métallation des dérivés pyridiniques 4-aminés.

Tableau X : Influence des différents paramètres de métallation des dérivés pyridiniques 4-aminés^(a)

Entrée	X =	$n\text{-BuLi-LiDMAE}$ (éq.)	T($^{\circ}\text{C}$)	t(h)	72 - 75 (%) ^(b)	72c - 75c (%) ^(b)
1	O	8	0	3	0	(d)
2	O	6	0	3	0	(d)
3	O	4	0	3	0	(d)
4	O	4	-20	3	0	(d)
5	O	2	0	2	30 ^(c)	0
6	O	2	0	3	90 ^(c)	0
7	O	2	-20	3	90 ^(c)	0
8	O	2	0	1	10	70
9	O	2	0	1	0	63 ^(e)
10	CH ₂	2	0	1	0	83
11	CH ₂	2	0	1	0	63 ^(e)

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,

(b) Rendements en produit isolé,

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

(d) Mélanges complexes et difficilement séparable

(e) Electrophile = DMDS

Les entrées 1 à 4, malgré une conversion totale, conduisent systématiquement à des mélanges complexes de produits difficilement repérables et non identifiables. L'entrée 5, réalisée avec seulement 2 équivalents de superbases conduit à une conversion moindre. Les entrées 6 et 7 montrent une chute importante de la conversion et la formation du produit d'addition nucléophile au bout de 3 heures de métallation. En revanche, l'entrée 8 nous a permis d'isoler le produit de métallation en α de l'atome d'azote pyridinique avec un rendement de 70% en ajustant le temps de métallation à 1 heure. Enfin, l'entrée 9 nous a permis de généraliser le résultat obtenu précédemment en utilisant le DMDS comme électrophile. On obtient le produit avec un rendement de 63%.

Les résultats obtenus avec la (4-N-pipérino)pyridine (entrées 10 et 11) montrent, comme pour les autres dérivés possédant un substituant azoté, que la métallation s'effectue avec seulement 2 équivalents de superbases. La méthode a ainsi permis d'introduire sélectivement une fonctionnalisation sur la position 2 de la pyridine.

VIII.2) Etude de la position de l'hétérocycle sur le noyau pyridinique.

Synthèse et réactivité des isomères de position 2.

Les réactifs sont commerciaux et ont été utilisés tels quel.

Comme précédemment nous allons étudier en premier lieu l'influence de la quantité de superbase et la température de métallation. Les substrats seront métallés par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE et l'hexachloroéthane est utilisé comme électrophile. Dans un premier temps, nous avons utilisé les conditions définies précédemment lors de la métallation des composés 4 aminés.

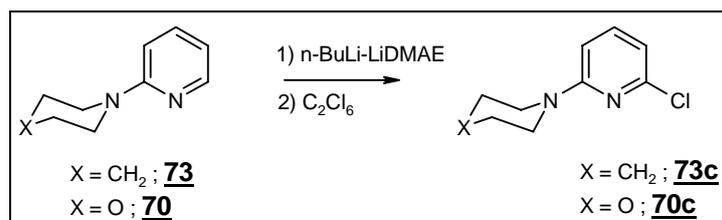


Schéma 147 - métallation des dérivés pyridiniques 2-aminés.

Tableau XI : Influence des différents paramètres de métallation des dérivés pyridiniques 2-aminés^(a)

Entrée	X =	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	70-73 (%) ^(b)	70c-73c (%) ^(b)	Entrée	X =	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	70-73 (%) ^(b)	70c-73c (%) ^(b)
1	O	2	20	1h	60 ^(c)	^(d)	10	O	8	0°C	1h	5 ^(b)	63 ^(b)
2	O	2	20	1/2h	50 ^(c)	^(d)	11	CH ₂	2	0	1h	50 ^(c)	^(d)
3	O	4	20	3h	10	^(d)	12	CH ₂	2	-20	1h	90 ^(c)	^(d)
4	O	4	20	1h	0	^(d)	13	CH ₂	2	-78	1h	90 ^(c)	^(d)
5	O	4	0	3h	5	^(d)	14	CH ₂	2	20	1h	50 ^(c)	^(d)
6	O	4	-20	3h	40 ^(c)	0	15	CH ₂	2	0	3h	50 ^(c)	^(d)
7	O	4	-20	1h	70 ^(c)	0	16	CH ₂	6	20	1h	30	^(d)
8	O	4	-40	3h	70 ^(c)	0	17	CH ₂	8	0	1h	0	51 ^(b)
9	O	6	20	1h	0	^(d)							

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,

(b) Rendements en produit isolé,

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

(d) Mélanges complexes et difficilement séparables

Comme nous pouvons le constater à la vue du tableau XI, les essais réalisés nous ont permis d'obtenir les produits issus de la métallation en α de l'atome d'azote pyridinique. Les résultats tendent à prouver qu'une augmentation de la quantité de superbase est nécessaire pour la fonctionnaliser les pyridines possédant un substituant azoté en position 2. La réaction s'accompagne de produits issus de la dégradation du cycle azoté conduisant ainsi à des rendements plus modestes que ceux observés précédemment.

Synthèse des isomères de position 3.

Nous avons préparé les isomères de position 3 par couplage organométallique en utilisant un ligand carbénique décrit précédemment.

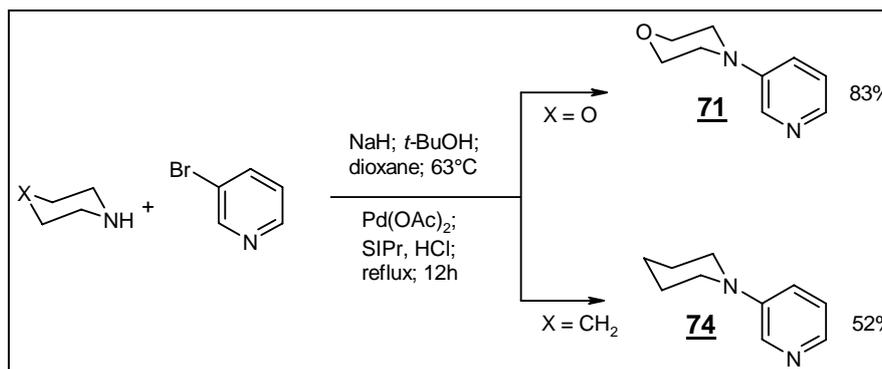


Schéma 148 – Préparation des isomères de position 3.

Cette méthode nous a permis d'obtenir les substrats avec des rendements satisfaisants.

Réactivité des isomères de position 3.

Comme précédemment nous allons étudier en premier lieu l'influence de la quantité de superbase et la température de métallation. Les substrats ont été métallés par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE et l'hexachloroéthane a été utilisé comme électrophile. Dans un premier temps, on prendra les conditions définies lors de la métallation des isomères de la position en C2.

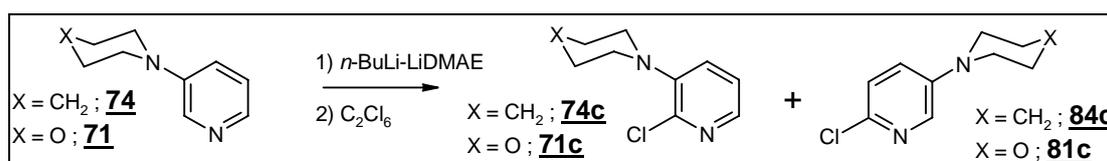


Schéma 149 - Métallation des dérivés pyridiniques 3-aminés.

De la même façon que précédemment, les isomères de position situés en C3 offrent la possibilité d'une compétition entre la métallation de la position C2 et C6.

Tableau XII : Influence des différents paramètres de métallation des dérivés pyridiniques 3-aminés^(a)

Entrée	X =	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	<u>71-74</u> (%) ^(c)	<u>71c-74c</u> (%) ^(c)	Entrée	X =	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	<u>71-74</u> (%) ^(c)	<u>71c-74c</u> (%) ^(c)
1	O	2	0	1	100	-	9	O	8	-78	4	50	30-40 ^{(d)(e)}
2	O	2	0	2	100	-	10	CH ₂	2	0	1	100	-
3	O	8	0	2	0	10-20 ^{(d)(e)}	11	CH ₂	8	0	2	0	5-15 ^{(d)(e)}
4	O	8	-40	1	0	40-50 ^{(d)(e)}	12	CH ₂	8	-40	2	0	30-40 ^{(d)(e)}
5	O	8	-40	2	0	40-50 ^{(d)(e)}	13	CH ₂	8	-78	1	50	40-50 ^{(d)(e)}
6	O	6	-40	2	100	-	14	CH ₂	8	-78	2	50	40-50 ^{(d)(e)}
7	O	8	-78	1	50	40-50 ^{(d)(e)}	15	CH ₂	8	-78	4	50	20-30 ^{(d)(e)}
8	O	8	-78	2	50	40-50 ^{(d)(e)}	16	CH ₂	8	-60	4	66	33 ^{(d)(e)}

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

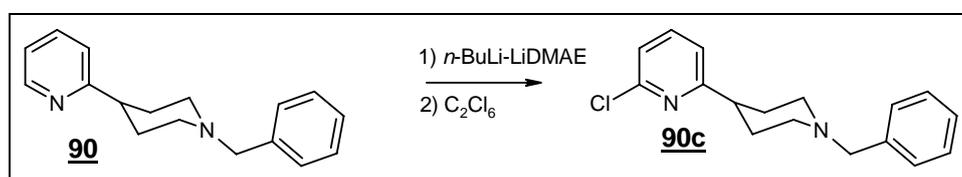
(d) Mélanges complexes et difficilement séparables

(e) mélange de produits fonctionnalisés en C2 et en C6.

L'ensemble des conditions utilisées ne conduit pas à l'isolement des produits souhaités. On note que 8 équivalents de superbases permettent de convertir intégralement les substrats. Une diminution de la température permet une diminution de produits de dégradation sans toutefois permettre l'isolement d'un produit de métallation. L'augmentation du temps de métallation conduit à l'augmentation des produits de dégradation. Des températures supérieures à -60°C conduisent à des mélanges complexes issus principalement de l'ouverture du cycle adjacent à celui de la pyridine.

VIII.3) Influence de la position de l'atome d'azote du cycle pipéridinique.

Pour terminer cette étude qui nous a confirmé que l'utilisation d'un large excès de superbase était probablement due à la complexation de l'atome d'azote du substituant, nous avons cherché à connaître l'influence de sa position en examinant la réactivité de la (N-benzyl-4-pipéridino)pyridine



Ce composé a été obtenu suivant la suite réactionnelle décrite par Ganellin et coll.¹⁹⁵ Ce substrat ne présente pas d'hétéroatome susceptible de délocaliser un doublet électronique sur le noyau pyridinique. La complexation supplémentaire se fera alors sur l'atome d'azote pipérazinique éloigné du site de complexation pyridinique.

Tableau XIII : Influence des différents paramètres de métallation de la (2-pyridyl)-4-pipéridine^(a)

Entrée	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	T(°C)	t(h)	90 (%)	90c (%)
1	8	TA	2	0 ^(c)	0 ^(c)
2	8	0	2	0 ^(c)	0 ^(c)
3	8	-45	2	80 ^(b)	0 ^(b)
4	2	TA	3	100 ^(b)	0 ^(b)

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5 mmoles,
 (b) Rapport déterminé par RMN ^1H ,
 (c) Mélanges complexes et absence de protons pyridiniques.

Quelles que soient les conditions opératoires utilisées, nous n'observons pas la formation du produit fonctionnalisé attendu. Nous avons tout d'abord repris les paramètres de métallations des (2-pyridyl)pipérazines, 8 équivalents à température ambiante (entrée 1) dans ces conditions, le substrat a entièrement réagi, mais nous n'observons pas de composé pyridinique, par RMN, dans le milieu réactionnel. Un abaissement de la température (entrées 2 et 3) ne permet pas d'obtenir le produit souhaité et conduisent également à des produits de dégradation. Notons que la diminution de la quantité de superbase (entrée 4) ne permet pas d'améliorer ce résultat.

¹⁹⁵ Ganellin, C. R.; Jayes, D.; Khalaf, Y. S.; Terkiuk, W.; Arrang, J.-M.; Defontaine, N.; Schwartz, J.-C. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, 2448.

Compte tenu de la disparition rapide du substrat, on peut imaginer que dans un premier temps, il y a formation d'un agrégat lithié stable fortement et spatialement décalé par rapport à ce qui est observé avec la (2-pyridyl)pipérazine.

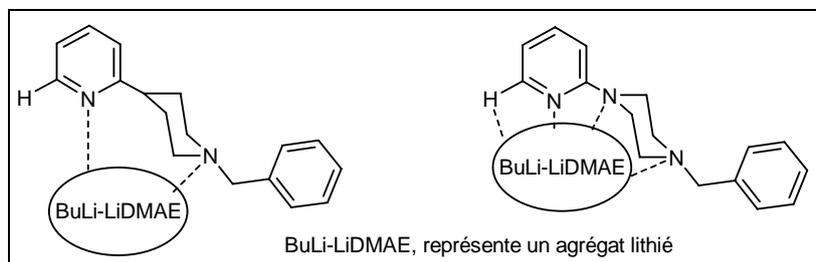


Schéma 151 - Formation d'un agrégat lithié spatialement décalé.

La structure de cet agrégat ne permettant pas la déprotonation en C6 du noyau pyridinique. L'arrachement du proton en jonction de cycle, bien que peu probable, pourrait aussi expliquer la dégradation du substrat dans le milieu réactionnel notamment à 0°C et surtout à TA. En revanche, l'arrachement du proton benzylique sur l'atome d'azote de la pipéridine est possible.

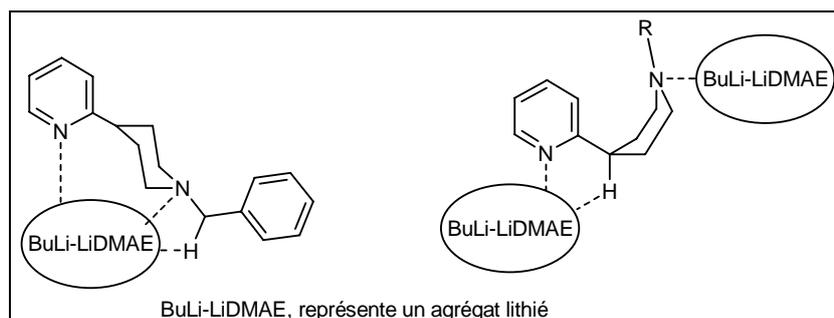


Schéma 152 - Déprotonation possible.

VIII.4) Conclusion sur la métallation des (pipérino)pyridines et des (morpholino)pyridines.

Comme nous venons de le voir, la métallation régiosélective des (N-pipérino)pyridines et des (morpholino)pyridines est très dépendante de la position du substituant azoté de la pyridine.

La température de métallation est indépendante de la position du substituant sur la pyridine contrairement aux isomères des (pyridyl)pipérazines. Seule la quantité de superbase influence les paramètres de la métallation, alors que d'autre part, les temps de métallation sont considérablement diminués.

La superbase *n*-BuLi-LiDMAE a permis la fonctionnalisation régiosélective des isomères de position 2 et 4 des (N-pipérino)pyridines et des (morpholino)pyridines. En revanche pour les isomères de position 3, la métallation sélective n'a pas pu être obtenue de façon satisfaisante.

IX. Conclusion.

Nous avons montré, dans une première partie, que la superbasse unimétallique *n*-BuLi-LiDMAE permet de métaller les dérivés des (pyridyl)pipérazines, molécules possédant deux atomes complexant. La lithiation régiosélective en alpha de l'atome d'azote a pu être réalisée avec succès uniquement lorsque l'atome d'azote pipéridinique est protégé. Nous avons ainsi pu préparer des dérivés des (pyridyl)pipérazines mono et disubstituées avec d'excellents rendements. L'atome d'azote pipérazinique peut facilement être régénéré par déprotection. Nous avons ainsi pu obtenir les amines correspondantes.

Dans une seconde partie, nous avons montré que l'ajout d'un atome complexant supplémentaire, sous la forme d'un deuxième noyau pyridinique, n'influence pas les paramètres de la réaction de métallation. La superbasse *n*-BuLi-LiDMAE a permis, là aussi, de fonctionnaliser trois des six isomères des bis-(pyridyl)pipérazines. La métallation itérative de ces molécules s'est révélée infructueuse hormis pour l'isomère 2,4'-bis-(pyridyl)pipérazine qui a pu subir trois métallations successives.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons fait varier le nombre et la nature des hétéroatomes présents sur le cycle adjacent à la pyridine. Une fois encore la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE a permis de fonctionnaliser régiosélectivement les isomères de position 2 et 4 de ces molécules. L'isomère de position 3 se révèle inerte dans les conditions standards de métallation.

En dehors de l'aspect synthétique de ce travail, nous avons mis en évidence, par les différentes réactivités observées, l'influence de la complexation dans les réactions de métallation envisagées.

L'avenir sera ici d'interpréter d'un point de vue théorique les modèles de complexation que nous avons postulés. Au moment où ce travail a été réalisé, une telle étude théorique semblait cependant prématurée, car l'interprétation de l'action de la superbasse, sur des pyridines simples est encore en cours d'élucidation.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Kartabil, H.; Ruiz-Lopez, M.; Gros, P.; Fort, Y. résultats non publiés

CHAPITRE C

Phase solide.

Stratégie et méthodes de greffage et de coupure sur support solide.
Etude de la fonctionnalisation des (2-pyridyl)pipérazines sur support solide.
Préparation des (2-pyridyl)pipérazines-6-substituées.
Conclusion.

I. Stratégie et méthodes de greffage et de coupure sur support solide.

Comme nous l'avons rappelé dans la partie bibliographique (cf.§A.V.6), la fonctionnalisation sur support par les lithiens n'a fait l'objet que de très peu de travaux. Pour notre étude, la stratégie que nous nous sommes proposé d'étudier était divisée en trois étapes :

- ◆ greffage du substrat, la (2-pyridyl)pipérazine sur le support solide : une résine de Merrifield,
- ◆ la métallation-fonctionnalisation du substrat supporté, par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE,
- ◆ Le décrochage du produit de réaction de son support par coupure fonctionnalisante ou non.

Cette stratégie est résumée sur le schéma 153.

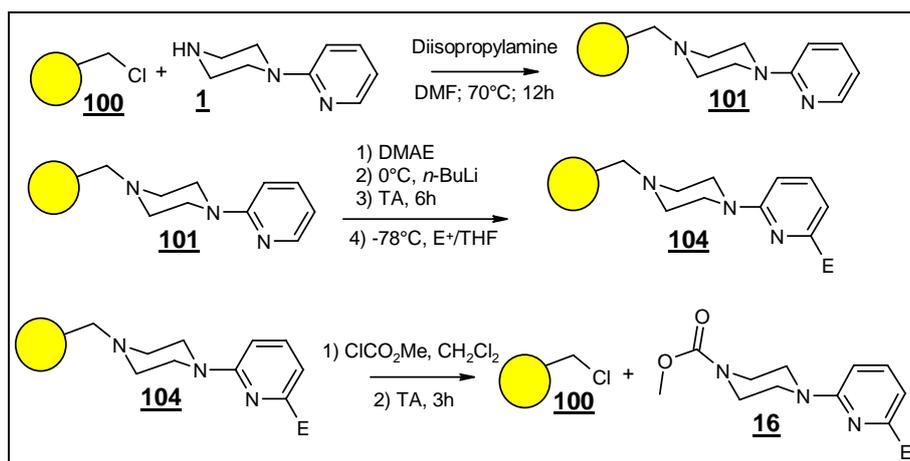


Schéma 153 – Stratégie de synthèse en phase solide.

Avant de débiter nos travaux de métallation, il nous fallait vérifier l'efficacité des étapes 1 et 3, le greffage et la coupure. Nous avons choisi d'utiliser des méthodes classiques décrites à de nombreuses reprises.

Le greffage a été réalisé en milieu basique à partir de la (2-pyridyl)pipérazine et d'une résine chlorométhylée possédant un taux de chlore compris entre 2 et 2,5 mmoles par gramme de résine avec un taux de réticulation de 2% (**100**). Nous avons contrôlé le taux de fonctionnalisation par le dosage de l'azote par analyse centésimale. Nous nous sommes également assurés que la fonctionnalisation était reproductible. Pour la suite de nos travaux des lots de résines fonctionnalisées à $1,86 \pm 0,04$ mmoles de substrat par gramme de résine ont été utilisés. Nous avons obtenu un rendement compris entre 75 et 90%.

Avant d'étudier la fonctionnalisation du substrat nous avons vérifié la possibilité de décrocher le dérivé pyridinique de son support.

Quatre méthodes classiques de coupure ont été étudiées (schéma 154).

- ♦ une coupure fonctionnalisante par le chloroformiate de méthyle,
- ♦ une hydrogénation par l'hydrogène moléculaire,
- ♦ une hydrogénation par le chloroformiate d'ammonium,
- ♦ une débenzylation suivit d'une méthanolyse.

Dans tous les cas, nous avons obtenu le décrochage de substrat, cependant seule la coupure par le chloroformiate de méthyle c'est révélée quantitative et l'absence d'azote sur la résine a été contrôlée par analyse centésimale de l'azote. L'utilisation du chloroformiate de méthyle permet outre la coupure fonctionnalisante, une régénération de la résine de Merrifield initiale.

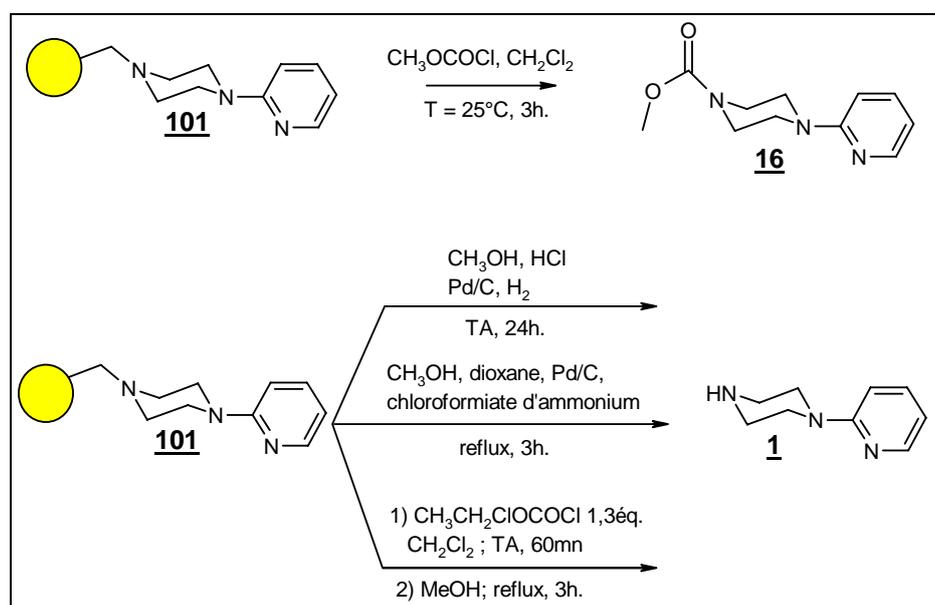


Schéma 154 – Différentes voies de coupures réalisées.

Les résultats obtenus montrent qu'il est possible de libérer les (pyridyl)pipérazines tout en fonctionnalisant l'azote de la pipérazine. Le chloroformiate de méthyle permet d'installer une fonction carbamate tout en régénérant la résine initiale. L'efficacité de la coupure a été démontrée par l'absence d'atome d'azote sur les résines par une analyse centésimale. Les résultats obtenus, pour le taux d'azote résiduel, sont toujours inférieurs à 0,2% en azote.

II. Etude de la fonctionnalisation des (2-pyridyl)pipérazines sur support solide.

Comme pour toute étude de réactivité d'un système basique lithié, il convenait d'analyser l'effet de divers paramètres susceptibles d'influencer la formation d'agrégats et donc la sélectivité de la réaction. Les paramètres que nous avons étudiés sont les suivants :

- ◆ la quantité de base,
- ◆ le temps de métallation,
- ◆ la température de métallation,
- ◆ le solvant.

Pour l'ensemble de cette étude, nous avons choisi de travailler avec la (2-pyridyl)pipérazines comme substrat greffé et le diméthyl disulfure (DMDS) comme électrophile pour former un dérivé thiométhylé stable dans les conditions de réaction et de coupure.

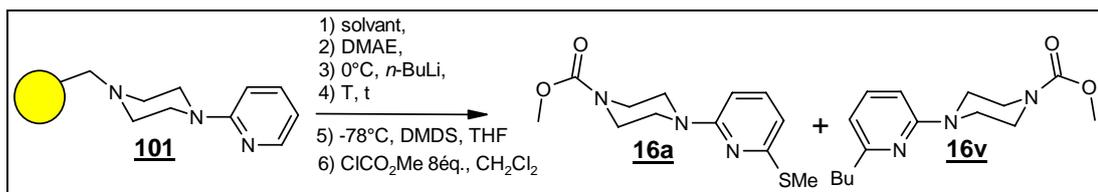
Afin d'obtenir des rendements optimaux lors de la fonctionnalisation de la (2-pyridyl)pipérazine greffée, il était impératif d'optimiser chacun des paramètres de la réaction. Or, ces paramètres ne sont pas indépendants les uns des autres et nous les avons étudiés en parallèle. Par soucis de clarté, nous présenterons par la suite les résultats obtenus pour chaque paramètre étudié.

Influence de la quantité de base *n*-BuLi-LiDMAE.

Comme nous l'avons vu, la métallation des (pyridyl)pipérazines en phase homogène nécessite un excès de 8 équivalents de superbase *n*-BuLi-LiDMAE, et d'après nos connaissances des réactions sur support solide, un excès de réactif est souvent nécessaire pour optimiser le rendement de la réaction. Nous nous attendions donc à ce que le nombre d'équivalents de superbase soit encore augmenté.

Compte tenu des essais précédents, nous avons adapté le protocole décrit sur le schéma 155. C'est à dire : la résine est introduite avec le solvant gonflant dans le réacteur, la DMAE est ensuite ajoutée, puis à 0°C le *n*-BuLi est coulé progressivement. A la fin du temps de métallation le DMDS est ajouté à -78°C, et enfin le produit est décroché de son support. Le produit de réaction attendu est le composé **16a**. Les autres produits attendus sont le produit issu d'une addition nucléophile de la chaîne butyle **16v** et le substrat n'ayant pas réagit **16**.

Nous avons également essayé d'autres modes opératoires comme l'addition de la résine sur la superbase ou l'addition de la superbase sur la résine. Tous ces protocoles nous ont permis d'obtenir le produit fonctionnalisé avec des rendements équivalents. Pour des raisons de facilité de manipulation, nous avons cependant gardé le protocole décrit ci-dessus.



Dans un premier temps, la métallation a été réalisée à 25°C, de la même façon que les métallations en phase homogène (cf.§B), avec différentes quantités de base *n*-BuLi-LiDMAE. Afin d'apprécier l'efficacité de la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE, nous avons testé diverses bases telles que BuLi, LDA et LTMP qui n'ont jamais été utilisées en phase solide sur ce type de substrat. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau **XIV**.

Tableau **XIV** : Influence de la quantité de base lors de la métallation^(a)

Entrée	Base	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE (éq.)	Conversion (%)	16a (%) ^(c)	16v (%) ^(c)	16 (%) ^(c)
1	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	2	5	0	0	95
2	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	3	5	0	0	95
3	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	4	20	11 ^(b)	1	80 ^(b)
4	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	6	80	75 ^(b)	1	20 ^(b)
5	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	8	90	82 ^(b)	1	10 ^(b)
6	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	9	90	80 ^(b)	3	10 ^(b)
7	BuLi	8	50	0	45	50
8	LTMP	8	5	0	5	95
9	TMEDA	8	1	0	1	99

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

On peut observer que l'utilisation de 8 équivalents de superbasse *n*-BuLi-LiDMAE conduit à la meilleure conversion (entrée 5), tout en rendant négligeable la formation du produit d'addition nucléophile. L'utilisation d'un excès supplémentaire de réactif basique dans la métallation ne conduit pas à une augmentation du rendement en produit fonctionnalisé.

Seule la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE conduit aux produits issus de la métallation en α de l'atome d'azote de la pyridine. Les autres bases sont peu réactives et ne permettent pas l'obtention du produit désiré.

Nous avons donc utilisé 8 équivalents de superbasse *n*-BuLi-LiDMAE pour nos essais ultérieurs.

Influence du temps de métallation.

Afin de mieux appréhender la réactivité de *n*-BuLi-LiDMAE vis-à-vis de notre substrat greffé **101**, il est également important de connaître l'influence du temps de métallation sur la formation et la stabilité du lithien formé.

Les réactions effectuées sur phase solide nécessitent généralement des temps de réaction plus longs qu'en phase homogène. Nous avons commencé notre étude en prenant les temps de métallation définis en phase homogène.

Dans le tableau **XV** sont présentés les résultats des différents essais réalisés.

Tableau **XV** : Détermination du temps de métallation optimal^(a)

Entrée	t(h)	Conversion (%)	16a (%) ^(b)	16v (%) ^(b)	16 (%) ^(b)
1	4	80	72	0	15
2	6	90	82	1	10
3	8	90	81	5	10

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.

(b) Rendements en produit isolé.

Ces résultats montrent la grande stabilité du lithien formé à température ambiante sur le polymère. De plus, on remarque la grande stabilité de la base à température ambiante pendant plusieurs heures. Le meilleur résultat de fonctionnalisation est obtenu pour un temps de métallation de 6 heures. Ce temps de réaction est supérieur à celui nécessaire à la métallation des benzyl-(pyridyl)pipérazines en phase homogène, tableau **II** (cf.§B.II), ce qui est en accord avec la réactivité habituelle des molécules immobilisées.

Influence de la température.

Un paramètre important lors des réactions de métallation des dérivés (pyridyl)pipéraziniques par la superbase est la température de métallation. Comme nous l'avons vu en phase homogène, la température joue un rôle très important sur l'efficacité des métallations induites par *n*-BuLi-LiDMAE.

Nous avons donc réalisé la réaction à diverses températures en considérant un temps de métallation de 6 heures et en utilisant 8 équivalents de réactif basique.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **XVI**.

Tableau **XVI** : Influence de la température lors des métallations^(a)

Entrée	T(°C)	Conversion (%)	16a (%) ^(c)	16v (%) ^(c)	16 (%) ^(c)
1	-10	60	30	0	40
2	0	80	42 ^(b)	0	20
3	25	90	82 ^(b)	1	10 ^(b)
4	30	90	70	15	5

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

Plusieurs remarques peuvent être faites, tout d'abord on notera à nouveau la grande stabilité de la base même à des températures supérieures à 25°C (entrée 4). Quelle que soit la température de métallation, nous n'obtenons pas de variation importante du taux de conversion, celui-ci est toujours compris entre 60 et 90%. En revanche, le rendement en produit d'addition nucléophile **16v** se forme en quantité non négligeable au-delà de 25°C, (entrée 4).

Influence du solvant.

La réactivité (efficacité et sélectivité) de la superbasse *n*-BuLi-LiDMAE est fortement dépendante de la nature du solvant.

Comme il a été montré au laboratoire, c'est dans des solvants apolaires, comme l'hexane, que la réaction est la plus efficace et la plus sélective. Malheureusement, l'hexane n'est pas un solvant adapté aux gonflements des résines. Nous avons donc été amené à utiliser le toluène, solvant que nous avons employé pour les réactions en phase homogène pour des raisons de solubilité.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **XVII**.

Tableau **XVII** : Choix du solvant lors de la métallation en phase solide^(a)

Entrée	Solvant	Conversion (%)	16a (%) ^(c)	16v (%) ^(c)	16 (%) ^(c)
1	Toluène	90	82 ^(b)	1	10 ^(b)
2	Hexane	0	0	-	100
3	THF	20	0	15	85
4	Xylène	30	28 ^(b)	-	70 ^(b)
5	terbutylbenzène	0	0	-	100
6	Cumène	40	40 ^(b)	-	60
7	Benzène ^(d)	80	78 ^(b)	-	20

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

(d) T=+3°C.

