



HAL
open science

Synthèse de dérivés de la 4-(méthylnitroasamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)

Thomas Kaminski

► **To cite this version:**

Thomas Kaminski. Synthèse de dérivés de la 4-(méthylnitroasamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). Autre. Université Paul Verlaine - Metz, 2007. Français. NNT : 2007METZ046S . tel-01752689

HAL Id: tel-01752689

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752689>

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>

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ**

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Thomas KAMINSKI

**Synthèse de dérivés de la
4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)**

Soutenue le 18 octobre 2007 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

N. PLE

Professeur à l'Université de Rouen

G. COUDERT

Professeur à l'Université d'Orléans

Membres du Jury :

Y. FORT

Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy I

P. PALE

Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

G. KIRSCH

**Professeur à l'Université Paul Verlaine-Metz
(directeur de thèse)**

Ecole Doctorale Lorraine de Chimie et Physique Moléculaire

Remerciements

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique (LIMBP) de l'Université Paul Verlaine-Metz, sous la direction du Professeur Gilbert Kirsch.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Gilbert Kirsch pour m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche et m'avoir permis de mener à bien ce travail. Mes remerciements vont aussi au Professeur Claude Muller (Directeur du Laboratoire d'Immunologie à l'Université du Luxembourg) pour m'avoir donné l'occasion de participer à ces travaux. Je remercie le Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur du Luxembourg pour le financement qu'il m'a octroyé pour réaliser ce projet (bourse formation recherche BFR03/085). J'adresse mes remerciements au Docteur Emmanuel Prodhomme pour la collaboration scientifique.

Je remercie également les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, à savoir M. Yves Fort, Professeur à l'Université Henri Poincaré Nancy I, et M. Patrick Pale, Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Je remercie également Madame Nelly Plé, Professeur à l'Université de Rouen et M. Gérard Coudert, Professeur à l'Université d'Orléans, qui ont accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je remercie enfin les techniciens et techniciennes d'analyses, sans lesquels ces travaux n'auraient pu voir le jour, ainsi que mes camarades pour leur soutien durant ces années.

A ma Famille

A mes Amis

ABREVIATIONS

A

AcOEt Acétate d'éthyle
aq. Aqueux

B

Boc *tert*-butoxycarbonyl
Bt 1,2,3-benzotriazolyl
n-BuLi n-butyllithium
t-Bu *tert*-butyl

C

CCM Chromatographie sur Couche Mince
CH₂Cl₂ Dichlorométhane

D

DMF Diméthylformamide

E

éq. Equivalent
Et Ethyl

G

GC/MS Chromatographie en phase gazeuse
couplée à un spectre de masse
GP Groupement protecteur

H

Hz Hertz

L

LDA Amidure de diisopropylamine
LiDMAE N,N-diméthylaminoéthanolate de
lithium

M

M Molaire
Me Méthyl

N

NBS N-bromosuccinimide
NMP N-Méthylpyrrolidinone

P

POCl₃ Oxychlorure de phosphore
ppm Parties par million

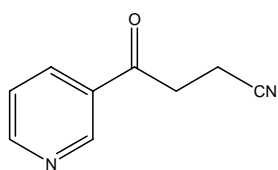
R

RMN Résonance Magnétique Nucléaire

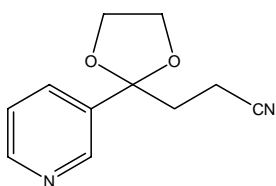
T

THF Tétrahydrofurane
TMP 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine

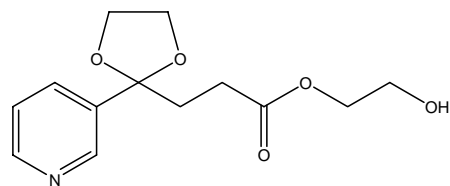
Index Molécules



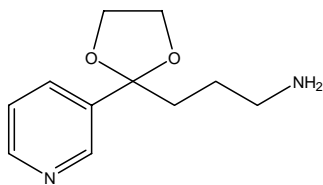
2



3



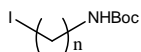
3'



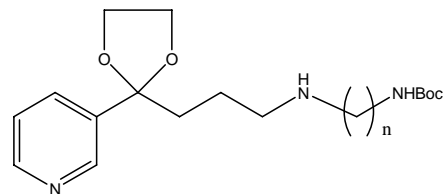
4



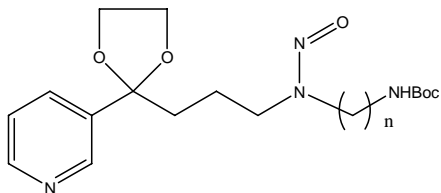
9 n = 2 à 6



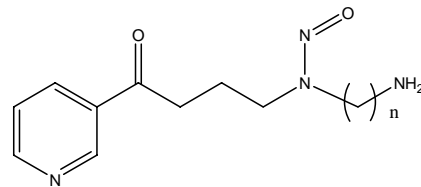
10 n = 2 à 6



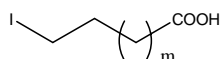
5 n = 2 à 6



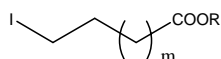
6 n = 2 à 6



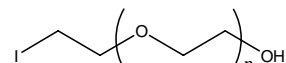
7 n = 2 à 6



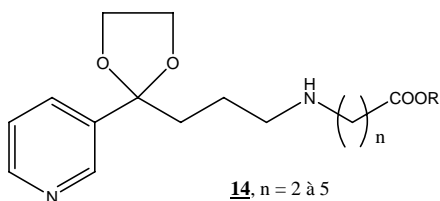
11 m = 1, 2, 3



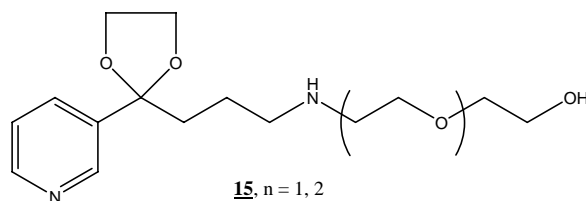
12



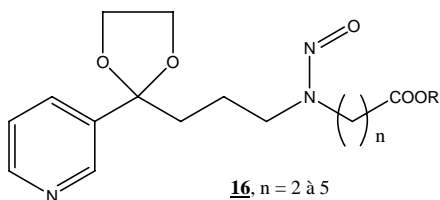
13 n = 1, 2



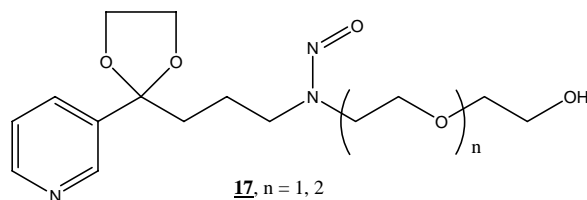
14, n = 2 à 5



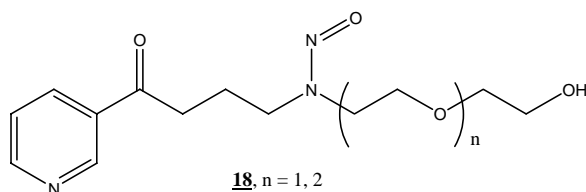
15, n = 1, 2



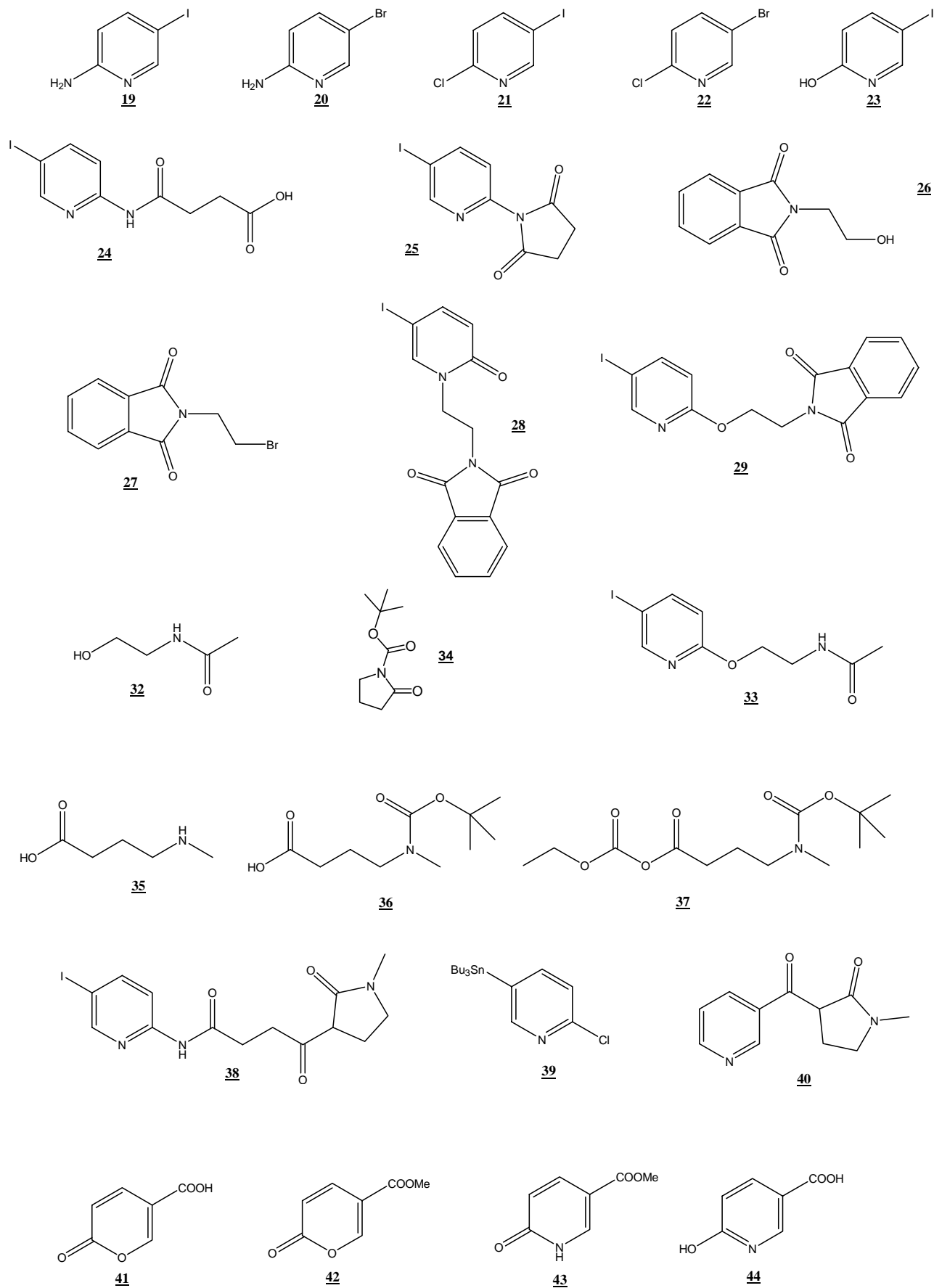
16, n = 2 à 5

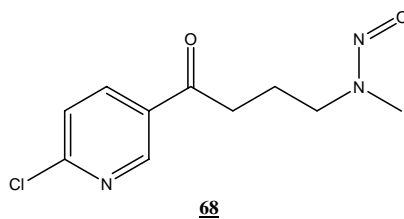
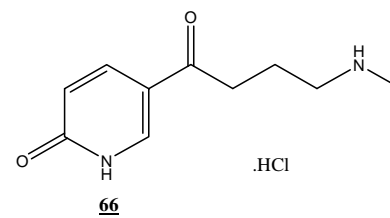
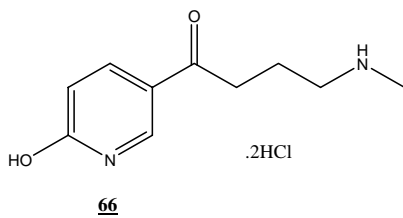
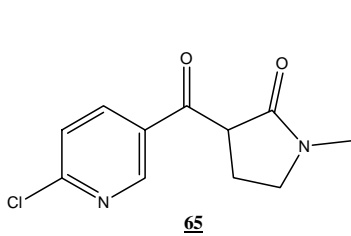
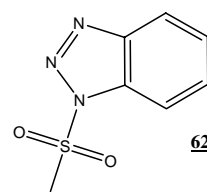
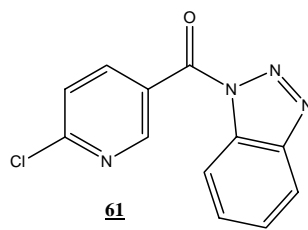
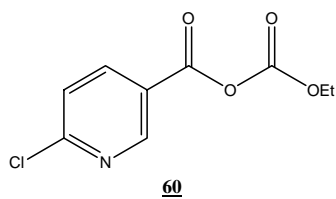
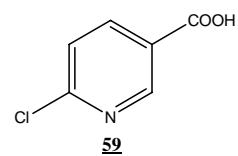
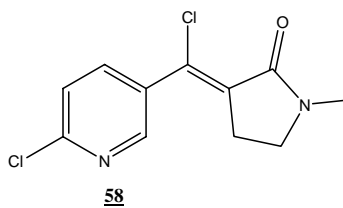
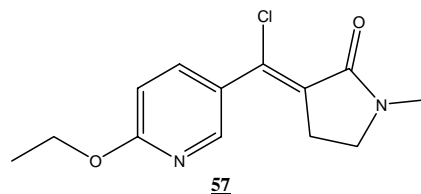
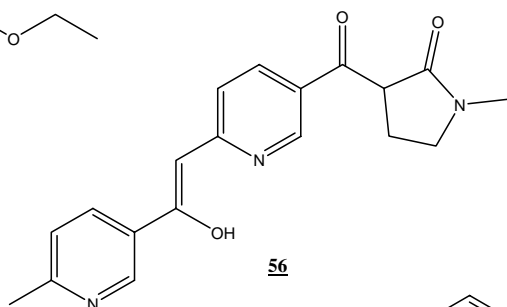
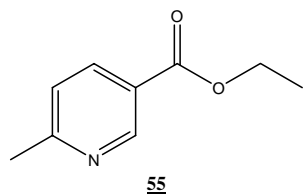
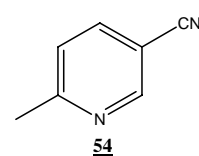
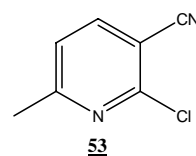
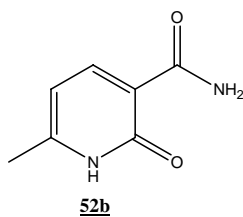
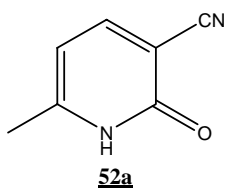
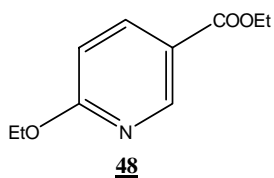
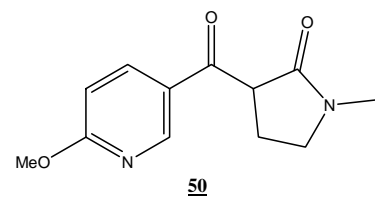
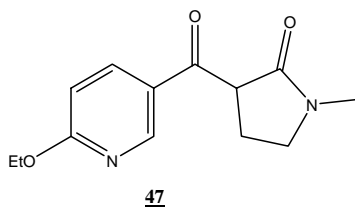
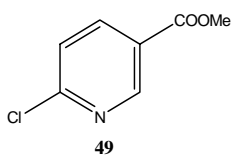
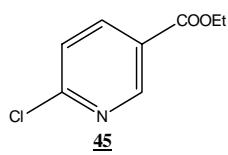


17, n = 1, 2



18, n = 1, 2





SOMMAIRE

ABREVIATIONS	I
---------------------------	----------

SOMMAIRE	V
-----------------------	----------

Chapitre 1 Généralités sur le tabagisme, présentation du sujet (Partie Théorique)	1
--	----------

1. Généralités sur le tabagisme	2
--	----------

1.1. L'histoire du tabac	2
---------------------------------------	----------

1.2. Composition d'une cigarette	4
---	----------

1.3. Le phénomène de dépendance : rôle de la nicotine	7
--	----------

➤ <i>Sous-unités des récepteurs nicotiques</i>	8
--	---

➤ <i>Présentation sommaire du système mésolimbique</i>	8
--	---

➤ <i>Définition d'agoniste</i>	9
--------------------------------------	---

➤ <i>Les récepteurs nicotiques I</i>	10
--	----

1.4. Métabolisme des carcinogènes chimiques	14
--	-----------

➤ <i>Enzymes de phase I</i>	14
-----------------------------------	----

➤ <i>Enzymes de phase II</i>	14
------------------------------------	----

1.5. Les adduits	15
-------------------------------	-----------

1.6. Les solutions actuelles pour arrêter de fumer	16
---	-----------

2. Présentation du projet TOBAVAC	18
--	-----------

3. Objectifs du projet	21
-------------------------------------	-----------

3.1. Stratégie de synthèse des molécules de la première famille	22
--	-----------

3.2. Stratégie de synthèse des molécules de la seconde famille	23
---	-----------

Chapitre 2 Synthèse des 4-[1-(ω-aminopropyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones (Partie Théorique)	25
--	-----------

1. Synthèse des dérivés de NNK alkylés sur la fonction nitrosamine	26
---	-----------

1.1. Stratégie de synthèse	26
---	-----------

2. Synthèse de l'intermédiaire 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine	27
--	-----------

2.1. Synthèse du 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile	27
--	-----------

2.2. Synthèse du 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propanenitrile	28
---	-----------

2.3. Synthèse de la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine	29
---	-----------

3. Synthèse des bras espaceurs	30
---	-----------

3.1. Synthèse des tert-butyl ω-hydroxyalkylcarbamates	31
--	-----------

3.2. Synthèse des tert-butyl ω-iodoalkylcarbamates	31
---	-----------

4. Synthèse des dérivés 4-[1-(ω-aminoalkyl)-2-oxo hydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones	32
--	-----------

4.1. Synthèse des dérivés tert-butyl ω-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)alkylcarbammates	32
➤ <i>Mécanisme de la mono N-alkylation</i>	33
4.2. Synthèse des analogues nitrosés	34
➤ <i>Mécanisme de nitrosation</i>	35
4.3. Synthèse des dérivés 4-[1-(ω-aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones	35
<i>Chapitre 3 Synthèse des 4-[1-(ω-aminopropyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones (Partie Expérimentale)</i>.....	37
<i>Généralités</i>	38
<i>Synthèse du 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl] propylamine</i>.....	39
4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile (2)	39
3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propanenitrile (3)	40
3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine (4)	42
<i>Synthèse des tert-butyl ω-iodoalkylcarbammates</i>.....	43
tert-butyl ω -hydroxyalkylcarbammates (9)	43
tert-butyl ω -iodoalkylcarbammates (10)	44
<i>Synthèse des 4-[1-(ω-aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones</i>	46
tert-butyl ω -({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino) alkylcarbammates (5).....	46
tert-butyl ω -(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl} hydrazino)alkylcarbammates (6).....	48
ω -[1-(4-aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones (7)	50
<i>Chapitre 4 Variation de la nature du bras espaceur (Partie Théorique)</i>.....	52
<i>1. Introduction</i>.....	53
<i>2. Synthèse des différents bras espaceurs</i>.....	54
2.1. Synthèse des ω -iodoalcanoates d'éthyle	54
2.2. Synthèse des dérivés iodopolyéthoxylés	55
<i>3. Synthèse des dérivés de la NNK utilisant les nouveaux bras espaceurs</i>	56
3.1. N-alkylation de la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine	56
➤ <i>Cas des bras espaceurs du type ester</i>	56
➤ <i>Cas des bras espaceurs polyéthoxylés</i>	57
3.2. Nitrosation des composés 14 et 15	57
3.3. Etape de déprotection	58
➤ <i>Cas des molécules portant une chaîne polyéthoxylée</i>	58
➤ <i>Cas des molécules portant un ester comme fonction terminale (16)</i>	59
<i>Chapitre 5 Variation de la nature du bras espaceur (Partie Expérimentale)</i>	60
<i>Synthèses des halogénoesters et des iodopolyéthoxy éthanol</i>.....	61

Acide ω -iodoalcanoïques' (11)	61
Synthèses des halogénoesters correspondants (12)	62
Synthèses des iodopolyéthoxyéthanol (13)	64
<i>Appariement des bras espaceurs</i>	65
<i>Nitrosation des composés 14 et 15</i>	67
<i>Déprotection, et obtention des composés 18</i>	69
Chapitre 6 Fonctionnalisations des pyridines 2,5-disubstituées, portant un halogène en position 5 (Partie Théorique)	70
1. Stratégie de synthèse	71
2. Synthèse des 2-amino-5-halogénoypyridines	72
2.1. Synthèse de la 2-amino-5-iodopyridine	72
2.2. Iodation utilisant le couple I_2/HIO_4	73
2.3. Iodation utilisant le couple KI/KIO_3	74
2.4. Iodation utilisant KI/KIO_3	74
2.5. Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine	75
3. Diazotation des 2-amino-5-halogénoypyridines : accès aux 2,5-dihalogénoypyridines	77
3.1. Synthèse de 2,5-dihalogénoypyridines	77
3.2. Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine	78
4. Fonctionnalisation de la position 2 des mono et dihalogénoypyridines	79
4.1. Fonctionnalisation de la 2-amino-5-iodopyridine	79
4.1.1. Insertion d'une chaîne latérale et protection de l'amine	79
4.1.2. Estérification de l'acide carboxylique	80
4.1.3. Protection de l'amine sous la forme de succinimide	81
4.2. Fonctionnalisation des 2-hydroxy-5-iodopyridine	82
4.2.1. Synthèse du 2-phtalimidoéthanol	82
4.2.2. Synthèse du 2-phtalimidobromoéthane	83
4.2.3. Substitution de la 2-hydroxy-5-iodopyridine	84
4.3. Fonctionnalisation de la position 2 des 2-chloro-5-halogénoypyridine	87
4.3.1. Substitution du chlore par le 2-phtalimidoéthanolate de sodium	88
4.3.2. Substitution par le N-(2-hydroxyéthyl)acétamide	90
5. Echange halogène/métal sur la position 5 des pyridines 2,5-disubstituées	91
5.1. Conditions de l'échange halogène/métal	91
5.2. Synthèses des électrophiles engagés dans la réaction d'échange	92
5.2.1. Synthèse de la N-Boc-pyrrolidinone	93
5.2.2. Synthèse d'anhydride mixte à partir de l'acide 4-(méthylamino) butanoïque	94
5.3. Fonctionnalisation de la position 5 des pyridines disubstituées	95
5.3.1. Cas des pyridines 2,5-dihalogénées	95
5.3.2. Cas des pyridines monohalogénées sur la position 5	96
5.3.3. Essai du couplage Stille	100

<i>Chapitre 7 Fonctionnalisations de pyridines 2,5disubstituées, portant un halogène en position 5 (Partie Expérimentale)</i>	103
<i>Synthèse de la 2-amino-5-halogénopyridines</i>	104
Synthèse de la 2-amino-5-iodopyridine (19)	104
Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine (20)	107
<i>Synthèse de 2,5-dihalogénopyridines</i>	108
Synthèse de 2-chloro-5-halogénopyridines	108
<i>Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine</i>	109
Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine (23)	109
<i>Fonctionnalisation de la position 2 des mono, dihalogénopyridines</i>	111
Synthèse de l'acide 4-[(5-iodo-2-pyridinyl)amino]-4-oxobutanoïque (24)	111
Préparation de l'anhydride succinique	111
Réaction d'estérification utilisant la DCC, obtention de la 1-(5-iodo-2-pyridinyl)pyrrolidin-2,5-dione (25)	112
Synthèse de la 1-(5-iodo-2-pyridinyl)pyrrolidin-2,5-dione (25)	112
Synthèse du 2-phthalimidoéthanol (26).....	113
Synthèse du 2-phthalimidobromoéthane (27)	114
N-alkylation de la 2-hydroxy-5-iodopyridine, synthèse de la 2-[2-(5-iodo-2-oxo-1(2H)-pyridinyl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (28).....	115
O-alkylation de la 2-chloro-5-iodopyridine, synthèse de la 2-{2-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]éthyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (29).....	117
Synthèse de la N-[2-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]éthyl]acétamide.....	118
<i>Synthèse des différents électrophiles</i>	120
Synthèse du tert-butyl 2-oxo-1-pyrrolidinecarboxylate (34)	120
Synthèse de l'acide 4-(méthylamino)butanoïque (35)	121
Synthèse de l'acide 4-[(tert-butoxycarbonyl)(méthyl)amino] butanoïque (36)	122
Synthèse de l'anhydride mixte de l'acide N-(tert-Butoxycarbonyl-méthyl-amino)-butyrique (37).....	123
<i>Echanges halogène/métal</i>	124
Mode opératoire pour la réaction d'échange halogène/métal	124
Echange halogène/métal avec variation sur la température d'échange, synthèse du N-(5-iodo-2-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxo-3-pyrrolidinyl)-4-oxobutanamide (38)	124
Synthèse de la 5-(tributylstannyl)-2-chloropyridine pour le couplage de Stille (39).....	126
Couplage de Stille (mode opératoire général)	126
 <i>Chapitre 8 Synthèse et fonctionnalisation de dérivés de l'acide 6-hydroxynicotinique</i>	127
1. <i>Stratégies de synthèse (Partie Théorique)</i>	128
2. <i>Méallation de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one, synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one</i>	130

2.1. Synthèse de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one	131
2.2. Métallation de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one	132
3. Synthèse 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthyl pyrrolidin-2-one à partir du 6-chloronicotinate d'éthyle.....	133
3.1. Synthèse de l'acide coumalique.....	133
➤ Mécanisme de formation de l'acide coumalique	134
3.2. Synthèse de l'acide 6-hydroxynicotinique.....	135
3.3. Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle.....	137
3.4. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one.....	138
4. Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle	144
4.1. Synthèse de la 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridine carbonitrile	145
4.2. Synthèse du 6-méthylnicotinonitrile.....	146
4.3. Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle.....	148
➤ Mécanisme de l'alcoolise.....	148
5. Synthèse du 1-méthyl-3-[(6-méthyl-3-pyridinyl)carbonyl] 2-pyrrolidinone.....	149
6. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one	154
6.1. Utilisation du réactif POCl ₃ /DMF	154
6.2. Synthèse d'ester et d'amide dérivés de l'acide 6-chloro nicotinique.....	156
6.2.1. Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique	156
6.2.2. Synthèse de l'anhydride éthylique de l'acide 6-chloronicotinique	157
6.2.3. Synthèse du 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole	157
i. Par réaction avec le 1,2,3- benzotriazole	158
ii. Préparation du 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole.....	158
iii. Par réaction avec le 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole.....	159
6.3. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthyl pyrrolidin-2-one.....	159
6.3.1. Utilisation du NaH comme base	160
6.3.2. Utilisation du LDA comme base	160
7. Ouverture du lactame par hydrolyse acide	162
7.1. Cas de la 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one	163
7.2. Cas de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one	166
8. Synthèse de la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone.....	168
 Chapitre 9 Synthèse et fonctionnalisation de dérivés de l'acide 6-hydroxynicotinique.....	170
Synthèse de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one (Partie Expérimentale).....	171
Synthèse du nicotinate d'éthyle.....	171
Synthèse de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one (40)	172
Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle.....	173
Synthèse de l'acide coumalique (41)	173
Synthèse de l'acide 6-hydroxynicotinique (42)	175
Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle (45).....	178
Synthèse de l'analogue méthylique, 6-chloronicotinate de méthyle (49).....	179

Synthèse des esters 2-chloronicotiniques 69	180
<i>Synthèse des 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthyl pyrrolidin-2-one</i>	183
Synthèse de la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthyl pyrrolidin-2-one (47).....	183
Synthèse de la 3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthyl pyrrolidin-2-one (50)	184
Synthèse des produits 70.....	186
<i>Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle</i>	188
Synthèse du 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile(52a)	188
Synthèse 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamide (52b).....	189
Synthèse 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile (53)	190
Synthèse du 6-méthylnicotinonitrile (54)	191
Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle (55)	192
<i>Synthèse du 3-({6-[(Z)-2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthènyl]-3-pyridinyl}carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one</i>	193
Synthèse du 3-({6-[(Z)-2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthènyl]-3-pyridinyl}carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one (56)	193
<i>Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one</i>	194
Utilisation du réactif POCl ₃ /DMF, synthèse (3Z)-3-[chloro(6-éthoxy-3-pyridinyl)méthylène]-1-méthylpyrrolidin-2-one (57)	194
Synthèse (3Z)-3-[chloro(6-chloro-3-pyridinyl)méthylène]-1-méthyl pyrrolidin-2-one (58) ...	195
Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique (59)	195
Synthèse de l'anhydride éthylique de l'acide 6-chloronicotinique Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique (60)	196
Synthèse du 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole' (61).....	197
Préparation du 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole (62).....	198
Synthèse du 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (65).....	199
<i>Ouverture du lactame, coupure de la liaison alcoxy</i>	200
A partir de composés du type 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one	200
A partir du 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one	200
<i>Synthèse de la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone</i>	201
A partir de composés du composé 66	201
<i>Chapitre 10</i>	202
<i>Conclusions</i>	203
<i>Perspectives</i>	205
<i>Références Bibliographiques</i>	207
<i>Résumé</i>	221

Chapitre 1

Généralités sur le tabagisme, présentation du sujet

~ Partie théorique 1 ~

1. Généralités sur le tabagisme

1.1. L'histoire du tabac

La culture du tabac trouve son origine en Amérique, il y a plus de 3000 ans. Les indiens roulaient les feuilles de tabac (**Schéma 1**) jusqu'à obtenir une sorte de grand cigare qu'ils appelaient "tabaco". Dans leur calumet brûlait également un mélange de plusieurs herbes dont le tabac et le chanvre. A la même époque, les Romains et les Grecs, qui fumaient la pipe, employaient des feuilles d'eucalyptus et de poirier.



Schéma 1

En 1492, lors de son expédition en Amérique, Christophe Colomb découvrit le tabac et le rapporta en Europe, à la Cour Espagnole et Portugaise, où il fut pendant longtemps utilisé comme simple plante d'ornement. Ce n'est qu'au milieu du XVI^e siècle que le médecin personnel de Philippe II commença à propager le "médicament universel" : le tabac. Il fut introduit en France en 1556 par un moine d'Angoulême ; on l'appelait alors "herbe angoumoise".

En 1560, Jean Nicot, croyant à l'effet curatif de la plante, envoya de la poudre à la Reine Catherine de Médicis afin de traiter les terribles migraines de son fils François II. Le traitement eut du succès et le tabac devint ainsi "l'herbe à la Reine". Sa vente sous forme de poudre était réservée aux apothicaires. En l'honneur de Jean Nicot on appela le tabac "Nicotiana Tabacum".

Plus communément, on le nommait "nicotiane", "médicée", "catherinaire", "herbe de M. Le Prieur", "herbe sainte", "herbe à tous les maux", "panacée antarctique" et finalement "herbe à ambassadeur". C'est à la fin du XVI^e siècle qu'apparaît le mot tabac.

Au XVII^e siècle sous Louis XIV, Colbert décréta le "Privilège de fabrication et de vente". Celui-ci fut d'abord concédé à des particuliers, puis à la seule Compagnie des Indes. La tabaculture devint un Monopole et rapidement les gouvernants mesurèrent les rentrées d'argent qu'ils pouvaient espérer des taxes sur le tabac. En 1719, sa culture fut prohibée dans toute la France avec des condamnations qui pouvaient aller jusqu'à la peine de mort.

En 1809, Louis-Nicolas Vauquelin, professeur de chimie de l'École de Médecine de Paris isola un principe actif azoté des feuilles de tabac. La nicotine, quant à elle, fut identifiée quelques années plus tard. Mais ce n'est que vers 1843, que la première cigarette fut inventée. Il faudra toutefois attendre le XX^e siècle pour qu'elle devienne un produit de consommation courante.

En France, en 1926, le service d'exploitation industrielle des tabacs et allumettes (SEITA) est créé pour gérer le monopole, les bénéfices du service étant versés à la caisse autonome pour l'amortissement des emprunts d'État. En 1939, la production recensée ou occulte dépasse largement les 2700 millions de tonnes (elle a plus que doublé en quarante ans) et la production de cigarettes est passée de 10 milliards en 1923 à 19 milliards en 1940.

L'organisation par les industriels du tabac de la distribution gratuite de cigarettes aux militaires pendant les deux guerres va généraliser la consommation de tabac. Celle-ci n'a vraiment pris de l'ampleur que depuis la fin de la Seconde guerre mondiale avec l'arrivée des "américaines". La cigarette filtre, inventée en 1930, arrivera dans les foyers en 1950.

L'invention de la cigarette a initié la consommation de masse de cette drogue au niveau mondial en simplifiant sa prise. La consommation de tabac devient alors planétaire. En 1982, la production mondiale de cigarettes atteint 4 600 milliards d'unités.

Le XIX^e siècle a vu la naissance de la cigarette, le XX^e siècle va voir sa prépondérance coïncider avec le développement foudroyant des cancers du poumon et autres affections tabagiques graves.

1.2. Composition d'une cigarette

Le tabac est une substance naturelle, qui est produite à partir des feuilles d'une plante. Mais c'est aussi un cocktail de substances chimiques, reconnues comme nocives et dangereuses pour la santé. De même, une cigarette contient des produits radioactifs, irritants, toxiques dont beaucoup sont également connus pour être cancérigènes.

Le schéma ci-dessous (**Schéma 2**) montre quelques uns de ces produits hautement toxiques qui composent la cigarette.



Schéma 2

La fumée résultant de la combustion du tabac comporte plus de 4 000 substances toxiques,¹ dont 50 sont reconnues comme cancérigènes² par le Comité International de Recherche sur le Cancer : benzène, monoxyde de carbone, formaldéhyde, N-nitrosodiméthylamine et N-nitrosopyrrolidine, goudron, benzo[a]pyrène, cadmium, nickel, N-nitrosornicotine (NNN) et 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl-1-butanone) (NNK). La combustion du tabac produit aussi des substances utilisées dans les gaz de combat ou les insecticides (Forestite, Zyklon B), comme le cyanure d'hydrogène à hauteur de 100 à 400 microgrammes par cigarette (à l'origine des maladies cardiovasculaires liées au tabac), et l'acroléine (Papite), à hauteur de 10 à 140 microgrammes par cigarette (ce qui conduit très facilement à un dépassement des limites légales admissibles dans l'air), un puissant irritant des muqueuses, cancérigène par ingestion orale.

¹ JTI, "Composite List of Ingredients in Non-Tobacco Materials". www.jti.com, 2006.

² G. Miguel, Tabac et Santé, les risques liés au tabagisme, 2004.

Ces substances agissent sur le consommateur de tabac, mais aussi sur les personnes se trouvant à proximité. C'est ce que l'on appelle le tabagisme passif.

Parmi ces substances cancérigènes composant la fumée de cigarette, on peut distinguer celles contenues :

- dans la phase "volatile gazeuse" (non stoppée par les filtres) : nitrosamines,³ nitrosodiméthylamine, nitrosopyrrolidine
- dans la phase "solide" des particules (en principe stoppées par le filtre) : hydrocarbures aromatiques polycycliques, benzopyrène, benzo-anthracène et nitrosamines dérivées de la nicotine et des alcaloïdes proches.

Certains composés proviennent de l'environnement (pesticides, produits radioactifs), d'autres composés comme l'ammoniac sont rajoutés, afin de favoriser et d'augmenter la fixation de la nicotine sur les récepteurs et de ce fait la dépendance.⁴

Les mélanges de tabac utilisés pour la fabrication des cigarettes peuvent comprendre jusqu'à 10% du poids en additifs présents dans les sauces et arômes pour les mélanges blonds (et près de 15% pour le tabac mentholé). De plus on retrouve aussi une liste impressionnante d'additifs dans le papier de cigarette, les filtres, les manchons porte-filtre et même les produits d'emballages, censés servir de conservateurs, d'antioxydants, d'antibactériens, ou d'antifongiques.

On retrouve des adduits spécifiques du tabac, non seulement dans le poumon ou les voies aéro-digestives supérieures, mais également dans la paroi des artères ou dans le myocarde, expliquant les pathologies vasculaires associées au tabac.⁵

Les cancers en rapport avec le tabac sont ceux du poumon, des voies aéro-digestives supérieures, de la vessie, du col utérin et peut-être du pancréas. A cela, si l'on ajoute une consommation d'alcool, on obtient un effet synergique sur les voies aéro-digestives supérieures.

Dans le monde, 1,1 milliard de personnes fument, ce qui représente 47% des hommes et 12% des femmes. Chaque année, près de 3% de ces fumeurs (soit 3 millions) meurent d'une maladie liée à la consommation de tabac. Dans les pays développés, on compte 300

³ R.N. Ferguson, AHF NCI Collection, *Nitrosamines in Cigarette Smoke*, 8790-8796, **1981**.

⁴ Anne Landman's Collection, **1977**, <http://tobaccodocuments.org/landman/00044858-4879.html>.

⁵ M. Ezzati, A.D. Lopez, Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000, *Lancet*, 362, 847-852, **2003**.

millions de fumeurs : dans ces pays, près d'un homme sur deux et une femme sur quatre fument. Et en Europe, près de 25% de la population fume.⁶

En France, on compte 15 millions de fumeurs et les inquiétudes portent sur deux évolutions inquiétantes de la consommation de tabac :

- les jeunes fument de plus en plus tôt : à 18 ans, près d'un sur deux fume.
- les femmes sont plus souvent fumeuses que les hommes.

Il est vrai que l'industrie du tabac communique beaucoup sur la culture de la plante de tabac (ou l'absence d'OGM alors que sa combustion en fait perdre tout l'intérêt, le risque lié aux modifications génétiques étant détruit). Cependant, aucune étude sérieuse sur les additifs favorisant la synthèse de l'ammoniac à partir des autres produits de combustion de la plante n'a été réalisée. On peut s'étonner de la grande quantité de propylèneglycol synthétique présent dans les "sauces" (en tant qu'agent "humectant" ou fixateur d'arômes) et sur lequel l'industrie du tabac semble ne pas vouloir communiquer (concentrant l'essentiel des recherches sur la seule plante du tabac et les méthodes de culture et de séchage).

Les quantités importantes de glycérol (aussi appelé glycérine, non toxique en lui-même) comme agent humectant et solvant d'arômes sont dangereuses. Sous l'effet de la combustion le glycérol se déshydrate et produit une grande quantité d'acroléine, irritante et extrêmement toxique (l'acroléine est utilisée aussi comme arme chimique de guerre, considérée comme dangereuse à 0,100 ppm et pourtant présente à plus de 0,120ppm dans une atmosphère enfumée d'un lieu clos).

La plupart de ces additifs sont des "arômes"; leur transformation lors de la combustion n'est pas détaillée, mais il faut remarquer que ce sont des hydrocarbures d'origine pétrolière chargés en métaux lourds pour la plupart, ainsi que nombre d'entre eux sont interdits dans les produits alimentaires.

⁶ J. Mackay, M. Eriksen, *The Tobacco Atlas*. World Health Organization [online] http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/, 2004.

1.3. Le phénomène de dépendance : rôle de la nicotine

Le tabac est considéré comme une drogue licite dans de nombreux pays. Son principal alcaloïde, la nicotine, possède un effet psychoactif d'excitation ou de calme. L'accoutumance du système nerveux central à la nicotine est très rapide : quelques cigarettes peuvent suffire à entraîner une dépendance physique puis psychique.

Des additifs sont ajoutés par les fabricants dans le but d'accroître la dépendance des consommateurs. C'est le cas de l'ammoniac, qui permet l'inhalation de la fumée sans provoquer de toux et facilite l'absorption de la nicotine.

Le sevrage se traduit par une impression de manque, au réveil notamment, ce manque pouvant conduire à des troubles de la concentration, irritabilité, constipation, insomnie, envie irrésistible de fumer (craving). Les symptômes de manque peuvent être diminués en grande partie par l'utilisation des nicotines pharmaceutiques. Mais passés les premiers jours, l'utilité des aides médicamenteuses reste minime. Il est intéressant de noter qu'une envie de fumer (craving), passe après 2 ou 3 minutes de patience.

Le phénomène de dépendance lié au tabagisme est dû à l'absorption de nicotine par l'organisme. En effet, la dépendance à la nicotine résulterait d'une activation des récepteurs nicotiques sensibles à l'acétylcholine.^{7,8,9} Ainsi la nicotine semble agir comme agoniste des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ qui constituent la majeure partie des récepteurs dans le système nerveux central.

⁷ J.A. Dani, S. Heinemann, Molecular and cellular aspects of nicotine abuse, *Neuron*, 16, 905-908, **1996**.

⁸ M.R. Picciotto, M. Zoli, R. Rimondini, C. Léna, L. Marubio, E. Merlo Pich, K. Fuxe, J.-P. Changeux, Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine, *Nature*, 391, 173-177, **1998**.

⁹ A.R. Tapper, S.L. McKinney, R. Nashmi, J. Schwarz, P. Deshpande, C. Labarca, P. Whiteaker, M.J. Marks, A.C. Collins, H.A. Lester, Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors sufficient for reward, tolerance, and sensitization, *Sciences*, 306, 1029-1032, **2004**.

➤ *Sous-unités des récepteurs nicotiques*¹⁰

On compte à ce jour 17 sous-unités pour les récepteurs nicotiques, qui se divisent entre ceux de type musculaire et ceux de type neuronal. Ces 2 sous-unités se divisent en 4 sous-familles (I-IV), division basée sur la similarité de la séquence protéique (**Tableau 1**).

Type Neuronal					Type musculaire
I	II	III			IV
α9, α10	α7, α8	1	2	3	α1, β1, δ, γ, ε
		α2, α3, α4, α6	β2, β4	β3, α5	

Tableau 1

L'activation des récepteurs $\alpha\beta 2$ augmente la quantité de dopamine présente dans le système mésolimbique ; cet effet peut aussi être observé lors de la prise de drogue dans la plupart des cas.⁹

➤ *Présentation sommaire du système mésolimbique*

Le système mésolimbique (**Schéma 3**) est formé de neurones dopaminergiques du mésencéphale (neurones qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur). Leurs corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmento-ventrale (ATV) et leurs axones projettent au noyau accumbens, au tubercule olfactif, au cortex frontal et à l'amygdale.

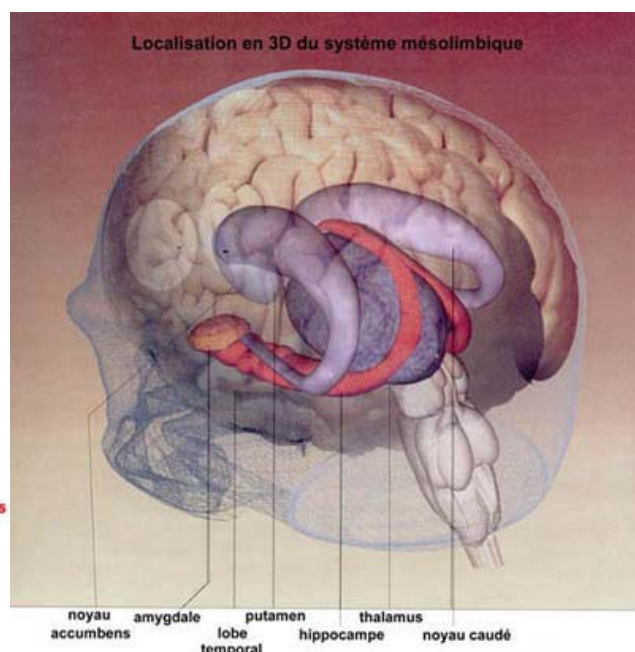
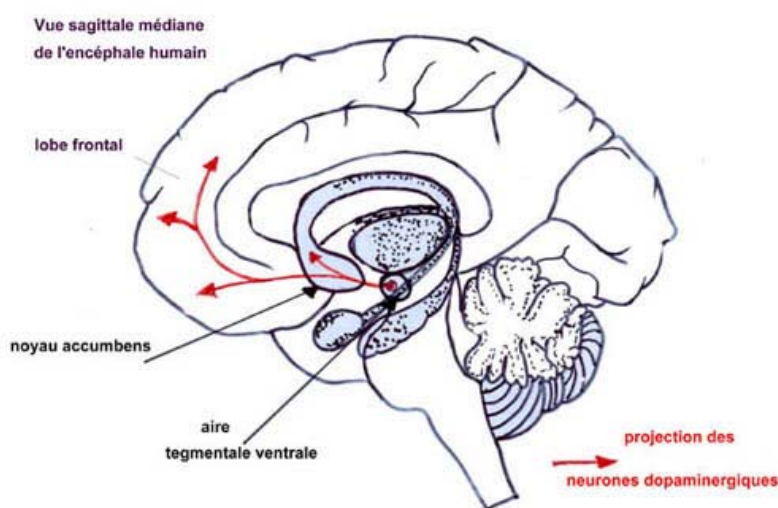


Schéma 3

¹⁰ A. Graham, J.A. Court, C.M. Martin-Ruiz, E. Jaros, R. Perry, S.G. Volsen, S. Bose, N. Evans, P. Ince, A. Kuryatov, J. Lindstrom, C. Gotti, E.K. Perry **2002**. Immunohistochemical localisation of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum. *Neuroscience*, 113(3), 493-507.

Les substances psychoactives agissent sur ce système qui est normalement activé par des signaux sensoriels (signaux naturels). Par exemple, si on éprouve du plaisir à écouter une musique (stimulus auditif), on va vouloir écouter cette musique de nouveau. On dit qu'il y a un renforcement positif. Dans le cas d'usage de la drogue, c'est la drogue qui active les circuits du plaisir et de la récompense, court-circuitant ainsi l'environnement. De plus, comme les substances psychoactives donnent en général un renforcement positif beaucoup plus puissant que les stimuli naturels, le sujet ne va plus chercher qu'à consommer la drogue de nouveau.

Les neurones dopaminergiques mésolimbiques sont au centre de processus de récompense, à savoir les processus biologiques qui participent à la sensation subjective du plaisir. Ces neurones sont activés par la plupart des drogues ou substances psychoactives (voir figure ci-dessous). Ils jouent un rôle important dans les aspects psychiques de la dépendance, c'est à dire la sensibilisation et l'envie irrésistible de consommer la drogue (**Schéma 4**)

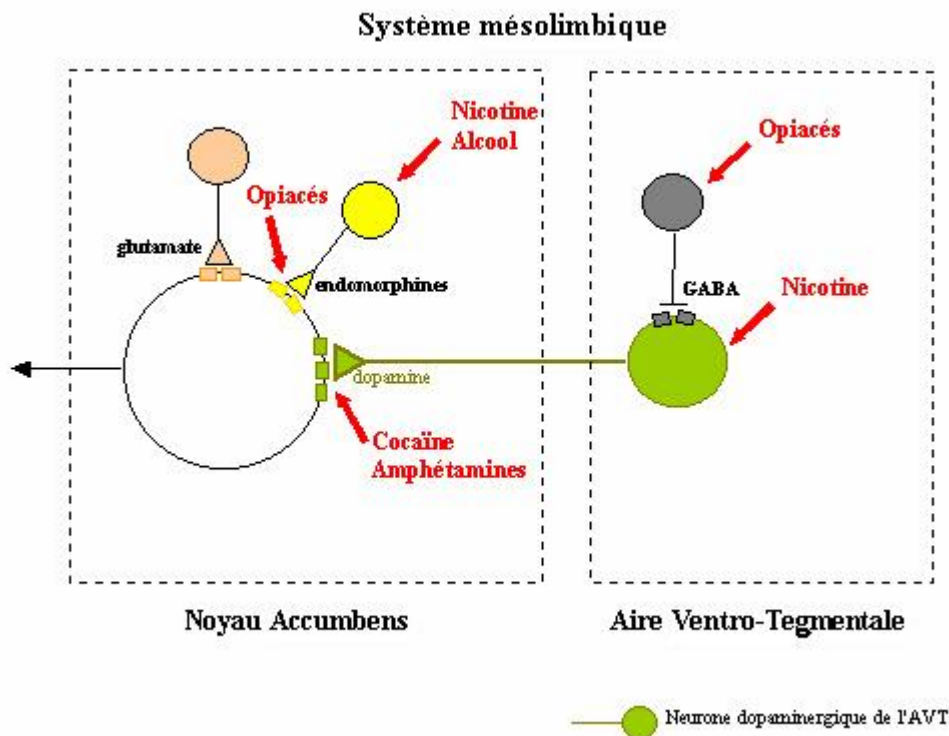


Schéma 4

➤ *Définition d'agoniste*

Un agoniste est une molécule interagissant avec un récepteur membranaire en activant celui-ci. L'agoniste mime en général le message se liant habituellement avec le récepteur en question. Il peut être plus ou moins sélectif pour un type de récepteur. On distingue ainsi les agonistes partiels, qui activent un récepteur qui ne produit qu'une réponse physiologique partielle, des agonistes totaux. Les récepteurs peuvent être activés ou bien inactivés par des

substances endogènes (substances produites par le corps humain) ou exogènes (substances de synthèses), ce qui a comme effet de stimuler ou d'inhiber la cellule.

➤ *Les récepteurs nicotiques I*

Les récepteurs nicotiques sont des récepteurs ioniques perméables aux ions sodium, sensibles à l'acétylcholine (**Schéma 5**).

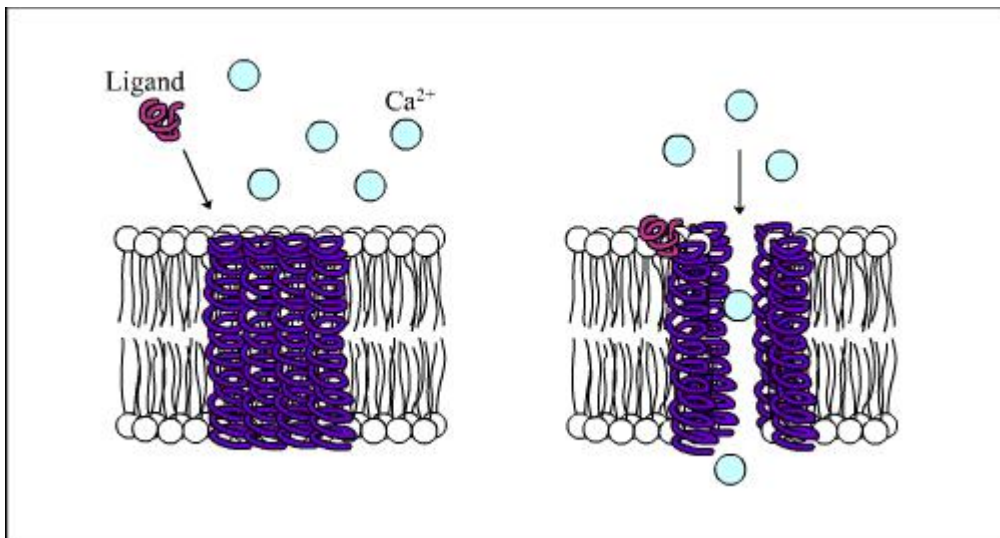


Schéma 5

Ils tiennent leur nom de leur agoniste, la nicotine. Ils sont constitués de 5 sous-unités $\alpha 2\beta\gamma\delta$ formant un tunnel, ou canal, permettant le passage des ions sodium, potassium ou calcium. La fixation de l'acétylcholine entraîne un changement conformationnel de ce complexe protéique qui permet l'entrée d'ions chargés positivement.¹¹

Cette entrée de cations entraînera une dépolarisation, donc une excitation de la cellule conduisant ainsi à une contraction musculaire.¹² Ce sont des canaux cationiques non sélectifs. A titre d'exemple, le curare bloque l'activité de ces récepteurs ce qui peut entraîner une paralysie.

¹¹ G.J. Siegel, B.W. Agranoff, S.K. Fisher, R.W. Albers, M.D. Uhler, *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sixth Edition*. GABA Receptor Physiology and Pharmacology. American Society for Neurochemistry. Lippincott Williams and Wilkins, **1999**.

¹² V. Itier, D. Bertrand, Neuronal nicotinic receptors: from protein structure to function. Edited by Andreas Engel and Giorgio Semenza. *FEBS Letters*, 504(3), 118-125, **2001**.

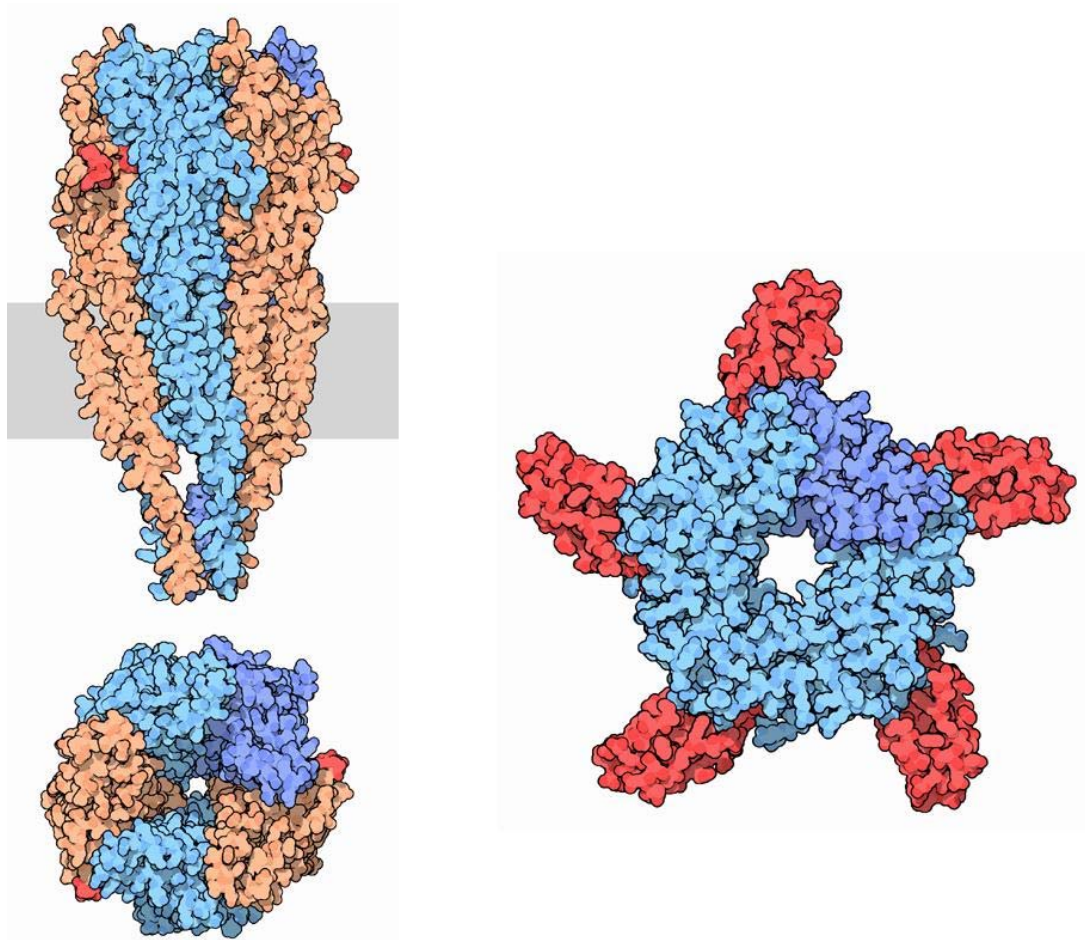


Schéma 6

Sur le schéma ci-dessus (**Schéma 6**), l'image de gauche représente un récepteur acétylcholinergique d'anguille électrique¹³. Il est constitué de 5 sous-unités dont 2 sont reliées à acétylcholine ; le récepteur peut donc s'ouvrir afin de laisser pénétrer les ions. A l'inverse, l'image de droite montre une protéine semblable aux récepteurs acétylcholinergiques qui est bloquée par une neurotoxine,¹⁴ comme le curare et la nicotine

Les stimulations nicotiques répétées chez les fumeurs augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Cependant, le fumeur chronique maintient, entre chaque cigarette, une concentration de nicotine suffisante pour désactiver les récepteurs et pour ralentir leur renouvellement. D'où la tolérance et la réduction du plaisir ressenti.

¹³ N. Unwin, Refined Structure of the Nicotinic Acetylcholine Receptor at 4Å Resolution, *J. Mol. Biol.* v346 pp.967, **2005**.

¹⁴ Y. Bourne, T.T. Talley, S.B. Hansen, P. Taylor, P. Marchot, Crystal structure of a Cbtx-AChBP complex reveals essential interactions between snake alpha-neurotoxins and nicotinic receptors, *Embo. J.*, v24 pp.1512-1522, **2005**.

Après une brève période d'abstinence (une nuit de sommeil par exemple) la concentration basale de nicotine redescend et permet à une partie des récepteurs de retrouver leur sensibilité. Le retour de tous ces récepteurs à un état fonctionnel hausse la neurotransmission cholinergique à un niveau anormal affectant l'ensemble des voies cholinergiques du cerveau. Le fumeur éprouve alors de l'agitation et de l'inconfort qui le conduit à fumer une nouvelle cigarette.

Une autre substance encore mal identifiée de la fumée du tabac inhibe la monoamine oxydase B (MAO B, **Schéma 7**), une enzyme chargée de dégrader la dopamine recapturée,¹⁵ d'où une concentration plus élevée de dopamine contribuant aussi à la dépendance du fumeur.

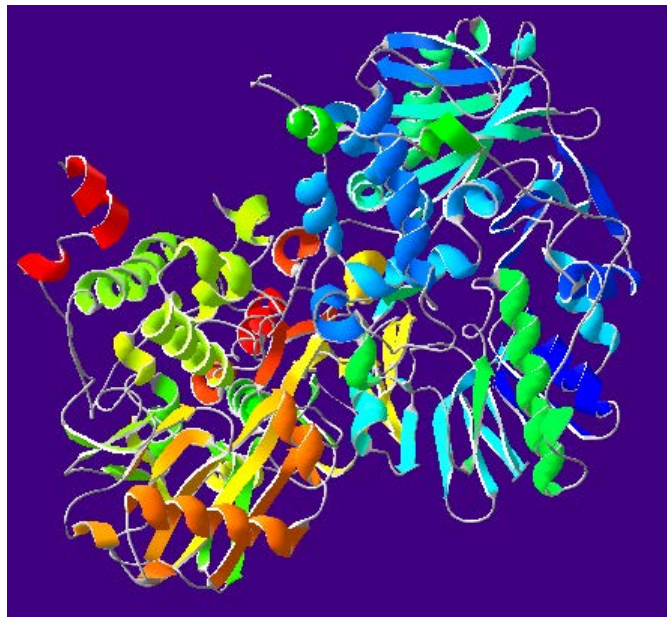


Schéma 7

Ainsi, dans les conditions normales physiologiques (**Schéma 8**), après ouverture du canal sodique par liaison de l'acétylcholine, le récepteur passe par un état désensibilisé avant de revenir au stade de repos ou d'être renouvelé.

¹⁵ P. Yu, A. Boulton, **1987**. "Irreversible inhibition of monoamine oxidase by some components of cigarette smoke". *Life Sci.*, 41 (6): 675-82.

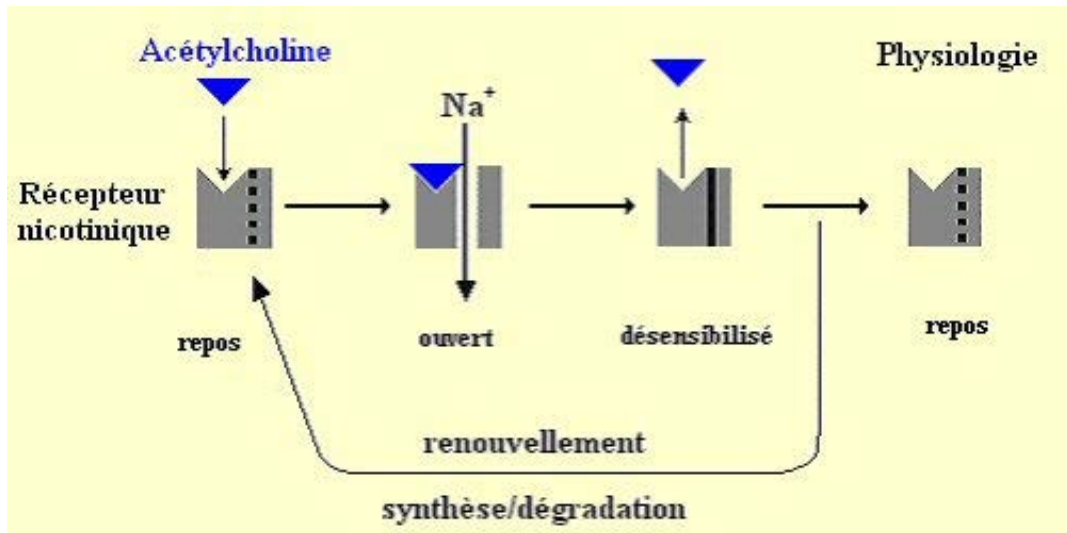


Schéma 8

Dans les conditions tabagiques (Schéma 9), la nicotine remplace l'acétylcholine et surstimule le récepteur nicotinique. Ceci conduisant à une inactivation du récepteur à long terme.

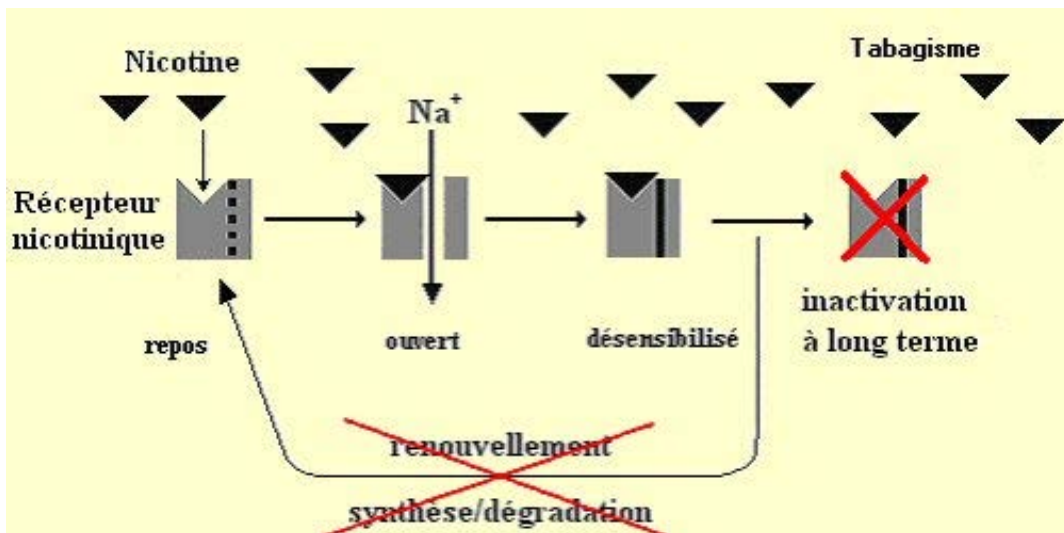


Schéma 9

1.4. Métabolisme des carcinogènes chimiques

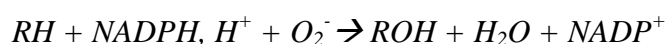
Dans la cigarette, près de 19 composés chimiques carcinogènes sont actuellement référencés. Les plus dangereux sont :

- Les benzopyrènes, qui sont hautement cancérigènes et mutagènes. Ces produits se forment lors de la combustion incomplète de la matière organique
- Les nitrosamines qui sont des produits cancérigènes contenus dans la fumée de cigarette, mais pas dans les feuilles de tabac.

Les carcinogènes chimiques ne sont pas actifs par eux-mêmes. Les réactions métaboliques qui conduisent à la formation d'un métabolite génotoxique sont paradoxalement des réactions de détoxification. Ce processus de détoxification se déroule en 2 phases, une première de dégradation des toxines et une seconde d'élimination. On distingue ainsi 2 types d'enzymes qui interviennent dans la catalyse des différentes réactions constituant ce processus : les enzymes de phase I et celles de phase II.

➤ *Enzymes de phase I*

Les enzymes de la phase I de détoxification catalysent la modification des groupements fonctionnels. Les monooxygénases des enzymes microsomiales du cytochrome P-450 introduisent un atome d'oxygène sur le substrat biologique selon la formule :



Les principales réactions de la phase I produites par ces monooxygénases du cytochrome P-450 sont les oxydations, les époxydations (époxyde du chlorure de vinyle par exemple), les N-déalkylations, les déshydrogénations et les α -hydroxylations des nitrosamines.

D'autres monooxygénases ont été décrites dans les fractions microsomiales, notamment les enzymes à flavine. D'autres enzymes sont impliquées : les peroxydases (notamment celles des prostaglandines) et les réductases.

➤ *Enzymes de phase II*

Les réactions de conjugaison permettent le transport des différentes molécules peu solubles, par transferts de groupements variés (comme le groupement acétyle) de produits hydrophiles endogènes (tel que l'acide glucuronique, le glutathion). On aboutit à une molécule

hydrosoluble pouvant être éliminée dans les urines ou la bile. Cependant, ces mécanismes aboutissent aussi à la formation de produits génotoxiques absorbables par les cellules cibles.

Parmi les enzymes, citons l'époxyde hydrolase, la glutathion S transférase, sulfotransférase, UDP-glucuronyl-transférase, méthyl-transférase, sulfotransférase, acétylase.

Les activités enzymatiques de la phase II varient suivant les tissus et les individus, expliquant les sensibilités variables rencontrées en clinique. La capacité d'acétylation est variable chez l'homme : on distingue des acétylateurs rapides (risque plus élevé de développer un cancer rectocolique) et des acétylateurs lents.

1.5. Les adduits

Plusieurs types d'adduits ont été décrits. Parmi ceux-ci on distingue les adduits alkylants, qui ajoutent un radical méthyle ou éthyle sur un atome d'azote ou d'oxygène de l'une des 4 bases de l'ADN, sur le désoxyribose ou sur le radical phosphate. L'azote N7 de la guanine est le site privilégié de l'alkylation, mais c'est la liaison avec l'oxygène O6 qui est la plus importante pour la mutagénèse ou la cancérogénèse (**Schéma 10**), car elle est impliquée dans l'appariement des bases (erreurs de transcription).

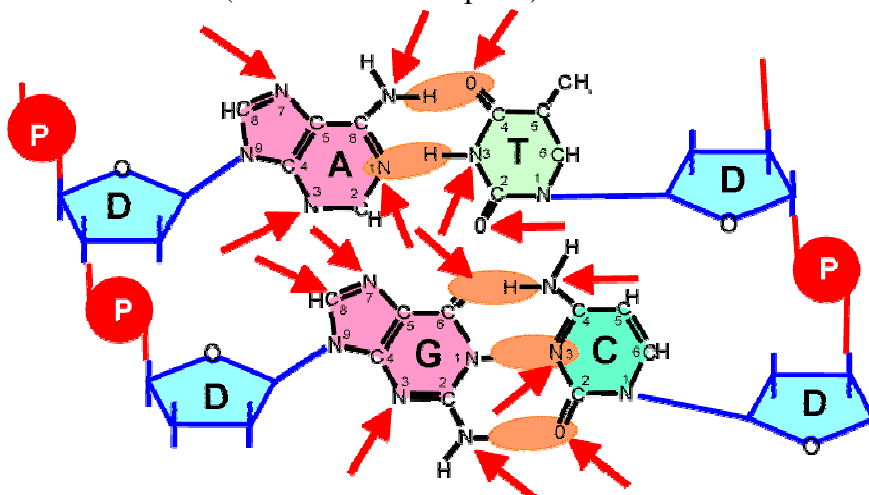


Schéma des principaux sites d'activation de l'ADN par les carcinogènes

Schéma 10

Les amines aromatiques (notamment le N-2-acétylamino-fluorène) ou le benzopyrène, après activation époxydique, se lient avec le carbone C8 des guanines. L'adduit, par sa masse,

ne peut se glisser dans l'hélice de l'ADN et entraîne une distorsion dans la structure hélicoïdale de l'ADN, perturbant gravement sa transcription.

D'autres types d'adduits ont été définis et étudiés : malgré leur diversité, il semble exister une homogénéité pour les adduits provoqués par le même type de structure chimique, permettant une reconnaissance du carcinogène.

Les méthodes récentes d'étude (par vecteurs nucléaires, mutagenèse ciblée, mutants, transfection -introduction d'un ADN étranger dans une cellule cultivée in vitro- de mutants, etc.) permettent de définir exactement la mutation induite par les adduits.

1.6. Les solutions actuelles pour arrêter de fumer

Il faut savoir qu'actuellement, les stratégies employées pour arrêter de fumer ont dans 90% des cas recours à des substituts nicotiques.¹⁶ Ces substituts peuvent se présenter sous différentes formes : gomme à mâcher, inhalateurs, spray nasal, patches. En termes de prescriptions médicamenteuses cela représente 1 billion de dollars.¹⁷ Sur le marché, c'est l'entreprise Pfizer qui est la plus présente, avec 35% des ventes principales avec leur produit Nicorette, vient ensuite GlaxoSmithKline avec 29%.

En 1997, le bupropion (**Schéma 11**) a été autorisé à être utilisé en tant que molécule aidant à la cessation du tabagisme.

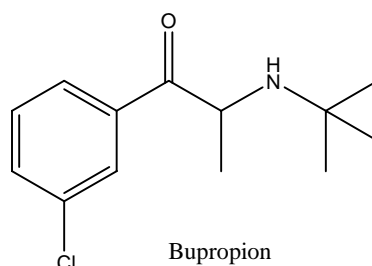


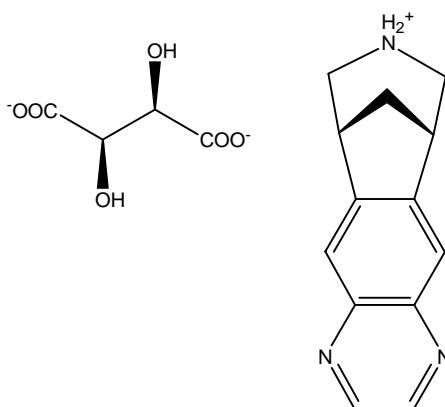
Schéma 11

¹⁶ J.E. Henningfield, R.V. Fant, A.R. Buchhalter, M.L. Stitzer, Pharmacotherapy for nicotine dependence, *CA Cancer J. Clin.*, 55, 281-299, **2005**.