Ces résultats montrent l'importance du choix du solvant. Un solvant trop polaire et coordinant tel que le THF (entrée 3) conduit uniquement, et avec un faible rendement, à la réaction d'addition nucléophile. Bien que permettant un très bon gonflement de la résine, ce solvant ne permet probablement pas la formation de l'agrégat pouvant induire la métallation. En absence d'agrégat le BuLi est libre et conduit à la formation classique d'addition nucléophile. A l'inverse, et comme attendu, on constate que les solvants aromatiques sont bien les plus appropriés pour obtenir la réaction souhaitée. Le toluène s'avère être, avec le benzène, les deux solvants les plus performants. Pour des raisons de toxicité, nous avons choisi de garder le toluène qui constitue le meilleur compromis (efficacité et gonflement) et qui donne le meilleur résultat.

Malgré l'optimisation de ces paramètres nous ne sommes jamais parvenus à obtenir une conversion totale du substrat. Nous nous sommes alors demandés si la matrice polymérique n'était

pas en cause. En effet, il est possible que la partie non convertie ne soit pas accessible par la superbase lithiée.

Influence de la nature de la résine.

La résine peut également influencer le cours de la réaction en raison de sa nature. Un taux de réticulation trop élevé défavorisera la diffusion des réactifs dans la matrice. Il existe plusieurs taux de réticulation disponibles commercialement à teneur en chlore différente. Nous avons essayé une résine réticulée à 1% (**111**) possédant un taux de chlore compris entre 2 et 2,5 mmoles par gramme de résine. Nous avons également contrôlé le taux de fonctionnalisation (2 mmoles de chlore par gramme de résine) sur la surface de la résine sur une résine non fonctionnalisée et réticulée à 2% (**121**). Nous nous sommes aussi intéressées à la synthèse de résine soluble fonctionnalisée avec 2 mmoles de substrat par gramme de résine (**131**). Le tableau **XVIII** nous donne les résultats obtenus.

Nous avons réalisé les réactions à 25°C en considérant un temps de métallation de 6 heures et en utilisant 8 équivalents de réactif basique.

Tableau **XVIII** : Choix de la matrice polymérique^(a)

Entrée	résine	Taux de fonctionnalisation (mmoles/g)	16a (%) ^(b)	
1	101	PS 2%	2-2,5	82
2	111	PS 1%	2-2,5	80
3	121	surface	2	80
4	131	PS soluble	2	75

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.
(b) Rendements en produit isolé.

Le bilan obtenu montre une bonne homogénéité des résultats. Nous pouvons en déduire que nos réactions sont peu sensibles à la nature des résines testées. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à augmenter le taux de conversion qui reste limité à 80%.

Les résines trityles.

Une hypothèse pour expliquer l'impossibilité de convertir complètement le substrat est l'existence d'une complexation de l'espèce basique par le bras espaceur, le groupement (benzyl)pipérazine. Nous avons décidé de remplacer la partie benzylique par un groupement trityle, groupement plus encombré et dont nous connaissions déjà la réactivité en phase homogène (cf.§B.VI). Comme nous l'avons vu précédemment, le groupe trityle, nous a servi de groupement protecteur et nous a permis d'obtenir des (pyridyl)pipérazines fonctionnalisées avec d'excellents rendements. Nous avons donc décidé d'utiliser ce groupement comme "linker", lors de réactions sur phase solide.

Bien qu'elles soient disponibles commercialement, mais à un coût prohibitif, nous avons décidé de préparer les résines trityles selon le protocole décrit sur le schéma 156.

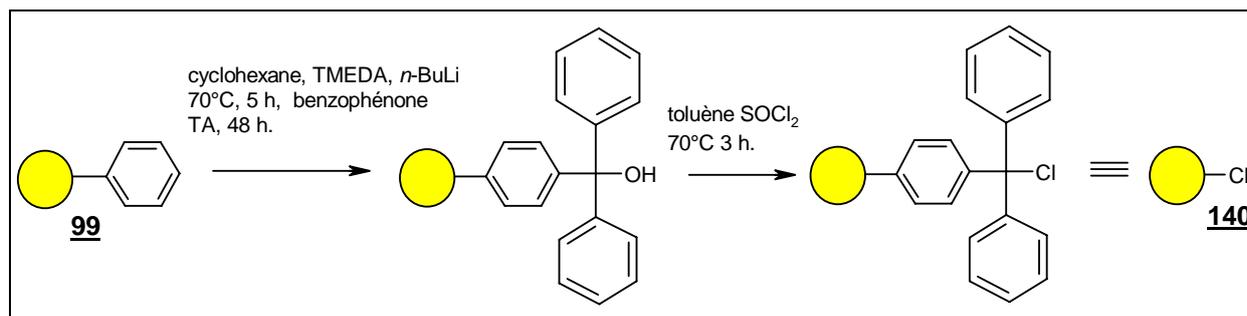


Schéma 156 – Synthèse des résines trityles.

Le substrat est ensuite fixé selon le protocole classique (schéma 157) avec une concentration de 2 mmoles de (2-pyridyl)pipérazine par gramme de résine (**141**).

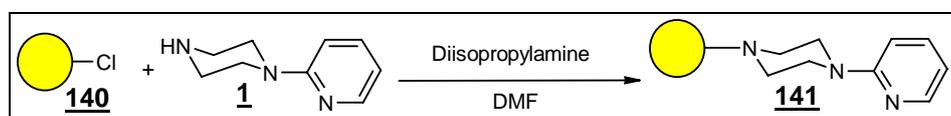


Schéma 157 – Greffage de l'isomère 2 sur la résine trityle.

La coupure du produit de son support peut être réalisée par de l'acide trifluoroacétique (TFA) ce qui nous a permis de régénérer l'amine directement. L'efficacité de la coupure a été démontrée par l'absence d'azote sur la résine (analyse centésimale).

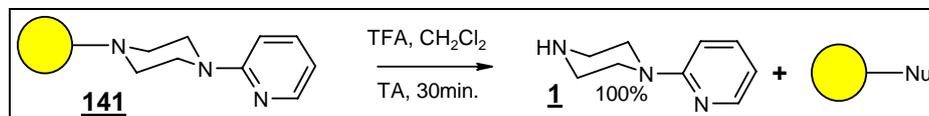


Schéma 158 – Coupure de l'isomère 2 de la résine trityle.

Nous avons enfin entrepris la métallation en utilisant les mêmes paramètres de métallation que précédemment (schéma 159).

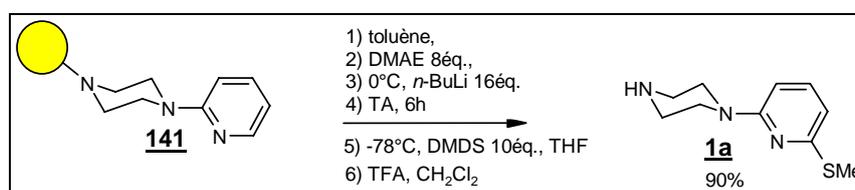


Schéma 159 – Métallation sur une résine trityle.

Ces conditions permettent d'obtenir un rendement global légèrement supérieur de 90% du produit attendu (**1a**) sans toutes fois obtenir une conversion totale. Si cette augmentation est en faveur de notre hypothèse, elle ne permet cependant pas de la confirmer de façon certaine. Malgré tout, l'utilisation d'une résine trityle pourrait être une alternative utile lorsque des phénomènes de complexation seront rencontrés. Compte tenu du coût élevé de ce type de résine, nous n'avons cependant pas retenu cette alternative pour la suite de nos travaux.

Régénération de la résine après coupure.

Un argument important, pour justifier l'utilisation de support solide en synthèse organique est le recyclage de la résine (ou l'un des réactifs). Afin de vérifier la possibilité de récupération de la résine, nous avons réalisé plusieurs cycles d'accrochage/métallation/fonctionnalisation/coupure.

Tableau **XIX** : cycles de régénération de la résine de Merrifield ^(a)

Entrée	cycles	16a (%) ^(b)
1	1	82
2	2	74
3	3	72
4	4	72
5	5	72
6	6	72

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine,

(b) Rendements en produit isolé,

Comme le montrent les résultats obtenus (tableau **XIX**), après une légère perte de rendement au deuxième essai, les rendements sont identiques même après 5 utilisations. La coupure par le chloroformiate de méthyle permet donc de régénérer la résine initiale quantitativement et avec un rendement identique en produit fonctionnalisé.

Conclusion.

Nous avons montré que la métallation de la (2-pyridyl)pipérazine par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE est réalisable sur des supports solides. Nous sommes parvenus à optimiser les conditions de métallation et de condensation pour atteindre un résultat comparable à celui obtenu en solution. Les meilleures conditions mises au point sont les suivantes : sur la résine de Merrifield (**101**) préalablement gonflé par du toluène, 8 équivalents de superbase *n*-BuLi-LiDMAE à température ambiante pendant 6 heures. Le produit fonctionnalisé peut ensuite être récupéré avec un bon rendement après coupure.

L'intérêt de la synthèse en phase solide est la possibilité de récupérer le support pour des fonctionnalisations ultérieures. C'est ce que nous avons réalisé grâce à la coupure au chloroformiate de méthyle qui permet également d'introduire directement une fonctionnalisation supplémentaire sur la partie pipérazinique.

Notons enfin que des essais complémentaires nous ont permis de montrer que ces réactions supportées sont réalisables sur plusieurs grammes (échantillons de 10 à 20g) permettant ainsi d'obtenir des lots homogènes de résine fonctionnalisée.

III. Préparation des (2-pyridyl)pipérazines-6-substituées.

III.1) Fonctionnalisations électrophiles des (2-pyridyl)pipérazines supportées.

En utilisant les meilleures conditions déterminées précédemment, nous avons examiné la réaction de métallation–fonctionnalisation avec différents électrophiles. En prévision de réaliser des fonctionnalisations ultérieures nous avons introduit des substituants stanniques et silylés ainsi que des halogènes sur les noyaux pyridiniques.

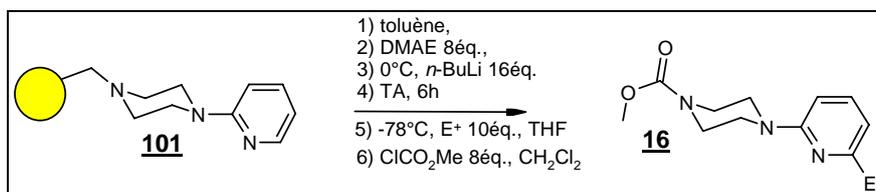


Schéma 160 – Synthèse des (2-pyridyl)pipérazines-6 substituée sur phase solide.

Tableau XX : Synthèse des (2-pyridyl)pipérazines-6 substituée sur phase solide ^(a)

Entrée	Electrophile	E	Rdt (%) ^(b)	Produit
1	DMDS	SMe	82	16a
2	I ₂	I	69	16b
3	C ₂ Cl ₆	Cl	73	16c
4	CBr ₄	Br	93	16d
5	Me ₂ NC(O)Ph	C(O)Ph	86	16g
6	CH(O)C(CH ₃) ₃	CH(OH)C(CH ₃) ₃	72	16f
7	ClSnBu ₃	SnBu ₃	73	16l
8	ClSiMe ₃	SiMe ₃	74	16n
9	D ₂ O	D	85 ^(c)	16r

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine.

(b) Rendements en produit isolé.

(c) Rapport déterminé par RMN ¹H.

Comme le montrent les résultats décrits dans le tableau **XX**, la méthode permet de préparer les dérivés **16a-r** de façon très efficace. Les rendements de fonctionnalisation varient de 69 à 93%. Bien que légèrement plus faibles, ces rendements sont tout à fait comparables à ceux obtenus en phase homogène.

Notons par ailleurs que la méthode peut être considérée comme préparative. En effet, afin de réaliser des réactions de fonctionnalisation ultérieures nous avons préparé des lots de résine avec des fonctions réactives, chlorée, bromée et organostannique en quantité plus importante (5g).

III.2) Orthométtallation.

Sur la résine fonctionnalisée en C6 par un atome de chlore **104c**, nous avons essayé d'introduire d'autres électrophiles en α de la position chlorée, par une réaction d'orthométtallation.

Diverses bases ont été utilisées pour cette réaction.

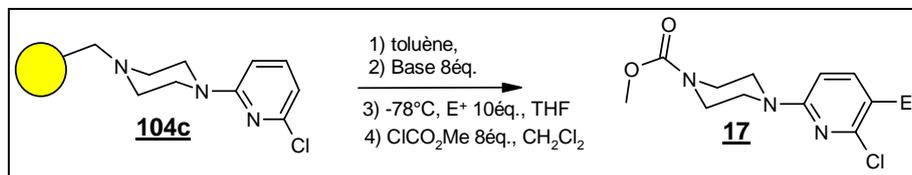


Schéma 161 – Essai d'orthométtallation des (2-pyridyl)pipérazines-6 chlorée sur phase solide.

Tableau XXI : Essai d'orthométtallation des (2-pyridyl)pipérazines-6 chlorée sur phase solide ^(a)

Entrée	Base	T(°C)	E	16s (%) ^(b)
1	BuLi	-78	SMe	0
2		0	SMe	0
3	LTMP ^(c)	-78	SMe	0
4		-78	Br	0
5		0	SMe	0
6		-78	Br	0
7	<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	0	Br	0
8		-78	Br	0
9	LDA ^(d)	-78	SMe	0

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine,

(b) Rendements déterminé par RMN,

(c) Conditions : LTMP (10mmoles), résine (0,5g; 1 éq.; 1,25mmoles) -0°C. 1,5 h; -78°C électrophile (12,5mmoles).

(d) Conditions : LDA (10mmoles), résine (0,5g; 1 éq.; 1,25mmoles) -78°C. 3 h; -78°C électrophile (12,5mmoles).

Quelles que soient les conditions ou les bases utilisées nous n'avons jamais réussi à isoler les composés issus d'une orthométtallation. Dans les entrées 1, 2, 6, 7 et 8 on ne décèle pas de produit d'orthométtallation, mais on retrouve le produit **16c** avec des rendements de l'ordre de 70% (déterminé par GC-MS). IL est possible que l'absence de réaction soit due à une coordination du lithien réactif par les atomes d'azote et l'atome de chlore du substrat qui empêche l'organométallique polaire d'atteindre la position 3.

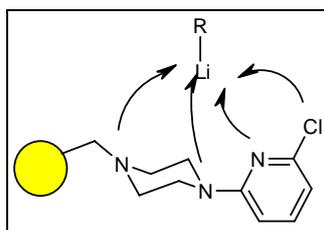


Schéma 162 – Stabilisation du lithien.

Cette hypothèse semble la plus probable puisque même le butyllithium ne conduit pas à l'attaque de la liaison C-Cl, réaction classique en série pyridinique.

III.3) Couplages organométalliques.

La littérature relate plusieurs réactions de couplage sur phase solide¹⁹⁷ mais peu utilisant des composés hétéroaromatiques π déficient.¹⁹⁸ Il nous a semblé intéressant d'essayer ces réactions sur notre substrat. Il nous sera possible de réaliser ces couplages soit en partant d'un composé métallique stannique ou zincique et d'un le composé halogéné, bromé ou éventuellement chloré. Nous avons donc testé divers couplages organométalliques avec ces deux combinaisons.

Couplage de Stille.

Pour réaliser ces couplages, nous sommes partis du dérivé organostannique **104y2**, que nous avons mis en réaction avec le bromo ou l'iodobenzène en présence d'un catalyseur au palladium et de triphénylphosphine en quantités catalytiques dans de la DMF.

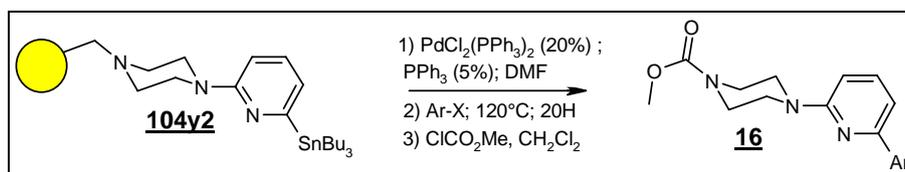


Schéma 163 – Couplage de Stille des (2-pyridyl)pipérazines-6 tributylétain sur phase solide.

Tableau XXII : Essais des (2-pyridyl)pipérazines-6 tributylétain sur phase solide^(a)

Entrée	Ar-X	Ar	Rdt (%) ^(b)	Produit
1		Ph	32	16t
2		Ph	35	16t
3		3-pyridyl	0	
4		2-pyridyl	0	
5		2,6-pyridyl	0	

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine, PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05éq.), PPh₃ (0,2éq.), DMF, composé halogéné (1,5éq.), reflux, 20h.

(b) Rendements en produit isolé,

Nous avons également effectué des couplages avec des dérivés bromés et dibromés de la pyridine entrées 3-5 du tableau **XXII**. Après analyse du milieu réactionnel, dans aucun des essais nous ne retrouvons le substrat **104y2**. Que ce soit avec le bromo ou l'iodo benzène, nous obtenons un rendement isolé de 32 et 35% respectivement. Ces résultats bien que modestes, montrent que la réaction est réalisable. Le rendement sur cinq étapes est alors de 30%.

¹⁹⁷ a) Lee, C. Y.; Hanson, R. N. *Tetrahedron*. **2000**. 12. 1623. – b) Yun, W.; Li, S.; Wang, B.; Chen, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**. 2. 175.

¹⁹⁸ Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**. 801.

En présence de dérivé halogéné pyridinique, nous n'observons jamais le produit attendu. Le substrat (**16y2**) est récupéré majoritairement ainsi qu'une faible quantité (de l'ordre de 5% détecté par GC-MS) de produit déshalogéné. L'hypothèse que nous pouvons formuler est la désactivation du catalyseur par complexation avec le dérivé pyridinique.

Dans un second temps, nous avons testé la réaction de Stille inverse. A partir des (pyridyl)pipérazines iodées **104b** ou bromées **104d**, nous avons testé un couplage avec du phényltributylétain.

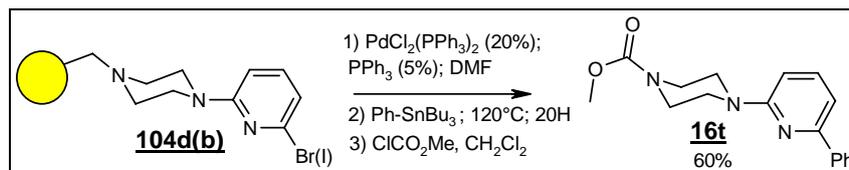


Schéma 164 – Couplage de Stille des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé(iodé) sur phase solide.

Nous avons fait réagir le phényltributylétain sur la résine halogénée suivant le même protocole. De la même façon, nous obtenons le produit de couplage avec un rendement de 60% et nous ne retrouvons pas les réactifs **104b** (ou **104d**) dans le milieu réactionnel. Après cinq étapes nous obtenons un rendement global de 60%, ce qui nous fait dire que le rendement de couplage est excellent. Nous avons également réalisé ce couplage avec de la (2-pyridinyl)tributylétain, mais comme précédemment nous n'avons pas observé le produit attendu.

Couplage de Negishi.

Pour réaliser ces couplages, nous sommes partis de la (pyridyl)pipérazine **101** que nous avons métallée par la superbase *n*-BuLi-LiDMAE, puis nous avons utilisé du bromure de zinc (ZnBr₂) comme électrophile afin d'obtenir le dérivé zincique de la (2-pyridinyl)pipérazine. Cet intermédiaire a ensuite été mis, dans de la DMF, en présence d'iodobenzène ainsi qu'un catalyseur au palladium et de triphénylphosphine en quantités catalytiques pour conduire, après coupure, au composé **16t**.

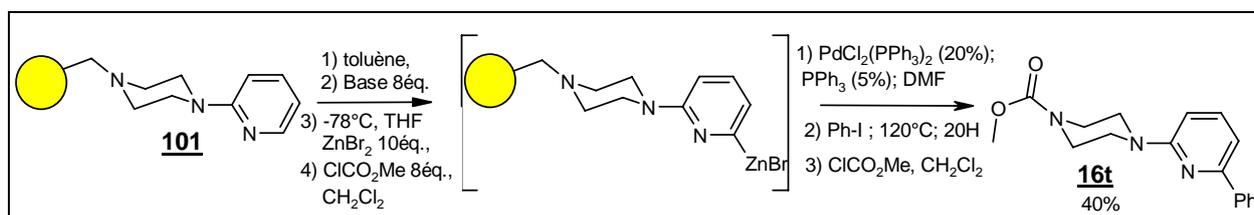


Schéma 165 – Couplage de Negishi des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé sur phase solide.

Nous n'avons pas isolé l'adduit, et le composé zincique a été couplé directement avec de l'iodobenzène. De la même façon, nous obtenons le produit de couplage avec un rendement de 40%. Lors de réaction nous retrouvons, après décrochage, le réactif **16** à hauteur de 30%. Après cinq étapes nous obtenons un rendement global de 40%, ce qui nous fait dire que les rendements de couplage sont là aussi excellents.

Couplage de Suzuki.

De la même façon que pour les couplage de Stille, nous avons également effectué des couplages du type Suzuki à partir de dérivés bromés **104d** ou iodés **104b**. Ces dérivés ont été couplés avec différents dérivés boroniques suivant le schéma 166.

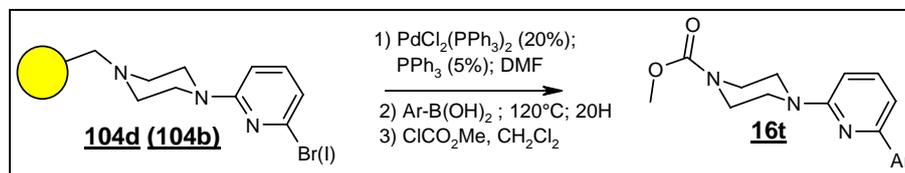


Schéma 166 – Couplage de Suzuki des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé(iodé) sur phase solide.

Pour réaliser ces couplages, nous avons mis en réaction la résine avec le composé boronique en présence d'un catalyseur au palladium et de triphénylphosphine en quantités catalytiques dans de la DMF. Les résultats sont regroupés dans le tableau **XXIII** suivant.

Tableau **XXIII** : Couplage de Suzuki des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé(iodé) sur phase solide ^(a)

Entrée	E	Ar-B(OH) ₂	Ar	Rdt (%) ^(b)	Produit
1	I		Ph	60	16t
2	Br		Ph	71	16t
3	Br		2-naphtyl	50	16u
4	Br			50	16w
5	Br			41	16x

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine, PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05éq.), PPh₃ (0,2éq.), DMF, composé boronique (1,5éq.), reflux, 20h.
 (b) Rendements en produit isolé,

Nous avons fait réagir les dérivés boroniques sur les résines bromées ou iodées suivant le même protocole. De la même façon, nous obtenons chaque fois le produit de couplage avec des rendements compris entre 40 et 70%.

L'utilisation de la résine bromée ou iodée (entrée 1 et 2) nous a fourni des rendements sensiblement identiques.

L'utilisation d'un composé boronique hétéroaromatique (entrée 4) nous a permis d'obtenir le produit de couplage **16w** avec un rendement tout à fait comparable aux autres composés boroniques utilisés.

L'avantage de travailler sur résine est alors indéniable, après la réaction de couplage tous les partenaires de la réaction sont éliminés par une simple filtration, il ne reste alors que la

(pyridyl)pipérazine greffée. Celle-ci est alors obtenue par une deuxième filtration après la coupure du substrat de la matrice polymérique.

Influence de la nature du catalyseur dans les réactions de couplages.

Nous avons testé l'influence du catalyseur et également l'ajout d'un sel de cuivre pour augmenter le rendement de la réaction de couplage. Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau **XXIV**. Ces réactions ont été réalisées dans de la DMF à reflux pendant 18 heures.

Tableau **XXIV** : influence du catalyseur lors des couplage des (2-pyridyl)pipérazines sur phase solide^(a)

Entrée	PhM	Catalyseur	additif	Conversion (%) ^(b)	16t (%) ^(b)
1	PhSnBu ₃	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂	-	100	58
2	PhSnBu ₃	Pd ₂ dba ₃	-	80	45
3	PhSnBu ₃	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂	CuI	100	58
4	PhB(OH) ₂	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂	-	100	35
5	PhB(OH) ₂	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂	CuI	100	71
6	PhB(OH) ₂	Pd ₂ dba ₃	CuI	100	68

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine,
(b) Rendements en produit isolé,

Le changement de catalyseur permet d'augmenter légèrement le rendement de la réaction pour les couplages avec les dérivés stanniques (entrées 1 et 2), alors qu'il n'y a pas d'effet notable pour les dérivés boroniques (entrées 5 et 6). Une deuxième remarque nous apprend que l'apport d'un sel de cuivre augmente considérablement le rendement pour les acides boroniques (entrées 4 et 5), alors qu'il n'y a pas d'effet pour les stanniques (entrées 1 et 3).

Après ces essais nous déciderons d'incorporer systématiquement de l'iodure de cuivre dans toutes nos réactions de couplages.

Couplage de Sonogashira.

La liaison C-Br disponible sur la résine a été engagée dans des réactions de couplage organométallique de type Sonogashira. Cette réaction va nous permettre d'introduire directement un dérivé acétylénique. Ces composés sont potentiellement intéressants pour la préparation de chromophores potentiels¹⁹⁹ ou dans le domaine de l'optique non linéaire.

Pour réaliser ces couplages, nous sommes partis du dérivé bromé **104d**, que nous avons mis en réaction avec un composé acétylénique vrai, en présence d'un catalyseur au palladium, de triphénylphosphine en quantités catalytiques, de la triéthylamine et de l'iodure de cuivre dans de la DMF (schéma 167).

¹⁹⁹ Grosche, P.; Holtzel, A.; Walk, T.B.; Trautwein, A.W.; Jung, G. *Synthesis*. **1999**, 11, 1961.

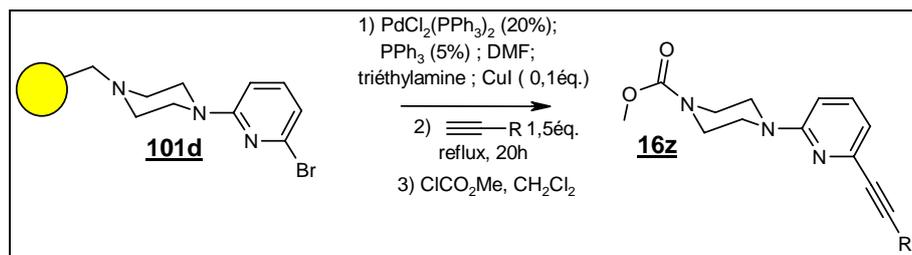
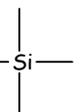


Schéma 167 – Couplage de Sonogashira des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé sur phase solide.

Les résultats sont regroupés dans le tableau **XXV** suivant.

Tableau **XXV** : Couplage de Sonogashira des (2-pyridyl)pipérazines-6 bromé sur phase solide ^(a)

Entrée	H—C≡—R	Ar	Rdt (%) ^(b)	Produit
1	H—C≡— 	Ph	77	16z1
2	H—C≡— 	TMS	50	16z2
3	H—C≡—Bu	n-Bu	55	16z3

(a) Toutes les réactions ont été conduites sur 0,5g de résine, PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05éq.), PPh₃ (0,2éq.), DMF, triéthylamine, Cul (0,1éq.) composé acétylénique (1,5éq.), reflux, 20h.

(b) Rendements en produit isolé,

Nous avons fait réagir les composés acétyléniques sur la résine bromée suivant le même protocole que nous avons utilisé précédemment. De la même façon, nous obtenons les produits de couplage avec de bons rendements compris entre 50 et 77%. Ce couplage nous a permis d'introduire directement un acétylénique avec d'excellents rendements.

III.4) Conclusion.

En accord avec les travaux précédemment réalisés au laboratoire, on retrouve une forte affinité de *n*-BuLi-LiDMAE pour les protons en alpha de l'atome d'azote du noyau de la pyridine. Nous avons ainsi réalisé une lithiation directe de la (2-pyridyl)pipérazine sur phase solide et préparé une gamme de composés (2-pyridyl)pipérazines substitué en C6.

Nous avons également vérifié que les différentes fonctionnalisations peuvent être effectuées sur des quantités élevées de résine sans diminution notable du rendement.

Il nous a été ensuite possible de réaliser des modifications et des aménagements sur ces fonctionnalisations.

Nous constatons que les rendements des couplages, que nous avons réalisés, sont bons sans avoir été optimisé. Ces produits n'ont jamais encore été synthétisés et sont obtenus avec des rendements satisfaisants.

Nous venons de voir qu'il est possible de fonctionnaliser efficacement les dérivés de position 2 des (pyridyl)pipérazines sur phase solide, il nous reste à étudier les deux autres isomères de position.

Cependant, des essais préliminaires de fonctionnalisation et de coupure se sont avérés plus complexes.

IV. Conclusion.

Dans une première partie, nous avons montré que la superbase unimétallique *n*-BuLi-LiDMAE permettait de métaller les 1-(2-pyridyl)pipérazines sur phase solide sans former de produit d'addition nucléophile ou de dégradation. Nous avons obtenu une lithiation régiosélective en alpha de l'atome d'azote des substrats alors que les systèmes basiques classiques restent inefficaces. Nous avons ainsi pu préparer des dérivés substitués avec d'excellents rendements.

Dans une seconde partie nous avons montré qu'il est possible, à partir des dérivés obtenus, de réaliser des couplages organométalliques. Le composé organométallique peut être soit sur le polymère soit en solution dans le milieu réactionnel. L'ensemble de ces réactions nous a donné de bons résultats.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons pu observer l'efficacité remarquable du système superbasiq ue lithié *n*-BuLi-LiDMAE. En accord avec les travaux précédemment réalisés au laboratoire, on retrouve une forte affinité de la superbase *n*-BuLi-LiDMAE pour les protons en alpha de l'atome d'azote du noyau de la pyridine.

Dans une première partie, nous avons montré que la métallation des (pyridyl)pipérazines non protégées s'avère inefficace. Afin d'éviter les réactions secondaires, nous avons dû protéger l'atome d'azote pipérazinique par divers groupements protecteurs. Nous avons alors réalisé la métallation des (pyridyl)pipérazines N-protégées avec d'excellents rendements. Cette étude nous a montré que les dérivés fonctionnalisés des (pyridyl)pipérazines peuvent être facilement obtenus quel que soit le groupement protecteur (benzyle et trityle) que nous avons utilisé.

Cependant, la présence des deux atomes d'azote coordinants de la pipérazine impose un excès de superbase de 8 équivalents. Les trois isomères ont un comportement très différent. Les températures de métallation varient ainsi de 25 à -78°C selon l'isomère considéré.

A partir des dérivés protégés, nous avons ensuite régénéré les amines correspondantes et réalisé des coupures fonctionnalisantes.

Nous avons souhaité aller plus loin dans l'étude de cette métallation en mettant un noyau pyridinique comme groupement protecteur de l'atome d'azote pipérazinique, apportant ainsi un site de complexation additionnel. Bien que ces substrats possèdent un hétéroatome supplémentaire, la quantité de superbase reste identique et celle-ci permet directement la fonctionnalisation des bis-(pyridyl)pipérazines.

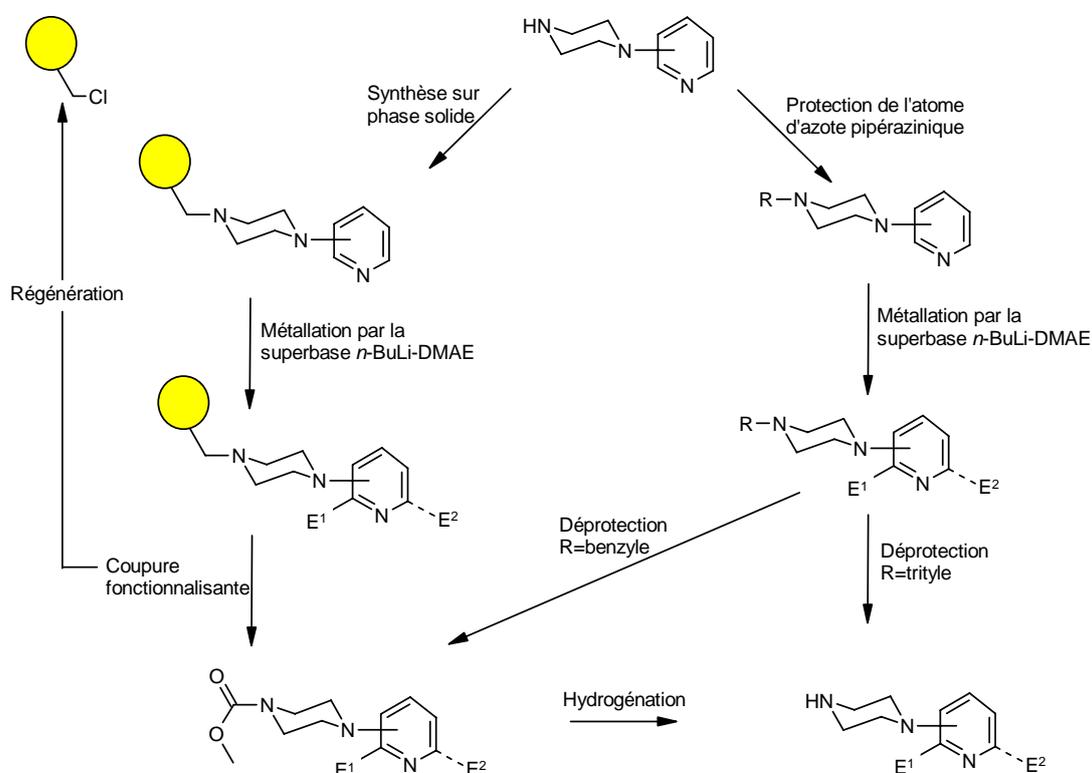
Nous avons également fait varier le nombre et la nature des hétéroatomes complexants présents sur le substituant de la pyridine. Nous avons ainsi remplacé le deuxième atome d'azote, de la pipérazine, par un atome d'oxygène ou un motif CH₂. Ce changement, lorsque le substituant est placé en position 4, se traduit par une diminution notable de la quantité de superbase nécessaire à la métallation. Ce résultat démontre l'importance des phénomènes de complexation du noyau pipérazine au cours des réactions. En revanche, ces mêmes substituants situés en position 2, nécessitent un excès de réactif métallant et conduisent à des rendements plus modestes. Contrairement aux (pyridyl)pipérazines, ces substrats se métallent à la même température quels que soient les isomères de positions étudiés. Enfin, les isomères en position 3 ne permettent pas la fonctionnalisation du cycle pyridinique.

Dans une deuxième partie, nous sommes parvenus à fonctionnaliser les (pyridyl)pipérazines supportées sur un polymère à l'aide de la superbase *n*-BuLi-LiDMAE. Nous avons ainsi réalisé la première lithiation directe et sélective de la (2-pyridyl)pipérazine sur phase solide et préparer une gamme de composés (2-pyridyl)pipéraziniques substitués en C6 avec d'excellents rendements comparables à ceux obtenus en phase homogène.

Ces résultats nous ont conduits à poursuivre nos travaux, nous avons ainsi réalisé des modifications et des aménagements de ces fonctions, introduites sur le noyau pyridinique, sur phase solide. Après coupures de ces nouvelles molécules de leur support, nous avons obtenu des molécules polyfonctionnalisées à haute valeur ajoutée.

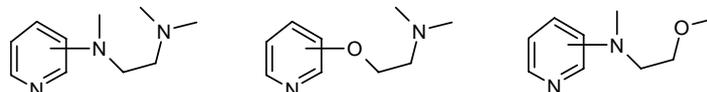
Au travers de cette étude, nous avons montré qu'il est possible de métalliser sélectivement les composés pyridiniques possédant plusieurs atomes complexants présents sur le substituant. Les (pyridyl)pipérazines se sont révélées être d'excellents candidats lors de cette étude. Les trois isomères ont été fonctionnalisés avec succès ce qui a permis de moduler à souhait la densité électronique du noyau pyridinique ouvrant ainsi la possibilité d'adapter les propriétés biologiques de ces molécules.

Les différentes stratégies mises au point sont résumées sur le schéma suivant:

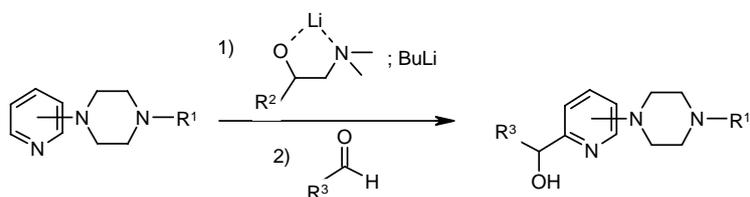


Ce travail constitue également pour nous une base d'étude sur la complexation de la superbases *n*-Buli-LiDMAE par différents atomes complexant présents sur un substituant pyridinique.

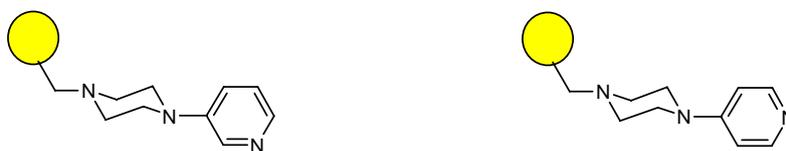
Les perspectives de ce travail seront de permettre une plus grande liberté de mouvement du substituant en remplaçant le motif pipérazinique par une chaîne diazotée ou dihéteroatomique, certains exemples de substrats sont donnés ci-dessous.



Il est également envisageable, par substitution du DMAE par des amino-alcools chiraux, d'essayer d'induire une asymétrie lors de la condensation d'électrophiles appropriés.



Enfin, une étude complète sur phase solide des isomères de position 3 et 4 devra être envisagée.



CHAPITRE D

Partie expérimentale.

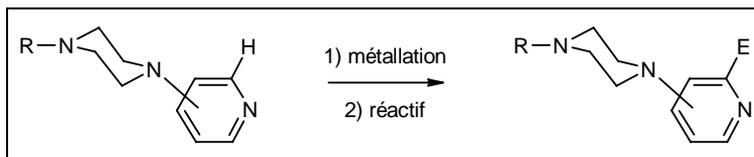
**Indications générales.
Parties expérimentales.**

I. Indications générales.

Réactifs et solvants

Nous avons utilisé des solutions commerciales de *n*-BuLi (1,6 et 2,5M dans l'hexane).

Les alcools, amino-alcools, amines ainsi que les électrophiles utilisés sont disponibles commercialement. Les composés liquides ont été purifiés par distillation et stockés sous argon avant utilisation, les composés solides ont été utilisés tels quels.



Réactif	E-
D ₂ O	D-
MeSSMe	MeS-
<i>t</i> -BuCHO	<i>t</i> -BuCH(OH)-
Me ₂ NCOPh	PhC(O)-
Me ₂ NCO <i>t</i> -Bu	<i>t</i> -BuC(O)-
I ₂	I-
CBr ₄	Br-
C ₂ Cl ₆	Cl-
Bu ₃ SnCl	Bu ₃ Sn-
ClSiMe ₃	Me ₃ Si-

Nous avons utilisé l'hydruide de sodium (60 à 65% dans l'huile minérale). Avant utilisation, l'hydruide est lavé deux fois par le solvant employé pour la réaction (généralement le THF ou l'hexane).

Le sel de nickel Ni(OAc)₂ a été préalablement séché sous vide dynamique (6 mbar) pendant 12 heures à 100°C. Le sel de nickel Ni(acac)₂, ainsi que les catalyseurs au palladium sont commercialement disponibles et sont utilisés tels quels. Le ligand de type carbène SIPr a été synthétisé selon la référence¹⁹² et conservé sous vide.

Les solvants utilisés comme le THF, le xylène et le toluène sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Le méthanol absolu est obtenu par distillation sur magnésium.

Les résines commerciales sont utilisées telles quelles. Après fonctionnalisation, les résines sont stockées sous vide.

Analyses chromatographiques

Le suivi des réactions a été réalisé qualitativement par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques de silice KIESELGEL 60F254 MERCK.

Les analyses par chromatographie en phase vapeur (CPV) ont été effectuées sur un chromatographe SHIMADZU GC 14A muni de détecteurs à ionisation de flamme, d'une programmation de température et équipé d'une colonne capillaire HP1 de 25m. Les chromatogrammes sont enregistrés sur un intégrateur Merck D-2500.

Séparation et purification des produits

Les produits bruts sont isolés selon différentes méthodes :

- par chromatographie liquide-solide sur colonne de silice (MERCK-Geduran Si 60 (63-200 μ m))
- par chromatographie éclair ou flash (MERCK-KIESELGEL Si 60 (40-60 μ m))
- sur chromatotron Model 7924 (utilisation de plaques de silice préparatives (Merck-Kieselgel Si 60 PF254).

avec des mélanges d'éluants Hexane/AcOEt dans des proportions variables.

Caractérisation des produits

Point de fusion

Ils sont exprimés en degré Celsius ($^{\circ}$ C) et ont été mesurés, sur un appareil Totoli.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN 1 H et RMN 13 C ont été effectués au Laboratoire de Méthodologie RMN de l'Université Henri Poincaré de Nancy I sur des spectromètres ; BRUKER AM 200 respectivement à 200MHz et 50MHz ; et Bruker AM400 à 400 MHz et 100 MHz. Les échantillons sont en solution dans le chloroforme deutéré (CDCl₃). Les déplacements chimiques (δ) des spectres 1 H sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne, ceux des spectres 13 C sont donnés en ppm par rapport au chloroforme deutérié (CDCl₃). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est codée comme suit : s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet.

Spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse ont été enregistrés au laboratoire sur un spectromètre HEWLETT PACKARD 5890 Series II (GC) et 5971 Series (MS), équipé d'un détecteur à impact électronique (IE).

Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire a été effectuée au Service de Microanalyse de l'UMR 7565, sur un appareil Thermofinnigan FlashEA 1112.

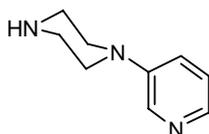
II. Partie expérimentale.

II.1) Préparation des substrats.

II.1.a) (3-pyridyl)pipérazine.

Le couplage catalysé au Nickel

Sur une suspension de d'hydrure de sodium dégraissé (0,72g; 30mmoles) dans 20mL de THF anhydre, on ajoute, sous atmosphère inerte, de la pipérazine séchée au préalable (4,3g; 50mmoles) et du *t*-butanole (0,37g; 5mmoles), puis le 2,2'-bipyridine (1,17g; 7,5mmoles). La solution est portée à 65°C. A cette température, on ajoute (0,44g; 2,5mmoles) d'acétate de nickel (Ni(OAc)₂) séchée au préalable et on laisse 2 heures à cette température. On ajoute ensuite la 3-chloropyridine (2,85g; 25mmoles) et le styrène (0,52g; 5mmoles). Après 12 heures la solution est refroidit, hydrolysée avec de l'eau saturée en carbonate de sodium (Na₂CO₃). La solution est décantée et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄) puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



(3-pyridyl)-1-pipérazine 2

Aspect : huile.

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 76%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,01 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 3,09 (s, 1H); 3,14 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 7,16 (s, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,30 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,2; 48,8; 121,8; 123,0; 137,9; 140,0; 146,8.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 163(23, M+), 121(100), 106(18), 105(17), 78(18), 56(15), 51(14).

Le couplage pallado-catalysé

Dans un tricol, sous atmosphère inerte, on introduit : de la pipérazine sèche (22,6g; 0,27mol), du *t*-butylate de sodium (5,6g; 0,06mol) et du xylène (50mL). On ajoute la 3-bromopyridine (6,7g; 0,04mol), puis le tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium (Pd₂dba₃) (20mg; 2%; 0,02mmoles) et enfin le ligand, la tri(*t*-butyl)phosphine (2mg; 1%; 0,01mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis à reflux pendant 4 heures. La solution est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.

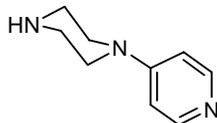
(3-pyridyl)-1-pipérazine 2

Rdt : 84%

II.1.b) (4-pyridyl)pipérazine.

Dans un ballon on introduit la pipérazine (4g; 46mmoles) que l'on porte à une température de 120°C. Sur la pipérazine fondue on ajoute par petite quantité le chlorhydrate de la 4-chloropyridine (1g; 6,6mmoles). On laisse sous agitation pendant 2 heures. Après retour à la température ambiante,

on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na_2CO_3 et du dichlorométhane (CH_2Cl_2). La solution est décantée et la phase organique extraite puis séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



(4-pyridyl)-1-pipérazine 3

Aspect : solide blanc.

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 90%

Tf = 140°C

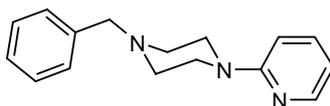
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,45 (s, 1H); 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 45,5; 46,8; 108,2; 150,0; 155,2.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 163(24, M+); 121(100); 106(13); 78(16); 56(15); 51(18).

II.1.c) Les benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Dans un ballon on introduit la (pyridyl)pipérazine (5g; 30,6mmoles), la DMF (50mL), la diisopropyléthylamine (3,95g; 30,6mmoles), puis le bromobenzyle (6,3g; 36,8mmoles). Le mélange est agité pendant une nuit, à température ambiante pour les isomères 2 et 3 ou à 70°C pour l'isomère 4. Après retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na_2CO_3 et du dichlorométhane. La solution est extraite et la phase organique séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1-Benzyl-4-(2-pyridyl)-pipérazine 4

Aspect : solide

Eluant : Hexane/AcOEt (70/30)

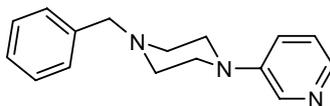
Rdt : 78%

Tf = 61°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,55 (t, J = 8,5 Hz, 4H); 3,55-3,51 (m, 4H); 6,60 (m, 2H); 7,35-7,23 (m, 5H); 7,44 (t, J = 6,2 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 3,8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 45,1; 52,8; 63,0; 106,9; 113,1; 127,1; 128,2; 129,1; 137,8; 147,8; 159,5.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 253(47, M+); 162(16); 146(25); 107(53); 91(100); 56(26).



1-Benzyl-4-(3-pyridyl)-pipérazine 5

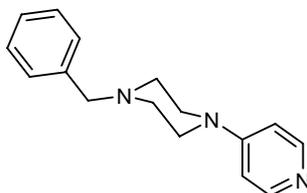
Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (70/30)

Rdt : 71%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,62 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,22 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,57 (s, 2H); 7,15 (m, 2H); 7,36-7,26 (m, 5H); 8,09 (t, J = 3,1 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 48,5; 52,9; 63,1; 122,3; 123,5; 127,3; 128,4; 129,3; 137,9; 138,6; 140,7; 147,1.
MS (IE) m/z (rel. int.) : 253(35, M+); 146(16); 107(52); 91(100); 65(65); 56(32).



1-benzyl-4-(4-pyridyl)pipérazine 6

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (70/30)

Rdt : 81%

Tf(°C) = 102 °C

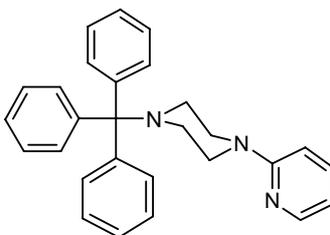
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,15 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,42 (s, 2H); 6,47 (d, J = 6 Hz, 2H); 7,22-7,29 (m, 5H); 8,20 (d, J = 6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 44,6; 51,2; 61,7; 107,2; 126,2; 127,3; 128,0; 136,7; 148,9; 153,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 253(37, M+), 146(18), 107(43), 91(100), 56(29).

II.1.d) Les trityl-(pyridyl)pipérazines.

Dans un ballon on introduit (2g; 12mmoles) de (pyridyl)pipérazine, (4g; 14mmoles) de triphénylméthyle chlorure et (1,5g; 14mmoles) de triéthylamine dans (50mL) de DMF. Le mélange est agité pendant 6 heures, à température ambiante pour les isomères de position 2 et 3 ou à 100°C pour l'isomère de position 4. Le milieu réactionnel est filtré, le solide lavé avec du THF. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et purifié sur colonne de silice.



1-(2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine 7

Aspect : solide jaunâtre

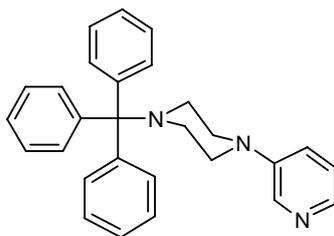
Eluant : AcOEt

Rdt : 94%

Tf = 200°C.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,42 (s, 4H); 3,64 (s, 4H); 6,58 (m, 2H); 7,12-7,31 (m, 10H); 7,39-7,54 (m, 6H); 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 45,8; 47,7; 76,9; 106,9; 113,1; 126,1; 127,5; 129,3; 137,3; 142,3; 147,7; 159,7.



1-(3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine **8**

Aspect : solide jaunâtre

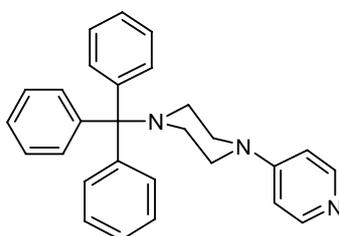
Eluant : AcOEt

Rdt : 88%

Tf = 178°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,47 (m, 4H); 3,34 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 7,11-7,31 (m, 11H); 7,49-7,53 (m, 6H); 8,06 (t, J = 3,1 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 47,7; 48,9; 77,0; 121,9; 123,5; 126,3; 127,7; 129,4; 138,1; 140,5; 142,8; 147,0.



1-(4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine **9**

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : AcOEt

Rdt : 84%

Tf = 204°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,43 (m, 4H); 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 7,10-7,30 (m, 9H); 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 6H); 8,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,6; 47,6; 77,0; 108,2; 126,4; 127,8; 129,4; 142,2; 150,1; 155,2.

II.1.e) Préparation de la 4-chloropyridine.

La 4-chloropyridine est un composé instable et, contrairement à ses deux isomères de position (2 et 3-chloropyridine), elle est non commerciale. La méthode de préparation consiste à libérer la 4-chloropyridine à partir de son chlorhydrate commercial. Cette réaction permet de récupérer 70 à 80% de 4-chloropyridine.

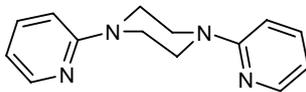
Dans un erlem meyer on introduit le chlorhydrate de la 4-chloropyridine dans une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite, au bout d'une heure, avec de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sans chauffage sous pression réduite. Le produit brut est utilisé tel quel sans autre purification.

II.1.f) Les bis-(pyridyl)pipérazines.

Les 22'et 44'-bis-(pyridyl)pipérazines

Dans un ballon on introduit la pipérazine (10g; 116mmoles) et de la 2(ou 4)-chloropyridine (28g; 244mmoles) que l'on porte à une température de 120°C pendant 2 heures. Après un retour à la

température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na_2CO_3 et du dichlorométhane. La solution est décantée et la phase organique séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1,4-Bis-(2-pyridyl)-pipérazine 10

Aspect : solide

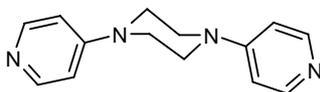
Eluant : AcOEt

Rdt : 90%

Tf(°C) = 121°C.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,67 (s, 8H); 6,59-6,69 (m, 4H); 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 2H); 8,20 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 44,9; 107,2; 113,5; 137,6; 148,0; 159,4.



1,4-Bis-(4-pyridyl)-pipérazine 12

Aspect : solide

Eluant : AcOEt

Rdt : 94%

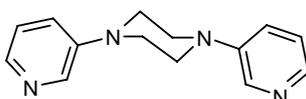
Tf(°C) = 206°C.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,54 (s, 8H); 6,69 (d, J = 6,3 Hz, 4H); 8,31 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 45,2; 108,2; 150,3; 154,1.

La 33'-bis-(pyridyl)pipérazine

Dans un schlenk, sous courant d'azote, une solution d'hydrure de sodium (NaH) (2,68g; 111,6mmoles) (lavée avec du dioxanne) dans 10mL de dioxanne est chauffée entre 50 et 80°C. On ajoute successivement (2g; 4,6mmoles) de N,N'-bis-(2,6-diisopropylphényl)dihydroimidazol-2-ylidene hydrochloré (SIPr; HCl) et (0,52g; 2,3mmoles) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, puis le mélange est portée à reflux. Une solution de *t*-BuOH (7,56g; 2,3mmoles) dans du dioxanne est alors ajoutée goutte à goutte sur la solution puis maintenue à reflux pendant 1 heure. Sur la solution à reflux, on additionne la pipérazine (2g; 23,2mmoles) et la 3-bromopyridine (7,7g; 48,8mmoles). La solution est maintenue à reflux pendant 15 heures. Sur la solution refroidie on ajoute 50mL de dioxanne, puis on filtre la suspension. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis purifié sur colonne de silice.



1,4-Bis-(3-pyridyl)-pipérazine 11

Aspect : solide

Eluant : AcOEt

Rdt : 63%

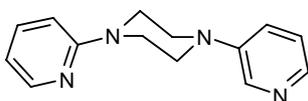
Tf(°C) = >250°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,38 (s, 8H); 7,21-7,25 (m, 4H); 8,14-8,17 (dd *J* = 1,5 et 3,8 Hz, 2H); 8,38 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 48,5; 122,7; 123,5; 138,9; 141,2; 146,6.

Le 23'-bis-(pyridyl)pipérazine

Dans un ballon on introduit la (3-pyridyl)pipérazine (10g; 61mmoles) et la 2-chloropyridine (7,6g; 67mmoles) que l'on porte à une température de 120°C pendant 2 heures. Après un retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na₂CO₃ et du dichlorométhane. La solution est décantée et la phase organique séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1-(2-pyridyl)-4-(3-pyridyl)-pipérazine 13

Aspect : solide

Eluant : AcOEt

Rdt : 63%

Tf = 100°C

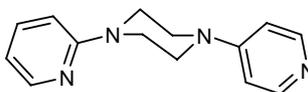
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,25 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H); 3,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 4H); 6,59-6,70 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 7,51 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,7; 47,6; 106,8; 113,2; 122,2; 123,2; 137,1; 137,6; 146,5; 147,4; 158,7.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 240(8, M+); 107(86); 78(100).

Le 24'-bis-(pyridyl)pipérazine

Dans un ballon on introduit la (2-pyridyl)pipérazine (10g; 61mmoles) et la 4-chloropyridine (7,6g; 67mmoles) que l'on porte à une température de 120°C pendant 2 heures. Après un retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na₂CO₃ et du dichlorométhane. La solution est décantée et la phase organique séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1-(2-pyridyl)-4-(4-pyridyl)-pipérazine 14

Aspect : solide brun

Eluant : AcOEt

Rdt : 76%

Tf(°C) = 116°C.

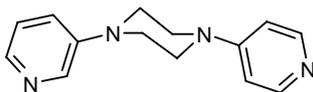
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,48 (t, *J* = 2,8 Hz, 4H); 3,71 (t, *J* = 3,6 Hz, 4H); 6,67-6,70 (m, 4H); 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 8,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,3; 45,9; 107,3; 107,8; 113,7; 137,2; 140,1; 148,1; 156,5; 158,8.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 240(12, M+); 134(40); 133(19); 107(100); 79(42); 78(38).

Le 34'-bis-(pyridyl)pipérazine

Dans un ballon on introduit la (3-pyridyl)pipérazine (10g; 61mmoles) et la 4-chloropyridine (7,6g; 67mmoles) que l'on porte à une température de 120°C pendant 2 heures. Après un retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na₂CO₃ et du dichlorométhane. La solution est décantée et la phase organique séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1-(3-pyridyl)-4-(4-pyridyl)-pipérazine 15

Aspect : solide brun

Eluant : AcOEt

Rdt : 83%

Tf(°C) = 137°C.

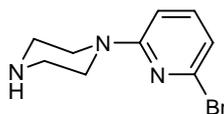
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,36-3,86 (m, 4H); 3,50-3,55 (m, 4H); 6,73 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H); 7,21-7,23 (m, 2H); 8,16 (m, 1H); 8,31-8,35 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,8; 48,3; 108,6; 116,1; 119,6; 122,8; 123,7; 138,9; 141,5; 146,6; 150,5; 154,7.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 240(48, M+); 133(45); 106(100); 78(29).

II.1.g) (2-bromo-2pyridyl)pipérazine.

Dans un ballon on introduit la pipérazine (7,30g; 84mmoles) que l'on porte à une température de 120°C. Sur la pipérazine fondue on ajoute par petite quantité la 2,6-dibromopyridine (5g; 21mmoles). On laisse sous agitation pendant 2 heures. Après un retour à la température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel de l'eau saturé en Na₂CO₃ et du dichlorométhane. La solution est décantée et la phase organique séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne de silice.



1-((6-bromo)-2-pyridyl)-pipérazine R = Br; 1d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 92%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,48 (s, 1H); 2,95 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H); 3,51 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H); 6,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 42,7; 45,3; 104,8; 116,0; 139,5; 142,8; 159,4.

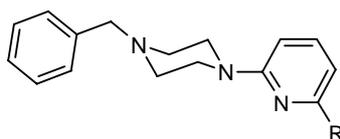
MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 243(31, M+); 241(33); 199(100); 158(26); 157(25); 78(26); 56(25).

II.2) Protocoles de lithiation.

II.2.a) Métallation par *n*-BuLi-LiDMAE.

Dans un tricol à 0°C sous atmosphère d'azote on introduit le diméthylaminoéthanol (0,4mL; 4mmoles) dans du toluène (10mL). Une solution de *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (5mL; 8mmoles) est alors additionnée goutte à goutte à la solution, la température ne doit pas excéder 0°C pendant la durée de l'addition. La température est maintenue à 0°C pendant 15 minutes. Le substrat (254mg; 1mmoles) est alors ajouté à la température de métallation*, la solution est agitée pendant la durée de la métallation. La température est ensuite abaissée à -78°C et une solution de l'électrophile appropriée (5mmoles) dans du THF anhydre (10mL) est introduite. Après un retour à la température ambiante, l'hydrolyse est réalisée à 0°C avec H₂O (10mL). La phase organique est extraite puis séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique (gel de silice).

* se référer au §B et C pour les températures de métallation de chaque isomère.



1-Benzyl-4-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 4a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,53-2,46 (m, 7H) ; 3,55-3,52 (m, 6H); 6,23(d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,34-7,20 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,1; 44,9; 52,8; 63,1; 101,6; 110,1; 127,1; 127,2; 128,2; 129,2; 137,4; 137,9; 157,4; 158,9.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 299(13, M+); 166(12); 153(100); 146(15); 91(63); 56(15).

1-Benzyl-4-((6-iodo)-2-pyridyl)-pipérazine R = I; 4b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 93%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,50 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H); 3,53-3,48 (m, 6H); 6,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,00-6,96 (m, 2H); 7,34-7,27 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,9; 52,7; 63,1; 105,2; 116,4; 123,2; 127,3; 128,3; 129,2; 137,8; 138,6; 159,2.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 379(7, M+); 233(33); 146(33); 134(36); 91(100); 56(19).

1-Benzyl-4-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 4c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,50-2,43 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H); 3,55-3,52 (m, 7H); 6,39(d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,33-7,20 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,8; 52,7; 63,0; 104,5; 111,9; 127,2; 128,3; 129,2; 137,7; 139,7; 149,4; 159,1.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 287(9, M+); 146(50); 141(35); 134(31); 113(13); 91(100); 56(26).

1-Benzyl-4-((6-bromo)-2-pyridyl)-pipérazine R = Br; 4d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,54-2,49 (t, J = 8,2 Hz, 3H); 3,54-3,50 (m, 7H); 6,47(d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,34-7,22 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,9; 52,7; 63,0; 104,7; 115,8; 127,2; 128,3; 129,2; 137,8; 139,4; 140,2; 159,5.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 331(5, M+); 187(21); 185(21); 146(53); 134(45); 91(100); 56(22).

1-Benzyl-4-((6-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-2-pyridyl)-pipérazine R = COt-Bu; 4e

Aspect : huile

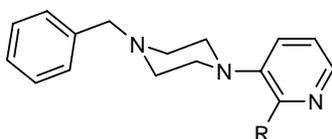
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 94%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,42 (s, 9H); 2,57 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 3,59 (m, 6H); 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,35-7,21 (m, 6H); 8,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,5; 43,9; 45,5; 52,9; 63,1; 109,8; 113,1; 127,2; 128,3; 129,3; 137,9; 138,0; 152,8; 157,8; 207,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 337(11, M+); 191(74); 179(23); 146(33); 91(100); 56(13).



1-Benzyl-4-((2-méthylsulfonyl)-3-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 5a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 93%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,50 (s, 3H); 2,65 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,02 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,59 (s, 2H); 6,95 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 7,35-7,18 (m, 7H); 8,19 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,5; 50,8; 53,3; 63,2; 116,2; 119,2; 125,4; 127,1; 128,1; 128,9; 133,1; 143,7; 145,4; 147,3.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 299(39, M+); 153(48); 146(24); 91(100).

1-Benzyl-4-((2-chloro)-3-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 5c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,62 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,12 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,58 (s, 2H); 7,20-7,13 (m, 1H); 7,34-7,21 (m, 6H); 8,05 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 50,9; 53,1; 63,1; 123,0; 127,2; 127,3; 128,3; 129,3; 137,8; 142,7; 146,2; 147,1.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 287(12, M+); 224(19); 119(26); 91(100); 56(26).

1-Benzyl-4-((2-bromo)-3-pyridyl)-pipérazine R = Br; 5d

Aspect : huile

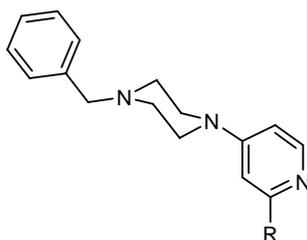
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,66 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,08 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,59 (s, 2H); 7,32-7,16 (m, 8H); 8,03 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 51,3; 53,1; 63,0; 123,2; 126,1; 127,7; 128,1; 129,2; 139,5; 142,8; 143,4; 147,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 333(2, M+); 119(18); 91(100); 56(28).



1-Benzyl-4-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 6a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 93%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,43 (m, 7H); 3,25 (t, 4H J = 4,8 Hz); 3,51 (s, 2H); 6,38 (d, 1H, J = 6,1 Hz); 6,51 (s, 1H); 7,24-7,30 (m, 5H); 8,09 (d, 1H, J = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,3; 46,0; 52,4; 62,9; 104,9; 105,6; 127,2; 128,3; 129,0; 137,6; 149,4; 154,9; 160,1.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 299(45, M+), 153(25), 146(35), 91(100), 56(29).

1-Benzyl-4-((2-iodo)-4-pyridyl)-pipérazine R = I; 6b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,51 (t, 4H J = 4,8 Hz); 3,25 (t, 4H J = 4,8 Hz); 3,52 (s, 2H); 6,55 (dd, 1H, J = 6,2 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,26-7,32 (m, 5H); 7,90 (d, 1H, J = 6,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,8; 52,2; 62,8; 108,0; 118,1; 119,6; 127,3; 128,3; 129,0; 137,5; 150,1; 155,4.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 279(31, M+), 233(13), 146(19), 119(14), 91(100), 65(15), 56(28).

1-Benzyl-4-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 6c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,55 (t, 4H J = 4,9 Hz); 3,33 (t, 4H J = 4,8 Hz); 3,55 (s, 2H); 6,55 (dd, 1H, J = 6,2 Hz); 6,62 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,25-7,32 (m, 5H); 8,00 (d, 1H, J = 6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 52,4; 63,0; 107,4; 114,4; 119,7; 127,5; 128,5; 129,3; 149,6; 152,8; 156,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 287(21, M+), 146(19), 119(18), 91(100), 56(28).