¹⁷ IMS Health, IMS MIDAS Quantum, **2005**.

Cependant cette molécule n'est pas récente car elle a été synthétisée pour la première fois en 1966 par Burroughs Research et brevetée par Burroughs-Wellcome en 1974¹⁸ (qui deviendra plus tard Glaxo-Wellcome et finalement GlaxoSmithKline en 2000). Cette molécule fut classée à la base parmi les antidépresseurs en 1989, pour finalement devenir en 1997 une aide dans l'arrêt du tabac que l'on connaît sous le nom de Zyban. Il apparaît que son utilisation augmente les chances d'arrêter de fumer. C'est aussi le premier médicament aidant à l'arrêt du tabac qui ne contient pas de nicotine.

Plus récemment en 2006, est apparue la varénicline,¹⁹ produite par Pfizer (sous la forme de tartrate de varénicline, **Schéma 12**), sous le nom de Chantix aux Etats-Unis et Champix en Europe, qui bloque l'effet de la nicotine²⁰.



Tartrate de Varénicline

Schéma 12

En effet le tartrate de varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$. De plus la varénicline et le bupropion ne présentent pas d'effets désagréables lors d'une utilisation quotidienne, ni de phénomènes de dépendance.

Depuis peu de temps un projet est en cours de développement. Il s'agit du projet NicVAX, qui peut se définir comme un vaccin de la nicotine.²¹ Ce projet est développé par

¹⁸ (a) Patent, Wellcome, DE 2064934, 1970, *Chem.Abstr.*, 76, 33965, **1972**. (b) Patent, DE 2059618, *Chem.Abstr.*, 76, 3551k, **1972**.

¹⁹ FDA Labelling information [online], <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928lbl.pdf>, **2006**.

²⁰ J.W. Coe, P.R. Brooks, M.G. Vetelino, M.C. Wirtz, E.P. Arnold, J. Huang, S.B. Sands, T.I. Davis, L.A. Lebel, C.B. Fox, A. Shrikhande, J.H. Heym, E. Schaeffer, H. Rollema, Y. Lu, R.S. Mansbach, L.K. Chambers, C.C. Rovetti, D.W. Schulz, F.D.III Tingley, B.T. O'Neill, Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation, *J. Med. Chem.*, **48**, 3474-3477, **2005**.

²¹ B. Shine. [Nicotine Vaccine Moves Toward Clinical Trials](#). National Institute on Drug Abuse, **2000**.

Nabi Biopharmaceuticals²² avec l'aide de l'université de Houston-Clear Lake et de l'université du Minnesota. En fait, NicVAX consiste en un haptène 3'-aminométhyl nicotine, qui est conjugué à la protéine *Pseudomonas aeruginosa*.²³ Le vaccin est administré par injection dans le bras afin de déclencher une réponse immunitaire, créant des anticorps anti-nicotine. Ces anticorps se fixeraient aux molécules de nicotine, les rendant ainsi trop grosses pour pénétrer dans le cerveau, évitant donc à la nicotine d'affecter l'organisme. L'idée est de bloquer l'accès au cerveau à la nicotine, ce qui pourrait prévenir une rechute et donc une nouvelle dépendance au tabac.²⁴

A l'heure actuelle, ce projet est toujours en cours de développement et se trouve en Phase IIB au niveau des tests. Nabi ayant achevé sa campagne de recrutement de patients pour tester le vaccin fin 2006, les essais cliniques pourraient commencer en 2007.²⁵

2. Présentation du projet TOBAVAC

Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans le cadre d'un projet appelé TOBAVAC, qui a débuté au LNS (Laboratoire National de Santé du Luxembourg) dans le département Immunologie du Pr. Claude MULLER. Il s'agit de synthétiser des molécules (haptènes) qui permettraient de développer un vaccin contre le tabagisme.

Actuellement, le cancer du poumon est la cause principale des décès chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer aux États-Unis, avec plus de 160 000 décès en 1999.²⁶ Le risque d'un cancer diminue après l'arrêt du tabagisme. Cependant, cette diminution n'est

²² C.E. Header "[NicVAX \(Nabi Biopharmaceuticals\)](#)". *iDrugs* **6** (12): 1178-1181, **2003**.

²³ D.K. Hatsukami, S. Rennard, D. Jorenby, M. Fiore, J. Koopmeiners, A. de Vos, G. Horwith, P.R. Pentel "[Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers](#)". *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **78** (5): 456-467, **2005**.

²⁴ P. Maurer, G.T. Jennings, J. Willers, F. Rohner, Y. Lindman, K. Roubicek, W. A. Renner, P. Muller, M. F. Bachmann "[A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and Phase I safety and immunogenicity](#)". *European Journal of Immunology* **35** (7): 2031-2040, **2005**.

²⁵ T.E. Rathjen [Nabi Biopharmaceuticals Completes Enrollment in NicVAX Phase IIB 'Proof-of-Concept' Clinical Trial](#). Nabi Biopharmaceuticals, **2006**.

²⁶ S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P.A. Wingo *Cancer statistics, 1999*. *CA Cancer J Clin*, **1999**, *49*:8-31.

observable qu'au bout de 5 ans et ce risque n'atteindra jamais le niveau de celui d'un non fumeur.²⁷

Le schéma ci-dessous montre quelques uns des dérivés contenus dans la fumée de cigarette (**Schéma 13**).

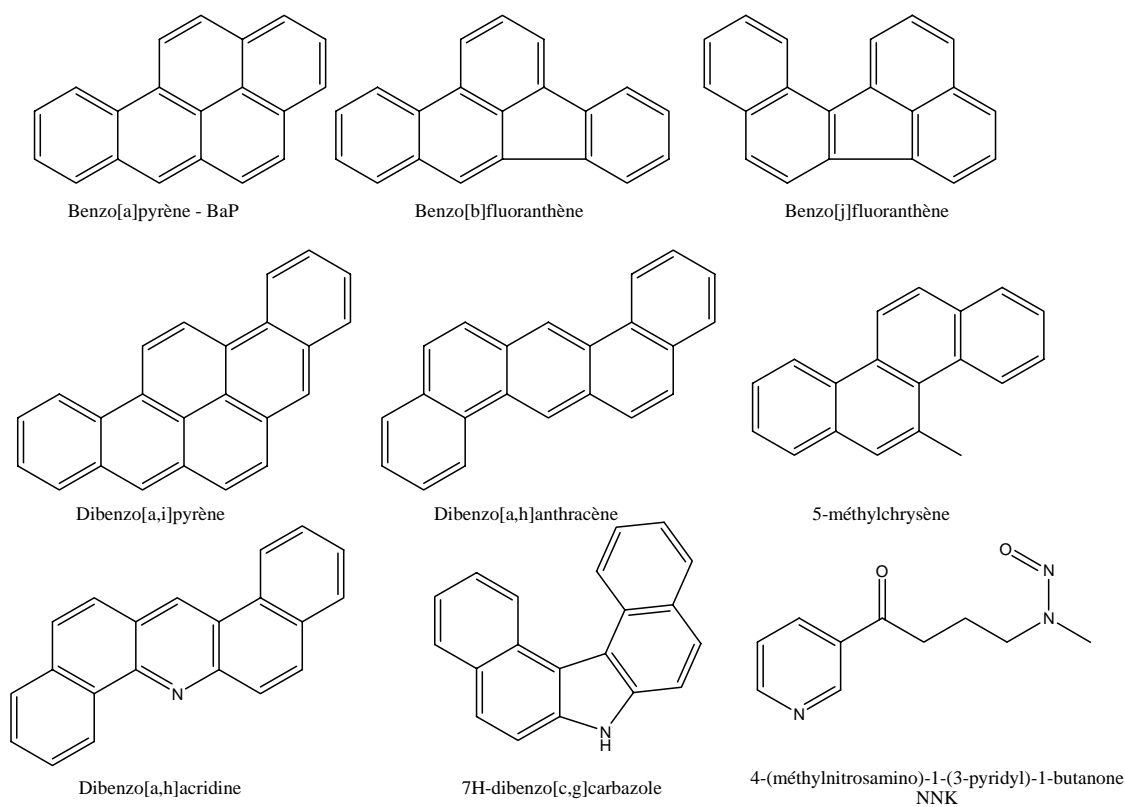


Schéma 13

Les dérivés issus de la nicotine après transformations lors du processus de combustion²⁸ conduisent à la formation de nitrosamines cétoniques et en particulier la 4-méthylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone (appelée NNK, **Schéma 14**).

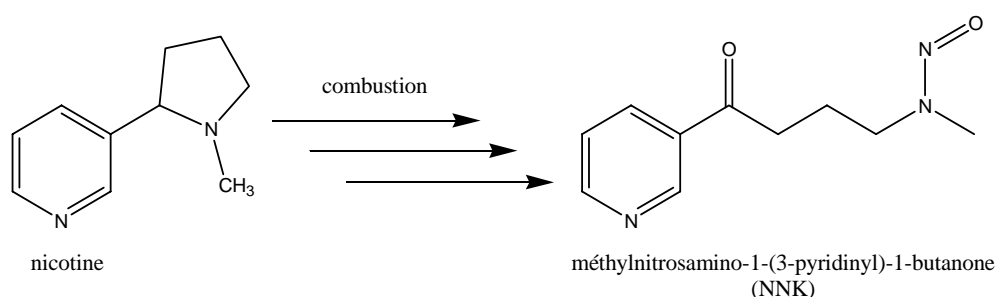


Schéma 14

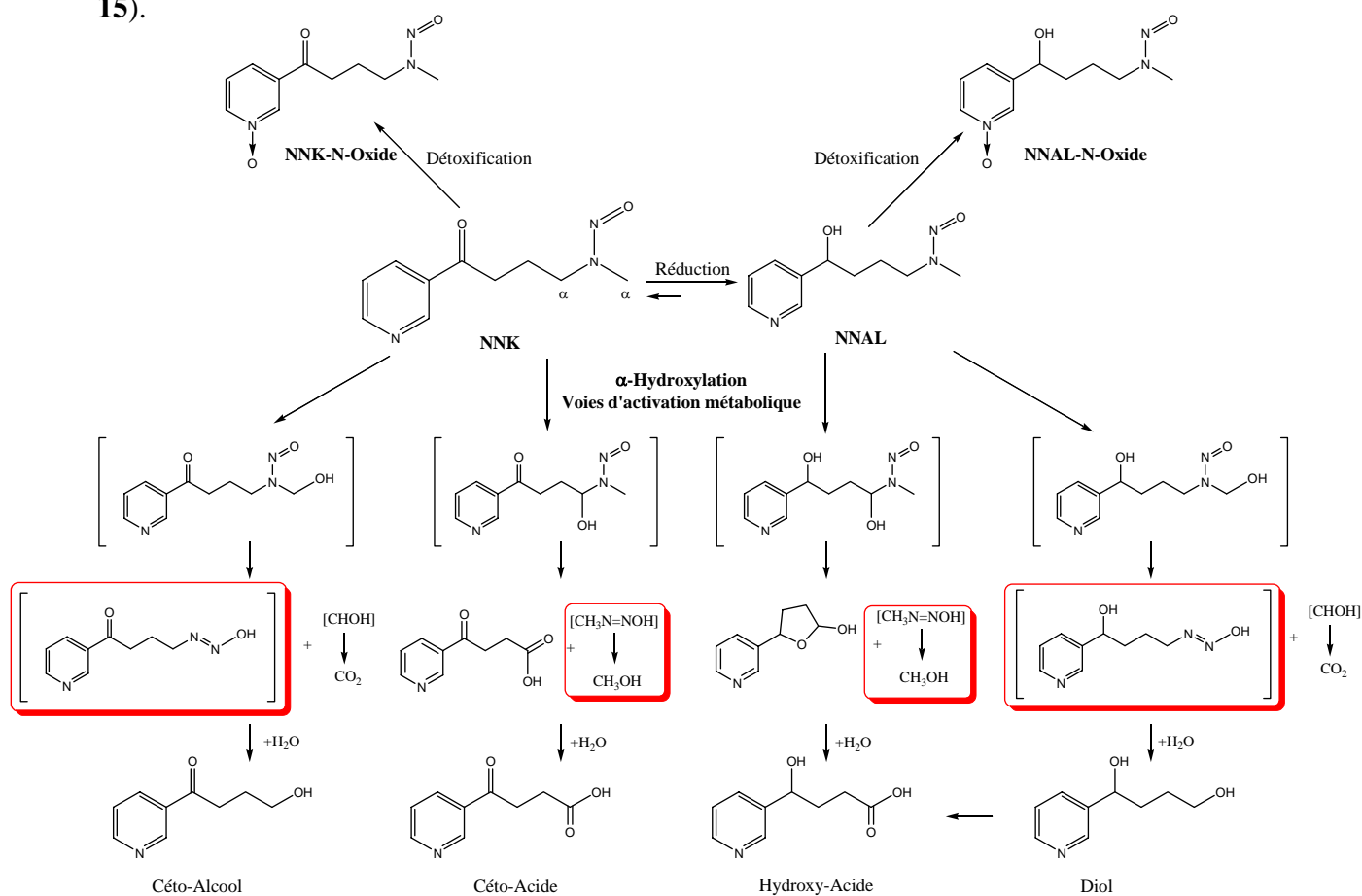
²⁷ W.J. Blot, J.F. Jr. Fraumeni *Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld. D, Fraumeni J Jr, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. New York (NY): Oxford University Press, 1996. p. 637–65.*

²⁸ S.S. Hecht, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, No. 14, July 21, 1999.

La NNK est un procancérogène et son activation par les enzymes du cytochrome P450 entraîne via des voies métaboliques,²⁹ la formation d'adduit avec l'ADN provoquant ainsi des mutations. De manière générale, la NNK peut être métabolisée³⁰ de 3 façons différentes qui sont :

- La réduction de la fonction carbonyle
- L' α hydroxylation et la N-oxydation du cycle pyridinique³¹

Le schéma ci-dessous reprend les différentes voies de métabolisation de la NNK (**Schéma 15**).



Encadré rouge : formation d'adduit avec l'ADN

Schéma 15

²⁹ P. Upadhayaya, S.G. Carmella, F.P. Guengerich, S.S. Hecht, *Carcinogenesis*, vol.21 no.6 pp.1233–1238, **2000**.

³⁰ G.B.J. Smith, A. Castonguay, P.J. Donnelly, K.R. Reid, D. Petsikas, T.E. Massey, *Carcinogenesis*, vol.20 no.9 pp.1809–1818, **1999**.

³¹ J. Lamoureux, A. Castonguay, *Carcinogenesis*, vol.18 no.10 pp.1979–1984, **1997**.

3. Objectifs du projet

Les haptènes que nous nous proposons de synthétiser auront pour but de générer des anticorps possédant des affinités et des spécificités pour les immunogènes du type NNK et devront répondre aux mêmes exigences structurales et électroniques que les molécules de base. Ces haptènes se caractériseront donc par :

- La présence d'un noyau pyridinique
- Une fonction cétonique en position 1 sur la chaîne butyle
- Une nitrosamine sur la chaîne butyle en position 4

Aussi, afin d'amener les haptènes au niveau des sites désirés pour la réaction immunitaire, la vectorisation devient nécessaire (transport par la protéine). Pour cela, nous avons choisi plusieurs sites possibles de vectorisation, en maintenant la structure de base décrite précédemment. Idéalement, la vectorisation peut être obtenue par une chaîne carbonée aliphatique attachée soit à l'azote terminal en remplacement du groupement méthyle, soit sur le noyau pyridinique (**Schéma 16**).

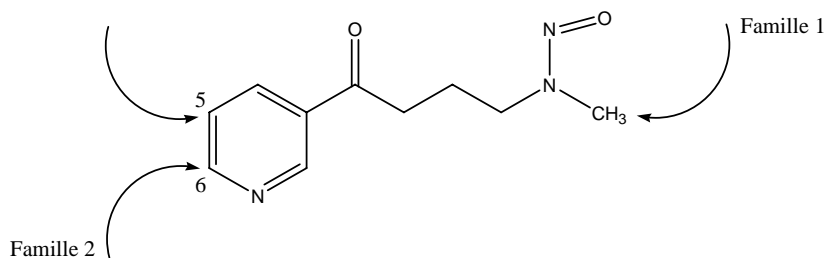


Schéma 16

Ainsi, nous envisagerons tout d'abord la synthèse de molécules dérivées de NNK où le bras espaceur est porté par l'azote terminal (première famille) et dans un second temps nous envisagerons la synthèse de molécules où le bras espaceur est porté cette fois-ci par le cycle pyridinique en position 6 (seconde famille, cf. **schéma 16**).

3.1. Stratégie de synthèse des molécules de la première famille

Comme nous l'avons énoncé préalablement, notre travail a comme objectif la synthèse de dérivés de la NNK, sur lesquels un bras espaceur (ou linker) est greffé sur le groupement méthyle de la nitrosamine. Afin d'accéder à ces molécules, nous avons envisagé la stratégie de synthèse suivante (**Schéma 17**).

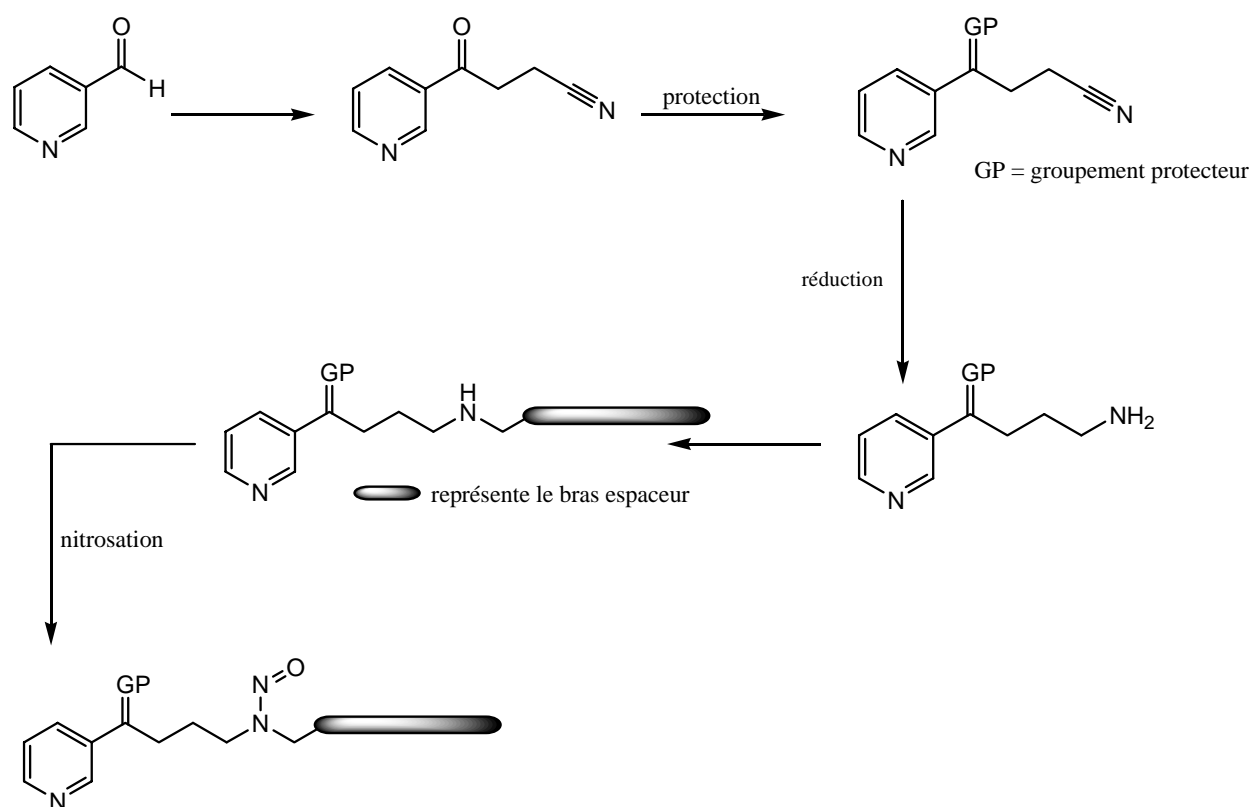


Schéma 17

Dans cette famille de molécules, nous nous attacherons aussi à étudier la taille et la nature du bras espaceur, par exemple en changeant la fonction terminale (amine ou acide carboxylique) et la nature de la chaîne en passant par exemple d'une chaîne carbonée aliphatique à une chaîne éthoxylée ou polyéthoxylée.

3.2. Stratégie de synthèse des molécules de la seconde famille

Dans le cas présent le bras espaceur n'est plus porté par la chaîne latérale de la pyridine, mais directement par le cycle pyridinique en position 2. Ainsi, nous avons imaginé une méthode de synthèse qui utilise des molécules du type pyridines 2,5-disubstituées (**Schéma 18**).

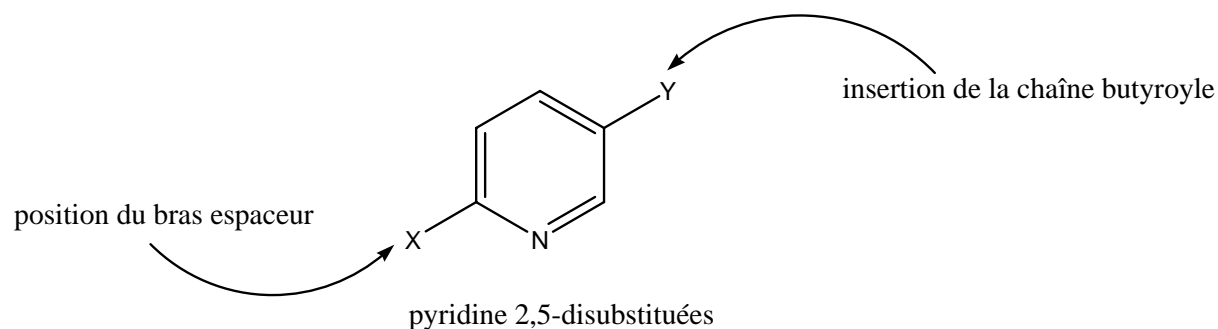


Schéma 18

Ainsi, en jouant sur la nature des substituants occupant les positions 2 et 5 il est possible d'introduire sélectivement le bras espaceur dans un premier temps, puis la chaîne butyroyle ou bien de réaliser l'opération dans l'ordre inverse, à savoir greffer d'abord la chaîne latérale de la NNK en position 5 puis de finir par l'appariement du bras espaceur sur la position 2 (**Schéma 19**).

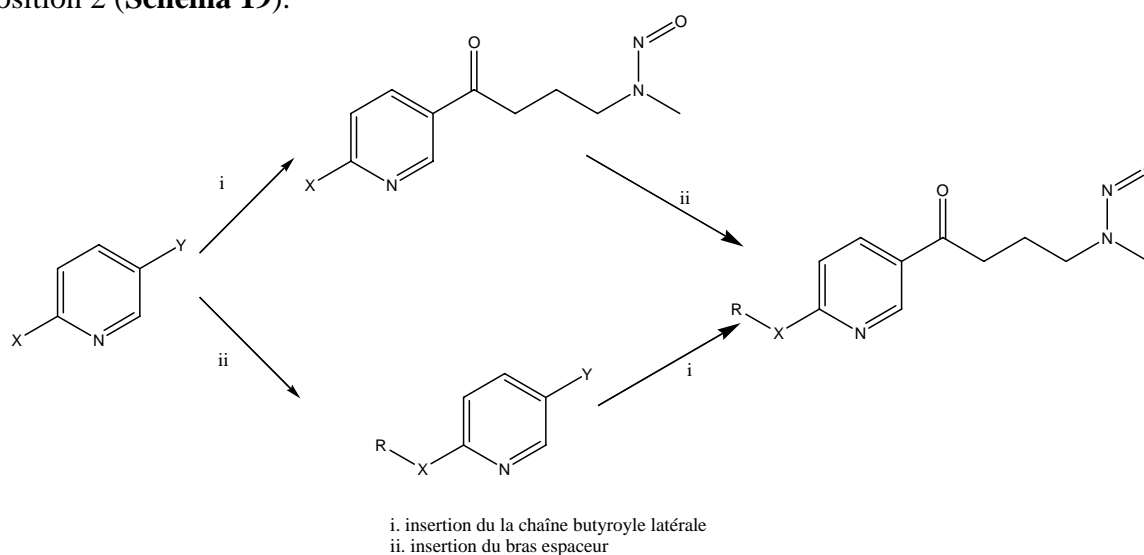


Schéma 19

En premier lieu, il nous faudra synthétiser les pyridines 2,5-disubstituées.

Nous nous attacherons au cours de ce travail à synthétiser des dérivés de la NNK qui par la suite pourront être couplés à des protéines en vue d'envisager des réactions immunitaires (ces travaux étant menés au Laboratoire National de Santé du Luxembourg).

Nous étudierons successivement au cours de ce mémoire :

- La synthèse de dérivés de la NNK où le bras espaceur est porté par l'azote terminal*
- La modification du bras espaceur (nature de la fonction terminale) et de la chaîne (carbonée ou éthoxylée)*
- La synthèse de pyridines 2,5-disubstituées*
- La fonctionnalisation des différentes positions*

Chapitre 2

Synthèse des 4-[1-(ω -aminopropyl)-2-oxohydrazino]- 1-(3-pyridinyl)-1-butanones

~ Partie théorique 2 ~

1. Synthèse des dérivés de NNK alkylés sur la fonction nitrosamine

1.1. Stratégie de synthèse

Pour synthétiser la molécule cible (**Schéma 20**), nous envisageons une synthèse de type convergente.

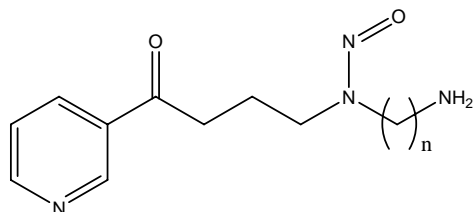


Schéma 20

Dans un premier temps nous allons nous attacher à la synthèse d'un motif proche de celui de la NNK, puis dans un second temps nous réaliserons la synthèse des bras espaceurs. Une fois ces deux parties de la molécule disponibles, nous pourrons les "coupler" et ainsi obtenir le squelette de notre molécule cible. Il nous restera encore quelques réactions à effectuer avant d'obtenir la molécule finale (**Schéma 21**).

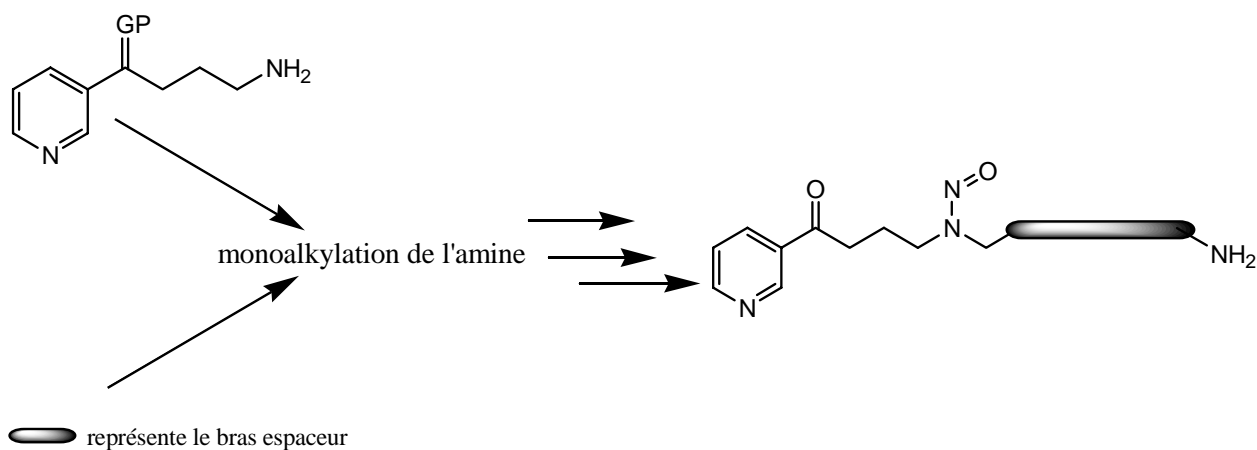


Schéma 21

2. Synthèse de l'intermédiaire 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine

Pour synthétiser cet intermédiaire, nous avons décidé de partir de la pyridine-3-carboxaldéhyde. En effet, à partir de cette molécule, il nous serait possible d'insérer la chaîne carbonée portant la fonction nitrile -intermédiaire 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile-précurseur de la fonction amine (**Schéma 22**).

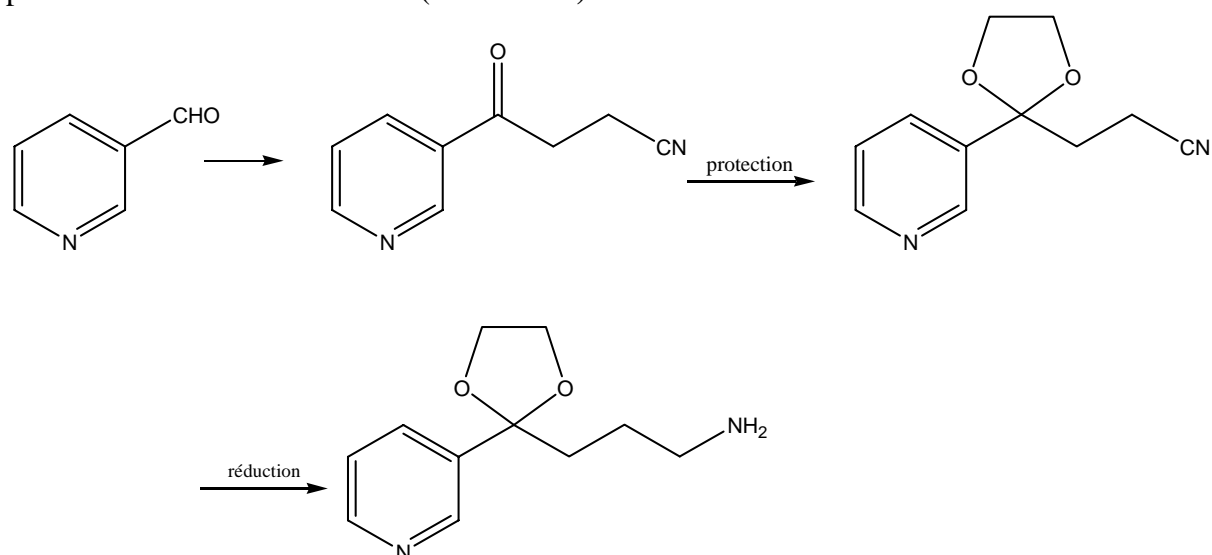


Schéma 22

Il faudra aussi prendre en compte la protection de la fonction cétone sous la forme d'un acétal, cette dernière étant sensible à la réduction.

2.1. Synthèse du 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile

Pour synthétiser ce produit, nous avons réalisé une réaction de Stetter.^{32,33} Il s'agit de la condensation entre la 3-pyridinecarboxaldéhyde commerciale et l'acrylonitrile (**Schéma 23**). Cette réaction est effectuée dans du DMF sec en présence de cyanure de potassium ou de sodium.

³² (a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Organic Reactions*, 40, 4, 407. (b) H. Stetter, H. Kuhlmann, G. Lorenz, *Org. Synth.*, **1980**, 59, 53, Coll. Vol. VI, 866, **1988**.

³³ H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, Vol. 15, No 11, 639-712.

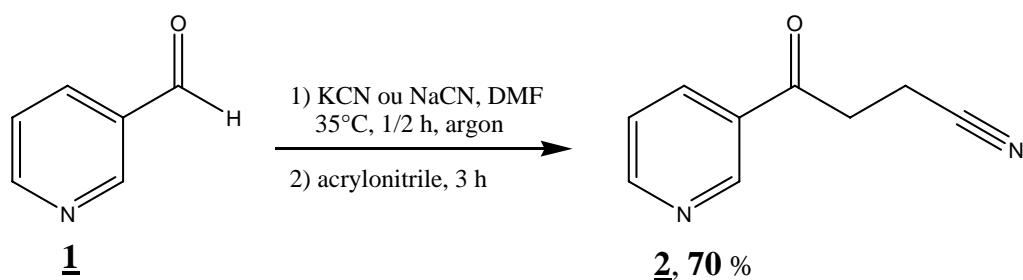


Schéma 23

Le mécanisme de la réaction de Stetter est semblable à une addition condensation benzoïne³⁴ et nous obtenons le produit **2** (Schéma 24) avec un rendement de 70%.

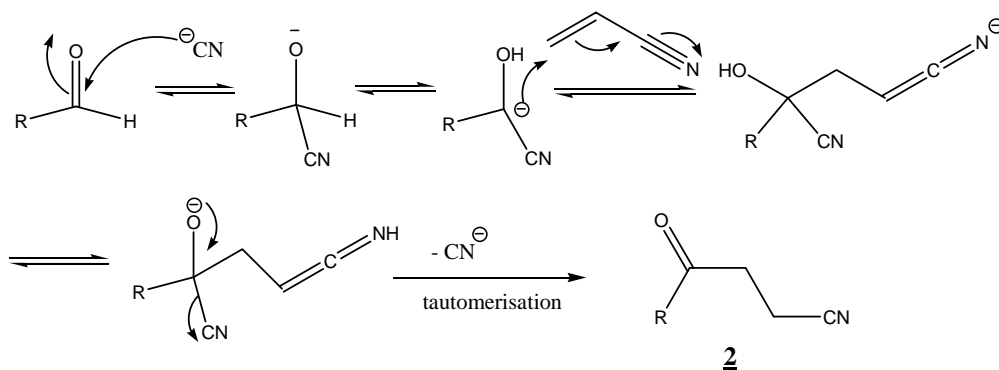


Schéma 24

Le groupement nitrile présent est le précurseur de la fonction amine primaire nécessaire à l'obtention de l'intermédiaire réactionnel 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propanenitrile.

2.2. Synthèse du 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propanenitrile

Le 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile **2** obtenu précédemment va être protégé au niveau de sa fonction cétone. En effet, l'étape suivante est une réduction de la fonction nitrile en amine et si la fonction cétone n'est pas protégée, nous aurons aussi réduction de celle-ci en

³⁴ (a) X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 2638-2640. (b) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1743-1745. (c) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1463-1467. (d) R. Adams, C. S. Marvel, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, p.94 (**1941**), Vol. 1, p.33 (**1921**). (e) A. Lapworth, *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **1904**, 85, 1206 - 1214.

alcool, voir en $-CH_2-$. Afin d'éviter cela, la fonction cétone sera protégée sous forme d'acétal³⁵ (**Schéma 25**) par réaction du composé **2** avec de l'éthylène glycol en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) et de toluène comme solvant.

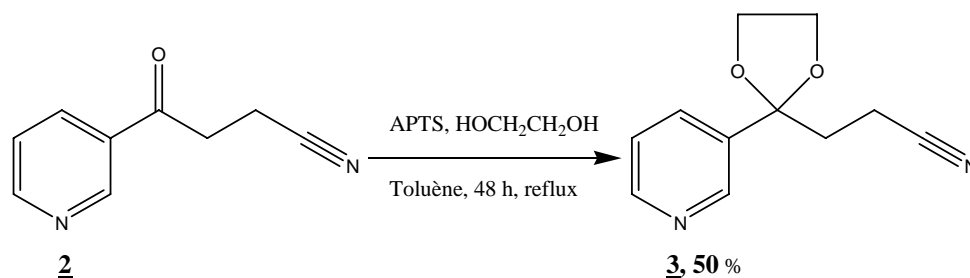
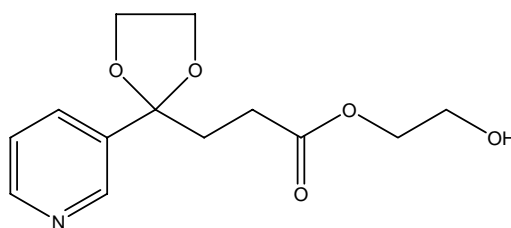


Schéma 25

Après un reflux de 48 heures nous obtenons le produit **3** avec un rendement moyen de 50%.

Il est à noter que, dans cette réaction, on observe aussi la formation d'un ester **3'** provenant de l'alkoolyse du nitrile (**Schéma 26**) compte tenu du large excès d'éthylène glycol employé.



3'
Schéma 26

2.3. Synthèse de la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine

La fonction cétone étant protégée, nous pouvons réduire la fonction nitrile en amine, en utilisant du nickel de Raney³⁵ sous pression d'hydrogène (**Schéma 27**).

³⁵ R. Soyka, A. Heckel, J. Nickl, W. Eisert, T. H. Müller, H. Weisenberger, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 26-39.

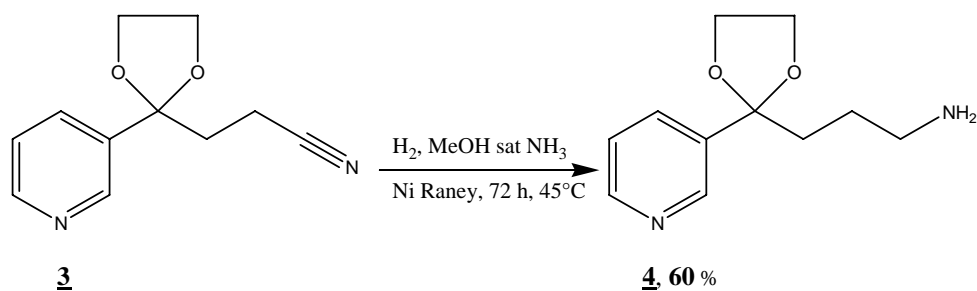


Schéma 27

Cette réaction se déroule sous pression en utilisant une bombe de Paar. Après 72 heures de réaction à 45°C et sous une pression de 20 bars, on obtient la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine **4** avec un rendement de 60%.

Nous avons donc pu synthétiser la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine **4** avec un rendement global de 21%. L'étape suivante consiste en la synthèse des bras espaceurs.

3. Synthèse des bras espaceurs

Pour synthétiser ces bras espaceurs nous avons choisi des aminoalcools disponibles commercialement allant de "n = 2" pour le 2-aminoéthanol à "n = 6" pour le 6-aminohexan-1-ol (Schéma 28).

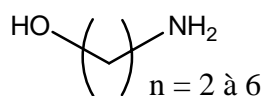


Schéma 28

Pour envisager l'alkylation de l'amine du composé **4** par les différents bras espaceurs, il nous faut envisager les modifications suivantes (Schéma 29). Tout d'abord la protection de la fonction amine du bras espaceur par le Boc, puis la substitution nucléophile du groupement hydroxyle par un iode³⁶.

³⁶ P.J. Garegg, B. Samuelsson, *J.C.S. Perkin Trans I*, **1980**, 2866-2869.

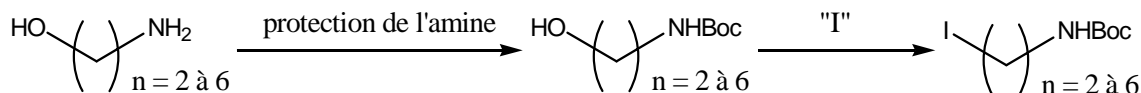


Schéma 29

3.1. Synthèse des tert-butyl ω-hydroxyalkylcarbammates

Pour protéger l'amine de l'aminoalcool nous effectuons la réaction dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine et de (Boc)₂O (Schéma 30).

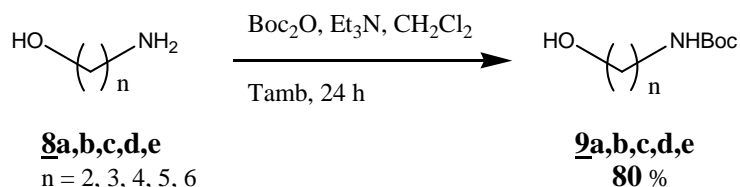


Schéma 30

Après 24 heures de réaction à température ambiante nous obtenons les analogues N-Boc protégés avec des rendements de l'ordre de 80%.

3.2. Synthèse des tert-butyl ω-iodoalkylcarbammates

Dans cette étape, il s'agit de substituer la fonction hydroxyle des composés **9** par un iode (Schéma 31). Cette réaction est effectuée dans du dichlorométhane en présence de triphénylphosphine et d'imidazole, puis l'iode est ajouté par portions. Ainsi, on obtient les analogues iodés avec des rendements de l'ordre de 60%.

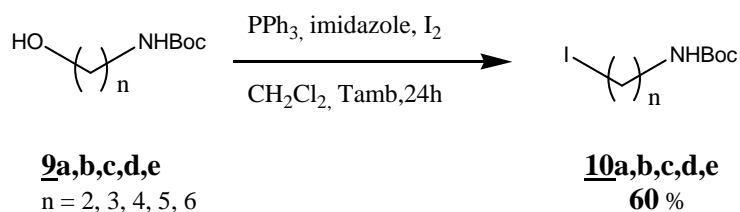


Schéma 31

Le mécanisme de cette réaction s'explique de la manière suivante (**Schéma 32**)

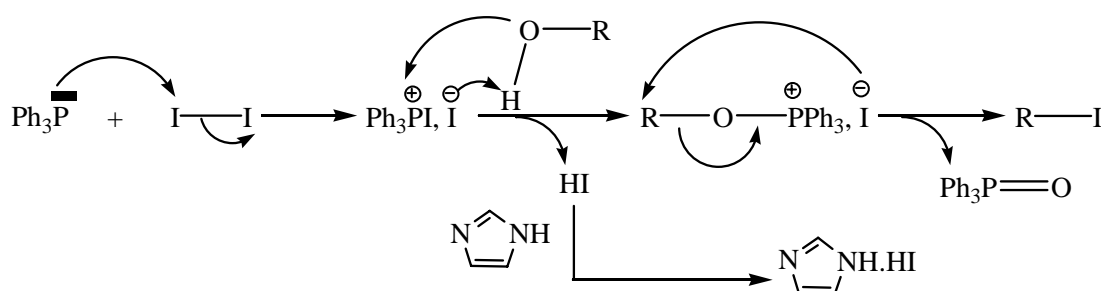


Schéma 32

Grâce au doublet libre présent sur l'atome de phosphore, les phosphines sont des composés très nucléophiles aptes à donner facilement des électrons. Ainsi, dans le cas de l'halogénéation des alcools (**Schéma 32**) phosphore va réagir avec un halogène pour former une nouvelle espèce phosphorée très réactive vis-à-vis des nucléophiles tels que les alcools.

4. Synthèse des dérivés 4-[1-(ω -aminoalkyl)-2-oxo hydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones

4.1. Synthèse des dérivés tert-butyl ω -({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)alkylcarbamates

Les deux parties de la molécule {la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine composé **4** et les bras espaceurs} étant synthétisées, il nous a fallu trouver le moyen de les "coupler". La méthode retenue est une méthode de *N*-alkylation, utilisant le carbonate de césium^{37,38} comme base (**Schéma 33**).

³⁷ R.N. Salvatore, A.S. Nagle, K.W. Jung, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 674-683.

³⁸ R.N. Salvatore, A.S. Nagle, S.E. Schmidt, K.W. Jung, *Org. Lett.*, **1999**, Vol. 1, No 12, 1893-1896.

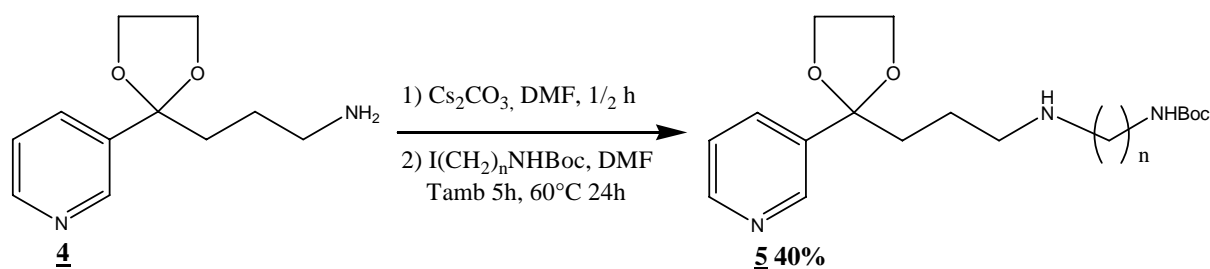


Schéma 33

On obtient ainsi le produit de monoalkylation de l'amine avec un rendement de l'ordre de 40% quel que soit le bras espaceur attaché.

➤ *Mécanisme de la mono N-alkylation*

L'utilisation de la base a un rôle très important ici. En effet, une base telle que le carbonate de potassium nous conduirait à des produits polyalkylés, les amines se comportant comme des nucléophiles avec les halogénures d'alkyle (Schéma 34).

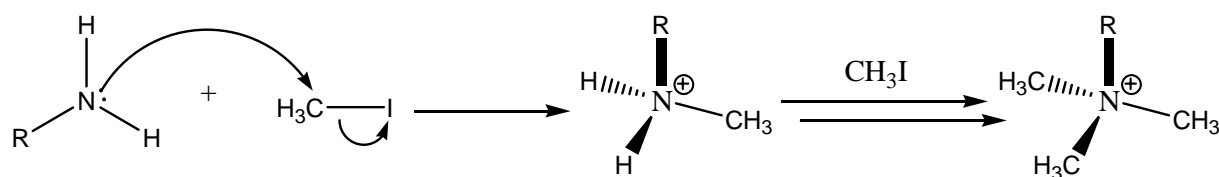


Schéma 34

En effet, le césium se complexe à l'atome d'azote de l'amine primaire (Schéma 35), par des interactions du type acide mou - base molle. De plus l'utilisation du solvant est importante puisqu'il doit être polaire et aprotique comme le DMF ; dans ce cas, l'ion césium est faiblement coordonné au carbonate.

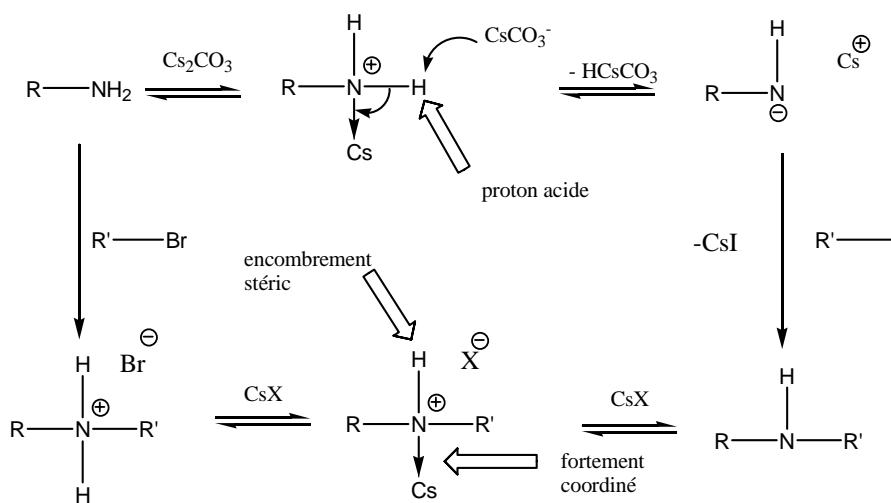
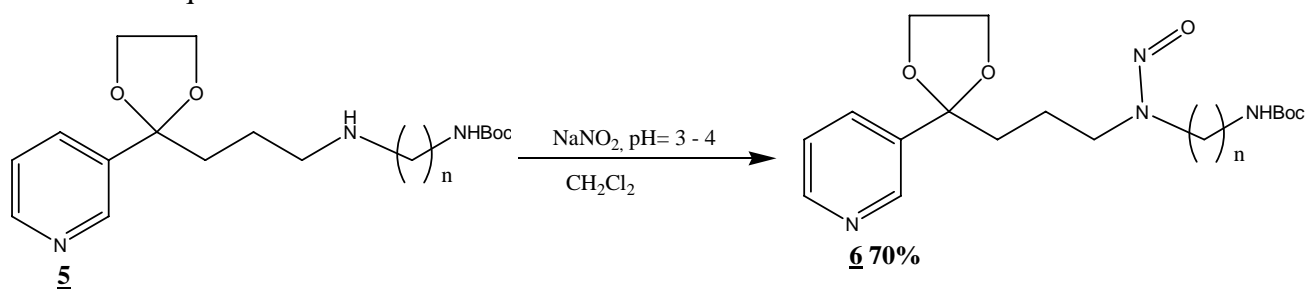


Schéma 35

Aussi les protons de l'amine complexés par le césium sont suffisamment acides pour être déprotonés par le carbonate, conduisant ainsi à la formation d'un amidure de césium. Par la suite, cet amidure réagit rapidement avec le dérivé iodé, pour donner l'amine secondaire, qui se complexe plus fortement à l'ion césium que l'amine primaire correspondante. Il se forme ainsi un sel quaternaire très encombré, rendant le proton restant sur l'amine nettement moins accessible et stoppant donc l'alkylation de l'amine secondaire.

4.2. Synthèse des analogues nitrosés

Pour cette réaction nous opérons dans un milieu biphasique (dichlorométhane, eau, **Schéma 34**). L'amine à nitroser est mise en solution dans le dichlorométhane, puis une solution aqueuse froide de nitrite de sodium est additionnée.



Le pH doit être légèrement acide pour former de l'acide nitreux, qui génère ainsi l'ion nitrosonium (**Schéma 37**), formant ainsi la nitrosamine.³⁹

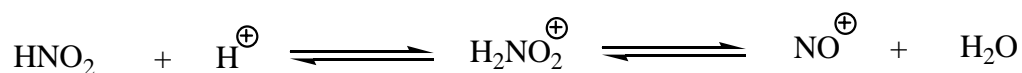


Schéma 37

On obtient ainsi les analogues nitrosés **6** avec des rendements de l'ordre de 70%

³⁹ T. Pathak, N.F. Thomas, M. Akhtar, D. Gani, *Tetrahedron*, **1990**, Vol. 46, No. 5, 1733-1745.

➤ Mécanisme de nitrosation

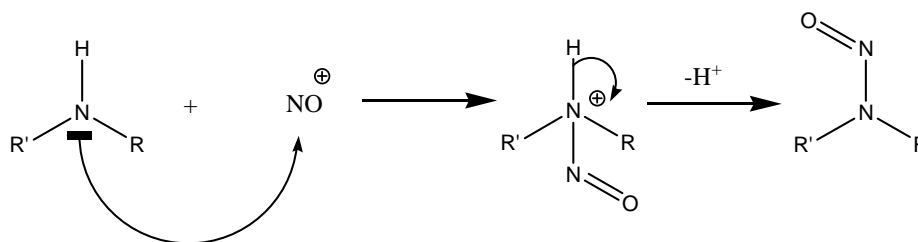


Schéma 38

Le doublet libre de l'amine secondaire attaque l'ion nitronium formé dans le milieu, puis avec élimination du proton de l'amine, on obtient un composé neutre N-nitrosé (Schéma 38).

4.3. Synthèse des dérivés 4-[1-(ω -aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones

Dans cette étape, il nous faut déprotéger les fonctions cétone et amide présentes sous la forme d'acétal et de carbamate. Diverses méthodes existent comme celle utilisant le CAN,⁴⁰ mais en réalisant la déprotection en milieu acide (comme l'acide chlorhydrique), nous pouvons réaliser la double déprotection (Schéma 39).

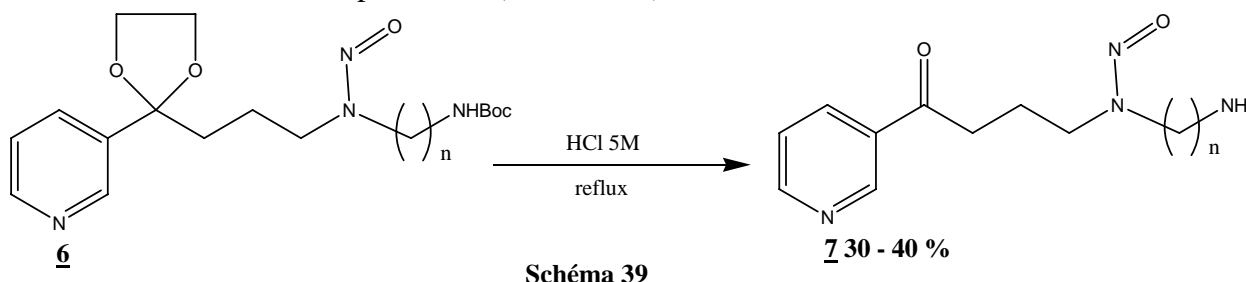


Schéma 39

Ainsi on obtient les produits attendus avec des rendements de 30% en moyenne. Par la suite les produits sont stockés sous la forme de chlorhydrate de pyridine en attendant leur utilisation ultérieure.

⁴⁰ J.R. Hwu, M.L. Jain, S. Tsay, G.H. Hakimelahi, *Tet. Lett.*, **1996**, Vol. 37, No. 12, 2035-2038.

Conclusion

*Nous avons synthétisé l'intermédiaire réactionnel **4** {la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine} avec un rendement global de 21%. Nous avons aussi synthétisé les bras espaceurs nécessaires pour la réaction de N-alkylation, ce qui nous a permis d'obtenir les dérivés de la NNK souhaités à savoir les 4-[1-(ω -aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones*

Chapitre 3

Synthèse des 4-[1-(ω -aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones

~ Partie expérimentale 1 ~

Généralités

➤ Températures de fusion

Les points de fusion (Pf) sont exprimés en degré Celsius (°C) et sont mesurés sur un appareil SMP Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

➤ Spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.)

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250.

Les solvants utilisés sont indiqués entre parenthèse (CDCl_3 , $\text{DMSO } d_6$, $\text{D}_2\text{O} \dots$).

Les déplacements chimiques (δ_{H} , δ_{C}) sont exprimés en parties par million (ppm).

Les abréviations suivantes seront utilisées :

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

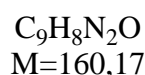
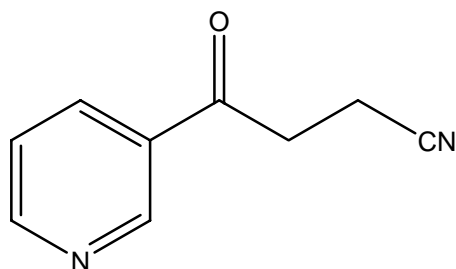
m : multiplet

➤ Spectres de masse

Les spectres de masse ont été réalisés sur une chromatographie en phase gazeuse (Varian GC 3800) couplée à un spectre de masse (Saturn 2000 MS). Certains composés ont aussi été caractérisés en utilisant un Maldi-ToF MS Bruker Reflex

Synthèse du 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine

4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile (**2**)³²



Dans un tricol sous atmosphère inerte, muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 0,490 g de NaCN (0,1 éq. ; 10 mmol) sont placés dans 50 mL de DMF anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé à 35°C pendant 30 minutes sous agitation. Après cette période, 10,93 g de nicotinaldéhyde (1 éq. ; 100 mmol) sont additionnés goutte-à-goutte en vérifiant que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 35°C. Une fois l'addition terminée, la réaction est maintenue à cette température toujours sous agitation pendant 30 minutes. Puis 6,63 mL d'acrylonitrile commercial (1 éq. ; 100 mmol) sont ajoutés goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. A la fin de ces 4 heures, 0,660 g d'acide acétique (0,11 éq. ; 11 mmol) sont additionnés et la réaction est agitée pendant 5 minutes supplémentaires. Ensuite un maximum de solvant est évaporé, puis la réaction est traitée avec une solution de NH₄Cl saturée. La solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt) puis une recristallisation dans l'isopropanol permettant d'obtenir le produit final sous la forme d'un solide de couleur orange avec un rendement allant de 50% à 70%.

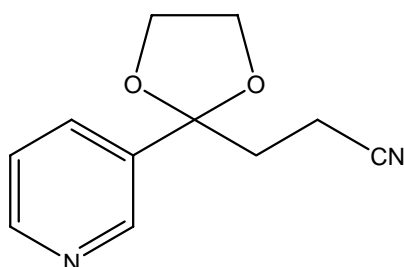
δ_H (CDCl₃) : 9,17 (s, 1H) ; 8,83 (d, J = 5 Hz, 1H) ; 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,46 (t, J = 5 Hz, 1H) ; 3,41 (t, J = 7 Hz, 2H) ; 2,81 (t, J = 7 Hz, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 198,2 ; 154,1 ; 149,7 ; 135,1 ; 133,1 ; 124,0 ; 118,8 ; 34,9 ; 11,5

Pf = 72-74°C

Pf_{lit.} = 66-74°C⁴¹

3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propanenitrile (**3**)³⁵



C₁₁H₁₂N₂O₂
M = 204,23

Dans un bicol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un Dean-Starck sont placés, 4,00 g de 4-oxo-4-(3-pyridinyl)butanenitrile **2** (24,97 mmol), 5,22 g d'APTS (1,1 éq. ; 27,47 mmol), 25 mL d'éthylène glycol et 38 ml de toluène. La réaction est portée à reflux pendant 48 heures. Puis la réaction est ramenée à température ambiante et un maximum de solvant est évaporé. Ensuite une solution saturée en Na₂CO₃ est ajoutée jusqu'à que ce que le dégagement gazeux cesse. Le milieu réactionnel est ensuite extrait avec CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

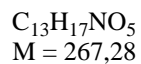
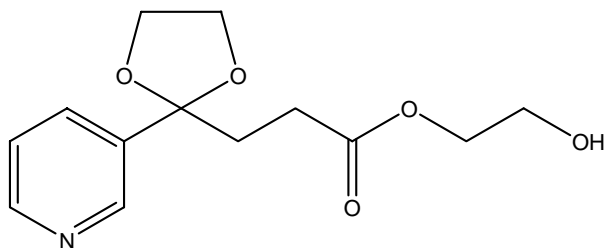
Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) pour donner une huile jaune orangée avec un rendement de 50%.

δ_H (CD Cl₃) : 8,70 (s, 1H); 8,87 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,09 (t, J = 7 Hz, 2H); 3,81 (t, J = 7 Hz, 2H); 2,52 (t, J = 7 Hz, 2H); 2,42 (t, J = 7 Hz, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 149,2 ; 147,6 ; 137,9 ; 133,5 ; 123,0 ; 118,9 ; 109,1 ; 64,6 ; 37,8 ; 27,6

⁴¹ (a) E. Langhals, H. Langhals, C. Ruechardt *Liebigs Ann. Chem.*, 5, **1982**, 930-949. (b) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Chem. Ber.*, 107, **1974**, 210. (c) Patent, Bayer, FR 2221430, **1974**, DE 2262343, *Chem. Abstr.*, 81, 105015. (d) Patent, H. Stetter et al., US 4014889, **1977**. (e) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1461. (f) E. Leete, M.R. Chedekel, G.B. Bodem *J. Org. Chem.*, 37, **1972**, 4465-4466.

Sous produit provenant de l'estérification du nitrile (**3'**), solide jaune, 10-20%

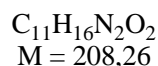
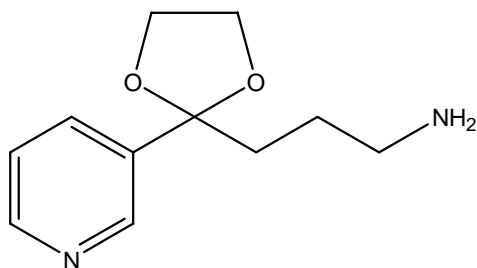


δ_{H} (CDCl_3) : 8,66 (s, 1H); 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,28 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,19 (t, J = 9 Hz, 2H); 4,09 (t, J = 14 Hz, 2H); 3,79 (m, 4H); 3,23 (s, 1H); 2,48 (t, J = 14 Hz, 2H); 2,26 (t, J = 14 Hz, 2H)

δ_{C} (CDCl_3) : 179,7; 149,9; 147,2; 137,6; 133,7; 123,2; 108,3; 66,1; 65,9; 60,8; 35,4; 28,6; 26,1,

Pf = 52-53°C.

3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine (4**)**³⁵



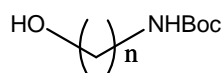
Dans une bombe de Paar, sont placés un agitateur magnétique, 0,760 g (3,72 mmol) du composé **3** dans 20 mL de MeOH saturé en ammoniac (un courant d'ammoniac est passé à travers la solution de méthanol pendant 30-45 minutes). Le Nickel de Raney (50% dans l'eau) est agité avant l'ouverture puis 0,356 g de la suspension sont placés dans un bécher afin d'être lavés plusieurs fois avec du méthanol. Le catalyseur est ensuite ajouté au mélange réactionnel contenu dans la bombe de Paar. Celle-ci est ensuite fermée, puis la pression d'hydrogène du système est amenée à 10 bars. La réaction est légèrement chauffée (45°C – 50°C) pendant 72 heures. La pression du système est ensuite ramenée à la pression ambiante, puis le milieu réactionnel est filtré sur célite et lavé au méthanol. Le solvant est évaporé puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 90/10/10). On obtient un liquide jaune avec un rendement de 60%.

δ_{H} (CDCl₃) : 8,68 (s, 1H); 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H); 4,04 (t, J = 7 Hz, 2H); 3,77 (t, J = 7 Hz, 2H); 2,67 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,91 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,37 (s, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 149,2 ; 147,6 ; 137,9 ; 133,5 ; 123,0 ; 109,1 ; 64,6 ; 42,0 ; 37,8 ; 27,6

Synthèse des *tert*-butyl ω -iodoalkylcarbamates

tert-butyl ω -hydroxyalkylcarbamates (9)



$$n = 2, 3, 4, 5, 6$$

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition sont placés, 16,5 mmol d'ainoalcool correspondant, 2,54 mL de Et₃N (1,1 éq. ; 18,2 mmol) et 16 mL de CH₂Cl₂. Une solution de 4.10 g de Boc₂O (1,1 éq. ; 18,2 mmol) dans 16 mL de CH₂Cl₂ est alors additionnée goutte-à-goutte en veillant à ce que la température reste constante (température ambiante). La réaction est ensuite agitée la nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite traité avec une solution saturée de NH₄Cl puis extrait au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Le produit est ensuite purifié pas chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH, 20/1). Il en résulte une huile incolore avec un rendement de 90% en moyenne.

tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate, n=2 (9a)

δ_{H} (CDCl₃) : 5,08 (s, 1H) ; 3,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,90 (s, 1H) ; 1,38 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,8 ; 79,5 ; 62,3 ; 43,0 ; 27,9

tert-butyl 3-hydroxypropylcarbamate, n=3 (9b)

δ_{H} (CDCl₃) : 5,11 (s, 1H) ; 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,87 (s, 1H) ; 1,63 (m, 2H) ; 1,43 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,3 ; 79,1 ; 59,2 ; 40,3 ; 32,8 ; 28,3

tert-butyl 4-hydroxybutylcarbamate, n=4 (9c)

δ_H (CDCl₃) : 4,65 (s, 1H) ; 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,11 (t, 1H) ; 1,47 (m, 13H)

δ_C (CDCl₃) : 156,0 ; 79,1 ; 62,5 ; 40,4 ; 29,8 ; 28,4 ; 22,8

tert-butyl 5-hydroxypentylcarbamate, n=5 (9d)

δ_H (CDCl₃) : 4,69 (s, 1H) ; 3,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,90 (s, 1H) ; 1,38 (s, 15H)

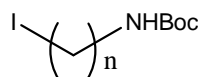
δ_C (CDCl₃) : 156,8 ; 79,4 ; 62,5 ; 40,4 ; 32,2 ; 29,8 ; 28,4 ; 22,9

tert-butyl 6-hydroxyhexylcarbamate, n=6 (9e)

δ_H (CDCl₃) : 4,54 (s, 1H) ; 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 1,69 (s, 1H) ; 1,58-1,38 (s, 17H)

δ_C (CDCl₃) : 156,0 ; 79,0 ; 62,6 ; 40,3 ; 32,5 ; 30,0 ; 28,4 ; 26,3 ; 25,2

tert-butyl ω -iodoalkylcarbamates (10) ³⁶



n = 2 à 6

Dans un bicol muni d'un réfrigérant sont placés 16,15 mmol de tert-butyl ω -hydroxyalkylcarbamate correspondant, 4,66 g de triphénylphosphine (1,1 éq. ; 17,76 mmol), 1,21 g d'imidazole (1,1 éq. ; 17,76 mmol) et 100 mL de CH₂Cl₂. Puis 4,51 g de diiode (1,1 éq. ; 17,76 mmol) est ajouté par portions en évitant que la réaction ne soit trop exothermique. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 24 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé, puis le milieu réactionnel est repris dans de l'eau. Du Na₂S₂O₃ est ajouté jusqu'à décoloration, puis la réaction est extraite à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Et₂O/AcOEt, 90/10). Il en résulte une huile jaune avec un rendement de 70% en moyenne.

tert-butyl 2-iodoéthylcarbamate, n=2 (10a)

δ_{H} (CDCl₃) : 4,94 (s, 1H) ; 3,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 1,44 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,8 ; 79,5 ; 42,9 ; 28,3 ; 5,9

tert-butyl 3-iodopropylcarbamate, n=3 (10b)

δ_{H} (CDCl₃) : 4,66 (s, 1H) ; 3,18 (t, J = 7,5 Hz, 4H) ; 1,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 1,43 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,3 ; 79,1 ; 40,3 ; 32,8 ; 28,3 ; 6,4

tert-butyl 4-iodobutylcarbamate, n=4 (10c)

δ_{H} (CDCl₃) : 4,53 (s, 1H) ; 3,19 (t, J = 7,5 Hz, 4H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,0 ; 79,1 ; 40,4 ; 29,8 ; 28,4 ; 22,8 ; 6,7

tert-butyl 5-iodopentylcarbamate, n=5 (10d)

δ_{H} (CDCl₃) : 4,58 (s, 1H) ; 3,18 (m, 4H) ; 1,83 (quint, 2H) ; 1,43 (s, 13H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,8 ; 79,4 ; 40,3 ; 32,9 ; 29,0 ; 28,4 ; 27,6 ; 6,8

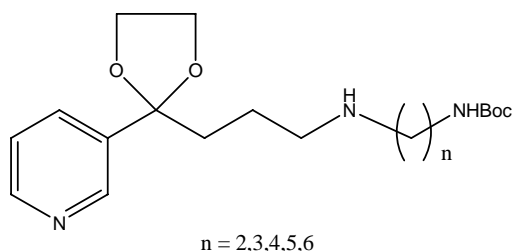
tert-butyl 6-iodohexylcarbamate, n=6 (10e)

δ_{H} (CDCl₃) : 4,54 (s, 1H) ; 3,17 (m, 4H) ; 1,79 (quint, 2H) ; 1,58-1,38 (s, 15H)

δ_{C} (CDCl₃) : 155,9 ; 79,1 ; 40,5 ; 33,3 ; 30,1 ; 29,9 ; 28,4 ; 25,6 ; 6,9

Synthèse des 4-[1-(ω -aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones

***tert*-butyl ω -({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino) alkylcarbamates (**5**)**



Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition sont placés 2,13 g de 3-(2-(pyridin-3-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-amine **4** (10,23 mmol), 4 g de Cs₂CO₃ (1,2 éq. ; 12,27 mmol) et 50 mL de DMF. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Puis 10,23 mmol de composé iodé correspondant sont mélangées avec 30 mL de DMF et additionnées goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C une nuit. Un maximum de solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans l'eau et extrait à deux fois à l'éther et une fois au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH, 90/10) nous permet d'obtenir une huile jaune avec un rendement de 40% en moyenne.

***tert*-butyl 2-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)éthylcarbamate (**5a**)**

δ_H (CDCl₃) : 8,66 (s, 1H); 8,52 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,05 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,33 - 3,14 (m, 4H); 2,58 (m, 2H); 1,93 (t, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,42 (s, 9H)

δ_C (CDCl₃) : 155,6; 149,1; 147,3; 137,6; 133,4; 122,9; 108,8; 79,2; 64,5; 53,2; 40,5; 37,2; 28,1; 23,7

**tert-butyl 3-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)propyl
carbamate (5b)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H); 8,52 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,74 (t, 2H); 3,16 (m, 2H); 2,61 (m, 4H); 1,91 (t, 3H); 1,55 (m, 4H); 1,40 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,1; 149,2; 147,6; 137,9; 133,5; 122,9; 109,1; 78,9; 64,6; 49,6; 47,5; 42,0; 38,1; 29,7; 28,3; 23,8

**tert-butyl 4-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)butylcarbamate
(5c)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,68 (s, 1H); 8,53 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,04 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,10 (m, 3H); 2,57 (t, 2H); 1,91 (m, 4H); 1,54 (m, 4H); 1,40 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 156,2; 149,5; 147,1; 137,1; 133,6; 123,4; 109,6; 78,9; 64,6; 50,5; 48,7; 41,5; 28,4; 27,6; 26,3; 24,2

**tert-butyl 5-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)pentylcarbamate
(5d)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H); 8,53 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,02 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,08 (m, 4H); 2,57 (m, 1H); 2,29 (m, 2H); 1,89 (m, 4H); 1,42 (m, 15H)

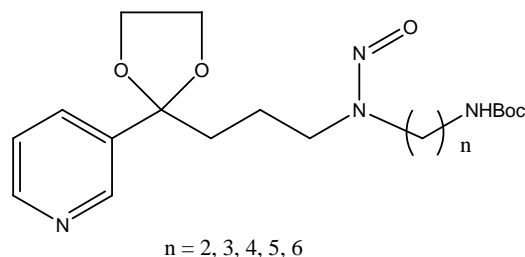
δ_{C} (CDCl₃) : 155,9; 149,2; 147,5; 137,1; 133,5; 122,9; 109,2; 79,2; 64,6; 53,7; 49,6; 44,7; 38,3; 32,1; 29,9; 28,3; 26,6; 24,4

**tert-butyl 6-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)hexylcarbamate
(5e)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,65 (s, 1H); 8,51 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,23 (t, 1H); 4,03 (t, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 1,42 (m, 21H)

δ_{C} (CDCl₃) : 155,8; 149,1; 147,3; 137,9; 133,4; 122,9; 109,1; 78,7; 64,5; 53,8; 49,4; 40,3; 38,2; 32,5; 31,9; 28,2; 26,2; 24,3

tert-butyl ω -(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)alkylcarbamates (6**)**



Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition 2,4 mmol du composé **5** dans 30 mL de CH₂Cl₂. Le bicol est placé dans un bain de glace et le milieu réactionnel est placé sous agitation. Une solution de NaNO₂ est alors préparée de la manière suivante : 0,331 g de NaNO₂ (2 éq.; 4,8 mmol) sont dissoutes dans un minimum d'eau. Le pH de la solution est ajusté à 4 à l'aide d'acide chlorhydrique 1 M. Le volume de la solution est ensuite ajusté à 30 mL, puis additionné goutte-à-goutte au milieu réactionnel. La solution est agitée toute la nuit à température ambiante, puis le milieu réactionnel est neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 25%. La réaction est ensuite extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). On obtient une huile brune avec un rendement de 40% en moyenne.

tert-butyl 2-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)éthyl carbamate (6a**)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,70 (s, 1H) ; 8,58 (d, 1H) ; 7,73 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,05 (m, 4H) ; 3,77 (t, 2H) ; 3,36 - 3,17 (m, 4H) ; 1,96 (t, 2H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl₃) : 155,8; 149,5; 147,5; 137,6; 133,4; 123,1; 108,9; 82,4; 64,7; 53,4; 51,8; 43,8; 37,5; 28,7; 22,3

tert-butyl 3-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)propyl carbamate (6b**)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H); 8,53 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,06 (m, 4H); 3,76 (t, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,16 – 2,97 (m, 2H); 1,94 (m, 4H); 1,62 (m, 2H); 1,43 (s, 9H)

δ_C (CDCl₃) :155,9; 149,5; 147,5; 137,5; 133,4; 123,1; 108,6; 79,2; 64,7; 53,3; 49,4; 43,2; 40,8; 37,6; 28,4; 26,3; 22,3

tert-butyl 4-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)butyl carbamate (6c)

δ_H (CDCl₃) : 8,68 (s, 1H) ; 8,53 (d, 1H) ; 7,71 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,04 (t, 2H) ; 3,75 (t, 2H) ; 3,28 (m, 2H) ; 3,10 (m, 3H) ; 1,88 – 1,81 (m, 4H) ; 1,4 (m, 15H)

δ_C (CDCl₃) :156,2; 149,3; 147,6; 137,9; 133,5; 123,0; 109,1; 78,8; 64,6; 49,6; 45,8; 40,2; 37,8; 28,4; 27,4; 25,7; 23,2

tert-butyl 5-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)pentyl carbamate (6d)

δ_H (CDCl₃) : 8,69 (s, 1H) ; 8,53 (d, 1H) ; 7,71 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,08 (m, 3H) ; 3,79 (t, 2H) ; 3,58 (m, 1H) ; 3,10 (m, 4H) ; 1,91 – 1,46 (m, 12H) ; 1,44 (s, 9H)

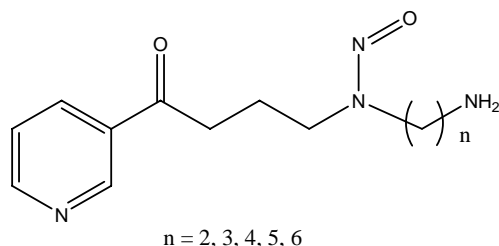
δ_C (CDCl₃) :155,9; 149,2; 147,5; 137,1; 133,5; 122,9; 109,2; 79,2; 64,6; 53,7; 49,6; 44,7; 38,3; 32,1; 29,9; 28,3; 26,6; 24,4

tert-butyl 6-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)hexyl carbamate (6e)

δ_H (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H) ; 8,53 (d, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,06 (m, 3H) ; 3,77 (t, 2H) ; 3,61 (m, 1H) ; 3,08 (m, 3H) ; 1,89 (m, 3H) ; 1,66 – 1,46 (m, 21H)

δ_C (CDCl₃) :155,9; 149,4; 147,4; 137,5; 133,4; 123,0; 109,0; 78,9; 64,6; 51,9; 43,4; 40,3; 37,1; 29,8; 26,6; 26,0; 25,3; 20,2

ω -[1-(4-aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanones (7)



Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont placés 4 mmol du composé à déprotéger ainsi que 50 mL d'acide chlorhydrique 6M. La solution est ensuite chauffée à reflux la nuit. Une fois la réaction terminée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis basifiée à l'aide d'une solution de soude 25%. Puis elle est extraite de nouveau au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 80/20) pour obtenir une huile jaune orangée avec un rendement de 36%.

Le produit est ensuite transformé en chlorhydrate de pyridine à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2M, puis le solvant est évaporé. Il en résulte un solide de couleur beige clair.

Chlorhydrate de 2-[1-(4-aminoéthyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (7a)

δ_H (D₂O) : 9,41 (s, 1H) ; 9,18 (d, 1H) ; 9,07 (d, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 3,54 – 3,16 (m, 8H) ; 2,25 (m, 2H)

δ_C (D₂O) : 196,8; 145,4; 144,4; 141,3; 134,8; 127,8; 63,8; 49,13; 38,8; 35,4; 21,9

Chlorhydrate de 3-[1-(4-aminopropyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (7b)

δ_H (D₂O) : 9,38 (s, 1H) ; 9,14 (d, 1H) ; 9,04 (d, 1H) ; 8,25 (t, 1H) ; 3,45-3,18 (m, 6H) ; 2,22-1,99 (m, 4H) ; 4,19 (m, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 198,3; 149,3; 147,5; 140,0; 134,9; 123,3; 61,6; 48,5; 44,2; 43,5; 34,7; 25,5; 21,4

4-[1-(4-aminobutyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (7c)

δ_H (CDCl₃) : 9,43 (s, 1H) ; 9,18 (d, 1H) ; 9,08 (d, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 3,47 – 3,22 (m, 6H) ; 1,75 (m, 8H)

δ_C (CDCl₃) : 197,1; 145,2; 144,4; 134,5; 127,6; 60,8; 40,1; 38,5; 28,5; 23,4; 20,3

5-[1-(4-aminopentyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (7d)

δ_{H} (CDCl₃) : 9,44 (s, 1H) ; 9,18 (d, 1H) ; 9,08 (d, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 3,47 – 3,22 (m, 6H) ; 1,60 (m, 10H)

δ_{C} (CDCl₃) : 197,9; 145,6; 144,3; 134,7; 127,8; 62,5; 39,3; 34,5; 27,7; 26,3; 23,3; 20,3

6-[1-(4-aminohexyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (7e)

δ_{H} (CDCl₃) : 9,43 (s, 1H) ; 9,18 (d, 1H) ; 9,08 (d, 1H) ; 8,30 (t, 1H) ; 3,47 – 3,22 (m, 6H) ; 2,25 (m, 6H) ; 1,44 (m, 6H)

δ_{C} (CDCl₃) : 197,7; 153,7; 149,5; 135,2; 132,3; 123,6; 62,7; 52,2; 42,5; 34,7; 32,6; 28,2; 26,3; 20,4

Chapitre 4

Variation de la nature du bras espaceur

~ Partie théorique 3 ~_

1. Introduction

Nous avons synthétisé dans le chapitre 2 des dérivés de la NNK du type ω -[1-(4-aminoalkyl)-2-oxohydrazino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone, se définissant de la manière suivante :

- Un squelette ayant pour base la NNK,
- Un bras espaceur de type chaîne alkyle,
- Une amine comme fonction terminale de cette chaîne alkyle.

La suite de l'étude portera sur la variation du bras espaceur. Ainsi, nous nous efforcerons de synthétiser des dérivés de la NNK en nous inspirant de la synthèse décrite précédemment, en utilisant des bras espaceurs de différentes natures (**Schéma 40**) :

- Un bras espaceur avec une fonction terminale de type acide carboxylique.
- Un bras espaceur de type alcane ou polyéthoxylée.
- Ces bras seront de différentes longueurs.

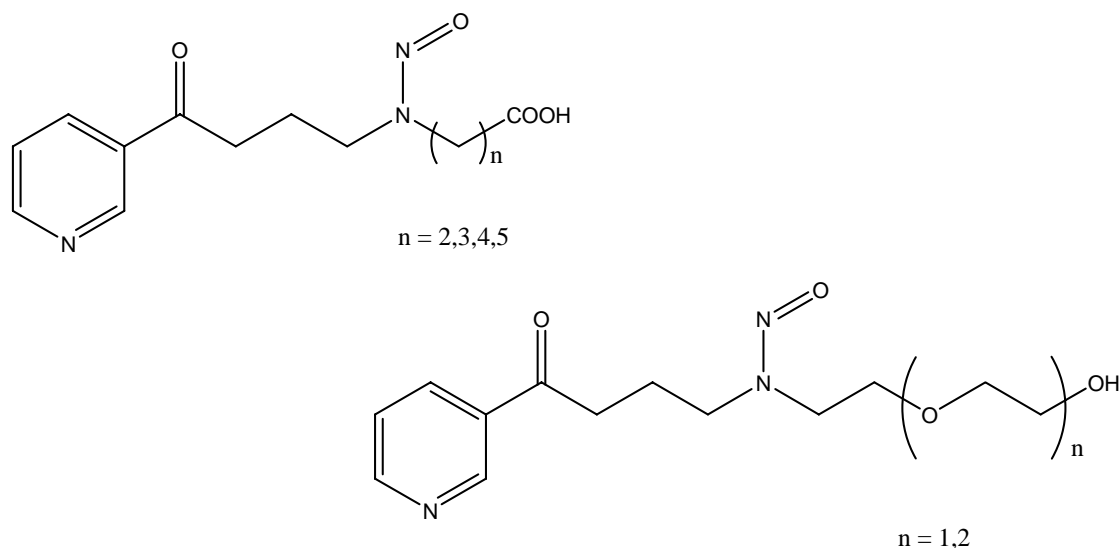
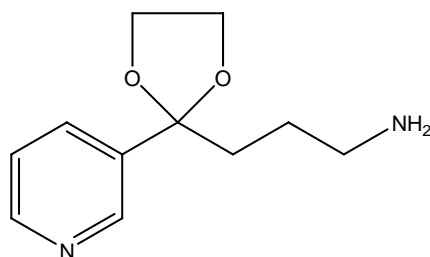


Schéma 40

Dans toutes les réactions qui vont suivre, la molécule de base sera l'intermédiaire **4** 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine (**Schéma 41**) et servira à la construction des différents dérivés de la NNK.



4

Schéma 41

2. Synthèse des différents bras espaceurs

2.1. Synthèse des ω -iodoalcanoates d'éthyle

Pour synthétiser ces bras espaceurs, nous avons procédé en deux étapes. La première d'entre elles consiste à réaliser une ouverture de lactone^{42,43} (**Schéma 42**) afin d'obtenir un acide carboxylique aliphatique.

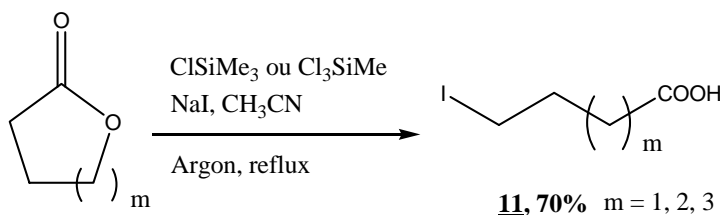


Schéma 42

Cette méthode n'est utilisée que pour l'obtention des dérivés où $m = 1, 2$ et 3 . Dans le cas où $m = 0$ nous disposons déjà du 3-chloropropionate d'éthyle ; nous avons donc substitué

⁴² G.A. Olah, S. C. Narang, L. D. Field, G.F. Salem *J. Org. Chem.* **1979**,44, 1247-1251.

⁴³ G.A. Olah, A. Husain, B.P. Singh, A.K. Mehrotra *J. Org. Chem.* 48, 21, **1983**, 3667-3672.

le chlore par l'iode. Nous obtenons ainsi des solides jaunâtres, avec des rendements de 70% voire quantitatif.

Une fois les acides carboxyliques obtenus, nous avons procédé à leur estérification (**Schéma 43**), via le chlorure d'acide correspondant.

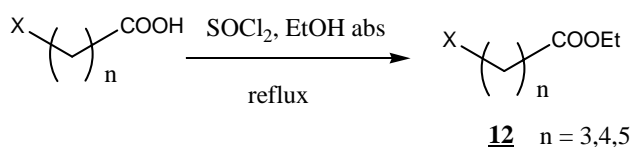


Schéma 43

Les esters synthétisés se présentent sous la forme d'huile de couleur jaune après purification, avec des rendements de l'ordre de 70%.

2.2. Synthèse des dérivés iodopolyéthoxylés

Pour la synthèse de ces bras espaceurs, nous avons utilisé comme produits de départ les analogues chlorés disponibles commercialement. Par la suite, afin de substituer l'atome de chlore par un atome d'iode, nous avons réalisé une réaction de Finkelstein⁴⁴ (**Schéma 44**).

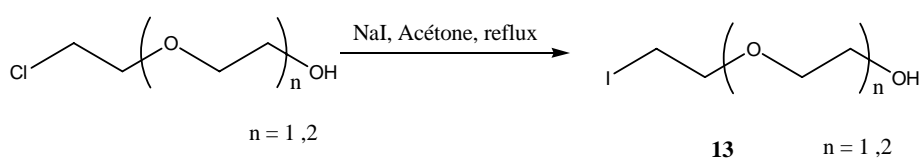


Schéma 44

Ainsi, en mélangeant l'halogénure d'alkyle primaire avec de l'iodure de sodium (ou de potassium) dans de l'acétone, nous avons substitué le chlore par l'iode (**Schéma 45**).

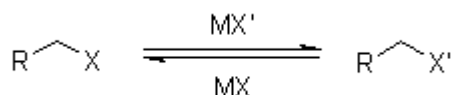


Schéma 45

⁴⁴ T.W. Baughman, J.C. Sworen, K.B. Wagener, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10943-10948.

Cette réaction est très propre et quasiment quantitative, car le sel formé (en l'occurrence du chlorure de sodium) précipite, n'étant pas soluble dans le solvant choisi, et donc ne participe plus à la réaction (**Schéma 46**).

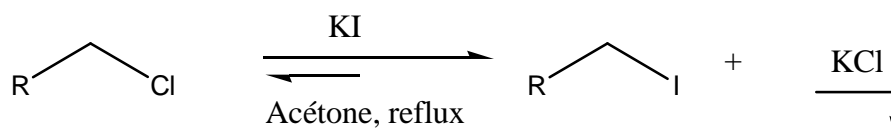


Schéma 46

3. Synthèse des dérivés de la NNK utilisant les nouveaux bras espaceurs

3.1. N-alkylation de la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine

Dans cette étape, il s'agit pour nous d'accrocher les différents bras espaceurs synthétisés (du type ω -iodoalcanoate d'éthyle et iodopolyéthoxyéthanol). Nous avons utilisé pour cela la méthode de N-alkylation décrite précédemment utilisant le carbonate de césium.

➤ Cas des bras espaceurs du type ester

Il s'agit de faire réagir l'amine primaire avec le carbonate de césium dans un premier temps puis d'ajouter le dérivé iodé portant la fonction ester en position terminale (**Schéma 47**).

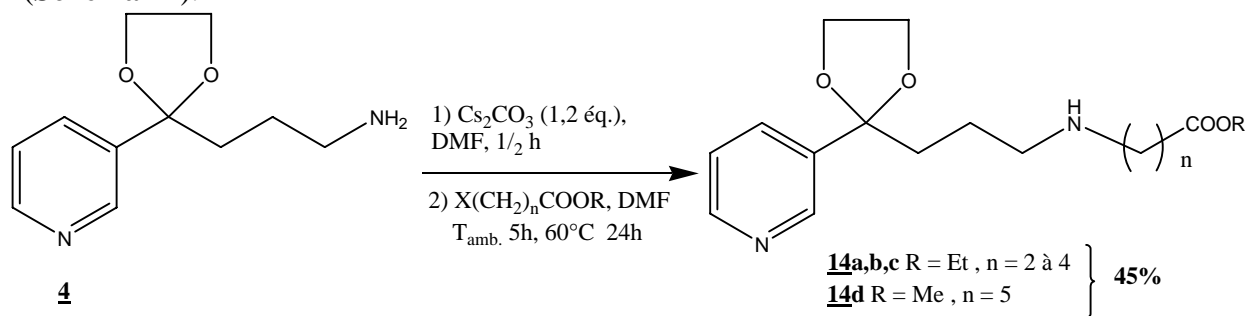


Schéma 47

Les dérivés N-alkylés sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 45% après purification.

➤ *Cas des bras espaceurs polyéthoxylés*

De la même manière que dans le cas évoqué ci-dessus, nous avons envisagé l'appariement des dérivés polyéthoxylés (**Schéma 48**).

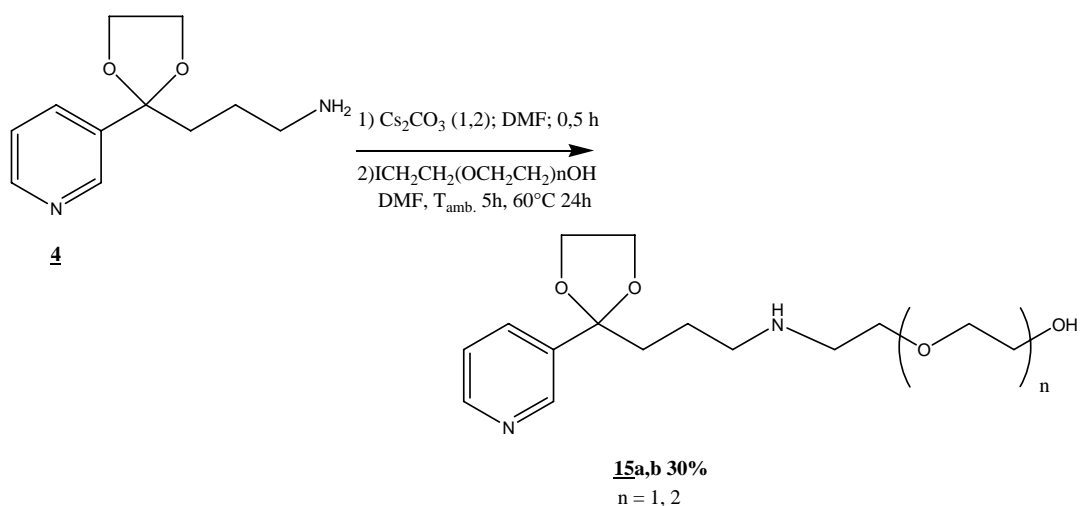
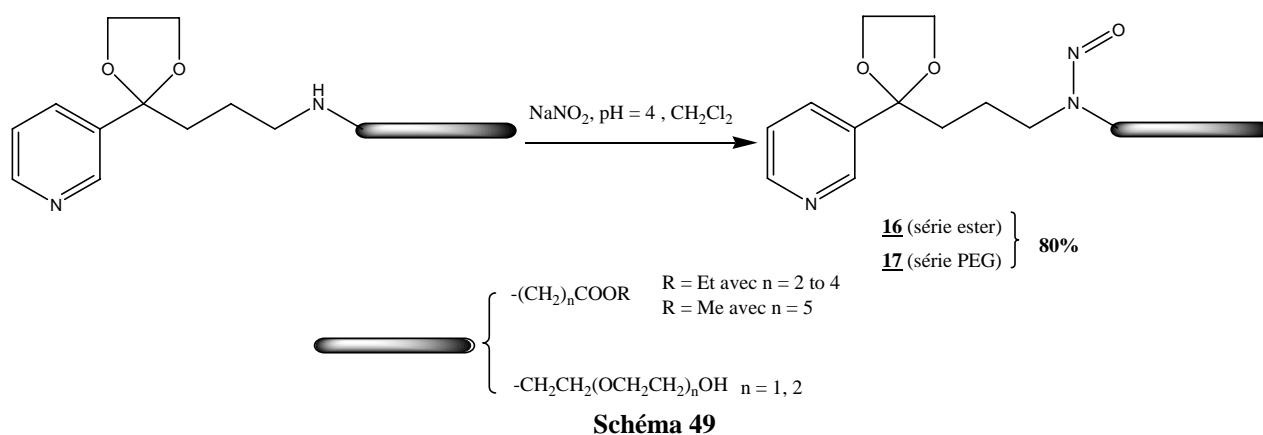


Schéma 48

C'est ainsi que nous avons obtenu les dérivés correspondants avec un rendement de 30%.

3.2. Nitrosation des composés 14 et 15

Dans le cas de ces familles de composés, nous avons envisagé l'introduction d'une fonction nitroso sur l'amine secondaire présente dans la molécule (**Schéma 49**). La réaction de nitrosation se fait de manière classique, en générant de l'acide nitreux *in situ* à partir de nitrite de sodium en solution dans de l'acide chlorhydrique 2 M.



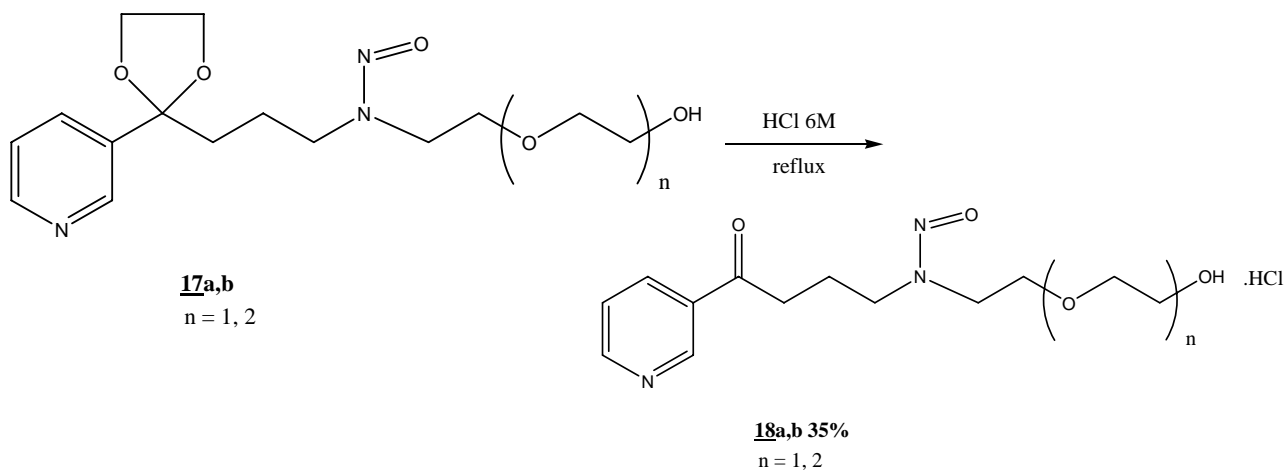
Ainsi, nous avons obtenu les homologues nitrosés avec des rendements de l'ordre de 80%.

3.3. Etape de déprotection

Dans cette réaction nous distinguerons la déprotection des deux différentes familles de molécules que nous avons synthétisées ci-dessus.

➤ Cas des molécules portant une chaîne polyéthoxylée

Dans cette réaction, la fonction cétone était protégée sous forme d'acétal. Ainsi, nous avons utilisé la méthode consistant à chauffer au reflux dans de l'acide chlorhydrique (Schéma 50).



Nous avons ainsi obtenu les dérivés déprotégés souhaités **18**, avec un rendement de l'ordre de 35%. Par la suite, ces chlorhydrates sont précipités dans un mélange méthanol/éther (ou éthanol absolu/éther).

➤ *Cas des molécules portant un ester comme fonction terminale (**16**)*

Dans le cas présent, la déprotection semble être plus délicate à réaliser, compte tenu de la présence de la fonction ester. En effet, l'acétal se déprotège en milieu acide (conditions similaires à celles décrites avec le composé **7**), quant à l'ester, il se déprotège dans la plupart des cas en milieu basique par saponification. Ainsi, nous avons tenté une déprotection basée sur le principe de l'ouverture de lactone.^{42,43} Cependant, cette réaction n'a pas donné de résultats satisfaisants, car l'ester était toujours présent en fin de réaction.

C'est pourquoi nous avons essayé une autre méthode de déprotection de l'ester utilisant l'hydroxyde de lithium dans le tétrahydrofurane.⁴⁵ De plus cette méthode est décrite pour être une méthode douce puisqu'elle se déroule à froid. Mais comme précédemment, nous n'avons pu obtenir l'acide désiré.

Une dernière tentative de déprotection en milieu acide a été réalisée, mais sans succès.

C'est ainsi que nous avons décidé de suspendre momentanément la synthèse de ce type de composé, pour éventuellement en revoir la synthèse et changer la nature de groupement protecteur.

Conclusion

*Nous avons pu éprouver la réaction de N-alkylation de l'intermédiaire réactionnel **4** en utilisant des bras espaceurs de natures différentes. Les dérivés de NNK **18** (PEG) ont été synthétisés avec des rendements corrects. Concernant les dérivés **16** (ester), la déprotection des esters n'a pas abouti.*

⁴⁵ F.G. Salituro, B.L. Harrison, B.M. Baron, P.L. Nyce, K.T. Stewart, J.H. Kehne, H.S. White, I.A. McDonald, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(10), 1791-1799.

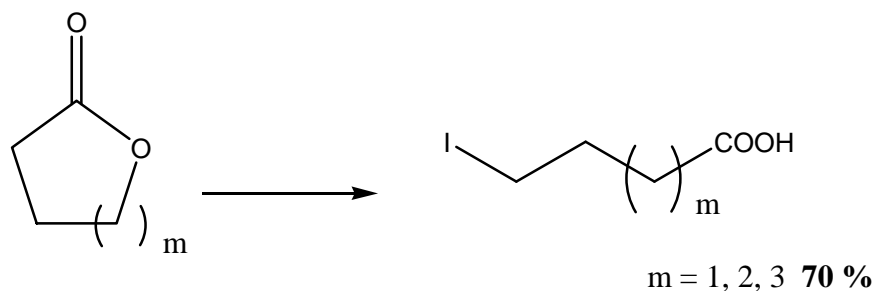
Chapitre 5

Variation de la nature du bras espaceur

~ Partie expérimentale 2 ~

Synthèses des halogénoesters et des iodopolyéthoxy éthanol

Acide ω -iodoalcanoïques (**11**)^{42,43}



Dans un tricol muni d'un réfrigérant avec un compte bulle, d'un thermomètre d'une ampoule à addition avec une arrivée d'argon, sont placées 58,07 mmol de la lactone à ouvrir. Le ballon est purgé avec l'argon, puis on ajoute 174,23 mmol de NaI (3 éq.) ainsi que 40 mL de CH₃CN anhydre. Le milieu réactionnel est agité, puis on additionne goutte-à-goutte 174,23 mmol de ClSiMe₃ (3 éq.) en maintenant la température proche de la température ambiante. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'acétonitrile pendant 24 heures. Lorsque la réaction terminée, un maximum de solvant est évaporé, le milieu réactionnel est traité avec une solution aqueuse saturée de Na₂S₂O₃ jusqu'à décoloration du milieu. Puis on extrait à l'éther. Les phases organiques sont collectées et évaporées, puis lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée. La phase aqueuse est récupérée puis acidifiée, et extraite à l'éther. Les phases organiques sont collectées, séchées et évaporées. Les rendements sont de l'ordre de 70%

Acide 4-iodobutanoïque : solide jaune (**11b**)

δ_H (CDCl₃) : 10,89 (s, 1H) ; 3,24 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,50 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,15 (quint, J = 7Hz, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 178,8 ; 34,4 ; 28,1 ; 5,4

Solide jaune Pf = 38-40°C

Pf_{lit.} = 38-41°C⁴⁶

⁴⁶ (a) H. Oelschlager, P. Schmersahl, W. Toporski *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 294, 8, **1961**, 488-498. (b) C. R. Henry *Hebd. Seances Acad. Sci.*, 102, **1886**, 369, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, <2>46, **1886**, 65. (c) G.A. Olah, R. Karpeles, S.C. Narang, *Synthesis*, 11, **1982**, 963-965. (d) R.F. Drury, L. Kaplan *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 3982-3986. (e) B.F.L.M. Pattison, J.B. Stothers, R.G. Woolford *J. Am. Chem. Soc.*, 78, **1956**, 2255,2256, *J. Org.*

Acide 5-iodopentanoïque : solide jaune (**11c**)

δ_{H} (CDCl₃) : 3,19 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,39 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,01 – 1,70 (m, 4H)

δ_{C} (CDCl₃) : 178,9 ; 33,7 ; 32,8 ; 25,8 ; 5,7

Solide jaune Pf = 55-57°C

Pf_{lit.} = 55-57°C^{46e,47}

Acide 6-iodohexanoïque : solide jaune (**11d**)

δ_{H} (CDCl₃) : 3,21 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,37 (t, J = 7Hz, 2H) ; 1,84 (m, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,45 (m, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 179,6 ; 33,7 ; 33,0 ; 29,8 ; 23,5 ; 6,3

Solide jaune Pf = 40-42°C

Pf_{lit.} = 41-44°C^{46ce,48}

Synthèses des halogénoesters correspondants (12**)**

Deux méthodes ont été employées.

La première qui consiste à chauffer au reflux un mélange d'acide carboxylique départ avec un excès de méthanol anhydre ou d'éthanol absolu et de l'acide sulfurique concentré (0,5 g d'acide sulfurique pour 5 mmol d'acide carboxylique). L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée de carbonate de sodium contenant de la glace. Si nécessaire on rajoute du carbonate de sodium jusqu'à l'obtention d'un pH basique. La solution est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée.

Chem., 21, **1956**, 883,885. (f) M. Umehara, K. Kana, H. Kifano, K. Fukui *Nippon Kagaku Zasshi*, 83, **1962**, 1060,1061, 1062. (g) T. Nakamura, H. Matsuyama, M. Takahashi, N. Kamigata *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 66, 14, **1992**, 59-66.

⁴⁷ (a) D.M. Lichty, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 319, **1901**, 369. (b) P. Minisci, *Gazz. Chim. Ital.*, 89, **1959**, 1922, 1937. (c) Berge'lon, L.D. et al., *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 32, **1962**, 57-62, *Zh. Obshch. Khim.*, 32, 1, **1962**, 58-64. (d) Hachihama et al., *Technol. Rep. Osaka Univ.*, 2, **1952**, 271,279.

⁴⁸ (a) S. Hauptmann, K. Hirschberg, *J. Prakt. Chem.*, 34, **1966**, 262-271. (b) Patent, Shell, US 3090808, **1957**, *Chem. Abstr.*, 59, 11265f, **1963**. (c) M. Olomucki, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2067-2074. (d) Patent, Basf, DE 1198340, **1965**, *Chem. Abstr.*, 63, 17907e, **1965**. (e) A. Jossang, A. Melhaoui, B. Bodo, *Heterocycles*, 43, 4, **1996**, 755-766.

La seconde méthode consiste à chauffer au reflux un mélange d'acide carboxylique de départ avec 1,1 équivalent de chlorure de thionyle pendant quelques heures. Le chlorure de thionyle est ensuite évaporé et on ajoute un large excès d'éthanol absolu. Le mélange est ensuite chauffé de nouveau à reflux pendant quelques heures. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée de carbonate de sodium contenant de la glace. Si nécessaire on rajoute du carbonate de potassium jusqu'à l'obtention d'un pH basique. La solution est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée.

4-iodobutanoate d'éthyle : huile jaune (12b)

δ_{H} (CDCl_3) : 4,17 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 3,24 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 2,50 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,25 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)

δ_{C} (CDCl_3) : 170,5 ; 60,7 ; 34,4 ; 28,1 ; 14,1 ; 5,4

5-iodopentanoate d'éthyle : huile jaune (12c)

δ_{H} (CDCl_3) : 4,15 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 3,19 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 2,39 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 2,01 – 1,70 (m, 4H) ; 1,23 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H)

δ_{C} (CDCl_3) : 178,9 ; 61,0 ; 33,7 ; 32,8 ; 25,8 ; 14,8 ; 5,7

6-iodohexanoate de méthyle : huile jaune (12d)

δ_{H} (CDCl_3) : 3,64 (s, 3H) ; 3,21 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 2,37 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H) ; 1,84 (m, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,45 (m, 2H)

δ_{C} (CDCl_3) : 174 ; 51,4 ; 33,7 ; 33,0 ; 29,8 ; 23,5 ; 6,3

3-iodopropionate d'éthyle

Dans ce cas nous avons mis en réaction 36,60mmol de 3-chloropropionate d'éthyle avec 2 équivalents d'iodure de sodium et 70 mL d'acétone (6 mL/g de NaI). Nous avons chauffé le milieu au reflux pendant 24 heures. L'acétone est ensuite évaporée puis le mélange est repris à l'eau. On lave avec une solution de thiosulfate de sodium afin d'éliminer l'excès d'iodure de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. Les différentes phases organiques

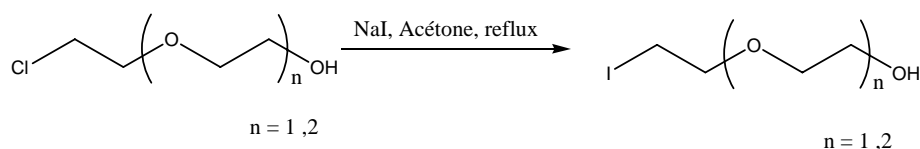
collectées sont séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées, donnant une huile jaune avec un rendement quasiment quantitatif.

3-iodopropionate d'éthyle : huile jaune (12a)

δ_H (CDCl₃) : 4,16 (q, J = 7Hz, 2H) ; 3,33 (t, J = 7Hz, 2H) ; 2,93 (t, J = 7Hz, 2H) ; 1,25 (t, J = 7Hz, 3H)

δ_c (CDCl₃) : 170,9 ; 60,8 ; 38,5 ; 14,1 ; -3,6

Synthèses des iodopolyéthoxyéthanol (13)



Dans un ballon, nous avons placé 0,04 mol du dérivé chloré de départ, 2 équivalents d'iodure de sodium (0,08 mol) et 80 mL d'acétone (6 mL/g de NaI). Le milieu est ensuite chauffé au reflux de l'acétone pendant 24 heures. Au fur et à mesure que la réaction avance, on voit un précipité de NaCl se former car insoluble dans l'acétone. Une fois la réaction terminée, l'acétone est évaporée et le résidu est repris à l'eau et à l'éther. On lave avec une solution de thiosulfate de sodium afin d'éliminer l'excès d'iodure de sodium et on extrait à l'éther. On récupère les différentes phases organiques que l'on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants. On obtient ainsi une huile jaune, avec des rendements de l'ordre de 80%.

2-(2-iodoéthoxy)éthanol liquide jaune (13a)

δ_H (CDCl₃) : 3,75 - 3,65 (m, 4H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,25 (t, 2H) ; 2,43 (s, 1H)

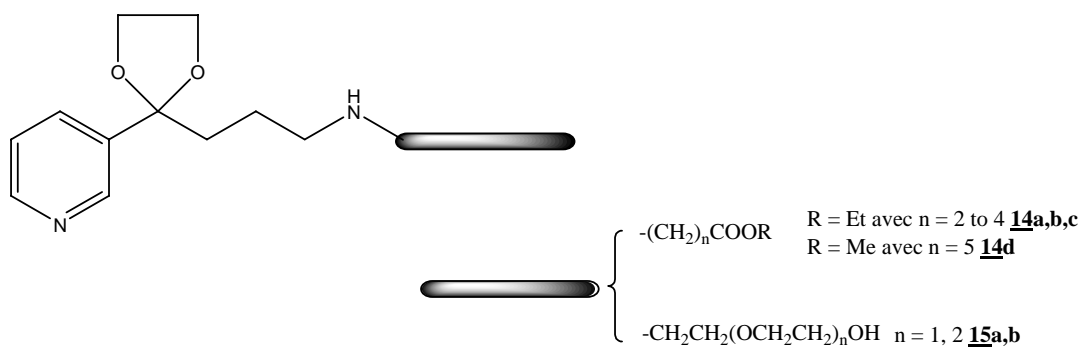
δ_c (CDCl₃) : 71,8 ; 71,1 ; 61,6 ; 3,2

2-(2-(2-iodoéthoxy)éthoxy)éthanol liquide jaune (13b)

δ_H (CDCl₃) : 3,75 - 3,56 (m, 10H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,65 (s, 1H)

δ_c (CDCl₃) : 72,4 ; 71,7 ; 70,2 ; 70,0 ; 61,6 ; 2,7

Appariement des bras espaceurs



Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition sont placés 2,13 g de **4** (10,23 mmol), 4 g de Cs_2CO_3 (1,2 éq. ; 12,27 mmol) et 50 mL de DMF. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Puis 10,23 mmol de composé iodé sont mélangées avec 30 mL de DMF et additionnées goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C une nuit. Un maximum de solvant est ensuite évaporé, repris dans l'eau et extrait à deux fois à l'éther et une fois au CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont collectées puis séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : $CH_2Cl_2/MeOH$, 90/10) nous permet d'obtenir une huile jaune avec un rendement de 40%.

3-((3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl)amino)propanoate d'éthyle (**14a**)

δ_H ($CDCl_3$) : 8,67 (s, 1H); 8,51 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,12 (q, 2H); 3,99 - 3,82 (dt, 4H); 2,82 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,38 (t, 2H); 1,91 (t, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,23 (t, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 172,7; 151,1; 147,6; 137,9; 133,5; 122,9; 109,1; 64,6; 60,3; 49,6; 44,8; 38,1; 34,6; 23,8; 14,2

4-((3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl)amino)butanoate d'éthyle (**14b**)

δ_H ($CDCl_3$) : 8,67 (s, 1H); 8,53 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,14 (q, 2H); 4,03 - 3,78 (dt, 4H); 2,58 (t, 2H); 2,26 (m, 4H); 1,91 (t, 2H); 1,89 (t, 2H); 1,56 (m, 4H); 1,23 (t, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 173,5; 149,3; 147,5; 137,8; 133,5; 123,2; 109,2; 64,6; 60,1; 53,4; 49,2; 44,8; 38,1; 34,6; 23,8; 14,2

5-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)pentanoate d'éthyle (14c)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H); 8,51 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,12 (q, 2H); 3,99 - 3,82 (dt, 4H); 2,82 (t, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,38 (t, 2H); 1,91 (t, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,23 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 172,7; 151,1; 147,6; 137,9; 133,5; 122,9; 109,1; 64,6; 60,3; 53,4; 49,2; 37,5; 33,9; 28,6; 26,5; 21,3; 14,3

6-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)hexanoate de méthyle (14d)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,99 - 3,77 (dt, 4H); 3,64 (s, 3H); 2,57 (t, 2H); 2,28 (m, 4H); 1,90 (t, 2H); 1,56 - 1,23 (m, 8H)

δ_{C} (CDCl₃) : 174,1; 149,3; 147,5; 137,9; 133,5; 122,9; 109,1; 64,6; 53,7; 51,4; 49,6; 38,3; 33,9; 29,5; 27,0; 25,4; 24,5

2-[2-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)éthoxy]éthanol (15a)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,65 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,23 (t, 1H) ; 4,01 - 3,77 (dt, 4H) ; 3,62 (m, 6H) ; 2,57 (t, 2H) ; 3,16 (t, 2H) ; 1,92 (t, 2H) ; 1,57 (q, 2H)

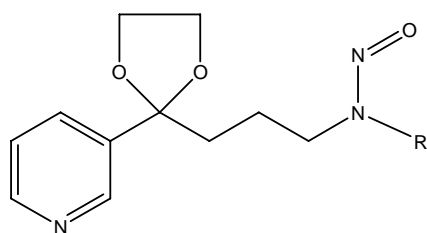
δ_{C} (CDCl₃) : 149,1; 147,4; 136,7; 133,5; 123,0; 109,6; 72,4; 69,5; 64,6; 61,5; 49,2; 48,8; 37,6; 23,8

2-[2-[2-({3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}amino)éthoxy]éthoxy]éthanol (15b)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,66 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,23 (t, 1H), 4,01 - 3,77 (dt, 4H) ; 3,69 - 3,48 (m, 12H) ; 1,94 (t, 2H) ; 1,55 (q, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 149,2; 147,5; 137,8; 133,5; 123,0; 108,8; 72,3; 70,3; 65,5; 61,5; 53,7; 49,2; 48,8; 37,6; 23,8

Nitrosation des composés 14 et 15



Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, 2,4 mmol de composé 14 (ou 15) sont dissoutes dans 30 mL de CH₂Cl₂. La réaction est placée sous agitation dans un bain de glace. Une solution de NaNO₂ est alors préparée de la manière suivante : 0,331 g de NaNO₂ (2 éq. ; 4,8 mmol) sont dissouts dans un minimum d'eau. Le pH de la solution est ajusté à 4 à l'aide d'acide chlorhydrique 1 M. Le volume de la solution est ensuite ajusté à 30 mL, puis additionné goutte-à-goutte au milieu réactionnel. La solution est agitée toute la nuit à température ambiante, puis le milieu réactionnel est neutralisé à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 25% aqueux. La réaction est ensuite extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH, 95/5). On obtient une huile brune orange avec un rendement de 40%.

3-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)propanoate d'éthyle

δ_H (CDCl₃) : 8,67 (s, 1H) ; 8,53 (d, 1H) ; 7,73 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,28-4,02 (m, 4H) ; 3,79 (m, 2H) ; 2,52 (t, 2H) ; 1,84 (m, 4H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,24 (t, 3H)

δ_C (CDCl₃) : 172,1; 149,5; 147,5; 137,6; 133,9; 123,4; 108,9; 64,6; 60,3; 49,1; 39,9; 35,6; 22,7; 20,8; 14,1

4-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)butanoate d'éthyle (16b)

δ_H (CDCl₃) : 8,68 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,26 (t, 1H); 4,13 (m, 4H); 3,78 (t, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); 1,98 (m, 4H); 1,59 (m, 2H); 1,24 (t, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 174,1; 149,3; 147,3; 137,6; 133,3; 123,1; 108,2; 64,5; 60,5; 51,8; 46,7; 37,3; 30,8; 23,1; 20,0; 14,0

**5-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)pentanoate
d'éthyle (16c)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8.67 (s, 1H); 8.51 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 4.11 (m, 4H); 3.75 (t, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.26 (m, 4H); 1.91 (m, 2H); 1.56 (m, 4H); 1.23 (t, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 173,5; 149,3; 147,5; 137,8; 133,5; 123,2; 109,2; 64,6; 30,1; 53,4; 49,2; 33,8; 32,2; 28,6; 26,4; 21,3; 14,6

**6-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)hexanoate de
méthyle (16d)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,64 (s, 1H) ; 8,51 (d, 1H) ; 7,67 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,02 (m, 4H) ; 3,75 (t, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 3,47 (m, 2H) ; 2,28 (m, 4H), 1,87-1,21 (m, 10H)

δ_{C} (CDCl₃) : 173,8; 149,4; 147,5; 137,5; 133,4; 123,0; 108,8; 64,4; 53,7; 51,4; 51,3; 37,4; 33,6; 28,8; 26,6; 24,4; 21,3

**2-[2-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)éthoxy]
éthanol (17a)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,26 (t, 1H) ; 4,02 (t, 2H) ; 3,74-3,54 (m, 8H) ; 3,18 (m, 2H) ; 1,91 (m, 4H) ; 1,58 (m, 2)

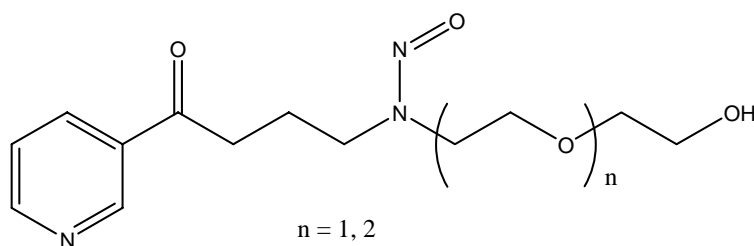
δ_{C} (CDCl₃) : 149,1; 147,4; 137,8; 133,5; 123,0; 109,5; 72,5; 69,5; 64,6; 61,5; 49,2; 48,8; 37,8; 23,8

**{2-[2-(2-oxo-1-{3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl}hydrazino)éthoxy]
éthoxy}méthanol (17b)**

δ_{H} (CDCl₃) : 8,58 (s, 1H) ; 8,44 (d, 1H) ; 7,63 (d, 1H) ; 7,19 (t, 1H) ; 4,09 (t, 2H) ; 3,68-3,44 (m, 12) ; 3,05 (m, 2H) ; 1,82 (m, 4H) ; 1,47 (m, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 149,0; 147,1; 137,7; 133,4; 123,1; 108,7; 72,4; 71,0; 69,9; 64,7; 63,3; 61,2; 52,9; 42,8; 37,4; 23,7

Déprotection, et obtention des composés 18



Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont placées 4 mmol du composé à déprotéger ainsi que 50 mL d'acide chlorhydrique 6M. La solution est ensuite chauffée à reflux la nuit. Une fois la réaction terminée, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis basifiée à l'aide d'une solution de soude 25%. Puis elle est extraite de nouveau au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 80/20) pour obtenir une huile jaune orangée avec un rendement de 30%.

Le produit est ensuite transformé en son sel à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2M, puis le solvant est évaporé. Il en résulte un solide de couleur beige clair.

4-{1-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]-2-oxohydrazino}-1-(3-pyridinyl)-1-butanone

(18a)

δ_H (D₂O) : 9,38 (s, 1H) ; 9,14 (d, 1H) ; 9,04 (d, 1H) ; 8,27 (t, 1H) ; 4,22 (t, 2H) ; 3,79-3,70 (m, 8) ; 3,32 (m, 2H) ; 1,98 (m, 2H)

δ_C (D₂O) : 197,1; 145,1; 144,7; 141,9; 137,5; 127,5; 71,7; 68,8; 64,1; 60,3; 52,9; 35,7; 23,1

Chlorhydrate de 4-(1-{2-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy]éthyl}-2-oxohydrazino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (18b)

δ_H (D₂O) : 9,37 (s, 1H) ; 9,13 (d, 1H) ; 9,04 (d, 1H) ; 8,26 (t, 1H) ; 4,20 (m, 2H) ; 3,76-3,64 (m, 12H) ; 3,29 (m, 2H) ; 1,99 (m, 2H)

δ_C (D₂O) : 196,6; 145,1; 144,7; 141,9; 137,7; 127,6; 71,6; 69,7; 68,9; 64,1; 60,3; 52,6; 35,7; 23,1

Chapitre 6

Fonctionnalisations des pyridines 2,5-disubstituées, portant un halogène en position 5

~ Partie théorique 4 ~

1. Stratégie de synthèse

Dans cette synthèse, nous avons imaginé la fonctionnalisation de pyridines 2,5-disubstituées, où la position 5 est occupée par un halogène. Cet halogène serait par la suite utilisé dans une réaction d'échange halogène/métal^{49,50} et l'électrophile choisi nous permettrait d'insérer une chaîne butyroyle sur cette position (**Schéma 51**).

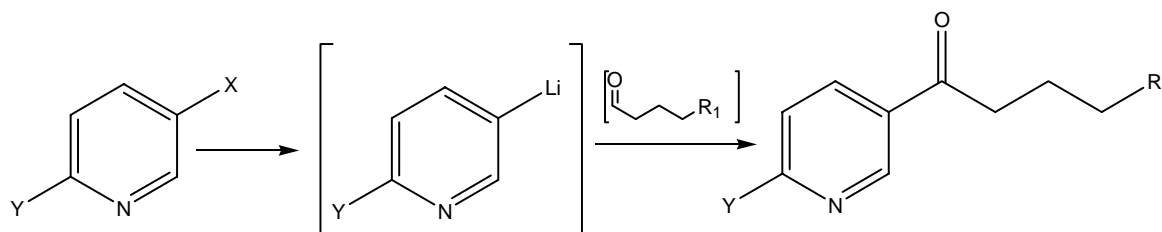


Schéma 51

Cet électrophile peut être varié, puisqu'il doit répondre aux critères suivants : pouvoir amener la fonction cétonique sur une chaîne à 4 carbones, R₁ pouvant être une amine ou tout autre précurseur. Quelques exemples d'électrophiles pouvant apporter cette chaîne sont donnés dans le **Schéma 52**.

Source d'électrophile

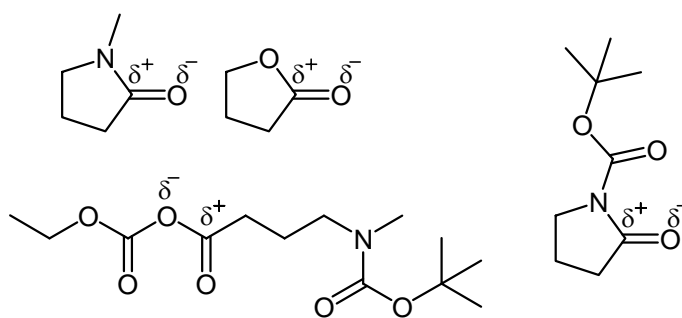


Schéma 52

De plus avec ce type de molécules disubstituées, suivant la nature de la fonction présente en position 2, deux voies de synthèse sont possibles. En effet, si la fonction en position 2 est "sensible" (amine ou hydroxyle) à la réaction d'échange halogène/métal que

⁴⁹ (a) F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.:Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 2, 263-359. (b) J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, Chapman & Hall, London, **1995**, 3rd ed., 64-144.

⁵⁰ (a) F. Mongin, J.M. Fourquez, S. Rault, V. Levacher, A. Godard, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1359. (b) M.P. Zoltewicz, M.P. Jr. Cruskie, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3487. (c) L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett*, **1998**, 1359. (d) J.Y. Legros, G. Primault, M. Toffano, M.A. Riviere, J.C. Fiaud, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 433.

nous envisageons sur la position 5, il nous faudra d'abord "protéger" la position 2. A l'inverse, si la position 2 reste inerte vis-à-vis de la réaction d'échange halogène métal, nous avons là encore la possibilité de faire l'échange halogène /métal d'abord, ou bien fonctionnaliser la position 2 (**Schéma 53**).

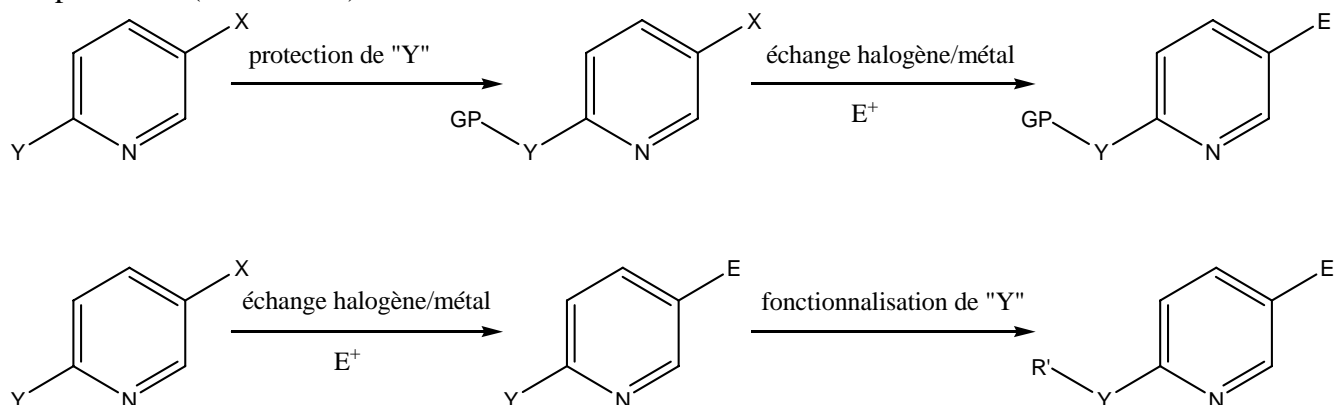


Schéma 53

Mais avant toute chose nous devons synthétiser les pyridines 2,5-disubstituées de départ. Pour ce faire, nous avons choisi de commencer notre synthèse à partir de la 2-aminopyridine, produit commercial et offrant un large éventail de possibilités.

2. Synthèse des 2-amino-5-halogénopyridines

2.1. Synthèse de la 2-amino-5-iodopyridine

Classiquement, les méthodes d'iodation de la 2-aminopyridine pour préparer la 2-amino-5-iodopyridine⁵¹ n'offrent pas de rendements satisfaisants. Généralement, le produit obtenu est le produit diiodé. Cependant, en employant des conditions relativement douces, seul le produit monoiodé⁵² peut être obtenu et avec un excellent rendement (**Schéma 54**).

⁵¹ (a) O. Magidson, G. Menschikoff, *Chem. Ber.*, 58, 113, **1925**. (b) Austrian Patent 121 246. (c) German Patents 513 293, 503 920, 473 213, 526 803, 491 681. (d) Swiss Patent 129 173. (e) A.E. Chichibabin, A.W.Kirsanov, *Ber.*, 60, 766, **1927**. (f) United States Patent Office 1 753 170.

⁵² W.T. Caldwell, F.T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1479, **1944**.

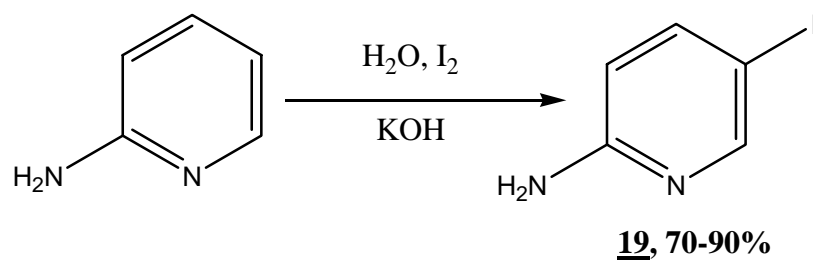


Schéma 54

La 2-amino-5-iodopyridine peut ainsi être obtenue avec de bons rendements. De plus cette réaction peut être réalisée sur des quantités relativement importantes, ce qui est intéressant pour la synthèse de produit de départ.

De plus, la réaction est très facile. Elle se déroule en milieu aqueux, dans lequel la 2-aminopyridine est solubilisée, puis du diiode finement broyé est ajouté par portions en attendant que la portion précédente soit bien dissoute. Après traitement de la réaction, le produit final peut être soit extrait, soit filtré et rincé à l'eau. Une recristallisation est possible dans le toluène offrant des cristaux jaune pâle.

Bien que cette réaction soit aisée à réaliser nous avons cherché d'autres méthodes d'iodation de la 2-aminopyridine, car l'emploi d'une trop grande quantité d'iode peut être gênant au niveau de la réaction, rallongeant la durée de celle-ci.

2.2. Iodation utilisant le couple I_2/HIO_4

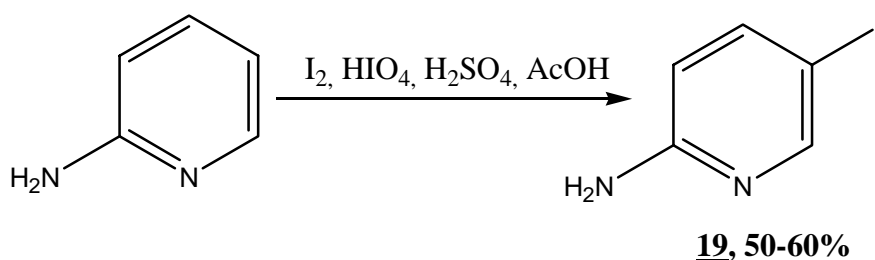
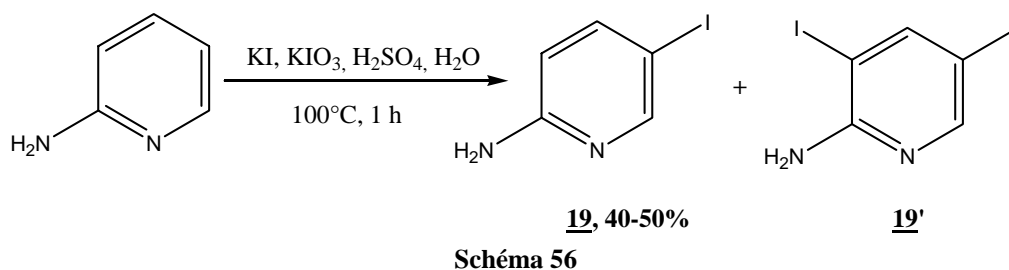


Schéma 55

Dans cette réaction d'iodation faisant intervenir le couple I_2/HIO_4 en milieu acide,⁵³ la quantité de diiode employée est nettement moins importante que celle utilisée précédemment avec des rendements moyens de l'ordre de 50-60% (**Schéma 55**).

2.3. Iodation utilisant le couple KI/KIO₃

L'objectif de cette réaction est similaire à celle décrite précédemment, l'iode étant généré partir du couple KI/KIO₃⁵⁴ (**Schéma 56**).



Bien que cette réaction soit très facile à mettre en œuvre, le résultat est décevant. En effet, après traitement, on constate la formation du produit diiodé. Après purification du produit monoiodé, on obtient 40 à 50% du produit attendu.

Il est à noter que, dans le cas d'une pyridine 2,3-disubstituée, le produit monoiodé en position 5 est obtenu avec un excellent rendement.⁵⁴

Cependant dans notre stratégie de synthèse, la présence du produit diiodé constitue un problème impliquant une purification ; c'est pourquoi cette réaction n'est pas une réaction de choix dans notre cas

2.4. Iodation utilisant KI/KIO₃

A la vue des résultats précédents, nous avons constaté que les conditions opératoires requises pour l'iodation de la position 5 de la 2-aminopyridine en présence de KI/KIO₃

⁵³ A.W. Fraley, D. Chen, K. Johnson, L.W. Mc Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 616-617.

⁵⁴ S.E. Pearson, S. Nandan, *Synthesis*, **2005**, 15, 2503-2506.

(formation du diiode in situ) nécessitent la présence d'un acide, la réaction étant portée au reflux (**Schéma 57**).

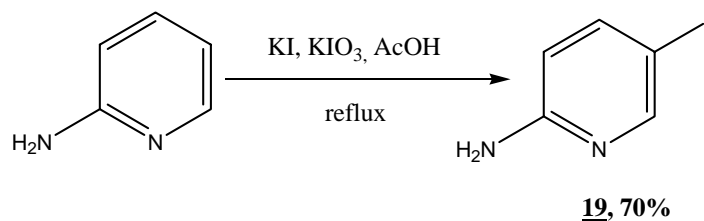


Schéma 57

Ainsi, la 2-aminopyridine est dissoute dans l'acide acétique, puis KIO_3 est ajouté par portions, la solution est ensuite chauffée au reflux. Une solution aqueuse de KI est alors ajoutée goutte-à-goutte et l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Lorsque l'on ne distingue plus le produit de départ, la réaction est ramenée à la température ambiante et l'excès de diiode est neutralisé avec du thiosulfate de sodium. Il est à noter que seul 0,4 éq. de KIO_3 et 1 éq. de KI ont été employés, ce qui fait de cette réaction une réaction rapide et peu coûteuse. Le produit obtenu possède des analyses identiques (point de fusion et RMN) à celui obtenu dans les réactions précédentes pour l'obtention de la 2-amino-5-iodopyridine.

2.5. Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine

Les données de la littérature datant des années 1970-1980, montrent que la bromation de pyridines activées doit être réalisée avec du dibrome, dans des solvants polaires et protiques, tels que l'éthanol.⁵⁵ Plus tard, la bromation de la 2-aminopyridine⁵⁶ est décrite avec du dibrome dans un mélange d'acétonitrile et de dichlorométhane, alors que la bromation des méthoxypyridines⁵⁷ était réalisée dans de l'acide acétique. Concernant la 3-aminopyridine, de la tétrabromocyclohexa-2,5-dione a été utilisée pour réaliser la bromation. Pour obtenir le produit monobromé, il faudrait envisager une série de réactions (**Schéma 58**).

⁵⁵ (a) F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.:Pergamon Press: Oxford, **1984**, 198-205. (b) P.J. Brignell, P.E. Jones, A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 117.

⁵⁶ W.W. Paudler, M.V. Jovanovic, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1064.

⁵⁷ (a) L. Kompis, W. Mueller, E. Bochni, R. Then, M. Montavon, *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12, 531. (b) D.L. Comins, M.O. Killpack, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 69. (c) P.M. Windscheif, F. Vögtle, *Synthesis*, **1994**, 87.

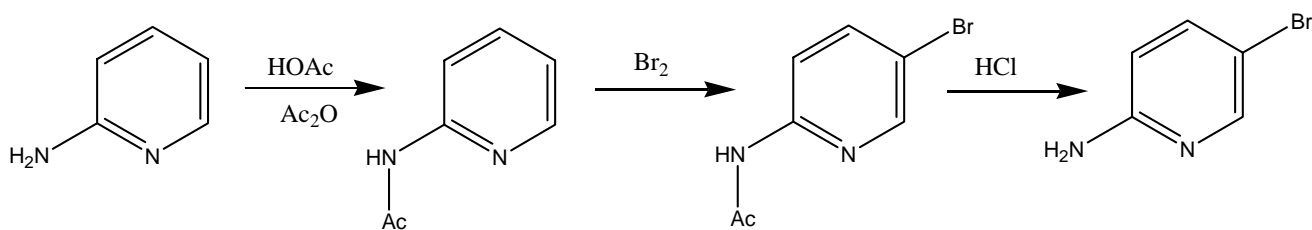


Schéma 58

Dans un premier temps, il faut acétyler pour protéger l'amine, puis bromer la position 5 et enfin déprotéger l'amine. Cette méthode ne présente que peu d'intérêt pour nous, car pour l'obtention de notre produit de départ, il faut déjà envisager 3 étapes.

Une méthode de la littérature permet d'obtenir la 2-amino-5-bromopyridine avec un excellent rendement et en une seule étape⁵⁸ (Schéma 59).

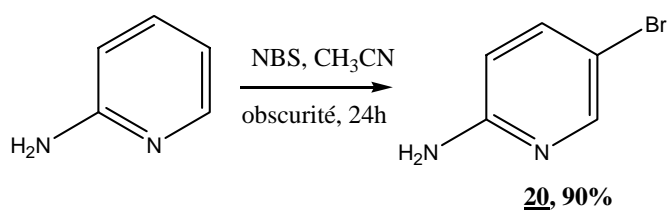


Schéma 59

La réaction se déroule dans l'acétonitrile, à l'obscurité et à température ambiante, afin d'éviter toutes réactions radicalaires de la NBS. Le suivi de la réaction est assuré par CCM, jusqu'à conversion totale du produit de départ. Le traitement de la réaction se fait par évaporation de l'acétonitrile ; le résidu est solubilisé dans l'éthanol, puis le produit de la réaction est précipité par addition d'eau.

Cette méthode est donc très intéressante dans notre cas, car elle permet la bromation sélective de la 2-aminopyridine dans des conditions très douces.

⁵⁸ V. Cañibano, J.F. Rodriguez, M. Santos, M.A. Sanz-Tejedor, M.C. Carreño, G. González, J.L. García-Ruano, *Synthesis*, **2001**, 14, 2175-2179.

3. Diazotation des 2-amino-5-halogénopyridines : accès aux 2,5-dihalogénopyridines

Cette réaction de diazotation nous donne accès à des pyridines disubstituées et notamment dihalogénées. Ces halogénopyridines constituent des intermédiaires très intéressants dans la synthèse de différents composés tels que les herbicides,⁵⁹ les insecticides⁶⁰ et les fongicides.⁶¹

3.1. Synthèse de 2,5-dihalogénopyridines

Pour insérer un halogène à la place de l'amine, nous avons donc opté pour une réaction de type Sandmeyer (**Schéma 60**).

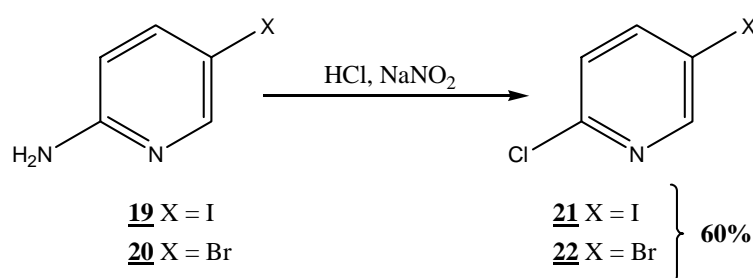


Schéma 60

Ainsi, en solubilisant la 2-amino-5-halogénopyridine de départ dans de l'acide chlorhydrique concentré et en ajoutant du nitrite sodium à froid, nous obtenons avec de bon rendement de l'ordre de 60% les pyridines dihalogénées. Dans le cas présent, la source d'ion chlorure est l'acide chlorhydrique.⁶² Il n'est pas nécessaire comme d'apporter du chlorure de cuivre II comme cela peut être le cas usuellement.

⁵⁹ F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, part. 2a, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.: Pergamon Press: Oxford, **1984**, 511-523. (b) V. Koch, L. Wilms, A. Fuss, K. Bauer, H. Bieringer, H. Buerstell, Eur. Patent Application, 227 045, **1987**. (c) *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 175 892.

⁶⁰ (a) V. Koch, A. Fuss, W. Bonin, W. Knauf, A. Waltersdorfer, Eur. Patent Application, 227 046, **1987**. (b) *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 134 217.

⁶¹ (a) H. Gershon, D.D. Clarke, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1994**, 125, 723. (b) H. Gershon, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1995**, 126, 1303. (c) H. Gershon, D.D. Clarke, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1996**, 126, 331.

⁶² W. Marckwald, *Chem. Ber.*, 27, **1894**, 1323.

Par cette réaction, nous avons accès à des pyridines dihalogénées de manière simple. Ces pyridines seront par la suite utilisées dans des réactions d'échange halogène/métal sur la position 5. C'est pour cela que nous avons envisagé le cas où l'échange se ferait avec un iode ou avec un brome, la réactivité des composés pouvant être différente.

3.2. Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine

Nous avons pu remarquer qu'en changeant les conditions de diazotation, c'est-à-dire en changeant uniquement le type d'acide dans lequel on travaille, il était possible d'introduire une autre fonction (**Schéma 61**).

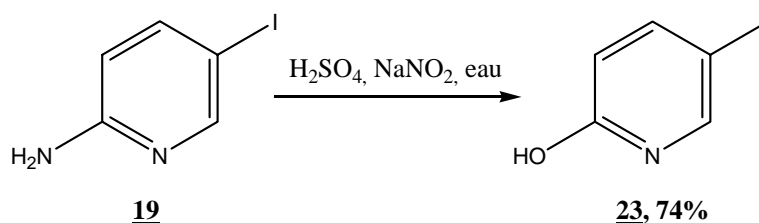


Schéma 61

Dans notre cas, en remplaçant l'acide chlorhydrique concentré par l'acide sulfurique concentré, en suivant les conditions de diazotation classique, nous avons pu synthétiser la 2-hydroxy-5-iodopyridine^{52,63} avec un excellent rendement.

Il est à noter que cette molécule peut être obtenue par halogénéation de la 2-hydroxypyridine⁶⁴ avec un rendement plus faible (**Schéma 62**).

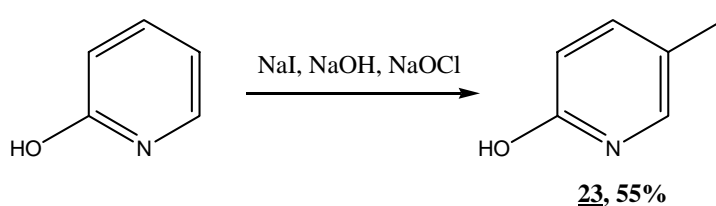


Schéma 62

⁶³ F.W. Broeckman, H.J.C. Tendeloo, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, **1962**, 81, 107.

⁶⁴ K.J. Edgar, S.N. Falling, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5287-5291.

Grâce à ces réactions, nous avons deux alternatives ; dans un cas il nous faut travailler en milieu fortement acide, qu'il faut neutraliser par la suite ; ou bien travailler à partir d'hydroxypyridine, la réaction étant un peu plus délicate.

4. Fonctionnalisation de la position 2 des mono et dihalogénopyridines

Dans le cas de la 2-amino-5-iodopyridine et de la 2-hydroxy-5-iodopyridine, si nous envisageons directement une réaction d'échange halogène/métal, la base utilisée risque de réagir d'abord avec l'amine (ou l'hydroxyle suivant le cas). Nous avons alors envisagé de fonctionnaliser l'amine (ou l'hydroxyle), protégeant ces fonctions par la même occasion.

4.1. Fonctionnalisation de la 2-amino-5-iodopyridine

4.1.1. Insertion d'une chaîne latérale et protection de l'amine

Dans notre stratégie de synthèse, la protection de l'amine passe par la fonctionnalisation de celle-ci. Ainsi, l'amine sera protégée sous la forme d'un amide (**Schéma 63**), qui devrait être peu réactif lors de l'échange halogène/métal.

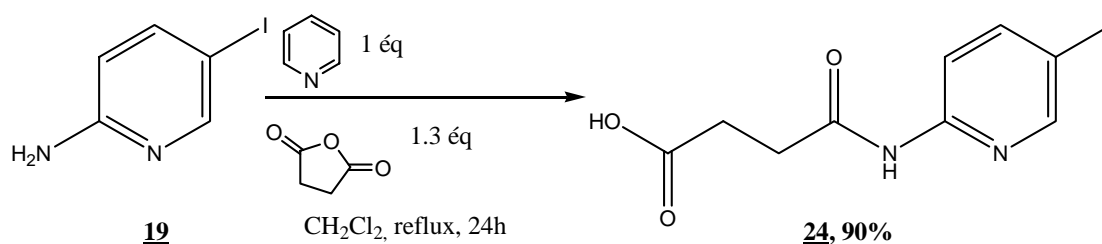


Schéma 63

Par une réaction très douce, la 2-amino-5-iodopyridine réagit avec l'anhydride succinique en présence d'une base.⁶⁵ Au bout de 24 heures de reflux, on peut observer le produit final qui précipite dans le ballon. Il suffit d'évaporer le solvant et de reprendre le résidu dans l'éther, de filtrer et de rincer le solide. On obtient avec un excellent rendement l'acide 4-[(5-iodo-2-pyridinyl)amino]-4-oxobutanoïque.

Ainsi, notre amine est protégée sous la forme d'un amide ; l'acide carboxylique terminal sera lui protégé par estérification.

4.1.2. Estérification de l'acide carboxylique

L'objectif, au terme de cette synthèse, est de pouvoir coupler cette molécule à une protéine. Cela peut se faire avec un ester activé à l'aide de la N-hydroxysuccinimide.⁶⁶ En général, les conditions d'estérification avec la N-hydroxysuccinimide sont très douces (Schéma 64).