1-Benzyl-4-((2-bromo)-4-pyridyl)-pipérazine R = Br; 6d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,54 (t, 4H J = 4,9 Hz); 3,32 (t, 4H J = 4,9 Hz); 3,55 (s, 2H); 6,56 (dd, 1H, J = 5,9 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 7,25-7,32 (m, 5H); 7,97 (d, 1H, J = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 52,4; 63,0; 107,8; 111,2; 127,4; 128,5; 129,2; 137,6; 143,6; 149,9; 156,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 331(12, M+), 146(21), 119(18), 105(12), 91(100), 65(15), 56(31).

1-Benzyl-4-(2-(2,2-diméthyl-propan-1-one)-4-pyridyl)-pipérazine R = COt-Bu; 6e

Aspect : huile

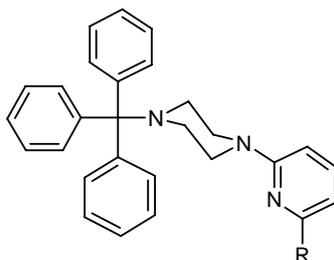
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,26 (s, 9H); 2,55 (t, 4H J = 4,1 Hz); 3,37 (t, 4H J = 4,8 Hz); 3,55 (s, 2H); 6,71 (dd, 1H, J = 6 Hz); 7,25-7,34 (m, 6H); 8,25 (d, 1H, J = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 28,1; 43,7; 45,5; 52,0; 62,4; 107,6; 109,5; 126,8; 127,9; 128,7; 137,1; 148,1; 155,0; 207,1.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 337(17, M+), 253(100), 105(7), 91(80), 56(14).



1-((6-méthylsulfonyl)-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = SME; 7a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,91 (s, 3H); 2,39 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 6,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,1-7,3 (m, 10H); 7,49-7,53 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 38,2; 45,4; 47,6; 76,9; 101,3; 110,1; 126,1; 127,5; 129,2; 137,2; 142,1; 157,2; 159,0.

1-((6-iodo)-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = I; 7b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 89%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,36 (m, 4H); 3,56 (m, 4H); 6,37-6,41 (m, 1H); 6,88-6,93 (m, 2H); 7,20-7,27 (m, 9H); 7,47-7,50 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,3; 47,5; 76,8; 104,9; 123,0; 126,1; 127,5; 129,2; 138,3; 141,6; 154,5; 159,1.

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Cl; 7c

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 95%

Tf(°C) = 85 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,36 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 6,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 6,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,2 (m, H); 7,49 (m, H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,5; 47,6; 76,9; 105,1; 111,99; 126,2; 127,7; 129,3; 139,4; 142,3; 149,4; 159,2.

1-((6-bromo)-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Br; 7d

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 90%

Tf = 75°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,37 (m, 4H); 3,62 (m, 4H); 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,21-7,51 (m, 16H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,4; 47,5; 76,8; 104,5; 115,7; 126,1; 127,5; 129,2; 135,5; 139,2; 140,0; 159,2.

1-((6-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = COt-Bu; 7e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 65%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,18 (s, 9H); 2,43 (m, 4H); 3,63 (m, 4H); 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,09-7,31 (m, 11H); 7,45-7,58 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,4; 44,9; 45,9; 47,7; 77,0; 109,4; 113,2; 126,2; 127,6; 129,3; 137,9; 141,6; 152,7; 157,8; 207,0.

1-((6-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl))-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = CH(OH)*t*-Bu; 7f

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 60%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,88 (s, 9H); 2,44 (m, 4H); 3,61 (m, 4H); 4,16 (s, 1H); 6,44-6,48 (m, 2H); 7,15-7,27 (m, 9H); 7,50-7,55 (m, 7H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,0; 36,2; 45,8; 47,8; 77,0; 79,9; 105,5; 112,3; 126,2; 127,6; 129,4; 137,1; 142,1; 157,5; 158,3.

1-((6-benzoyl)-2-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = PhCO; 7g

Aspect : solide jaunâtre

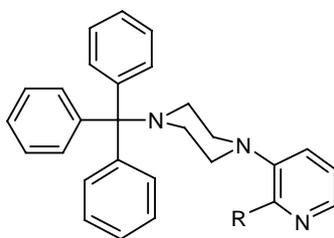
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 70%

Tf = 75°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,40 (m, 4H); 3,64 (m, 4H); 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,11-7,31 (m, 14H); 7,51-7,65 (m, 8H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,7; 47,8; 76,6; 109,4; 113,7; 125,5; 128,0; 128,1; 128,5; 129,2; 132,3; 135,0; 141,2; 143,4; 159,2; 168,4; 187,5.



1-((2-méthylsulfonyl)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = SMe; 8a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 89%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,25 (s, 3H); 2,32 (s, 4H); 3,00 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); 6,72-6,78 (m, 1H); 6,93-7,13 (m, 10H); 7,37-7,41 (m, 6H); 8,01 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12,4; 47,9; 51,8; 76,7; 118,8; 125,2; 126,0; 127,5; 129,2; 142,4; 143,7; 145,9; 148,7.

1-((2-iodo)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = I; 8b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 82%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,03 (s, 4H); 3,18 (m, 4H); 7,13-7,31 (m, 11H); 7,43-7,53 (m, 6H); 8,04 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 47,9; 52,8; 76,9; 123,2; 126,2; 127,6; 129,4; 131,0; 142,3; 145,1; 146,9; 150,8.

1-((2-chloro)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Cl; 8c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,24 (m, 4H); 3,07 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); 6,93-7,49 (m, 18H); 8,06 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 56,0; 76,0; 123,1; 126,0; 127,5; 128,0; 129,2; 142,1; 142,8; 146,3; 156,2.

1-((2-bromo)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Br; 8d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 92%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,12 (s, 4H); 3,22 (m, 4H); 7,13-7,25 (m, 11H); 7,48-7,52 (m, 6H); 7,97(d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 47,9; 52,0; 76,7; 123,2; 126,1; 127,7; 128,1; 129,2; 139,5; 142,8; 143,4; 147,7.

1-((2-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = COt-Bu; 8e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 53%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,02 (s, 9H); 2,18 (s, 4H); 3,00 (m, 4H); 6,99-7,30 (m, 11H); 7,52-7,64 (m, 6H); 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,4; 41,5; 47,5; 55,3; 76,9; 122,4; 126,2; 127,6; 129,4; 131,0; 142,3; 145,1; 146,9; 150,8; 207,4.

1-((2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl))-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = CH(OH)t-Bu; 8f

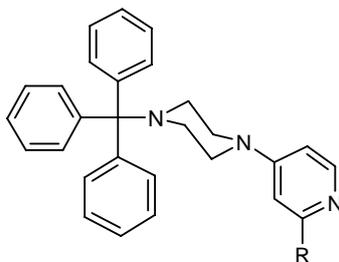
Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 72%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,75 (s, 9H); 2,13 (s, 4H); 3,22 (m, 4H); 4,09 (s, 1H); 7,06-7,29 (m, 11H); 7,50-7,56 (m, 6H); 8,27 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,0; 37,1; 45,9; 47,8; 60,2; 76,5; 122,5; 126,0; 127,5; 128,7; 129,2; 142,1; 143,7; 147,0; 157,1.



1-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = SMe; 9a

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 91%

Tf = 193°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,36; (s, 4H); 2,48 (s, 3H); 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,32 (dd, J = 6,2 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,12-7,27 (m, 9H); 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 6H); 8,04 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,6; 46,6; 47,6; 77,1; 104,8; 105,5; 126,4; 127,8; 129,4; 141,9; 149,2; 155,2; 160,1.

1-((2-iodo)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = I; 9b

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 90%

Tf = 183°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,35 (s, 4H); 3,31 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,11-7,29 (m, 9H); 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 6H); 7,87 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,2; 47,4; 77,2; 107,8; 117,9; 119,5; 126,4; 127,7; 129,2; 142,1; 150,0; 155,6.

1-((2-chloro)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Cl; 9c

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 90%

Tf(°C) = 191°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,32 (s, 4H); 3,25 (s, 4H); 6,37 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 6,46 (s, 1H); 7,08-7,27 (m, 9H); 7,49 (d, 6H, J = 7,2 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,9; 47,1; 76,5; 76,6; 77,2; 77,8; 106,7; 106,8; 126,1; 127,5; 128,9; 149,0; 152,2; 156,5.

1-((2-bromo)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Br; 9d

Aspect : solide brun

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 95%

Tf(°C) = 168°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,40 (s, 4H); 3,39 (t, 4H, J = 4,8 Hz); 6,50 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,16-7,31 (m, 9H); 7,49 (d, 6H, J = 7,6 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,4; 47,5; 76,5; 77,0; 77,2; 77,8; 107,5; 110,9; 126,4; 127,8; 129,1; 129,3; 141,8; 143,4; 149,7; 156,6.

1-((2-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = COt-Bu; 9e

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 81%

Tf = 68°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,41 (s, 9H); 2,39 (s, 4H); 3,39 (s, 4H); 6,59 (s, 2H); 7,24 (s, 9H); 7,48 (s, 6H); 8,20 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,5; 44,1; 46,2; 47,4; 76,8; 107,8; 109,5; 126,3; 127,6; 129,1; 142,0; 147,0; 148,3; 155,5; 207,7.

1-((2-(1-hydroxy-2,2-diméthylpropyl))-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = CH(OH)t-Bu; 9f

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 77%

Tf(°C) = 158°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,90 (s, 9H); 2,29 (s, 4H); 3,36 (s, 4H); 4,18 (s, 1H); 4,71 (s, 1H); 6,44 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 6,49 (s, 1H); 7,09-7,28 (m, 9H); 7,50 (d, 6H, J = 7,6 Hz); 8,10 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,0; 36,0; 46,5; 47,4; 76,5; 76,9; 77,2; 77,8; 80,5; 106,8; 107,1; 126,3; 127,6; 129,1; 147,8; 154,9; 160,5.

1-((2-benzoyl)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = CPh; 9g

Aspect : solide jaunâtre

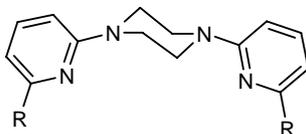
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 62%

Tf = 139°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,43 (s, 4H); 3,44 (s, 4H); 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,07-7,54 (m, 13H); 7,93-8,02 (m, 8H); 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,5; 47,6; 77,2; 108,8; 113,0; 125,6; 128,1; 128,3; 128,5; 129,2; 133,0; 135,0; 141,4; 154,5; 155,7; 160,8; 187,5.



1,4-Bis-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 10a

Aspect : huile brune

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 79%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,49 (s, 6H); 3,64 (s, 8H); 6,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,27 (t, J = 8,3 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,0; 44,4; 101,5; 110,2; 137,3; 157,4; 158,5.

1,4-Bis-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 10c

Aspect : huile brune

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 86%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,67 (s, 8H); 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 44,5; 104,6; 112,5; 139,9; 149,6; 158,9.

1,4-Bis-((6-bromo)-2-pyridyl)-pipérazine R = Br; 10d

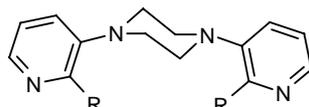
Aspect : huile brune

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 95%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,66 (s, 8H); 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 6,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 44,4; 104,9; 116,4; 139,7; 140,3; 159,0.



1,4-Bis-((2-méthylsulfonyl)-3-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 11a

Aspect : solide jaune

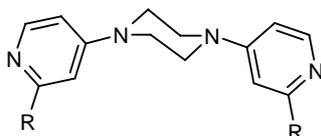
Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 17%

Tf(°C) = 182°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,53 (s, 6H); 3,19 (s, 8H); 6,98-7,04(m, 2H); 7,28-7,32 (m, 2H); 8,24 (d J = 1,0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12,8; 51,6; 119,2 ; 125,8 ; 130,4 ; 144,4 ; 145,9.



1,4-Bis-((2-méthylsulfonyl)-4-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 12a

Aspect : solide brun

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 81%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,53 (s, 6H); 3,45 (s, 8H); 6,42 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 6,54 (s, 2H); 8,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 12,3; 49,4; 105,1; 117,2; 141,1; 155,1; 158,3.

1,4-Bis-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 12c

Aspect : solide brun

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 91%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,55 (s, 8H); 6,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 6,66 (s, 2H); 8,06 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 49,5; 108,1; 112,2; 149,9; 150,6; 158,4.

1,4-Bis-((2-bromo)-4-pyridyl)-pipérazine R = Br; 12d

Aspect : pateux (marron)

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 89%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,54 (s, 8H); 6,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 6,86 (s, 2H); 8,01 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 49,5; 106,8; 110,4; 137,7; 140,5; 158,3.

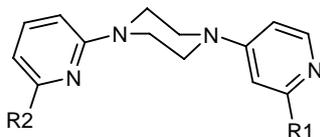
1,4-Bis-((2- ^2H)-4-pyridyl)-pipérazine R = D; 12r

Aspect : solide

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,53 (s, 8H); 6,68 (m, 4H); 8,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H).
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,1; 107,9; 108,1; 150,2; 154,2.



1-(2-pyridyl)-4-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = SMe, R2 = H; 24a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 65%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,56 (s, 3H); 3,46 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 3,69 (t, J = 5,3 Hz, 4H); 6,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,64-6,69 (m, 2H); 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 4,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,4; 44,5; 45,7; 104,9; 105,6; 107,1; 113,8; 137,7; 148,1; 149,5; 150,4; 145,6; 160,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 286(19, M+); 180(46); 107(100); 79(91); 78(60).

1-(2-pyridyl)-4-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = Cl, R2 = H; 24c

Aspect : solide brun

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 76%

Tf = 142°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,49 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 3,69 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 6,57-6,68 (m, 4H); 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 3,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,4; 45,7; 107,1; 107,3; 113,9; 137,4; 140,0; 148,1; 149,6; 152,8; 156,6; 158,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 274(9, M+); 168(22); 107(100); 79(40); 78(29).

1-(2-pyridyl)-4-((2-bromo)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = Br, R2 = H; 24d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 69%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,49 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,72 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 6,62-6,72 (m, 3H); 6,83-6,85 (m, 1H); 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,3; 45,5; 107,0; 110,5; 110,8; 116,7; 137,7; 147,9; 148,9; 149,9; 156,1; 153,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 398(24, M+); 320(32); 318(35); 107(100); 79(38); 78(47).

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-4-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = SMe; 34a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 84%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,51 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 3,42 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 6,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,46 (dd, J = 2,3 et 6,1 Hz, 1H); 6,54-6,57 (m, 2H); 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,3; 13,5; 44,3; 45,7; 101,7; 104,9; 105,6; 110,7; 137,7; 149,6; 154,7; 157,8; 158,4; 160,4.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 332(17, M+); 180(35); 153(100); 79(17).

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-4-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = Cl; 34c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,48 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 3,71 (t, J = 5,3 Hz, 4H); 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,59 (dd, J = 2,5 et 6,1 Hz, 1H); 6,79-6,83 (m, 2H); 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,1; 45,5; 104,4; 107,2; 112,9; 119,6; 127,9; 140,2; 149,7; 152,8; 156,5.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 308(10, M+); 168(29); 143(30); 141(100); 113(40).

1-((6-bromo)-2-pyridyl)-4-((2-bromo)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = Br; 34d

Aspect : huile

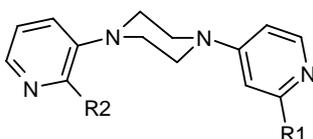
Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 95%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 6,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,62 (dd, J = 2,3 et 5,9 Hz, 1H); 6,65-6,68 (m, 2H); 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,0; 45,4; 104,9; 107,7; 111,1; 138,8; 140,4; 143,6; 148,1; 150,0; 156,1; 158,6.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 398(54, M+); 187(55); 185(62); 107(83); 105(68); 78(100).



1-((2-méthylsulfanyl)-3-pyridyl)-4-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = SMe; 35a

Aspect : solide jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 69%

Tf(°C) = 107°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,53 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 3,09 (t, J = 3,8 Hz, 4H); 3,48 (t, J = 3,6 Hz, 4H); 6,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12,8; 13,5; 46,5; 50,7; 105,8; 119,2; 125,5; 128,2; 131,5; 144,5; 145,2; 149,6; 155,1; 160,4.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 332(100, M+); 179(64); 79(85).

1-((2-chloro)-3-pyridyl)-4-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = Cl; 35c

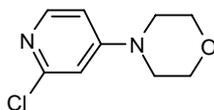
Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 87%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,20 (t, J = 4,2 Hz, 4H); 3,54 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 6,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 8,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 50,1; 107,5; 123,0; 127,8; 128,1; 133,7; 146,3; 149,5; 156,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 308(94, M+); 167(93); 140(92); 78(83). 51(100).



(2-chloro-4-(pyridyl))-N-morpholine; 72c

Aspect : solide

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

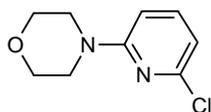
Rdt : 63%

Tf(°C) = 130°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,30 (t, 4h, J = 4,8 Hz) ; 3,83 (t, 4H, J = 4,9 Hz) ; 6,59 (dd, 1H, J = 2,2 Hz) ; 6,66 (d, 1H, J = 2,6 Hz) ; 8,05 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1 ; 66,2 ; 107,3 ; 149,6 ; 152,7 ; 157,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 198(43, M+); 140(100); 112(12), 51(24).



(2-chloro-6-(pyridyl))-N-morpholine; 70c

Aspect : huile jaune

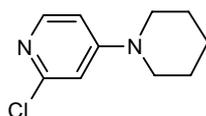
Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 63%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,45 (t, 4H, J = 4,6) ; 3,85 (t, 4H, J = 4,2) ; 6,45 (d, 1H, J = 4,5) ; 6,65 (d, 1H, J = 4,5Hz) ; 7,45 (t, 1H, J = 4,6Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,28 ; 68,32 ; 106,14 ; 114,56 ; 141,02.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 198(35, M+); 167(53); 141(48), 113(100).



(2-chloro-4-(pyridyl))-N-pipéridine; 75c

Aspect : solide

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

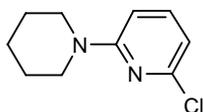
Rdt : 83%

Tf(°C) = 82°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,64 (m, 6H) ; 3,32 (m, 4H) ; 6,54 (dd, 1H, J = 2,27 Hz et 6 Hz) ; 6,61 (d, 1H, J = 2,27 Hz) ; 7,96 (d, 1H, J = 6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 25,0 ; 47,3 ; 106,9 ; 107,2 ; 149,4 ; 152,6 ; 156,5.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 196(100, M+); 155(24); 140(35).



(2-chloro-6-(pyridyl))-N-pipéridine; 73c

Aspect : huile jaune

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 51%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,64 (m, 6H); 3,52 (m, 4H); 6,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,52 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 25,6; 48,6; 116,5; 127,8; 138,1; 147,1; 155,2.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 196(75, M+); 167(78); 113(100), 84(85).

II.2.b) Métallation par *n*-BuLi.

Dans un tricol à 0°C sous atmosphère d'azote on introduit le substrat (0,254g; 1éq.; 1mmoles) et 10mL de toluène. Une solution de *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (5mL; 8éq.; 8mmoles) est alors additionnée goutte à goutte à la solution, la température ne doit pas excéder 0°C pendant la durée de l'addition. La température est maintenue à 0°C pendant 3 heures. La température est ensuite abaissée à -78°C et une solution appropriée de l'électrophile (10éq.; 10mmoles) dans du THF anhydre (10mL) est introduite. Après un retour à la température ambiante, l'hydrolyse est réalisée à 0°C avec H₂O (10mL) et on additionne du CH₂Cl₂ (20mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique.

II.2.c) Métallation par le LTMP.

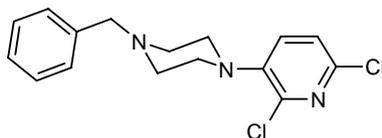
Dans un tricol, sous courant d'azote, est introduit 20mL de THF. La température est ajustée à -50°C , le *n*-BuLi (5mL; 8éq.; 8mmoles) puis la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridylamine (4,5mL; 8éq.; 8mmoles) y sont successivement introduits. Après retour de la température à 0°C , le milieu est laissé 30 minutes sous agitation puis il est porté à la température désirée. Après préparation du LTMP, le milieu est placé à -78°C . Le substrat (0,254g; 1éq.; 1mmoles) dans 5mL de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation pendant 1,5 heure à cette température. Une solution d'électrophile (10éq.; 10mmoles) dans 5mL de THF est additionnée. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2x20mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique.

II.2.d) Métallation par le LDA.

Dans un tricol, sous courant d'azote, est introduit à -70°C 20mL de THF. Le *n*-BuLi (5mL; 8éq.; 8mmoles) puis la diisopropylamine (0,81g; 8éq.; 8mmoles) y sont successivement introduits. Après retour de la température à 0°C , le milieu est laissé 30 minutes sous agitation puis porté à la température désirée. Après préparation du LDA, le milieu est placé à -78°C . Le substrat (0,254g; 1éq.; 1mmoles) dans 5mL de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation pendant trois heures à cette température. Une solution d'électrophile (10éq.; 10mmoles) dans 5mL de THF est additionnée. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2x20mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique.

II.2.e) Refonctionnalisations ultérieures par *n*-BuLi-LiDMAE.

Les remétallations se font dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus (cf. §D.III.1).



1-Benzyl-4-((2,6-dichloro)-3-pyridyl)-pipérazine; **5h**

Aspect : huile

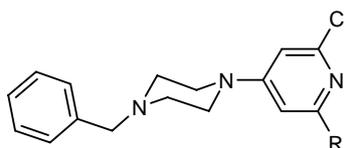
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 83%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2,62 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,06 (t, J = 4,7 Hz, 4H); 3,57 (s, 2H); 7,34-7,15 (m, 7H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 50,8; 52,9; 63,0; 123,3; 127,2; 128,3; 129,4; 130,5; 137,8; 142,3; 144,8; 145,2.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 321(13, M+); 119(23); 91(100); 56(25).

**1-Benzyl-4-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-piperazine R = Cl; 6h**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 89%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,52 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,30 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,53 (s, 2H); 6,52 (s, 2H); 7,31 (m, 5H).RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,0; 52,1; 62,7; 106,2; 127,4; 128,4; 129,1; 137,3; 151,1; 157,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 321(14, M+), 146(27); 119(24), 91(100), 56(28).

1-Benzyl-4-((2-chloro-6-iodo)-4-pyridyl)-piperazine R = I; 6i

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 82%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,53 (t, J = 5 Hz, 4H); 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 3,53 (s, 2H); 6,57 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,31 (m, 5H).RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,9; 52,1; 62,7; 106,9; 116,2; 117,4; 127,4; 128,4; 129,1; 137,2; 150,7; 156,6.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 413(16, M+), 119(21), 91(100), 56(28).

1-Benzyl-4-((2-bromo-6-chloro)-4-pyridyl)-piperazine R = Br; 6j

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,56 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,55 (s, 2H); 6,55 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,30 (m, 5H).RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 52,2; 62,8; 106,6; 110,1; 125,4; 127,4; 128,4; 129,2; 137,4; 152,7; 157,4.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 367(11, M+); 146(27); 119(25), 91(100), 56(30).

1-((2-méthylsulfonyl-6-bromo)-3-pyridyl)-4-trityl-piperazine R = COt-Bu; 6k

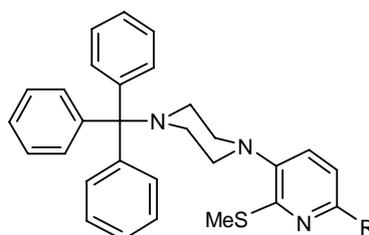
Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 72%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,41(s, 9H); 2,54 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,37 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,54 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,32 (m, 5H).RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,2; 46,1; 52,2; 62,7; 107,3; 108,8; 127,2; 128,3; 129,0; 137,4; 156,9; 176,5; 206,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 371(16, M+); 287(50); 146(14); 91(100); 56(20).

**1-((2-méthylsulfonyl-6-bromo)-3-pyridyl)-4-trityl-piperazine R = Br; 8o**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 72%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,20 (s, 3H); 2,38 (m, 4H); 3,12 (m, 4H); 7,10-7,30 (m, 11H); 7,49-7,52 (m, 6H).RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,1; 47,9; 51,7; 76,8; 122,6; 126,1; 127,6; 128,8; 129,4; 134,5; 142,6; 145,1; 157,0.

1-((2-méthylsulfonyl-6-iodo)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = I; 8p

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 74%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,32 (s, 3H); 2,38 (m, 4H); 3,09 (m, 4H); 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,08-7,31 (m, 10H); 7,42-7,59 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,1; 47,8; 51,5; 76,7; 108,9; 122,6; 126,1; 127,6; 128,3; 129,3; 142,4; 145,6; 157,3.

1-((2-méthylsulfonyl-6-benzoyl)-3-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = C₆H₅; 8q

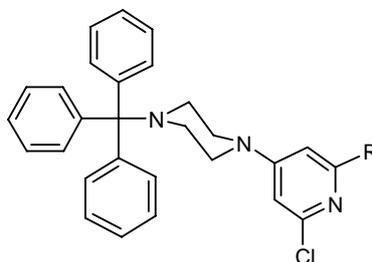
Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 87%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,22 (s, 3H); 2,36 (m, 4H); 3,12 (m, 4H); 7,10-7,30 (m, 16H); 7,49-7,52 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 14,1; 47,8; 51,8; 76,5; 118,4; 122,6; 125,5; 127,6; 128,1; 128,4; 129,5; 132,2; 135,4; 141,4; 145,5; 150,3; 156,1; 187,6.



1-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Cl; 9h

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 85%

Tf = 202°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,40 (s, 4H); 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,51 (s, 2H); 7,17-7,32 (m, 9H); 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,6; 47,4; 77,2; 106,1; 126,5; 127,8; 129,3; 141,9; 151,1; 158,0.

1-((2-chloro-6-iodo)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = I; 9i

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 69%

Tf = 156°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,40 (s, 4H); 3,39 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,14-7,31 (m, 9H); 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,5; 47,5; 77,2; 106,8; 116,2; 117,4; 126,5; 127,9; 129,3; 150,8; 156,9; 163,4.

1-((2-bromo-6-chloro)-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = Br; 9j

Aspect : solide jaunâtre

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 53%

Tf = 112°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,39 (s, 4H); 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,14-7,31 (m, 9H); 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,8; 47,5; 77,0; 106,7; 110,2; 126,4; 127,6; 129,6; 142,0; 151,4; 158,0; 163,4.

1-((2-chloro-6-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl))-4-pyridyl)-4-trityl-pipérazine R = CH(OH)t-Bu; 9m

Aspect : solide jaunâtre

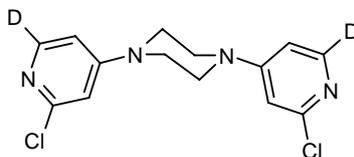
Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 61%

Tf = 181°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,88 (s, 9H); 2,41 (s, 4H); 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 4,12 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,17-7,31 (m, 9H); 7,50 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,1; 36,1; 46,7; 47,5; 77,2; 80,8; 105,9; 106,1; 126,4; 127,8; 129,2; 142,1; 151,0; 156,8; 160,9.



1,4-Bis-((2-chloro-6-²H)-4-pyridyl)-4-pyridyl)-pipérazine; 62l

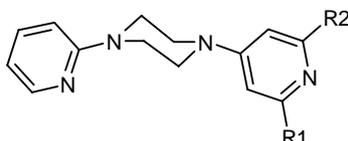
Aspect : solide

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 38%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,44 (s, 8H); 6,59 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 49,5; 108,1; 112,2; 149,9; 150,6; 158,4.



1-(2-pyridyl)-4-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = Cl; 44h

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

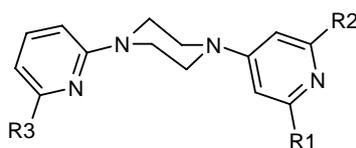
Rdt : 76%

Tf = 171°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,51 (t, J = 4,6 Hz, 4H); 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 4H); 6,61-6,72 (m, 4H); 7,54 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 4,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,3; 45,7; 106,2; 107,1; 114,1; 128,5; 132,5; 137,9; 148,0; 151,3; 157,6; 158,6.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 308(15, M+); 204(31); 202(43); 78(100).



1-((6-chloro)-2-pyridyl)-4-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = R3 = Cl; 54n

Aspect : solide blanc

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 54%

Tf = 169-170°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,50 (t, J = 5,9 Hz, 4H); 3,73 (t, J = 5, 8 Hz, 4H); 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,8; 45,5; 104,6; 106,1; 113,0; 140,1; 149,6; 151,3; 157,4; 158,4.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 344(6, M+); 342(6); 204(43); 202(69); 141(100); 113(29); 78(42).

1-((6-méthylsulfonyl)-2-pyridyl)-4-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-pipérazine R1 = R2 = Cl, R3 = SMe; 54s

Aspect : solide brun

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 31%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,49 (s, 3H); 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 4H); 3,73 (t, J = 5, 8 Hz, 4H); 6,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 22,4; 43,6; 45,6; 101,6; 106,3; 111,0; 137,4; 151,6; 157,5; 158,2; 176,4.

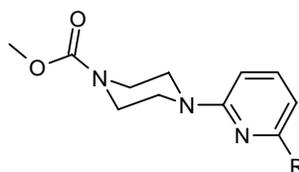
MS (IE) m/z (rel. int.) : 355(8, M+); 189(49); 153(100); 167(29); 79(32).

II.2.f) Les orthométallations.

Dans un tricol sous atmosphère d'azote on introduit une solution de la base considérée (HTMP ou HDA) (8éq.; 8mmoles) dans du THF anhydre (10ml). Après refroidissement à -30°C (-78°C), une solution 1,6M de *n*-BuLi (8éq.; 8mmoles) est ajoutée goutte à goutte dans le tricol. On laisse alors remonter la température jusqu'à 0°C. Après préparation le milieu est placé à -78°C. Une solution de substrat (0,254g; 1éq.; 1mmoles) dans 5mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation pendant 1,5 heure à cette température. Une solution d'électrophile (10éq.; 10mmoles) dans 5mL de THF est additionnée. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2x20mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite.

II.3) Déprotection des benzyl-(pyridyl)pipérazines.

Sur une solution de benzyl-(pyridyl)pipérazine (0,1g; 0,3mmoles) dans du dichlorométhane on ajoute du chloroformiate de méthyle (0,16g; 1,5mmoles). On laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ est ajoutée au milieu réactionnel. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique.



Méthyle-4-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = SMe; **16a**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,45 (s, 3H); 3,50 (m, 8H); 3,68 (s, 3H); 6,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,5; 43,7; 45,1; 53,0; 102,2; 111,0; 137,9; 156,2; 159,0; 158,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 267(49, M+); 179(16); 165(15); 153(100); 59(37); 56(14).

Méthyle-4-((6-iodo)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = I; **16b**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,55 (m, 8H); 3,75 (s, 3H); 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,07 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,4; 44,7; 52,8; 105,5; 116,3; 112,9; 123,9; 138,8; 156,0; 158,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 347(48, M+); 259(20); 246(24); 233(100); 59(45); 56(23).

Méthyle-4-((6-chloro)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Cl; 16c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,58 (m, 8H); 3,76 (s, 3H); 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,4; 44,7; 52,8; 104,7; 112,7; 140,0; 149,6; 156,0; 158,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 255(52, M+); 254(45); 167(37); 153(39); 141(100).

Méthyle-4-((6-bromo)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Br; 16d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,54 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,3; 44,7; 52,8; 105,0; 116,5; 139,7; 140,2; 155,9; 158,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 301(35, M+); 299(44); 199(30); 185(100); 59(53); 56(32).

Méthyle-4-((6(1-hydroxy-2,2diméthylpropyl))-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = CH(OH)t-Bu 16f

Aspect : huile

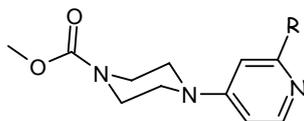
Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 94%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,90 (s, 9H); 3,55 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 4,20 (s, 1H); 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,44 (t, J = 8,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,0; 36,2; 43,3; 45,1; 52,7; 80,1; 105,8; 112,8; 137,4; 155,9; 157,8; 158,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 307(10, M+); 251(17); 250(100); 218(29); 193(41); 175(25).