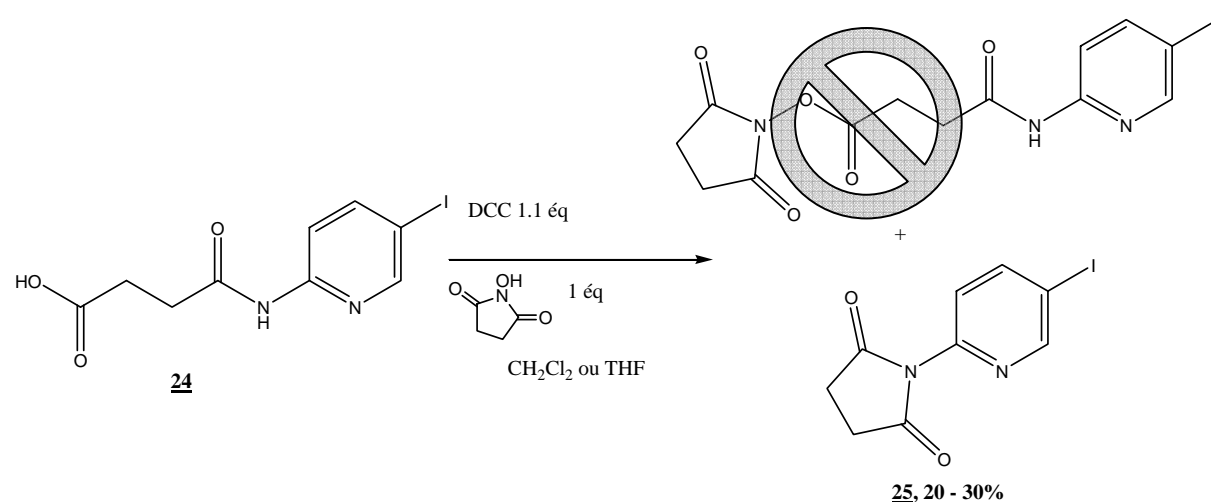


Schéma 64

Cependant, nous n'observons pas la formation du produit correspondant à l'ester protégé. En effet, il semblerait qu'à la place, nous obtenions le produit de cyclisation de la chaîne succinique avec l'amide. Concernant ce résultat, on peut avancer l'hypothèse suivante ; dans un premier temps l'ester se forme bien avec la N-hydroxysuccinimide. Cet ester se

⁶⁵ D. Burdulene, Z. Stumbryavichyute, Z. Talaikite, G.V. Vladyko, E.I. Boreko, L.V. Korobchenko *Pharm.Chem.J.(Engl.Transl.)*, 30, 11, **1996**, 680 – 682.

⁶⁶ (a) L. Liu, R. Breslow *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12110-12111. (b) K. Vavrova, A. Hrabalek, P. Dolezal, L. Samalova, K. Palat, J. Zbytovska, T. Holas, J. Klimentova, *Bioorg. Med. Chem.*, 11, **2003**, 5381-5390.

retrouve fortement activé, ce qui conduit à l'attaque de l'azote de l'amide sur celui-ci, avec élimination d'hydroxysuccinimide, conduisant à la cyclisation que l'on observe.

Ce résultat n'en demeure pas moins intéressant, et nous avons envisagé de transformer directement la fonction amine de la 2-amino-5-iodopyridine en N-pyridylsuccinimide.

4.1.3. Protection de l'amine sous la forme de succinimide

Notre objectif ici, est de protéger l'amine de la 2-amino-5-iodopyridine pour obtenir un produit semblable à celui obtenu précédemment. D'après la littérature, la protection d'amine primaire⁶⁷ de ce type est réalisable avec de bon rendement en utilisant l'anhydride succinique et du chlorure d'acétyle (**Schéma 65**).

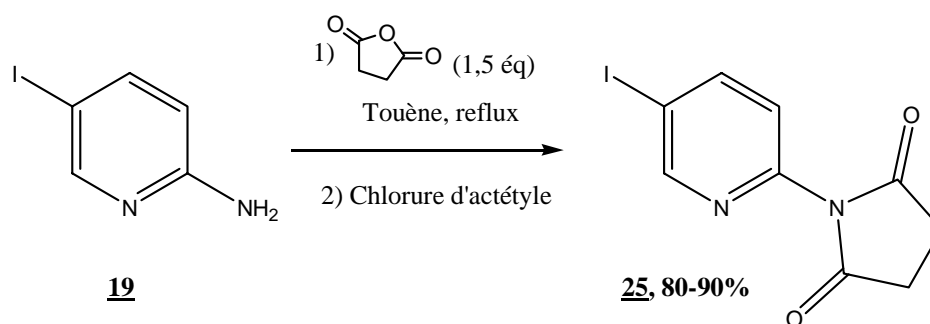


Schéma 65

Dans un premier temps, l'amine est agitée avec l'anhydride succinique dans le toluène, au reflux pendant 2 heures. Ceci a pour but de former l'acide 4-[(5-iodo-2-pyridinyl)amino]-4-oxobutanoïque intermédiaire observé dans le paragraphe 4.1.1. Puis le chlorure d'acétyle est additionné, ce qui entraîne la formation du chlorure d'acide, puis la cyclisation par réaction de ce chlorure d'acide avec l'amide. Il est à noter que la qualité de l'anhydride succinique est importante. En effet, il convient d'utiliser un anhydride⁶⁸ fraîchement préparé afin d'optimiser au mieux le rendement de la réaction.

⁶⁷ (a) S.F. Martin, C. Limberakis, *Tetrahedron Lett.*, 38,15, **1997**, 2617-2620. (b) S.W. Wright, D.L. Hageman, L.D. McClure, *J. Heterocycl. Chem.*, 35, 3, **1998**, 717-724.

⁶⁸ L.F. Fieser, E.L. Martin, R. L. Shriner, H.C. Struck, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 2, 560, **1943**. Vol. 12, 66, **1932**.

4.2. Fonctionnalisation des 2-hydroxy-5-iodopyridine

Dans cette réaction, nous avons imaginé utiliser le pyridinolates⁶⁹ de la 2-hydroxy-5-iodopyridine, puis de le mettre en réaction avec un halogénure d'alkyl. Selon la littérature, le pyridinolates peut être obtenu à partir du méthanolates de sodium ou bien du carbonate de potassium (**Schéma 66**).

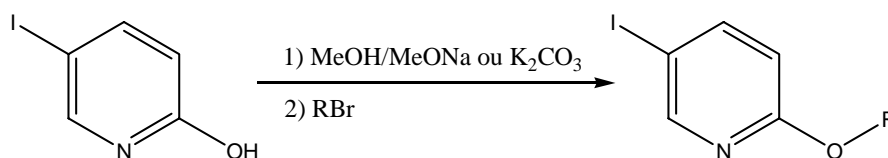


Schéma 66

Dans notre cas, l'halogénure d'alkyl (RBr) a été choisi comme étant un dérivé de phtalimide possédant une chaîne aliphatique. La fonction phtalimide est très intéressante puisqu'elle est relativement inerte vis-à-vis des réactions ultérieures, notamment la réaction d'échange halogène/métal. De plus, cette fonction est aussi précurseur de la fonction amine, tout à fait indiqué dans notre cas.

4.2.1. Synthèse du 2-phtalimidoéthanol

Les phtalimides ont été synthétisés par une méthode largement décrite dans la littérature et offrant d'excellents rendements⁷⁰. Ainsi, le 2-phtalimidoéthanol est obtenu en mélangeant de l'anhydride phtalique et de l'aminoéthanol en proportion équimolaire. Ce dernier est additionné par petites portions car la réaction est exothermique. Le mélange est ensuite chauffé jusqu'à solubilisation totale de l'anhydride phtalique (environ 140°C) pendant 30 minutes. Il est à noter que dans cette réaction, aucun solvant n'est utilisé (**Schéma 67**).

⁶⁹ (a) L. Skattebol, Y. Stenstrom, C. Syverstern, *J. Agric. Food. Chem.*, **2004**, 52,6944-6949. (b) A.B. Pinkerton, J.M. Vernier, H. Schaffhauser, B.A. Rowe, U.C. Campbell, D.E. Rodriguez, D.S. Lorrain, C.S. Baccei, L.P. Daggett, L.J. Bristow, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4595 - 4599. (c) A.B. Pinkerton, R.V. Cube, J.H. Hutchinson, B.A. Rowe, H. Schaffhauser, X. Zhao, L.P. Daggett, J.M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5329-5332. (d) A.B. Pinkerton, R.V. Cube, J.H. Hutchinson, J.K. James, M.F. Gardner, H. Schaffhauser, B.A. Rowe, L.P. Daggett, J.M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5867-5872.

⁷⁰ (a) D.S. Jackson, S.A. Fraser, L.M. Ni, C.M. Kam, U. Winkler, D.A. Johnson, C.J. Froelich, D. Hudig, J.C. Powers, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41,2289-2301. (b) J. Joossens, P. Van der Veken, A.M. Lambeir, K. Augustyns, A. Haemers, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2411-2413. (c) T.O. Soine, M. R. Buchdahl, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 106, Vol. 32, 18.

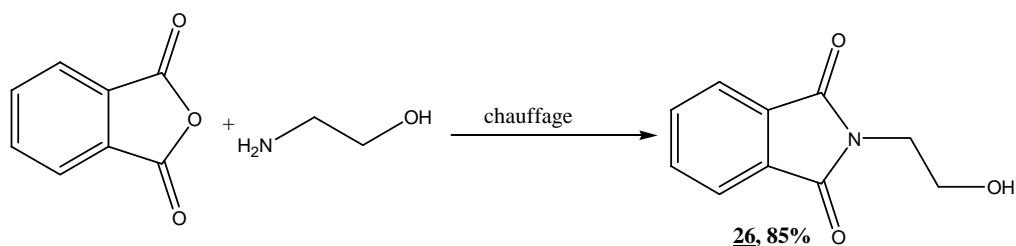


Schéma 67

Une fois la réaction terminée et la température du mélange proche de l'ambiante, on peut observer que le produit dans le ballon se solidifie. Il s'agit du 2-phtalimidoéthanol, qui peut être recristallisé dans le toluène, offrant un solide incolore avec un rendement de 85%.

4.2.2. Synthèse du 2-phtalimidobromoéthane

Cette réaction consiste en la suite de la réaction précédente. En effet, une fois le 2-phtalimidoéthanol obtenu, celui-ci est mis en réaction avec du tribromure de phosphore afin de réaliser la substitution du groupement hydroxyle par le brome^{70c} (Schéma 68).

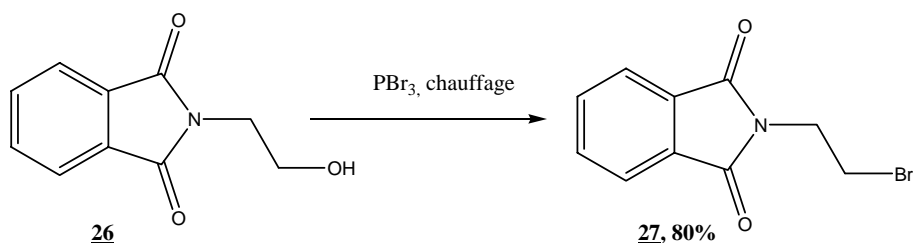
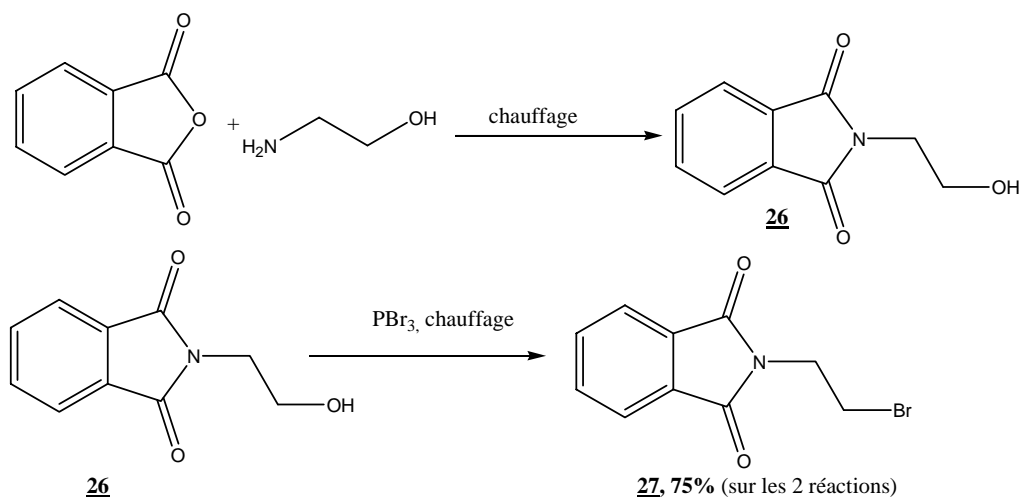


Schéma 68

On obtient après réaction un solide incolore correspondant au 2-phtalimidobromoéthane, avec un rendement de l'ordre de 80%, après recristallisation du produit dans un mélange éthanol/eau.

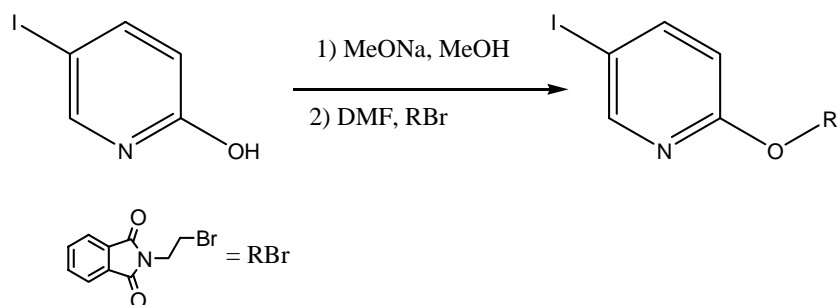
Il est à noter que les 2 étapes de synthèse pour l'obtention du 2-phtalimidobromoéthane peuvent être réalisées en une seule étape. En effet, une fois le 2-phtalimidoéthanol synthétisé, il suffit d'ajouter à celui-ci du tribromure de phosphore (Schéma 69).



Le 2-phthalimidobromoéthane est obtenu avec un rendement global de 75% sur les 2 réactions.

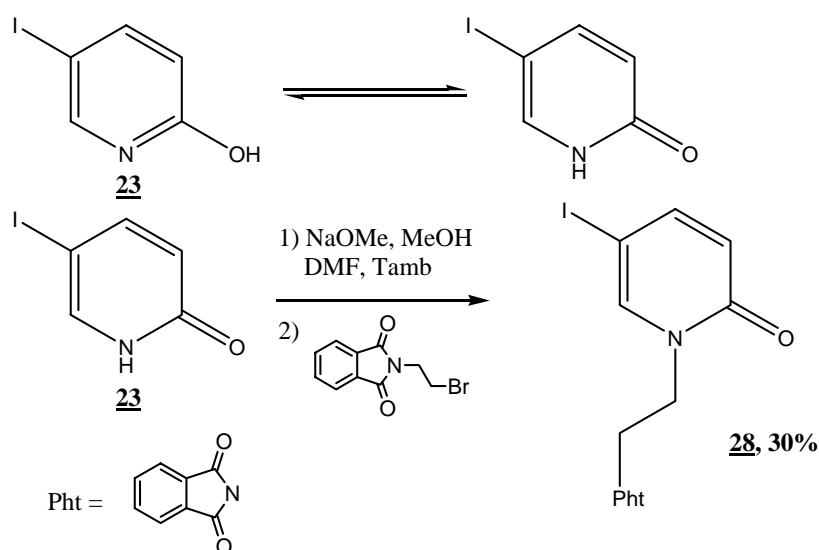
4.2.3. Substitution de la 2-hydroxy-5-iodopyridine

La substitution de la fonction hydroxy sur des pyridines a été réalisée en utilisant le couple MeONa/MeOH^{69a} comme cela est décrit dans la littérature afin d'obtenir le produit de réaction suivant (**Schéma 70**). Dans un premier temps, le pyridinolate est formé, par réaction avec le mélange méthanolate de sodium dans le méthanol, puis le solvant en excès est évaporé. Le dérivé halogéné est ensuite additionné dans du DMF (afin de faciliter la solubilité des espèces).

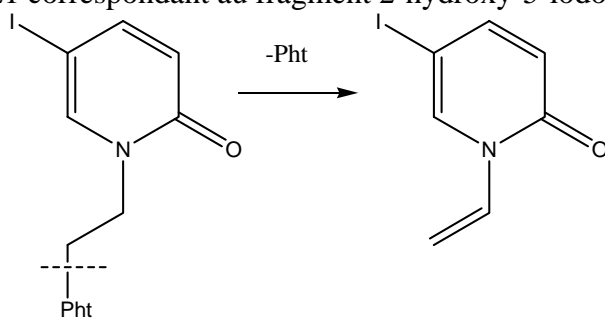


Nous avons relevé quelques incohérences entre le produit attendu et le produit obtenu. Concernant le traitement de la réaction, pour éliminer le 2-phthalimidobromoéthane restant, nous avons procédé à un lavage acide, pour entraîner le dérivé pyridinique dans la phase

aqueuse. Or, ce dernier ne semble pas être soluble dans la phase aqueuse. Ce qui nous laisse supposer que l'azote pyridinique ne peut pas former de chlorhydrate, donc que l'azote n'est plus sous une forme basique. En effet, l'analyse en RMN ^{13}C nous montre que les déplacements chimiques des 2 CH_2 de la chaîne aliphatique greffée sont de 48,2 ppm et de 36,5 ppm. Nous nous attendions à avoir des déplacements chimiques plus déblindés, notamment pour le CH_2 relié à l'oxygène (estimé aux alentours de 70 ppm). De plus après une analyse RMN 2D du type NOESY afin de voir le couplage à travers l'espace, nous avons pu remarquer qu'un des CH_2 de la chaîne aliphatique couple avec le proton en alpha de l'azote pyridinique. Ainsi, nous avons déduit que la structure du produit pouvait résulter de l'attaque nucléophile de l'azote pyridinique sur l'halogène porté par le phtalimide (**Schéma 71**).

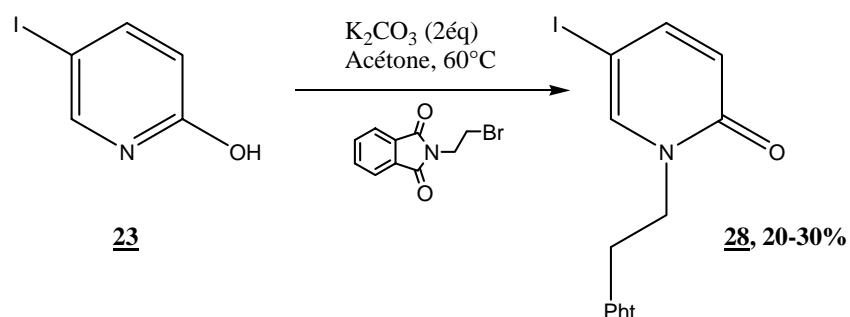


De plus, par analyse du type GC/MS, nous avons pu déterminer des fragmentations, qui corroborent la structure que nous avons avancée. Ainsi, nous obtenons un fragment $m/z = 246$ qui correspond en fait à la perte du groupement phtalimide (**Schéma 72**), donnant un fragment de type vinylique. De plus, l'oxygène est toujours présent sur la molécule et donne un fragment à $m/z = 221$ correspondant au fragment 2-hydroxy-5-iodopyridine.

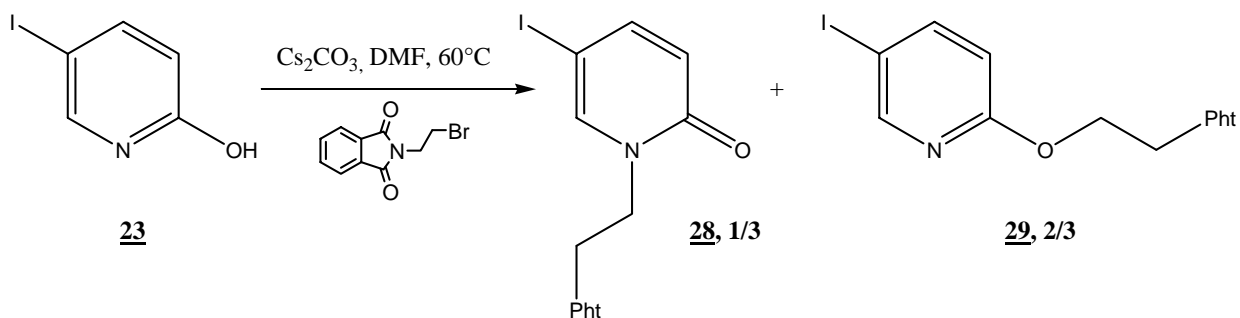


Cette réaction nous a permis de greffer le bras désiré, cependant nous avons aussi mis en évidence que le site d'ancrage n'était pas le bon, conduisant à la substitution de l'azote pyridinique.

Compte tenu de ces résultats et de ces observations, nous avons changé le système basique utilisé dans le protocole. Nous avons choisi d'utiliser K_2CO_3 ^{69b} comme base, décrit dans la littérature pour réaliser le type de réactions que nous souhaitons. De la même manière que précédemment, le pyridinolate est formé avec K_2CO_3 et celui-ci doit réagir avec l'halogène porté par le phtalimide. Cependant, après traitement de la réaction, nous obtenons le produit de substitution de l'azote pyridinique (**Schéma 73**)



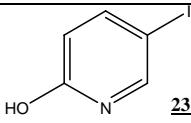
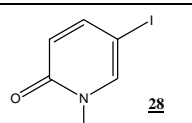
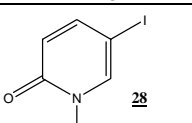
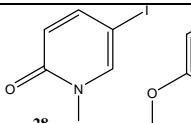
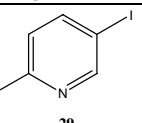
Nous avons réalisé un dernier essai avec un autre système basique, en utilisant le carbonate de césium⁷¹ connu pour permettre des réactions de O-alkylation⁷² (**Schéma 74**).



⁷¹ V. Summa, A. Petrocchi, P. Pace, V.G. Matossa, R. De Franceso, S. Altamura, L. Tomei, U. Koch, P. Neuer, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 14-17.

⁷² (a) N.D. D'Angelo, J.J. Peterson, S.K. Booker, I. Fellows, C. Dominguez, R. Hungate, P.J. Reider, T.S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 47, 29, **2006**, 5045-5048. (b) I.M. Atkinson, J.D. Chartres, A.M. Groth, L.F. Lindoy, M.P. Lowe, G.V. Meehan, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 19, **2001**, 2801-2806. (c) S. Elshani, H.S. Hwang, C.M. Wai, J.M. Shreeve, R.A. Bartsch, *J. Heterocycl. Chem.*, 40, 3, **2003**, 451-458. (d) J.R. Fuchs, R.L. Funk, *Org. Lett.*, 4, **2005**, 677 - 680.

Cette réaction nous a permis d'obtenir un mélange, entre le produit de substitution sur l'azote de la pyridine et le produit de O-alkylation avec des proportions respectives de 1/3 et de 2/3 (proportions déterminées par RMN ^1H). Ainsi, la présence de ces deux régioisomères permet de valider les résultats obtenus avec MeONa et K_2CO_3 , concernant la réaction de N-alkylation (**Tableau 2**).

	Bases utilisées			
	MeONa/MeOH	K_2CO_3	Cs_2CO_3	
 23	 28	 28	 28	 29
Rendement	30% ^a	25% ^a	1/3 ^b	2/3 ^b

a : % de produit isolé, b : proportion RMN ^1H

Tableau 2

Nous pouvons donc constater que l'alkylation du composé du type 2-hydroxypyridine, par réaction d'un anion avec un halogénure d'alkyle peut donner à la fois des réactions de N- et de O-alkylation. De plus il apparaît que la nature du sel est importante⁷³, puisque dans le cas du sel de sodium ou de potassium, nous obtenions une réaction de N-alkylation, alors qu'avec le carbonate de césium nous observons la formation du composé de O-alkylation.

Le produit obtenu étant majoritairement celui N-alkylation, nous avons décidé de modifier la méthode de synthèse, pour obtenir uniquement le produit de O-alkylation. C'est ainsi que nous avons remplacé la 2-hydroxy-5-iodopyridine par la 2-chloro-5-iodopyridine (ou son équivalent bromé en position 5).

4.3. Fonctionnalisation de la position 2 des 2-chloro-5-halogénopyridine

Compte tenu de la réactivité particulière de la 2-hydroxy-5-iodopyridine avec le 2-phthalimidobromoéthane, nous avons décidé d'utiliser la 2-chloro-5-iodo(ou bromo)pyridine précédemment synthétisée. En effet, les α halogénopyridines réagissent très bien avec tout

⁷³ (a) G.C.Hopkins, J.P. Jonak, H.J. Minnemeyer, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 4040. (b) N.M. Chung, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2517.

bon nucléophile. Il est donc possible, via un alcoolate approprié, d'obtenir le produit de substitution nucléophile sur la position occupée par le chlore⁷⁴.

4.3.1. Substitution du chlore par le 2-phtalimidoéthanolate de sodium

Pour réaliser la substitution du chlore par le phtalimidoéthanol, nous avons utilisé le phtalimide précédemment synthétisé (**Schéma 67**). Le dérivé est solubilisé dans du THF anhydre, puis de l'hydrure de sodium est ajouté. Le mélange est agité pendant 30 minutes pour former l'alcoolate, qui précipite dans le ballon. La 2-chloro-5-halogénoypyridine est ensuite ajoutée au milieu réactionnel, et chauffée à reflux pendant 24 heures^{74b} (**Schéma 75**).

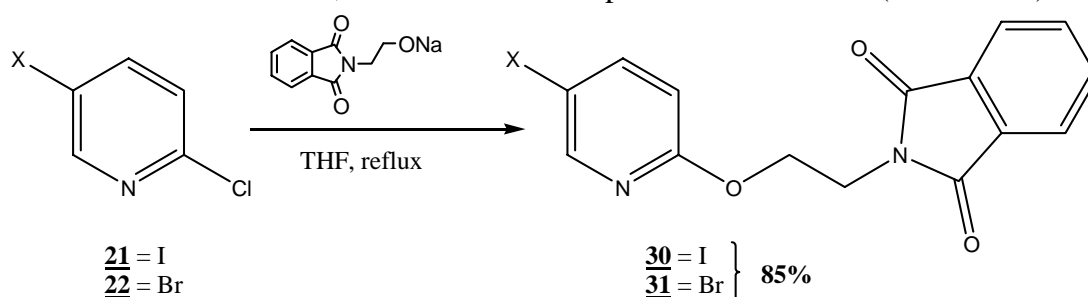


Schéma 75

Après traitement de la réaction on obtient un solide jaune avec un excellent rendement, qui correspond au produit de substitution du chlore par le phtalimidoéthanol.

En comparant ce produit avec celui de la réaction entre la 2-hydroxypyridine et le 2-phtalimidobromoéthane, nous avons la certitude que les 2 produits sont différents. Un produit résultant bien d'une réaction de N-alkylation de la pyridine (**Schéma 76**) et l'autre étant bien une réaction de substitution du cycle pyridinique (**Schéma 77**).

⁷⁴ (a) A. Binz, H. Maier-Bode, K. Morisawa, *Angew. Chem.*, 46, **1933**, 349. (b) P. Cava, N.K. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, 23, **1958**, 1287. (c) Patent, CIBA, DE 582319, **1930**, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 19, 1141, 1021006, Patent, CIBA, US 1881236, **1930**. (d) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., US 1778784, **1928**. (e) T.B. Grave, *J. Am. Chem. Soc.*, 46, **1924**, 1460. (f) A.J. Hill, W.J. McGraw, *J. Org. Chem.*, 14, **1949**, 783-785. (g) R.R. Renshaw, R.C. Conn, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, **1937**, 297-299. (h) R. Adams, V.V. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, **1947**, 1803. (i) R.K. Murmann, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 3484. (j) R.J. Ife, K.W. Catchpole, G.J. Durant, C.R. Ganellin, C.A. Harvey, et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 24, **1989**, 249-258.

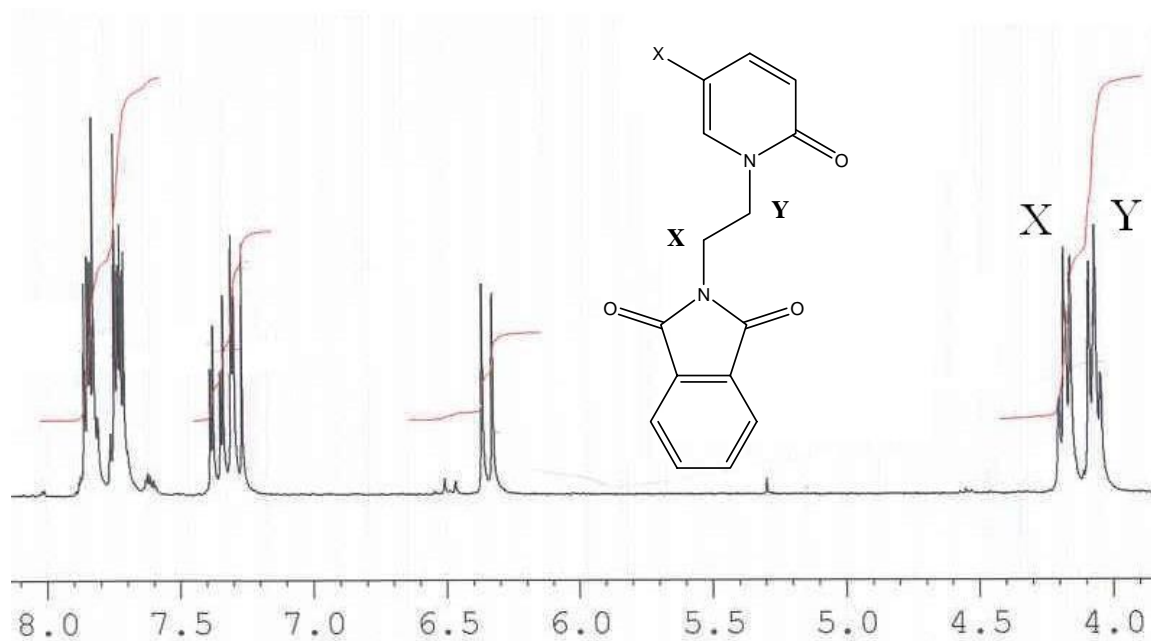


Schéma 76

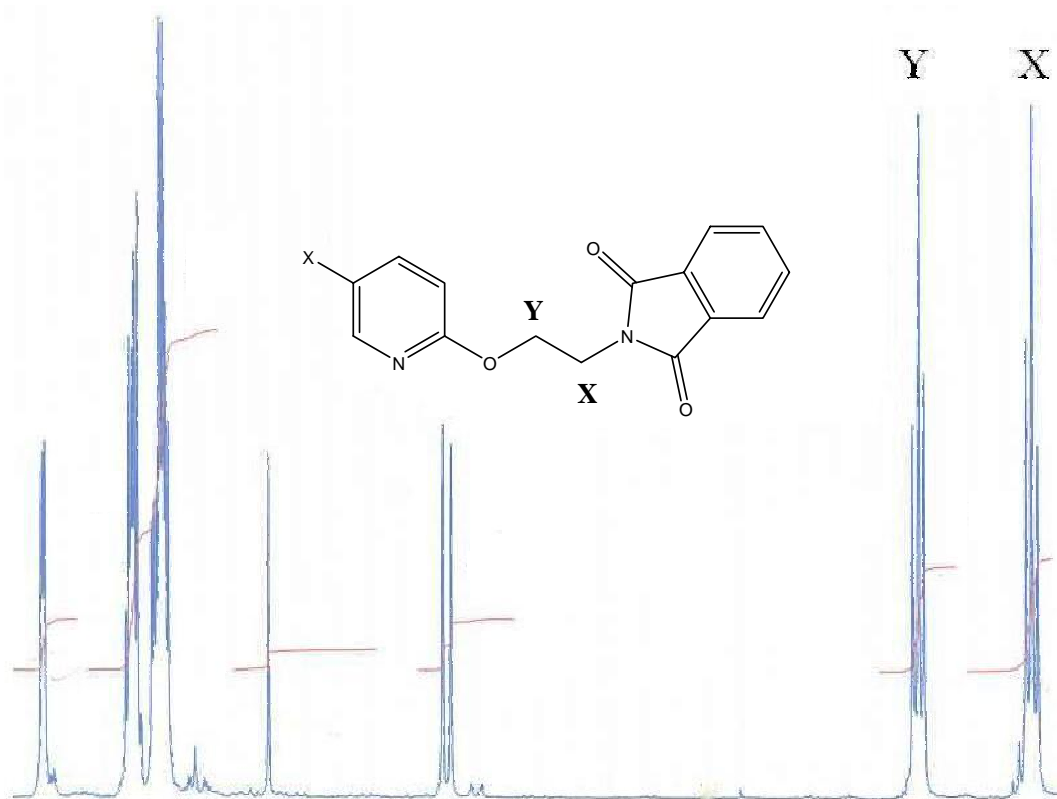
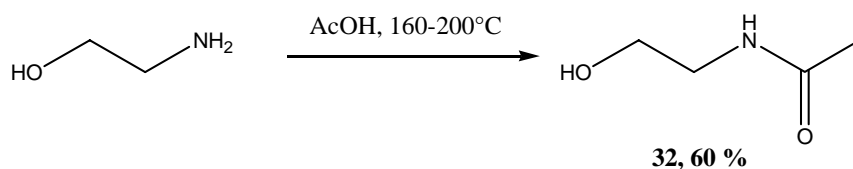


Schéma 77

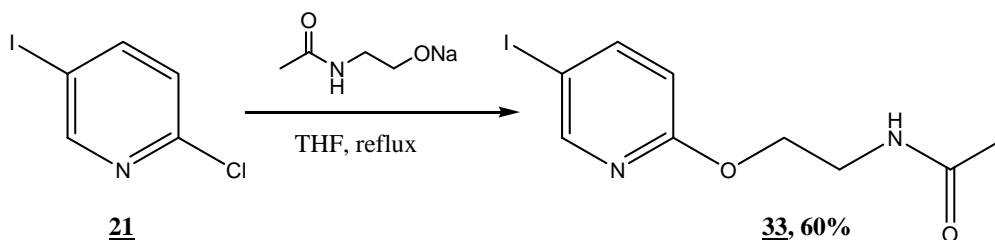
4.3.2. Substitution par le N-(2-hydroxyéthyl)acétamide

L'objectif étant de pouvoir varier la fonction qui protège l'amine terminale, nous avons aussi pensé protéger l'amine sous la forme d'un amide en l'acétylant. Afin de respecter le squelette du bras et la fonction OH, nous avons choisi l'aminoéthanol. Par simple chauffage dans l'acide acétique, nous avons acétylé l'amine avec un rendement satisfaisant de 60% (**Schéma 78**), nous permettant d'obtenir le N-(2-hydroxyéthyl)acétamide.⁷⁵



Le produit est utilisé tel quel pour réaliser la réaction de substitution nucléophile sur le 2-chloro-5-iodopyridine.

De la même manière que pour le phtalimidoéthanol, le N-(2-hydroxyéthyl)acétamide est agité dans du THF, puis du NaH est additionné afin de former l'alcoolate. Le dérivé pyridinique est ajouté et l'ensemble est chauffé à reflux (**schéma**).



Après traitement on obtient un solide de couleur beige qui correspond au dérivé attendu avec un rendement de 60%

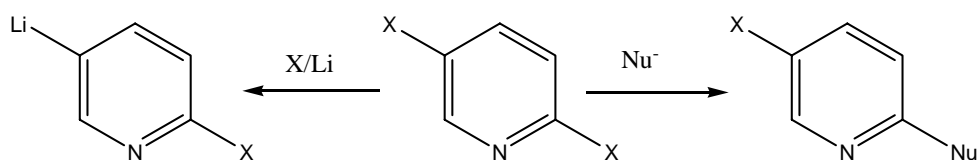
Nous avons donc synthétisé les différents systèmes pyridiniques dont nous avons besoin pour entreprendre les réactions de fonctionnalisation du cycle pyridinique par échange halogène/métal sur la position 5 de nos pyridines.

⁷⁵ H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57 (6), 1079-1080.

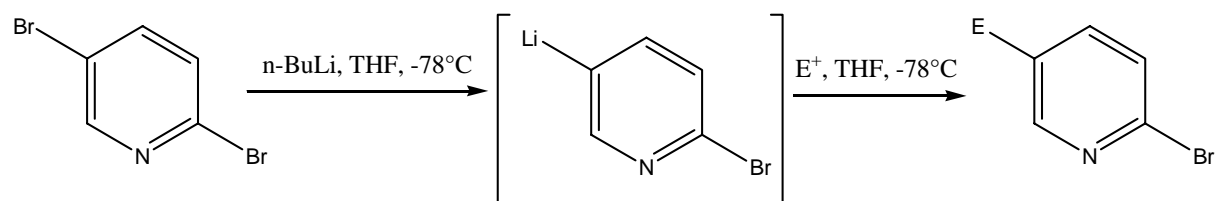
5. Echange halogène/métal sur la position 5 des pyridines 2,5-disubstituées

5.1. Conditions de l'échange halogène/métal

Nous avons donc synthétisé des pyridines disubstituées offrant la possibilité de réaliser des réactions sur des fonctions bien précises. En effet, dans notre cas, les pyridines 2,5-dihalogénées sont des molécules de choix, puisque la réactivité des halogènes diffère. L'halogène en position 2 sera quant à lui préférentiellement utilisé pour des réactions de substitution nucléophile, tandis que l'halogène en position 5 sera utilisé pour des réactions d'échange halogène/métal (**Schéma 80**).



Dans le cas de la réaction d'échange halogène/métal, notamment pour les 2,5-dihalogénoypyridines, il est possible de fonctionnaliser sélectivement l'une ou l'autre des positions, suivant le mode opératoire utilisé⁷⁶. Ainsi, selon la nature du solvant, l'organolithien ne se forme pas sur la même position⁷⁷. Pour former le lithien sur la position 5⁷⁸, nous devons utiliser du n-BuLi et un solvant coordonnant tel que l'éther ou le THF (**Schéma 81**, analogie avec la 2,5-dibromopyridine).



⁷⁶ X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters*, 41, **2000**, 4335-4338.

⁷⁷ M. A. Peterson, J. Mitchell, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8237.

⁷⁸ (a) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, G. Schlingloff, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1169. (b) F.C. Alderweireldt, I. Vrijens, E.L. Esmans, L.L. Wotring, L.B. Townsend, J. Balzarini, E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides*, **1989**, 8, 891. (c) J. Wicha, M. Masnyl, *Heterocycles*, **1981**, 16, 521. (d) F.J. Romero-Salguero, J.M. Lehn, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 859.

Inversement, pour réaliser l'échange halogène/métal sur la position 2 (dans le cas de la 2,5-dibromopyridine), il faudrait utiliser un solvant non coordinant tel que le toluène ou le dichlorométhane (**Schéma 82**)

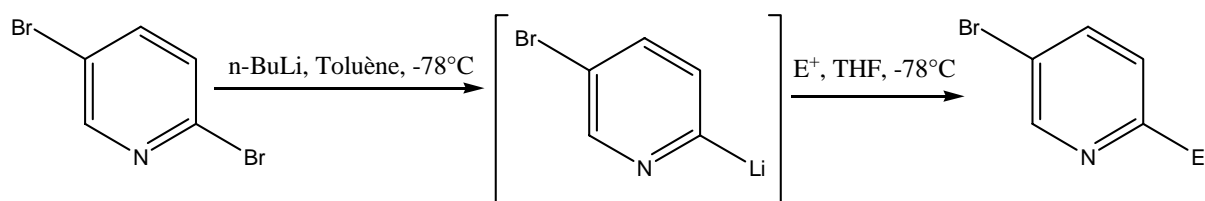


Schéma 82

D'après ces données, les conditions de métallation à utiliser dans le cas de la 2-chloro-5-iodopyridine sont celles décrites par le **Schéma 81**.

Les conditions d'échange étant fixées, il nous reste à déterminer quel type d'électrophile nous allons condenser pour obtenir le précurseur de la chaîne aminobutyroyle.

5.2. Synthèses des électrophiles engagés dans la réaction d'échange

Une fois le lithien formé sur la position 5 de notre pyridine, nous devons condenser un électrophile nous permettant d'obtenir une chaîne aminobutyroyle. Théoriquement, l'électrophile le plus simple est la NMP. En effet, par attaque du lithien, on obtient l'ouverture du lactame, nous donnant le motif désiré, selon un mécanisme proposé ci-dessous (**Schéma 83**).

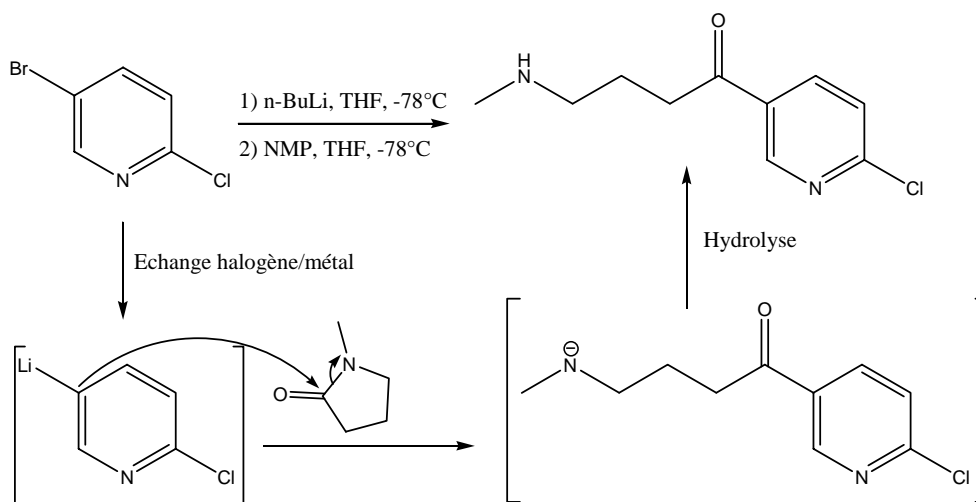


Schéma 83

Cependant ne connaissant pas la réactivité de la NMP avec les lithiens et afin de favoriser nos chances de greffer le motif dont nous avons besoin, nous avons synthétisé d'autres électrophiles, du type lactame ou amino-ester (**Schéma 84**), où le caractère δ^+ de la liaison carbonyle est nettement plus marqué.

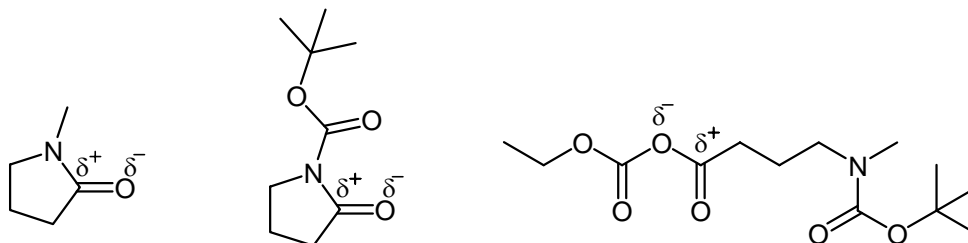


Schéma 84

5.2.1. Synthèse de la N-Boc-pyrrolidinone

Il s'agit dans cette réaction de protéger l'amide présent dans la pyrrolidinone sous la forme d'un carbamate. Ainsi, lors de la réaction avec le dérivé lithié, seul le C=O du lactame pourra réagir (**Schéma 85**).

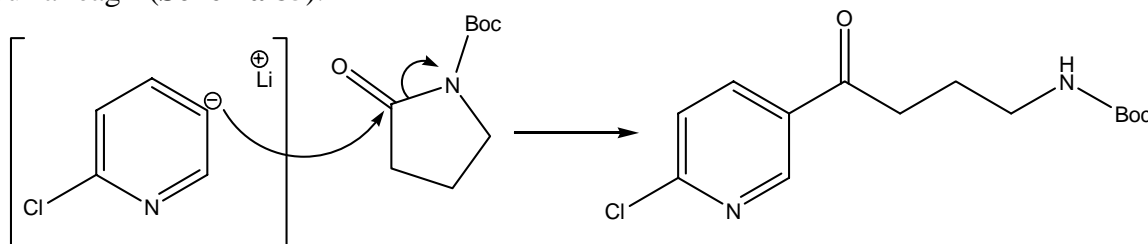


Schéma 85

Pour protéger la pyrrolidinone, nous avons utilisé le n-butyllithium comme base et le di-tert-butyl dicarbonate $\{(Boc)_2O\}$ comme électrophile⁷⁹.

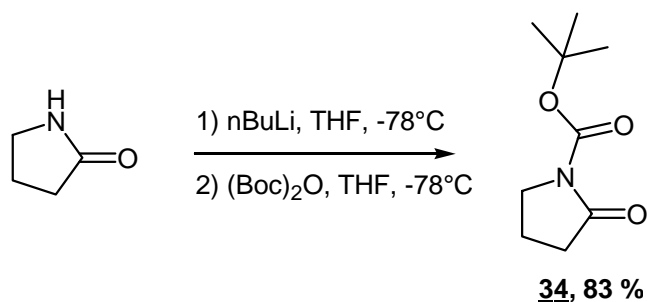


Schéma 86

⁷⁹ A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234.

Nous obtenons au final une huile incolore avec un rendement de 83% ; le produit peut être stocké au froid pour être utilisé ultérieurement.

5.2.2. Synthèse d'anhydride mixte à partir de l'acide 4-(méthylamino)butanoïque

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'acide 4-(méthylamino)butanoïque libre, car le produit disponible commercialement se présente sous la forme de chlorhydrate. Ainsi, nous avons procédé à l'ouverture de la NMP à l'aide de l'hydroxyde de baryum⁸⁰ dans l'eau (Schéma 87).

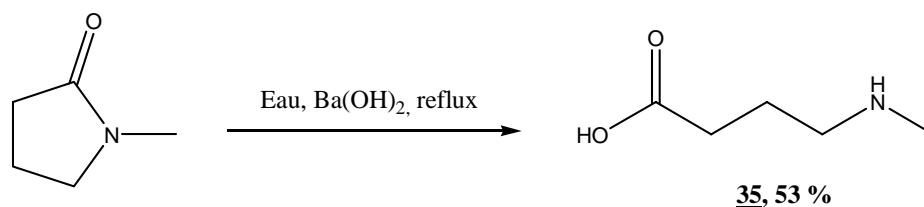


Schéma 87

Le mélange est porté à reflux et dans ces conditions le lactame s'ouvre, nous donnant l'amine libre ainsi que le carboxylate de baryum. Pour obtenir le produit libre, du CO₂ gaz est introduit dans le milieu réactionnel. Lorsque le CO₂ se dissout dans l'eau, on obtient la formation d'acide carbonique (H₂CO₃). Cet acide est modérément stable et se décompose facilement en H₂O et CO₂. Après filtration du carbonate de baryum, et évaporation du solvant dans le filtrat, on obtient un solide incolore. Ce solide est ensuite filtré et rincé avec de l'éther, conduisant avec un rendement de 53% à l'acide 4-(méthylamino)butanoïque.

L'amine de l'acide 4-(méthylamino)butanoïque est protégée sous la forme de carbamate⁸⁰. Pour déprotomer l'amine, nous avons utilisé K₂CO₃ comme base et (Boc)₂O pour réaliser le carbamate (Schéma 88).

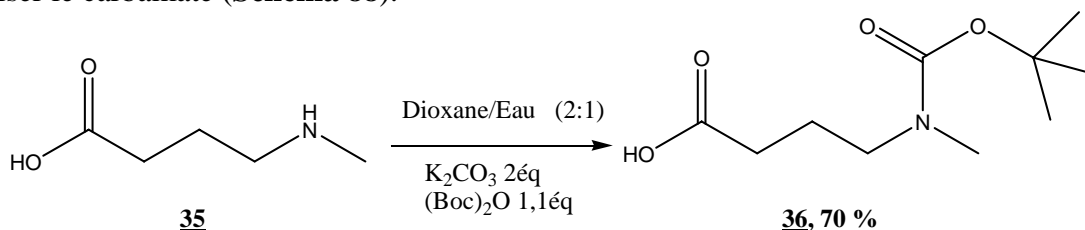


Schéma 88

⁸⁰ N.G. Galakatos, D.S. Kemp, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 8, 1302.

Après traitement de la réaction, le produit est recristallisé dans l'hexane. Nous obtenons un solide incolore avec un rendement de 70% correspondant bien à l'acide N-Boc-N-méthylaminobutanoïque.

Pour former l'anhydride mixte, l'acide N-Boc-N-méthylaminobutanoïque est mis en réaction avec du chloroformiate d'éthyle⁸¹ et un mélange Et₃N/CH₂Cl₂ (Schéma 89).

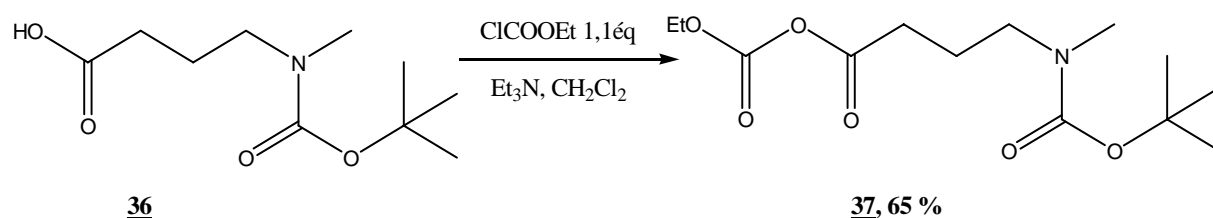


Schéma 89

Après traitement de la réaction, nous obtenons l'anhydride mixte **37** sous la forme d'une huile incolore voire jaune très pâle avec un rendement de 65%.

5.3. Fonctionnalisation de la position 5 des pyridines disubstituées

5.3.1. Cas des pyridines 2,5-dihalogénées

Les électrophiles engagés dans la réaction sont les suivants (Schéma 90) :

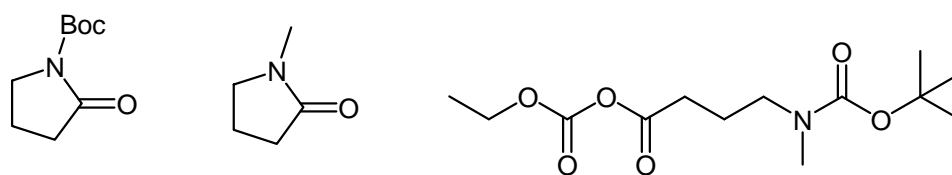


Schéma 90

La réaction d'échange halogène/métal a été réalisée dans les conditions optimales décrites dans les paragraphes précédents. Ainsi, nous avons utilisé du n-BuLi 2.5 M dans l'hexane et du THF anhydre comme solvant de réaction (pour que l'échange ait lieu sur la

⁸¹ S.Y. Ablordeppey, J.B. Fischer, H. Law, R.A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, **2002**, 2759-2765.

position 5) à une température de -78°C , conditions usuelles pour les réactions d'échanges^{76,82} (Schéma 91).

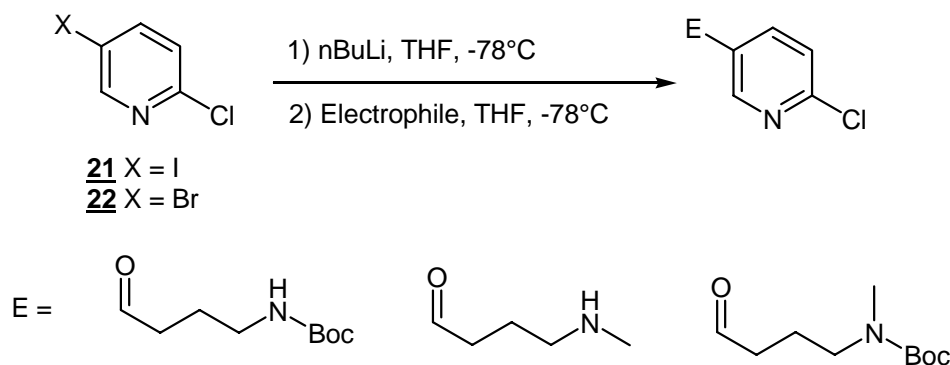


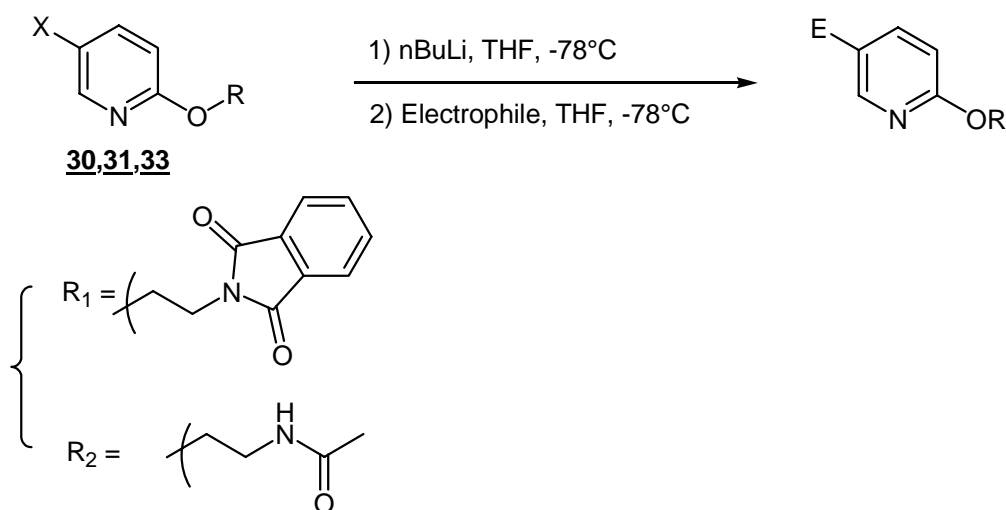
Schéma 91

Cependant, après traitement de la réaction et quels que soient les électrophiles utilisés, nous n'avons pu isoler le produit que nous attendions. Bien que, le produit de départ ne soit plus présent en CCM, nous avons pu constater la formation d'un très grand nombre de produits secondaires, mais pas la formation du produit de métallation sur la position 5.

5.3.2. Cas des pyridines monohalogénées sur la position 5

Compte tenu des résultats obtenus avec les pyridines 2,5-disubstituées, nous avons envisagé le cas des pyridines monohalogénées sur la position 5, la position 2 étant substituée par le groupement du type phtalimide (Schéma 92). Les conditions opératoires ainsi que les électrophiles sont identiques à ceux utilisés dans le paragraphe précédent.

⁸² (a) N.S. Sirisoma, C.R. Johnson, *Tet. Lett.*, **1998**, 39, 2059-2062. (b) G.R. Krow, Y. Xiao, K. Cannon, S.A. Swan, A. Nickel, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 22, 4093-4096. (c) N.G. von Keyserlingk, J. Martens, D. Ostendorf, W. Saak, M. Weidenbruch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 70, 6, 706. (d) A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234. (e) S. Cavicchioli, D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1246-1251. (f) A. Bouillon, J.C. Lancelot, V. Callot, P.R. Bouy, S. Rault, *Tetrahedron*, **58**, **2002**, 2885-2890. (g) C. L. Perrin, J.D. Thoburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3140-3145. (h) Teck-Peng Loh, J.R. Zhou, X.R. Li, K.Y. Sim, *Tet. Lett.*, **40**, **1999**, 7847-7850. (i) S. Ohkawa, S. Terao, Z.I. Terashita, Y. Shibouta, K. Nishikawa, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 267-276.



L'hypothèse avec ce type de composé monohalogéné est d'éviter les réactions parasites comme dans le cas de la 2-chloro-5-halogénoypyridine, d'où l'utilisation du bras phtalimidoéthanol. De plus l'amine masquée sous la forme de phtalimide ne devrait pas réagir avec le n-BuLi, ne possédant plus d'hydrogène.

Malheureusement, les résultats obtenus n'étaient pas conformes à nos attentes. Dans le cas présent nous avons remarqué la présence de produit de départ en fin de réaction. Ce qui tend à prouver que la réaction d'échange n'était pas quantitative. Ceci peut être dû au groupement phtalimide qui, bien que protégeant l'amine, peut complexer le lithium par le biais des liaisons C=O. De plus l'analyse de la réaction montre un grand nombre de produits, mais aucun ne semble correspondre au produit attendu.

De manière générale, les résultats obtenus lors de la réaction d'échange halogène/métal que ce soit avec les dihalogénoypyridines et les monohalogénoypyridines ne sont pas concluants. Le nombre important de sous-produits montre que les électrophiles choisis ne s'avèrent pas assez réactifs vis-à-vis du carbanion formé par le lithien et ainsi donc conduire à une simple hydrolyse du lithien lors du traitement de la réaction.

Nous avons aussi réalisé d'autres essais en variant la température d'introduction de l'électrophile (-50°C au lieu de -78°C)⁸³ ainsi que le temps de réaction de l'électrophile, cependant ces modifications expérimentales ne nous ont pas permis d'améliorer les précédents résultats.

⁸³ D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *Tet Lett.*, **2002**, 43, 4285-4287.

Nous avons tenté une dernière réaction d'échange sur la 1-(5-iodopyridin-2-yl)pyrrolidin-2,5-dione, en faisant varier la température d'ajout de l'électrophile (en l'occurrence la NMP) (**Schéma 93**), toujours dans l'optique d'obtenir la chaîne butyroyle par ouverture de la NMP.

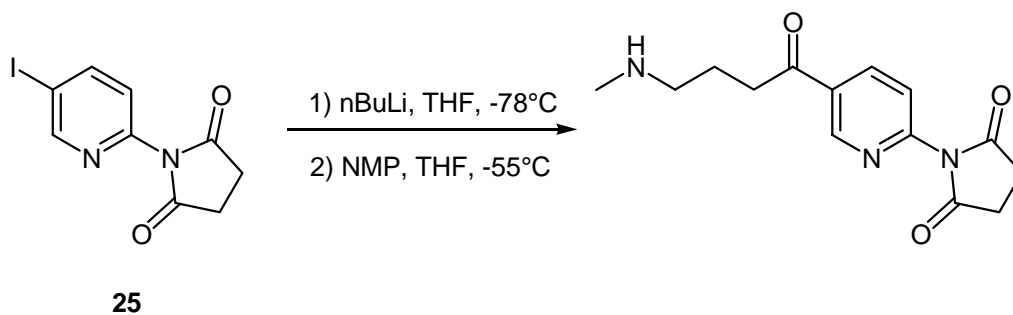


Schéma 93

Contrairement aux expériences précédentes, on peut noter la formation d'un produit en proportions non négligeables. Il s'avère qu'après analyse de la RMN ^{13}C , l'iode est toujours présent sur la molécule (**Schéma 94**), mais le motif succinimide a été modifié puisqu'il n'apparaît plus en RMN ^1H .

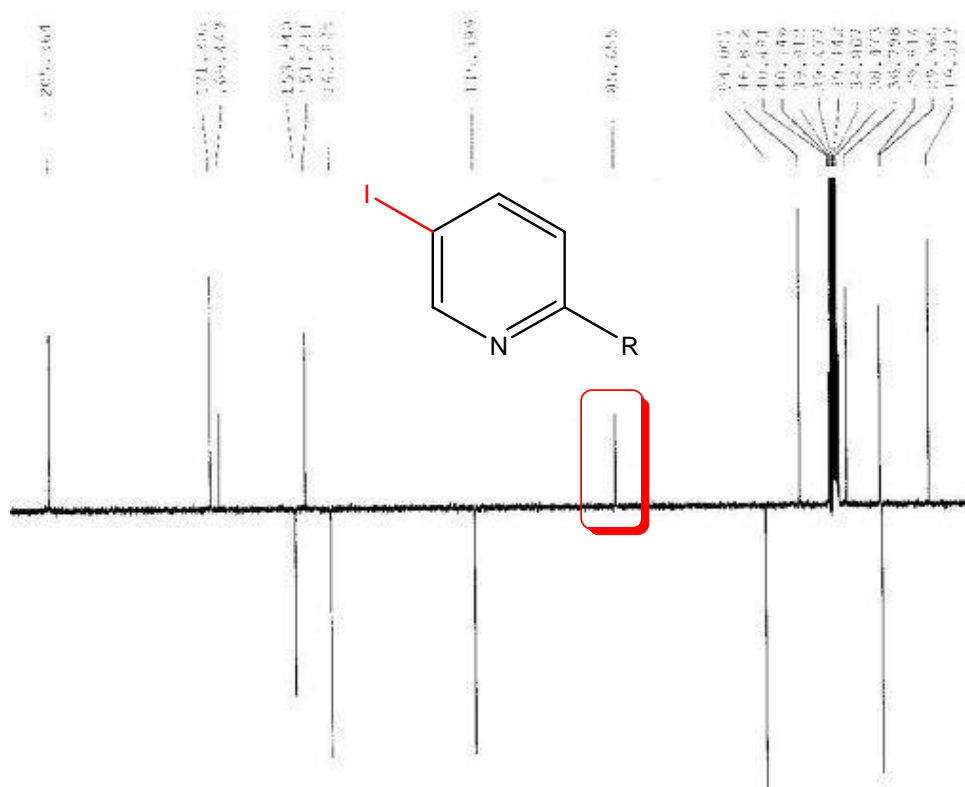


Schéma 94

De plus, les signaux en RMN ^1H montrent que nous avons la présence d'un carbone asymétrique compte tenu de la complexité des signaux. En effet, les hydrogènes portés par les CH_2 semblent avoir un environnement différent, ce qui explique les signaux sous la forme de doublet de multiplet (**Schéma 95**).

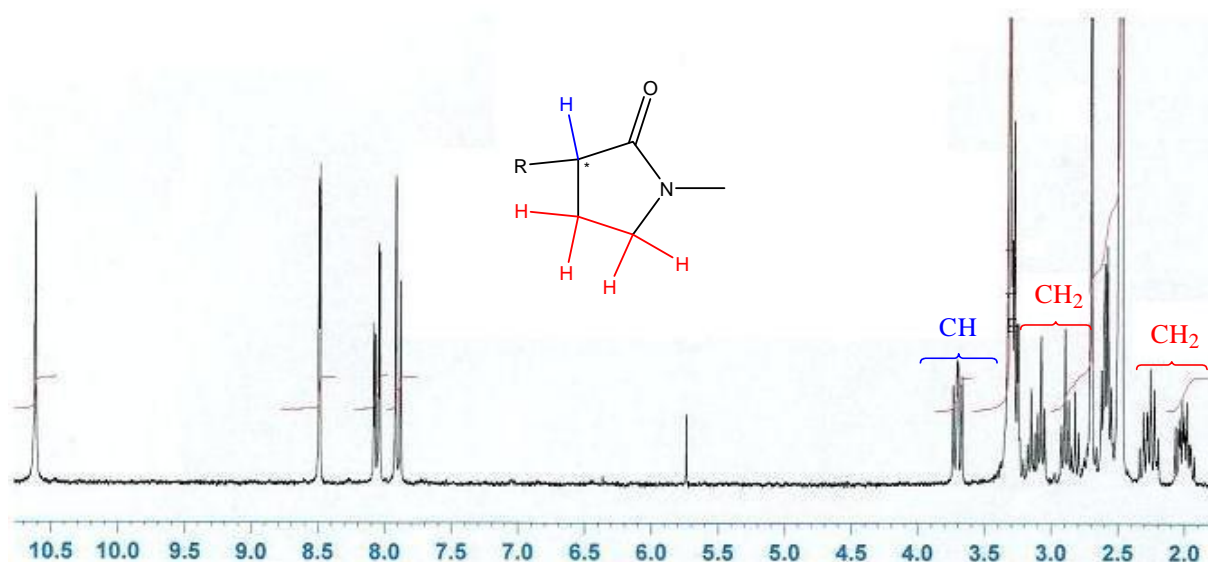


Schéma 95

De plus une analyse en masse nous donne un $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.0309$. Ceci nous amène donc aux conclusions suivantes : l'iode est toujours présent sur la molécule, le motif succinimide a disparu (peut être ouverture du cycle), la NMP semble être accrochée. Aussi, on peut remarquer que les signaux dans la zone aliphatique (2.0 - 4.0 ppm) ressemblent fortement aux signaux de la partie pyrrolidinone que l'on obtient dans le cas 1-méthyl-3-(3-pyridinylcarbonyl)pyrrolidin-2-one (**Schéma 96**)

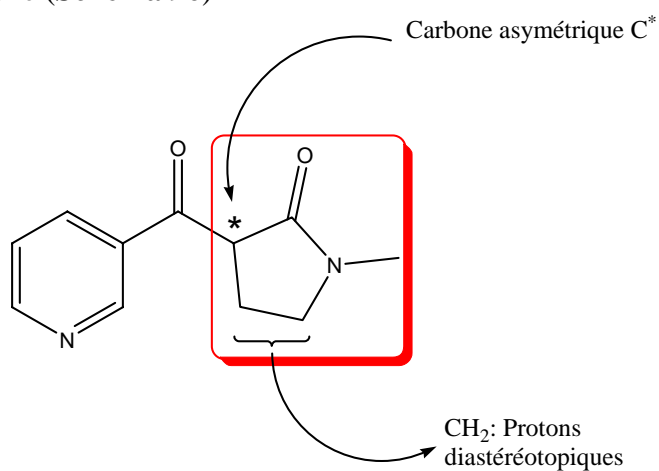
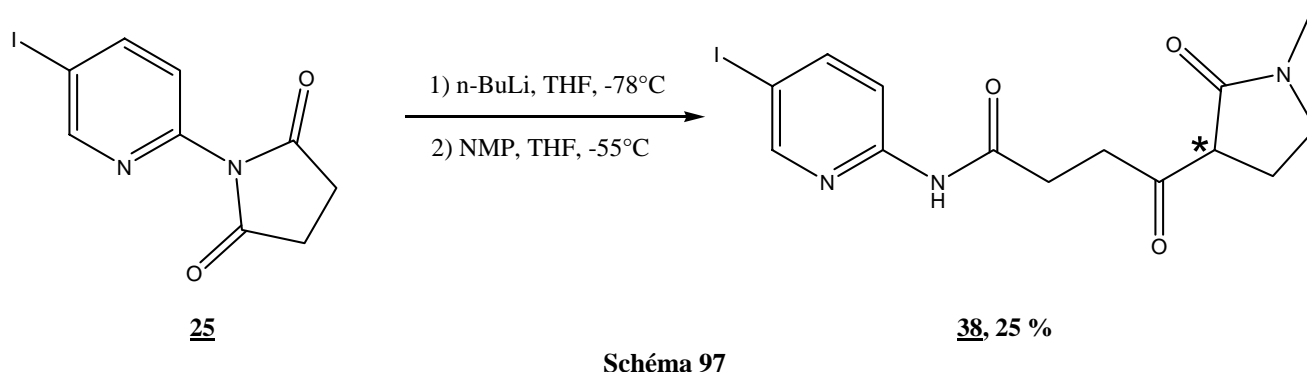


Schéma 96

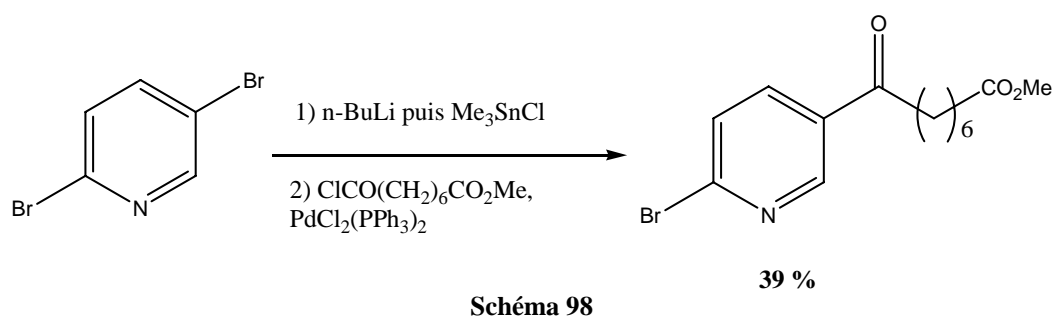
D'après ces constatations, il s'avère que la molécule que l'on obtient lors de la réaction est la suivante (**Schéma 97**).



Ainsi, il semble que l'échange halogène/métal ne se soit pas déroulé, probablement à cause des fonctions carbonyles de la succinimide qui complexeraient le n-BuLi. Le n-BuLi ne s'échangerait pas et serait donc disponible dans le milieu réactionnel. Ainsi, lors de l'ajout de l'électrophile, en l'occurrence la NMP, le n-BuLi pourrait réagir pour former un carbanion. Ce dernier, par attaque nucléophile sur la succinimide, provoquerait l'ouverture du motif et conduirait donc à la molécule finale observée.

5.3.3. Essai du couplage Stille

Nous avons envisagé une dernière stratégie de synthèse utilisant le couplage de Stille des pyridines 2,5-dihalogénées. L'expérience de la littérature^{82a,84} décrit le couplage entre un chlorure d'acide aliphatique et une stannylpyridine, préparée à partir d'une 2,5-dibromopyridine (**Schéma 98**).



⁸⁴ (a) A. Vaisburg, N. Bernstein, S. Frechette, M. Allan, E. Abou-Khalil, S. Leit, O. Moradei, G. Bouchain, J. Wang, S. Hyung Woo, M. Fournel, P. T. Yan, M. C. Trachy-Bourget, A. Kalita, C. Beaulieu, Z. Li, A. R. MacLeod, J. M. Besterman, D. Delorme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, **2004**, 283-287. (b) B.K. Nabbs, A.D. Abell, *Bioorg. Med. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, **1999**, 505-508.

Ainsi par analogie avec cette réaction, nous avons envisagé le couplage entre une stannylpyridine et le chlorure d'acide de l'acide 4-(méthylamino)butanoïque.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé la stannylpyridine correspondante, à partir de la 2-chloro-5-iodopyridine (**Schéma 99**).

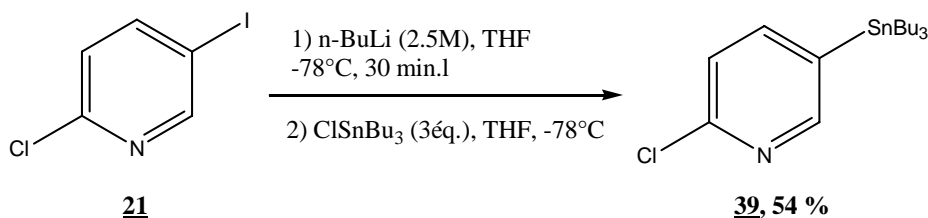


Schéma 99

La réaction se fait par échange halogène/métal entre le $n\text{-BuLi}$ et l'iode en position 5. Le chlorotributylétain est ensuite ajouté sur le dérivé lithié. Après traitement de la réaction et purification, on obtient une huile incolore avec un rendement de 54% qui correspond à la 2-chloro-5-tributylstannylpyridine.

Une fois la molécule préparée, nous l'avons engagée dans la réaction de couplage. Le chlorure d'acide est préalablement préparé en chauffant l'acide 4-(méthylamino)butanoïque avec du SOCl_2 . Le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ est préparé *in situ* ; dans notre cas 0,025 éq. de PdCl_2 sont introduits avec 0,05 éq. de PPh_3 et mélangées dans du toluène anhydre. Lorsque la réaction change de couleur (une coloration rouge apparaît), le chlorure d'acide sous forme de chlorhydrate est additionné, suivi de l'organostannane (

Schéma 100).

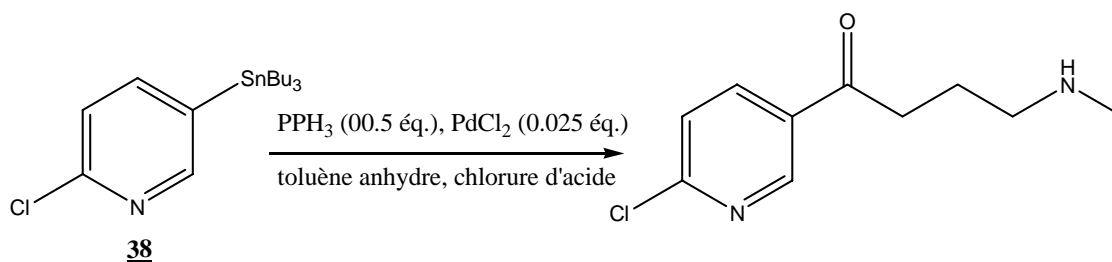


Schéma 100

Après traitement, nous n'observons aucune trace du produit final. Ainsi, l'échec de la réaction peut s'expliquer par la différence entre le chlorure d'acide que nous avons employé et celui de la publication (chlorure d'acide simple du type RCOCl). Notre chlorure d'acide, présente aussi un chlorhydrate d'amine formé lors de l'utilisation de SOCl_2 . La présence de ce

sel rendant le produit peu soluble dans le solvant, et donc faiblement réactif, nous ne pouvons que constater l'échec de la réaction.

Nous avons tenté de contourner le problème en ajoutant de la triéthylamine au chlorure d'acide pour libérer le chlorhydrate et de protéger l'amine sous la forme d'un carbamate par le Boc, mais ces tentatives se sont toutes deux soldées par un échec. Dans le cas de la protection par le Boc, l'amine se déprotège sous l'action de SOCl_2 .

Conclusion

Les pyridines 2,5-disubstituées ont été synthétisées avec de bons rendements. Cependant la réaction d'échange halogène/métal que nous avons imaginé pour insérer la chaîne butyroyle ne nous a pas permis d'obtenir le produit attendu, malgré les différentes sources d'électrophiles utilisées.

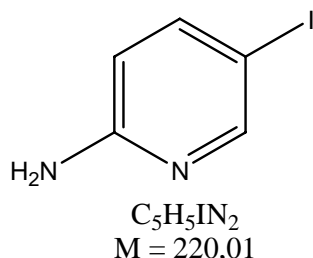
Chapitre 7

Fonctionnalisations de pyridines 2,5disubstituées, portant un halogène en position 5

~ Partie expérimentale 3 ~

Synthèse de la 2-amino-5-halogénopyridines

Synthèse de la 2-amino-5-iodopyridine (19)⁵²



Version 1 : I₂/H₂O

Dans un ballon de 1 L, on place 18,33 g (0,2 mol) de 2-aminopyridine et 30 mL d'eau, le tout sous agitation. Puis on ajoute 33 g de diiode (66% de la masse à ajouter) par petites portions, en prenant garde que l'iode soit bien dissout avant d'ajouter la portion suivante. Après 3 heures de réaction, le milieu est basifié avec 200 mL d'une solution de KOH 60%, puis on agite le milieu réactionnel pendant 45 minutes. A la suite de cela, on acidifie le milieu avec HCl concentré. Cette opération sera répétée 2 fois : une fois avec 15 g d'I₂ (30% de la masse de diiode à ajouter) et une autre fois avec 2,7 g de diiode (4% de la masse à ajouter), en suivant les mêmes temps réactionnels, en basifiant et en acidifiant de la même manière. Au final, le produit peut être soit extrait avec du CH₂Cl₂, soit filtré en rinçant bien à l'eau. Le produit est recristallisé dans le toluène ou dans un mélange éthanol/eau, conduisant à un solide jaune avec un rendement de 80-90%.

δ_H (CDCl₃) : 8,22 (s, 1H) ; 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,53 (2H, NH₂)

δ_C (CDCl₃) : 158,2 ; 153,6 ; 145,2 ; 110,7 ; 87,3

Solide jaune Pf = 123-125°C

Pf lit. = 125-130°C^{52,85}

⁸⁵ (a) A.E. Tschitschibabin, A.W. Kirsanow, *Chem. Ber.*, 60, **1927**, 775. (b) Y. Hama, Y. Nobuhara, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 5, **1988**, 1683-1687. (c) O. Magidson, G. Menschikow, *Chem. Ber.*, 58, **1925**, 116. (d) Patent, Schering-Kahlbaum A. G., DE 491681, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 16, 2638. (e) N.O. Saldabol, O.E. Lando, *Chem.Heterocycl.Comp.d.(Engl.Transl.)*, 14,

Version 2⁵³: I₂/HIO₄/H₂SO₄/AcOH

Dans un ballon de 1 L, on place la 2-aminopyridine (0,2 mol ; 18,8 g) l'acide periodique dihydraté (30mmol, 6,9g), I₂ (85,6 mmol, 21,6g), et l'acide acétique (480 mL) avec 4 mL d'eau et H₂SO₄ (4mL). Le tout est chauffé à 80°C pendant 4 heures. A la fin de la réaction, on ajoute une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ 10%, pour neutraliser le diiode qui n'aurait pas réagi. On extrait à l'éther, on sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants. Le produit est recristallisé dans un mélange éthanol/eau. On obtient un solide beige clair avec un rendement de 57%. Les analyses sont similaires à celles obtenues dans la variante 1.

Version 3⁵⁴: KIO₃/KI/H₂SO₄ l'iode étant généré partir du couple KI/KIO₃

10 g (0,106 mol) de 2-aminopyridine sont dissouts dans H₂SO₄ 2M (200mL), puis on additionne KIO₃ (0,4 éq. ; 0.043 mol ; 9,1 g) par portions à température ambiante et sous agitation. La réaction est chauffée à 100°C. Une solution de KI (0,964 éq. ; 0,102 mol ; 17 g, dans 40 mL d'eau) est additionnée goutte-à-goutte pendant 1 heure. Il en résulte une solution brune avec de l'iode qui est récupéré dans le réfrigérant. Le chauffage est poursuivi pendant 30 minutes et la solution est ramenée à température ambiante. On ajoute alors de Na₂S₂O₃ pour neutraliser l'excès de diiode et le milieu réactionnel est neutralisé avec du carbonate de sodium. Le milieu est filtré, recristallisé dans le toluène. Une purification par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH, 90/10) offre 54% de 2-amino-5-iodopyridine sous la forme de cristaux jaune pâle.

1978, 211-215. (f) R.J. Bochis, R.A. Dybas, P. Eskola, P. Kulsa, B.O. Linn, A. Lusi, E.P. Meitzner, J. Milkowski, H. Mroziak, L.E. Olen, L.H. Peterson, R.L. Tolman, A.F. Wagner, F.S. Wakszynski, *J. Med. Chem.*, 21, **1978**, 235. (g) L. Dolci, F. Dolle, H. Valette, F. Vaufrey, C. Fuseau, M. Bottlaender, C. Crouzel, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 3, **1999**, 467 - 480. (h) Patent, Merck, US 4096264, **1978**, *Chem.Abstr.*, 89, 163575.

Il est à noter que dans ce cas, l'autre produit qui se forme (plus polaire) est la 2-amino-3,5-diiodopyridine (**19'**) (Solide jaune pâle Pf 146-147°C, P_{lit.} = 145-147°C^{52,86}).

δ_{H} (CDCl₃) : 8,20 (s, 1H) ; 8,09 (s, 1H) ; 4,97 (s, 2H)

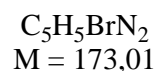
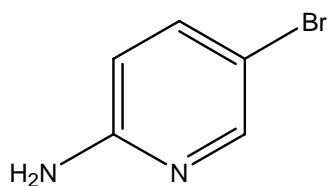
δ_{C} (CDCl₃) : 156,6 ; 153,5 ; 153,1 ; 78,5

Version 4 : KIO₃/KI/AcOH

Dans un ballon on place 10 g (0,106mol) de 2-aminopyridine dans 100 mL d'acide acétique sous agitation. On ajoute 0,4 éq. de KIO₃ (0.043 mol, 9.1 g) par portions et on chauffe la solution à reflux. Une solution aqueuse de KI (1 éq. ; 0,106 mol ; 17,6 g, dans 40 mL d'eau) est additionnée goutte-à-goutte. Une fois l'addition terminée, on chauffe en suivant l'évolution du milieu réactionnel par CCM. Lorsque le produit de départ a totalement disparu, on ramène à température ambiante et on évapore un maximum d'acide acétique sous vide. Le résidu est ensuite basifié avec du carbonate de sodium afin d'éliminer les traces d'acide acétique restantes. Le produit est extrait au CH₂Cl₂, séché sur sulfate de magnésium et évaporé, conduisant à un solide beige clair, donc les caractéristiques sont similaires à celles obtenues avec la variante 1.

⁸⁶ (a) R.G. Shepherd, C.E. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, **1948**, 157,158. (b) Rovinskii, Sterina, *Khim.Tekhnol.*, **1968**, 13-63, *Chem.Abstr.*, 71, 80873r, **1969**.

Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine (20)⁵⁸



Dans un ballon de 2L, on place la NBS (1 éq.; 0,212 mol ; 37,73g), CH₃CN (5 mL/mmol de pyridine, 1L) ainsi que 20 g de 2-aminopyridine (0,212 mol). Le ballon est placé dans une boîte afin de maintenir la réaction à l'obscurité et on agite la réaction pendant 24 heures à température ambiante. On évapore le solvant et on reprend le solide dans l'éthanol. On ajoute de l'eau pour précipiter le produit et on filtre, en lavant à l'eau glacée.

δ_{H} (CDCl₃) : 8,07 (s, 1H) ; 7,49 (d, J = 8,75 Hz, 1H) ; 6,40 (d, J = 8,75 Hz, 1H) ; 4,52 (2H, NH₂)

δ_{C} (CDCl₃) : 157,1 ; 148,6 ; 140,1 ; 110,0 ; 108,3

Solide beige clair Pf = 135-137°C

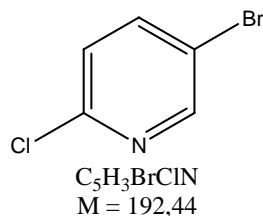
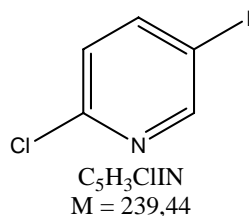
Pf_{lit.} = 135-138°C^{52,56,87}

m/z (%) : 172 (100), 145 (40.8)

⁸⁷ (a) Friedrich, Pohloudek-Fabini, *Pharmazie*, 19, **1964**, 677,678. (b) W.N. Cumper, A. Singleton, *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 649. (c) A.E. Tschitschibabin, L.S. Tjashelowa, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va*, 50, **1920**, 489, *Chem. Zentralbl.*, 94, III, **1923**, 1021. (d) H. Case, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, **1946**, 2574, 2576.

Synthèse de 2,5-dihalogénopyridines

Synthèse de 2-chloro-5-halogénopyridines



0,0454 mol de 2-amino-5-halogénopyridine sont dissoutes dans 50 mL d'HCl concentré, puis la température de la réaction est ramenée à 0°C avec un bain de glace. Du $NaNO_2$ (2 éq. ; 0,0909 mol ; 3,6 g) est ajouté par petites portions. La réaction est agitée une nuit à température ambiante. Le milieu est basifié avec une solution de soude à 30%, puis le précipité est filtré. Le solide obtenu correspond au produit dihalogéné avec un rendement de 50-60%.

2-chloro-5-iodopyridine (**21**)

δ_H ($CDCl_3$) : 8,60 (s, 1H) ; 7,97 (d, J = 8,25 Hz, 1H) ; 7,15 (d, J = 8,25 Hz, 1H)

δ_C ($CDCl_3$) : 155,8 ; 151,1 ; 146,8 ; 126,2 ; 90,7

Solide jaune Pf = 95-97°C

Pf_{lit.} = 98-99°C^{85c,88}

2-chloro-5-bromopyridine (**22**)

δ_H ($CDCl_3$) : 8,47 (s, 1H) ; 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H)

δ_C ($CDCl_3$) : 150,7 ; 150,1 ; 141,3 ; 125,7 ; 119,2

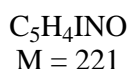
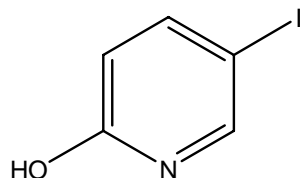
Solide jaune Pf = 69-70°C

Pf_{lit.} = 71°C^{87c,88b}

⁸⁸ (a) Patent, Schering-Kahlbaum A. G., DE 491681, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 16, 2639. (b) C. R ath, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 486, **1931**, 71, 78.

Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine

Synthèse de 2-hydroxy-5-iodopyridine (23)



Par diazotation Erreur ! Source du renvoi introuvable.

10 g de 2-amino-5-iodopyridine sont dissouts dans 10 mL d'acide sulfurique concentré. La température est ramenée à 0°C avec un bain de glace et on ajoute 20 g de glace dans la réaction. 6,3 g de $NaNO_2$ (2 éq. ; 0,0908 mol) sont additionnés par portions, puis 50 g de glace sont de nouveau additionnés, et on laisse réagir 4 heures sous agitation. Le milieu est basifié avec une solution aqueuse de soude 30%, puis acidifié avec H_3PO_4 causant la précipitation du produit, que l'on filtre et rince avec de l'eau glacée. On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 74%

2-hydroxy-5-iodopyridine (23)

δ_H (DMSO d_6) : 11,74 (s, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 7,60 (d, $J = 9,15$ Hz, 1H) ; 6,25 (d, $J = 9,15$ Hz, 1H)

δ_C (DMSO d_6) : 161,3 ; 148,1 ; 141,9 ; 121,5 ; 66,1

Solde jaune pâle Pf = 188-189°C

Pf_{lit.} = 190-193°C⁸⁹

m/z (%) : 221 (100), 193 (35.8), 165 (7.5), 127 (19.1)

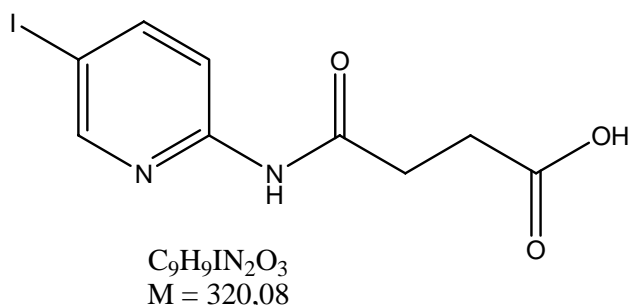
⁸⁹ (a) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., DE 511451, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, 16, 2639.
(b) F.W. Broekman, H.J.C. Tendeloo, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 81, **1962**, 107,109.

Par halogénéation de la 2-hydroxypyridine⁶⁴

10g de 2-hydroxypyridine (0,105 mol) sont dissouts dans 200 de méthanol. 15,75 g de NaI (1 éq. ; 0,105 mol) et 4,2 g de NaOH (1 éq. ; 0,105 mol) sont alors additionnés et la réaction est refroidie à 0°C avec un bain de glace. Une solution de NaOCl 4% est additionnée goutte-à-goutte pendant 75 minutes en maintenant la température entre 0-3°C. La solution est agitée une heure supplémentaire après la fin de l'addition en maintenant toujours la température à 0°C. L'excès d'iode est neutralisé avec Na₂S₂O₃ et le pH ramené à 7 avec une solution de H₃PO₄ 5%. Le précipité obtenu est filtré et séché. On obtient un solide jaune avec un rendement de 55%.

Fonctionnalisation de la position 2 des mono, dihalogénopyridines

Synthèse de l'acide 4-[(5-iodo-2-pyridinyl)amino]-4-oxobutanoïque (24)



Dans un ballon de 250 mL, on place la 2-amino-5-iodopyridine (1 g ; 4,54 mmol), 1 éq. de pyridine (0,00454 mol ; 0,360 g) et 1,3 éq. d'anhydride succinique (5,90 mmol ; 0,591 g) fraîchement préparé et 30 ml de CH_2Cl_2 . On chauffe le milieu réactionnel au reflux pendant 24 heures, puis on évapore le solvant. Le résidu est repris dans l'éther puis filtré. On obtient un solide incolore avec un rendement de 90%.

δ_H (DMSO d_6) : 12,07 (s, 1H) ; 10,59, (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,08 (d, J = 8,75 Hz, 1H) ; 7,90 (d, J = 8,75 Hz, 1H) ; 2,63 (m, 2H), Un signal (2H) doit être couvert par le pic du solvant,

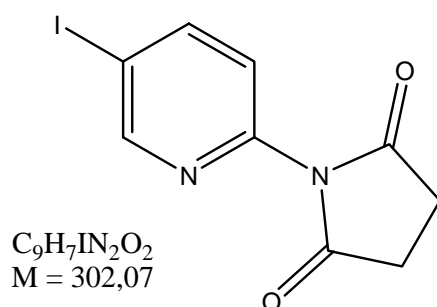
δ_C (DMSO d_6) : 173,8 ; 170,8 ; 152,8 ; 150,9 ; 145,1 ; 115,4 ; 84,4 ; 31,0 ; 28,3

m/z (matrice DHB 10^{-1} mol/L, MeOH/H₂O 50/50 + 0.1% TFA) : 321 [M+H]⁺

Préparation de l'anhydride succinique⁶⁸

Pour préparer fraîchement l'anhydride succinique, il suffit de prendre l'anhydride succinique que l'on pense être hydrolysé et de le chauffer à reflux avec 3 éq. de chlorure d'acétyle. Le reflux est maintenu jusqu'à dissolution complète de l'acide. La réaction est ensuite refroidie à température ambiante, le précipité qui se forme est filtré et rincé avec de l'éther anhydre. On obtient ainsi de l'anhydride succinique de très bonne qualité.

Réaction d'estérification utilisant la DCC⁶⁶, obtention de la 1-(5-iodo-2-pyridinyl)pyrrolidin-2,5-dione (25)



Dans un ballon de 500 mL, on dissout 3,2 g (0,01 mol) d'acide 3-(5-iodopyridin-2-ylcarbamoyl)propanoïque dans du THF anhydre (100 mL). On ajoute 1 éq. de DCC (0,011 mol ; 2,266 g) et 1 éq. (0,01 mol ; 1,150 g) de N-hydroxysuccinimide. Le mélange est agité à température ambiante et on suit l'évolution de la réaction par CCM (éluant : AcOEt). Lorsque le produit de départ a totalement disparu, on évapore le solvant, on reprend à l'éther et le résidu que l'on obtient est lavé abondamment à l'éther. On obtient un solide incolore avec un rendement de 0-30%, correspondant à la 1-(5-iodo-2-pyridinyl)pyrrolidin-2,5-dione et non au produit estérifié.

δ_H ($CDCl_3$) : 8,85 (s, 1H) ; 8,18 (d, $J = 11$ Hz, 1H) ; 7,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H) ; 2,92 (s, 4H),

δ_C ($CDCl_3$) : 175,3 ; 156,0 ; 146,8 ; 145,3 ; 123,7 ; 93,2 ; 28,7

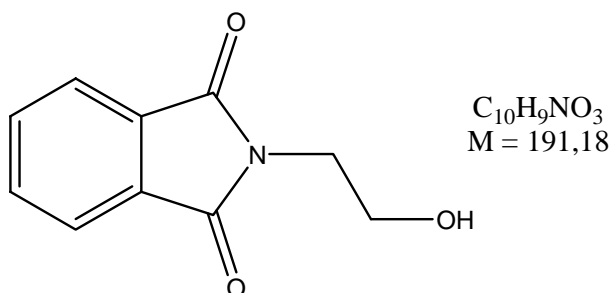
Solide jaune pâle Pf = 216-217°C

m/z (%) : 302 (100), 274 (82), 247 (75), 204 (25)

Synthèse de la 1-(5-iodo-2-pyridinyl)pyrrolidin-2,5-dione (25)⁶⁷

Dans un ballon de 500 mL, on place 10 g (0,0454 mol) de 2-amino-5-iodopyridine, 5g (1,05 éq.) d'anhydride succinique fraîchement préparé et 100 mL de toluène. On chauffe la réaction à reflux pendant 2 heures, puis on évapore le toluène. On ajoute ensuite 130 mL de chlorure d'acétyle et on chauffe à nouveau la réaction à reflux pendant une nuit. Le chlorure d'acétyle restant est évaporé. On recristallise dans le toluène en solubilisant le produit au maximum, on laisse refroidir quelques heures, puis on filtre le précipité. On obtient un solide incolore avec un rendement de 80-90%.

Synthèse du 2-phthalimidoéthanol (**26**)⁷⁰



Dans un ballon est placé 10g (0,0675 mol) d'anhydride phtalique. Puis on y ajoute 1 équivalent d'aminoéthanol soit 4,13 g (0.00675 mol) par petites portions, la réaction étant assez exothermique. Le mélange est ensuite chauffé jusqu'à dissolution complète de l'anhydride phtalique, c'est-à-dire environ 140°C, pendant 30 minutes. On laisse refroidir le milieu réactionnel jusqu'à température ambiante et on recristallise le produit dans le toluène. On obtient ainsi un produit incolore avec un rendement de 85%.

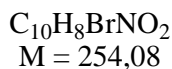
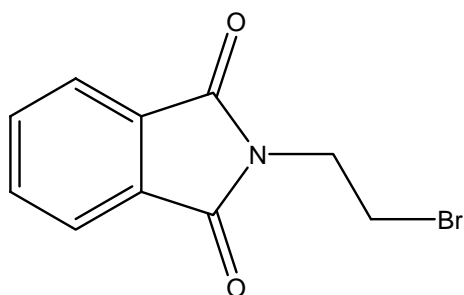
δ_H (CDCl₃) : 7,82 (m, 2H) ; 7,72 (m, 2H) ; 3,85 (s, 4H) ; 2,72 (s, 1H)

δ_C (CDCl₃) : 168,7 ; 133,9 ; 131,7 ; 123,2 ; 60,7 ; 40,6

Solide incolore Pf = 128-130°C

Pf_{lit.} = 127-130°C⁹⁰

⁹⁰ (a) Smith, Platon, *Chem. Ber.*, 55, **1922**, 3150. (b) T.H. Bevan, T. Malkin, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2667, 2669. (c) A.P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, **1951**, 5557. (d) R.A. Gasanov, M.A. Allakhverdiev, *Russ. J. Appl. Chem.*, 77, 12, **2004**, 2034 - 2035, *Zh. Prikl. Khim. (Leningrad)*, 77, 12, **2004**, 2059 - 2060. (e) M.L. Wolfrom, A. Chaney, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 1319. (f) D.H. Peacock, U.C. Dutta, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1303. (g) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, 21, **1888**, 571, *Chem. Ber.*, 38, **1905**, 2398.

Synthèse du 2-phthalimidobromoéthane (27) ^{70c}

Le produit peut se préparer de deux manières. Dans le premier cas le 2-phthalimidoéthanol de départ est déjà disponible et il suffit de passer à l'étape de bromation de ce protocole, dans le second cas la synthèse du phthalimidoéthanol et sa bromation se fait en une étape. C'est cette dernière synthèse que nous allons décrire.

Dans un ballon de 500 ml, on place 0,1 mol d'anhydride phthalique et 0,1 mol d'éthanolamine par petites portions, la réaction étant exothermique. On chauffe le milieu réactionnel à l'aide d'un bain marie pendant 30 minutes, puis on laisse refroidir la réaction jusqu'à température ambiante. On additionne ensuite, goutte-à-goutte, 0,068 mol de PBr_3 . On chauffe de nouveau la réaction pendant 1,25 heures en agitant occasionnellement. Le liquide chaud est ensuite versé sur de la glace pilée. Lorsque celle-ci a totalement fondu, on filtre sur Büchner. Le solide est ensuite recristallisé dans un mélange éthanol/eau. On obtient ainsi un produit incolore après filtration et séchage, avec un rendement de 75% (rendement global).

δ_{H} (CDCl_3) : 7,89 (m, 2H) ; 7,76 (m, 2H) ; 4,12 (t, $J = 6,75$ Hz, 2H) ; 3,63 (t, $J = 6,75$ Hz, 2H)

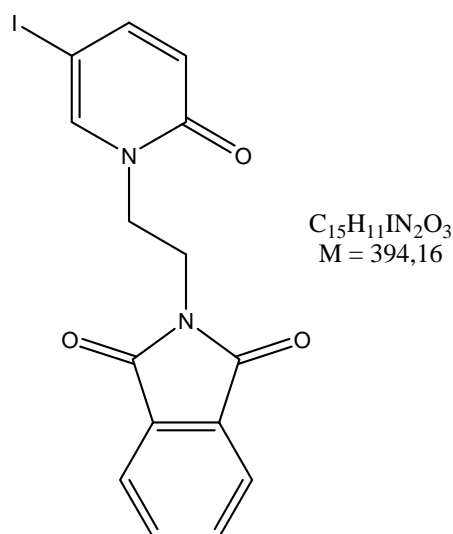
δ_{C} (CDCl_3) : 167,7 ; 134,2 ; 131,8 ; 123,5 ; 39,3 ; 28,1

Solide incolore $\text{Pf} = 83\text{-}85^\circ\text{C}$

$\text{Pf}_{\text{lit.}} = 83\text{-}85^\circ\text{C}$ ^{70c,91}

⁹¹ (a) J.K. Kochi, D.M. Singleton, L.J. Andrews, *Tetrahedron*, 24, **1968**, 3503-3515. (b) N.G. Lukyanenko, T.I. Kirichenko, S.V. Shcherbakov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 40, 3, **2004**, 343 - 350, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 40, 3, **2004**, 421 - 431. (c) Patent, Delmar Ltd., DE 2258694, 1973, *Chem. Abstr.*, 79, 53319. (d) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, 20, **1887**, 2225, *Chem. Ber.*, 24, **1891**, 3104. (e) G. Assef, J. Kister, J. Metzger., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, <II>, **1979**, 165,168,174. (f) D. Landini, F. Rolla, *Synthesis*, **1976**, 389. (g) G.G. Wubbels, A.M. Halverson, J.D. Oxman, Van H. De Bruyn, *J. Org. Chem.*, 50, 23, **1985**, 4499-4504.

***N*-alkylation de la 2-hydroxy-5-iodopyridine, synthèse de la 2-[2-(5-iodo-2-oxo-1(2H)-pyridinyl)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (28)**



En utilisant MeONa/MeOH ^{69a}

4,13 g (0,0187 mol) de 2-hydroxy-5-iodopyridine sont agités avec 1 éq. de MeONa (1 g ; 0,0187 mol) et 10 mL de MeOH pendant 20 minutes à température ambiante. Le méthanol est ensuite évaporé, puis 20 mL de DMF sont additionnés ainsi que 1 éq. de 2-phthalimidobromoéthane (4,75 g ; 0,0187 mol). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante. Le DMF est évaporé, et le résidu est repris à l'eau et au CH₂Cl₂. On extrait au CH₂Cl₂, on sèche les phases organiques sur MgSO₄ et on les évapore. Le résidu obtenu est précipité dans de l'éther, puis filtré. On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 30%

δ_H (CDCl₃) : 7,72 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 7,29 (s, 1H) ; 6,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 4,19 (m, 2H) ; 4,07 (m, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 167,9; 161,0; 147,1; 142,2; 134,2; 131,7; 123,5; 122,8; 64,2; 48,2; 36,5

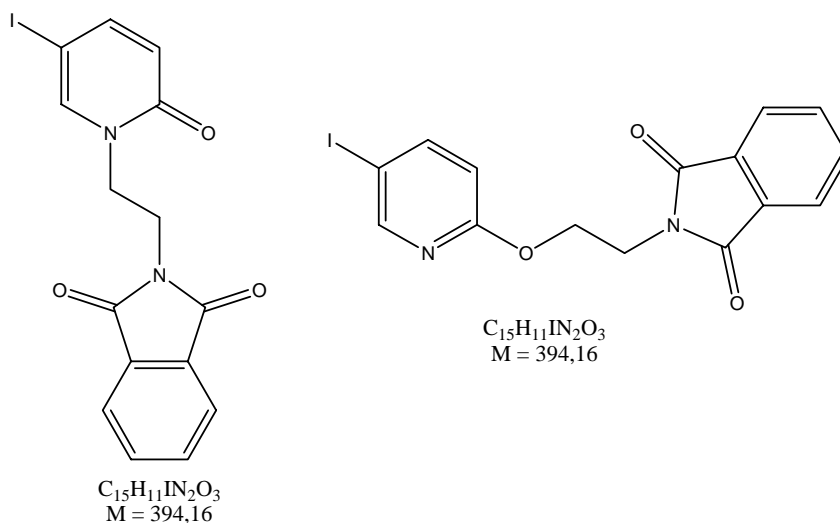
m/z (%) : 394 (17), 281 (5), 246 (8), 221 (100), 207 (16), 173 (48)

Solide jaune pâle Pf = 187-190°C

En utilisant K_2CO_3 ^{69b}

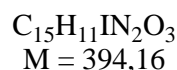
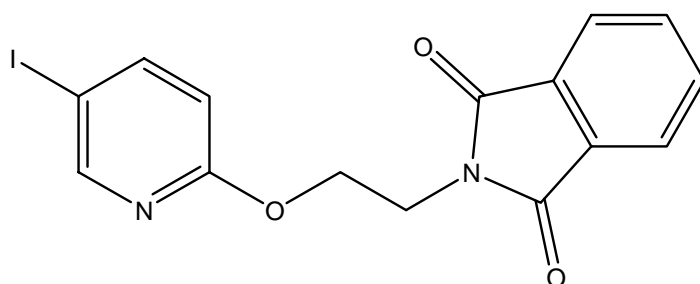
Dans un ballon, 2,21 g (0,01 mol) de 2-hydroxy-5-iodopyridine sont mélangés avec 2 éq. de K_2CO_3 (0,02 mol ; 2,764 g), 160 mL d'acétone et 1,02 éq. de 2-phthalimidobromoéthane (0,012 mol ; 3,05 g). Le mélange est chauffé au reflux toute la nuit. L'acétone est évaporée, puis on reprend le résidu dans un mélange eau/ CH_2Cl_2 . On extrait avec du CH_2Cl_2 , les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées. Le résidu est repris dans l'éther, ce qui le fait précipiter, on filtre le solide obtenu. On obtient un résultat identique à celui décrit avec le $MeONa/MeOH$, avec un rendement de 20%.

En utilisant Cs_2CO_3 ⁷¹



1,74 g de 2-hydroxy-5-iodopyridine (0,00787 mol) sont agités dans 50 mL de DMF avec 1,1 éq. de Cs_2CO_3 (0,00865 mol ; 2,82 g) pendant 30 minutes. 1 éq. de 2-phthalimidobromoéthane (0,00787 mol ; 2 g) solubilisé dans 10 ml de DMF est additionné goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 24 heures. Le DMF est évaporé sous vide, puis on reprend le résidu dans l'eau et on extrait avec du CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées. Le solide obtenu est filtré et rincé à l'éther. L'analyse RMN 1H du solide nous montre un ratio de l'ordre de 2/3 1/3 respectivement en produit de O-alkylation et en produit de N-alkylation.

O-alkylation de la 2-chloro-5-iodopyridine, synthèse de la 2-{2-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]éthyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (29)



Dans 100 mL de THF anhydre, on dissout 2 éq. de 2-phthalimidoéthanol (0,0416 mol ; 7,94 g) et on ajoute 2 éq. de NaH 60% (0,0416 mol ; 1,664 g) par petites portions. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante. 1 éq. de dérivé pyridinique (0,0208 mol ; 5 g) est additionné par portions. La réaction est portée à reflux la nuit. L'excès de solvant et évaporé sous vide, puis le résidu est repris dans l'eau et l'AcOEt. On extrait à l'AcOEt, les phases organiques sont récoltées puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées. On obtient un solide de couleur jaune avec un rendement de 90% en moyenne.

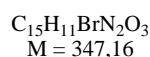
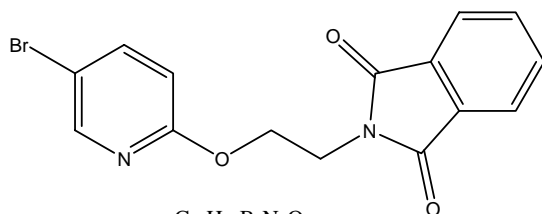
δ_H ($CDCl_3$) : 8,32 (s, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 7,46 (m, 3H) ; 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,57 (t, J = 5,25 Hz, 2H) ; 4,09 (t, J = 5,25 Hz, 2H)

δ_C ($CDCl_3$) : 168,1; 162,5; 152,4; 146,4; 134,1; 132,1; 123,4; 113,7; 82,5; 62,9; 37,2

m/z (%) : 394 (5), 281 (6), 246 (26), 234 (62), 221 (100), 204 (23), 174 (78)

Solide jaune pâle Pf = 205-207°C

La réaction a été réalisée aussi avec la 2-chloro-5-bromopyridine conduisant au produit attendu avec un rendement de 80% en moyenne.

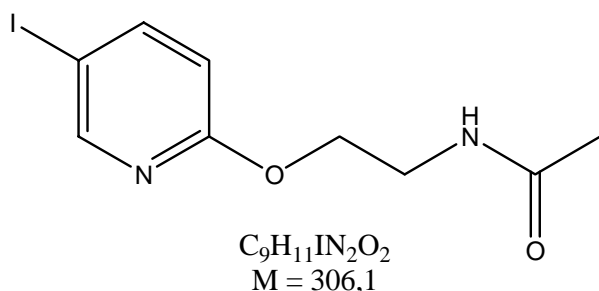


δ_{H} (CDCl_3) : 8,09 (s, 1H) ; 7,81 (m, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 4,56 (t, $J = 5$ Hz, 2H) ; 4,09 (t, $J = 5$ Hz, 2H)

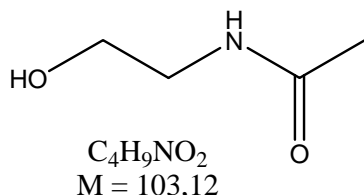
δ_{C} (CDCl_3) : 168,3; 161,9; 147,8; 141,3; 134,1; 132,2; 123,1; 112,8; 112,0; 63,1; 36,8

Solide beige Pf = 128-130°C

Synthèse de la N-{2-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]éthyl}acétamide



Etape 1, synthèse du N-(2-hydroxyéthyl)acétamide (**32**)⁷⁵



Dans un ballon équipé d'un agitateur magnétique, on place 1 mole de 2-aminoéthanol (61,08g) et 1 mole d'acide acétique (60 g). Le mélange est chauffé à 160°C et l'ébullition commence. Lorsque l'ébullition du milieu réactionnel cesse (environ 200°C), la réaction est terminée. Le produit étant soluble en phase aqueuse, on évapore sous vide l'acide acétique restant au maximum. Le brut réactionnel est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans les expériences à suivre. On obtient un liquide huileux de couleur brune avec un rendement 58%.

δ_{H} (CDCl_3) : 7,15 (s, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; 3,61 (t, $J = 5$ Hz, 2H) ; 3,31 (q, $J = 5$ Hz, 2H) ; 1,92 (s, 3H)

δ_{C} (CDCl_3) : 171,5 ; 61,1 ; 42,2 ; 22,8

Étape 2, substitution du chlore par l'alcoolate (33)

Dans un bicol, on place 50 mL de THF anhydre et 1 éq. du dérivé acétylé (0,0166 mol ; 1,72 g) et 1 éq. de NaH 60% (0,0278 mol ; 700mg). Le mélange est légèrement chauffé (60°C) pendant 30-45 minutes. 1 éq. de dérivé pyridinique (0,0167 mol ; 4 g) solubilisé dans 20 mL de THF anhydre est additionné goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. On laisse revenir à température ambiante, puis on verse le milieu sur une solution aqueuse de HCl 2M. On lave à l'AcOEt, puis on basifie la phase aqueuse avec du Na₂CO₃ solide et on extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, puis évaporées. On obtient un solide jaune avec un rendement de 60%.

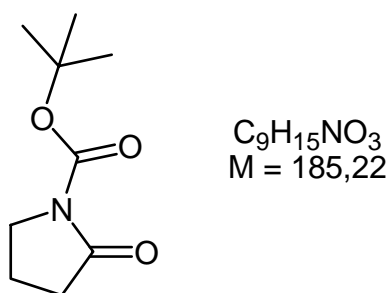
δ_{H} (CDCl₃) : 8,29 (s, 1H) ; 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 6,13 (s, 1H) ; 4,35 (t, J = 5 Hz, 1H) ; 3,65 (q, J = 5 Hz, 2H) ; 1,98 (s, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 170,2 ; 162,8 ; 152,7 ; 146,2 ; 113,3 ; 82,6 ; 65,1 ; 39,1 ; 23,2

Solide jaune Pf = 114-116°C

Synthèse des différents électrophiles

Synthèse du *tert*-butyl 2-oxo-1-pyrrolidinecarboxylate (**34**)⁷⁹

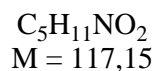
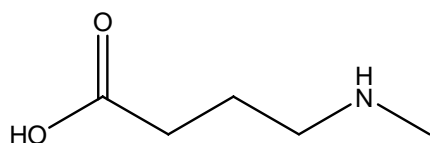


Dans un tricol muni d'une ampoule à addition et sous atmosphère inerte, 8,5 g (100 mmol) de pyrrolidinone sont agités avec 400 mL de THF anhydre. La température est abaissée à $-78^{\circ}C$, puis 40 mL (100 mmol) de n-BuLi 2,5 M dans l'hexane sont additionnées goutte-à-goutte. 30 minutes après la fin de l'addition, 21,85 g (100 mmol) de $(Boc)_2O$ en solution dans 120 mL de THF anhydre sont additionnées goutte-à-goutte. Le mélange est agité 3 heures à $-78^{\circ}C$, puis on hydrolyse la réaction avec une solution de NH_4Cl saturée. On extrait à l'éther, les phases organiques sont séchées et évaporées. On obtient une huile incolore avec un rendement de 83%.

δ_H ($CDCl_3$) : 3,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 2,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,18 (s, 9H)

δ_C ($CDCl_3$) : 173,8 ; 149,8 ; 81,9 ; 46,2 ; 32,5 ; 27,6 ; 17,1

Synthèse de l'acide 4-(méthylamino)butanoïque (35)⁸⁰



Dans un ballon de 1 L équipé d'un réfrigérant, on place 50 mL de NMP (517,5 mmol), 550 mL d'eau et 114 g de Ba(OH)₂.8H₂O (316,1 mmol). Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures, puis ramené à température ambiante. Le ballon est refroidi dans un bain de glace, puis on y fait buller du CO₂ en saturant la solution. Le précipité obtenu est filtré et rincé à l'eau glacée. Le filtrat est ensuite évaporé, repris dans l'acétonitrile et trituré avec de l'éther, ce qui provoque la précipitation du produit. On obtient un solide incolore avec un rendement de 53%.

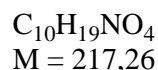
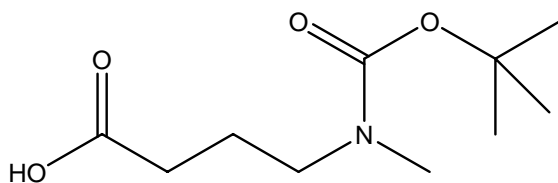
δ_{H} (DMSO d₆) : 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,66 (s, 3H) ; 2,35 (t, J = 5 Hz, 2H) ; 1,89 (m, 2H)

δ_{C} (DMSO d₆) : 179,6 ; 49,3 ; 35,1 ; 31,9 ; 22,3

Solide incolore Pf = 141-143°C

Pf_{lit.} = 151,5 - 153°C⁸⁰

Synthèse de l'acide 4-[(tert-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]butanoïque (36)⁸⁰



Dans un ballon de 1 L, on place 26,4 g de K_2CO_3 (0,190 mol), 11,13 g d'acide 4-méthylaminobutyrique (0,095 mol) et 300 mL d'un mélange dioxane/eau (2/1). Le milieu réactionnel est agité en maintenant la température à 0°C. 22,8 g de $(Boc)_2O$ (0,104 mol) sont additionnés en une seule fois. L'ensemble est agité 2 heures en laissant la température remonter à l'ambiante. Une fois la réaction terminée, on évapore un maximum de dioxane et on reprend la suspension à l'eau et à l'acétate d'éthyle. Le pH est ensuite ajusté à pH = 3 avec une solution aqueuse de $KHSO_4$ 5%. On extrait ensuite à l'acétate d'éthyle, on sèche les phases organiques, puis on évapore le solvant. On obtient une huile qui cristallise lorsqu'on la triture. Le produit est recristallisé dans l'hexane, on obtient ainsi un solide blanc avec un rendement de 70%.

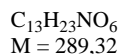
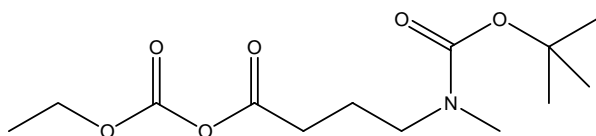
δ_H ($CDCl_3$) : 10,40 (s, 1H) ; 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,81 (s, 3H) ; 2,34 (t, J = 5 Hz, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,41 (s, 9H)

δ_C ($CDCl_3$) : 178,5 ; 156,1 ; 79,8 ; 47,8 ; 34,2 ; 31,1 ; 28,4 ; 22,9

Solide incolore Pf = 59-61°C

Pf_{lit.} = 60,5 – 61,5°C⁸⁰

Synthèse de l'anhydride mixte de l'acide *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl-méthyl-amino)-butyrique (37)



Dans un ballon équipé d'une ampoule à addition et sous atmosphère inerte, on place 50 mL de CH_2Cl_2 anhydre et 2,17 g (0,01 mol) d'acide carboxylique à estérifier, ainsi que 2,77 mL de Et_3N (2 éq.), à 0°C. Le mélange est agité et lorsque tout est dissout, on ajoute goutte-à-goutte 1,057 mL (1,1 éq. ; 0,0011 mol) de chloroformiate d'éthyle en solution dans 10 mL de CH_2Cl_2 et on agite la réaction une nuit à température ambiante. Le CH_2Cl_2 est évaporé sous vide, puis on reprend avec une solution de HCl 2M afin d'éliminer la triéthylamine et on extrait à l'éther. La phase étherée est ensuite lavée avec une solution aqueuse 2M de Na_2CO_3 pour éliminer l'acide carboxylique de départ. Les phases organiques sont séchées et évaporées. Il en résulte une huile incolore voire légèrement jaune avec un rendement de 65%.

δ_{H} (CDCl_3) : 4,30 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 3,14 (t, $J = 5$ Hz, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,31 (s, 9H) ; 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

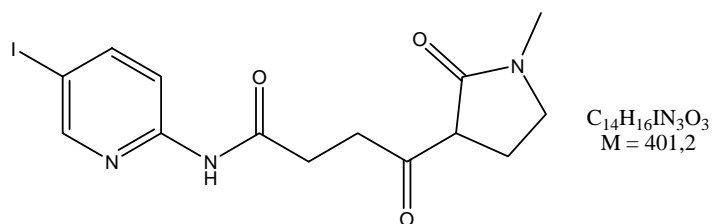
δ_{C} (CDCl_3) : 176,2; 173,3; 155,7; 79,3; 60,2; 47,8; 33,9; 31,2; 28,3; 22,9; 14,1

Echanges halogène/métal

Mode opératoire pour la réaction d'échange halogène/métal ^{76,82}

Dans un tricol sous argon, on introduit 25 mmol de n-BuLi (2,5 M dans l'hexane) soit 10 mL et 10 mL de THF anhydre. La température est amenée à -78°C et on additionne goutte-à-goutte 25 mmol du composé avec lequel on désire réaliser l'échange, en solution dans 50 mL de THF anhydre. On laisse agiter à cette température pendant 30 à 45 minutes. Puis on additionne 1 à 2 équivalent(s) de l'électrophile choisi en solution dans 25 mL de THF anhydre. Suivant l'électrophile la solution est agitée de 1 à 4 heure(s) à -78°C. On additionne doucement 20 mL d'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle.

Echange halogène/métal avec variation sur la température d'échange, synthèse du N-(5-iodo-2-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxo-3-pyrrolidinyl)-4-oxobutanamide (38)



Dans un tricol, on place 20 mL de THF anhydre et 3,92 g (13 mmol) de composé 25. On place le milieu sous argon, la température est descendue à -78°C. Puis, 5 mL (13 mmol) de n-BuLi (2,6 M dans le toluène) sont additionnés goutte-à-goutte à -78°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à cette température. Puis la température est ramenée à -55°C et 2,57 g de NMP (2 éq. ; 26 mmol) sont additionnés en solution dans 10 mL de THF. La réaction est agitée 2 heures à cette température à -78°C, puis on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. La réaction est hydrolysée avec 30 mL d'HCl 2M puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite basifiée au carbonate de sodium

solide, puis extraite au CH_2Cl_2 . Après évaporation de la phase organique on obtient un solide qui peut être recristallisé dans le cyclohexane. On obtient un solide incolore avec un rendement de 25%.

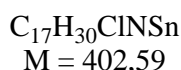
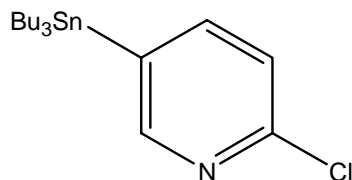
Pf = 205-207°C

δ_{H} (DMSO d_6) : 10,61 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 3,10-2,86 (m, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,59 (m, 2H); 2,30-1,97 (m, 2H)

δ_{C} (DMSO d_6) : 205,4; 171,3; 169,4; 153,3; 121,2; 145,8; 115,4; 85,6; 54,0; 46,8; 36,7; 29,8; 29,3; 19,5

m/z = 402,0514 (M+H)⁺

Synthèse de la 5-(tributylstannyl)-2-chloropyridine pour le couplage de Stille (39)^{82a,84}



Dans un tricol sous argon, on place 10 mL de n-BuLi (26 mmol ; 2,6 M en solution dans le toluène) et 10 mL d'éther anhydre. La température est abaissée à $-78^{\circ}C$ et on additionne goutte-à-goutte 6,22 g (26 mmol) de 2-chloro-5-iodopyridine en solution dans 50 mL d'éther. La solution est agitée 30-45 minutes à $-78^{\circ}C$, puis on additionne goutte-à-goutte 6g de $ClSnBu_3$ (3 éq. ; 72 mmol) en solution dans 20 mL d'éther. Une fois l'addition terminée, on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (50/50, CH_2Cl_2 /Cyclohexane), on obtient un produit incolore avec un rendement de 50%.

δ_H ($CDCl_3$) : 8,34 (s, 1H) ; 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 1,62-0,6 (27H)

δ_C ($CDCl_3$) : 156,0 ; 151,6 ; 135,2 ; 124,5 ; 29,1 ; 27,6 ; 13,5 ; 9,6

Couplage de Stille (mode opératoire général)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et sous argon, on introduit 0,025 mmol de $PdCl_2$, 0,5 mmol de PPh_3 , 40 mL de toluène anhydre. On agite le milieu réactionnel 15-20 minutes. Puis on additionne 1 mmol du chlorure d'acide et 1 mmol d'organostannane. La réaction est ensuite chauffée à reflux pendant 90 minutes. On basifie avec du carbonate et on extrait à l'acétate d'éthyle.

Chapitre 8

Synthèse et fonctionnalisation de dérivés de l'acide 6-hydroxynicotinique

~ Partie théorique 5 ~

1. Stratégies de synthèse

Dans cette partie, l'objectif de notre travail a été de synthétiser des systèmes du type pyridinique 2,5-disubstitués dérivés de l'acide nicotinique afin de pouvoir effectuer des transformations sur des positions bien spécifiques (**Schéma 101**).

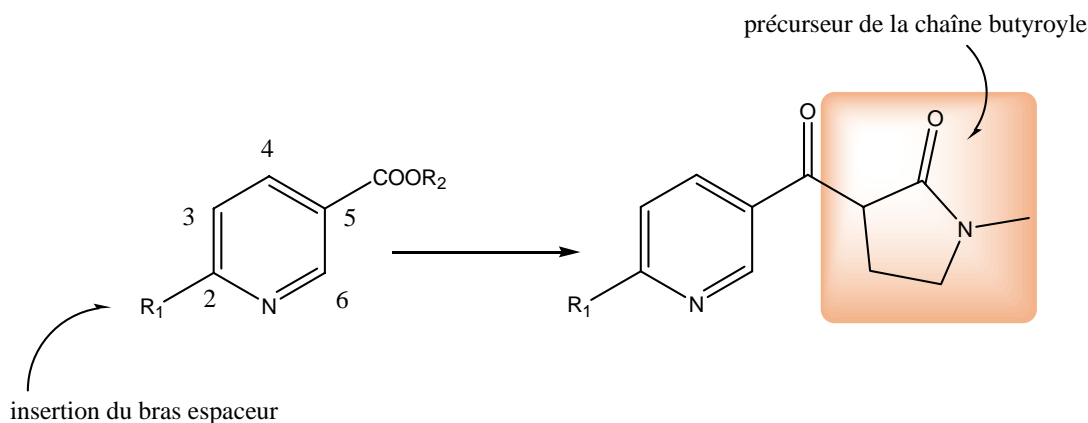


Schéma 101

Les dérivés de l'ester nicotinique peuvent être fonctionnalisés par condensation d'un carbanion adéquat, afin d'insérer le précurseur de la chaîne butyroyle au niveau de la fonction ester en position 5. L'insertion du bras espaceur sur la position 2 dépendra de la nature du groupe R_1 . Ainsi, si R_1 est du type alkyle comme un méthyle, on peut imaginer la fonctionnalisation de celui-ci en utilisant une base⁹² afin de former le carbanion qui pourrait réagir avec un électrophile. Si R_1 est un halogène,^{74abfgh,93} dans ce cas on pourrait envisager la fonctionnalisation par une réaction de substitution nucléophile (**Schéma 102**).

⁹² (a) C.S. Marvel, A.T. Tweedie, J. Economy, *J. Org. Chem.*, 21, **1956**, 1420. (b) J. Carran, R. Waschbuesch, P. Savignac, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 123, **1997**, 209-218. (c) A. Dornow, K. Bruncken, *Chem. Ber.*, 83, **1950**, 189, 191. (d) A. Dornow, H. Machens, K. Brunochen, *Chem. Ber.*, 84, **1951**, 147, 149. (e) A.E. Tchitchibabine, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 57, **1938**, 852,854. (f) C.H. Tilford, M.G.Jr Van Campen, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, **1954**, 2431, 2435, 2438, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, **1957**, 6575. (g) B. Koning, J. Buter, R. Hulst, R. Stroetinga, R. M. Kellogg, *Eur. J. Org. Chem.*, 15, **2000**, 2735 – 2744. (h) M.J. Meyers, K.E. Carlson, J.A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 24, **1998**, 3589-3594. (i) Arens et al., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 69, **1950**, 287, 294

⁹³ (a) Fuerst, Gluch, *CHEMTECH*, 10, **1958**, 145,147. (b) Fuerst, Feustel, *CHEMTECH*, 10, **1958**, 693, 698, 699.

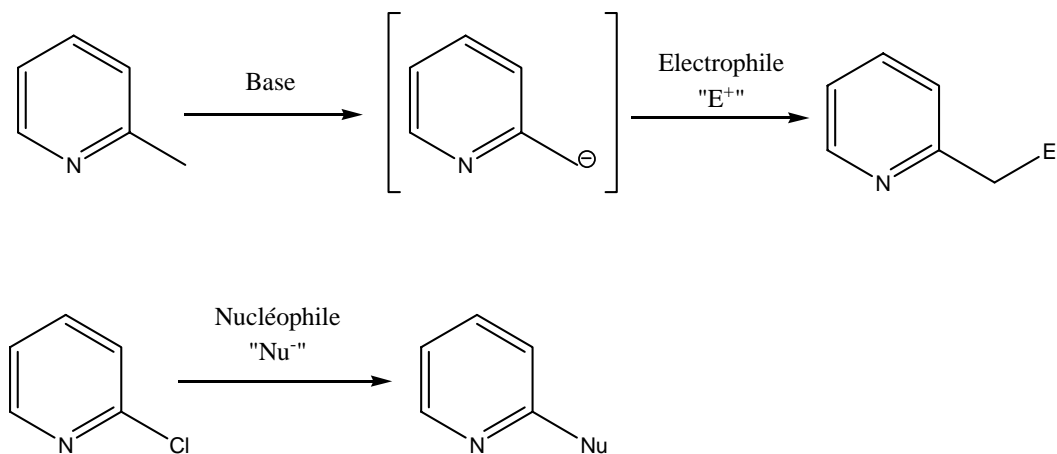


Schéma 102

Une fois l'introduction des groupements nécessaires à la synthèse de dérivés de NNK portant un bras espaceur effectuée, il nous faudra terminer la fonctionnalisation de la molécule (nitrosation, déprotection éventuelle) afin d'obtenir le motif attendu (**Schéma 103**)

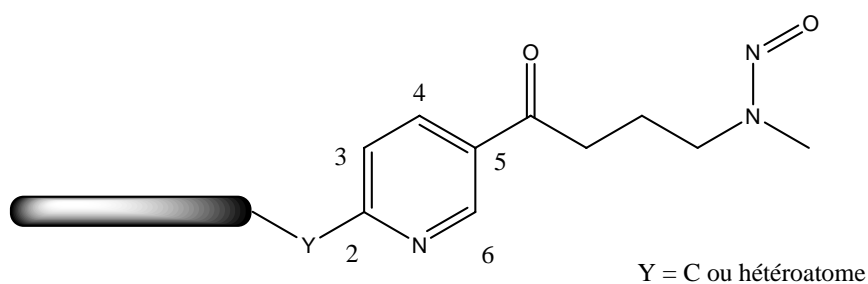


Schéma 103

2. Métallation de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one, synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Pour synthétiser nos précurseurs de NNK, nous avons envisagé dans un premier temps de réaliser une réaction de métallation régiosélective du cycle pyridinique, par analogie à celle effectuée sur le cycle pyridinique de la nicotine⁹⁴ (**Schéma 104**).

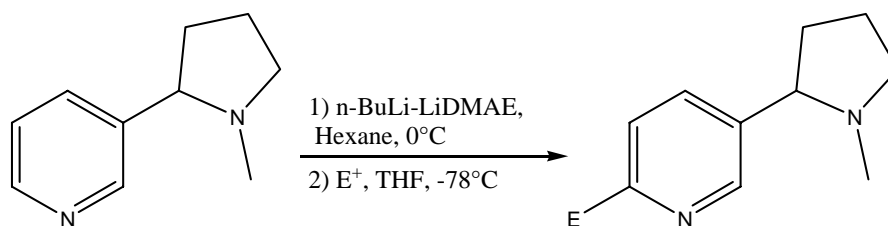


Schéma 104

Dans le cas décrit ci-dessus l'utilisation d'une superbasse du type n-BuLi-LiDMAE⁹⁵ permet de métaller et donc d'insérer un électrophile dans la position souhaitée. L'utilisation d'autres superbases telles que le LiTMP ou TMP-zincate⁹⁶ conduisent quant à elles à des réactions sur des positions différentes et donc ne contribuent pas à la fonctionnalisation voulue (**Schéma 105**).

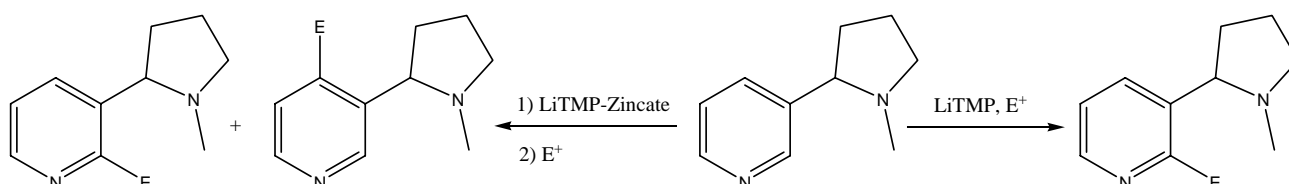


Schéma 105

Cette métallation régiosélective du cycle pyridinique nous permettrait ainsi d'obtenir par une voie de synthèse ne comportant qu'un nombre limité d'étapes, les molécules dont nous avons besoin pour synthétiser nos dérivés de NNK.

⁹⁴ F.C. Février, E.D. Smith, D.L. Comins, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 24, 5457-5460.

⁹⁵ (a) P. Gros, Y. Fort, Caubère. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 20,3071. (b) P. Gros, Y. Fort, Caubère. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 24, 3597. (c) S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 803. (d) P. Gros, S. Choppin, J. Mathieu, Y. Fort, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 234.

⁹⁶ (a) T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.*, **2001**, 2450. (b) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3539. (c) D.L. Comins, *Synlett.*, **1992**, 615.

Ainsi, nous avons envisagé la réaction suivante (**Schéma 106**).

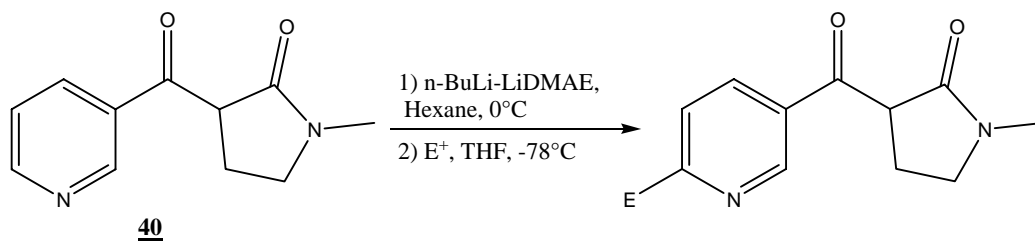


Schéma 106

Pour ce faire, nous avons d'abord synthétisé le N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one.

2.1. Synthèse de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one

La synthèse de ce produit de départ se fait aisément à partir d'un ester nicotinique. Les résultats reportés dans la littérature³⁹ utilisent souvent le nicotinate d'éthyle pour réaliser cette synthèse (**Schéma 107**).

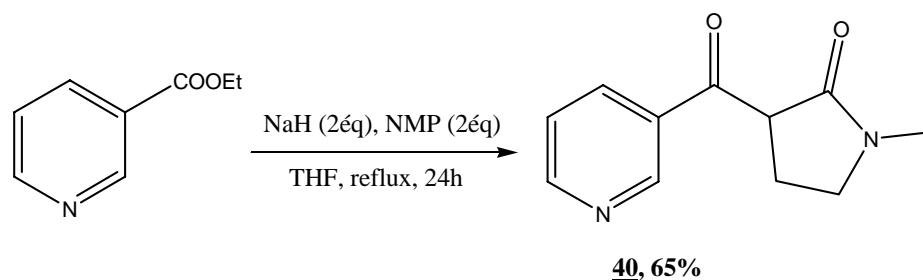


Schéma 107

Dans un premier temps, le carbanion de la NMP est formé par action d'hydrure de sodium. L'ester nicotinique réagit ensuite avec le carbanion formé précédemment pour former la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one avec un rendement de 65% après purification. Le produit est purifié, puis utilisé pour la réaction de métallation.

2.2. Métallation de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de cette synthèse, notre objectif est d'appliquer la méthode décrite pour métaller régiosélectivement la nicotine à notre produit la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one (**Schéma 108**).

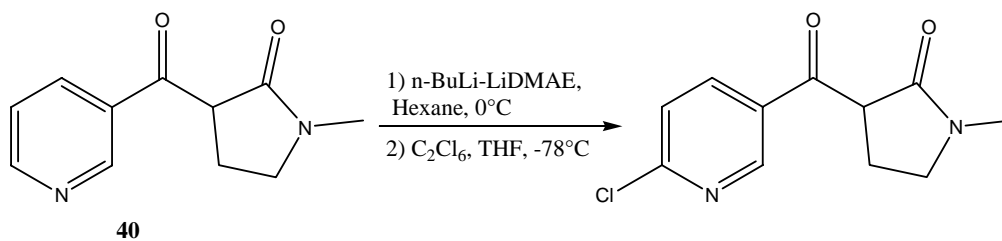


Schéma 108

Comme électrophile, nous avons opté pour l'hexachloroéthane, souvent utilisé pour introduire le chlore. Nous nous sommes placés dans les conditions expérimentales décrites par la littérature, à savoir 3 éq. de 2-(diméthylamino)éthanol et 5,4 éq. de n-BuLi, dans des conditions de température et de dilution similaires. Malheureusement, nous n'avons jamais observé le produit désiré. En effet, le milieu réactionnel résultant était toujours très compliqué à analyser avec de nombreux produits de dégradation.

La complexité du milieu réactionnel peut s'expliquer par la plus grande richesse de notre molécule en atome d'oxygène, ainsi que par la présence d'un proton de type malonique très acide. Compte tenu de ces éléments, la superbasse présente dans le milieu pourrait se trouver complexée par les atomes d'oxygène, ou bien réagir sur l'hydrogène acide plutôt que sur la position 6 du cycle pyridinique.

A la vue de ce résultat, ne pouvant donc insérer un halogène sur le cycle pyridinique par métallation, nous avons imaginé une autre voie de synthèse pour obtenir la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one, en partant de l'acide 6-hydroxynicotinique.

3. Synthèse 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one à partir du 6-chloronicotinate d'éthyle

Pour synthétiser le 6-chloronicotinate d'éthyle, nous avons envisagé la synthèse suivante (Schéma 109)

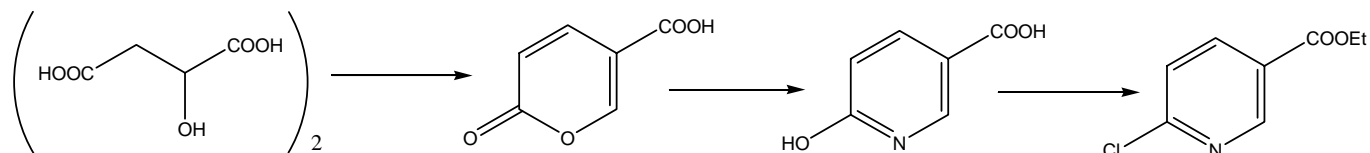


Schéma 109

Le 6-chloronicotinate d'éthyle est obtenu par estérification de l'acide 6-hydroxynicotinique et ce dernier peut être synthétisé à partir de l'acide malique.

3.1. Synthèse de l'acide coumalique

Les synthèses d'acide coumalique décrites dans la littérature^{52,97} par Von Pechmann notamment, nous ont permis d'envisager la réaction sur des quantités assez importantes, jusqu'à 800 g d'acide malique en réaction. L'acide coumalique s'obtient donc de la manière suivante (Schéma 110)

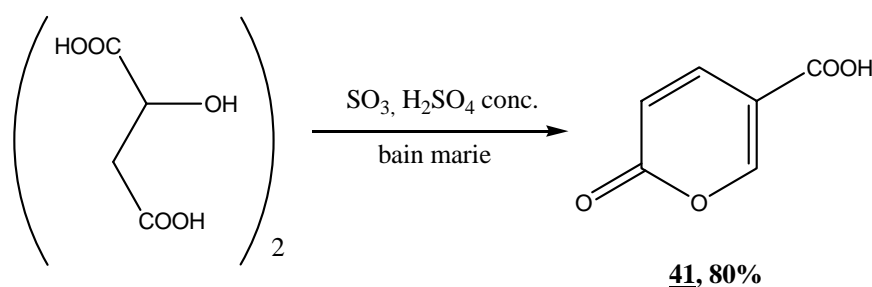


Schéma 110

Dans cette réaction, il s'agit de condenser l'acide malique avec lui-même. L'utilisation de l'acide sulfurique concentré et d'oléum permet d'obtenir un milieu déshydratant afin d'éliminer l'eau qui se forme au cours de la réaction. Lorsque la réaction est terminée et que la

⁹⁷ (a) H. Von Pechmann, *Ann.*, **1891**, 264, 272. (b) J.H., W. Schoen, *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, 532.

température est proche de l'ambiante, le produit précipite lorsqu'il est versé sur de la glace. Après filtration nous obtenons un solide jaune qui peut être utilisé directement pour les réactions suivantes. Le rendement est de 80%.

Cependant, l'inconvénient majeur de cette réaction est l'utilisation d'oléum fumant, notamment au niveau de sa manipulation, lorsque les quantités sont importantes. Aussi nous nous sommes inspirés d'une publication de Von Pechmann⁹⁸ dans lequel il n'utilisait que de l'acide sulfurique concentré (**Schéma 111**).

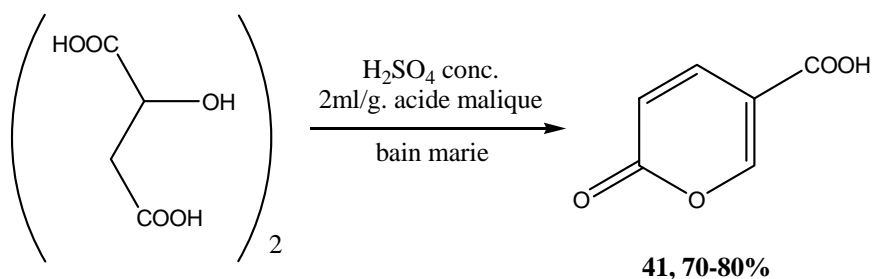


Schéma 111

Nous nous sommes aperçus que l'utilisation d'acide sulfurique fumant était superflue. Sa seule utilité étant au niveau du temps réactionnel. Ainsi, en utilisant les proportions suivantes : 2 ml d'acide sulfurique concentré pour 1 g d'acide malique, en chauffant au bain marie. Nous obtenons une réactivité similaire (peut être plus longue au niveau de la durée de la réaction) avec des rendements tout à fait comparables.

➤ *Mécanisme de formation de l'acide coumalique*

La formation de l'acide coumalique se déroule en deux étapes. Dans un premier temps, l'acide malique mélangé à l'acide sulfurique concentré conduit à l'acide formylacétique, par déshydratation et perte de CO (**Schéma 112**).

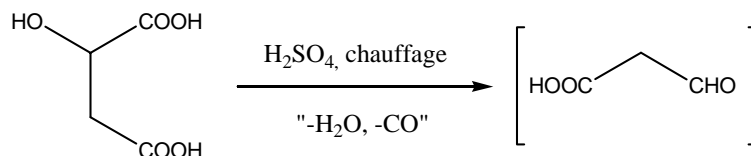


Schéma 112

Dans un second temps, l'acide formylacétique se condense selon le mécanisme (**Schéma 113**) suivant pour former l'acide coumalique.

⁹⁸ H. Von Pechmann, W. Welsh, *Ber.*, **1884**, 17, 2391.

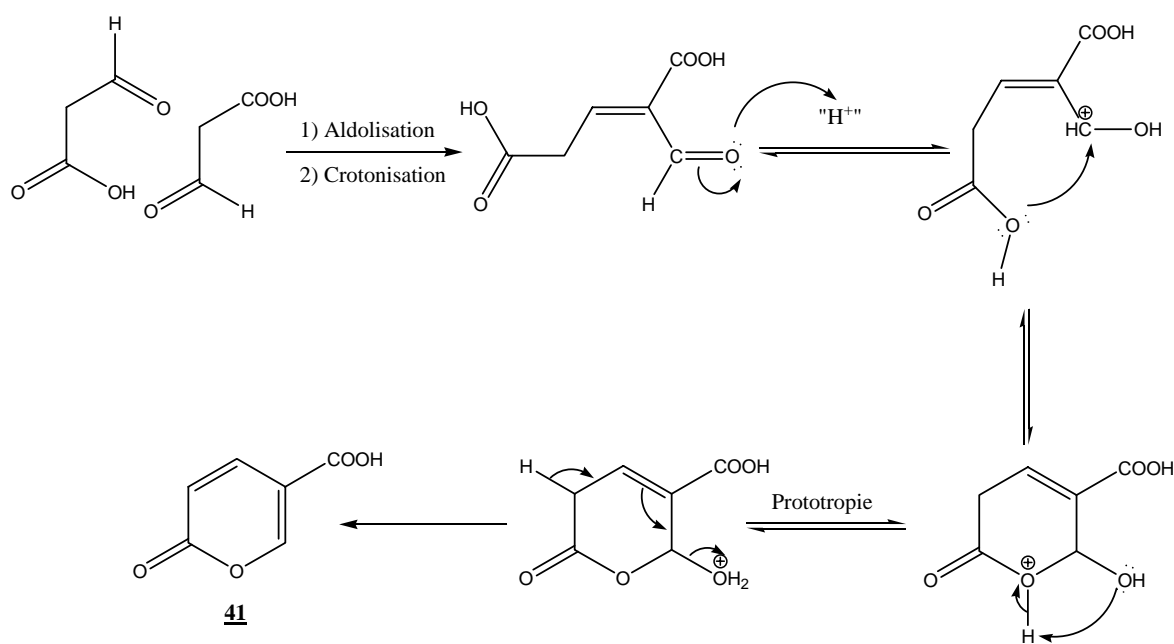


Schéma 113

3.2. Synthèse de l'acide 6-hydroxynicotinique

Cette synthèse se déroule en deux étapes^{97b,99}. A partir de l'acide coumalique précédemment synthétisé, nous faisons l'ester méthylique, par simple réaction dans l'acide sulfurique concentré et le méthanol (Schéma 114).

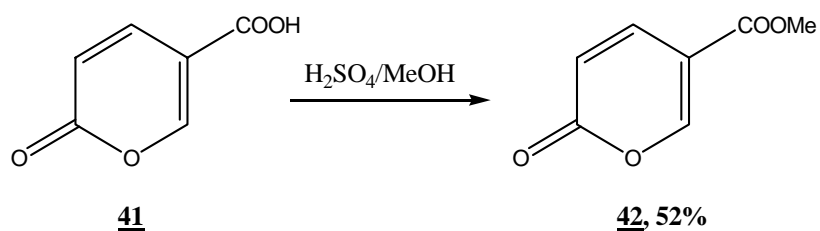


Schéma 114

Concernant cette réaction, on peut noter une petite variante⁵², puisqu'il est possible de synthétiser l'ester en une étape, au lieu des 2 étapes par la méthode classique (Schéma 115).