Méthyle-4-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = SMe; 18a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,53 (s, 3H); 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,75 (s, 3H); 6,43 (m, 1H); 6,55 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,3; 42,9; 45,8; 52,7; 105,1; 105,7; 149,6; 154,6; 155,6; 160,5.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 267(100, M+); 153(33); 107(28); 56(47).

Méthyle-4-((2-iodo)-4-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = I; 18b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 98%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,62 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,73 (s, 3H); 6,86 (m, 2H); 8,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 42,5; 45,9; 52,7; 107,1; 107,3; 144,8; 147,5; 155,5; 156,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 347(46, M+); 233(100); 59(47).

Méthyle-4-((2-chloro)-4-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Cl; 18c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 4H); 3,55 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,73 (s, 3H); 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 42,7; 45,9; 52,8; 107,5; 149,6; 152,8; 154,5; 156,3; 156,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 255(42, M+); 153(37); 141(100).

Méthyle-4-((2-bromo)-4-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Br; 18d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 96%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,33 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,62 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,74 (s, 3H); 6,59 (m, 1H); 6,81 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,0; 45,8; 52,9; 107,6; 107,9; 111,4; 149,8; 150,1; 156,2.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 299(83, M+); 199(97); 105(100).

Méthyle-4-((2-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-4-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = COt-Bu; 18e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,43 (s, 9H); 3,36 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,73 (s, 3H); 6,71 (m, 1H); 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 8,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

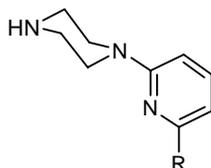
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,7; 43,2; 45,9; 52,9; 56,5; 108,4; 110,2; 129,5; 148,8; 155,3; 156,1; 182,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 305(24, M+); 221(100); 163(27); 107(59).

II.4) La formation d'amine.

II.4.a) A partir des carbamates.

Dans un montage pour distillation, on introduit dans un ballon le substrat (100mg; 0,40mmoles), de l'hydroxyde de potassium (500mg; 12,5mmoles) dans 20mL de méthanol. On chauffe à reflux pendant 2 heures, puis on distille le méthanol. Après avoir refroidis le milieu réactionnel on ajoute du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu sans autre purification.



1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 1a

Aspect : huile.

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 71%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,49 (s, 3H); 3,22 (t, J = 4,9 Hz, 4H); 3,78 (t, J = 4,9 Hz, 4H); 6,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 22,2; 42,7; 45,2; 101,9; 111,1; 137,6; 157,7; 176,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 209(59, M+); 167(92); 153(100); 141(72); 124(14); 109(14); 56(25).

1-((6-iodo)-2-pyridyl)-pipérazine R = I; 1b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 59%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,98 (s, 1H); 2,95 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 3,50 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 6,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 42,8; 45,9; 105,2; 113,3; 123,3; 138,7; 168,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 289(23, M+); 247(51); 233(33); 221(100); 105(27); 78(25); 56(40).

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 1c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 62%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,00 (s, 1H); 3,24 (t, J = 5,6 Hz, 4H); 3,79 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 6,72 (m, 2H); 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 42,5; 45,0; 107,3; 114,3; 142,5; 147,6; 158,1.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 197(30, M+); 155(100); 141(39); 129(38); 113(25); 78(15); 56(14).

1-((6-bromo)-2-pyridyl)-pipérazine R = Br; 1d

Rdt : 59%

II.4.b) A partir des trityles.

Dans un ballon, on introduit le trityl-(pyridyl)pipérazine (0,1g; 0,2mmoles) dans 10ml de dichlorométhane et on ajoute (0,5mL; 1mmoles) d'acide trifluoroacétique (TFA) (25% dans CH₂Cl₂). On laisse sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante. La solution est hydrolysée avec une solution d'acide chloridrique (HCl) 0,1M (10mL) puis décantée. Une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, et du CH₂Cl₂ est ensuite ajouté à la phase aqueuse jusqu'à pH>7. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu sans autre purification.

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 1a

Rdt : 91%

1-((6-iodo)-2-pyridyl)-pipérazine R = I; 1b

Rdt : 69%

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 1c

Rdt : 79%

1-((6-bromo)-2pyridyl)-pipérazine R = Br; 1d

Rdt : 74%

1-((6-(2,2-diméthyl-propan-1-one))-2-pyridyl)-pipérazine R = CO*t*-Bu; 1e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 85%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,43 (s, 9H); 1,75 (s, 1H); 2,99 (t, J = 4,2 Hz, 4H); 3,51 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,5; 43,2; 45,8; 46,5; 105,1; 109,6; 113,1; 137,9; 157,9; 207,0.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 247(14, M+); 205(36); 191(35); 179(100); 162(16); 108(16); 56(28).

1-((6-(hydroxy-2,2-diméthylpropyl))-2-pyridyl)-pipérazine R = CH(OH)*t*-Bu; 1f

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 85%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,91 (s, 9H); 2,96 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 3,47 (t, J = 2,7 Hz, 4H); 4,20 (s, 1H); 6,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,0; 36,1; 45,7; 46,2; 80,0; 105,4; 112,2; 127,9; 137,1; 157,2.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 249(22, M+); 192(49); 181(90); 163(71); 149(100); 78(46); 56(40).

1-((6-benzoyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = PhCO; 1g

Aspect : huile

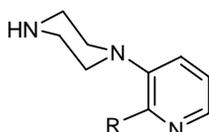
Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,28 (s, 1H); 2,93 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 3,49 (t, J = 3,1 Hz, 4H); 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,27-7,71 (m, 4H); 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,6; 46,3; 109,5; 113,7; 127,6; 130,9; 132,3; 138,0; 147,7; 152,8; 158,1; 194,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 267(21, M+); 225(40); 221(43); 199(100); 105(94); 77(59).



1-((2-méthylsulfanyl)-3-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 2a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 95%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,10 (s, 1H); 2,51 (s, 3H); 2,90-2,98 (m, 4H); 3,01-3,08 (m, 4H); 6,97 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12,5; 46,1; 52,3; 118,9; 125,2; 138,0; 143,8; 146,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 209(56, M+); 167(78); 162(100); 152(55); 119(18); 78(21); 56(22).

1-((2-iodo)-3-pyridyl)-pipérazine R = I; 2b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,00 (s, 1H); 2,99 (t, J = 3,1 Hz, 4H); 3,10 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 7,20-7,30 (m, 2H); 8,08 (t, J = 3,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,2; 53,4; 123,4; 127,9; 145,3; 146,3; 150,9.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 289(15, M+); 247(33); 162(100); 219(14); 105(15); 78(35); 56(25).

1-((2-chloro)-3-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 2c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 96%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,24 (s, 1H); 3,03-3,15 (m, 8H); 7,17-7,35 (m, 2H); 8,05 (d, J = 4,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,1; 52,0; 123,1; 127,3; 128,1; 142,8; 146,3.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 197(15, M+); 162(71); 155(100); 140(16); 78(27); 76(12); 56(38).

1-((2-bromo)-3-pyridyl)-pipérazine R = Br; 2d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,09-3,17 (m, 8H); 4,22 (s, 1H); 7,25-7,36 (m, 2H); 8,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,5; 51,5; 123,1; 128,8; 139,9; 144,0; 147,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 243(7, M+); 201(35); 199(36); 162(100); 78(34); 56(20).

1-(2-(2,2-diméthyl-propan-1-one)-3-pyridyl)-pipérazine R = COt-Bu; 2e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,13 (s, 9H); 1,85 (s, 1H); 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 2,98 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 7,14-7,21 (m, 1H); 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,6; 41,9; 47,1; 55,9; 122,6; 128,9; 146,8; 157,2; 164,0; 208,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 247(14, M+); 163(70); 157(74); 135(85); 121(100); 115(74); 59(88).

1-(2-(hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-3-pyridyl)-pipérazine R = CH(OH)t-Bu; 2f

Aspect : huile

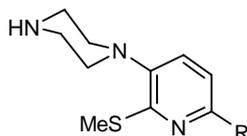
Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,92 (s, 9H); 2,92-3,12 (m, 8H); 4,85 (s, 1H); 7,14-7,22 (m, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,1; 31,6; 46,3; 47,1; 76,1; 122,7; 128,7; 143,8; 147,6; 157,1.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 247 (26, M+); 192 (100); 174 (53); 145 (46); 107 (30); 79 (43); 56 (29).



1-((2-méthylsulfanyl)-(6-bromo)-3-pyridyl)-pipérazine R = Br; 2o

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,50 (s, 3H); 2,95-2,99 (m, 4H); 3,06-3,11 (m, 4H); 7,03-7,15 (m, 2H); 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,1; 46,0; 51,9; 119,1; 122,7; 128,0; 134,9; 145,2.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 289(21, M+); 242(49); 240(45); 183(42); 105(100); 77(69); 57(58).

1-((2-méthylsulfanyl)-(6-iodo)-3-pyridyl)-pipérazine R = I; 2p

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,20 (s, 1H); 2,47 (s, 3H); 2,92-2,94 (m, 4H); 2,99-3,04 (m, 4H); 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,29-7,36 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,2; 46,1; 52,2; 119,1; 127,3; 129,6; 144,0; 146,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 335(45, M+); 288(100); 277(13); 96(16); 84(15); 78(13); 56(68).

1-((2-méthylsulfanyl)-(6-benzoyl)-3-pyridyl)-pipérazine R = C(=O)Ph; 2g

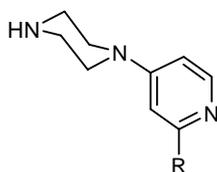
Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 75%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,50 (s, 3H); 2,89-2,99 (m, 4H); 3,03-3,09 (m, 4H); 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 7,36-7,56 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 12,5; 46,2; 52,5; 118,9; 125,2; 128,2; 129,6; 132,3; 135,3; 138,0; 143,8; 156,1; 186,3.



1-((2-méthylsulfanyl)-4-pyridyl)-pipérazine R = Sme; 3a

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,53 (s, 3H); 3,06 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,37 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,45(dd, J = 6,2 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,6; 44,2; 45,8; 105,1; 105,8; 149,5; 154,9; 160,5.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 209(51, M+); 167(100); 151(17); 106(18); 79(21); 56(37).

1-((2-iodo)-4-pyridyl)-pipérazine R = I; 3b

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,31 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 4,23 (s, 1H); 6,62 (dd, J = 6,2 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,8; 46,2; 108,0; 118,1; 119,3; 150,0; 155,5.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 288(13, M+); 258(55); 105(50); 78(33); 69(68); 56(100).

1-((2-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 3c

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,05 (t, J = 4,9 Hz, 4H); 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,40 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,9; 47,1; 106,7; 106,8; 149,0; 152,2; 156,5.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 197(27, M+); 155(100); 139(13); 112(7); 56(13).

1-((2-bromo)-4-pyridyl)-pipérazine R = Br; 3d

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,04 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,62 (dd, J = 6,0 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 44,7; 46,3; 107,8; 111,2; 143,4; 149,8; 156,5.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 243(22, M+); 241(23); 201(99); 199(100); 105(33); 56(40).

1-(2-(2,2-diméthyl-propan-1-one)-4-pyridyl)-pipérazine R = CO \bar{t} -Bu; 3e

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 80%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,42 (s, 9H); 2,98 (t, J = 4,1 Hz, 4H); 3,32 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 4,84 (s, 1H); 6,69-6,73 (m, 1H); 7,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 27,5; 44,2; 45,6; 46,9; 108,1; 109,8; 113,3; 148,6; 155,7; 208,2.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 247(9, M+); 232(5); 205(5); 163(100); 120(5); 105(5); 79(4); 56(6).

1-(2-(hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-4-pyridyl)-pipérazine R = CH(OH) \bar{t} -Bu; 3f

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 70%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,92 (s, 9H); 3,00 (t, J = 7,7 Hz, 4H); 3,29 (t, J = 7,8 Hz, 4H); 4,21 (s, 1H); 6,54-6,60 (m, 2H); 8,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 26,1; 36,2; 45,5; 47,1; 80,7; 107,5; 109,8; 148,6; 155,2; 160,4.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 249(2, M+); 234(3); 192(100); 163(4); 149(6); 135(14).

1-((2-benzoyl)-4-pyridyl)-pipérazine R = COPh; 3g

Aspect : huile

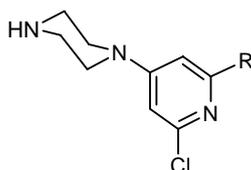
Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 80%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,97 (s, 1H); 3,16 (t, J = 5,5 Hz, 4H); 3,53 (t, J = 5,1 Hz, 4H); 6,83 (dd, J = 2,7 Hz, 1H); 7,37-7,57 (m, 4H); 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,7; 45,0; 109,1; 110,4; 128,1; 130,9; 133,0; 136,3; 149,3; 155,4; 173,9; 194,9.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 267(48, M+); 225(100); 197(12); 119(12); 105(29); 77(36); 56(10).



1-((2,6-dichloro)-4-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 3h

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2,41 (s, 1H); 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,33 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,58 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 45,3; 47,0; 106,3; 151,2; 158,1.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 231(21, M+); 189(100); 176(7); 146(3); 112(3); 76(4); 56(13).

1-((2-chloro-6-iodo)-4-pyridyl)-pipérazine R = I; 3i

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,65 (s, 1H); 2,61 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 3,32 (t, J = 5,2 Hz, 4H); 6,61 (s, 1H); 6,99 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,2; 51,0; 93,4; 104,5; 107,4; 117,8; 156,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 323(33, M+); 281(100); 268(10); 154(9); 119(9); 76(9); 56(14).

1-((2-bromo-6-chloro)-4-pyridyl)-pipérazine R = Br; 3j

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 99%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1,54 (s, 1H); 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,31 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 6,60 (s, 1H); 6,75 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 46,3; 50,7; 106,8; 110,3; 113,6; 141,5; 157,6.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 277(21, M+); 235(100); 139(12); 119(8); 76(12); 56(19).

1-((2-chloro-(6-hydroxy-2,2-diméthylpropyl))-4-pyridyl)-pipérazine R = CH(OH)t-Bu; 3m

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 60%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,92 (s, 9H); 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 4,18 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,55 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 25,9; 36,1; 45,6; 47,5; 81,0; 106,4; 113,7; 130,5; 143,2; 161,2.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 283(2, M+); 227(76); 226(100); 183(8); 171(11); 170(13); 169(20).

II.4.b) Hydrogénation des dérivés benzyliques.

Dans un réacteur on introduit la benzyl-(pyridyl)pipérazine (0,5g; 1,7mmoles) dans du méthanol (15ml) et (6mL) de HCl 2M. On additionne ensuite du palladium sur charbon (Pd/C) (10%) (0,17g; 0,17mmoles). Le réacteur est purgé 3 fois avec H₂, mis sous pression à 35 psi pendant 12 heures à température ambiante. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, puis filtrée. Le filtrat est extrait avec 2x20mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice.

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine R = SMe; 1a

Rdt : 91%

1-((6-iodo)-2-pyridyl)-pipérazine R = I; 1b

Rdt : 69%

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine R = Cl; 1c

Rdt : 79%

1-((6-bromo)-2-pyridyl)-pipérazine R = Br; 1d

Rdt : 74%

II.5) Les résines.

Les résines de Merifield PS 1% et PS 2% ainsi que les résines polystyrènes sont utilisées telles quelles.

Les résines solubles

On introduit dans un tricol (10,86g; 100mmoles) de styrène dans 60ml de toluène sous courant d'azote. On ajoute (9,14g; 60mmoles) de chlorométhylstyrène et (0,25g; 1,52mmoles) d'azobisisobutyronitrile (AIBN) puis on chauffe à 70°C pendant 48 heures. Le solvant est évaporé des 2/3 sous pression réduite. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte dans du méthanol à -40°C. La résine est filtrée et lavée par du méthanol anhydre, puis séchée.

Les résines Trityles

On introduit dans un tricol la résine polystyrène (14,8g) dans 60ml de cyclohexane sous courant d'azote. On ajoute du TMEDA (22,5ml; 145mmoles) et du *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (100ml; 160mmoles). On chauffe à 70°C pendant 5 heures. A température ambiante on enlève le surnageant et on rince avec 50ml de THF, on répète cette opération 2 fois. On ajoute à 0°C de la benzophénone (58,24g; 320mmoles). La solution est laissée à TA pendant 48 heures. On hydrolyse avec de l'eau puis la résine est filtrée, rincée avec de l'eau, du THF, de l'éther, puis sécher.

Le taux de greffage est déterminé par analyse centésimale de l'oxygène.

On introduit dans un tricol cette résine (10g; 25mmoles) dans 40ml de toluène anhydre sous courant d'azote. On ajoute sous agitation du chlorure de thionyle (10ml; 137mmoles). On chauffe jusqu'à la température de 70°C pendant 3 heures. La résine est filtrée sous courant d'azote, rincée avec du THF.

II.5.a) Fonctionnalisation en surface des résines.

On introduit dans un tricol (10g) de résine polystyrène dans 80ml de chloroforme sous courant d'azote. La température est abaissée à -5°C, on ajoute (2,26g; 75mmoles) de formaldéhyde et (9,5ml; 75mmoles) de chlorotriméthylsilylle. On additionne goutte à goutte (1ml; 7,5mmoles) de

tétrachlorure d'étain. La solution est maintenue à -5°C pendant 2 heures, puis 12 heures à TA. On hydrolyse avec du méthanol, puis la résine est filtrée, lavée au méthanol, puis sécher.

II.5.b) Accrochage des (pyridyl)pipérazines sur les résines.

On introduit dans un tricol (10g; 25mmoles) de résine dans 80ml de DMF sous courant d'azote. On ajoute (4,90g; 30mmoles) de (pyridyl)pipérazine et (7ml; 40mmoles) de diisopropyléthylamine sous agitation. On chauffe jusqu'à 70°C pendant 12 heures. La résine est filtrée, rincée avec de l'eau, du THF, de l'éther, puis sécher.

Le taux de greffage est déterminé par analyse centésimale de l'azote.

II.5.c) Fonctionnalisation des résines (pyridyl)pipérazines.

On introduit dans un tricol (0,5g; 1,25mmoles) de résine fonctionnalisée par une (pyridyl)pipérazine dans 10ml de toluène sous courant d'azote. On ajoute (1ml; 10mmoles) de DMAE sous agitation pendant 15 minutes à température ambiante. La température est ensuite abaissée au-dessous de 0°C et on introduit goutte à goutte (12,5mL; 20mmoles) de *n*-Buli. Après introduction on laisse 15 minutes à 0°C, puis on laisse remonter la température à l'ambiante pendant 6 heures. La température est abaissée à -78°C, et on verse (12,5mmoles) d'électrophile dans 10ml de THF, on laisse 1 heure à cette température puis on laisse la température remonter. On hydrolyse avec de l'eau à 0°C. La résine est filtrée, rincée avec de l'eau, du THF, de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyle suivant le protocole décrit (cf.§D.VII.1).

II.5.d) Réaction d'orthoméallation sur support solide.

Dans un tricol de 100ml sous atmosphère d'azote on introduit une solution de la base considérée (HTMP ou HDA) (10mmoles) dans du THF anhydre (10ml). Après refroidissement à -30°C (-78°C) une solution 1,6M de *n*-BuLi (6,2mL; 10mmoles) est alors ajoutée goutte à goutte dans le tricol, puis on laisse alors remonter la température jusqu'à 0°C. Après préparation de la base, le milieu est placé à -0°C. La résine (0,5g; 1,25mmoles) additionnée solide dans le milieu réactionnel. Le milieu est laissé sous agitation pendant 1,5 heure à cette même température. Le milieu est placé à -78°C, puis une solution d'électrophile (12,5mmoles) dans 5mL de THF est alors additionnée au goutte à goutte. Le milieu est laissé une heure supplémentaire à cette température. L'hydrolyse sera effectuée à 0°C avec de l'eau. La résine est filtrée, rincée avec de l'eau, du THF, de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyle suivant le protocole décrit (cf.§D.VII.1).

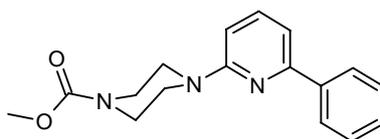
II.5.e) Couplages.

La réaction de Stille.

Dans un schlenk, une suspension de résine stanillée (0,5g; 1,25mmoles), d'iodobenzène (0,26mL; 2,1mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,049g; 0,06mmoles), PPh₃ (0,073g; 0,25mmoles) et du CuI (0,013g; 0,125mmoles) dans de la DMF (50ml), est chauffé à reflux sous courant d'azote pendant 20 heures à reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel on ajoute NH₄OH, puis le milieu est filtré, lavé avec H₂O, THF et de l'éther, puis sécher.

Une suspension de résine bromée (05g; 1,25mmoles), de phényltributylstannique (0,32mL; 2,1mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,049g; 0,06mmoles), PPh₃ (0,073g; 0,25mmoles) dans de la DMF (50ml), est chauffé à reflux sous courant d'azote pendant 20 heures à reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel on ajoute NH₄OH, puis la résine est filtrée, lavée avec H₂O, THF et de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyl suivant le protocole décrit (cf. §D.VII.1).



Méthyle-4-((6-phényl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate; **16t**

Provenant de la résine stanillée

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 35%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,64 (m, 8H); 3,71 (s, 3H); 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,45–7,35 (m, 3H); 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,5; 45,1; 52,6; 105,6; 110,1; 126,7; 128,4; 128,6; 138,3; 139,6; 155,9; 159,0; 158,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 297(13; M+); 209(11); 195(11); 184(15); 183(100); 155(12); 154(18).

Méthyle-4-((6-phényl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate; **16t**

Provenant de la résine bromée

Rdt : 60%

La réaction de Negishi.

On introduit dans un schlenk la résine fonctionnalisée (0,5g; 1,25mmoles) par une (pyridyl)pipérazine dans du toluène (10mL) sous courant d'azote. On ajoute la DMAE (1mL; 10mmoles) sous agitation pendant 15 minutes à température ambiante. La température est ensuite abaissée au-dessous de 0°C et on introduit goutte à goutte le *n*-Buli (1,6M dans l'hexane) (12,5mL; 20mmoles). Après introduction on laisse 15 minutes à 0°C, puis on laisse remonter la température à l'ambiante pendant 6 heures. La température est abaissée à -78°C, et on verse du bromure de zinc (2,8g; 12,5mmoles) dans du THF (10mL), on laisse 1 heure à cette température puis on laisse la température remonter. Le composé étant instable, on le fait réagir immédiatement, on ajoute

l'iodobenzène (0,26mL; 2,1mmoles), du chlorure de bis-(triphenylphosphine) palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,049g; 0,06mmoles) et de la triphénylphosphine (PPh_3) (0,073g; 0,25mmoles). La suspension est mise à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement du milieu réactionnel on ajoute NH_4OH , puis la résine est filtrée, lavée avec H_2O , THF et de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyle suivant le protocole décrit (cf. §D.VII.1).

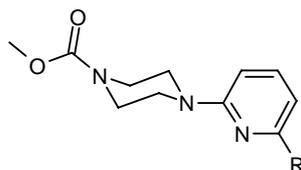
Méthyle-4-((6-phényl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate; 16t

Rdt : 40%

La réaction de Suzuki.

Dans un schlenk de 100mL muni d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'azote, on introduit la résine bromée (0,5g; 1,25mmoles) dans la DMF (20mL). On ajoute $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,049g; 0,06mmoles), la triphénylphosphine (0,073g; 0,25mmoles) et carbonate de potassium (K_2CO_3) (1,15g; 8mmoles). On additionne enfin le dérivé boronique approprié (2,1mmoles). Le mélange est alors porté au reflux pendant 20 heures. Après retour à température ambiante, on ajoute NH_4OH , puis la résine est filtrée, lavée avec H_2O , THF et de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyle suivant le protocole décrit (cf. §D.VII.1).



Méthyle-4-((6-phényl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = phényl; 16t

Rdt : 60%

Méthyle-4-((6-(2-naphthyl))-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = 2-naphtyl; 16u

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 50%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,68 (s, 8H); 3,71 (s, 3H); 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,50 (m, 5H); 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 43,5; 45,0; 52,6; 105,3; 114,9; 125,3; 125,7; 125,9; 127,2; 128,2; 128,5; 131,2; 134,0; 138,0; 139,0; 157,40; 158,6.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 347(18; M+); 259(8); 245(12); 234(17); 233(100); 204(21); 203(8).

Méthyle-4-((6-(2-benzo[b]thiophenyl))-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = thianaphène; 16w

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 50%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 3,63 (s; 8H); 3,74 (s; 3H); 6,56 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 7,17 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 7,34–7,29 (m; 2H); 7,53 (t; J = 7,5 Hz; 1H); 7,81–7,74 (m; 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 43,5; 44,9; 52,8; 106,1; 109,3; 120,5; 122,5; 124,0; 124,4; 124,8; 137,8; 138,3; 140,6; 148,8; 150,5; 156,1.

Méthyle-4-((6-styryl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = phénylvinyl; 16x

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 41%

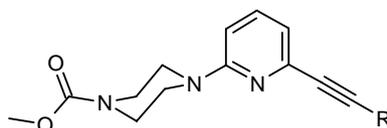
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,62 (s; 8H); 3,74 (s; 3H); 6,54 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 6,72 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 7,00 (d; J = 7,2 Hz; 1H); 7,58–7,36 (m; 7H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,6; 45,0; 52,8; 106,2; 113,1; 127,1; 128,0; 128,5; 128,7; 131,9; 137,0; 138,2; 153,6; 156,0; 158,7.

La réaction de Sonogashira.

Dans un schlenk de 100mL muni d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'azote, on introduit la résine bromée (0,5g; 1,25mmoles) dans du THF (20mL). On ajoute PdCl₂(PPh₃)₂ (0,049g; 0,06mmoles), la triphénylphosphine (0,073g; 0,25mmoles), de la triéthylamine (3,4g; 34mmoles) et du CuI (0,013g; 0,125mmoles). On additionne enfin le dérivé l'acétylénique approprié (1,8mmoles). Le mélange est alors porté au reflux pendant 20 heures. Après retour à température ambiante, on ajoute NH₄OH, puis la résine est filtrée, lavée avec H₂O, THF et de l'éther, puis sécher.

La coupure est effectuée par le chloroformiate de méthyle suivant le protocole décrit (cf. §D.VII.1).



Méthyle-4-((6-phényléthynyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = phényl; **16z1**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 77%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,56 (m; 8H); 3,72 (s; 3H); 6,58 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 6,91 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 7,32 (m; 3H); 7,45 (t; J = 8,9 Hz; 1H); 7,58 (m; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,2; 44,7; 52,6; 87,8; 89,4; 106,8; 117,5; 119,1; 122,5; 128,2; 132,2; 137,6; 141,2; 155,9; 158,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 321(15; M+); 219(13); 208(18); 207(100); 178(13); 58(10); 56(11).

Méthyle-4-((6-triméthylsilanyléthynyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = triméthylsilyl; **16z2**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 50%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,26 (s; 9H); 3,55 (m; 8H); 3,73 (s; 3H); 6,59 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,84 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 7,42 (t; J = 8,2 Hz; 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,4; 44,7; 52,7; 93,1; 104,5; 107,1; 117,9; 128,6; 137,5; 140,9; 155,9; 158,7.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 317(35; M+); 316(34); 315(30); 229(14); 215(22); 202(100); 58(7).

Méthyle-4-((6-hex-1-ynyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = n-butyne; **16z3**

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (80/20)

Rdt : 55%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,93 (t; J = 6,4 Hz; 3H); 1,55 (m; 4H); 2,45 (t; J = 6,4 Hz; 2H); 3,53 (m; 8H); 3,72 (s; 3H); 6,54 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 6,75 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,40 (t; J = 8,5 Hz; 1H).

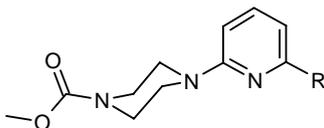
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 13,6; 19,1; 22,1; 30,5; 43,5; 44,8; 52,7; 80,9; 89,6; 106,2; 117,2; 137,5; 141,9; 155,9; 158,8.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 301(13; M+); 213(6); 199(10); 188(13); 187(100); 144(6); 56(10).

II.6) Coupures.

II.6.a) Fonctionnalisante par le chloroformiate de méthyle (CFM).

Sur une suspension de résine (0,5g; 1,25mmoles) dans du dichlorométhane (10mL), on ajoute le chloroformiate de méthyle (0,5mL; 6,25mmoles). On laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ est ajoutée au milieu réactionnel. La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Les produits obtenus sont purifiés sur colonne chromatographique.



Méthyle-4-(2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = H; 16

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 97%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,55 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,49 (m, 2H); 8,26 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

MS (IE) m/z (rel. int.) : 221(41, M+); 108(100); 78(33); 59(26).

Méthyle-4-((6-²H)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = D; 16r

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 85%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,55 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,49 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

MS (IE) m/z (rel. int.) : 222(35, M+); 134(27); 108(100); 107(36); 80(31); 79(33); 59(26).

Méthyle-4-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = SMe; 16a

Rdt : 82%

Méthyle-4-((6-chloro)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Cl; 16c

Rdt : 73%

Méthyle-4-((6-bromo)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = Br; 16d

Rdt : 93%

Méthyle-4-((6-iodo)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = I; 16b

Rdt : 69%

Méthyle-4-((6-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = CH(OH)t-Bu;

16f

Rdt : 72%

Méthyle-4-((6-benzoyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = PhCO; 16g

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (40/60)

Rdt : 86%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3,65 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz 1H); 7,7-7,3 (M, 5H); 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 43,4; 44,9; 52,8; 109,8; 114,4; 127,9; 131,0; 132,5; 136,8; 138,5; 153,2; 156,0; 157,8; 194,0.

MS (IE) m/z (rel. int.) : 325(31, M+); 212(14); 211(100); 105(65); 77(48); 59(16); 56(21).

Méthyle-4-((6-triméthylsilyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = SiMe₃; 16y1

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (60/40)

Rdt : 74%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,26 (s, 9H); 3,58 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,57 (d, J = 8,1 Hz 1H); 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = -1,7; 43,5; 45,1; 52,7; 106,6; 119,3; 135,7; 156,1; 158,6; 166,3.

MS (IE) *m/z* (rel. int.) : 293(15, M+); 205(12); 191(9); 179(100); 163(18); 73(9); 59(12).

Méthyle-4-((6-tributylstannanyl)-2-pyridyl)-1-pipérazinecarboxylate R = SnBu₃; 16y2

Aspect : huile

Eluant : Hexane/AcOEt (20/80)

Rdt : 73%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0,92 (t, 9H); 1,35-1,20 (m, 12H); 1,64 (q, 6H); 3,56 (m, 8H); 3,73 (s, 3H); 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 171,8; 158,7; 156,1; 135,1; 123,2; 105,7; 52,7; 50,0; 43,6; 29,2; 27,9; 26,9; 13,8.

II.6.b) Par l'acide trifluoroacétique (TFA).

Dans un ballon, on introduit la résine trityle (0,5g; 1,25mmoles) dans 10ml de dichlorométhane et on ajoute du TFA (25% dans CH₂Cl₂) (3mL; 6,25mmoles). On laisse sous agitation pendant 30 minutes à température ambiante. La résine est filtrée, rincée avec du dichlorométhane. Le produit est ensuite évaporé sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice.

(2-pyridyl)-1-pipérazine; 1

Rdt : 99%

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine; 1a

Rdt : 90%

(4-pyridyl)-1-pipérazine; 3

Rdt : 99%

II.6.c) Par hydrogénation.

Dans une bombe de 200ml on introduit la résine (0,5g; 1,25mmoles) dans du méthanol (15ml) et une solution de HCl 2M (6mL). On additionne ensuite du Pd/C (10%) (0,125g; 0,125mmoles). Le réacteur est purgé 3 fois avec H₂, mis sous pression à 35psi pendant 24h à température ambiante. L'hydrolyse est effectuée à 0°C avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La résine est filtrée, rincée avec du dichlorométhane. Le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice.