⁹⁹ H. Von. Pechmann, *Ann.*, **1880**, 264, 279.

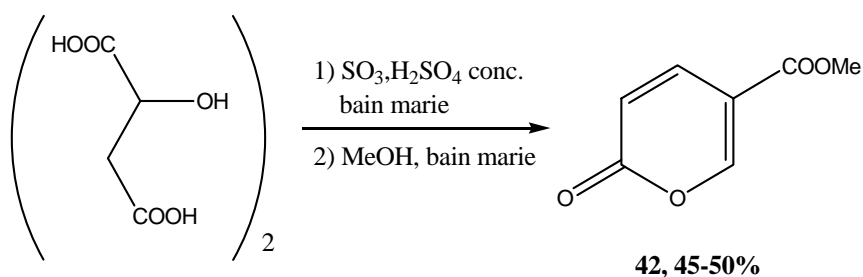


Schéma 115

En effet, lors de la synthèse de l'acide coumalique, nous nous trouvons dans un milieu fortement acide. Ainsi, il est possible de faire l'estérification à ce moment, en laissant revenir la température à l'ambiante car nous chauffons la réaction au bain marie et en additionnant l'alcool correspondant en refroidissant le milieu réactionnel. Au lieu d'isoler l'acide coumalique, on peut poursuivre l'estérification directement en additionnant le méthanol. L'ester est obtenu dans des rendements comparables à la réaction en 2 étapes. Il se présente sous la forme d'un solide jaune qui est directement utilisé dans la réaction suivante sans autre purification.

Le coumalate de méthyle synthétisé réagit avec une solution d'ammoniaque, afin de construire la cycle pyridinique (**Schéma 116**)

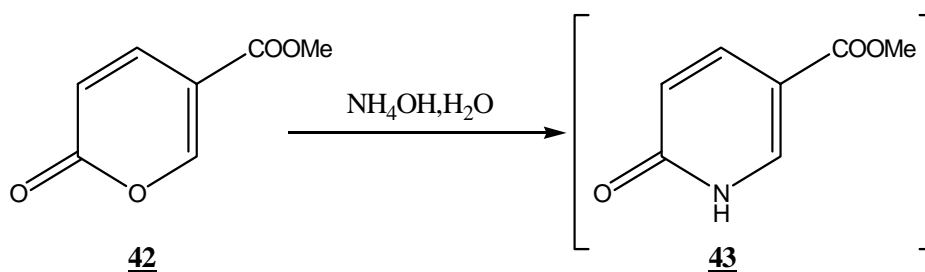


Schéma 116

Le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes à température ambiante ; la plupart de l'ester se dissout donnant une coloration rouge au milieu réactionnel. La solution ammoniacale est versée dans une solution bouillante de soude, afin de saponifier l'ester (**Schéma 117**).

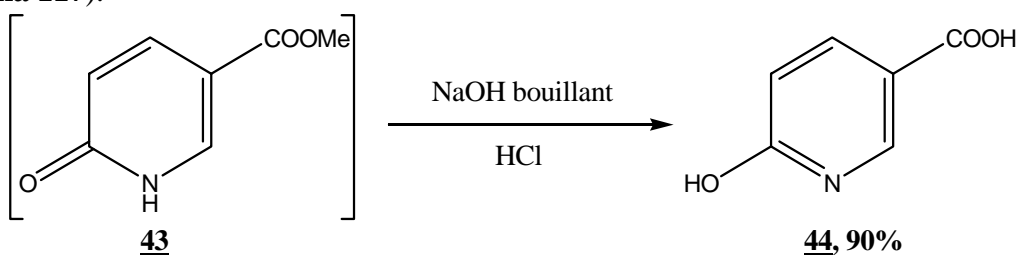


Schéma 117

L'acide 6-hydroxynicotinique est précipité par ajout d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température inférieure à 30°C. Lorsque tout le produit est précipité, on filtre et sèche le solide obtenu à l'étuve une nuit à 60°C. On obtient ainsi un solide dont la couleur peut varier du jaune clair au beige avec un rendement de 90% en moyenne. Le produit est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans les expériences suivantes.

3.3. Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle

Pour synthétiser le 6-chloronicotinate d'éthyle¹⁰⁰, nous avons utilisé l'acide 6-hydroxynicotinique comme produit de départ (**Schéma 118**)

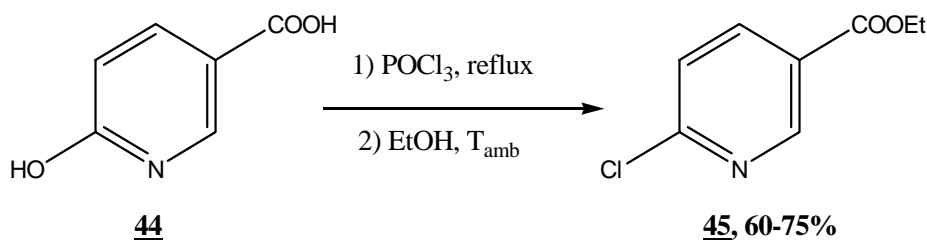


Schéma 118

L'acide 6-hydroxynicotinique est introduit dans un excès de POCl_3 et chauffé à reflux. Cette réaction permet ainsi de réaliser le chlorure d'acide, le chlorhydrate de la pyridine, et de substituer le groupement OH par un atome de chlore. L'excès de POCl_3 est évaporé, puis l'éthanol est additionné. Ce dernier va réagir avec le chlorure d'acide, conduisant après traitement et purification au 6-chloronicotinate d'éthyle sous la forme d'une huile jaune avec un rendement entre 60 et 75%.

Il est à noter que l'utilisation du POCl_3 est nécessaire pour la réaction de substitution nucléophile. En effet, nous avons pu remarquer que si nous utilisons du chlorure de thionyle (SOCl_2) nous ne formions pas le produit attendu (**Schéma 119**).

¹⁰⁰ (a) H. Von Pechmann, W. Welsh, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 2394. (b) A. Reissert, *Chem. Ber.*, 28, **1895**, 122. (c) H. Yamanaka, T. Araki, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, **1988**, 2244-2247. (d) V. Bonnet, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, P. Knochel, *Tetrahedron*, 58, 22, **2002**, 4429 – 4438.

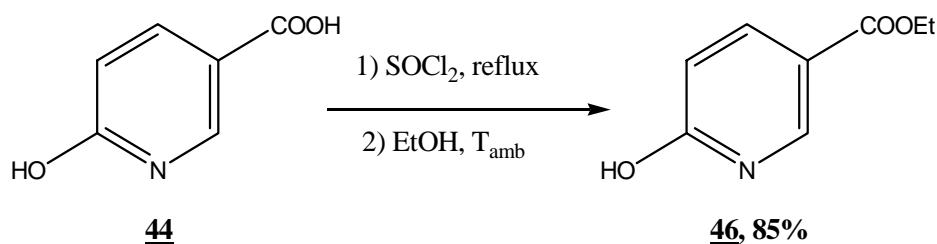


Schéma 119

Le produit obtenu est en fait le 6-hydroxynicotinate d'éthyle¹⁰¹ qui se présente sous la forme d'un solide beige clair, avec un rendement de 85%.

3.4. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Pour réaliser la synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one, nous nous sommes inspirés de la littérature où des réactions semblables ont été décrites^{39,102} (Schéma 120).

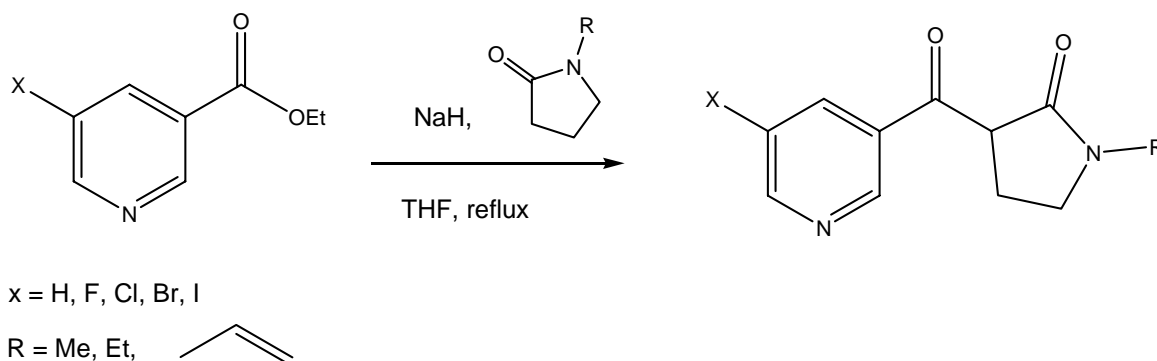


Schéma 120

¹⁰¹ (a) A. Ling, Y. Hong, J. Gonzalez, V. Gregor, A. Polinsky, A. Kuki, S. Shi, K. Teston, D. Murphy, J. Porter, D. Kiel, et al., *J. Med. Chem.*, 44, 19, **2001**, 3141 – 3149. (b) Okata, Bl. *Textile Res. Inst. Yokohama*, 38, **1956**, 82, 85, *Chem. Abstr.*, **1961**, 14455. (c) W.H. Mills, S.T. Widdows, *J. Chem. Soc.*, 93, **1908**, 1379. (d) H. Meyer, *Monatsh. Chem.*, 22, **1901**, 437. (e) P. Zlatoidsky, T. Maliar, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 34, 12, **1999**, 1023 – 1034.

¹⁰² (a) A. Castonguay, H. Van Vunakis, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4332, 4335. (b) L. Rondahl, *Acta Pharm. Suec.*, **1977**, 14, 113, 114-115. (c) E. Leete, G.B. Bodem, M.F. Manuel, *Phytochemistry*, 10, **1971**, 2687, 2691. (d) B. Prokopczyk, M. Wu, J.E. Cox, S. Amin, D. Desai, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43, 4, 916-922. (e) L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Herbaut, J. S. McCallum, I.A. McDonald, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4, 1109-1118. (f) E. Spaeth, H. Bretschneider, *Chem. Ber.*, **1928**, 61, 330. (g) X. Wei, S.P. Sumithran, A.G. Deaciuc, H.R. Burton, L.P. Bush, L.P. Dwoskin, P.A. Crooks, *Life Sci.*, **2005**, 78, 5, 495 – 505. (h) P. Gaertner, K. Bica, C. Einzinger, *Monatsh. Chem.*, **2004**, 135, 5, 549 – 556.

De manière générale, pour obtenir le produit attendu, le carbanion de la NMP est formé dans un premier temps, suivi par la condensation de celui-ci sur l'ester nicotinique. Les molécules obtenues par ces réactions ont conduit, dans la majeure partie des cas, à des rendements satisfaisants.

Nous avons donc appliqué ce mode opératoire au cas du 6-chloronicotinate d'éthyle (**Schéma 121**).

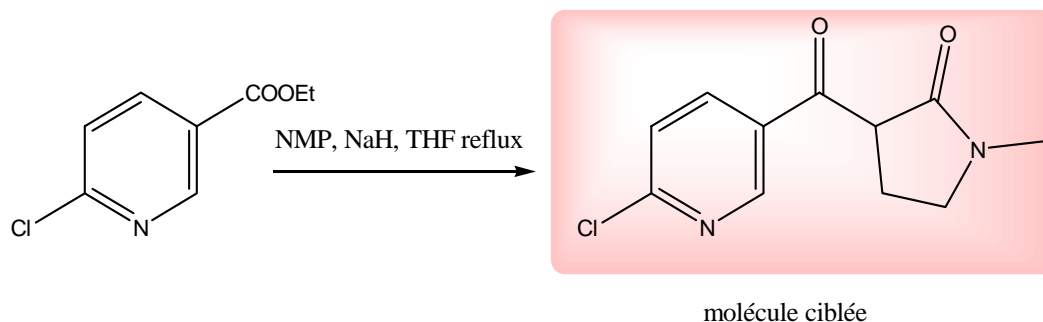
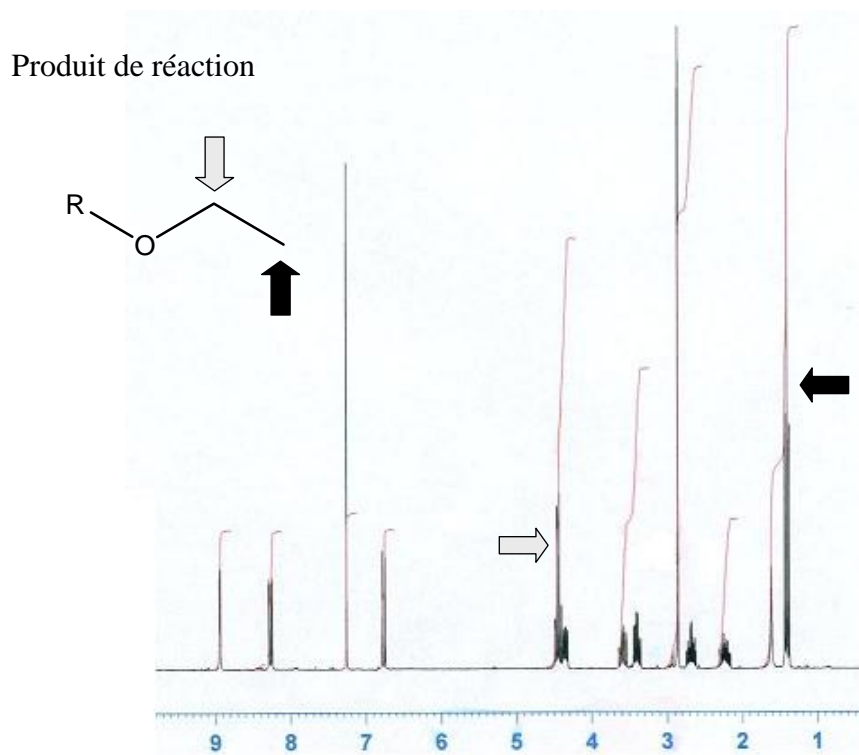


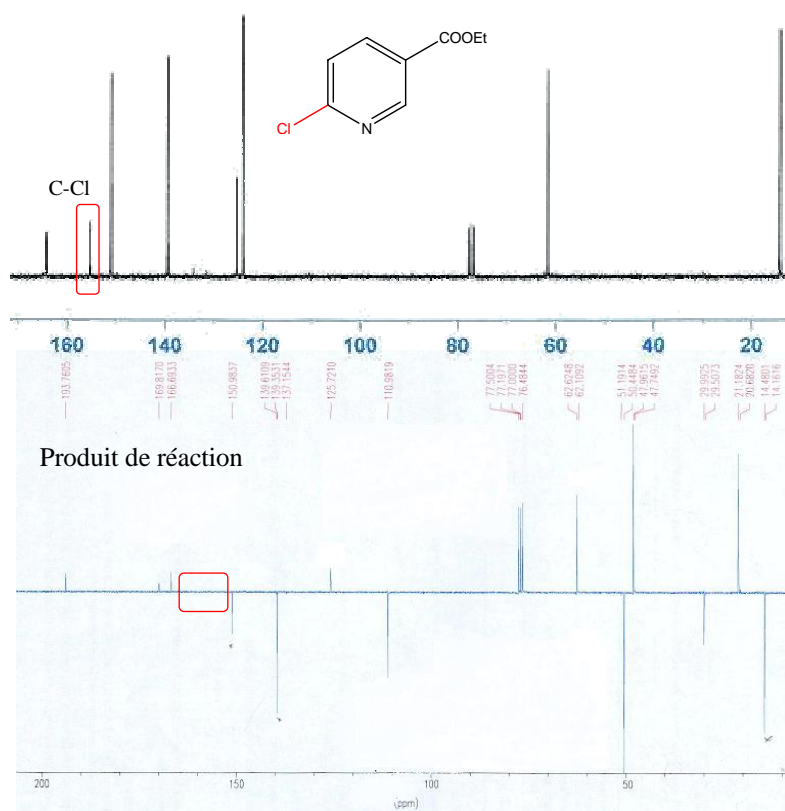
Schéma 121

L'évolution de la réaction est suivie par CCM ; lorsque celle-ci est plongée dans une solution éthanolique de FeCl_3 , on peut noter l'apparition d'un spot bleu, différent du produit de départ. La présence de ce spot atteste de la présence de la fonction dicétone caractéristique de cette molécule. Nous pouvons donc conclure que nous avons condensé avec succès la NMP sur notre ester. Après traitement de la réaction, le résidu est recristallisé dans le cyclohexane offrant un solide jaune pâle avec un rendement de 50%.

Cependant, lors de l'analyse RMN ^1H de notre composé, nous avons constaté la présence d'une fonction éthoxy semblable à celle de l'ester de départ (**Schéma 122**), mais avec des déplacements chimiques légèrement différents, ainsi que les signaux caractéristiques dus à la présence d'un carbone asymétrique sur le motif NMP, semblables à ceux de la 1-méthyl-3-(3-pyridinylcarbonyl)pyrrolidin-2-one (**Schéma 107**).



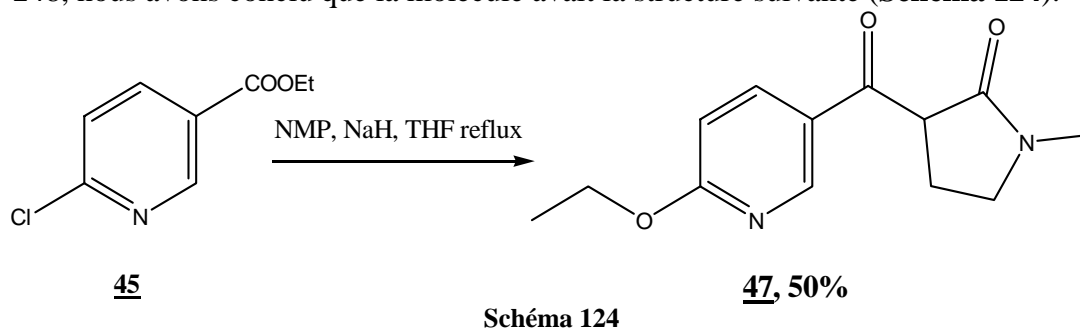
De plus, l'analyse de la RMN ^{13}C nous montre la disparition de la liaison C-Cl, présente dans le réactif de départ, le 6-chloronicotinate d'éthyle (**Schéma 123**).



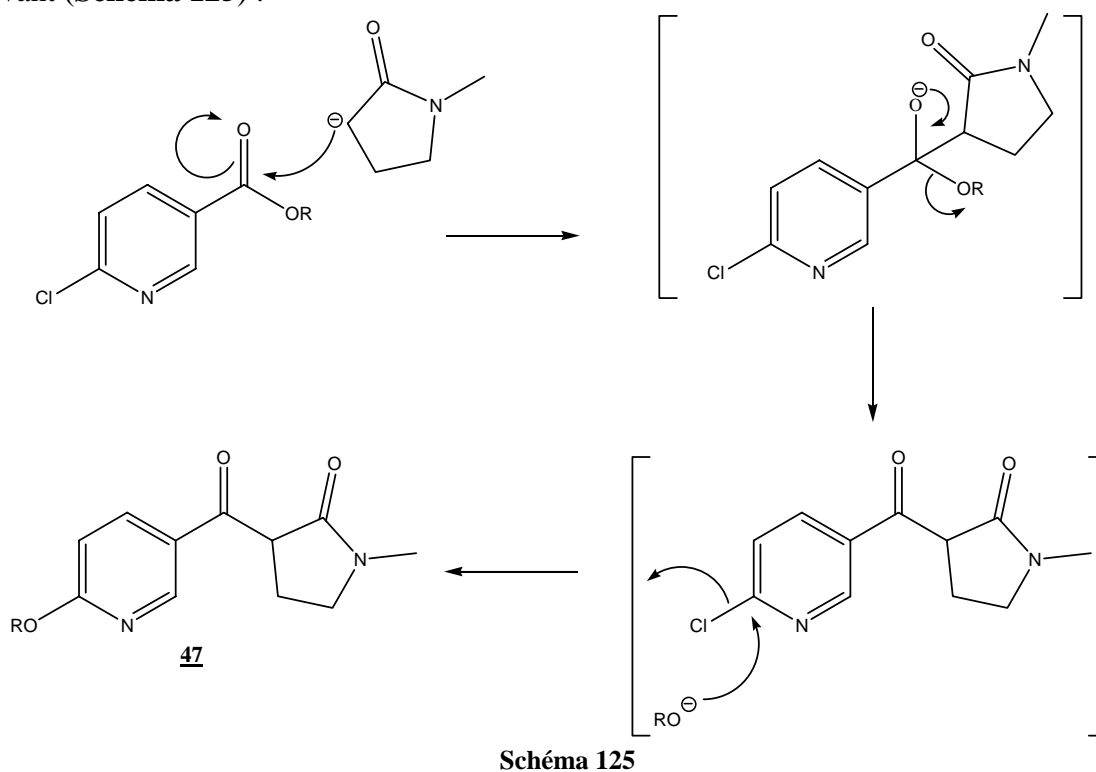
Les constatations sont les suivantes :

- Disparition de la liaison C-Cl
- Appariement de la NMP
- Apparition du groupement éthoxy

Après une analyse en GC/MS montrant la formation d'un produit ayant pour masse $m/z=248$, nous avons conclu que la molécule avait la structure suivante (**Schéma 124**).

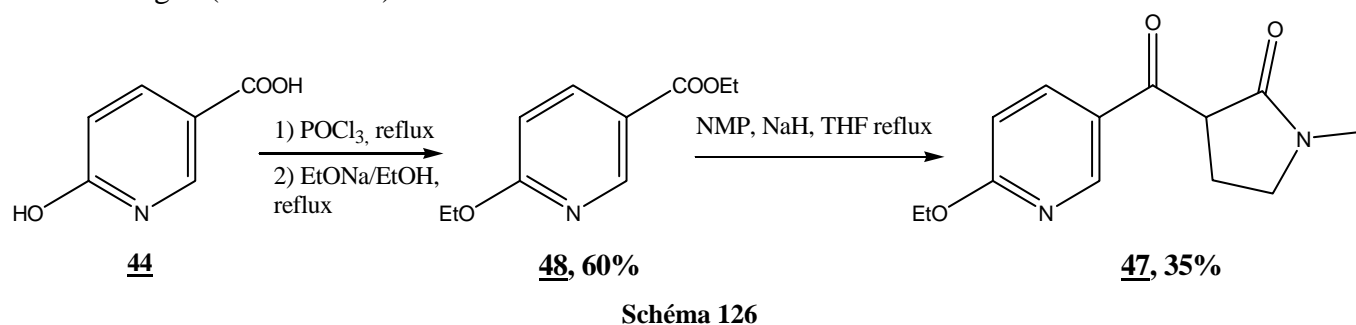


Au final, notre hypothèse sur la structure corrobore les résultats en RMN du proton et du carbone. Ainsi la molécule obtenue n'est pas la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one, mais son analogue éthoxylé la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one. L'obtention de cette molécule peut s'expliquer par le mécanisme suivant (**Schéma 125**) :



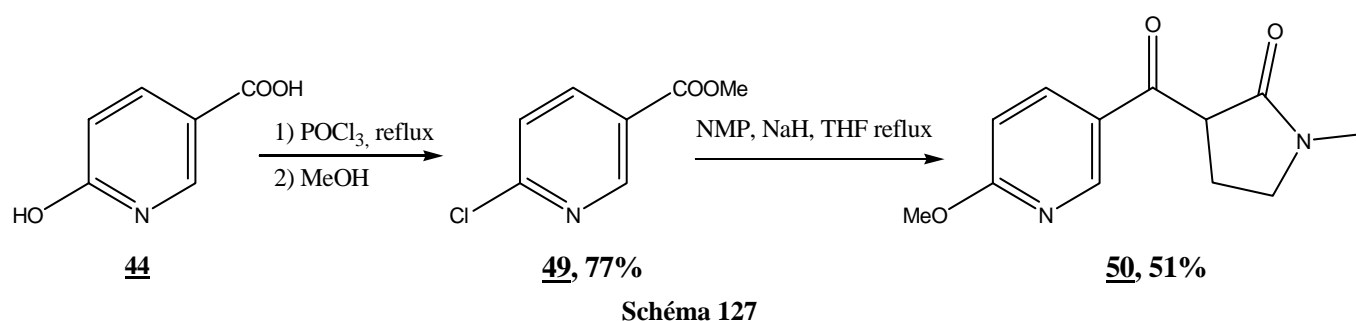
Le carbanion formé par réaction entre la NMP et l'hydrure de sodium réagit avec l'ester nicotinique, libérant ainsi un anion éthoxyde dans le milieu. Cet anion réagit par la suite via une substitution nucléophile sur l'atome de chlore. Nous retrouvons ici la réactivité classique des composés du type α -halogéno-pyridines,^{74hi,93b,103} où les halogènes présents sur la position en alpha de l'atome d'azote sont de très bons groupements partant.

Nous avons confirmé la formation du dérivé éthoxylé en le préparant d'une manière analogue (**Schéma 126**)



Nous avons formé dans un premier temps le 6-éthoxynicotinate d'éthyle^{73b,104} en faisant réagir le POCl₃ sur l'acide 6-hydroxynicotinique et en faisant réagir de l'éthanolate de sodium en solution dans l'éthanol. Le produit obtenu est mis en réaction avec le carbanion de la NMP. Le composé **47** a été isolé confirmant le résultat précédent (**Schéma 124**).

Nous avons réalisé la réaction avec un ester méthylique, afin de voir si une modification de la fonction ester changeait la réactivité (**Schéma 127**).



De la même manière qu'avec l'ester éthylique, nous obtenons le dérivé pyridinique méthoxylé.

¹⁰³ (a) A. Binz, H. Maier-Bode, K. Morisawa, *Angew. Chem.*, **1933**, 46, 349. (b) G.T. Newbold, F.S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1864.

¹⁰⁴ B.D. Dorsey, C. McDonough, S.L. McDaniel, R.B. Levin, C.L. Newton, J.M. Hoffman, P.L. Darke, J.A. Zugay-Murphy, E.A. Emini, W.A. Schleif, D.B. Olsen, M.W. Stahlhut, C.A. Rutkowski, L.C. Kuo, J.H. Lin, I.W. Chen, S.R. Michelson, M.K. Holloway, J.R. Huff, J.P. Vacca, *J. Med. Chem.*, **43**, 18, **2000**, 3386 – 3399.

Les résultats particuliers obtenus lors de la réaction décrite dans le **Schéma 126** nous ont conduits à réaliser une étude de réactivité, avec différents esters α et α' -chloronicotiniques.

Les **Schéma 128** et **Schéma 129** montrent les réactions mises en jeu.

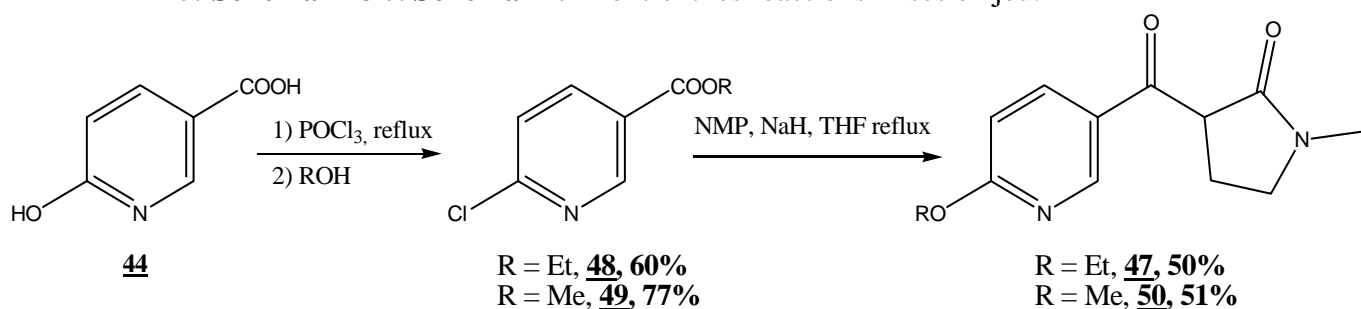


Schéma 128

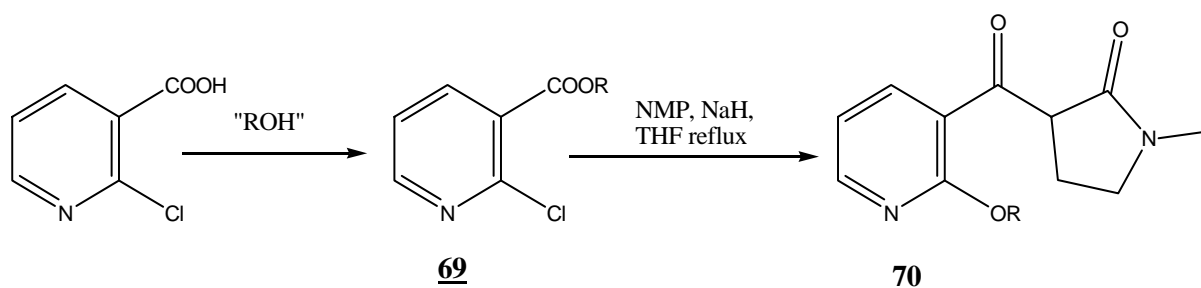


Schéma 129

Les résultats obtenus pour les différents esters sont reportés dans le **Tableau 3**

Entrée	ROH	69 (%)	70 (%)
1	MeOH	69a (87%)	70a (47%)
2	EtOH	69b (80%)	70b (46%)
3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	69c (51%)	70c (61%)
4	(CH ₃) ₂ CHOH	69d (55%)	70d (55%)
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	69e (81%)	70e (43%)
6	CH ₃ CH(OH)CH ₂ CH ₃	69f (68%)	70f (54%)
7	(CH ₃) ₃ COH	69g (59%)	70g (0%)
8	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH	69h (70%)	70h (48%)

Tableau 3

Les différents esters **69** sont obtenus avec de bons rendements ; ceux-ci sont alors mis en réaction selon la méthode décrite dans la **Schéma 129** avec le carbanion de la NMP. Comme nous pouvions le prévoir, la migration des divers groupements alcoxy "OR" a pu être observée conduisant aux molécules **70**, avec des rendements moyens. La migration n'a cependant pas eu lieu dans le cas où OR = OtBu (molécule **70g**, entrée 7, **Tableau 3**). Cela peut s'expliquer par l'encombrement stérique que génère le groupement tert-butoxy, empêchant ce dernier de substituer le chlore.

L'objectif de cette réaction étant de préserver l'atome de chlore pour le fonctionnaliser ultérieurement, nous nous sommes tournés vers une autre voie de synthèse. Ainsi, nous avons remplacé le chlore par un méthyle, afin d'empêcher la substitution de la fonction.

4. Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle

En remplaçant l'atome de chlore par un groupement méthyle, nous devrions éviter la réaction de substitution. De plus, la présence du méthyle est intéressante pour les réactions à venir, notamment pour l'insertion du bras espaceur. En effet, les méthyles des méthylpyridines et plus particulièrement les 2 et 4-méthylpyridines (respectivement appelées 2 et 4-picoline), sont connus pour avoir un caractère acide et sont assez réactifs pour être arrachés par une base,^{92abdef} conduisant à un carbanion stabilisé par la délocalisation de la charge (**Schéma 130**)

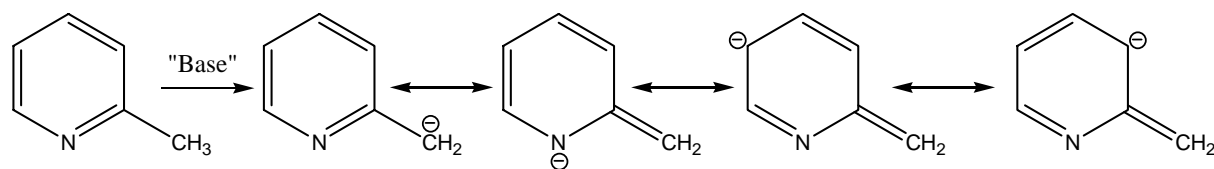


Schéma 130

Pour réaliser la synthèse de ce dérivé nicotinique, nous envisageons d'estérifier une fonction nitrile (**Schéma 131**).

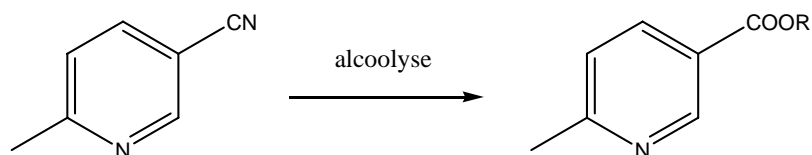


Schéma 131

Pour construire ce 6-méthylnicotinonitrile, nous avons pensé utiliser une méthode de synthèse qui consiste à construire le cycle pyridinique. C'est ainsi qu'il nous faudra synthétiser une pyridone comme produit de départ, qui sera par la suite modifiée pour nous donner le produit attendu.

4.1. Synthèse de la 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridine carbonitrile

Pour synthétiser le précurseur 6-méthylnicotinonitrile¹⁰⁵, nous avons utilisé une méthode passant par la pyridone¹⁰⁶ (Schéma 132)

¹⁰⁵ (a) G.F. Holland, J.N. Pereira, *J. Med. Chem.*, 10, **1967**, 149-153. (b) C. Râth, F. Schiffmann, A. Binz, C. Râth, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 487, **1931**, 127, 129. (c) P.A. Plattner, W.Keller, A. Boiler, *Helv. Chim. Acta*, 37, **1954**, 1379, 1387. (d) R. Graf, W. Langer, *J. Prakt. Chem.*, 2 150, **1938**, 153, 155. (e) M.J. Reider, R.C. Elderfield, *J. Org. Chem.*, 7, **1942**, 286, 295. (f) S.M. McElvain, M.A. Goese, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, **1943**, 2233, 2235. (g) L Reppel, H.D. Eilhauer, P Kretschmer, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 298, **1965**, 342,348.

¹⁰⁶ (a) R.P. Mariella, *Org. Synth. Coll. Vol. IV 210*, Vol. 32, 32. (b) L. Mosti, G. Menozzi, P. Schenone, P. Dorigo, R.M. Gaion, F. Benetollo, G. Bombier, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 24, **1989**, 517-530. (c) J.R. Damewood, P.D. Edwards, S. Feeney, B.C. Gomes, G.B. Steelman, P.A. Tuthill, J.C. Williams, P. Warner, S.A. Woolson, D.J. Wolanin, C.A. Veale, *J. Med. Chem.*, 37, 20, **1994**, 3303-3312. (d) L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 10, **1996**, 1501-1510. (e) B.A. Hussain, A.M. Attia, E.H. Elgemeie, *Nucleosides Nucleotides*, 18, 10, **1999**, 2335 – 2344. (f) S. Hauptmann, J. Weisflog, *J. Prakt. Chem.*, 314, **1972**, 353-364. (g) L.J. Binovi, H.G. Arlt, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 1656. (h) Patent, Rohm and Haas, US 3965107, **1976**, *Chem.Abstr.*, 85, 160072. (i) Pogorzelskaja et al., *J.Org.Chem.USSR (Engl.Transl.)*, 5, **1969**, 1157. (j) W.S. Johnson, E. Woroch, F.J. Mathews, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 570, **1947**.

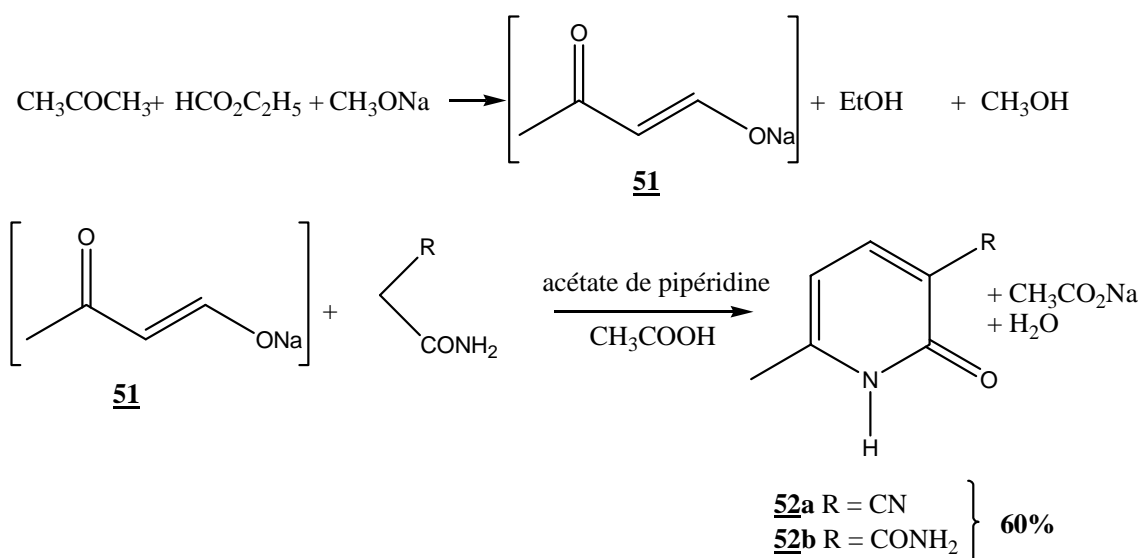


Schéma 132

Cette réaction se déroule en 2 étapes. La première étape consiste à préparer *in situ* le 3-oxo-1-butèn-1-olate de sodium par une réaction d'aldolisation entre l'acétone et le formiate d'éthyle, en utilisant le méthanolate de sodium comme base. Des précautions sont à prendre lors de l'évaporation des solvants. En effet, si tout l'éther n'est pas distillé, il sera impossible d'obtenir le reflux adéquat lors de la seconde étape. La seconde étape consiste en l'addition du dérivé malonique (dimalonamide ou bien cyanoacétamide). La réaction est ensuite portée à reflux. Une fois la réaction terminée et refroidie, le produit précipite. Il suffit de le filtrer pour obtenir -dans les deux cas - un solide avec des rendements de 60% en moyenne.

L'avantage de cette méthode est de pouvoir synthétiser des quantités importantes de produit (quasiment 1 mole) avec un coût faible, ce qui représente un aspect non négligeable.

4.2. Synthèse du 6-méthylnicotinonitrile

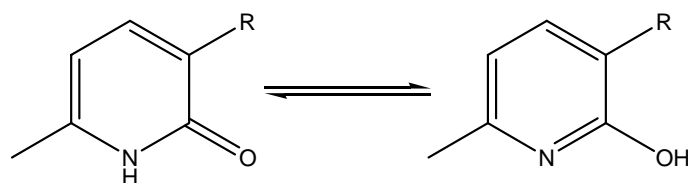


Schéma 133

L'équilibre tautomère pyridone/hydroxypyridine (**Schéma 133**) permet de réaliser la substitution nucléophile du groupement hydroxy par le chlore¹⁰⁷, par action sur la pyridone de départ d'un large excès d'oxychlorure de phosphore et en chauffant la réaction à 60°C pendant 24 heures.

Cette réaction nous permet d'obtenir l'intermédiaire chloré **53** qui après traitement se présente sous la forme d'un solide jaune qui peut être recristallisé dans l'éthanol avec un excellent rendement (**Schéma 134**).

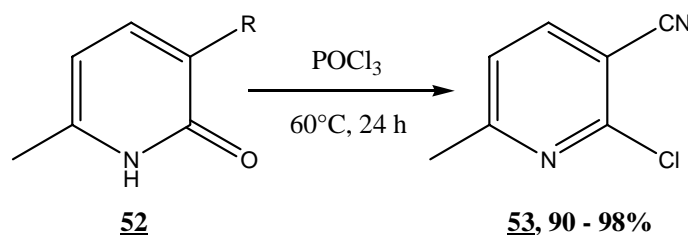


Schéma 134

L'étape suivante consiste à déhalogéner **53** par hydrogénation (**Schéma 135**). L'hydrogène est généré *in situ* par l'action du carbonate de sodium avec le charbon palladié et l'hypophosphite de sodium. Une fois la réaction traitée, nous obtenons le produit désiré, le 6-méthylnicotinonitrile qui se présente sous la forme d'un solide jaune pâle.

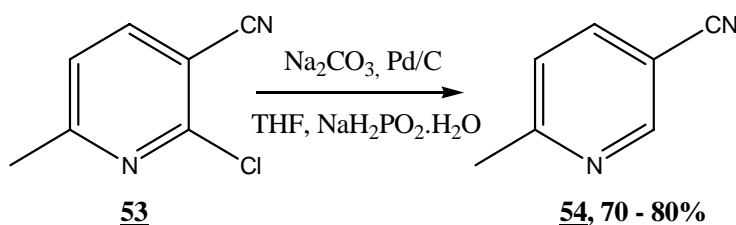


Schéma 135

Par ailleurs nous avons pu constater que l'utilisation du dimalonamide ou bien du cyanoacétamide dans la synthèse de la pyridone **52** avait peu d'importance (**Schéma 132**). En effet, lorsque le composé **52b** est mis en réaction avec le POCl₃, nous obtenons le nitrile **53**, par déshydratation de l'amide primaire.

¹⁰⁷ (a) M. Nitta, T. Sakakida, H. Miyabara, H. Yamamoto, S. Naya, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 638-644. (b) M.A. Hassan, E.A. Soliman, A.A. Hamed, *Pol. J. Chem.*, 56, 2, **1982**, 419-423. (c) K. Sasaki, A.S.S. Rouf, S. Kashino, T. Hirota, *Heterocycles*, 41, 6, **1995**, 1307-1318. (d) G.E. Hardtmann, B. Huegi, G. Koletar, S. Kroin, H. Ott, J.W. Perrine, E.I. Takesue, *J. Med. Chem.*, 17, **1974**, 636. (e) Patent, Sandoz, DE 1961326, 1970, *Chem. Abstr.*, 73, 77280.

4.3. Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle

La synthèse de l'ester est réalisée par alcoolyse^{105b,108} de la fonction nitrile (**Schéma 136**).

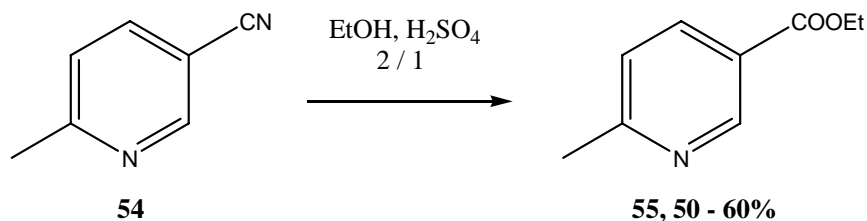


Schéma 136

Pour réaliser cette réaction, nous dissolvons le 6-méthylnicotinonitrile dans l'éthanol absolu, puis nous additionnons l'acide sulfurique concentré goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant une nuit. Après traitement nous obtenons le produit attendu, sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de l'ordre de 50 à 60%

➤ Mécanisme de l'alcoolyse

L'action de l'acide conduit à un imidate (**Schéma 137**)

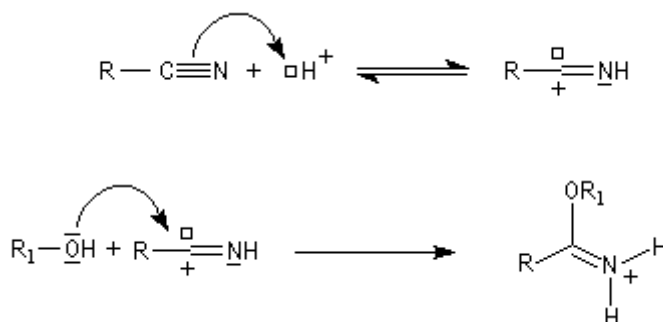


Schéma 137

Lorsque cet imidate est formé et suivant les conditions opératoires, on obtient un ester lorsque l'on ajoute un alcool (**Schéma 138**)

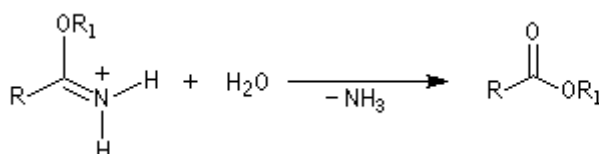


Schéma 138

¹⁰⁸ G. Lapuyade, G. Schlewer, C.G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4, **1986**, 663-668.

5. Synthèse du 1-méthyl-3-[(6-méthyl-3-pyridinyl)carbonyl]2-pyrrolidinone

Par analogie avec la réaction réalisée sur le 6-chloronicotinate d'éthyle en présence de NMP, où nous avons pu observer une migration de la fonction éthoxy et la substitution de l'atome de chlore par ce dernier lors de la condensation du carbanion de la NMP. Ainsi, afin d'éviter ce type de réaction parasite, nous avons décidé de remplacer l'atome chlore par un méthyle, rendant la substitution nucléophile impossible.

Nous avons donc réalisé la réaction dans les mêmes conditions (**Schéma 139**), afin d'obtenir la molécule désirée.

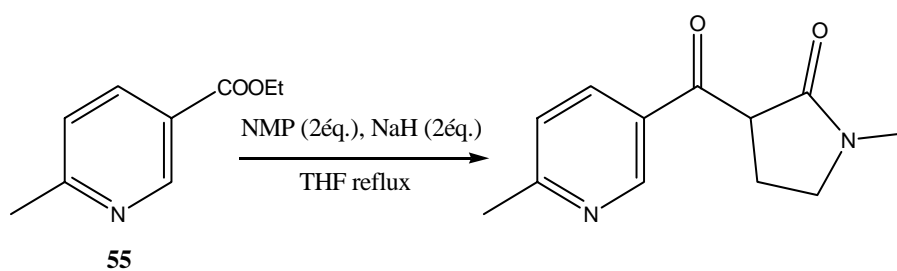


Schéma 139

Le suivi de la réaction se fait par CCM et lorsque celle-ci est plongée dans une solution éthanolique de FeCl_3 nous pouvons observer l'apparition d'un spot bleu. Cela confirmant la présence d'une dicétone 1,3 sur notre molécule. Après traitement de la réaction, nous obtenons un résidu qui est précipité dans un mélange éther/éther de pétrole, nous offrant un solide orangé.

L'analyse RMN ^1H confirme la présence du motif pyrrolidinone sur la molécule. Cependant, nous sommes confrontés à un problème au niveau de l'interprétation des signaux pyridiniques. Initialement nous nous attendions à observer 1 singulet et 2 doublets, intégrant chacun pour 1 "H". Le spectre RMN ^1H montre une certaine ressemblance avec notre hypothèse 1 singulet (8,98 ppm) et 2 doublets (8,25-8,06 ppm et 7,23-7,04 ppm). Mais chacun de ces signaux intègre pour 2 "H". De plus, nous pouvons observer un signal vers 15,67 ppm légèrement étalé et intégrant pour 1 "H", ainsi qu'un signal à 6,12 ppm intégrant lui aussi pour 1 "H" (**Schéma 140**).

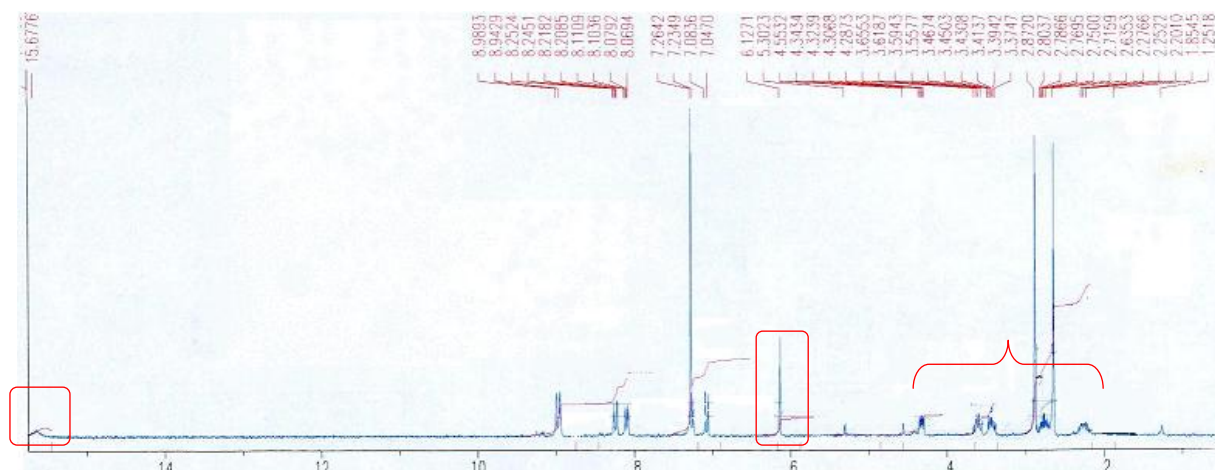


Schéma 140

La RMN ^{13}C (Schéma 141) nous fournit quant à elle une information non négligeable ; notre molécule compte 19 atomes de carbones différents.

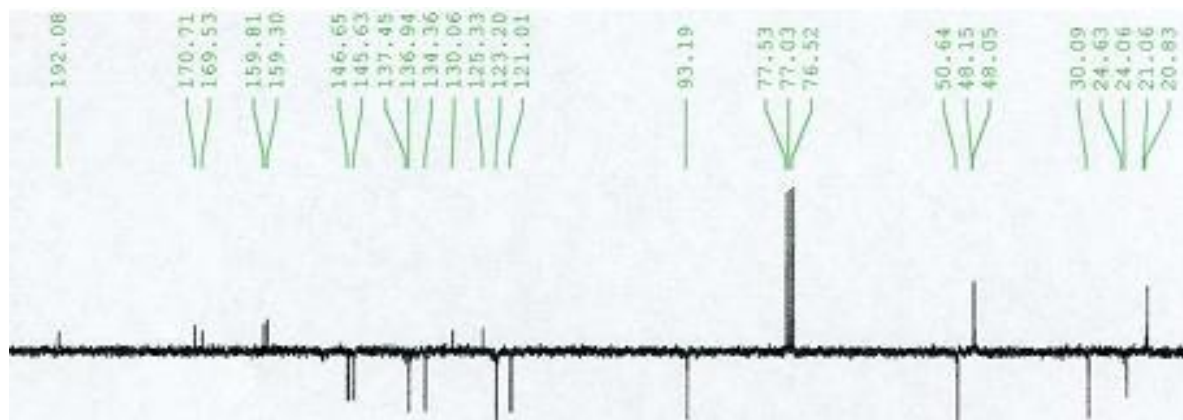


Schéma 141

Une analyse de spectre de masse de notre produit nous indique une masse de 338 (M+H). D'après ces indications, nous avons déterminé la structure de notre produit. Ainsi, la réaction ne conduit pas 1-méthyl-3-[(6-méthyl-3-pyridinyl)carbonyl]pyrrolidin-2-one, car les analyses RMN auraient été beaucoup plus simples et la masse du produit plus faible. La RMN ^1H montre que le système pyridinique comporte des hydrogènes presque équivalents ce qui explique l'allure des signaux pouvant être confondus avec des doublets de doublets ainsi que l'intégration de 2"H". Le signal à 6,12 ppm peut être attribué à un "H" éthylénique et le signal à 15 ppm à une fonction énol.

Nous avons conclu sur la structure suivante (**Schéma 142**)

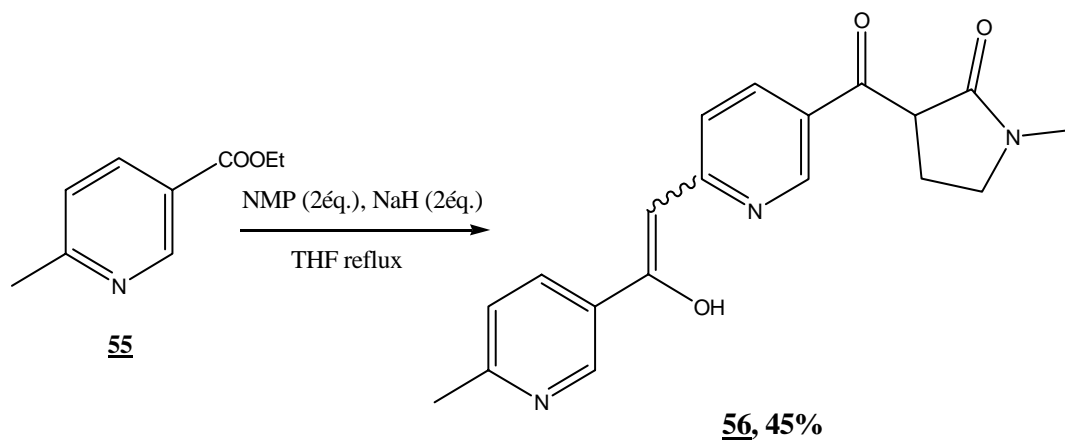


Schéma 142

Ainsi la réaction de condensation de la NMP sur le 6-méthylnicotinate d'éthyle conduit à la 3-((6-[2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthényl]-3-pyridinyl)carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one.

La formation d'une telle molécule peut s'expliquer de la manière suivante (**Schéma 143**).

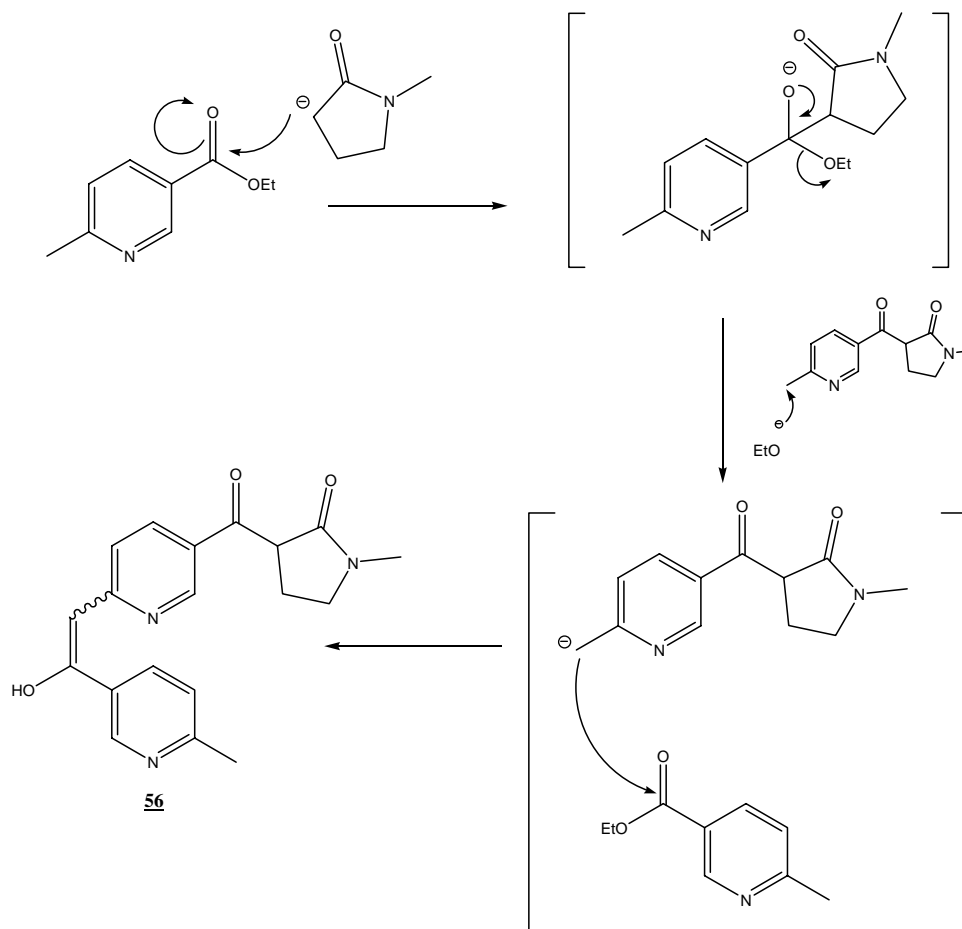


Schéma 143

Ainsi, lorsque le carbanion de la NMP se forme, il se condense avec l'ester du 6-méthylnicotinate d'éthyle, libérant ainsi un éthoxy dans le milieu réactionnel. Cet éthoxy peut ainsi se comporter comme une base^{92cdf,109} et déprotoner le méthyle présent sur le cycle pyridinique afin de former un second carbanion. Ce dernier se condense avec de l'ester de départ, formant ainsi 3-({6-[2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthènyl]-3-pyridinyl} carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one.

Concernant la stéréochimie de la molécule, à savoir si l'éthylénique est de conformation Z ou E, nous avons formulé différentes hypothèses d'après nos données expérimentales. La littérature montre que dans le cas de molécules de ce type la fonction énol est en équilibre avec 2 autres formes (cas de la (Z)-2-(2-hydroxy-2-phénylvinyl)pyridine (Schéma 144)).¹¹⁰

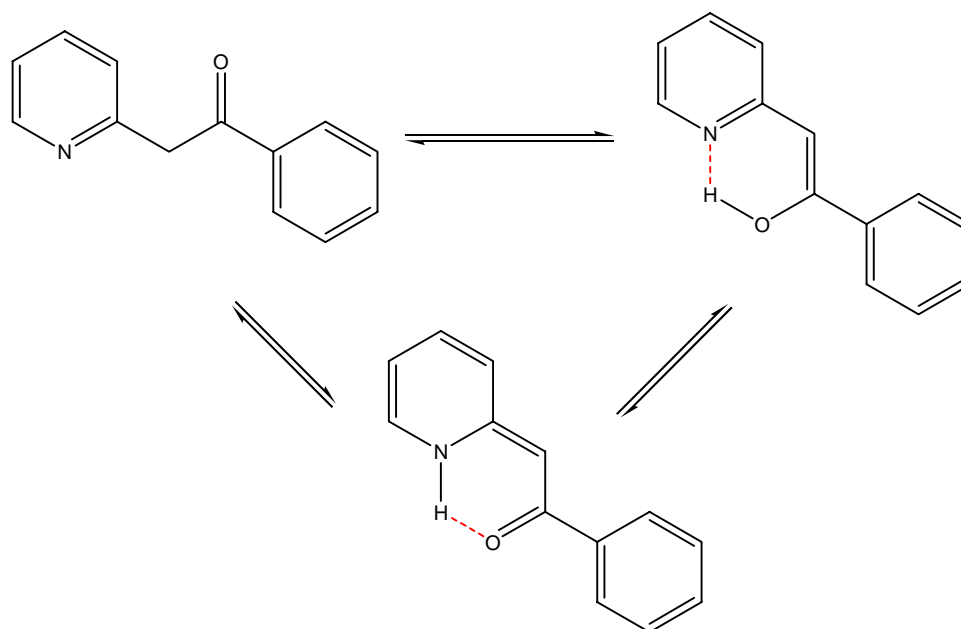


Schéma 144

Les différentes formes dépendent du solvant¹¹¹, de la température¹¹² et de la substitution¹¹³. Dans notre cas, la RMN ¹H nous apporte la solution. En effet, on peut observer l'énol à 15 ppm ainsi que le proton éthylénique à 6,12 ppm. Donc, si nous pouvons

¹⁰⁹ A.E. Tchitchibabine, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 57, **1938**, 852,854.

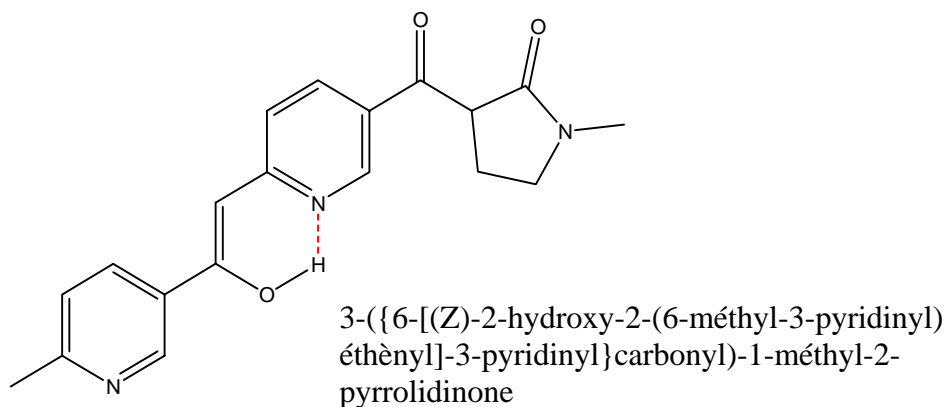
¹¹⁰ E. Kolehmainen, B. Osmialowski, M. Nissinen, R. Kauppinen, R. Gawinecki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2185-2191.

¹¹¹ R. Roussel, M. Oteyza de Guerrero, P. Spegt, J.C. Galin, *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 785.

¹¹² E. Kolehmainen, B. Osmialowski, T.M. Krygowski, R. Kauppinen, M. Nissinen, R. Gawinecki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1259.

¹¹³ M.I. Kabachnik, T.A. Mastrkova, A.E. Shipov, T.A. Melentyeva, *Tetrahedron*, **1960**, 9, 10.

observer l'énol, ce dernier doit être stabilisé, par une liaison hydrogène par exemple. Ainsi, la structure que nous proposons pour la molécule est la configuration Z (**Schéma 145**).



56

Schéma 145

De plus, par modélisation moléculaire à l'aide du logiciel PROCHEMIST 3D, il s'avère que la molécule la plus stable (possédant la plus faible énergie) est l'isomère Z (**Schéma 146**). Le logiciel faisant lui aussi apparaître la formation de la liaison hydrogène entre l'hydroxyle et l'azote pyridinique, contribuant à augmenter la stabilité du système.

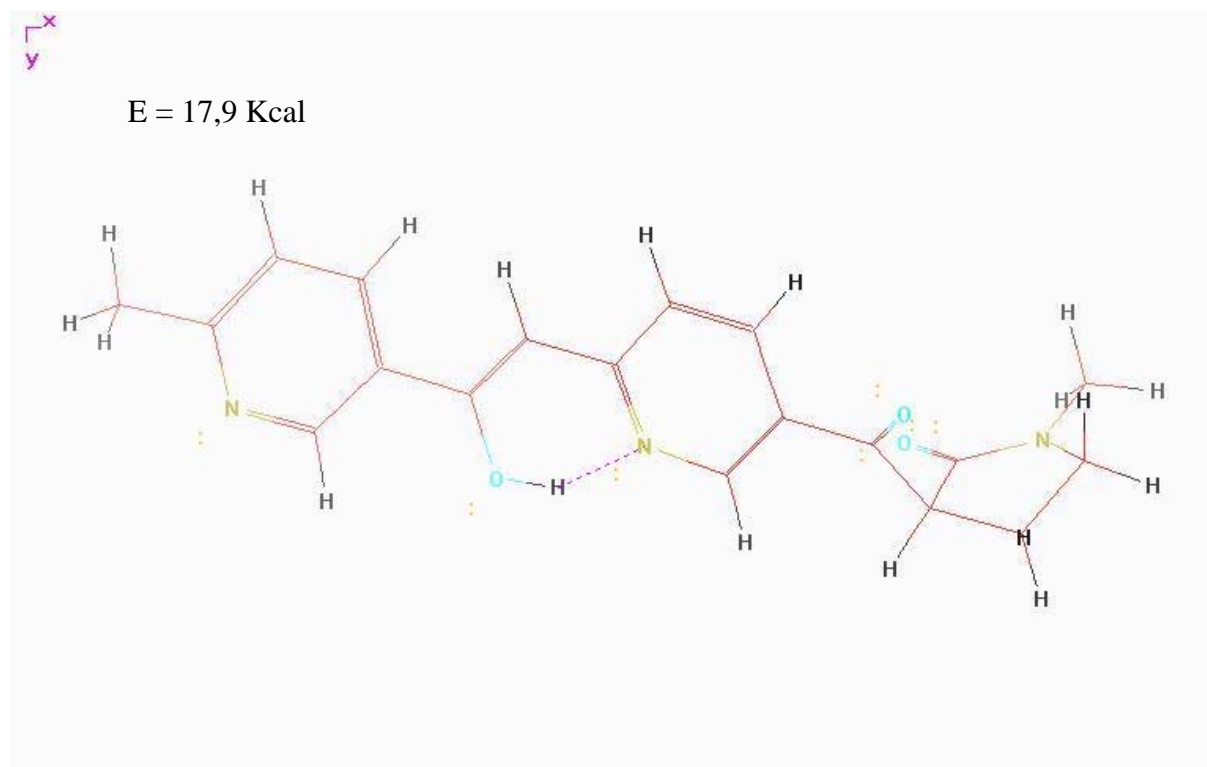
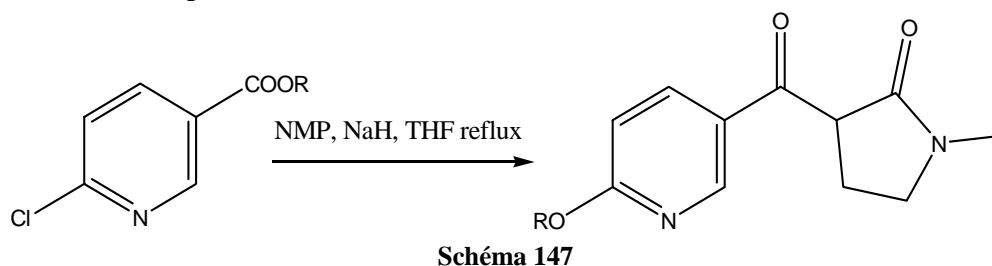


Schéma 146

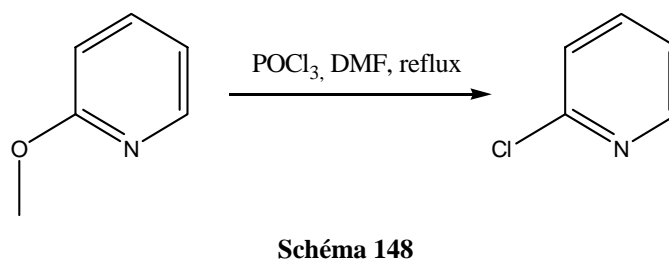
L'isomère E ayant lui une énergie d'environ 28 Kcal, nous avons conclu que cette conformation était la moins stable et donc que cette structure était défavorisée par rapport à la conformation Z.

6. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Dans notre réflexion sur la synthèse de dérivés de NNK, il était particulièrement intéressant d'obtenir la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one. La position du chlore nous aidant par la suite à greffer le bras espaceur. Nous avons tenté d'exploiter un résultat précédent (**Schéma 147**).



D'après la littérature, il est possible de substituer un groupement alcoxy par un chlore (**Schéma 148**).¹¹⁴



Nous avons alors appliqué cette méthode au cas de la 3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

6.1. Utilisation du réactif POCl₃/DMF

Compte tenu des rendements obtenus dans la littérature, nous avons répété la réaction en l'appliquant à notre composé, en vue d'obtenir l'analogue chloré (**Schéma 149**)

¹¹⁴ (a) Rubzow, Jachontow, *Zh. Obshch. Khim.*, 25, **1955**, 1820, 1824, engl. Ausg. S. 1773, 1775. (b) T.R. Kasturi, H.R.Y. Jois, L. Mathew, *Synthesis*, 9, **1984**, 743-746. (c) L.L. Lai, P.Y. Lin, J.S. Wang, J.R. Hwu, M.J. Shiao, S.C. Tsay, *J. Chem. Res. Synop.*, 4, **1996**, 194-195. (d) J.R. Stevens, R.N. Beutel, E. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, **1942**, 1093. (e) R.A. Glennon, R.M. Slusher, R.A. Lyon, M. Titeler, J.D. McKenney, *J. Med. Chem.*, 29, 11, **1986**, 2375-2380.

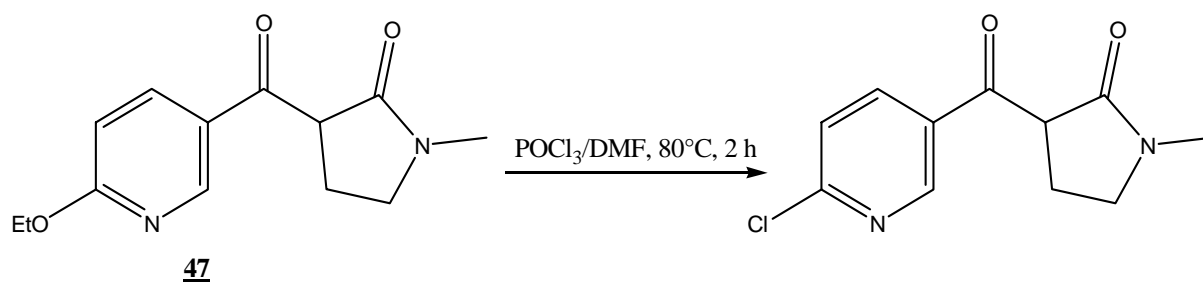


Schéma 149

Le réactif de Vilsmeier-Haack peut-être préparé ou non, en additionnant le POCl_3 sur le DMF. Le dérivé pyridinique est additionné et la réaction est portée au reflux. Cependant, lors de l'analyse du spectre RMN ^1H , nous pouvons toujours observer la présence de la fonction éthyloxy sur la molécule, ainsi qu'un changement au niveau des signaux de la partie pyrrolidinone. Ainsi, on peut remarquer que le carbone asymétrique a disparu, ce qui explique la simplicité des signaux (2 triplets, l'un à 3.47 ppm et l'autre à 3.02ppm, correspondant aux 2 CH_2 présents sur la pyrrolidinone). Une analyse en GC/MS nous indique que la masse du composé est $m/z = 266$. Nous avons donc pensé à la chose suivante, comme la fonction éthyloxy est toujours présente et que le motif pyrrolidinone a été touché, le système de Vilsmeier-Haack a du réagir sur la fonction carbonyle de la partie nicotinoyle. Le produit de la réaction est en fait (**Schéma 150**) :

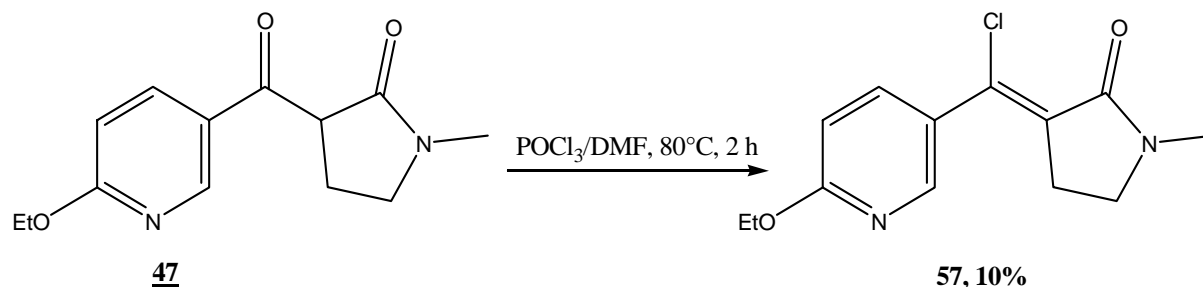


Schéma 150

La réaction a été répétée avec l'analogue méthoxylé du produit de départ, afin de voir si la taille du groupement alcoxy pouvait avoir une influence (**Schéma 151**).

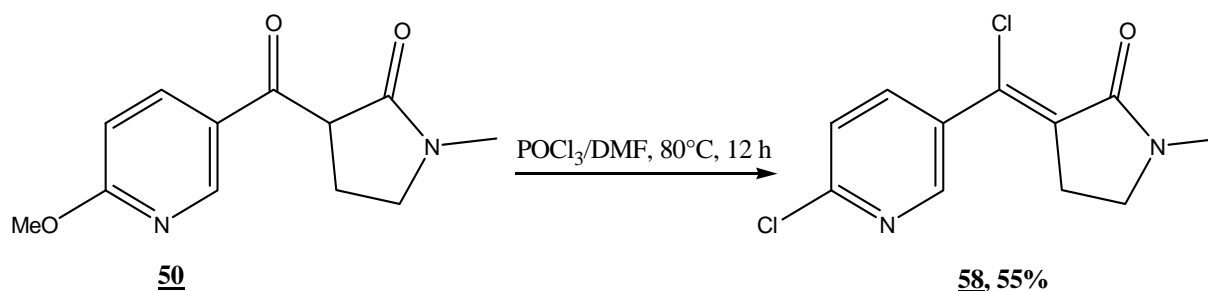


Schéma 151

Au bout de 2 heures, il reste quelques traces de produit de départ et au bout de 12 heures tout le réactif est consommé. En RMN ^1H , nous pouvons constater la disparition du singulet correspondant au méthoxy. Comme dans le cas précédent, le réactif de Vilsmeier-Haack réagit sur la cétone portée par le cycle pyridinique ; cependant le méthoxy a bien été substitué par le chlore.

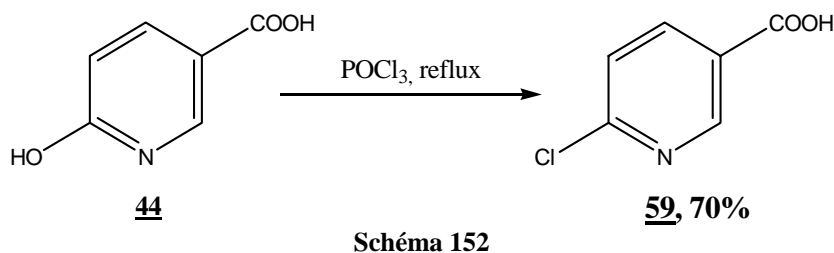
Les résultats obtenus n'étant pas conformes à nos attentes, nous avons réorienté notre synthèse. Initialement, le problème se situe lors de la réaction visant à condenser la NMP. C'est à ce stade que l'on observe la migration de la fonction éthoxy, qui substitue par la suite le chlore présent sur le noyau. Nous avons donc choisi de modifier la nature de l'ester, en remplaçant le groupement partant par un groupement moins susceptible de substituer le chlore, lors de la réaction avec la NMP.

6.2. Synthèse d'ester et d'amide dérivés de l'acide 6-chloro nicotinique

Nous avons choisi 2 types d'ester, l'un étant un anhydride mixte, l'autre étant un dérivé du benzotriazole. Le produit de départ pour la synthèse de ces esters étant l'acide 6-chloronicotinique.

6.2.1. Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique

La synthèse de ce produit se fait aisément à partir de l'acide 6-hydroxynicotinique que l'on chauffe au reflux de POCl_3 (Schéma 152).^{100a,115}



¹¹⁵ E. Kretzschmar, *Pharmazie*, 35, 5/6, 1980, 253-256.

Après traitement de la réaction, le produit est précipité dans un mélange éthanol/eau, on obtient ainsi l'acide 6-chloronicotinique avec un rendement de 70%. Le produit est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans les réactions suivantes.

6.2.2. Synthèse de l'anhydride éthylique de l'acide 6-chloronicotinique

Nous avons engagé l'acide 6-chloronicotinique préparé précédemment dans une réaction classique de synthèse d'anhydride mixte,¹¹⁶ utilisant le chloroformiate d'éthyle (Schéma 153).

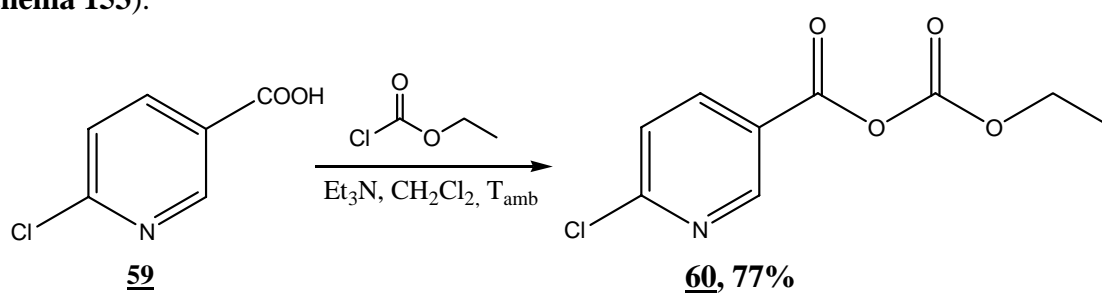


Schéma 153

La réaction est agitée la nuit à température ambiante et après traitement de la réaction, nous obtenons l'anhydride correspondant avec un rendement de 77%.

Dans ce cas, le groupement partant de l'ester ne devrait pas pouvoir substituer le chlore lors de la réaction avec le carbanion de la NMP.

6.2.3. Synthèse du 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole

L'ester activé par le benzotriazole peut être synthétisé de différentes manières. Ainsi, nous avons envisagé 2 voies, l'une utilisant directement le benzotriazole¹¹⁷ et l'autre le 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole.¹¹⁸

¹¹⁶ (a) M. Nabil Aboul-Enein, A. El-Azzouny, N.A. Abdallah, Y.A. Maklad, O.A. Saleh, M.Y. Ebeid, *Il. Farmaco*, **53**, **1998**, 197-208. (b) S. Yamada, T. Misono, M. Ichikawa, C. Morita, *Tetrahedron*, **57**, **2001**, 8939-8949.

¹¹⁷ A.R. Katritzky, Y. Zhang, S.K. Singh, *Synlett*, **2005**, 11, 1656

¹¹⁸ A.R. Katritzky, H.Y. He, K. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **2000**, **65**, 8210-8213

i. Par réaction avec le 1,2,3- benzotriazole¹¹⁷

Dans cette synthèse, il s'agit de mettre en réaction le chlorure d'acide de l'acide 6-chloronicotinique, préparé in situ, avec le benzotriazole (**Schéma 154**).

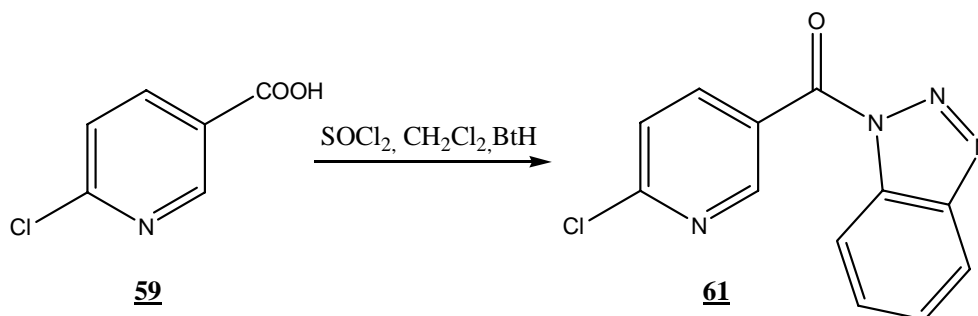


Schéma 154

Nous observons le produit de la réaction, cependant la purification est délicate ; il reste toujours du benzotriazole avec notre amide. En effet, lors du traitement de la réaction, un lavage acide (HCl) est préconisé afin d'éliminer le benzotriazole restant. Or, dans notre cas ce lavage est impossible du fait de la présence de la pyridine, qui formerait obligatoirement le sel de pyridinium. C'est pour cela que nous avons utilisé le 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole pour synthétiser l'amide correspondant.

ii. Préparation du 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole¹¹⁸

La préparation 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole se fait aisément et sur de grandes quantités qui plus est. Ainsi, il suffit de mélanger à température ambiante le benzotriazole avec le chlorure de méthane sulfonyle en présence de pyridine dans le toluène (**Schéma 155**).

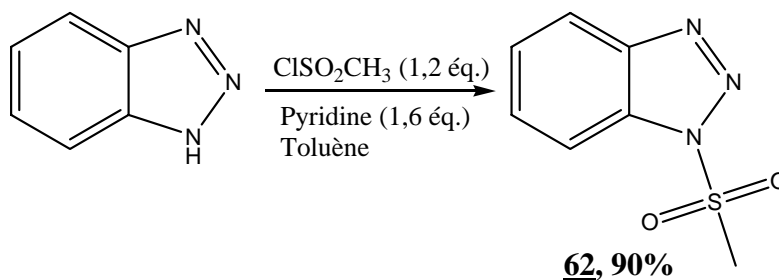


Schéma 155

Le produit final s'obtient avec un très bon rendement de 90%, après recristallisation dans le benzène.

iii. Par réaction avec le 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole^{118,119}

Les conditions de synthèse sont relativement douces. Contrairement à la réaction utilisant le benzotriazole avec du chlorure de thionyle, il suffit d'utiliser le 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole préparé précédemment et de le mettre en réaction avec l'acide 6-chloronicotinique en présence d'une base (la triéthylamine) et de chauffer la réaction au reflux (Schéma 156).

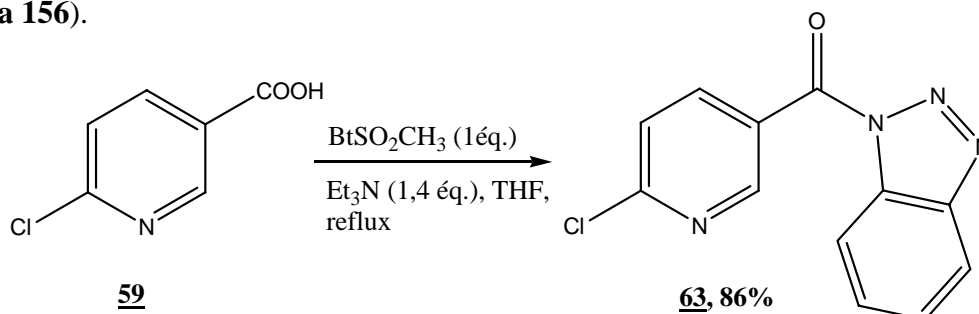


Schéma 156

L'amide **63** s'obtient avec un bon rendement. De plus le traitement de la réaction est relativement simple, puisqu'il suffit d'évaporer le solvant de la réaction et de reprendre à l'eau froide le résidu, qui précipite. Après filtration on obtient le 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole, qui se présente sous la forme d'une poudre avec un rendement de 86%.

6.3. Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Comme nous l'avons énoncé en début de partie le problème avec les esters du type 6-chloronicotinate de méthyle (ou d'éthyle) est la substitution du chlore lors de la réaction avec le carbanion de la NMP (Schéma 157).

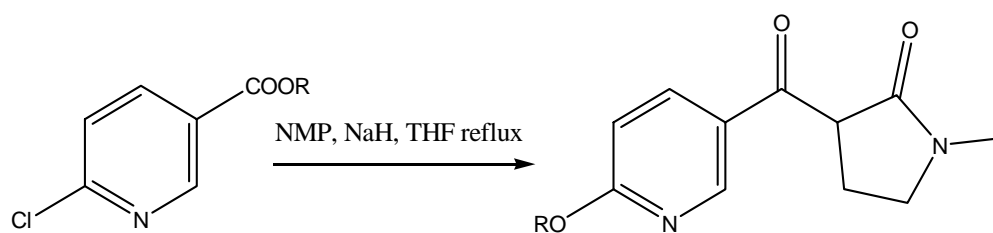
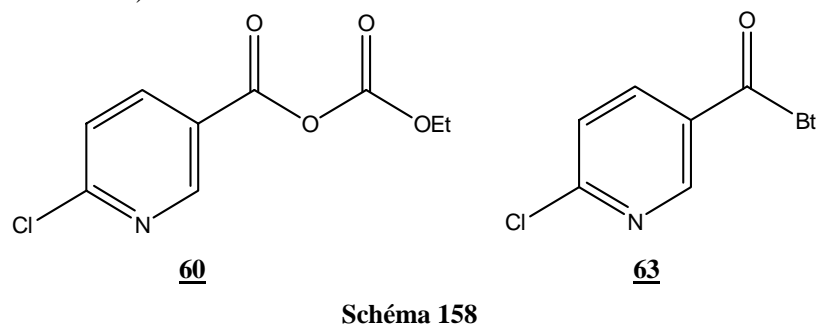


Schéma 157

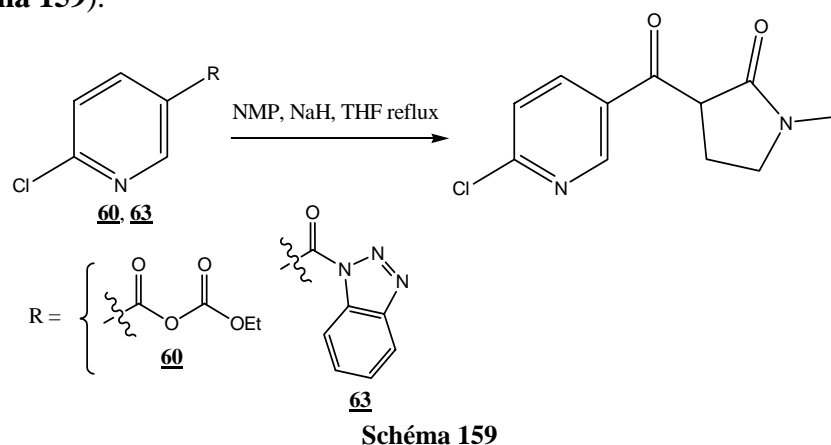
¹¹⁹ A.R. Katritzky, N. Shobana, J. Pernak, A.S. Afridi, W.Q. Fan, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 7817.

Nous avons alors procédé à une modification de la fonction ester afin d'éviter cette substitution (**Schéma 158**).



6.3.1. Utilisation du NaH comme base

Ces esters ont alors été mis en réaction dans des conditions opératoires analogues à celles décrites avec le 6-chloronicotinate de méthyle (d'éthyle), le but étant de conserver le chlore (**Schéma 159**).



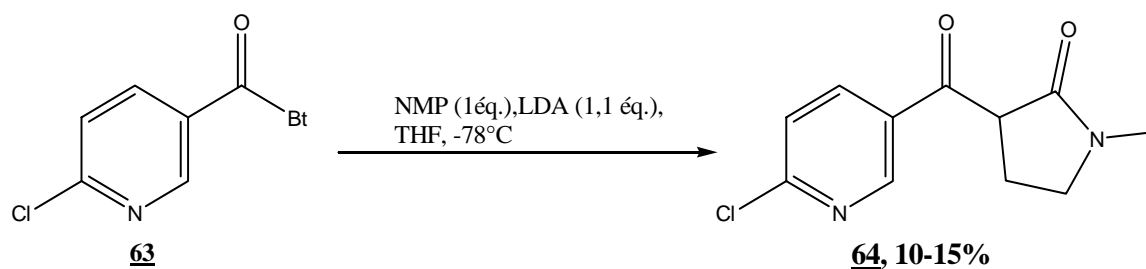
Cependant, quel que soit l'ester utilisé, nous n'avons pu observer la formation du produit attendu.

Nous avons alors décidé d'adapter un mode opératoire utilisant le LDA sur des amides du type benzotriazole.

6.3.2. Utilisation du LDA comme base

Des exemples de réaction utilisant le LDA pour former un carbanion et le condenser sur un amide du type benzotriazole ont été reportés dans la littérature avec de bons

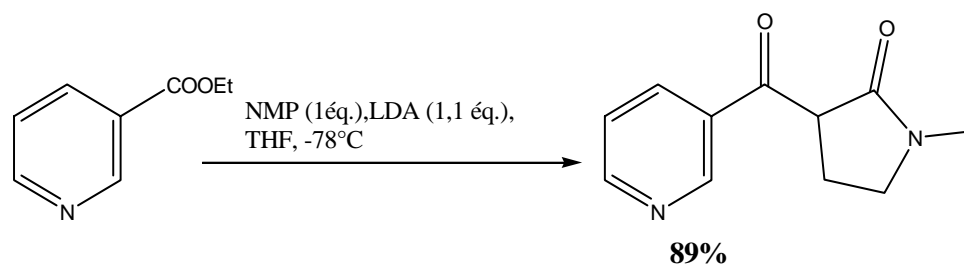
rendements.¹²⁰ Nous avons donc étendu cette méthode à notre composé pyridinique (**Schéma 160**).



Le carbanion de la NMP est préparé avec le LDA à -78°C , puis l'ester est rajouté. La réaction est alors suivie par CCM. Lorsque l'on révèle la CCM avec une solution éthanolique de FeCl_3 , on peut remarquer qu'un spot change de couleur et vire au bleu, ce qui confirme la présence de la structure du type dicétone 1,3 et donc la structure du produit. Cependant, après purification de la réaction, seul 10 à 15% d'un solide jaune correspondant à la 3-[(6-chloro-3-pyridinyle)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one sont obtenus.

Bien que ce résultat soit décevant, le rendement de la réaction étant très faible, nous voyons qu'il est possible d'obtenir **64**.

Des conditions décrites dans la littérature montrent qu'il est possible d'utiliser le LDA pour former le carbanion de la NMP et de faire réagir ce dernier sur un ester nicotinique, offrant le produit de condensation désiré avec un bon rendement^{102h} (**Schéma 161**).



Par analogie, nous avons donc utilisé les mêmes conditions en remplaçant le nicotinate d'éthyle par le 6-chloronicotinate méthyle (**Schéma 162**).

¹²⁰ (a) A.R. Katritzky, A. Pastor, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3679-3682. (b) P.A. Zoretic, F. Barcelos, J. Jardin, C. Bhaka, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 810-814.

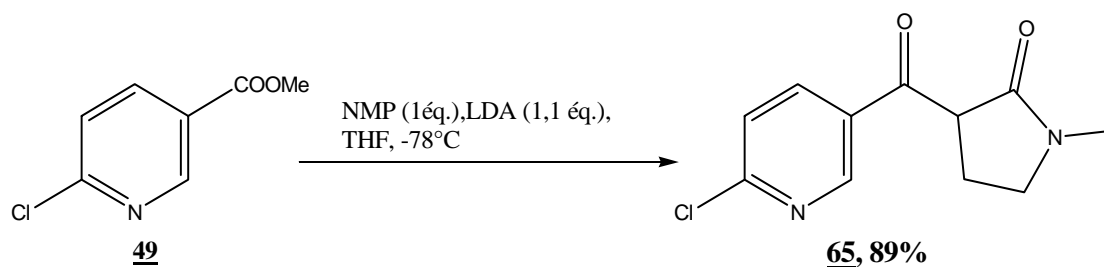


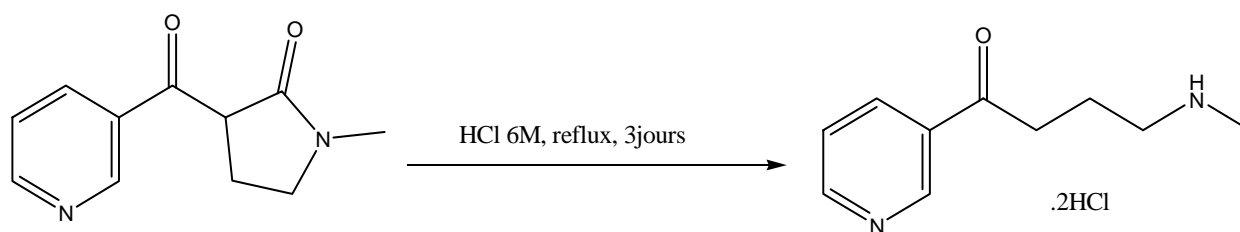
Schéma 162

Le résultat obtenu est très intéressant, puisque cette réaction nous permet de conserver le chlore présent sur le cycle pyridinique et d'obtenir 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one avec d'excellents rendements de l'ordre de 90%

L'explication de la non substitution du chlore dans ce cas alors qu'un groupement éthoxide est libéré n'a pas été trouvée. Néanmoins, on peut avancer l'hypothèse que la température de la réaction (reflux ou -78°C) influe sur cette substitution.

7. Ouverture du lactame par hydrolyse acide

De manière générale, pour des molécules de la famille des 1-méthyl-3-(3-pyridinylcarbonyl)pyrrolidin-2-one, une simple hydrolyse en milieu acide permet d'ouvrir le lactame.^{39,102di,121} Ainsi, cette hydrolyse permet l'accès à la chaîne latérale du type butyroyle, utile dans notre synthèse de la NNK (Schéma 163).



¹²¹ (a) Kato et al., *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, 27, **1953**, 500, *Chem. Abstr.*, **1955**, 3006. (b) F.W. Winterfeld, K. Holschneider, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*, 273, **1935**, 305, 311. (c) F.W. Winterfeld, K. Holschneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 499, **1932**, 109, 116, 117. (d) K. Hasse, A. Wieland, *Chem. Ber.*, 93, **1960**, 1686-1692. (e) F. Eiden, E. Baumann, H. Lotter, *Liebigs Ann. Chem.*, 2, **1983**, 165-180.

Cette méthode a été appliquée au cas de nos deux molécules (**Schéma 164**)

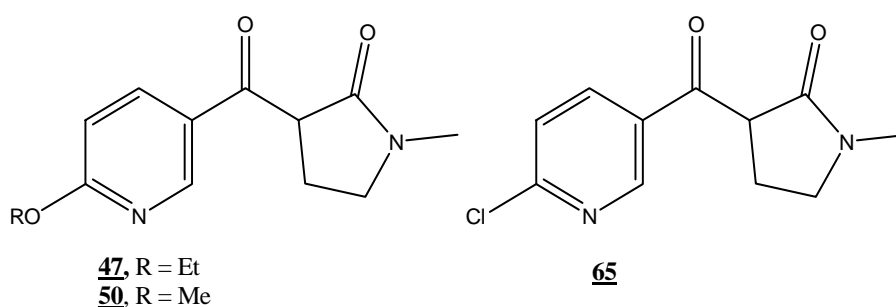


Schéma 164

7.1. Cas de la 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Bien qu'initialement, cette famille de molécules ne fût pas celle escomptée, nous avons tiré avantage de la fonction alcoxy présente sur la molécule. En effet, d'après la littérature¹²², le traitement d'une α -alcoxypyridine en milieu acide conduit à la coupure de l'éther, donnant accès à des α -hydroxypyridine. Ainsi, il serait possible, théoriquement, d'ouvrir le lactame^{39,102di,121} et de cliver la liaison alcoxy (**Schéma 165**) et donc de réaliser les 2 réactions en une seule étape sur notre molécule.

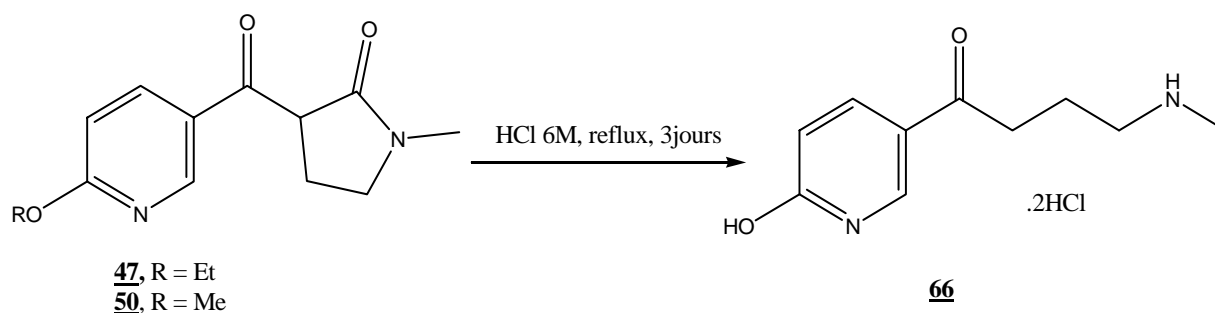


Schéma 165

Nous avons donc mis en réaction notre 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one avec de l'HCl 6M. Au bout de 3 jours de reflux et après traitement de

¹²² (a) H.J. den Hertog, J.M.A. de Bruyn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 70, **1951**, 182, 190. (b) J.N. Collie, *J. Chem. Soc.*, 67, **1895**, 222. (c) G. Illuminati, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, **1949**, 3349. (d) V. Boekelheide, W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, **1954**, 1286,1289. (e) Patent, Chem. Fabr. v. Heyden, DE 597974, 1933, FTFVA6, Fortsch. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 21, 513. (f) M.P. Cava, B. Weinstein, *J. Org. Chem.*, 23, **1958**, 1616. (g) C.R. Kolder, H.J. den Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 72, **1953**, 285, 291.

la réaction, nous avons pu constater qu'il ne restait plus de produit de départ. L'analyse RMN montre l'existence de 2 produits dans des proportions 1:1 (**Schéma 166**).

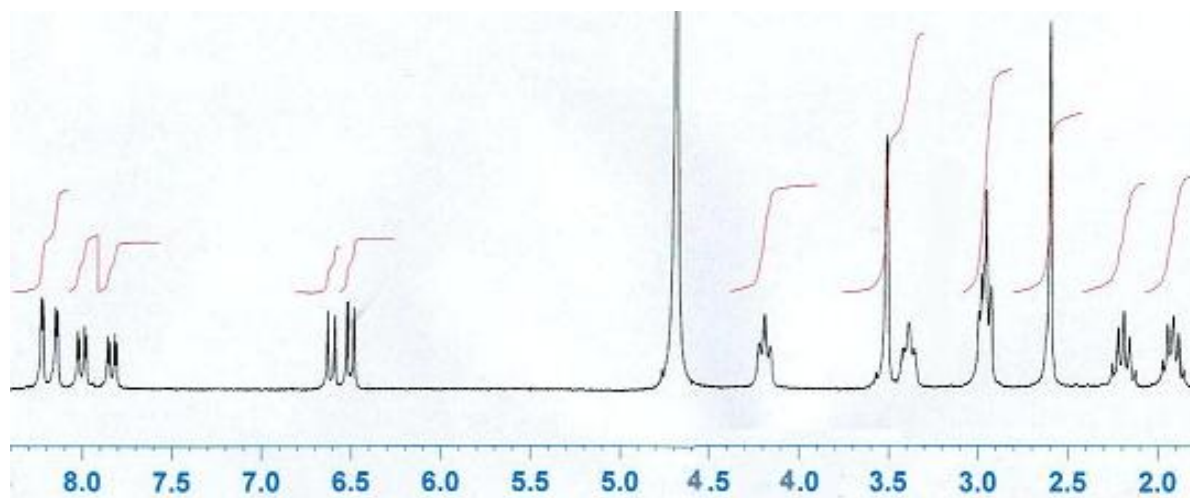


Schéma 166

L'allure des signaux RMN ¹H montre que dans les 2 produits le lactame a été ouvert et que la coupure de la fonction éther a bien eu lieu. Concernant l'ouverture du lactame, nous devrions obtenir théoriquement 2 triplets (2 CH₂) et 1 quintuplet (CH₂) (**Schéma 167**).

Cas général

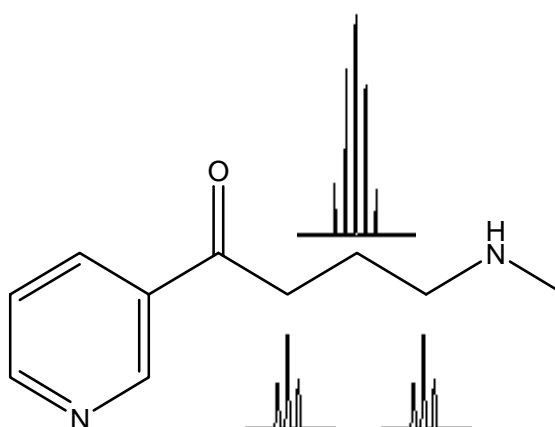


Schéma 167

Dans notre cas, tout apparaît comme étant dédoublé (confère **Schéma 166**). Nous avons alors procédé à une irradiation sélective du quadruplet dans la zone des aliphatiques (**Schéma 168**).

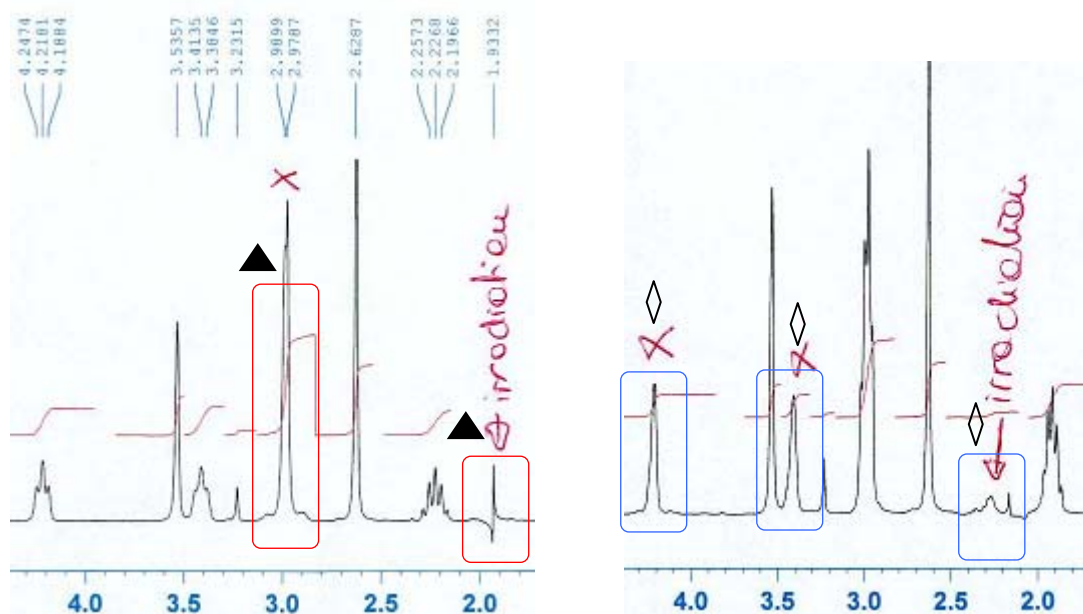


Schéma 168

Nous pouvons observer une modification des signaux lors de ces irradiations sélectives. De cette manière nous pouvons déterminer quels sont les hydrogènes qui sont couplés. Nous pouvons conclure que chaque produit possède une structure du type $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCH}_3$.

Nous avons tenté de séparer ces 2 produits. Cependant ces différentes tentatives ne nous ont permis que d'augmenter le ratio de l'un par rapport à l'autre. Ceci nous a néanmoins permis d'attribuer les signaux à chaque produit. Ainsi, nous pouvons attribuer les signaux appartenant respectivement à chaque produit (Schéma 169).

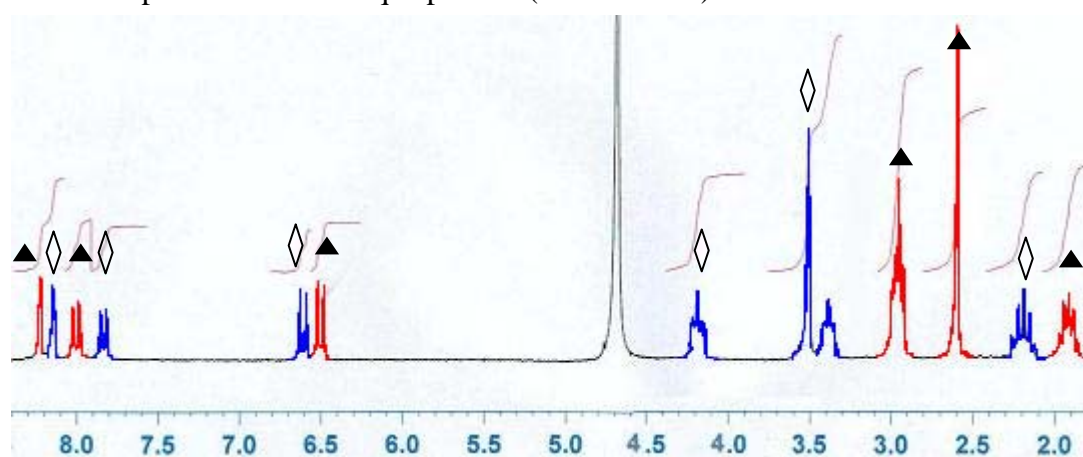


Schéma 169

D'après la littérature concernant la tautomérie des 2- et 4-hydroxypyridines,¹²³ la structure du type pyridone est favorisée par rapport à la structure hydroxypyridine (**Schéma 170**).

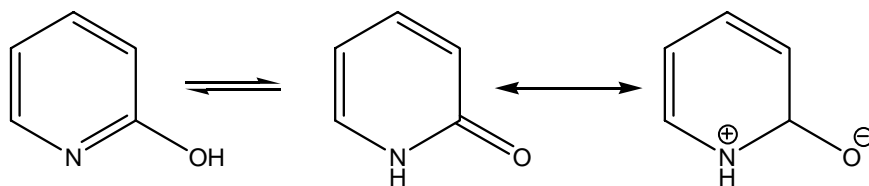


Schéma 170

Finalement, nous supposons que nos 2 produits sont un mélange entre les isomères de la forme 2-hydroxypyridine et pyridin-2-one.

7.2. Cas de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Nous avons pensé utiliser cette molécule afin de conserver l'atome de chlore présent sur la position 6. L'ouverture du lactame se faisant quant à elle dans les mêmes conditions que précédemment (**Schéma 171**).^{39,102di,121}

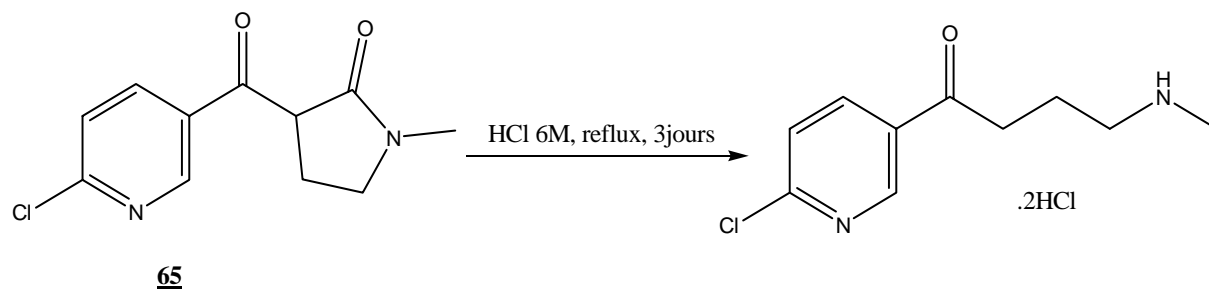
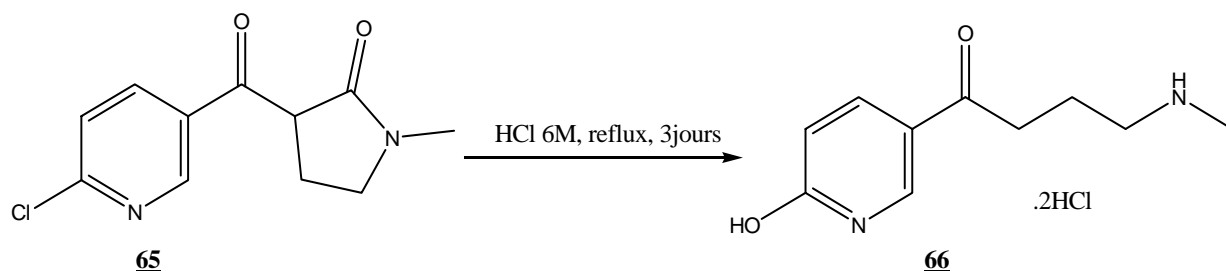


Schéma 171

Lors du traitement de la réaction, nous avons pu constater que le lactame s'était bien ouvert (disparition du carbone asymétrique et de la complexité des signaux des deux CH₂), cependant, le spectre RMN ¹H correspond à l'identique au spectre du produit (**Schéma 169**) obtenu dans la réaction décrite dans le **Schéma 165**.

¹²³ (a) A. Albert, J.N. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1294. (b) S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4874, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1253. (c) A. Albert, E. Spinner, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1221. (d) A.R. Katritzky, R.A. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2947. (e) R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, *Chem. And. Ind.*, **1960**, 870.

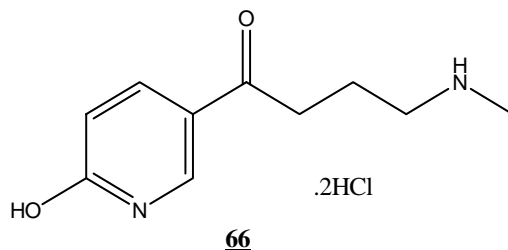
Ainsi, nous avons obtenu par cette méthode, non pas la molécule possédant le lactame ouvert avec la conservation de l'atome de chlore, mais le même produit qu'avec 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (**Schéma 172**).



De la même manière nous pouvons distinguer aussi la présence des 2 tautomères décrits dans le paragraphe précédent.

Lorsque nous avons réalisé cette réaction, notre objectif était de conserver l'atome de chlore, et donc d'éviter toutes réactions avec celui-ci. Nous n'avions pas envisagé qu'une réaction de substitution nucléophile pouvait avoir lieu avec l'acide chlorhydrique aqueux, servant à ouvrir le lactame. Des exemples dans la littérature,¹²⁴ comportant des conditions opératoires analogues (HCl aqueux, haute température), nous ont cependant permis de confirmer les résultats obtenus en RMN, ainsi que la substitution nucléophile observée.

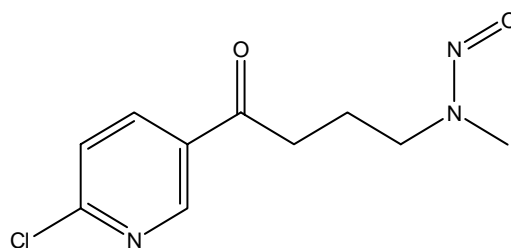
Finalement, nous avons pu synthétiser avec de bons rendements les intermédiaires que nous souhaitions à savoir les 3-[(6-{alcoxy ou chloro}-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one. L'ouverture du lactame a pu être réalisée dans les 2 cas, ainsi que la coupure de la liaison éther dans un cas. Cependant, la conservation de l'atome de chlore n'a pas été possible. Malgré ce résultat, le produit d'ouverture du lactame reste très intéressant et constitue un bon intermédiaire de synthèse (**Schéma 173**).



¹²⁴ (a) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., US 1778784, **1928**. (b) H.L. Bradlow, C.A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.*, **14**, **1949**, 509, 513.

8. Synthèse de la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone

Pour synthétiser cette molécule (**Schéma 174**), notre objectif était de tirer parti au mieux de la molécule décrite dans le **Schéma 173**.



68
Schéma 174

En portant à reflux un mélange de POCl_3 et du composé **66**, nous pouvons réintroduire le chlore. La nitrosation quant à elle, serait réalisée de manière classique (NaNO_2 en milieu acide). Une combinaison de ces deux étapes pouvait être envisagée ; le traitement de **66** par POCl_3 conduisant à un milieu acide, condition requise pour la réaction de nitrosation (**Schéma 175**).

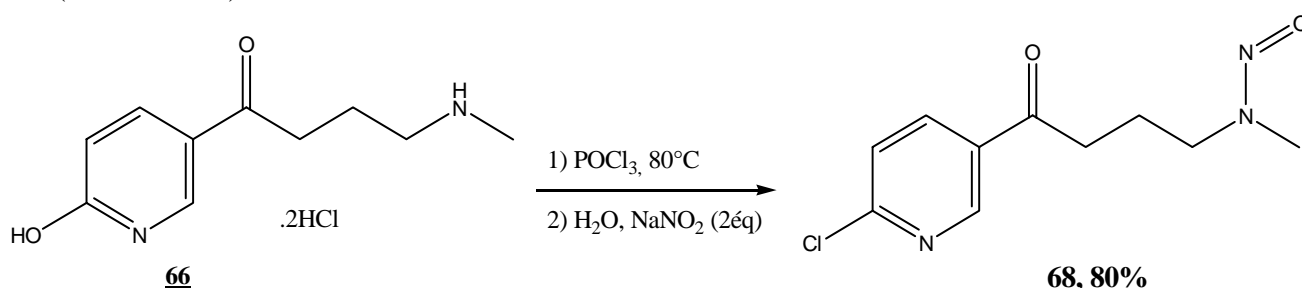


Schéma 175

Nous avons donc mis en œuvre cette réaction. La première étape consistant à synthétiser l'intermédiaire chloré, par action du POCl_3 sur la molécule de départ à 80°C (**Schéma 176**).

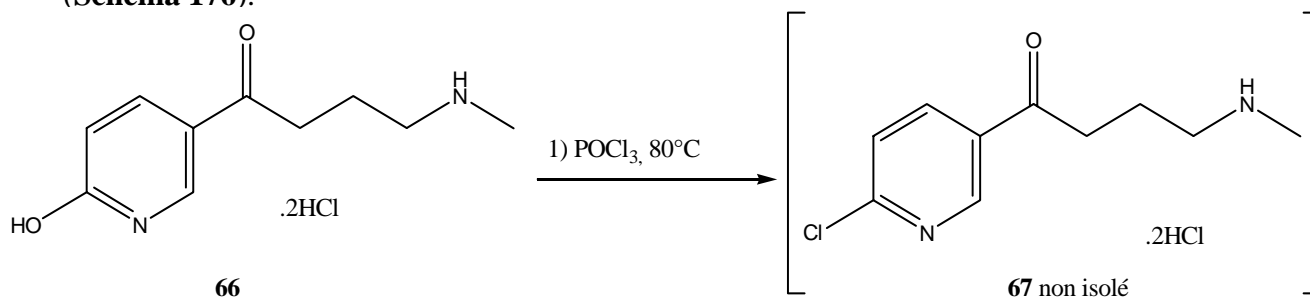
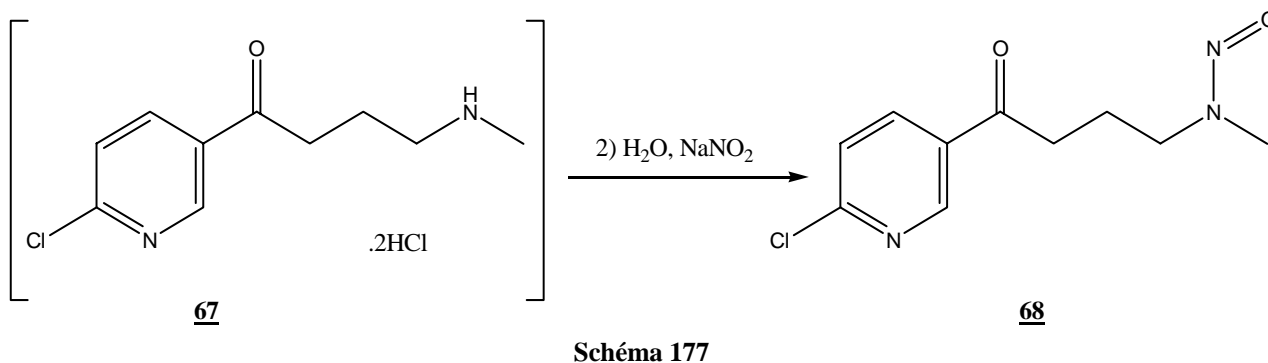


Schéma 176

L'excès de POCl_3 est évaporé, mais l'analogue chloré **67** n'est pas isolé. Le produit est immédiatement mis en réaction dans la seconde étape (**Schéma 177**).



Après purification du produit, on obtient un solide jaune avec un rendement de 80% correspondant à la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone.

Par analogie avec la littérature où des molécules possédant un "squelette" carboné identique,^{39,102df} nous pouvons de la même manière distinguer les formes "cis" et "trans" de la nitrosamine.

Conclusion

*Les intermédiaires (**47**, **50**) que nous avons ciblés ont été obtenus avec de bons rendements. L'ouverture du lactame que comportaient ces 2 intermédiaires nous a permis d'obtenir le motif désiré, même si l'atome de chlore de la molécule **50** n'a pu être conservé. Cependant, le dérivé de NNK **68** comportant l'atome de chlore sur la position souhaitée a pu être synthétisé de manière efficace, avec un rendement correct après purification.*

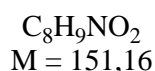
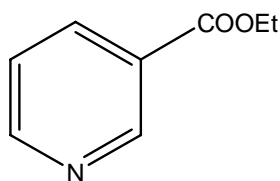
Chapitre 9

Synthèse et fonctionnalisation de dérivés de l'acide 6-hydroxynicotinique

~ Partie expérimentale 4 ~

Synthèse de la N-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one

Synthèse du nicotinate d'éthyle

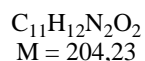
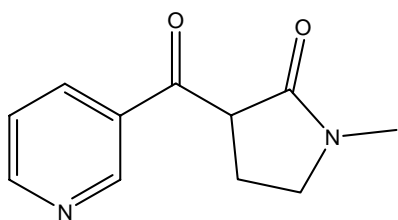


Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, on place 1 équivalent d'acide nicotinique auquel on ajoute goutte-à-goutte 3 équivalents de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 5 heures. L'excès de chlorure de thionyle est ensuite évaporé et un large excès d'éthanol absolu est additionné par petites portions en refroidissant le milieu réactionnel. Une fois l'addition terminée, on porte à reflux pendant 5 heures. L'excès d'éthanol est ensuite évaporé, on reprend avec de l'eau puis on ajoute du carbonate de sodium solide, jusqu'à l'obtention d'un pH basique. On extrait à l'acétate d'éthyle, puis on sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et on les évapore. On obtient une huile jaune avec un rendement supérieur à 90%, que l'on peut utiliser directement pour les réactions suivantes.

δ_H ($CDCl_3$) : 9,03 (s, 1H) ; 8,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 4,25 (q, J = 7 Hz, 2H) ; 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 164,7 ; 152,8 ; 150,4 ; 136,5 ; 125,9 ; 122,8 ; 60,9 ; 13,8

Synthèse de la *N*-méthyl-3-nicotinoylpyrrolidin-2-one (40) ³⁹



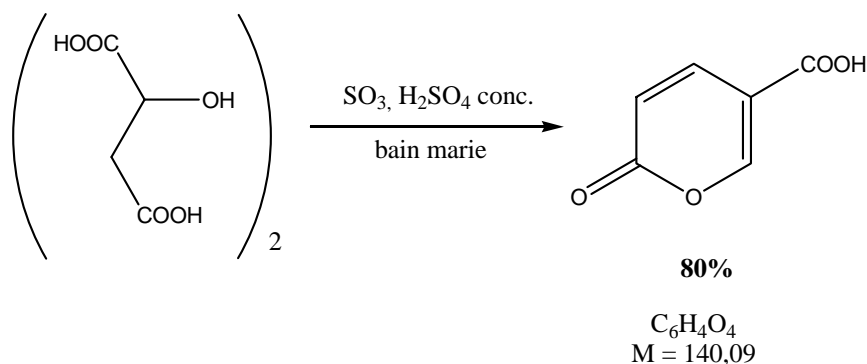
Dans un bicol sous argon, équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on place 200 ml de THF anhydre et 2 éq. de NaH 60% (0,255 mol ; 6,12 g). On additionne goutte-à-goutte 2 éq. de NMP (0,153 mol ; 15,13 g), et on agite le milieu réactionnel pendant 15 minutes. Puis, 1 éq. de nicotinate d'éthyle (0,0763 mol ; 11,53 g) en solution dans 20 ml de THF est additionné goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 24 heures. On laisse la température redescendre à l'ambiante et on verse le ballon sur 50 ml d'HCl 1 M froid, on extrait une première fois à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite basifiée à l'aide de carbonate de sodium solide et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Une purification par colonne chromatographique sur gel de silice offre un rendement de 65%, le produit se présentant sous la forme d'une huile jaune.

δ_H (CDCl₃) : 9,11 (s, 1H) ; 8,60 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 8 Hz, 1H) ; 4,32 (m, 1H) ; 3,42-3,18 (m, 2H) ; 2,66 (s, 3H) ; 2,55-2,05 (m, 2H)

δ_C (CDCl₃) : 195,2; 169,3; 153,4; 150,7; 136,7; 131,5; 123,2; 50,9; 47,9; 29,8; 21,0

Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle

Synthèse de l'acide coumalique (41) ⁵²,



Dans un ballon de 2 L, on place 200 g (1,49 moles) d'acide malique et 170 mL d'acide sulfurique concentré. A cette suspension on ajoute trois portions de 50 mL d'acide sulfurique fumant 20-30% à 45 minutes d'intervalle. Lorsque le dégagement gazeux cesse, la solution est chauffée au bain marie pendant 2 heures sous agitation. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et versé sur 800 g de glace pilée en maintenant une certaine agitation. Après 24 heures, pendant lesquelles on a laissé le produit précipité, l'acide est filtré sur Büchner et lavé avec 3 portions de 50 mL d'eau glacée. De l'acide peut être récupéré par extraction de la phase aqueuse avec de l'éther. On obtient ainsi l'acide coumalique sous la forme d'un solide jaune pâle, avec un rendement pouvant aller jusqu'à 80%.

Solide jaune pâle $P_f = 203-205^\circ\text{C}$

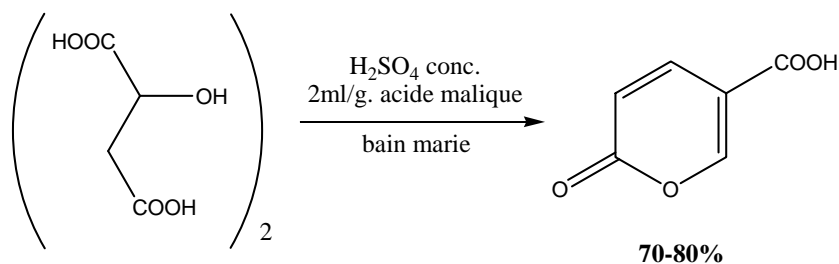
$P_{f_{it.}} = 205-210^\circ\text{C}$ ¹²⁵

δ_{H} (DMSO d_6) : 8,60 (s, 1H) ; 7,81 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H) ; 6,47 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H)

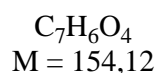
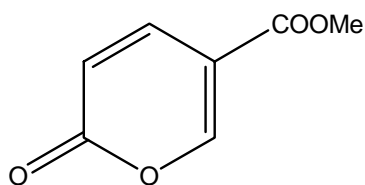
δ_{C} (DMSO d_6) : 164,6 ; 160,3 ; 159,2 ; 142,8 ; 114,9 ; 112,2

¹²⁵ (a) M. Goldstein, G. Thayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, **1965**, 1925,1927. (b) R. Engel, A.F. de Krassny, A. Bélanger, G. Dionne, *Can. J. Chem.*, 51, **1973**, 3263-3271. (c) H. Javaheripour, D.C. Neckers, *J. Org. Chem.*, 42, **1977**, 1844-1850. (d) H. Von. Pechmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 264, **1891**, 262, 272, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 937. (e) Tau, *Aust. J. Chem.*, 25, **1972**, 1367.

Variante



Dans un ballon de 2 L, on place 400 mL d'acide sulfurique concentré puis on additionne 200 g d'acide malique par petites portions. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au bain marie jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux (disparition de la mousse dans le milieu réactionnel dû au dégagement gazeux). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et versé sur 800 g de glace pilée en maintenant une certaine agitation. Après 24 heures, pendant lesquelles on a laissé le produit précipité, l'acide est filtré sur Büchner et lavé avec 3 portions de 50 mL d'eau glacée. De l'acide peut être récupéré par extraction de la phase aqueuse avec de l'éther. On obtient ainsi l'acide coumalique sous la forme d'un solide jaune pâle, avec un rendement pouvant aller jusqu'à 80%

Synthèse de l'acide 6-hydroxynicotinique (42)^{97b},**Étape 1**

Dans un bicol de 500 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre on place 139 mL d'acide sulfurique concentré. On additionne sous agitation 50 g (0,36 moles) d'acide coumalique par petites portions. La réaction est légèrement exothermique et le milieu réactionnel est maintenu à une température de 20-30°C en immergeant occasionnellement le ballon dans un bain de glace. On additionne ensuite 70 mL de méthanol par portions, en maintenant la température en dessous de 30°C. Le milieu réactionnel est chauffé au bain marie pendant une heure, puis refroidit et versé doucement sur 800 mL d'eau glacée en maintenant la température inférieure à 40°C avec un bain de glace. Du carbonate de sodium anhydre est additionné jusqu'à obtention d'un pH légèrement basique. L'ester est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées, conduisant à un solide jaune beige avec un rendement allant jusqu'à 52%.

Solide jaune pâle Pf 71-72°C

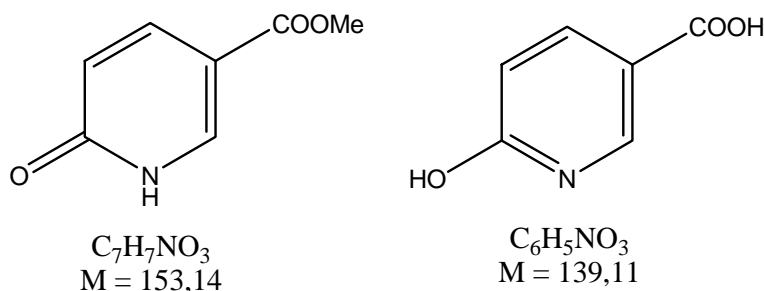
Pf_{lit.} = 70-72°C^{125cd,126}

δ_{H} (CDCl₃) : 8,27 (s, 1H) ; 7,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H) ; 6,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H) ; 3,84 (s, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 163,3 ; 159,7 ; 158,0 ; 141,5 ; 115,1 ; 111,8 ; 52,3

¹²⁶ (a) P. Rosenmund, M. Casutt, *Tetrahedron Lett.*, 24, 17, **1983**, 1771-1774. (b) Dare, D.L. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 1130-1134. (c) J.I.G. Cadogan, C.D. Murray, J.T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1976**, 583-587. (f) A.K. Bahl, W. Kemp, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2268.

Étape 2 (44)



Dans un bécher de 500 mL équipé d'un thermomètre et d'un agitateur magnétique, on place 117 mL d'hydroxyde d'ammonium 14%. On refroidit le milieu avec un bain de glace, puis on ajoute 45 g (0,29 moles) de coumalate de méthyle pendant une période de 10 minutes. La température de la solution est gardée inférieure à 20°C. Une fois l'addition terminée, l'agitation est poursuivie pendant 45 minutes supplémentaires à 20°C. Parallèlement, une solution de 600 mL d'hydroxyde de sodium 17% est préparée, dans un bécher de 2L, puis portée à ébullition. A la fin des 45 minutes, la solution ammoniacale est versée sur la solution bouillante d'hydroxyde de sodium, puis la solution résultante est portée à ébullition pendant 5 minutes. La solution est ensuite refroidie jusqu'à température ambiante et maintenue sous 30°C avec un bain de glace. De l'acide chlorhydrique concentré est additionné doucement par petites portions jusqu'à ce que tout l'acide nicotinique précipite. On laisse reposer le tout au froid pendant une heure, puis le précipité est filtré, rincé à l'eau glacée et séché à l'étuve (60°C) pendant la nuit. Nous obtenons l'acide 6-hydroxynicotinique avec un rendement de l'ordre de 90%, sous la forme d'un solide jaune/beige clair.

Solide jaune pâle Pf 300-302°C (44)

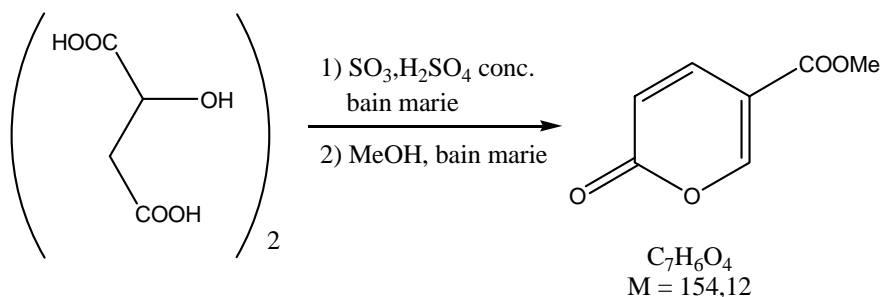
$$P_{f_{it.}} = 303^{\circ}C^{100a,124b,127}$$

δ_H (DMSO d_6) : 12,41 (s large, 2H) ; 8,00 (s, 1H) ; 7,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H) ; 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H)

δ_C (DMSO d_6) : 165,6 ; 162,7 ; 140,7 ; 140,0 ; 119,6 ; 109,3

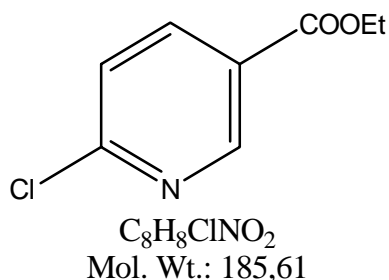
¹²⁷ (a) A.E. Tschitschibabin, A.W. Kirssanow, *Chem. Ber.*, 57, **1924**, 1164, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va*, 56, **1925**, 159. (b) G. Koenigs, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 589. (c) R.F. Dawson, D.R. Christman, A. D'Adamo, M.L. Solt, A.P. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, **1960**, 2628,2632. (d) V. Boekelheide, W.L. Lehn, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 428. (e) B.M. Bain, J.E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 5216. (f) D. Hughes, *Biochem. J.*, 60, **1955**, 303, 306.

Variante



50 g d'acide malique sont additionnés par petites portions à 75 g d'acide sulfurique fumant 20%. Le mélange est ensuite chauffé au bain marie, jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse (monoxyde de carbone). La solution est refroidie dans un bain de glace, puis 50 mL de méthanol sont additionnés doucement. La mixture est de nouveau chauffée au bain marie pendant une heure, puis la température est ramenée à l'ambiante. Le mélange est versé sur de l'eau glacée (400 mL), puis basifié avec l'hydroxyde de sodium. L'ester est extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage des phases organiques et évaporation de celles-ci, nous obtenons un produit identique à celui décrit dans la méthode générale.

Synthèse du 6-chloronicotinate d'éthyle (45)



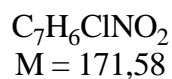
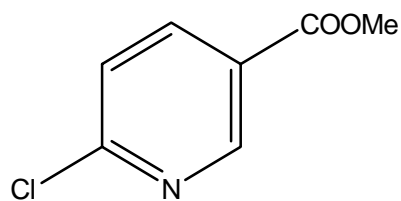
10 g (0,072 moles) d'acide 6-hydroxynicotinique sont additionnés doucement à 50 éq. (environ) de $POCl_3$. Le mélange est chauffé à 60-70° la nuit, puis l'excès de $POCl_3$ est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite noyé dans l'éthanol absolu et mélangé à température ambiante pendant la nuit. L'éthanol en excès est évaporé, le brut est versé sur une solution saturée de carbonate de sodium. Une fois le milieu basique, on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le produit résultant est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 90/10) donnant une huile jaune avec un rendement de 60-75%.

δ_H ($CDCl_3$) : 8,97 (s, 1H) ; 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 4,43 (q, J = 7 Hz, 2H) ; 1,41 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 164,3 ; 155,4 ; 139,5 ; 125,2 ; 124,0 ; 113,5 ; 61,6 ; 14,2

m/z (%) : 185 (23.3), 157 (83.3), 140 (100)

Synthèse de l'analogue méthylique, 6-chloronicotinate de méthyle (49)



La même méthode est utilisée, en remplaçant l'éthanol absolu par du méthanol absolu. Le produit est recristallisé dans le cyclohexane, offrant un solide beige clair avec un rendement de 77-87%

δ_H ($CDCl_3$) : 8,83 (s, 1H) ; 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) ; 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) ; 3,80 (s, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 164,8 ; 155,6 ; 151,1 ; 139,5 ; 124,9 ; 124,1 ; 52,5

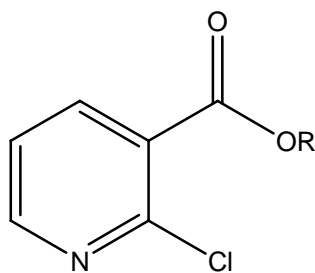
Solide beige clair Pf = 85-86°C

Pf_{lit.} = 86-89°C^{100b,128}

m/z (%) : 171 (28), 140 (100), 112 (38)

¹²⁸ R. Dummel, H. Mosher, *J. Org. Chem.*, 24, **1959**, 1007.

Synthèse des esters 2-chloronicotiniques 69



Etape 1 : Préparation du chlorhydrate du chlorure d'acide de l'acide 2-chloro nicotinique

Le SOCl_2 (0,3 mol) est additionné avec précaution à 0,1 mol d'acide 2-chloronicotinique. Le milieu réactionnel est agité et porté à reflux une nuit. L'excès de SOCl_2 est évaporé et le produit est utilisé directement dans les étapes suivantes.

Etape 2 : Préparation des esters 2-chloronicotiniques.

2 méthodes sont employées pour réaliser les différents esters.

Méthode A :

0,05 mol du chlorhydrate du chlorure d'acide de l'acide 2-chloronicotinique sont agitées avec un excès de l'alcool approprié. Le milieu est chauffé à reflux une nuit, puis l'excès d'alcool est évaporé. Le résidu est versé sur de l'eau glacée et la solution est basifiée en utilisant du NaHCO_3 solide. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le produit est ensuite purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (Ether de pétrole/ AcOEt , 3/1), conduisant à un liquide jaune.

Méthode B :

A 1,1 éq. de l'alcool approprié dans le THF, sont additionnés 1,1 éq. de NaH (60% dans l'huile). Le mélange est chauffé 1 heure à 60°C , puis 1 éq. de chlorure d'acide est additionné en solution dans le THF (10ml/g de chlorure d'acide), puis le mélange est chauffé à reflux la nuit. Le solvant est évaporé et le produit restant est versé sur de l'eau glacée ; la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt), conduisant à un liquide jaune.

2-chloronicotinate de méthyle (Méthode A, **69a**)¹²⁹

δ_{H} (CDCl₃) : 8,42 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,04 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,27 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 3,93 (s, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 165,1 ; 151,6 ; 149,6 ; 140,8 ; 126,4 ; 121,9 ; 52,3

MS (EI) : m/z (%) = 171 (48), 140 (100), 112 (69), 76 (55)

2-chloronicotinate d'éthyle (Méthode A, **69b**)^{100d,130}

δ_{H} (CDCl₃) : 8,33 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,02 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,22 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 4,23 (q, J = 7 Hz, 2H) ; 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 164,2 ; 151,6 ; 149,6 ; 140,3 ; 126,9 ; 122,0 ; 61,8 ; 14,3

MS (EI) : m/z (%) = 185 (18), 157 (57), 140 (100), 112 (40), 76 (43)

2-chloronicotinate de propyle (Méthode A, **69c**)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,34 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,20 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 4,19 (t, 2H) ; 1,66 (m, 2H) ; 0,88 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 164,4 ; 151,6 ; 149,6 ; 140,4 ; 127,0 ; 122,1 ; 67,5 ; 21,9 ; 10,4

MS (EI) : m/z (%) = 199 (2,1), 158 (100), 140 (100)

2-chloronicotinate d'isopropyle (Méthode A, **69d**)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,39 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,20 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 5,13 (m, 1H) ; 1,21 (m, 6H)

δ_{C} (CDCl₃) : 163,9 ; 151,4 ; 149,7 ; 139,8 ; 127,5 ; 122,1 ; 69,8 ; 21,6

MS (EI) : m/z (%) = 199 (12,4), 140 (100)

2-chloronicotinate de butyle (Méthode B, **69e**)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,42 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,09 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 4,29 (t, J = 13 Hz, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H) ; 0,91 (t, J = 14 Hz, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 164,6 ; 151,7 ; 149,8 ; 140,2 ; 127,2 ; 122,2 ; 65,9 ; 30,5 ; 19,2 ; 13,6

MS (EI) : m/z (%) = 213 (1), 158 (100)

¹²⁹ (a) F.G. Mann, J.A. Reid, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2057, 2060. (b) Patent, Olin Mathieson Chem. Corp., US 2713049, **1953**.

¹³⁰ M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *J. Org. Chem.*, **68**, 24, **2003**, 9517 – 9520.

2-chloronicotinate de sec-butyle (Méthode A, **69f**)

δ_{H} (CDCl_3) : 8,44 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,07 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,27 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 5,10 (m, 1H) ; 1,96 (m, 2H) ; 1,36 (d, 3H) ; 0,88 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl_3) : 164,2 ; 151,7 ; 149,6 ; 140,1 ; 127,6 ; 122,1 ; 74,5 ; 28,6 ; 19,4 ; 9,9

MS (EI) : m/z (%) = 213 (0,6), 140 (100)

2-chloronicotinate de tert-butyle (Méthode B, **69g**)¹³¹

δ_{H} (CDCl_3) : 8,37 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,98 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,23 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 1,49 (s, 9H)

δ_{C} (CDCl_3) : 163,8 ; 151,2 ; 149,3 ; 139,7 ; 128,7 ; 122,1 ; 83,2 ; 28,0

MS (EI) : m/z (%) = 213 (0), 158 (100), 140 (97), 113 (32)

2-chloronicotinate d'isopentyle (Méthode B, **69h**)

δ_{H} (CDCl_3) : 8,42 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 8,08 (d, J = 12 Hz, 1H) ; 7,28 (t, J = 12 Hz, 1H) ; 4,30 (t, 2H) ; 1,67 (m, 1H) ; 1,56 (m, 2H) ; 0,97 (d, 6H)

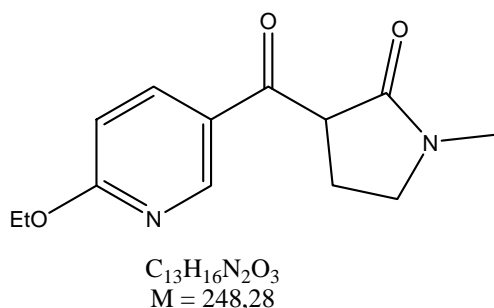
δ_{C} (CDCl_3) : 164,5 ; 151,6 ; 149,7 ; 140,2 ; 127,1 ; 122,1 ; 64,6 ; 37,1 ; 24,9 ; 22,3

MS (EI) : m/z (%) = 228 (17), 158 (100)

¹³¹ (a) H. Wojtowicz, K. Kloc, I. Maliszewska, J. Mlochowski, M. Pietka, E. Piasecki, *Farmaco*, 59, 11, **2004**, 863 - 868. (b) J. Ohwada, M. Tsukazaki, T. Hayase, N. Oikawa, Y. Isshiki, H. Fukuda, E. Mizuguchi, M. Sakaitani, Y. Shiratori, T. Yamazaki, S. Ichihara., I. Umeda, N. Shimma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2, **2003**, 191 - 196.

Synthèse des 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Synthèse de la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (47)



Idans un bicol sous argon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, est placé 10 mL de THF anhydre et 0,215 g de NaH (60% dans l'huile ; 0,00539 mol). On additionne goutte-à-goutte 0,320 g de NMP (0,00323 mol) en solution dans 5 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à température ambiante, puis 0,500 g de 6-chloronicotinate d'éthyle en solution dans 5 mL de THF sont additionnés goutte-à-goutte, puis porté au reflux la nuit. La réaction est ensuite ramenée à température ambiante, et versé sur 50 mL de HCl 1M. La solution est ensuite basifiée avec du carbonate de sodium solide et extraite avec de l'AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane conduisant à la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one, solide jaune, avec un rendement de 50%

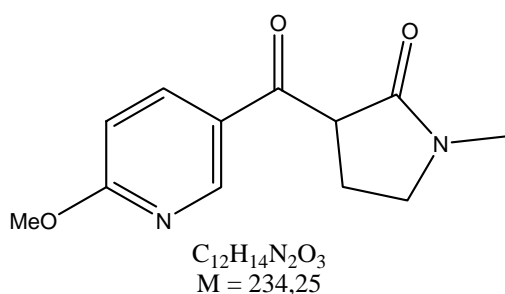
δ_H ($CDCl_3$) : 8,94 (s, 1H); 8,28 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H); 4,48 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 4,32 (m, 1H); 3,60-3,36 (2H, m); 2,85 (s, 3H); 2,26-2,16 (m, 2H); 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 193,7; 169,8; 166,6; 150,9; 139,6; 125,7; 110,9; 62,6; 50,4; 47,9; 29,9; 21,1; 14,2

Solide jaune pâle $Pf = 103-105^\circ C$

m/z (%) : 248 (26.9), 205 (45), 150 (79), 122 (100), 98 (42)

Synthèse de la 3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (50)



Le mode opératoire décrit ci-dessus est utilisé, en remplaçant le 6-chloronicotinate d'éthyle par le 6-chloronicotinate de méthyle.

On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 51%.