(2-pyridyl)-1-pipérazine; 1

Rdt : 59%

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine; 1a

Rdt : 41%

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine; 1c

Rdt : 47%

II.6.d) Par le formiate d'ammonium.

Dans un ballon, on introduit la résine (0,5g; 1,25mmoles) dans 15ml de méthanol et 15mL de dioxane. On ajoute (0,4g; 6,25mmoles) de formiate d'ammonium et (0,125g; 0,125mmoles) de Pd/C (10%). On laisse à reflux sous agitation pendant 3h. Après refroidissement du milieu réactionnel on ajoute de l'hydroxide d'ammonium (NH₄OH), puis le milieu est filtré, lavé avec H₂O, THF et de l'éther, puis sécher.

(2-pyridyl)-1-pipérazine; 1

Rdt : 51%

1-((6-méthylsulfanyl)-2-pyridyl)-pipérazine; 1a

Rdt : 35%

1-((6-chloro)-2-pyridyl)-pipérazine; 1c

Rdt : 45%

Documents.

First Direct Lithiation of 2-Pyridylpiperazine on Solid Phase

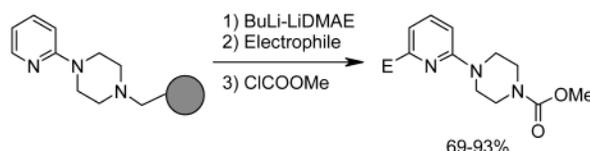
Philippe Gros,* Frédéric Louërat, and Yves Fort*

Synthèse Organique et Réactivité, UMR CNRS-UHP 7565, Faculté des Sciences, Université Henri Poincaré-Nancy I, BP 239, 54506, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

philippe.gros@sor.uhp-nancy.fr

Received March 6, 2002

ABSTRACT



The first direct lithiation of a pyridine derivative on solid phase has been realized. Metalation of polymer-bound 2-pyridylpiperazine with the BuLi–LiDMAE reagent followed by electrophilic quenching and subsequent cleavage provided a range of new useful C-6 substituted 2-piperazinylpyridines.

Solid phase organic synthesis (SPOS) is a powerful tool for acceleration of drug discovery, allowing the preparation of highly diverse compound libraries.¹ In this context, the solid phase lithiation of heteroaromatic compounds is of high interest to introduce diversity and generate substance libraries. Unfortunately, possibly due to incompatibility of lithiating agents with the commonly used cross-linked polystyrene, only a few reports are found concerning such a promising reaction. For example, the direct α lithiation of furan and thiophene was nicely transposed onto polystyrene by Ganesan.² From our knowledge, a single example of ortholithiation of N-containing heterocycle has been reported by Bergtrup with polymer-bound oxyimidazoles.³

Our laboratory is working actively in the development of new reagents for lithiation of pyridine derivatives. Particu-

larly, we have reported that the BuLi–Me₂(CH₂)₂OLi (BuLi–LiDMAE) superbases promoted an exclusive α lithiation of heterosubstituted pyridines.⁴ The selectivity was explained by formation of aggregates between BuLi–LiDMAE and substrates via lithium chelation by the pyridine nitrogen atom. We thought that such lithium aggregates could efficiently promote lithiation of polymer-bound pyridine nuclei without affecting benzylic positions of polystyrene. Thus, BuLi–LiDMAE could be a powerful tool for preparation of diversely substituted heterocyclic derivatives on solid phase.

Among the suitable substrates, 2-pyridylpiperazine was of interest for two main reasons. First, we have reported that our reagent efficiently metalated dialkylamino pyridines in the solution phase.^{4a,i} Second, the 2-pyridylpiperazine moiety is found in numerous biologically active molecules,⁵ making the preparation of libraries of such a compound family of broad interest for pharmaceutical chemistry.

(1) (a) Gallop, M. A.; Barrett, R. W.; Dower, W.; Fodor, S. P. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233. Gallop, M. A.; Barrett, R. W.; Dower, W.; Fodor, S. P. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385. (b) Thompson, L.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600. (c) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (d) Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132. Hemkens, P. H.; Ottenheim, H. C.; Rees, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527. Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132. Hemkens, P. H.; Ottenheim, H. C.; Rees, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643. (e) Krchnack, V.; Holladay, M. W. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 61.

(2) Zhengong, L.; Ganesan, A. *Synlett* **1998**, 405.

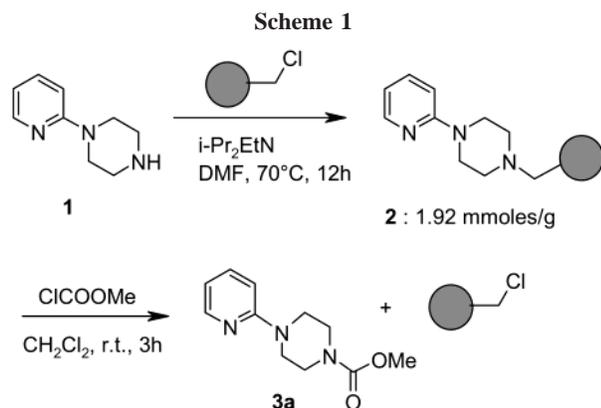
(3) (a) Havez, S.; Begtrup, M.; Veso, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7418.

(b) Havez, S.; Begtrup, M.; Veso, P.; Anderson, K.; Ruhland, T. *Synthesis* **2001**, *6*, 909.

(4) (a) Gros, Ph.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *20*, 3071. (b) Ph. Gros, Y.; Fort, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *21*, 3515. (c) Ph. Gros, Y.; Fort, Y. *Synthesis* **1999**, *5*, 754. (d) Gros, Ph.; Ben Younès-Millot, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 303. (e) Choppin, S.; Gros, Ph.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803. (f) Choppin, S.; Gros, Ph.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 603. (g) Rodriguez, A.; Gros, Ph.; Fort, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2631. (h) Gros, Ph.; Choppin, S.; Mathieu, J.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234. (i) Cuperly, D.; Gros, Ph.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238–241.

Herein, we report the first solid phase direct lithiation of a pyridine derivative with the BuLi–LiDMAE reagent and the preparation of useful 6-substituted-2-pyridylpiperazines after subsequent electrophilic quenching and cleavage.

The polymer-bound pyridylpiperazine **2** was prepared by reacting 2-pyridylpiperazine **1** with a 2% cross-linked chloromethyl polystyrene (ACROS, 200–400 mesh, 2.7 mmol Cl/g) in DMF in the presence of the Huenig's base (Scheme 1). Cleavage by methyl chloroformate⁶ revealed a



loading of 1.92 mmol/g corresponding to 70% of the initial chloromethyl content. This result was in full agreement with elemental analysis and the cleavage yield was considered as quantitative. Reaction with methyl chloroformate was particularly convenient since pyridylpiperazine was liberated as a carbamide with regeneration of starting chloromethyl polystyrene.

As no data were available for solid phase lithiation of pyridine, we first examined the reaction of **2** with some common lithiating agents such as LTMP and BuLi–TMEDA which are known to promote ortholithiation of substituted pyridines. With these bases, no metalation occurred in THF at -78 or 0°C even with an excess of reagent (4–8 equiv) and under prolonged reaction times (3–6 h). We then turned to the metalation with BuLi–LiDMAE.

According to our previous work, the metalation had to be performed in a nonchelating solvent, with the best results obtained in hexane, unfortunately prohibiting the use of good swelling THF.⁷ Obviously, hexane was also discarded for its bad swelling ability⁷ and we chose toluene as polymer and base compatible⁸ solvent. After preliminary experiments, we found that the metalation had to be performed with 8

equiv of basic reagent for 6 h at room temperature (or 12 h at 0°C). The metalation procedure was also modified from those classically used in solution.⁴ Here BuLi was added to a suspension of resin and dimethylaminoethanol in toluene. After condensation of a set of electrophiles, the substituted pyridylpiperazines were released by subsequent cleavage with methyl chloroformate (Table 1).⁹

Table 1. Solid Phase Functionalization of Pyridylpiperazine^a

electrophile	E	product	yield, % ^b
MeOD	D	3b	85 ^c
MeSSMe	SMe	3c	74
Me ₃ SiCl	Me ₃ Si	3d	74
C ₂ Cl ₆	Cl	3e	73
CBr ₄	Br	3f	93
I ₂	I	3g	69
<i>t</i> -BuCHO	<i>t</i> -BuCH(OH)	3h	72
PhCONMe ₂	PhCO	3i	86

^a Reactions performed on 0.5 g of **2**. ^b Isolated yields calculated from **2** after column chromatography. ^c Determined by ¹H NMR.

The reaction was clean, and reaction mixtures were only contaminated by compound **3a** (5–10%), corresponding to unreacted pyridine. As shown, compounds **3b–i** were obtained in good to very good overall yields. Of particular interest was the efficient introduction of halogen, giving potential access to higher diversity by further functionalization of **3e–g**.

Finally, we verified that the released chloromethyl resin was reusable. **2** was thus prepared from the recovered resin and the metalation-condensation repeated. After cleavage, compound **3c** was isolated in 74% yield. Such yield was found to be constant even after five runs.

In conclusion, we have demonstrated that the BuLi–LiDMAE reagent performed the first direct solid-phase lithiation of a pyridine derivative. Moreover, this methodology overcomes the drawback of the slight solubility of pyridylpiperazines in usual organic solvents leading to poor metalation yields in solution. This new synthetic method

(9) **General procedure for C-6 functionalization of 2:** Resin **2** (0.5 g, 0.96 mmol) was first preswelled for 15 min in anhydrous toluene (10 mL). 2-Dimethylaminoethanol (0.8 mL, 8 mmol) was then added under a nitrogen stream. The suspension was cooled at -5°C , and BuLi (10 mL of a 1.6 M solution in hexanes; 16 mmol) was added dropwise. After 15 min, the mixture was allowed to warm at room temperature and stirred for 6 h. The red suspension was then cooled at -5°C , and a solution of appropriate electrophile (9 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. At the end of addition, stirring was continued for 1 h at 0°C and overnight at room temperature. The reaction was then hydrolyzed at 0°C with water (3 mL). The resin was then filtered and washed with water, THF, and ether. After drying, the resin was suspended in dichloromethane (10 mL) and treated with methyl chloroformate (0.4 mL, 5.2 mmol) for 3 h at room temperature. The resin was filtered and washed with dichloromethane (20 mL). After evaporation of solvents under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography.

(5) (a) Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; He, X.; Wasley, J. W. F.; Hutchinson, A.; Woodruff, K.; Meade, R.; Hoffman, D. C.; Donovan, H.; Jones-Hertzog, D. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1. (b) Manetti, D.; Bartolini, A.; Borea, P.; Bellucci, C.; Dei, S.; Ghelardini, C.; Gualtieri, F.; Romanelli, M.; Scapocchi, S.; Teodori, E.; Varani, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 457. (c) Mylari, B. L.; Oates, P. J.; Beebe, D. A.; Brackett, N. S.; Coutcher, J. B.; Dina, M. S.; Zembrowski, W. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2695.

(6) This reagent was used to release arylpiperazines, see: Conti, P.; Demont, D.; Cals, J.; Ottenheijm, H.; Leysen, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2945.

(7) Scherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275

(8) Under the optimized conditions (8 equiv of BuLi–LiDMAE, rt, 6 h), toluene was metalated in a trace amount (1–2%).

should be of interest to the pharmaceutical chemistry community for the preparation of new 6-substituted-2-piperazinyropyridines.

Acknowledgment. The authors would like to thank E. Burel for preliminary experiments.

Supporting Information Available: Text giving detailed experimental procedures and characterization data for compounds **3a–i**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL025826F



Pergamon

Solid phase palladium-catalysed C–C bond formation in the pyridine series: access to aryl and alkynyl pyridylpiperazines

Frédéric Louërat, Philippe Gros* and Yves Fort*

Synthèse Organique et Réactivité, UMR 7565, Faculté des Sciences, Université Henri Poincaré, Nancy Boulevard des Aiguillettes, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Received 21 March 2003; revised 2 June 2003; accepted 2 June 2003

Abstract—The underdeveloped topic of solid phase C–C bond formation in pyridine series has been investigated. Stille, Negishi, Suzuki and Sonogashira cross-couplings have been performed leading to aryl and alkynyl pyridylpiperazines in acceptable to good yields.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Solid phase synthesis has become as a powerful tool for combinatorial preparation of small molecules libraries.¹ Among the hundreds of organic transformations adapted to solid phase, organometallic coupling is an attractive methodology to create C–C bonds.² So, considerable efforts have been devoted to solid phase development of palladium-catalysed coupling in aromatic series.³ Curiously, only a few work deals with polymer-bound pyridines⁴ due to a lack of methodologies to introduce reactive moieties onto immobilised pyridine nuclei.

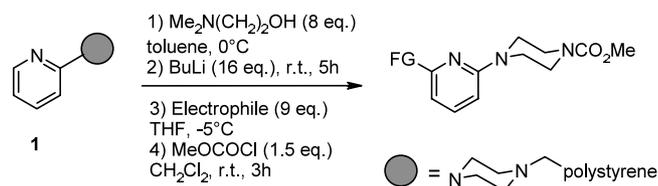
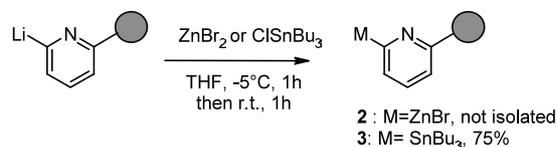
Recently, we have reported the unprecedented aminoalkoxide mediated⁵ solid phase lithiation of pyridine.⁶ Thus, various functionalities were introduced selectively at C-6 of polymer-bound 2-pyridylpiperazine **1**⁶ and potent pharmacophores were released after cleavage from the resin (Scheme 1).

It was envisioned that such a methodology could be useful to produce reactive pyridinic precursors for coupling reactions. Herein, we report our first results on the solid phase palladium-catalysed C–C bond creation in pyridine derivatives for potential generation of libraries of aryl and alkynyl derivatives.

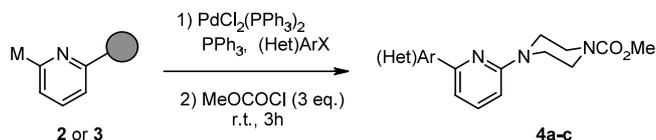
The two following routes have been explored: (i) the coupling of immobilised pyridyl organometallics. (ii) The reaction of organometallics with immobilised halogeno derivatives.

Polymer-bound organometallic species **2** and **3** were first prepared. Thus resin **1** was lithiated according to Scheme 1 and transmetalated with ZnBr₂ or ClSnBu₃·THF solutions (Scheme 2).⁷

Cleavage of **3** with methyl chloroformate (MCF) revealed a 75% stannylation yield. **2** and **3** were then subjected to palladium catalysis with PdCl₂(PPh₃)₂ under conditions usually used in solution (Table 1).⁸ With zinc-containing resin **2**, metallation, condensation and coupling were performed in the same pot in order to avoid hydrolysis of the zinc reagent. The reactions proceeded comparably with both the immobilised organometallics giving products in acceptable yields. Unfortunately, we were unable to couple 2-bromopy-

**Scheme 1.** Solid phase lithiation of 2-pyridylpiperazine.**Scheme 2.** Preparation of resins **2** and **3**.

* Corresponding authors. Tel.: 33 (0) 3 83 68 47 84; fax: 33 (0) 3 83 68 47 85; e-mail: philippe.gros@sor.uhp-nancy.fr

Table 1. Pd-catalysed coupling of resins **2** and **3**^a

Resin	(Het)ArX	(Het)Ar	Product	Coupling yield (%) ^c	Overall yield (%) ^d
2 ^b	PhI	Ph	4a	–	40
2	2-Br-Py	2-Py	4b	–	Trace
3	PhBr	Ph	4a	45	34
3	PhI	Ph	4a	65	50
3	2-Br-Py	2-Py	4b	–	Trace

^a Reaction conditions: Catalyst (5% based on loading of **2** and **3**), PPh₃ (20%), (Het)ArX (1.5 equiv.), DMF, reflux, 18 h.

^b Coupling was performed in toluene–THF, reflux, 18 h.

^c Yield after cleavage based on tin loading of **3**.

^d Isolated yield after cleavage based on loading of **1**.

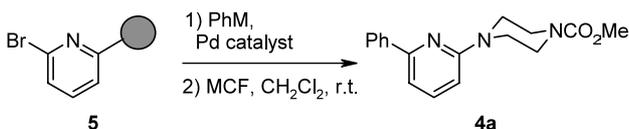
ridine which was found to undergo homocoupling in solution before reaction with the immobilised organometallics.⁹

In order to avoid such a dimerisation we turned to polymer-bound bromopyridine **5** as other potential coupling partner. **5** was prepared in 92% yield by lithiation of **1** and subsequent reaction with carbon tetrabromide⁶ then subjected to Stille and Suzuki–Miyaura coupling with typical reagents (Table 2).¹⁰

As shown, the phenyl group was introduced in acceptable yield onto pyridine. With PdCl₂(PPh₃)₂ as catalyst, reduction of the C–Br bond in **5** was observed as side reaction as shown by isolation of 2-pyridylpiperazine carbamate (typically 20–30%) after cleavage from the support. As expected, no homocoupling of the polymer bound pyridine occurred. The Suzuki coupling was

greatly improved by addition of CuI (10%) leading to **4a** in 71% (from **1**). Unfortunately CuI did not produce the same effect on the Stille coupling. Finally, the use of another catalyst such as Pd₂dba₃ did not give better results. The optimal Suzuki conditions were then applied to the coupling of various boronic acids leading to the expected compounds **6a–c** in acceptable yields (Table 3).

Finally, **5** was submitted to a Sonogashira coupling with terminal alkynes (Scheme 3).¹¹ Alkynyl pyridylpiperazines carbamates were isolated in acceptable to good overall yields (based on loading of **1**).

Table 2. Pd-catalysed coupling of resin **5**^a

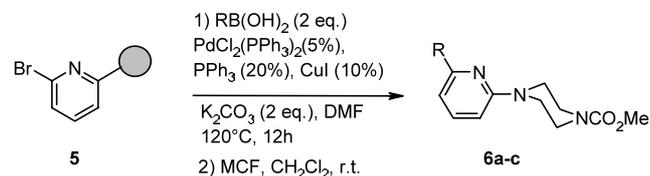
PhM	Catalyst	Additive	Conv. (%) ^c	Yield (%) ^d
PhSnBu ₃	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂ ^b	–	100	58
PhSnBu ₃	Pd ₂ dba ₃	–	80	45
PhB(OH) ₂	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂ ^b	–	100	35
PhB(OH) ₂	PdCl ₂ (Ph ₃) ₂ ^b	CuI	100	71
PhB(OH) ₂	Pd ₂ dba ₃	CuI	100	68

^a All reactions carried out in DMF, 120°C for 12 h with PhM (1.5 equiv.), Pd^o catalyst (5%), CuI (10%) when mentioned and K₂CO₃ for Suzuki couplings

^b with PPh₃ (20%).

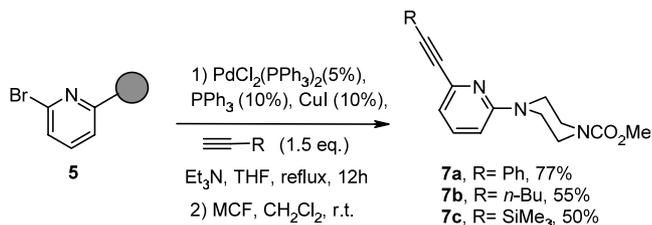
^c Conversion of **5** determined by GC after cleavage.

^d Overall isolated yield after cleavage based on loading of **1**.

Table 3. Suzuki coupling of resin **5**^a

R	Product	Yield % ^b
2-naphtyl	6a	50
	6b	50
	6c	41

^aAll reactions carried out on 1g of **5**. ^bOverall isolated yield after cleavage based on loading of **1**.



Scheme 3. Sonogashira coupling of resin **4**.

The preparation of the immobilised silyl derivative (**7c** after cleavage) is of particular interest as a source for further introduction of diversity via 3-component Mannich condensations.³ⁱ

In summary we have shown that polymer-bound pyridylpiperazine can be functionalised with aryl and alkynyl groups via a lithiation-condensation-coupling sequence. The acceptable to good overall yields obtained are comparable to those found in the literature for the aromatic series. This methodology opens new perspectives in combinatorial chemistry for the preparation of diversely substituted pyridyl derivatives on a solid phase.

References

- (a) Hall, D. G.; Manku, S.; Wang, F. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 125–150; (b) Wess, G.; Urmann, M.; Sickenberger, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *41*, 3341–3350; (c) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *10*, 2415–2437.
- For reviews, see: (a) Kingsbury, C. L.; Mehrman, S. J.; Takacs, J. M. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 497–555; (b) Sammelson, R. E.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 137–202; (c) Reginato, G.; Taddei, M. *Farmaco*, **2002**, *57*, 373–384; (d) Bräse, S.; Kirchoff, J. H.; Köbberling, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 885–939.
- For Suzuki couplings see, for example: (a) Wenderborn, S.; Berteina, S.; Brill, K.-D.; De Mesmaeker, A. *Synlett* **1998**, 671–675; (b) Chamoin, S.; Houldsworth, S.; Kruse, C. G.; Bakker, W. I.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4179–4182; (c) Li, W.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6527–6530. For Stille reactions see (d) Desphande, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5613–5614; (e) Plunkett, M. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306–3307; (f) Chamoin, S.; Houldsworth, S.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4175–4178. For Sonogashira couplings see: (g) Young, J. K.; Nelson, J. C.; Moore, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10841–10842; (h) Jones, L.; Schumm, J. S.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1388–1410; (i) Dyatkin, A. B.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3647–3650.
- Lago, M. A.; Nguyen, T. T.; Bhatnagar, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3885–3888.
- For a review on this reaction in solution phase see Gros, Ph.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *20*, 3375–3383.
- Gros, Ph.; Louërat, F.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1759–1761.
- Procedure for preparation of 3.** 2-Dimethylaminoethanol (1.6 mL; 16 mmol) was added to resin **1** (1 g; 1.92 mmoles) preswelled in toluene (20 mL) for 15 min, under N₂. After 15 min, the mixture was cooled at –5°C and butyllithium (20 mL of a 1.6 M solution in hexanes; 32 mmoles) was added dropwise. The suspension was then stirred at –5°C for 1 h and at room temperature for 6 h. The suspension was then cooled at –5°C and treated with a solution of tributyltin chloride (4.90 mL, 18 mmoles) in THF (20 mL). The temperature was then maintained at –5°C for 1 h and allowed to warm to room temperature overnight. The tin content in **3** was then obtained as follows: **3** (1 g) was suspended in dichloromethane (10 mL) and MCF (0.8 mL; 10.4 mmoles) was added under a nitrogen stream. After 3 h of stirring at room temperature, the resin was filtered and washed with dichloromethane. Evaporation of filtrate and purification by chromatography (AcOEt/hexane) afforded the expected stannane as an oil (0.73 g, 75%): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.31 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (m, 8H), 1.64 (q, 6H), 1.35–1.20 (m, 12H), 0.92 (t, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 171.8, 158.7, 156.1, 135.1, 123.2, 105.7, 52.7, 45.0, 43.6, 29.2, 27.9, 26.9, 13.8. Resin **2** was prepared identically to **3** except that a solution of zinc bromide (4.1 g, 18 mmoles) in THF (20 mL) was used.
- Procedure for Stille cross-coupling of 3.** A suspension of **3** (1 g, 1.40 mmoles), iodobenzene (0.26 mL; 2.10 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg; 5%), PPh₃ (73 mg; 20%) in DMF (50 mL), was refluxed under N₂ for 12 h. After cooling, the reaction mixture was filtered and washed with NH₄OH, H₂O, THF and ether. After drying, cleavage with MCF and chromatography, **4a** was obtained as a yellow gummy solid (280 mg, 50%) ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.12 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (m, 8H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7, 159.0, 155.9, 139.6, 138.3, 128.6, 128.4, 126.7, 110.1, 105.6, 52.6, 45.1, 43.5. MS (EI) *m/z* (rel. int.): 297 (13, M⁺), 209 (11), 195 (11), 184 (15), 183 (100), 155 (12), 154 (18), 127 (8), 59 (6).
- Procedure for one-pot Negishi cross-coupling of 2.** To the above prepared suspension of **2** were added iodobenzene (0.26 mL; 2.10 mmoles 1.5 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg; 5%) and PPh₃ (73 mg; 20%). The suspension was then refluxed for 12 h. After cooling, the reaction mixture was filtered and washed with NH₄OH, H₂O, THF and ether. Usual cleavage and chromatography afforded **4a** (230 mg, 40%).
- Homocoupling was demonstrated by isolation of a large amount of 2,2'-bipyridine in the filtrate.
- Procedure for Stille cross-coupling of 5.** A suspension of **5**⁶ (1 g, 1.78 mmoles), phenyltributyltin (0.87 mL; 2.67 mmoles 1.5 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (62 mg; 5%), PPh₃ (94 mg; 20%) in DMF (50 mL) was refluxed under N₂ for 12 h. Usual washings, cleavage and chromatography afforded **4a** (303 mg, 58%). **Procedure for Suzuki cross-coupling of 5.** A suspension of **5**⁶ (1 g, 1.78 mmoles), aryl boronic acid (2.67 mmoles 1.5 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (94 mg, 5%), PPh₃ (94 mg, 20%), CuI (34 mg, 10%) and K₂CO₃ (2 g, 0.015 mmoles) in DMF (50 mL) was refluxed under N₂ for 12 hours. Usual washings, cleavage and chromatography afforded **4a** (400 mg, 71%). **6a** (0.32 g, 50%). ¹H

NMR (CDCl₃): δ 8.24 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (m, 5H), 6.92 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 8H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.6, 157.40, 139.0, 138.0, 134.0, 131.2, 128.5, 128.2, 127.2, 125.9, 125.7, 125.3, 114.9, 105.3, 52.6, 45.0, 43.5. MS (EI) m/z (rel. int.): 347 (18, M⁺), 259 (8), 245 (12), 234 (17), 233 (100), 231 (7), 205 (6), 204 (21), 203 (8), 56 (5). **6b** (320 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.81–7.74 (m, 3H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.17 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 8H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.5, 156.1, 150.5, 148.8, 140.6, 138.3, 137.8, 124.8, 124.4, 124.0, 122.5, 120.5, 109.3, 106.1, 52.8, 44.9, 43.5. **6c** (0.25 g, 41%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.58–7.36 (m, 7H), 7.00 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 8H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7, 156.0, 153.6, 138.2, 137.0, 131.9, 128.7, 128.5, 128.0, 127.1, 113.1, 106.2, 52.8, 45.0, 43.6.

11. **Procedure for Sonogashira coupling of 5.** A mixture of **5** (1 g, 1.78 mmoles), alkyne (2.67 mmoles 1.5 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (62 mg; 5%), PPh₃ (94 mg; 20%), Et₃N (5 mL; 0.035 mmoles) in THF (50 mL), was refluxed under

N₂ for 12 h. Usual washings, cleavage and chromatography afforded alkynylpyridines. **7a** (470 mg, 77%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.58 (m, 2H), 7.45 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (m, 8H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8, 155.9, 141.2, 137.6, 132.2, 128.2, 122.5, 119.1, 117.5, 106.8, 89.4, 87.8, 52.6, 44.7, 43.2. MS (EI) m/z (rel. int.): 321 (15, M⁺), 219 (13), 208 (18), 207 (100), 178 (13), 58 (10), 56 (11). **7b** (320 mg, 55%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (m, 8H), 2.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.55 (m, 4H), 0.93 (t, $J=6.4$ Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8, 155.9, 141.9, 137.5, 117.2, 106.2, 89.6, 80.9, 52.7, 44.8, 43.5, 30.5, 22.1, 19.1, 13.6. MS (EI) m/z (rel. int.): 301 (13, M⁺), 213 (6), 199 (10), 188 (13), 187 (100), 144 (6), 56 (10). **7c** (300 mg, 50%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.42 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (m, 8H), 0.26 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.7, 155.9, 140.9, 137.5, 128.6, 117.9, 107.1, 104.5, 93.1, 52.7, 44.7, 43.4. MS (EI) m/z (rel. int.): 317 (35, M⁺), 316 (34), 315 (30), 229 (14), 215 (22), 202 (100), 58 (7).

First selective lithiation of pyridylpiperazines: straightforward access to potent pharmacophores

Frédéric Louërat, Philippe Gros* and Yves Fort*

Synthèse Organométallique et Réactivité, UMR CNRS 7565, Université Henri Poincaré, Bd des Aiguillettes, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Received 25 January 2005; revised 4 March 2005; accepted 7 March 2005

Available online 2 April 2005

Abstract—The three isomers of pyridylpiperazines have been lithiated for the first time. The use of a superbases, an aminoalkoxide containing lithiating agent overcomes the chelating influence of the basic piperazine nitrogens, so that selective mono lithiation occurred alpha to pyridine nitrogen. This methodology offers a new access to diverse potent pharmacophores not easily prepared by other routes. © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The selective chemical modification of heterocyclic compounds to attain optimal bioactivity provides a challenge of modern synthetic chemistry for the discovery of new drug candidates. Pyridylpiperazines and analogs are key units found in a wide range of relevant pharmacophores with a broad spectrum of activity (Fig. 1). For example, ABT-724 (**A**)^{1,2} and analogues have been reported as selective dopaminergic D₄ agonists (erectile dysfunction treatment). Compounds **B** and **C** containing a substituted pyridine were reported, respectively, as candidates with analgesic³ and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity.⁴ A promis-

ing progress for treatment of diabetes was also found with pyrimidylpiperazine **D** which inhibits sorbitol dehydrogenase via chelation of the zinc atoms.⁵ The ability to create variations of heteroaryl piperazines is an important task: a recent paper by Stewart and co-workers⁶ showed that a variation in the nature and substitution of the (het)aryl ring on piperazine in **A** dramatically influenced the intrinsic activity. At this time, the number of available substituted pyridylpiperazines remains limited due to a lack of efficient methodologies for introduction of diversity on the pyridine ring. The S_NAr reactions between piperazine and halogenopyridines require vigorous conditions (high temperatures, prolonged reaction times) sometimes conflicting with sensitive functionalities.⁷ In addition, the Pd⁸ or Ni-catalyzed⁹ amination reactions which can be performed under milder conditions also sometimes hardly tolerate electrophilic substituents or protic moieties like alcohols.

A relatively unexplored route is the functionalization of the parent 2-, 3- and 4-pyridylpiperazines which are commercially available or easily prepared by literature procedures.⁵ Our expertise in the field of selective lithiation of pyridine derivatives¹⁰ and especially of aminosubstituted pyridines¹¹ drawn us to investigate the reaction of tritylated derivatives **1–3**¹² (Fig. 2) with the BuLi–LiDMAE (LiDMAE = Me₂NCH₂CH₂OLi) reagent developed in this laboratory.

The BuLi–LiDMAE reagent displays a strong affinity for pyridine nitrogen via chelation of lithium and promotes lithiation alpha to this atom. However, the piperazine nitrogens in **1–3** are also expected to chelate lithium cations and thus to compete with the target pyridine nitrogen for complexation of the lithiating agent. This was confirmed

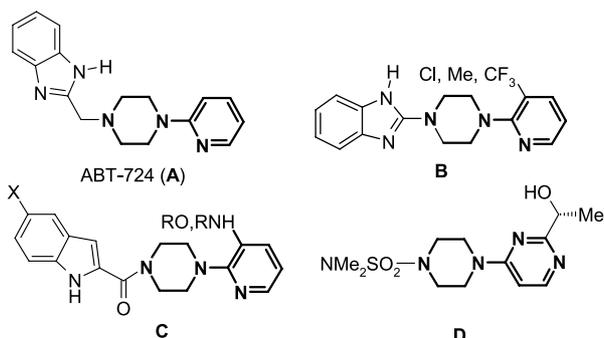


Figure 1. Pyridylpiperazines with important pharmacological activity.

Keywords: Selective lithiation; Pyridylpiperazines; Chelation.

* Corresponding authors. Tel.: +33 3 83 68 47 81; fax: +33 3 83 68 47 85; e-mail addresses: philippe.gros@sor.uhp-nancy.fr; yves.fort@sor.uhp-nancy.fr

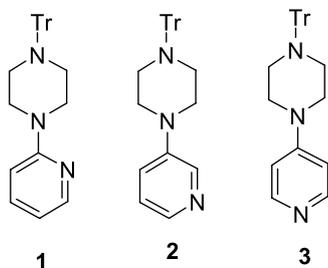


Figure 2. Tritylpiperazines used in metallation studies.

by our first attempts to metallate **1–3** with BuLi or LTMP. With these reagents, whatever the conditions, no reaction occurred and starting materials were fully recovered even when a large excess of base (up to 8 equiv) was used.¹³ Thus it was hypothesized that a basic reagent containing a chelating agent like the BuLi–LiDMAE superbases might be able to favour complexation by pyridine nitrogen and promote selective metallation.

2. Results and discussion

Metallations with BuLi–LiDMAE are generally performed in hexane¹⁴ but, as compounds **1–3** were sparingly soluble in this solvent, we turned to the more polar and also non complexing toluene. The substrates were reacted with BuLi–LiDMAE under various conditions and the reaction media were quenched with MeSSMe as electrophile (Table 1). In contrast with results obtained with BuLi, all substrates could be selectively lithiated alpha to pyridine nitrogen with BuLi–LiDMAE clearly demonstrating the role of lithium aminoalkoxide into the lithiation process. However, due to

Table 1. Lithiation of **1–3** with BuLi–LiDMAE^a

Substrate	Base (equiv)	T (°C)	Product, yield (%) ^b
1	4–8	0	n.r.
	4	20	4a , 40
	8	20	4a , 90
2	4	0	n.r.
	6	0	5a , 10
	8	0	5a (5) ^c + 5b (60) ^c + 6a (35) ^c
	8	–40	5a (40) ^c + 5b (30) ^c + 6a (30) ^c
	8	–78	5a , 90
	3	4	0
	6	0	7a , 70
	8	0	7a , 91

^a All reactions performed on 0.5 mmol of **1–3**.

^b Isolated yields.

^c Ratios determined by ¹H NMR.

expected complexation by piperazine nitrogens, 8 equiv of reagent were necessary to achieve complete metallation. The ideal metallation temperature was found to be different for the three isomers. While **3** was efficiently lithiated at 0 °C, **1** was found inert at such temperature and warming to 20 °C was required to realize the reaction. Substrate **2** was found to be more sensitive since nucleophilic addition of BuLi was observed above –78 °C. In contrast, nucleophilic addition never occurred with **1** or **3**. Moreover, while compound **5a** was formed as a single product at –78 °C, formation of isomer **6a** was obtained in notable amount at 0 or –40 °C. From this, it appeared that the kinetic product was likely at C-2 and the thermodynamic product rather at C-6. Unfortunately we did not succeed in finding conditions able of forming exclusively compound **6a**.

We performed charge calculations in the three isomers to explore the possible reasons behind the different chelating ability of nitrogens and the relevant protons acidities (Table 2).

Table 2. Calculated Mulliken charges^a

Substrate	N-1	N-2	N-3	H-2	H-6
1	–0.1489	0.0102	–0.0980	—	0.2057
2	–0.0652	0.0091	–0.0984	0.2154	0.2132
3	–0.1334	0.0036	–0.0981	0.2061	0.2061
Pyridine	–0.0987	—	—	0.2108	0.2108

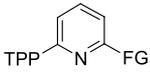
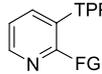
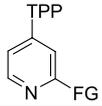
^a Calculations performed using semi-empirical PM3 method.

The first observation was the expected increase of pyridine nitrogen electronegativity by incorporation of piperazine at C-2 or C-4 with a larger effect at C-2. On the contrary, piperazine at C-3 decreased notably the electronegativity of N-1. For all three compounds, the N-3 nitrogen had a notable electronegativity, supporting an ability to chelate lithium ions. The electronic influence of the piperazine moiety on the pyridine protons acidities was also assessed by comparison with pyridine itself, where it was revealed that with the substituted analogs (**1–3**), the piperazine at C-2 or C-4 decreased the charge on protons alpha to nitrogen while piperazine at C-3 induced a slight increase. Since these charge values reflected proton acidities, the following order of acidity can be established: **1–3** < **2**.

From our knowledge, this is the first reported direct lithiation of the pyridine ring of pyridylpiperazines. We further demonstrated this methodology for the preparation of addition derivatives by reaction with a set of electrophiles. Applying the best conditions found previously (Table 1), an array of pyridyl halides, alcohols and ketones was prepared in good to excellent yields (Table 3).

Derivatives **5a** and **7b** bearing base compatible

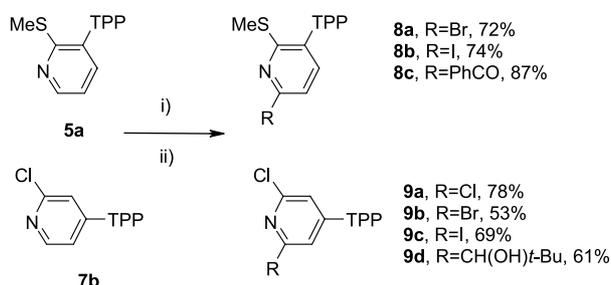
Table 3. Monofunctionalization of **1–3**^a

Electrophile	FG			
C ₂ Cl ₆	Cl	4b , 95%	5c , 90%	7b , 89%
CBr ₄	Br	4c , 95%	5d , 90%	7c , 95%
I ₂	I	4d , 89%	5e , 80%	7d , 77%
PhCONMe ₂	COPh	4e , 70%	— ^b	7e , 62%
<i>t</i> -BuCOCl	CO <i>t</i> -Bu	4f , 65%	5f , 50%	7f , 81%
<i>t</i> -BuCHO	CH(OH) <i>t</i> -Bu	4g , 60%	5g , 72%	7g , 65%

^a All reactions performed on 0.5 mmol of **1–3**. All yields are given for isolated compounds.

^b Reaction not performed.

substituents¹⁵ were of particular interest since they could be lithiated at the other pyridine alpha carbon allowing further introduction of diversity. These substrates were then treated with the superbases at 0 °C to produce the 2,6-difunctional derivatives in excellent yields (Scheme 1). The high basicity and low nucleophilicity of the BuLi-LiDMAE superbases was therefore shown to be compatible with analogs containing synthetically useful C–Cl and C–SMe bonds.

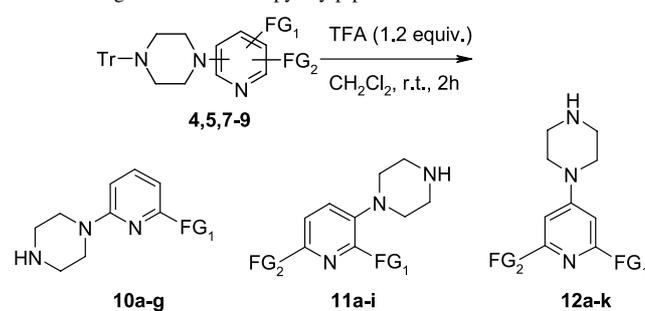


Scheme 1. Bis-functionalization. Conditions: (i) BuLi-LiDMAE (8 equiv), toluene, –20 °C, 1 h. (ii) CBr₄ or I₂ or PhCONMe₂ or C₂Cl₆ or *t*-BuCHO (9 equiv), THF, –78 to –20 °C, 1 h.

To liberate the free piperazines, detritylation was effected by treatment of products with a stoichiometric amount of TFA in dichloromethane at room temperature (Table 4). In all cases, the deprotection proceeded quantitatively affording a library of polyfunctional pyridylpiperazines which the free piperazine NH was available for introduction of, for example, benzimidazoles (see Fig. 1).

3. Conclusion

For the first time, the three isomers of pyridylpiperazines have been selectively mono- and bis-functionalized on the carbon alpha to the pyridine nitrogen by use of a BuLi-LiDMAE superbases used in excess. The generality of the method was demonstrated by the synthesis of a wide variety of functionalized pyridylpiperazines. We believe this represents a new efficient methodology for chemical

Table 4. Regeneration of free pyridylpiperazines^a

FG ₁	FG ₂	Product, yield (%) ^b		
SMe	—	10a , >99	11a , 95	12a , >99
Cl	—	10b , >99	11b , 96	12b , >99
Br	—	10c , >99	11c , >99	12c , >99
I	—	10d , >99	11d , >99	12d , >99
COPh	—	10e , 90	—	12e , 80
CO <i>t</i> -Bu	—	10f , 85	11e , 90	12f , 80
CH(OH) <i>t</i> -Bu	—	10g , 85	11f , 93	12g , 70 ^c
Cl	Cl	—	—	12h , >99
Cl	Br	—	—	12i , >99
Cl	I	—	—	12j , >99
Cl	CH(OH) <i>t</i> -Bu	—	—	12k , 60
SMe	Br	—	11g , 97	—
SMe	I	—	11h , 91	—
SMe	COPh	—	11i , 75 ^c	—

^a All reactions performed on 0.25 mmol of tritylpiperazine.

^b All reactions were found complete (TLC) and products obtained in pure form after basic aqueous work-up. The lack of material with oxygen-containing compounds was due to a partial solubility in water.

modification of pyridylpiperazines an important class of biologically active compounds.

4. Experimental

4.1. General

All solvents were distilled and stored over sodium wire before use. 2-Dimethylaminoethanol was distilled under nitrogen and stored on molecular sieves. *n*-BuLi was used as

a 1.6 M solution in hexanes. All other reagents were commercially available and used as such. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained in CDCl_3 (unless otherwise stated) on a Bruker AC400 instrument at 200, 50 MHz, respectively. GC/MS (EI) were obtained on HP5971 spectrometer. Starting 2- and 4-pyridylpiperazines are commercially available. 3-Pyridylpiperazine was prepared by catalyzed amination of 3-bromopyridine according to a literature procedure.⁵

4.2. Preparation of tritylpyridylpiperazines 1–3

A mixture of the appropriate pyridylpiperazine (10 g, 61 mmol) triphenylmethyl chloride (20.5 g, 73 mmol) and triethylamine (7.5 g, 73 mmol) in DMF (50 mL) was stirred for 6 h at 20 °C for isomers **1** and **2** or at 100 °C for isomer **3**. The mixture was then filtered and the solid was washed with THF. The filtrate was evaporated under vacuum and the crude product purified by chromatography on silica gel using AcOEt/hexane as eluent.

4.2.1. (2-Pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (1). Column chromatography (70/30 hexane/AcOEt) yielded 23.3 g (94%) of **1** as a light yellow solid. Mp: 200 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.42 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 6.58 (m, 2H), 7.12–7.31 (m, 10H), 7.39–7.54 (m, 6H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.8, 47.7, 76.9, 106.9, 113.1, 126.1, 127.5, 129.3, 137.3, 142.3, 147.7, 159.7.

4.2.2. (3-Pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (2). Column chromatography (70/30 hexane/AcOEt) yielded 22 g (88%) of **2** as a light yellow solid. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.47 (m, 4H), 3.34 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.11–7.31 (m, 11H), 7.49–7.53 (m, 6H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 47.7, 48.9, 77.0, 121.9, 123.5, 126.3, 127.7, 129.4, 138.1, 140.5, 142.8, 147.0.

4.2.3. (4-Pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (3). Column chromatography (70/30 hexane/AcOEt) yielded 21 g (84%) of **3** as a light yellow solid. Mp: 204 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.43 (m, 4H); 3.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H); 6.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 7.10–7.30 (m, 9H); 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 6H); 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 46.6, 47.6, 77.0, 108.2, 126.4, 127.8, 129.4, 142.2, 150.1, 155.2.

4.3. Monofunctionalisation of tritylpyridylpiperazines

n-Butyllithium (4.92 mL, 7.87 mmol) was added dropwise to a solution of 2-dimethylaminoethanol (0.35 g, 3.93 mmol) in toluene (10 mL) at –5 °C. After 15 min of stirring, the mixture was allowed to warm to 20 °C for isomer **1**, cooled to –5 °C for isomer **3** or cooled to –78 °C for isomer **2**. A solution of **1**, **2** or **3** (0.2 g, 0.50 mmol) in toluene (2 mL) was then added dropwise. The solution was then stirred for 2.5 h at the same temperature then treated at –78 °C with a solution of the appropriate electrophile (9 mmol) in THF (10 mL). The temperature was maintained at –78 °C for 1 h and at 0 °C for 30 min. Hydrolysis was then performed at this temperature with water (3 mL). The reaction medium was then evaporated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel using AcOEt/hexane as eluent.

4.3.1. ((6-Methylsulfanyl)-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4a). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 200 mg (90%) of **4a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.91 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 6.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.1–7.3 (m, 10H), 7.49–7.53 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 38.2, 45.4, 47.6, 76.9, 101.3, 110.1, 126.1, 127.5, 129.2, 137.2, 142.1, 157.2, 159.0.

4.3.2. ((2-Methylsulfanyl)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5a). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 200 mg (90%) of **5a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 3.00 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.72–6.78 (m, 1H), 6.93–7.13 (m, 10H), 7.37–7.41 (m, 6H), 8.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 12.4, 47.9, 51.8, 76.7, 118.8, 125.2, 126.0, 127.5, 129.2, 142.4, 143.7, 145.9, 148.7.

4.3.3. ((2-Methylsulfanyl)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7a). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 202 mg (91%) of **7a** as a light yellow solid. Mp: 193 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.36 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.32 (dd, J = 6.2 and 2.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12–7.27 (m, 9H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 8.04 (d, J = 5.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 13.6, 46.6, 47.6, 77.1, 104.8, 105.5, 126.4, 127.8, 129.4, 141.9, 149.2, 155.2, 160.1.

4.3.4. ((6-Chloro)-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4b). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 206 mg (95%) of **4b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.36 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 6.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08–7.3 (m, 10H), 7.47–7.51 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.5, 47.6, 76.9, 105.1, 111.9, 126.2, 127.6, 129.3, 139.4, 142.3, 149.4, 159.2.

4.3.5. ((2-Chloro)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5b). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 195 mg (90%) of **5b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.24 (m, 4H), 3.07 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.93–7.49 (m, 18H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 46.1, 56.0, 76.0, 123.1, 126.0, 127.5, 128.0, 129.2, 142.1, 142.8, 146.3, 156.2.

4.3.6. ((2-Chloro)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7b). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 193 mg (89%) of **7b** as a light yellow solid. Mp: 191 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.32 (m, 4H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.37 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.08–7.27 (m, 9H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.9, 47.1, 76.6, 106.7, 106.8, 126.1, 127.5, 128.9, 141.8, 149.0, 152.2, 156.5.

4.3.7. ((6-Bromo)-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4c). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 226 mg (95%) of **4c** as a light yellow solid. Mp: 75 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.37 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21–7.51 (m, 16H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.4, 47.5, 76.8, 104.5, 115.7, 126.1, 127.5, 129.2, 135.5, 139.2, 14, 159.2.

4.3.8. ((2-Bromo)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5c). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded

214 mg (90%) of **5c** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.12 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 7.13–7.25 (m, 11H), 7.48–7.52 (m, 6H), 7.97 (d, J =4.4 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =47.9, 52.0, 76.7, 123.2, 126.1, 127.7, 128.1, 129.2, 139.5, 142.8, 143.4, 147.7.

4.3.9. ((2-Bromo)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7c). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 226 mg (95%) of **7c** as a light yellow solid. Mp: 168 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.40 (m, 4H), 3.39 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.50 (d, J =5.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J =1.2 Hz, 1H), 7.16–7.31 (m, 9H), 7.49 (d, J =7.6 Hz, 6H), 7.92 (d, J =6.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.4, 47.5, 77.0, 107.5, 110.9, 126.4, 127.8, 129.3, 142.1, 143.4, 149.7, 156.6.

4.3.10. ((6-Iodo)-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4d). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 233 mg (89%) of **4d** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.36 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 6.37–6.41 (m, 1H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.20–7.27 (m, 9H), 7.47–7.50 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =45.3, 47.5, 76.8, 104.9, 123.0, 126.1, 127.5, 129.2, 138.3, 141.6, 154.5, 159.1.

4.3.11. ((2-Iodo)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5d). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 209 mg (80%) of **5d** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.03 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 7.13–7.31 (m, 11H), 7.43–7.53 (m, 6H), 8.04 (d, J =3.9 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =47.9, 52.8, 76.9, 123.2, 126.2, 127.6, 129.4, 131.0, 142.3, 145.1, 146.9, 150.8.

4.3.12. ((2-Iodo)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7d). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 201 mg (77%) of **7d** as a light yellow solid. Mp: 183 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.35 (m, 4H), 3.31 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.48 (d, J =6.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.11–7.29 (m, 9H), 7.48 (d, J =7.6 Hz, 6H), 7.87 (d, J =6.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.2, 47.4, 77.2, 107.8, 117.9, 119.5, 126.4, 127.7, 129.2, 142.1, 150.0, 155.6.

4.3.13. ((6-Phenyl-methanone)-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4e). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 175 mg (70%) of **4e** as a light yellow solid. Mp: 75 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.40 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 6.79 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.11–7.31 (m, 14H), 7.51–7.65 (m, 8H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =45.7, 47.8, 76.6, 109.4, 113.7, 125.5, 128.0, 128.1, 128.5, 129.2, 132.3, 135.0, 141.2, 143.4, 159.2, 168.4, 187.5.

4.3.14. ((2-Phenyl-methanone)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7e). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 155 mg (62%) of **7e** as a light yellow solid. Mp: 139 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.43 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 6.72 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.07–7.54 (m, 13H), 7.93–8.02 (m, 8H), 8.32 (d, J =6.0 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.5, 47.6, 77.2, 108.8, 113.0, 125.6, 128.1, 128.3, 128.5, 129.2, 133.0, 135.0, 141.4, 154.5, 155.7, 160.8, 187.5.

4.3.15. ((6-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4f). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 156 mg (65%) of **4f** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =1.18 (s, 9H), 2.43 (m, 4H), 3.63 (m, 4H),

6.66 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.09–7.31 (m, 11H), 7.45–7.58 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =26.4, 44.9, 45.9, 47.7, 77.0, 109.4, 113.2, 126.2, 127.6, 129.3, 137.9, 141.6, 152.7, 157.8, 207.0.

4.3.16. ((2-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5f). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 120 mg (50%) of **5f** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =1.02 (s, 9H), 2.18 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 6.99–7.30 (m, 11H), 7.52–7.64 (m, 6H), 8.57 (d, J =4.4 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =27.4, 41.5, 47.5, 55.3, 76.9, 122.4, 126.2, 127.6, 129.4, 131.0, 142.3, 145.1, 146.9, 150.8, 207.4.

4.3.17. ((2-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7f). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 195 mg (81%) of **7f** as a light yellow solid. Mp: 68 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =1.41 (s, 9H), 2.39 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 7.24 (s, 9H), 7.48 (s, 6H), 8.20 (s, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =27.5, 44.1, 46.2, 47.4, 76.8, 107.8, 109.5, 126.3, 127.6, 129.1, 142.0, 147.0, 148.3, 155.5, 207.7.

4.3.18. ((6-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-2-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (4g). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 145 mg (60%) of **4g** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =0.88 (s, 9H), 2.44 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 6.44–6.48 (m, 2H), 7.15–7.27 (m, 9H), 7.50–7.55 (m, 7H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =26.0, 36.2, 45.8, 47.8, 77.0, 79.9, 105.5, 112.3, 126.2, 127.6, 129.4, 137.1, 142.1, 157.5, 158.3.

4.3.19. ((2-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (5g). Column chromatography (80/20 hexane/AcOEt) yielded 174 mg (72%) of **5g** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =0.75 (s, 9H), 2.13 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 4.09 (s, 1H), 7.06–7.29 (m, 11H), 7.50–7.56 (m, 6H), 8.27 (d, J =4.4 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =26.0, 37.1, 45.9, 47.8, 60.2, 76.5, 122.5, 126.0, 127.5, 128.7, 129.2, 142.1, 143.7, 147.0, 157.1.

4.3.20. ((2-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (7g). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 157 mg (65%) of **7g** as a light yellow solid. Mp: 158 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =0.90 (s, 9H), 2.29 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 4.18 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.44 (d, J =6.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.09–7.28 (m, 9H), 7.50 (d, J =7.6 Hz, 6H), 8.10 (d, J =6.0 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =26.0, 36.0, 46.5, 47.4, 76.9, 80.5, 106.8, 107.1, 126.3, 127.6, 129.1, 142.2, 147.8, 154.0, 160.5.

4.4. Bis-functionalisation of tritylpyridylpiperazines

The second functionalisation was performed under conditions described in Section 4.3 except that the metallation step was performed at -20 °C for 2.5 h.

4.4.1. ((2-Bromo-6-methylsulfanyl)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (8a). Column chromatography (90/10 hexane/AcOEt) yielded 169 mg (72%) of **8a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 7.10–7.30 (m, 11H), 7.49–7.52 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =

13.1, 47.9, 51.7, 76.8, 122.6, 126.1, 127.6, 128.8, 129.4, 134.5, 142.6, 145.1, 157.0.

4.4.2. ((2-Iodo-6-methylsulfanyl)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (8b). Column chromatography (90/10 hexane/AcOEt) yielded 189 mg (74%) of **8b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.32 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 6.83 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.08–7.31 (m, 10H), 7.42–7.59 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =13.1, 47.8, 51.5, 76.7, 108.9, 122.6, 126.1, 127.6, 128.3, 129.3, 142.4, 145.6, 157.3.

4.4.3. ((2-Methylsulfanyl-6-phenyl-methanone)-3-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (8c). Column chromatography (90/10 hexane/AcOEt) yielded 214 mg (87%) of **8c** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.22 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 7.10–7.30 (m, 16H), 7.49–7.52 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =14.1, 47.8, 51.8, 76.5, 118.4, 122.6, 125.5, 127.6, 128.1, 128.4, 129.5, 132.2, 135.4, 141.4, 145.5, 150.3, 156.1, 187.6.

4.4.4. ((2,6-Dichloro)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (9a). Column chromatography (20/80 hexane/AcOEt) yielded 168 mg (78%) of **9a** as a light yellow solid. Mp: 202 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.40 (m, 4H), 3.42 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.51 (s, 2H), 7.17–7.32 (m, 9H), 7.49 (d, J =7.2 Hz, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.6, 47.4, 77.2, 106.1, 126.5, 127.8, 129.3, 141.9, 151.1, 158.0.

4.4.5. ((2-Bromo-6-chloro)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (9b). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 125 mg (53%) of **9b** as a light yellow solid. Mp: 112 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.39 (m, 4H), 3.40 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.52 (d, J =1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.14–7.31 (m, 9H), 7.48 (d, J =7.2 Hz, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.8, 47.5, 77.0, 106.7, 110.2, 126.4, 127.6, 129.6, 142.0, 151.4, 158.0, 163.4.

4.4.6. ((2-Chloro-6-iodo)-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazine (9c). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 177 mg (69%) of **9c** as a light yellow solid. Mp: 156 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.40 (m, 4H), 3.39 (t, J =5.2 Hz, 4H), 6.54 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14–7.31 (m, 9H), 7.49 (d, J =7.2 Hz, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.5, 47.5, 77.2, 106.8, 116.2, 117.4, 126.5, 127.9, 129.3, 150.8, 156.9, 163.4.

4.4.7. ((2-Chloro-6-(2,2-dimethylpropyl-1-hydroxy))-4-pyridyl)-4-trityl-1-piperazines (7b). Column chromatography (40/60 hexane/AcOEt) yielded 145 mg (61%) of **7b** as a light yellow solid. Mp: 181 °C. NMR ^1H (CDCl_3): δ =0.88 (s, 9H), 2.41 (m, 4H), 3.40 (t, J =4.8 Hz, 4H), 4.12 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.17–7.31 (m, 9H), 7.50 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =26.1, 36.1, 46.7, 47.5, 77.2, 80.8, 105.9, 106.1, 126.4, 127.8, 129.2, 142.1, 151.0, 156.8, 160.9.

4.5. Regeneration of free pyridylpiperazines

A solution of TFA (1 mL of a 25% solution in CH_2Cl_2 , 1.2 equiv) was added to a solution of the tritylpyridylpiperazine (0.25 mmol) in dichloromethane (5 mL) at rt for 0.5 h. The solution was then extracted thrice with water and treated with a solution of saturated Na_2CO_3 in order to obtain

a pH > 7. The solution was then extracted thrice with CH_2Cl_2 . Evaporation of solvent under vacuum gave the free pyridylpiperazine in pure form.

4.5.1. ((6-Methylsulfanyl)-2-pyridyl)-1-piperazine (10a). Yielded 52 mg (>99%) of **10a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.49 (s, 3H), 3.22 (t, J =4.9 Hz, 4H), 3.78 (t, J =4.9 Hz, 4H), 6.36 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J =8.0 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =22.2, 42.7, 45.2, 101.9, 111.1, 137.6, 157.7, 176.8. MS (EI) m/z (rel. int.): 209 (59, M+), 167 (92), 153 (100), 141 (72), 124 (14), 109 (14), 79 (12), 78 (12), 56 (25).

4.5.2. ((2-Methylsulfanyl)-3-pyridyl)-1-piperazine (11a). Yielded 49 mg (95%) of **11a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.10 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.90–2.98 (m, 4H), 3.01–3.08 (m, 4H), 6.97 (t, J =4.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J =7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J =4.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =12.5, 46.1, 52.3, 118.9, 125.2, 138.0, 143.8, 146.0. MS (EI) m/z (rel. int.): 209 (56, M+), 167 (78), 162 (100), 152 (55), 119 (18), 92 (11), 78 (21), 56 (22).

4.5.3. ((2-Methylsulfanyl)-4-pyridyl)-1-piperazine (12a). Yielded 52 mg (>99%) of **12a** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.53 (s, 3H), 3.06 (t, J =4.8 Hz, 4H), 3.37 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.45 (dd, J =6.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J =5.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =13.6, 44.2, 45.8, 105.1, 105.8, 149.5, 154.9, 160.5. MS (EI) m/z (rel. int.): 209 (51, M+), 167 (100), 151 (17), 106 (18), 79 (21), 56 (37).

4.5.4. ((6-Chloro)-2-pyridyl)-1-piperazine (10b). Yielded 49 mg (>99%) of **10b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.00 (s, 1H), 3.24 (t, J =5.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J =5.1 Hz, 4H), 6.72 (m, 2H), 7.55 (t, J =6.5 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =42.5, 45.0, 107.3, 114.3, 142.5, 147.6, 158.1. MS (EI) m/z (rel. int.): 197 (30, M+), 155 (100), 141 (39), 129 (38), 113 (25), 78 (15), 56 (14).

4.5.5. ((2-Chloro)-3-pyridyl)-1-piperazine (11b). Yielded 47 mg (96%) of **11b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.24 (s, 1H), 3.03–3.15 (m, 8H), 7.17–7.35 (m, 2H), 8.05 (d, J =4.3 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =46.1, 52.0, 123.1, 127.3, 128.1, 142.8, 146.3. MS (EI) m/z (rel. int.): 197 (15, M+), 162 (71), 155 (100), 140 (16), 78 (27), 76 (12), 56 (38).

4.5.6. ((2-Chloro)-4-pyridyl)-1-piperazine (12b). Yielded 49 mg (>99%) of **12b** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =3.05 (t, J =4.9 Hz, 4H), 3.35 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.40 (d, J =6.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.89 (d, J =5.9 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =45.9, 47.1, 106.7, 106.8, 149.0, 152.2, 156.5. MS (EI) m/z (rel. int.): 197 (27, M+), 155 (100), 139 (13), 112 (7), 56 (13).

4.5.7. ((6-Bromo)-2-pyridyl)-1-piperazine (10c). Yielded 60 mg (>99%) of **10c** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ =2.48 (s, 1H), 2.95 (t, J =5.1 Hz, 4H), 3.51 (t, J =4.8 Hz, 4H), 6.50 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J =7.5 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ =42.7, 45.3, 104.8, 116.0, 139.5, 142.8, 159.4. MS (EI) m/z (rel. int.): 243 (31, M+), 241 (33), 199 (100), 158 (26), 157 (25), 105 (17), 78 (26), 56 (25).

4.5.8. ((2-Bromo)-3-pyridyl)-1-piperazine (11c). Yielded 60 mg (>99%) of **11c** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3.09–3.17 (m, 8H), 4.22 (s, 1H), 7.25–7.36 (m, 2H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.5, 51.5, 123.1, 128.8, 139.9, 144.0, 147.8. MS (EI) m/z (rel. int.): 243 (7, M+), 241 (8), 201 (35), 199 (36), 162 (100), 105 (9), 78 (34), 56 (20).

4.5.9. ((2-Bromo)-4-pyridyl)-1-piperazine (12c). Yielded 60 mg (>99%) of **12c** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.62 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 44.7, 46.3, 107.8, 111.2, 143.4, 149.8, 156.5. MS (EI) m/z (rel. int.): 243 (22, M+), 241 (23), 201 (99), 199 (100), 105 (33), 56 (40).

4.5.10. ((6-Iodo)-2-pyridyl)-1-piperazine (10d). Yielded 72 mg (>99%) of **10d** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.98 (s, 1H), 2.95 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 6.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 42.8, 45.9, 105.2, 113.3, 123.3, 138.7, 168.0. MS (EI) m/z (rel. int.): 289 (23, M+), 247 (51), 233 (33), 221 (100), 120 (20), 105 (27), 78 (25), 56 (40).

4.5.11. ((2-Iodo)-3-pyridyl)-1-piperazine (11d). Yielded 72 mg (>99%) of **11d** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.00 (s, 1H), 2.99 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 7.20–7.30 (m, 2H), 8.08 (t, J = 3.1 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 46.2, 53.4, 123.4, 127.9, 145.3, 146.3, 150.9. MS (EI) m/z (rel. int.): 289 (15, M+), 247 (33), 162 (100), 219 (14), 105 (15), 78 (35), 56 (25).

4.5.12. ((2-Iodo)-4-pyridyl)-1-piperazine (12d). Yielded 72 mg (>99%) of **12d** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.23 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 44.8, 46.2, 108.0, 118.1, 119.3, 150.0, 155.5. MS (EI) m/z (rel. int.): 288 (13, M+), 258 (55), 105 (50), 78 (33), 69 (68), 56 (100).

4.5.13. ((6-Phenyl-methanone)-2-pyridyl)-1-piperazine (10e). Yielded 60 mg (90%) of **10e** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.28 (s, 1H), 2.93 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27–7.71 (m, 4H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.6, 46.3, 109.5, 113.7, 127.6, 130.9, 132.3, 138.0, 147.7, 152.8, 158.1, 194.0. MS (EI) m/z (rel. int.): 267 (21, M+), 225 (40), 221 (43), 199 (100), 105 (94), 77 (59).

4.5.14. ((2-Phenyl-methanone)-4-pyridyl)-1-piperazine (12e). Yielded 53 mg (80%) of **12e** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.97 (s, 1H), 3.16 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 6.83 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37–7.57 (m, 4H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 43.7, 45.0, 109.1, 110.4, 128.1, 130.9, 133.0, 136.3, 149.3, 155.4, 173.9, 194.9. MS (EI) m/z (rel. int.): 267 (48, M+), 225 (100), 197 (12), 182 (7), 154 (7), 119 (12), 105 (29), 77 (36), 56 (10).

4.5.15. ((6-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-2-pyridyl)-1-piperazine (10f). Yielded 52 mg (85%) of **10f** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9H), 1.75 (s, 1H), 2.99 (t, J =

4.2 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 27.5, 43.2, 45.8, 46.5, 105.1, 109.6, 113.1, 137.9, 157.9, 207.0. MS (EI) m/z (rel. int.): 247 (14, M+), 205 (36), 191 (35), 179 (100), 162 (16), 148 (12), 108 (16), 78 (11), 56 (28).

4.5.16. ((2-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-3-pyridyl)-1-piperazine (11e). Yielded 55 mg (90%) of **11e** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.13 (s, 9H), 1.85 (s, 1H), 2.82 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 27.6, 41.9, 47.1, 55.9, 122.6, 128.9, 146.8, 157.2, 164.0, 208.8. MS (EI) m/z (rel. int.): 247 (14, M+), 205 (41), 163 (70), 157 (74), 135 (85), 121 (100), 115 (74), 73 (61), 59 (88).

4.5.17. ((2-(2,2-Dimethyl-propan-1-one))-4-pyridyl)-1-piperazine (12f). Yielded 49 mg (80%) of **12f** as oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9H), 2.98 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.32 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.84 (s, 1H), 6.69–6.73 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.9 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 27.5, 44.2, 45.6, 46.9, 108.1, 109.8, 113.3, 148.6, 155.7, 208.2. MS (EI) m/z (rel. int.): 247 (9, M+); 232 (5); 205 (5); 163 (100); 120 (5); 105 (5); 79 (4); 56 (6).

4.5.18. ((6-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-2-pyridyl)-1-piperazine (10g). Yielded 52 mg (85%) of **10g** as oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 0.91 (s, 9H), 2.96 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 2.7 Hz, 4H), 4.20 (s, 1H), 6.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 26.0, 36.1, 45.7, 46.2, 80.0, 105.4, 112.2, 127.9, 137.1, 157.2. MS (EI) m/z (rel. int.): 249 (22, M+); 192 (49); 181 (90); 163 (71); 149 (100); 135 (35); 121 (27); 107 (22); 78 (46); 56 (40).

4.5.19. ((2-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-3-pyridyl)-1-piperazine (11f). Yielded 57 mg (93%) of **11f** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 0.92 (s, 9H), 2.92–3.12 (m, 8H), 4.85 (s, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 27.1, 31.6, 46.3, 47.1, 76.1, 122.7, 128.7, 143.8, 147.6, 157.1. MS (EI) m/z (rel. int.): 249 (26, M+), 192 (100), 174 (53), 145 (46), 107 (30), 79 (43), 56 (29).

4.5.20. ((2-(2,2-Dimethylpropyl-1-hydroxy))-4-pyridyl)-1-piperazine (12g). Yielded 43 mg (70%) of **12g** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 0.92 (s, 9H), 3.00 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 4.21 (s, 1H), 6.54–6.60 (m, 2H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 26.1, 36.2, 45.5, 47.1, 80.7, 107.5, 109.8, 148.6, 155.2, 160.4. MS (EI) m/z (rel. int.): 249 (2, M+); 234 (3); 192 (100); 163 (4); 149 (6); 135 (14); 121 (2); 107 (4); 79 (2); 57 (3).

4.5.21. ((2,6-Dichloro)-4-pyridyl)-1-piperazine (12h). Yielded 57 mg (>99%) of **12h** as an oil. NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2.41 (s, 1H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.33 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.58 (s, 2H). NMR ^{13}C (CDCl_3): δ = 45.3, 47.0, 106.3, 151.2, 158.1. MS (EI) m/z (rel. int.): 231 (21, M+); 189 (100); 176 (7); 146 (3); 112 (3); 76 (4); 56 (13).

4.5.22. ((2-Bromo-6-chloro)-4-pyridyl)-1-piperazine (12i). Yielded 69 mg (>99%) of **12i** as an oil. NMR ^1H

(CDCl₃): δ = 1.54 (s, 1H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (s, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 46.3, 50.7, 106.8, 110.3, 113.6, 141.5, 157.6. MS (EI) m/z (rel. int.): 277 (21, M⁺), 235 (100), 139 (12), 119 (8), 76 (12), 56 (19).

4.5.23. ((2-Chloro-6-iodo)-4-pyridyl)-1-piperazines (12j). Yielded 80 mg (>99%) of **12j** as an oil. NMR ¹H (CDCl₃): δ = 1.65 (s, 1H), 2.61 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.32 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.99 (s, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 46.2, 51.0, 93.4, 104.5, 107.4, 117.8, 156.8. MS (EI) m/z (rel. int.): 323 (33, M⁺), 281 (100), 268 (10), 154 (9), 119 (9), 76 (9), 56 (14).

4.5.24. ((2-Chloro-6-(2,2-dimethylpropyl-1-hydroxy))-4-pyridyl)-1-piperazine (12k). Yielded 42 mg (60%) of **12k** as an oil. NMR ¹H (CDCl₃): δ = 0.92 (s, 9H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.18 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.55 (s, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 25.9, 36.1, 45.6, 47.5, 81.0, 106.4, 113.7, 130.5, 143.2, 161.2. MS (EI) m/z (rel. int.): 283 (2, M⁺), 268 (3), 227 (76), 226 (100), 183 (8), 171 (11), 170 (13), 169 (20), 57 (8).

4.5.25. ((2-Bromo-6-methylsulfanyl-3-pyridyl)-1-piperazine (11g). Yielded 70 mg (97%) of **11g** as an oil. NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2.50 (s, 3H), 2.95–2.99 (m, 4H), 3.06–3.11 (m, 4H), 7.03–7.15 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 13.1, 46.0, 51.9, 119.1, 122.7, 128.0, 134.9, 145.2. MS (EI) m/z (rel. int.): 289 (21, M⁺), 287 (21), 245 (26), 242 (49), 240 (45), 183 (42), 105 (100), 77 (69), 57 (58).

4.5.26. ((2-Iodo-6-methylsulfanyl)-3-pyridyl)-1-piperazine (11h). Yielded 76 mg (91%) of **11h** as an oil. NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2.20 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.92–2.94 (m, 4H), 2.99–3.04 (m, 4H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29–7.36 (m, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 13.2, 46.1, 52.2, 119.1, 127.3, 129.6, 144.0, 146.0. MS (EI) m/z (rel. int.): 335 (45, M⁺), 288 (100), 277 (13), 96 (16), 84 (15), 78 (13), 56 (68).

4.5.27. ((2-Methylsulfanyl-6-(2-phenyl-methanone))-3-pyridyl)-1-piperazine (11i). Yielded 58 mg (75%) of **11i** as an oil. NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2.50 (s, 3H), 2.89–2.99 (m, 4H), 3.03–3.09 (m, 4H), 6.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36–7.56 (m, 5H). NMR ¹³C (CDCl₃): δ = 12.5, 46.2, 52.5, 118.9, 125.2, 128.2, 129.6, 132.3, 135.3, 138.0, 143.8, 156.1, 186.3.

Acknowledgements

The authors would like to thank A. Anen for his helpful experiments during the initiation of this work.

References and notes

- Cowart, M.; Latshaw, S. P.; Bhatia, P.; Daanen, J. F.; Rohde, J.; Nelson, S. L.; Patel, M.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Terranova, M. A.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Hollingsworth, P. R.; Martino, B. R.; Lynch, J. J., III; Sullivan, J. P.; Hsieh, G. C.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2864–3853.
- (a) Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 97–102. (b) Löber, S.; Aboul-Fadl, T.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 633–636.
- Shao, B.; Huang, J.; Sun, Q.; Valenzano, K. J.; Schmid, L.; Nolan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 719–723.
- Genin, M. J.; Poel, T. J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Reusser, F.; Adams, J. W. J.; Olmsted, R. A.; Voorman, R. L.; Thomas, R. C.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5267–5275.
- Mylari, B. M.; Oates, P. J.; Beebe, D. A.; Brackett, N. S.; Coutcher, J. B.; Dina, M. S.; Zembrowski, W. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2695–2700.
- Stewart, A. O.; Cowart, M. D.; Moreland, R. B.; Latshaw, S. P.; Matulenko, M. A.; Bhatia, P. A.; Wang, X.; Daanen, J. F.; Nelson, S. L.; Terranova, M. A.; Namovic, M. T.; Donnelly-Roberts, D. L.; Miller, L. N.; Nakane, M.; Sullivan, J. P.; Brioni, J. D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2348–2355.
- (a) Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4091–4094. (b) Hepperle, M.; Eckert, J.; Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5655–5659.
- (a) Zhao, S.-H.; Miller, A. K.; Berger, J.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4463–4466. (b) Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617–620. (c) Hepperle, M.; Eckert, J.; Gala, D.; Shen, L.; Evans, A.; Goodman, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3359–3363.
- Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6913–6924.
- For a review see Gros, Ph.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *20*, 3375–3383.
- (a) Cuperly, D.; Gros, Ph.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238–241. (b) Gros, Ph.; Louërat, F.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1759–1761. (c) Martineau, D.; Gros, Ph.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7914–7918.
- All our first attempts at metallation of free amines resulted in sluggish reactions and degradation. To address this, the piperazine NH group was tritylated to avoid its deprotonation and consumption of basic reagents.
- Metallation attempts were performed using 2–8 equiv of *n*-BuLi or LTMP in THF at –78 or 0 °C for 2–6 h.
- Hexane is generally the best solvent for metallations with BuLi–LiDMAE since this non chelating solvent favours aggregates formation.
- The C–Cl and C–SMe moieties were found stable under BuLi–LiDMAE lithiation conditions. See for example Refs. **7a–c** and (a) Gros, Ph.; Viney, C.; Fort, Y. *Synlett* **2002**, *4*, 628–630. (b) Kaminski, T.; Gros, P. h.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3855–3860.

Metallation versus Heteroatom Lithium Complexation: Mono- and Dilithiation of Dipyridylpiperazines

Frédéric Louërat, Philippe C. Gros,* Yves Fort*

Synthèse Organique et Réactivité, UMR 7565, Faculté des Sciences, Université Henri Poincaré, Nancy, Boulevard des Aiguillettes, BP 239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Fax +33(3)83684320; E-mail: Philippe.Gros@sor.uhp-nancy.fr; E-mail: Yves.Fort@sor.uhp-nancy.fr

Received 16 January 2006

Abstract: BuLi–LiDMAE induced the efficient lithiation of dipyridylpiperazines despite strong competing lithium coordination by several nitrogen atoms. Symmetrical substrates led to a one-pot dilithiation while dissymmetrical species gave mono- or dilithiation under temperature control.

Key words: aggregation, lithiation, regioselectivity, heterocycles, pyridine

Pyridylpiperazines and their analogues are important compounds with a wide range of applications as pharmacophores, building blocks for supramolecular chemistry¹ or ligands for transition-metal chemistry.² Some relevant pharmacophores are given in Figure 1 such as ABT-724 (**A**)³ (erectile dysfunction treatment), **B** (analgesic)⁴ or pyrimidylpiperazine **C**, reported to inhibit sorbitol dehydrogenase via pyrimidine nitrogen chelation of the zinc atoms.⁵ Such a chelation was found to be crucial for the biological process.

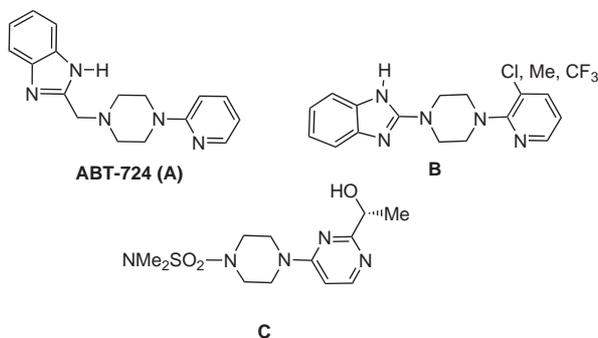
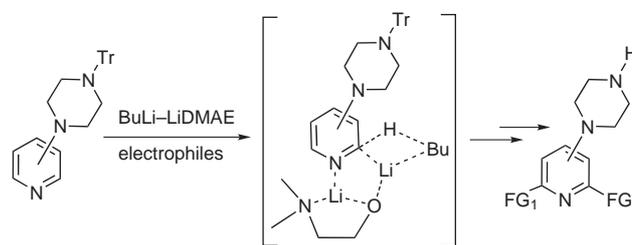


Figure 1 Representative pyridylpiperazine-containing pharmacophores.

Recently, we have reported that this nitrogen effect could be exploited to coordinate lithium and direct the lithiation on the pyridyl part of pyridylpiperazines.⁶ This important finding opened the way to variation of the heteroaryl part allowing the preparation of a range of diverse potential pharmacophores and precursors.

This transformation was made possible only using the BuLi–LiDMAE reagent [LiDMAE = Me₂N(CH₂)₂OLi]

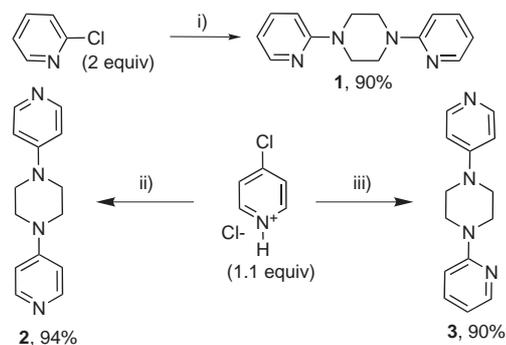
developed in this laboratory which induced the exclusive metallation α to the pyridine nitrogen (Scheme 1).⁷ Interestingly, in contrast with other lithiating agents such as lithium tetramethylpiperidide (LiTMP), the lithiation was not perturbed by competing lithium complexation at the piperazine unit.



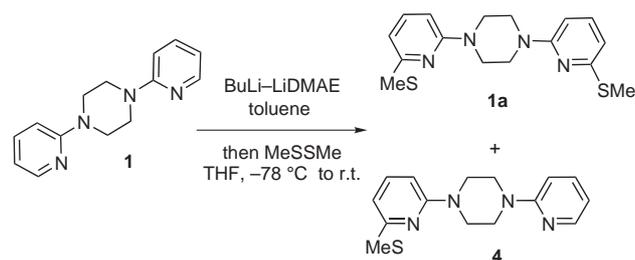
Scheme 1 Selective lithiation of pyridylpiperazines with the BuLi–LiDMAE superbases.

With the aim of further exploring the scope and limitations of the metallation vs. complexation concept, we investigated the lithiation of 1,4-dipyridylpiperazines. Indeed, the incorporation of a second pyridine ring brings additional complexation site and acidic protons. In addition, these compounds are of interest for metal ion complexation⁸ and pharmacology.⁹ For example, replacement of the benzimidazolyl group in **B** by another substituted pyridine ring could lead to the discovery of new biological activities. In this context, we focused our attention on symmetrical compounds **1** and **2** and dissymmetrical **3**, which were prepared in excellent yields from commercially available materials (Scheme 2).

The metallation of **1–3** was then investigated under various conditions starting with compound **1** (Scheme 3 and Table 1). The metallation solvent had to be sufficiently polar to solubilize the starting materials while not significantly coordinating, to avoid disruption of the BuLi–LiDMAE aggregates and subsequent loss of chemo- and regioselectivity. Toluene was found to be the best candidate. In this solvent, both the pyridine rings were cleanly α -lithiated. The disubstituted product **1a** was always formed without any trace of the monolithiation product **4**. Condition variation only affected the conversion and the amount of addition product. The best yield (82%) was obtained when running the metallation with eight equivalents of base at 25 °C for three hours (entry 4).



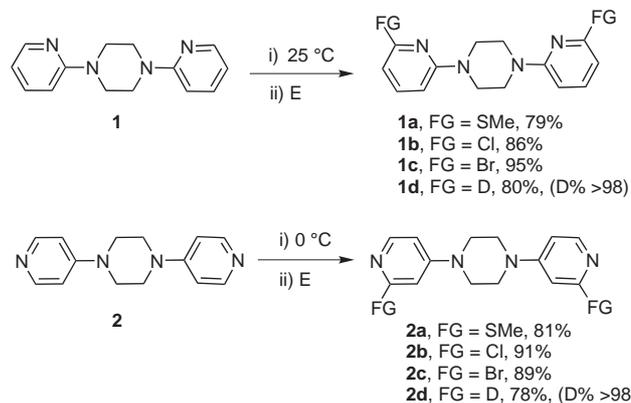
Scheme 2 Preparation of starting materials. *Reagents and conditions:* i) piperazine, neat, 140 °C, 4 h; ii) piperazine (0.5 equiv), *i*-Pr₂NEt (4 equiv), DMF, 130 °C, 4 h; iii) 2-pyridylpiperazine (1 equiv), *i*-Pr₂NEt (2 equiv), DMF, 130 °C, 4 h.



Scheme 3 Optimization of parameters for lithiation of **1**.

A short screening of parameters revealed the lithiation of **2** had to be performed at 0 °C to obtain clean α,α' -dilithiation. Lower temperatures led to low conversions while higher produced nucleophilic addition products. Interestingly, despite the presence of another acidic proton on the pyridine ring, the dilithiation of **2** occurred exclusively on both the pyridine rings and no single ring dilithiation was observed.¹⁰

We then examined the usefulness of this new methodology for the preparation of synthetically useful difunctional derivatives by reacting some opportune electrophiles (Scheme 4).¹¹ Dithio-, dichloro- and dibromo derivatives were obtained cleanly in excellent yields, with the halogenated products being formed most effectively.



Scheme 4 Synthesis of difunctional derivatives. *Reagents and conditions:* i) BuLi–LiDMAE (8 equiv), toluene, indicated temperature, 3 h; ii) E = MeSSMe or C₂Cl₆ or CBr₄ (10 equiv) or D₂O (20 equiv) THF, –78 °C, 1 h then r.t., overnight.

From a mechanistic angle, we wanted to understand if the disubstituted product was formed via a straightforward dilithiation process or from an in situ lithiation of a mono-functionalized derivative during the electrophile addition. Indeed, incomplete consumption of base excess by the electrophile could allow for a subsequent lithiation to occur. The answer was obtained by trapping the lithiated intermediates with D₂O. The bis-deuterated derivative (D% >98, ¹H NMR) was obtained exclusively from both **1** and **2** (Scheme 4). Based on this, a single dilithiation pathway is proposed (Scheme 5).

We subsequently examined the reactivity of **3**. Due to its dissymmetrical structure, this compound was expected to bring new selectivities. Taking into account our previous work,⁶ temperature effects could also be expected. Indeed, while 2-pyridylpiperazine did not react with BuLi–LiDMAE below 25 °C, 4-pyridylpiperazine was lithiated quantitatively at 0 °C. So the **B** ring was expected to be more reactive at low temperatures than the **A** ring. So, temperature control for mono- or dilithiation was expected to be possible (Figure 2).

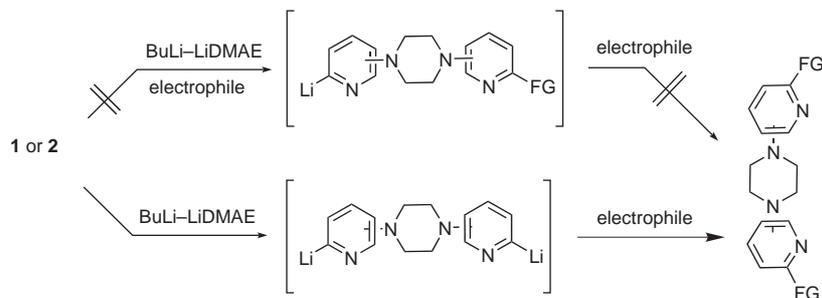
Compound **3** was then reacted with the superbases under several conditions and the reaction mixtures analyzed by ¹H NMR (Scheme 6, Table 2). First experiments performed at 25 °C led only to nucleophilic addition products

Table 1 Optimization of Parameters for Lithiation of **1**^a

Entry	Base (equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Conversion (%) ^a	1a (%) ^a	4 (%) ^b
1	4	0	2	33	31	–
2	8	0	2	52	50	–
3	8	0	4	67	67	–
3	8	25	2	75	74	–
4	8	25	3	82	82	–

^a Reactions performed on 1 mmol of **1**.

^b Ratios determined by ¹H NMR.



Scheme 5 Reaction pathway for the bisfunctionalization of **1** and **2**.

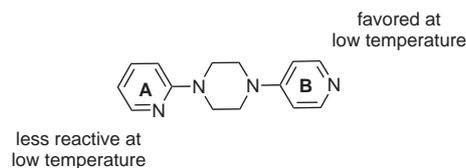
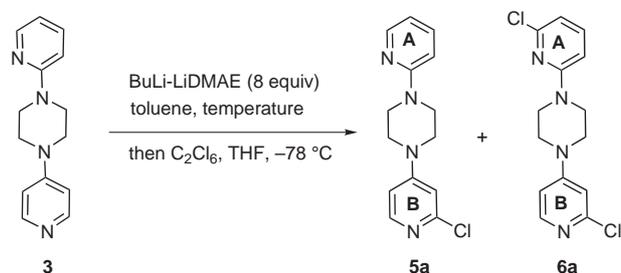


Figure 2 Expected temperature effects on selectivities during lithiation of **3**.

as observed in our previous works on the metallation of 4-piperazinyipyridine derivatives.⁶ In contrast, lower temperatures led to the expected effects. The dilithiation was realized in 80% yield at 0 °C besides the product from monolithiation **5a**. The yield of the latter product was slightly improved by decreasing the base amount (entries 4 and 5). The most spectacular effects were found at –20 °C and especially at –40 °C where **5a** was formed as a single product in excellent yield (entry 1).



Scheme 6 Products formed in lithiation of **3**.

Table 2 Temperature Effects on Selectivity in Lithiation of **3**^a

Entry	Base (equiv)	Temp (°C)	3 (%)	5a (%)	6a (%)
1	8	–40	–	90	–
2	8	–20	–	80	20
3	8	0	–	20	80
4	6	0	7	44	49
5	4	0	8	46	47
6	8	25	–	–	–

^a Metallation performed for 3 h on 1 mmol of **1**. Ratios determined by ¹H NMR.

As for symmetrical derivatives **1** and **2**, the dilithiation was probably due to strong chelation of lithium aggregates by both the pyridine rings. The chelation by nitrogen in pyridine **A** could be assumed to be even stronger than those by nitrogen in **B** due to its higher electronegativity (Figure 3). This then allowed the abstraction of the α -proton to occur thanks to proximity effects and cooperative lithium complexation by the piperazine unit. This piperazine chelation was probably weaker at –40 °C allowing a selective complexation by the pyridine nitrogen in ring **B** thus preventing dilithiation.

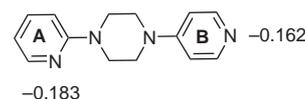
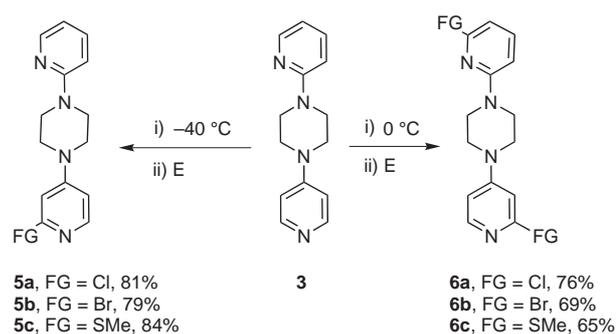


Figure 3 PM3 calculated charge on pyridine nitrogens in **3**.

Finally, we demonstrated the potential of this temperature-controlled process to produce selectively mono- or difunctional derivatives in good yields by reaction with some electrophiles (Scheme 7).¹²



Scheme 7 Synthesis of mono- and difunctional derivatives from **3**. *Reagents and conditions:* i) BuLi–LiDMAE (8 equiv), toluene, indicated temperature, 3 h; ii) E = C₂Cl₆ or CBr₄ or MeSSMe (10 equiv) THF, –78 °C, 1 h then r.t., overnight.

In summary, the first lithiation of dipyridylpiperazines has been performed. This work constitutes further new progress in the usually sluggish metallation of chelating

heteroatom-containing substrates. The use of the BuLi–LiDMAE superbases was successful for the metallation despite the presence of several lithium coordinating nitrogens on the pyridine rings. Symmetrical substrates **1** and **2** underwent a clean one-pot dilithiation leading to synthetically useful disubstituted compounds in high yields. The reaction with the dissymmetrical isomer **3** was efficiently directed towards mono- or dilithiation under temperature control. Work is now in progress in order to gain a better understanding of this particular behavior and to study the reactivity and synthetic potential of the newly prepared functional derivatives.

References and Notes

- (1) Schneider, R.; Hosseini, M. W.; Planeix, J.-M.; De Cian, A.; Fischer, J. *Chem. Commun.* **1998**, *16*, 1625.
- (2) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Li, C. *Org. Lett.* **2002**, *737*.
- (3) (a) Cowart, M.; Latshaw, S. P.; Bhatia, P.; Daanen, J. F.; Rohde, J.; Nelson, S. L.; Patel, M.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Terranova, M. A.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Hollingsworth, P. R.; Martino, B. R.; Lynch, J. J. III; Sullivan, J. P.; Hsieh, G. C.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3853. (b) Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 97. (c) Löber, S.; Aboul-Fadl, T.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 633.
- (4) Shao, B.; Huang, J.; Sun, Q.; Valenzano, K. J.; Schmid, L.; Nolan, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 719.
- (5) Mylari, B. M.; Oates, P. J.; Beebe, D. A.; Brackett, N. S.; Coucher, J. B.; Dina, M. S.; Zembrowski, W. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2695.
- (6) Louërat, F.; Gros, Ph.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4761.
- (7) For a review dedicated to this reagent, see: Gros, Ph.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375.
- (8) Tsukube, H.; Minatogawa, H.; Munakata, M.; Toda, M.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 542.
- (9) (a) Jain, P. C.; Kapoor, V.; Anand, N.; Ahmad, A.; Patnaik, G. K. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 812. (b) Ishiwata, H.; Sato, S.; Kabeya, M.; Oda, S.; Suda, M.; Shibasaki, M. PCT Int. Appl. WO 2003002538A1, **2003**; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 89831.
- (10) α, α' -Disubstituted pyridines were formed in some cases upon electrophile addition (especially when MeSSMe was used) in the 4-aminopyridine series. See: (a) Cuperly, D.; Gros, Ph.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238. (b) Martineau, D.; Gros, Ph.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7914.
- (11) **General Procedure for Bisfunctionalization of 1, 2 and 3.** Under N₂, *n*-BuLi (6.40 mL, 16 mmol) was added dropwise to a solution of 2-(dimethylaminoethanol) (0.80 mL, 8 mmol) in toluene (10 mL) at 0 °C. After 15 min of stirring, **1**, **2** or **3** (0.24 g, 1 mmol) was added at 0 °C, the mixture was then allowed to warm to 25 °C for isomer **1** or maintained at 0 °C for isomer **2** and **3** and stirred for 3 h. The suspension was then cooled to –78 °C and was treated with a solution of the appropriate electrophile (10 mmol) in THF (10 mL). The temperature was then maintained at –78 °C for 1 h and allowed to warm to r.t. At 0 °C the suspension was then hydrolyzed with H₂O (3 mL). The reaction medium was then evaporated under vacuum and the crude product was purified by chromatography on silica gel (pretreated with Et₃N) using EtOAc–hexane mixtures as eluent.

Selected Spectroscopic Data.

Compound **1a**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.49 (s, 6 H), 3.64 (s, 8 H), 6.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (t, *J* = 8.3 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.0, 44.4, 101.5, 110.2, 137.3, 157.4, 158.5 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 332 (13) [M⁺], 192 (38), 179 (32), 165 (39), 153 (100), 79 (26). Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₄S₂: C, 57.80; H, 6.06; N, 16.85. Found: C, 57.61; H, 6.13; N, 17.02.

Compound **1c**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.66 (s, 8 H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44.4, 104.9, 116.4, 139.7, 140.3, 159.0 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 400 (3), 398 (5) [M⁺], 396 (3), 197 (77), 185 (62), 163 (89), 80 (100), 58 (62). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄Br₂N₄: C, 42.24; H, 3.54; N, 14.07. Found: C, 42.38; H, 3.22; N, 13.82.

Compound **2a**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.53 (s, 6 H), 3.45 (s, 8 H), 6.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 6.54 (s, 2 H), 8.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 12.3, 49.4, 105.1, 117.2, 141.1, 155.1, 158.3 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 332 (35) [M⁺], 193 (30), 179 (93), 165 (45), 153 (100), 79 (73). Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₄S₂: C, 57.80; H, 6.06; N, 16.85. Found: C, 57.92; H, 5.87; N, 16.72.

Compound **2c**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.54 (s, 8 H), 6.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 6.86 (s, 2 H), 8.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 49.5, 106.8, 110.4, 137.7, 140.5, 158.3 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 400 (7), 398 (12) [M⁺], 396 (6), 332 (42), 120 (41), 105 (92), 80 (100), 58 (92). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄Br₂N₄: C, 42.24; H, 3.54; N, 14.07. Found: C, 41.98; H, 3.75; N, 14.22.

Compound **6a**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.48 (t, *J* = 4.3 Hz, 4 H), 3.71 (t, *J* = 4.3 Hz, 4 H), 6.44–6.68 (m, 4 H), 7.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44.1, 45.5, 104.4, 107.2, 112.9, 119.6, 127.9, 140.2, 149.7, 152.8, 156.5 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 308 (10) [M⁺], 168 (29), 143 (30), 141 (100), 113 (40). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄Cl₂N₄: C, 54.38; H, 4.56; N, 18.12. Found: C, 54.49; H, 4.71; N, 18.33.

Compound **6b**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H), 3.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H), 6.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.62 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.65–6.68 (m, 2 H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44.0, 45.4, 104.9, 107.7, 111.1, 138.8, 140.4, 143.6, 148.1, 150.0, 156.1, 158.6 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 398 (54) [M⁺], 185 (100). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄Br₂N₄: C, 42.24; H, 3.54; N, 14.07. Found: C, 42.44; H, 3.36; N, 14.23.

Compound **6c**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.51 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 4 H), 3.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H), 6.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.54–6.57 (m, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.3, 13.5, 44.3, 45.7, 101.7, 104.9, 105.6, 110.7, 137.7, 149.6, 154.7, 157.8, 158.4, 160.4 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 332 (17) [M⁺], 180 (35), 153 (100), 79 (17). Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₄S₂: C, 57.80; H, 6.06; N, 16.85. Found: C, 58.04; H, 6.21; N, 16.62.

(12) Monolithiation of 3.

The above procedure was repeated except that BuLi–LiDMAE was reacted for 3 h at –40 °C.

Spectroscopic Data.

Compound **5a**: ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.49 (t, *J* = 4.3 Hz, 4 H), 3.69 (t, *J* = 4.3 Hz, 4 H), 6.57–6.68 (m, 4 H), 7.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44.4, 45.7, 107.1, 107.3, 113.9, 137.4, 140.0, 148.1, 149.6, 152.8, 156.6, 158.9 ppm. MS (EI): *m/z* (rel. int.) = 274 (9) [M⁺], 168 (22), 107 (100), 79 (40), 78 (29). Anal. Calcd for C₁₄H₁₅ClN₄: C, 61.20; H, 5.50; N, 20.39. Found: C, 61.34; H, 5.43; N, 20.12.

Compound **5b**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.49 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 6.62–6.72 (m, 3 H), 6.83–6.85 (m, 1 H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 44.3, 45.5, 107.0, 110.5, 110.8, 116.7, 137.7, 147.9, 148.9, 149.9; 156.1, 153.8 ppm. MS (EI): m/z (rel. int.) = 398 (24) [M^+], 320 (32), 318 (35), 107 (100), 79(38), 78 (47). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$: C, 52.68; H, 4.74; N, 17.55. Found: C, 52.51; H, 4.53; N, 17.72.

Compound **5c**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.56 (s, 3 H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 4 H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.64–6.69 (m, 2 H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 4.3 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.4, 44.5, 45.7, 104.9, 105.6, 107.1, 113.8, 137.7, 148.1, 149.5, 150.4, 145.6, 160.0 ppm. MS (EI): m/z (rel. int.) = 286 (19) [M^+], 180 (46), 107 (100), 79 (91), 78 (60). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C, 62.91; H, 6.33; N, 19.56. Found: C, 62.67; H, 6.58; N, 19.27.