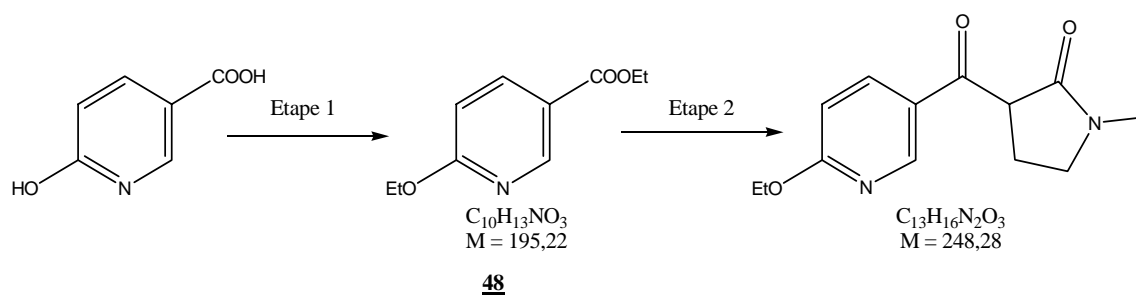
δ_H ($CDCl_3$) : 8,97 (s, 1H) ; 8,30 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H) ; 6,82 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H) ; 4,37 (m, 1H) ; 4,02 (s, 3H) ; 3,60-3,39 (2H, m) ; 2,86 (s, 3H) ; 2,70-2,25 (m, 2H)

δ_C ($CDCl_3$) : 193,7; 169,7; 166,9; 150,9; 139,3; 125,9; 110,8; 54,1; 50,5; 48,1; 30,0; 21,1

Solide jaune pâle Pf = 89-90°C

m/z (%) : 234 (28), 191 (28), 136 (100), 98 (57)

Réaction comparative



Étape 1 ^{73b,104}

5 g d'acide 6-hydroxynicotinique (0,036 mol) sont additionnés à 100 mL de POCl₃. La réaction est portée à reflux une nuit, puis l'excès de POCl₃ est évaporé. Parallèlement, une solution d'éthanolate de sodium est préparée en dissolvant 4 g de sodium dans 50 mL d'éthanol absolu. Le résidu d'évaporation du POCl₃ est placé dans un bain de glace à 0°C, et la solution d'éthanolate est additionnée goutte-à-goutte au milieu réactionnel. Le mélange est porté à reflux une nuit et l'excédant d'alcool est évaporé. On reprend le résidu à l'eau, et on extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie de gel de silice (Cyclohexane/AcOEt, 90/10). On obtient ainsi une huile jaune avec un rendement de 60%, correspondant au 6-éthoxynicotinate d'éthyle **(48)**.

δ_{H} (CDCl₃) : 8,73 (s, 1H) ; 8,06 (d, J = 8,55 Hz, 1H) ; 6,65 (d, J = 8,55 Hz, 1H) ; 4,37 (m, 4H) ; 1,33 (m, 6H)

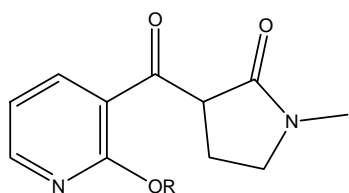
δ_{C} (CDCl₃) : 166,4 ; 165,3 ; 149,9 ; 139,1 ; 119,6 ; 110,5 ; 62,3 ; 60,7 ; 14,4 ; 14,2

Étape 2

Mode opératoire similaire à celui utilisé pour la synthèse de la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one à partir du 6-chloronicotinate d'éthyle. On obtient la 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one avec un rendement de 35%.

Les analyses sont identiques à celles obtenues pour le produit **(50)**

Synthèse des produits 70



En utilisant la méthode décrite pour le produit 47, nous avons obtenu le produit ci-dessous. Ces produits ont été purifiés sur colonne chromatographique (AcOEt), conduisant à des liquides jaunes

3-[(2-Méthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70a)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,99 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 6,92 (t, J = 9 Hz, 1H) ; 4,56 (m, 1H) ; 3,89 (s, 3H) ; 3,38-3,27 (m, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,40-2,20 (m, 2H)

δ_{C} (CDCl₃) : 197,6; 170,5; 161,5; 150,7; 140,1; 121,2; 116,9; 53,6; 53,2; 47,5; 29,2; 21,6

MS (EI) : m/z (%) = 234 (19,6), 136 (100)

3-[(2-Ethoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70b)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 6,96 (t, J = 9 Hz, 1H) ; 4,67 (m, 1H) ; 4,38 (q, 2H) ; 3,54-3,32 (m, 2H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,57-2,25 (m, 2H) ; 1,35 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,3; 171,1; 161,6; 151,1; 140,3; 121,5; 117,1; 62,6; 53,8; 47,9; 29,8; 22,3; 14,6

MS (EI) : m/z (%) = 248 (39,9), 150 (100)

1-Méthyl-3-[(2-propoxy-3-pyridinyl)carbonyl]pyrrolidin-2-one (70c)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 10 Hz, 1H); 6,77 (t, J = 9 Hz, 1H); 4,52 (m, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,33-3,14 (m, 2H); 2,64 (s, 3H); 2,28-2,11 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 0,86 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,1; 170,7; 161,5; 150,8; 139,9; 121,3; 116,8; 68,1; 53,5; 29,5; 22,3; 10,4

MS (EI) : m/z (%) = 262 (12,6), 122 (100)

3-[(2-Isopropoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70d)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 8,02 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 6,88 (t, J = 9 Hz, 1H) ; 5,41 (m, 1H) ; 4,58 (m, 1H) ; 3,52-3,30 (m, 2H) ; 2,59 (s, 3H) ; 2,59 (m, 2H) ; 1,32 (m, 6H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,6; 171,2; 161,1; 151,1; 140,3; 121,6; 116,7; 69,2; 53,8; 47,8; 29,7; 22,6; 22,0

MS (EI) : m/z (%) = 262 (17,6), 122 (100)

3-[(2-Butoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70e)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,15 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 10 Hz, 1H); 6,81 (t, J = 9 Hz, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,40-3,19 (m, 2H); 2,71 (s, 3H); 2,36-2,19 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,31, (m, 2H); 0,86 (t, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,1; 170,8; 161,5; 150,9; 140,0; 121,3; 116,8; 66,4; 53,6; 47,7; 30,9; 29,6; 22,2; 19,2; 13,7

MS (EI) : m/z (%) = 276 (11,9), 122 (100)

3-[(2-sec-Butoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70f)

δ_{H} (CDCl₃) : 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 10 Hz, 1H); 6,86 (t, J = 9 Hz, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 3,45-3,24 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,27 (m, 2H); 1,76-1,60 (m, 2H); 1,29 (m, 3H); 0,86 (m, 3H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,3; 170,8; 161,2; 150,8; 139,9; 121,5; 116,5; 73,5; 53,6; 47,5; 29,4; 28,7; 22,4; 19,1; 9,7

MS (EI) : m/z (%) = 276 (8,7), 122 (100)

3-[[2-(Isopentyloxy)-3-pyridinyl]carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (70h)

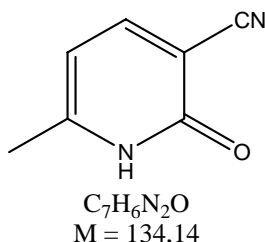
δ_{H} (CDCl₃) : 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 10 Hz, 1H); 6,84 (t, J = 9 Hz, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,30 (t, 2H); 3,45-3,26 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,28-2,18 (m, 2H); 1,59 (m, 3H); 0,86 (d, 6H)

δ_{C} (CDCl₃) : 198,2; 170,9; 161,6; 150,9; 147,9; 140,1; 138,6; 121,4; 116,9; 65,3; 53,6; 47,7; 37,7; 29,7; 25,1; 22,5; 22,4

MS (EI) : m/z (%) = 290 (3), 221 (24,3), 122 (100)

Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle

Synthèse du 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile (52a) 106a



Dans un tricol de 2 L. équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule d'addition et d'un réfrigérant, sont placés 46,5 g (0,86 mol) de MeONa et 1 L d'éther anhydre. La réaction est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace et un mélange de 46,4 g (0,80 mol) d'acétone et de 59,2 g (0,80 mol) de formiate d'éthyle sont additionnées goutte-à-goutte pendant 1 heure, sous agitation. Une fois l'addition terminée, le bain de glace est ôté et l'agitation est poursuivie 1 heure supplémentaire à température ambiante. L'éther est ensuite distillé sous vide en veillant à ne pas dépasser 70°C lors du chauffage pendant la distillation.

Lorsque le résidu est bien sec, une solution aqueuse (400 mL) contenant 67 g (0,80 mol) de cyanoacétamide et de l'acétate de pipéridine est additionnée (préparé en ajoutant de la pipéridine dans 8 mL d'acide acétique glacial et 20 mL d'eau jusqu'à obtention d'un pH = 8). Le milieu réactionnel est porté à reflux 2 heures, puis ramené à température ambiante. 200 mL d'eau sont additionnés et le milieu est acidifié avec de l'acide acétique jusqu'à obtention d'un pH = 4-5. La réaction est placée dans un bain de glace pendant 2 heures, causant la précipitation du produit, qui est récupéré par filtration, et lavé 3 fois avec 100 mL d'eau glacée et séché. On obtient ainsi un solide jaune pâle avec un rendement de 60%.

δ_H (DMSO d_6) : 12,53 (s, 1H) ; 7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 2,24 (s, 3H)

δ_C (DMSO d_6) : 161,2 ; 154,3 ; 149,4 ; 117,3 ; 105,6 ; 99,9 ; 19,6

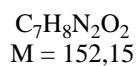
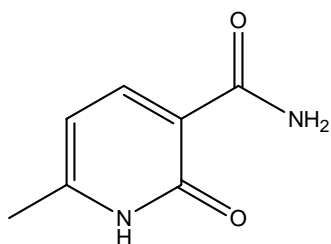
m/z (EI) : 134 (M^+ , 60), 105 (100)

Solide jaune pâle décompose à 242-245°C

$Pf_{lit.} = 245-256^\circ C^{132}$

¹³² Patent, Rohm and Haas, US 3965107, 1976, *Chem.Abstr.*, 85, 160072.

Synthèse 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamide (52b)



Par analogie, en remplaçant le cyanoacétamide par le dimalonamide et en utilisant les mêmes conditions opératoires décrites ci-dessus, nous avons obtenu le 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamide avec un rendement similaire de l'ordre de 60%.

δ_H (DMSO d_6) : 12,39 (s, 1H) ; 9,03-7,46 (d, 2H) ; 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; 6,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; 2,28 (d, 2H) ; 2,27 (s, 3H)

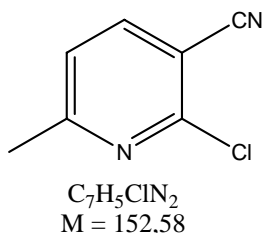
δ_C (DMSO d_6) : 165,1 ; 163,0 ; 121,3 ; 144,5 ; 117,7 ; 105,8 ; 18,8

Solide jaune pâle décompose à 250°C

Pf_{lit.} = 305-306°C¹³³

¹³³ S. Boatman, T.M. Harris, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.*, 30, **1965**, 3593,3596.

Synthèse 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile (53)



Dans un bicol placé sous atmosphère inerte, muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, est placé 0,25 mol du composé à chlorer (6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile ou bien 6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamide) et 1 L de POCl₃. Le mélange est chauffé pendant une nuit à 60°C. L'excès de POCl₃ est évaporé sous vide puis le résidu est versé délicatement sur une solution aqueuse de Na₂CO₃ saturée. Si nécessaire le pH est ajusté par addition de Na₂CO₃ solide jusqu'à obtention d'un pH basique. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient ainsi un solide incolore avec un rendement de 90%.

δ_H (CDCl₃) : 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 2,62 (s, 3H),

δ_C (CDCl₃) : 164,0 ; 151,9 ; 142,4 ; 122,0 ; 115,5 ; 107,6 ; 24,8,

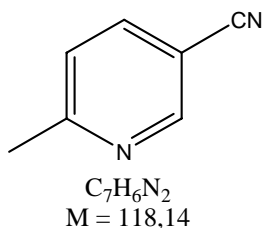
m/z (EI) : 152 (M⁺, 80), 116 (100), 90 (25)

Solide incolore Pf = 115-117°C

Pf_{lit.} = 116-117°C^{105e,107d,134}

¹³⁴ (a) A. Lespagnol, E. Cuingnet, H. Beerens, *Bull. Soc. Pharm.*, Lille, **1955**, 60. (b) D.W. Cameron, K.R. Deutscher, G.I. Feuttrill, D.E. Hunt, *Aust. J. Chem.*, 35, 7, **1982**, 1451-1468. (c) Patent, Sandoz, DE 1961326, **1970**, *Chem.Abstr.*, EN, 73, 77280.

Synthèse du 6-méthylnicotinonitrile (54)



Dans un tricol équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et d'un agitateur mécanique, est placé un mélange 30,1 g (0,197 mol) 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile ; 62,65 g (0,591 mol ; 3 éq.) de Na_2CO_3 ; 7,2 g de Pd/C 10% et 750 mL de THF anhydre. On additionne goutte-à-goutte 360 mL d'une solution aqueuse contenant 62,65 g (0,591 mol ; 3 éq.) de $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 24 heures, puis refroidi à température ambiante, filtré sur célite. La célite est rincée avec de l'AcOEt. Après extraction, séchage de la phase organique et évaporation, on obtient un solide jaune très pâle presque incolore avec un rendement de 75% après recristallisation dans l'éthanol absolu.

δ_H ($CDCl_3$) : 8,74 (s, 1H) ; 7,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) ; 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) ; 2,61 (s, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 163,2 ; 152,0 ; 139,2 ; 123,3 ; 116,9 ; 107,0 ; 24,9

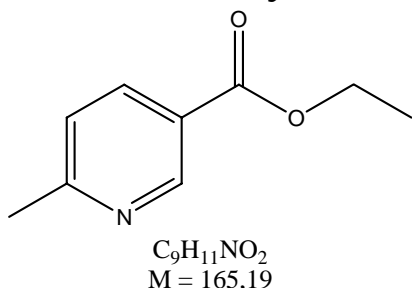
m/z (EI) : 118 (M^+ , 100), 91 (80)

Solide incolore Pf = 85-86°C

Pf_{lit.} = 84-86°C^{105befg,135}

¹³⁵ H. Schmitz, W. Schunack, *Arch.Pharm.(Weinheim Ger.)*, 308, **1975**, 359,363.

Synthèse du 6-méthylnicotinate d'éthyle (55)



16,7 g (0,1 mol) de 6-méthylnicotinonitrile dissouts dans 40 mL d'éthanol absolu sont placés dans un ballon et la température est abaissée à 0°C à l'aide d'un bain de glace. 20 mL d'acide sulfurique concentré sont additionnés goutte-à-goutte, puis le mélange est porté au reflux pendant une nuit. La réaction est ensuite refroidie à température ambiante et versée sur une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée. Le pH est vérifié et ajusté si nécessaire jusqu'à obtention d'un pH basique. On extrait la phase aqueuse à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 72%

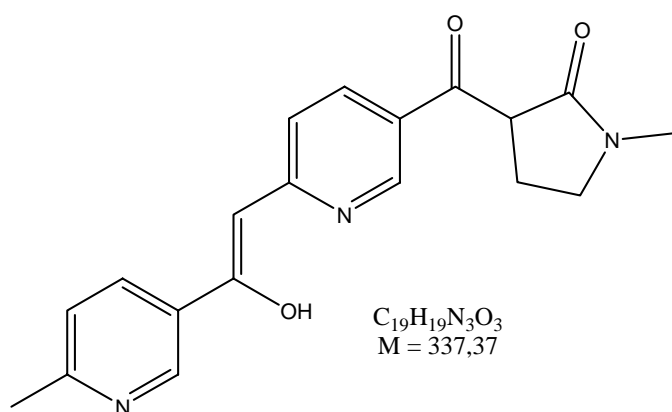
δ_H (CDCl₃) : 9,08 (s, 1H) ; 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 4,41 (q, J = 7 Hz, 2H) ; 2,60 (s, 3H) ; 1,40 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_C (CDCl₃) : 165,2 ; 138,1 ; 124,1 ; 123,3 ; 62,0 ; 24,6 ; 13,9

m/z (EI) : 166 (M⁺, 100), 120 (70)

Synthèse du 3-({6-[(Z)-2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthényl]-3-pyridinyl}carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one

Synthèse du 3-({6-[(Z)-2-hydroxy-2-(6-méthyl-3-pyridinyl)éthényl]-3-pyridinyl}carbonyl)-1-méthylpyrrolidin-2-one (56)



Dans un ballon sous argon équipé d'un réfrigérant, 400 mg (16,67 mmol) de NaH (60% dans l'huile) sont agités avec 20 mL de THF anhydre. 1 g (10 mmol) de NMP en solution avec 5 mL de THF. La réaction est agitée 15 minutes à température ambiante, puis 825 mg de 6-méthylnicotinate d'éthyle sont additionnés en solution dans 10 mL de THF, la réaction est portée au reflux la nuit. Le THF est évaporé et le résidu est versé sur 50 mL d'HCl 6M. La solution est ensuite basifiée avec du carbonate de sodium solide. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée. Le solide est repris dans l'éther et précipité avec de l'éther de pétrole. On obtient un solide orange avec un rendement de 45%

Solide orange Pf = 165-167°C.

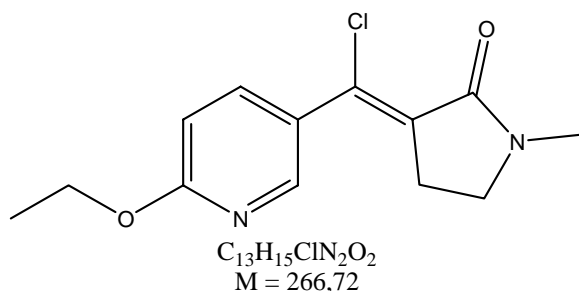
δ_H (CDCl₃) : 15,59 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,10 (d, J = 8,55 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,50-3,25 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,81-2,15 (m, 2H); 2,45 (s, 3H)

δ_C (CDCl₃) : 192,1; 170,5; 169,4; 159,8; 159,3; 146,7; 145,5; 136,7; 134,0; 129,7; 125,3; 123,2; 120,9; 93,1; 50,6; 47,9; 29,9; 24,2; 20,7

m/z = 338.157 (M+H)

Synthèse de la 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one

Utilisation du réactif POCl₃/DMF, synthèse (3Z)-3-[chloro(6-éthoxy-3-pyridinyl)méthylène]-1-méthylpyrrolidin-2-one (57) ^{114e}



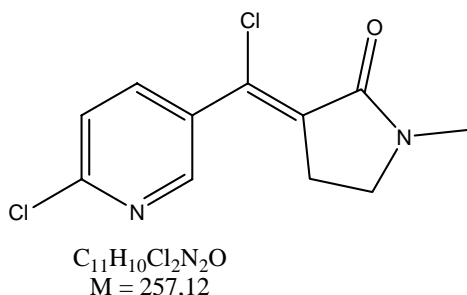
Dans un ballon est placé 1,75 g (7,056 mmol) de 3-[(6-éthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one, 10 mL de DMF et 1,45 mL de POCl₃ (2,2 éq. ; 1,552 mol). La réaction est chauffée à 80°C pendant 2 heures. Puis la température est ramenée à l'ambiante, versée sur 50 mL d'eau glacée, puis basifiée avec du Na₂CO₃ solide. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée puis évaporée. Le solide est recristallisé dans le cyclohexane. On obtient un produit beige avec un rendement de 10%

δ_H (CDCl₃) : 8,25 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,42 (q, J = 7 Hz, 2H); 3,47 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,86 (s, 3H); 1,38 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_C (CDCl₃) : 164,7; 164,0; 147,8; 139,7; 135,5; 129,6; 125,1; 109,6; 62,2; 45,3; 30,3; 26,9; 14,6

m/z = 266 (21), 251 (100), 238 (19)

Synthèse (3Z)-3-[chloro(6-chloro-3-pyridinyl)méthylène]-1-méthylpyrrolidin-2-one (58)



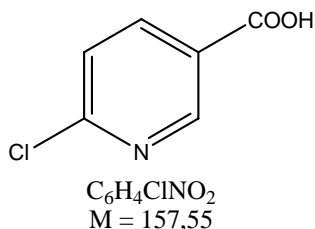
Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment, en partant de la 3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one et en modifiant le temps de chauffage (une nuit). Après évaporation du solvant et recristallisation dans le cyclohexane, on obtient un solide beige clair avec un rendement de 55%.

δ_H ($CDCl_3$) : 8,47 (s, 1H) ; 7,76 (d, J = 8,25 Hz, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,25 Hz, 1H) ; 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H) ; 3,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H) ; 2,86 (s, 3H)

δ_C ($CDCl_3$) : 164,2; 151,6; 149,9; 142,2; 133,0; 131,7; 130,9; 122,8; 45,3; 30,3; 26,7

Solide beige Pf = 123 - 124°C

Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique (59)^{100a,115}



Dans un ballon contenant 400 mL de $POCl_3$, est additionné 21,72 g (0,156 mol) d'acide 6-hydroxynicotinique. La réaction est portée au reflux la nuit, puis ramenée à

température ambiante. L'excès de POCl₃ est évaporé et le résidu est versé sur de l'eau glacée. Le mélange est basifié avec du Na₂CO₃ solide, extrait à l'AcOEt, puis la phase aqueuse est acidifiée à l'aide de H₃PO₄ et extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. On obtient un solide jaune pâle avec un rendement de 70-80%.

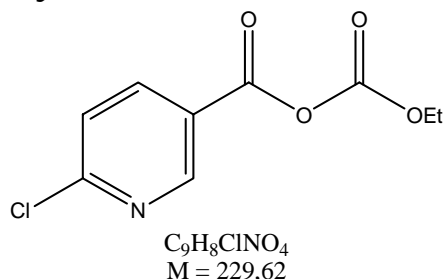
Solide jaune Pf = 195-196°C

Pf_{lit.} = 198-199°C^{100a,105b,136}

δ_H (DMSO d₆) : 13,62 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H) ; 8,28 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 7,66, (d, J = 10 Hz, 1H)

δ_C (DMSO d₆) : 165,9 ; 154,5 ; 151,3 ; 140,8 ; 126,6 ; 125,0

Synthèse de l'anhydride éthylique de l'acide 6-chloronicotinique Synthèse de l'acide 6-chloronicotinique (60)¹¹⁶



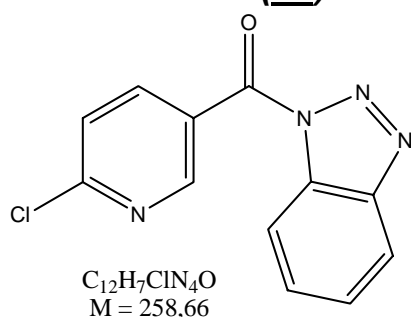
Dans un ballon, est placé successivement 80 mL de CH₂Cl₂, 5,70 mL de Et₃N, et 5 g (0,317 mol) d'acide 6-chloronicotinique. La réaction est plongée dans un bain de glace et 3,33 mL (1,1 éq. ; 0,0348 mol) de chloroformiate d'éthyle sont additionnés goutte-à-goutte à 0°C. Une fois l'addition terminée, la réaction est agitée une nuit à température ambiante. Les solvants sont ensuite évaporés, le résidu est repris à l'eau. La solution est basifiée avec du Na₂CO₃ solide, et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 77%.

¹³⁶ (a) M. Mišić-Vuković, D.M. Dimitrijević, M.D. Muškatirović, M. Radojković-Veličković, Ž.D. Tadić, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1978**, 34. (b) Kabatschnik, Kaznel'son, *Chem. Ber.*, 68, **1935**, 399, 402. (c) W. Herz, D.R.K. Murty, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 122. (d) S. Okuda, M.M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, **1959**, 740, 742. (e) R.J. Moser, E.V. Brown, *J. Org. Chem.*, 37, **1972**, 3938.

δ_{H} (CDCl_3) : 8,92 (s, 1H) ; 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 4,36 (q, J = 7 Hz, 2H) ; 1,34 (t, J = 7 Hz, 3H)

δ_{C} (CDCl_3) : 164,3 ; 155,4 ; 151,1 ; 139,5 ; 125,3 ; 124,1 ; 61,7 ; 14,2

Synthèse du 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole (61) ^{118,119}



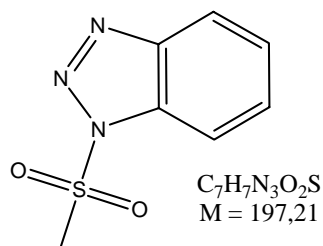
Dans un ballon de 500 mL, est placé successivement 4,72 (30 mmol) d'acide 6-chloronicotinique, 5,91 g (30 mmol) de 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole, 5,82 mL (42 mmol) de Et_3N , 150 mL de THF (50 mL/10 mmol d'acide). La réaction est agitée et portée au reflux la nuit. Les solvants sont évaporés, puis le résidu est repris dans l'eau froide qui précipite après trituration. Le précipité est filtré, lavé à l'eau glacée puis séché. On obtient un solide beige clair avec un rendement allant de 80 à 86%.

Solide beige clair Pf = 134-136°C

δ_{H} (CDCl_3) : 9,26 (s, 1H) ; 8,58 (d, J = 8,25 Hz, 1H) ; 8,42 (d, J = 8,25 Hz, 1H) ; 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,59 (m, 2H)

δ_{C} (CDCl_3) : 164,0; 156,2; 152,7; 145,8; 141,4; 131,9; 131,0; 126,9; 126,5; 124,1; 120,4; 114,7

Préparation du 1-(méthylsulfonyl)-1H-1,2,3-benzotriazole (**62**)¹¹⁸



Dans un ballon de 2 L, placé dans un bain de glace, est ajouté successivement, 59,5 g (0,5 mol) de benzotriazole, 63,2 g (0,8 mol) de pyridine, 600 mL de toluène. Puis, 68,7 g (0,6 mol) de $ClSO_2CH_3$ en solution dans 150 mL de toluène sont additionnés goutte-à-goutte ; la réaction est agitée la nuit à température ambiante. La réaction est ensuite versée dans l'eau, extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée puis évaporée, conduisant à un solide blanc avec un rendement de 90%

Solide blanc Pf = 103-105°C

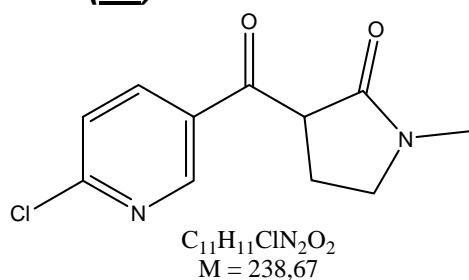
Pf_{lit.} = 104-106°C^{119,137}

δ_H (CDCl₃) : 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,64 (t, J = 7 Hz, 1H) ; 7,52 (t, J = 7 Hz, 1H) ; 3,50 (s, 3H)

δ_C (CDCl₃) : 146,7 ; 131,1 ; 130,5 ; 126,1 ; 120,5 ; 111,9 ; 42,8

¹³⁷ (a) Patent, Bayer AG, US 2943017, **1960**, Chem.Abstr., EN, 54, 24806s, **1960**. (b) Patent, Bayer AG, DE 1046937, **1958**, Chem.Abstr., EN, 55, 890h.

Synthèse du 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one (65)^{102h}



Dans un ballon sous argon, 2,8 mL (20,3 mmol) de diisopyramine sont agités dans 40 mL de THF anhydre. La température est descendue à $-78^{\circ}C$, puis 7,6 mL (19 mmol) de n-BuLi (2,5 M dans l'hexane) sont additionnés goutte-à-goutte. La température est ramenée à $-15^{\circ}C$ et la réaction est agitée 20 minutes à cette température. Puis la température est descendue à $-78^{\circ}C$ et 1,6 mL (16 mmol) de NMP sont additionnés. La réaction est agitée 20 minutes. 2,7 g (16 mmol) de 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazole en solution dans 10 mL de THF sont additionnés goutte-à-goutte à $-78^{\circ}C$. La réaction est ensuite agitée à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est versée sur une solution de HCl 2 M (50 mL) puis basifiée avec une solution de NaOH 10 M, puis extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. On obtient un solide beige clair avec un rendement de 90%.

Solide beige clair Pf = $118-120^{\circ}C$

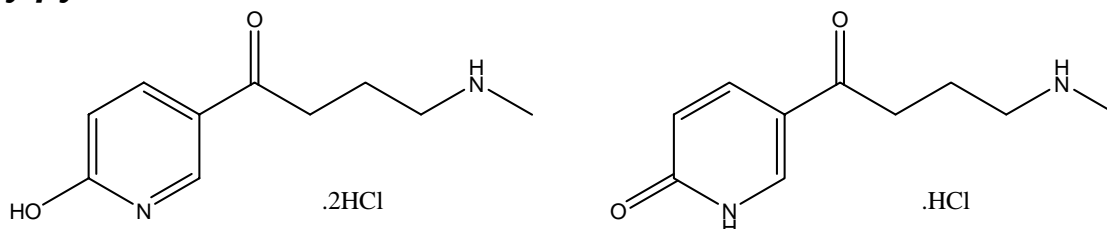
δ_H ($CDCl_3$) : 9,10 (s, 1H) ; 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; 4,41 (m, 1H), 3,64-3,38 (m, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 2,79-2,21 (m, 2H)

δ_C ($CDCl_3$) : 193,7; 168,9; 155,9; 151,4; 193,3; 130,3; 124,2; 51,2; 47,9; 30,0; 20,7

m/z (%) = 238 (84), 195 (26), 140 (100)

Ouverture du lactame, coupure de la liaison alcoxy

A partir de composés du type 3-[(6-alcoxy-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one ^{39,102di,121}



Dans un ballon, 1 g du lactame à ouvrir est solubilisé dans 50 mL, d'HCl 6M. La réaction est chauffée à 180°C pendant 3 jours. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est évaporé, jusqu'à obtention d'un solide, correspondant au chlorhydrate.

On obtient un mélange des 2 isomères (**66**)

Tautomère I

δ_H (D₂O) : 8,14 (s, 1H) ; 7,85 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 6,62 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,50 (s, 3H) ; 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,22 (m, 2H)

δ_C (D₂O) : 197,7 ; 165,2 ; 142,6 ; 140,6 ; 119,9 ; 108,2 ; 63,4 ; 38,9 ; 38,1 ; 18,0

Tautomère II

δ_H (D₂O) : 8,22 (s, 1H) ; 8,02 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 6,52 (d, J = 10 Hz, 1H) ; 2,98 (m, 4H), 2,59 (s, 3H) ; 1,94 (m, 2H)

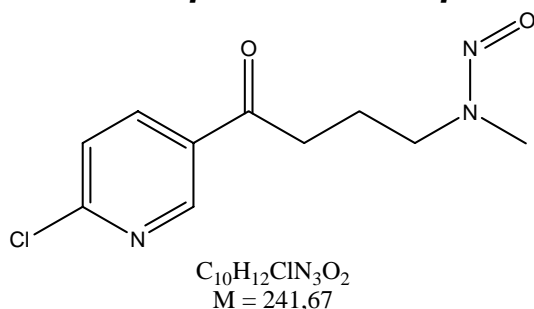
δ_C (D₂O) : 197,7 ; 165,2 ; 140,7 ; 140,1 ; 118,8 ; 108,2 ; 48,3 ; 34,1 ; 32,7 ; 19,7

A partir du 3-[(6-chloro-3-pyridinyl)carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-2-one ^{39,102di,121}

La réaction a été menée dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites ci-dessus et nous obtenons les mêmes résultats pour les analyses RMN ¹H et ¹³C.

Synthèse de la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone

A partir de composés du composé **66**



Dans un ballon, 930 mg (3,48 mmol) de composé **66** sont dissouts dans 16 mL de POCl₃. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 24 heures, puis l'excès de POCl₃ est évaporé. Le résidu est repris dans un mélange de 15 mL d'eau et 30 mL de CH₂Cl₂ (contrôler que le pH soit acide) et placé dans un bain de glace. Une solution aqueuse de NaNO₂, préparée à partir de 480 mg de NaNO₂ (2 éq. ; 6,96 mmol) et 5 mL d'eau, est additionnée goutte-à-goutte au milieu réactionnel. Une fois l'addition terminée, la réaction est agitée à température ambiante une nuit. Une solution aqueuse de NaOH 2M est additionnée jusqu'à obtention d'un pH basique, puis la réaction est extraite au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) ; on obtient un solide jaune (**68**) avec un rendement de 80%.

Solide jaune Pf = 74-76°C

δ_H (CDCl₃) : 8,91 (s, 1H); 8,18 (d, J = 8,35 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,35 Hz, 1H); 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H trans); 3,79 (s, 3H cis); 3,73 (t, J = 7 Hz, 2H cis); 3,07 (s, 3H trans); 303 (t, J = 6,8 Hz, 2H trans); 2,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H cis); 2,28 (m, 2H trans); 2,01 (m, 2H cis)

δ_C (CDCl₃) : 196,3; 155,9; 149,7; 137,8; 130,7; 124,6; 52,7 (trans); 43,7 (cis); 38,9 (cis); 35,7 (cis); 35,1 (trans); 31,4 (trans); 21,6 (trans); 19,9 (cis)

m/z = 242,069 [M+H]

Chapitre 10

Conclusions & Perspectives

Conclusions

❖ Concernant la synthèse des dérivés de NNK, portant le bras espaceur sur la fonction N-méthylnitrosamine, nous avons pu préparer l'intermédiaire **4** avec un rendement global de 21% (Schéma 178).

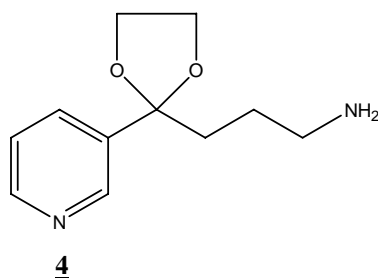


Schéma 178

Cet intermédiaire **4** nous a permis d'accéder, par substitution de l'amine primaire terminale, à des composés ω -amino (**7**), ω -carboxyalkyl (**16**) et polyéthoxylés (**18**) (Schéma 179).

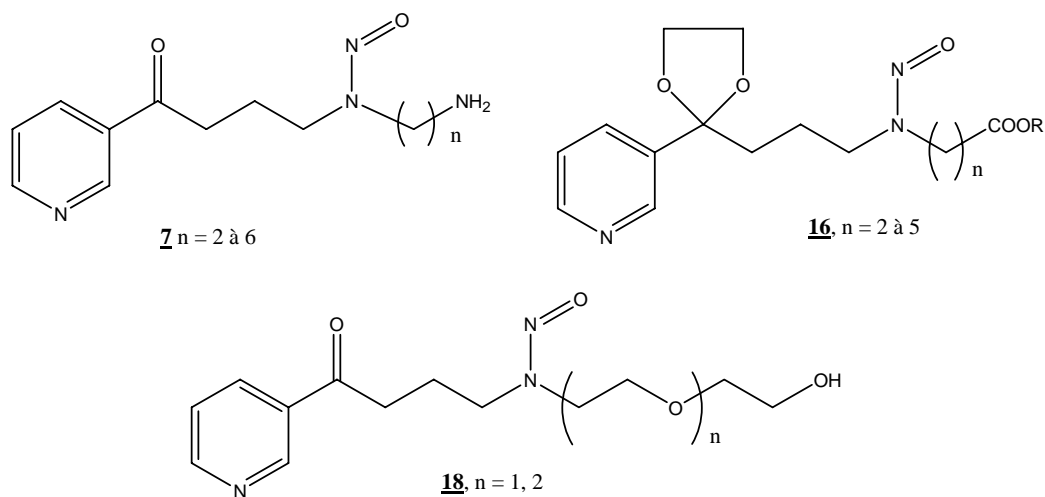
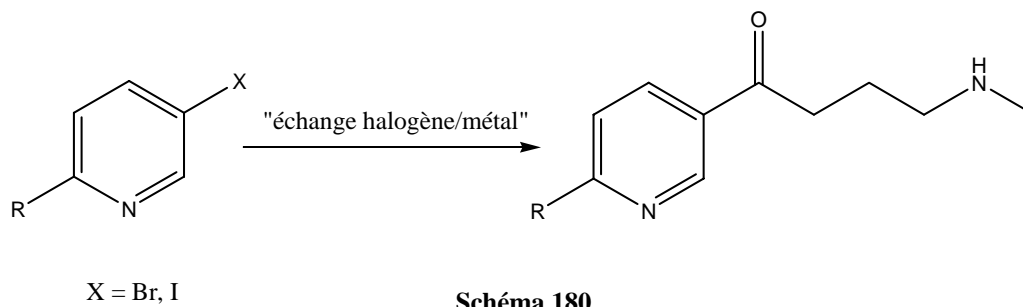


Schéma 179

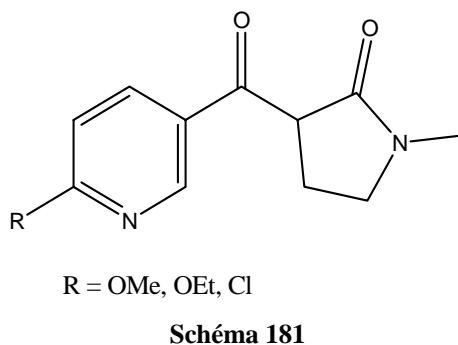
Cependant, dans le cas de la molécule **16** nous n'avons pu réaliser la déprotection de l'ester en acide carboxylique et de l'acétal (Schéma 179). Pour remédier à cela, on pourrait imaginer de protéger la fonction acide carboxylique sous une autre forme, par exemple avec

un groupement protecteur de type oxazolidine¹³⁸. Les conditions de clivage de l'oxazolidine et de l'acétal étant les mêmes et l'ensemble des déprotections pourrait se faire en une étape.

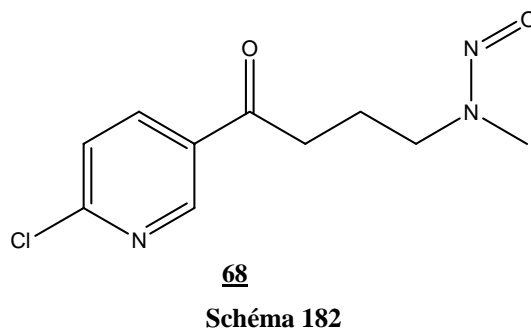
❖ Concernant les pyridines 2,5-disubstituées, l'introduction du bras espaceur en position 5 s'est soldée par un échec. En effet, bien que ces pyridines présentaient toutes les caractéristiques requises (2 sites pouvant être utilisés pour des réactions régiospécifiques) pour notre synthèse, nous n'avons pu greffer avec succès la chaîne butyroyle (**Schéma 180**).



Néanmoins, cet échec nous a permis de réorienter notre synthèse vers un autre type d'intermédiaire réactionnel décrit dans le **Schéma 181**.



Ces intermédiaires nous ont permis de synthétiser, après ouverture du lactame et divers réactions, la molécule ciblée, portant un halogène sur le cycle pyridinique **68** (**Schéma 182**).



¹³⁸ T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 433-435, 728-731

Perspectives

Concernant la molécule **68**, le chlore présent sur le cycle pyridinique sera utilisé pour introduire un bras espaceurs, via une réaction de substitution nucléophile avec l'ainoéthanolate de sodium¹³⁹ par exemple (**Schéma 183**)

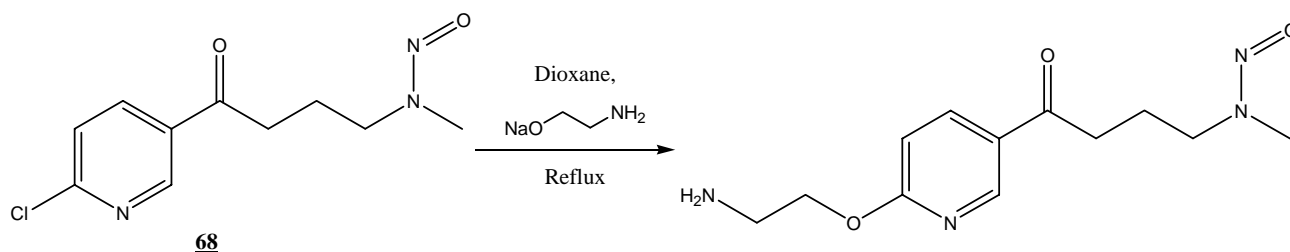


Schéma 183

D'autres aminoalcools possédant une amine protégée ou non pourront être utilisés.

Nous pourrions aussi modifier la nature de l'atome faisant la jonction entre le cycle pyridinique et le bras espaceur. Nous pouvons imaginer d'introduire une liaison avec l'azote, en utilisant un couplage d'Ullmann¹⁴⁰ (**Schéma 184**) ou une substitution nucléophile¹⁴¹ (**Schéma 185**).

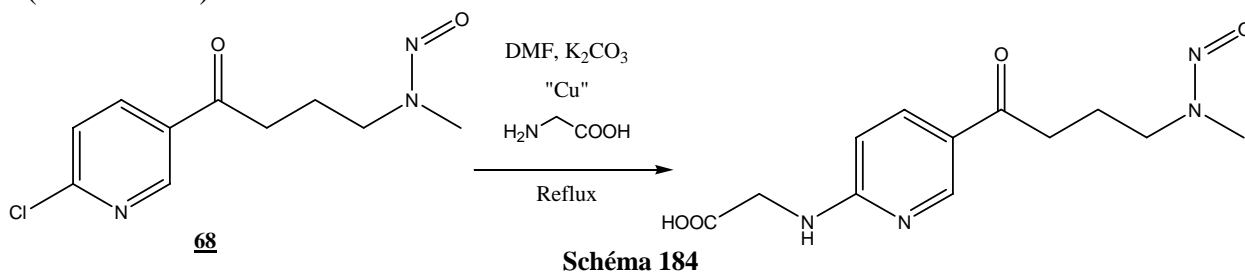


Schéma 184

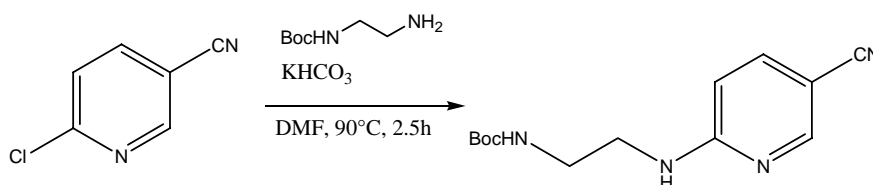


Schéma 185

¹³⁹ G. Tarrago, C. Marzin, A. Tep, I. Zidane, *Tetrahedron*, 44, 1, **1988**, 91-100.

¹⁴⁰ (a) J.C. Rodriguez-Dominguez, A. Balbuzano-Deus, M.A. Lopez-Lopez, G. Kirsch, *J. Heterocyclic Chem.*, 44, 273, **2007**. (b) Y.J. Chen, H.H. Chen, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5609-5612. (c) D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3799-3802. (d) C. Wolf, S. Liu, X. Mei, A.T. August, M.D. Casimir, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3270-3273. (e) C.G. Bates, R.K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2803-2806.

¹⁴¹ N. Willand, J. Joossens, J.C. Gesquière, A.L. Tartar, M. Evans, M.B. Roe, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 5741-5746.

La formation de liaison carbone-carbone pourra également être envisagée, soit par réaction de couplage pallado-catalysé mettant en jeu des hétérocycles azotés et des iodures d'alkyl zinc fonctionnalisés¹⁴², soit par des couplages directs entre des organolithiens β -fonctionnalisés¹⁴³ et des α -halogénopyridines (**Schéma 186**).

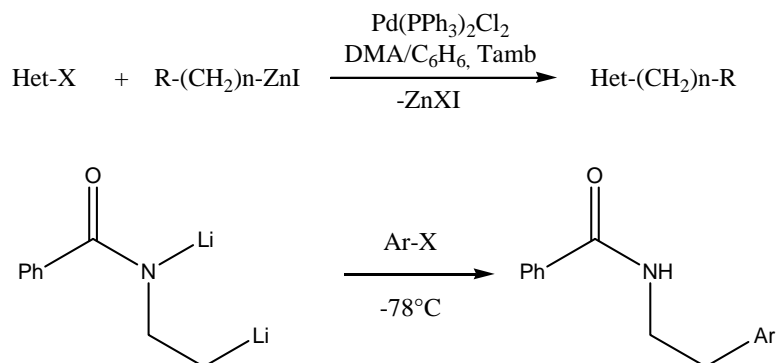


Schéma 186

¹⁴² T. Sakamoto, S. Nishimura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis*, 6, **1988**, 485-486.

¹⁴³ J. Berluenga, J.M. Montserrat, J. Florez, *Tetrahedron Letters*, 33, 41, **1992**, 6183-6186.

Références Bibliographiques

Bibliographie

- [1]. JTI, "Composite List of Ingredients in Non-Tobacco Materials". www.jti.com, **2006**.
- [2]. G. Miguel, Tabac et Santé, *les risques liés au tabagisme*, **2004**.
- [3]. R.N. Ferguson, AHF NCI Collection, *Nitrosamines in Cigarette Smoke*, 8790-8796, **1981**.
- [4]. Anne Landman's Collection, **1977**, <http://tobacodocuments.org/landman/00044858-4879.html>.
- [5]. M. Ezzati, A.D. Lopez, Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000, *Lancet*, 362, 847-852, **2003**.
- [6]. J. Mackay, M. Eriksen, *The Tobacco Atlas. World Health Organization [online]* http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/, **2004**.
- [7]. J.A. Dani, S. Heinemann, Molecular and cellular aspects of nicotine abuse, *Neuron*, 16, 905-908, **1996**.
- [8]. M.R. Picciotto, M. Zoli, R. Rimondini, C. Léna, L. Marubio, E. Merlo Pich, K. Fuxe, J.-P. Changeux, Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine, *Nature*, 391, 173-177, **1998**.
- [9]. A.R. Tapper, S.L. McKinney, R. Nashmi, J. Schwarz, P. Deshpande, C. Labarca, P. Whiteaker, M.J. Marks, A.C. Collins, H.A. Lester, Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors sufficient for reward, tolerance, and sensitization, *Sciences*, 306, 1029-1032, **2004**.
- [10]. A. Graham, J.A. Court, C.M. Martin-Ruiz, E. Jaros, R. Perry, S.G. Volsen, S. Bose, N. Evans, P. Ince, A. Kuryatov, J. Lindstrom, C. Gotti, E.K. Perry **2002**.
Immunohistochemical localisation of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum. *Neuroscience*, 113(3), 493-507.
- [11]. G.J. Siegel, B.W. Agranoff, S.K. Fisher, R.W. Albers, M.D. Uhler, *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sixth Edition. GABA Receptor Physiology and Pharmacology*. American Society for Neurochemistry. Lippincott Williams and Wilkins, **1999**.
- [12]. V. Itier, D. Bertrand, Neuronal nicotinic receptors: from protein structure to function. Edited by Andreas Engel and Giorgio Semenza. *FEBS Letters*, 504(3), 118-125, **2001**.
- [13]. N. Unwin, Refined Structure of the Nicotinic Acetylcholine Receptor at 4Å Resolution, *J. Mol. Biol.* v346 pp.967, **2005**.

Références Bibliographiques

- [14]. Y. Bourne, T.T. Talley, S.B. Hansen, P. Taylor, P. Marchot, Crystal structure of a Cbtx-AChBP complex reveals essential interactions between snake alpha-neurotoxins and nicotinic receptors, *Embo. J.*, v24 pp.1512-1522, **2005**.
- [15]. P. Yu, A. Boulton, **1987**. "Irreversible inhibition of monoamine oxidase by some components of cigarette smoke". *Life Sci.*, 41 (6): 675-82.
- [16]. J.E. Henningfield, R.V. Fant, A.R. Buchhalter, M.L. Stitzer, Pharmacotherapy for nicotine dependence, *CA Cancer J. Clin.*, 55, 281-299, **2005**.
- [17]. IMS Health, IMS MIDAS Quantum, **2005**.
- [18]. (a) Patent, Wellcome, DE 2064934, **1970**, *Chem.Abstr.*, 76, 33965, **1972**. (b) Patent, DE 2059618, *Chem.Abstr.*, 76, 3551k, **1972**.
- [19]. FDA Labelling information [online],
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928lbl.pdf>, **2006**.
- [20]. J.W. Coe, P.R. Brooks, M.G. Vetelino, M.C. Wirtz, E.P. Arnold, J. Huang, S.B. Sands, T.I. Davis, L.A. Lebel, C.B. Fox, A. Shrikhande, J.H. Heym, E. Schaeffer, H. Rollema, Y. Lu, R.S. Mansbach, L.K. Chambers, C.C. Rovetti, D.W. Schulz, F.D.III Tingley, B.T. O'Neill, Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation, *J. Med. Chem.*, 48, 3474-3477, **2005**.
- [21]. Shine. [Nicotine Vaccine Moves Toward Clinical Trials](#). National Institute on Drug Abuse, **2000**.
- [22]. C.E. Header "[NicVAX \(Nabi Biopharmaceuticals\)](#)". *iDrugs* 6 (12): 1178-1181, **2003**.
- [23]. D.K. Hatsukami, S. Rennard, D. Jorenby, M. Fiore, J. Koopmeiners, A. de Vos, G. Horwith, P.R. Pentel "[Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers](#)". *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 78 (5): 456-467, **2005**.
- [24]. P. Maurer, G.T. Jennings, J. Willers, F. Rohner, Y. Lindman, K. Roubicek, W. A. Renner, P. Muller, M. F. Bachmann "[A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and Phase I safety and immunogenicity](#)". *European Journal of Immunology* 35 (7): 2031-2040, **2005**.
- [25]. T.E. Rathjen [Nabi Biopharmaceuticals Completes Enrollment in NicVAX Phase IIB 'Proof-of-Concept' Clinical Trial](#). Nabi Biopharmaceuticals, **2006**.
- [26]. S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, PA. Wingo *Cancer statistics*, **1999**. *CA Cancer J Clin*, **1999**, 49:8-31.
- [27]. W.J. Blot, J.F. Jr. Fraumeni *Cancers of the lung and pleura*. In: Schottenfeld. D, Fraumeni J Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York (NY): Oxford University Press, **1996**. p. 637-65.

Références Bibliographiques

- [28]. S.S. Hecht, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, No. 14, July 21, **1999**.
- [29]. P. Upadhayaya, S.G. Carmella, F.P. Guengerich, S.S. Hecht, *Carcinogenesis*, vol.21 no.6 pp.1233–1238, **2000**.
- [30]. G.B.J. Smith, A. Castonguay, P.J. Donnelly, K.R. Reid, D. Petsikas, T.E. Massey, *Carcinogenesis*, vol.20 no.9 pp.1809–1818, **1999**.
- [31]. J. Lamoureux, A. Castonguay, *Carcinogenesis*, vol.18 no.10 pp.1979–1984, **1997**.
- [32]. (a) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Organic Reactions*, 40, 4, 407. (b) H. Stetter, H. Kuhlmann, G. Lorenz, *Org. Synth.*, **1980**, 59, 53, Coll. Vol. VI, 866, **1988**.
- [33]. H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, Vol. 15, No 11, 639-712.
- [34]. (a) X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 2638-2640. (b) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1743-1745. (c) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1463-1467. (d) R. Adams, C. S. Marvel, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, p.94 (**1941**), Vol. 1, p.33 (**1921**). (e) A. Lapworth, *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **1904**, 85, 1206 - 1214.
- [35]. R. Soyka, A. Heckel, J. Nickl, W. Eisert, T. H. Müller, H. Weisenberger, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 26-39.
- [36]. P.J. Garegg, B. Samuelsson, *J.C.S. Perkin Trans I*, **1980**, 2866-2869.
- [37]. R.N. Salvatore, A.S. Nagle, K.W. Jung, *J. Org. Chem*, **2002**, 67, 674-683.
- [38]. R.N. Salvatore, A.S. Nagle, S.E. Schmidt, K.W. Jung, *Org. Lett.*, **1999**, Vol. 1, No 12, 1893-1896.
- [39]. T. Pathak, N.F. Thomas, M. Akhtar, D. Gani, *Tetrahedron*, **1990**, Vol. 46, No. 5, 1733-1745.
- [40]. J.R. Hwu, M.L. Jain, S. Tsay, G.H. Hakimelahi, *Tet. Lett.*, **1996**, Vol. 37, No. 12, 2035-2038.
- [41]. (a) E. Langhals, H. Langhals, C. Ruechardt *Liebigs Ann. Chem.*, 5, **1982**, 930-949. (b) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Chem. Ber.*, 107, **1974**, 210. (c) Patent, Bayer, FR 2221430, **1974**, DE 2262343, *Chem. Abstr.*, 81, 105015. (d) Patent, H. Stetter et al., US 4014889, **1977**. (e) H. Stetter, M. Schreckenberger, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1461. (f) E. Leete, M.R. Chedekel, G.B. Bodem *J. Org. Chem.*, 37, **1972**, 4465-4466.
- [42]. G.A. Olah, S. C. Narang, L. D. Field, G.F. Salem *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247-1251.
- [43]. G.A. Olah, A. Husain, B.P. Singh, A.K. Mehrotra *J. Org. Chem.* 48, 21, **1983**, 3667-3672.
- [44]. T.W. Baughman, J.C. Sworen, K.B. Wagener, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10943-10948.

Références Bibliographiques

- [45]. F.G. Salituro, B.L. Harrison, B.M. Baron, P.L. Nyce, K.T. Stewart, J.H. Kehne, H.S. White, I.A. McDonald, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(10), 1791-1799.
- [46]. (a) H. Oelschlager, P. Schmersahl, W. Toporski *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 294, 8, **1961**, 488-498. (b) C. R. Henry Hebd. Seances Acad. Sci., 102, **1886**, 369, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, <2>46, **1886**, 65. (c) G.A. Olah, R. Karpeles, S.C. Narang, *Synthesis*, 11, **1982**, 963-965. (d) R.F. Drury, L. Kaplan *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 3982-3986. (e) B.F.L.M. Pattison, J.B. Stothers, R.G. Woolford *J. Am. Chem. Soc.*, 78, **1956**, 2255,2256, *J. Org. Chem.*, 21, **1956**, 883,885. (f) M. Umehara, K. Kana, H. Kifano, K. Fukui *Nippon Kagaku Zasshi*, 83, **1962**, 1060,1061, 1062. (g) T. Nakamura, H. Matsuyama, M. Takahashi, N. Kamigata *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 66, 14, **1992**, 59-66.
- [47]. (a) D.M. Lichty, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 319, **1901**, 369. (b) P. Minisci, *Gazz. Chim. Ital.*, 89, **1959**, 1922, 1937. (c) Bergel'son, L.D. et al., *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 32, **1962**, 57-62, *Zh. Obshch. Khim.*, 32, 1, **1962**, 58-64. (d) Hachihama et al., *Technol. Rep. Osaka Univ.*, 2, **1952**, 271,279.
- [48]. (a) S. Hauptmann, K. Hirschberg, *J. Prakt. Chem.*, 34, **1966**, 262-271. (b) Patent, Shell, US 3090808, **1957**, *Chem. Abstr.*, 59, 11265f, **1963**. (c) M. Olomucki, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2067-2074. (d) Patent, Basf, DE 1198340, **1965**, *Chem. Abstr.*, 63, 17907e, **1965**. (e) A. Jossang, A. Melhaoui, B. Bodo, *Heterocycles*, 43, 4, **1996**, 755-766.
- [49]. (a) F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.:Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 2, 263-359. (b) J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, Chapman & Hall, London, **1995**, 3rd ed., 64-144.
- [50]. (a) F. Mongin, J.M. Fourquez, S. Rault, V. Levacher, A. Godard, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1359. (b) M.P. Zoltewicz, M.P. Jr. Cruskie, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3487. (c) L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett*, **1998**, 1359. (d) J.Y. Legros, G. Primault, M. Toffano, M.A. Riviere, J.C. Fiaud, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 433.
- [51]. (a) O. Magidson, G. Menschikoff, *Chem. Ber.*, 58, 113, **1925**. (b) Austrian Patent 121 246. (c) German Patents 513 293, 503 920, 473 213, 526 803, 491 681. (d) Swiss Patent 129 173. (e) A.E. Chichibabin, A.W. Kirsanov, *Ber.*, 60, 766, **1927**. (f) United States Patent Office 1 753 170.
- [52]. W.T. Caldwell, F.T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1479, **1944**.
- [53]. A.W. Fraley, D. Chen, K. Johnson, L.W. Mc Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 616-617.
- [54]. S.E. Pearson, S. Nandan, *Synthesis*, **2005**, 15, 2503-2506.

Références Bibliographiques

- [55]. (a) F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.:Pergamon Press: Oxford, **1984**, 198-205. (b) P.J. Brignell, P.E. Jones, A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 117.
- [56]. W.W. Paudler, M.V. Jovanovic, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1064.
- [57]. (a) L. Kompis, W. Mueller, E. Bochni, R. Then, M. Montavon, *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12, 531. (b) D.L. Comins, M.O. Killpack, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 69. (c) P.M. Windscheif, F. Vögtle, *Synthesis*, **1994**, 87.
- [58]. V. Cañibano, J.F. Rodriguez, M. Santos, M.A. Sanz-Tejedor, M.C. Carreño, G. González, J.L. García-Ruano, *Synthesis*, **2001**, 14, 2175-2179.
- [59]. F.S. Yates, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, part. 2a, A.R. Katritzky, C.W. Rees, Eds.:Pergamon Press: Oxford, **1984**, 511-523. (b) V. Koch, L. Wilms, A. Fuss, K. Bauer, H. Bieringer, H. Buerstell, Eur. Patent Application, 227 045, **1987**. (c) *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 175 892.
- [60]. (a) V. Koch, A. Fuss, W. Bonin, W. Knauf, A. Waltersdorfer, Eur. Patent Application, 227 046, **1987**. (b) *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 134 217.
- [61]. (a) H. Gershon, D.D. Clarke, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1994**, 125, 723. (b) H. Gershon, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1995**, 126, 1303. (c) H. Gershon, D.D. Clarke, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **1996**, 126, 331.
- [62]. W. Marckwald, *Chem. Ber.*, 27, **1894**, 1323.
- [63]. F.W. Broeckman, H.J.C. Tendeloo, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, **1962**, 81, 107.
- [64]. K.J. Edgar, S.N. Falling, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5287-5291.
- [65]. D. Burdulene, Z. Stumbryavichyute, Z. Talaikite, G.V. Vladyko, E.I. Boreko, L.V. Korobchenko *Pharm.Chem.J.(Engl.Transl.)*, 30, 11, **1996**, 680 – 682.
- [66]. (a) L. Liu, R. Breslow *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12110-12111. (b) K. Vavrova, A. Hrabalek, P. Dolezal, L. Samalova, K. Palat, J. Zbytovska, T. Holas, J. Klimentova, *Bioorg. Med. Chem.*, 11, **2003**, 5381-5390.
- [67]. (a) S.F. Martin, C. Limberakis, *Tetrahedron Lett.*, 38,15, **1997**, 2617-2620. (b) S.W. Wright, D.L. Hageman, L.D. McClure, *J. Heterocycl. Chem.*, 35, 3, **1998**, 717-724.
- [68]. L.F. Fieser, E.L. Martin, R. L. Shriner, H.C. Struck, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 2, 560, **1943**. Vol. 12, 66, **1932**.
- [69]. (a) L. Skattebol, Y. Stenstrom, C. Syverstern, *J. Agric. Food. Chem.*, **2004**, 52,6944-6949. (b) A.B. Pinkerton, J.M. Vernier, H. Schaffhauser, B.A. Rowe, U.C. Campbell, D.E. Rodriguez, D.S. Lorrain, C.S. Baccei, L.P. Daggett, L.J. Bristow, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 4595 - 4599. (c) A.B. Pinkerton, R.V. Cube, J.H. Hutchinson, B.A. Rowe, H.

Références Bibliographiques

- Schaffhauser, X. Zhao, L.P. Daggett, J.M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5329-5332. (d) A.B. Pinkerton, R.V. Cube, J.H. Hutchinson, J.K. James, M.F. Gardner, H. Schaffhauser, B.A. Rowe, L.P. Daggett, J.M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5867-5872.
- [70]. (a) D.S. Jackson, S.A. Fraser, L.M. Ni, C.M. Kam, U. Winkler, D.A. Johnson, C.J. Froelich, D. Hudig, J.C. Powers, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2289-2301. (b) J. Joossens, P. Van der Veken, A.M. Lambeir, K. Augustyns, A. Haemers, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2411-2413. (c) T.O. Soine, M. R. Buchdahl, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 106, Vol. 32, 18.
- [71]. V. Summa, A. Petrocchi, P. Pace, V.G. Matossa, R. De Francesco, S. Altamura, L. Tomei, U. Koch, P. Neuer, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 14-17.
- [72]. (a) N.D. D'Angelo, J.J. Peterson, S.K. Booker, I. Fellows, C. Dominguez, R. Hungate, P.J. Reider, T.S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 47, 29, **2006**, 5045-5048. (b) I.M. Atkinson, J.D. Chartres, A.M. Groth, L.F. Lindoy, M.P. Lowe, G.V. Meehan, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 19, **2001**, 2801-2806. (c) S. Elshani, H.S. Hwang, C.M. Wai, J.M. Shreeve, R.A. Bartsch, *J. Heterocycl. Chem.*, 40, 3, **2003**, 451-458. (d) J.R. Fuchs, R.L. Funk, *Org. Lett.*, 4, **2005**, 677 - 680.
- [73]. (a) G.C. Hopkins, J.P. Jonak, H.J. Minnemeyer, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 4040. (b) N.M. Chung, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2517.
- [74]. (a) A. Binz, H. Maier-Bode, K. Morisawa, *Angew. Chem.*, 46, **1933**, 349. (b) P. Cava, N.K. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, 23, **1958**, 1287. (c) Patent, CIBA, DE 582319, **1930**, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 19, 1141, 1021006, Patent, CIBA, US 1881236, **1930**. (d) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., US 1778784, **1928**. (e) T.B. Grave, *J. Am. Chem. Soc.*, 46, **1924**, 1460. (f) A.J. Hill, W.J. McGraw, *J. Org. Chem.*, 14, **1949**, 783-785. (g) R.R. Renshaw, R.C. Conn, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, **1937**, 297-299. (h) R. Adams, V.V. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, **1947**, 1803. (i) R.K. Murmann, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 3484. (j) R.J. Iff, K.W. Catchpole, G.J. Durant, C.R. Ganellin, C.A. Harvey, et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 24, **1989**, 249-258.
- [75]. H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57 (6), 1079-1080.
- [76]. X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E. J. J. Grabowskib, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters*, 41, **2000**, 4335-4338.
- [77]. M. A. Peterson, J. Mitchell, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8237.
- [78]. (a) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, G. Schlingloff, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1169. (b) F.C. Alderweireldt, I. Vrijens, E.L. Esmans, L.L. Wotring, L.B. Townsend, J. Balzarini,

Références Bibliographiques

- E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides*, **1989**, 8, 891. (c) J. Wicha, M. Masnyl, *Heterocycles*, **1981**, 16, 521. (d) F.J. Romero-Salguero, J.M. Lehn, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 859.
- [79]. A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234.
- [80]. N.G. Galakatos, D.S. Kemp, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 8, 1302.
- [81]. S.Y. Ablordeppey, J.B. Fischer, H. Law, R.A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, **2002**, 2759-2765.
- [82]. (a) N.S. Sirisoma, C.R. Johnson, *Tet. Lett.*, **1998**, 39, 2059-2062. (b) G.R. Krow, Y. Xiao, K. Cannon, S.A. Swan, A. Nickel, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 22, 4093-4096. (c) N.G. von Keyserlingk, J. Martens, D. Ostendorf, W. Saak, M. Weidenbruch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 70, 6, 706. (d) A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 228-234. (e) S. Cavicchioli, D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1246-1251. (f) A. Bouillon, J.C. Lancelot, V. Callot, P.R. Bouy, S. Rault, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 2885-2890. (g) C. L. Perrin, J.D. Thoburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3140-3145. (h) Teck-Peng Loh, J.R. Zhou, X.R. Li, K.Y. Sim, *Tet. Lett.*, 40, **1999**, 7847-7850. (i) S. Ohkawa, S. Terao, Z.I. Terashita, Y. Shibouta, K. Nishikawa, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 267-276.
- [83]. D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *Tet Lett.*, **2002**, 43, 4285-4287.
- [84]. (a) A. Vaisburg, N. Bernstein, S. Frechette, M. Allan, E. Abou-Khalil, S. Leit, O. Moradei, G. Bouchain, J. Wang, S. Hyung Woo, M. Fournel, P. T. Yan, M. C. Trachy-Bourget, A. Kalita, C. Beaulieu, Z. Li, A. R. MacLeod, J. M. Besterman, D. Delorme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, **2004**, 283-287. (b) B.K. Nabbs, A.D. Abell, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, **1999**, 505-508.
- [85]. (a) A.E. Tschitschibabin, A.W. Kirsanow, *Chem. Ber.*, 60, **1927**, 775. (b) Y. Hama, Y. Nobuhara, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 5, **1988**, 1683-1687. (c) O. Magidson, G. Menschikow, *Chem. Ber.*, 58, **1925**, 116. (d) Patent, Schering-Kahlbaum A. G., DE 491681, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 16, 2638. (e) N.O. Saldabol, O.E. Lando, *Chem.Heterocycl.Compnd.(Engl.Transl.)*, 14, **1978**, 211-215. (f) R.J. Bochis, R.A. Dybas, P. Eskola, P. Kulsa, B.O. Linn, A. Lusi, E.P. Meitzner, J. Milkowski, H. Mrozik, L.E. Olen, L.H. Peterson, R.L. Tolman, A.F. Wagner, F.S. Waksmunski, *J. Med. Chem.*, 21, **1978**, 235. (g) L. Dolci, F. Dolle, H. Valette, F. Vaufrey, C. Fuseau, M. Bottlaender, C. Crouzel, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 3, **1999**, 467 - 480. (h) Patent, Merck, US 4096264, **1978**, *Chem.Abstr.*, 89, 163575.

- [86]. (a) R.G. Shepherd, C.E. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, **1948**, 157,158. (b) Rovinskii, Sterina, *Khim.Tekhnol.*, **1968**, 13-63, *Chem.Abstr.*, 71, 80873r, **1969**.
- [87]. (a) Friedrich, Pohloudek-Fabini, *Pharmazie*, 19, **1964**, 677,678. (b) W.N. Cumper, A. Singleton, *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 649. (c) A.E. Tschitschibabin, L.S. Tjashelowa, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va*, 50, **1920**, 489, *Chem. Zentralbl.*, 94, III, **1923**, 1021. (d) H. Case, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, **1946**, 2574, 2576.
- [88]. (a) Patent, Schering-Kahlbaum A. G., DE 491681, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 16, 2639. (b) C. R ath, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 486, **1931**, 71, 78.
- [89]. (a) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., DE 511451, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, 16, 2639. (b) F.W. Broekman, H.J.C. Tendeloo, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 81, **1962**, 107,109.
- [90]. (a) Smith, Platon, *Chem. Ber.*, 55, **1922**, 3150. (b) T.H. Bevan, T. Malkin, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2667, 2669. (c) A.P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, **1951**, 5557. (d) R.A.Gasanov, M.A. Allakhverdiev, *Russ. J. Appl. Chem.*, 77, 12, **2004**, 2034 - 2035, *Zh. Prikl. Khim. (Leningrad)*, 77, 12, **2004**, 2059 - 2060. (e) M.L. Wolfrom, A. Chaney, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 1319. (f) D.H. Peacock, U.C. Dutta, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1303. (g) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, 21, **1888**, 571, *Chem. Ber.*, 38, **1905**, 2398.
- [91]. (a) J.K. Kochi, D.M. Singleton, L.J. Andrews, *Tetrahedron*, 24, **1968**, 3503-3515. (b) N.G. Lukyanenko, T.I. Kirichenko, S.V. Shcherbakov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 40, 3, **2004**, 343 - 350, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 40, 3, **2004**, 421 - 431. (c) Patent, Delmar Ltd., DE 2258694, 1973, *Chem.Abstr.*, 79, 53319. (d) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, 20, **1887**, 2225, *Chem. Ber.*, 24, **1891**, 3104. (e) G. Assef, J. Kister, J. Metzger., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, <II>, **1979**, 165,168,174. (f) D. Landini, F. Rolla, *Synthesis*, **1976**, 389. (g) G.G. Wubbels, A.M. Halverson, J.D. Oxman, Van H. De Bruyn, *J. Org. Chem.*, 50, 23, **1985**, 4499-4504.
- [92]. (a) C.S. Marvel, A.T. Tweedie, J. Economy, *J. Org. Chem.*, 21, **1956**, 1420. (b) J. Carran, R. Waschbuesch, P. Savignac, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 123, **1997**, 209-218. (c) A. Dornow, K. Bruncken, *Chem. Ber.*, 83, **1950**, 189, 191. (d) A. Dornow, H. Machens, K. Brunoehen, *Chem. Ber.*, 84, **1951**, 147, 149. (e) A.E. Tchitchibabine, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 57, **1938**, 852,854. (f) C.H. Tilford, M.G.Jr Van Campen, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, **1954**, 2431, 2435, 2438, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, **1957**, 6575. (g) B. Koning, J. Buter, R. Hulst, R. Stroetinga, R. M. Kellogg, *Eur. J. Org. Chem.*, 15, **2000**, 2735 - 2744. (h) M.J. Meyers, K.E. Carlson, J.A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem.*

Références Bibliographiques

- Lett.*, 8, 24, **1998**, 3589-3594. (i) Arens et al., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 69, **1950**, 287, 294.
- [93]. (a) Fuerst, Gluch, *CHEMTECH*, 10, **1958**, 145,147. (b) Fuerst, Feustel, *CHEMTECH*, 10, **1958**, 693, 698, 699.
- [94]. F.C. Février, E.D. Smith, D.L. Comins, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 24, 5457-5460.
- [95]. (a) P. Gros, Y. Fort, Caubère. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 20,3071. (b) P. Gros, Y. Fort, Caubère. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 24, 3597. (c) S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 803. (d) P. Gros, S. Choppin, J. Mathieu, Y. Fort, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 234.
- [96]. (a) T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.*, **2001**, 2450. (b) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3539. (c) D.L. Comins, *Synlett.*, **1992**, 615.
- [97]. (a) H. Von Pechmann, *Ann.*, **1891**, 264, 272. (b) J.H., W. Schoen, *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, 532.
- [98]. H. Von Pechmann, W. Welsh, *Ber.*, **1884**, 17, 2391.
- [99]. H. Von. Pechmann, *Ann.*, **1880**, 264, 279.
- [100]. (a) H. Von Pechmann, W. Welsh, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 2394. (b) A. Reissert, *Chem. Ber.*, 28, **1895**, 122. (c) H. Yamanaka, T. Araki, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, **1988**, 2244-2247. (d) V. Bonnet, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, P. Knochel, *Tetrahedron*, 58, 22, **2002**, 4429 – 4438.
- [101]. (a) A. Ling, Y. Hong, J. Gonzalez, V. Gregor, A. Polinsky, A. Kuki, S. Shi, K. Teston, D. Murphy, J. Porter, D. Kiel, et al., *J. Med. Chem.*, 44, 19, **2001**, 3141 – 3149. (b) Okata, Bl. *Textile Res. Inst. Yokohama*, 38, **1956**, 82, 85, *Chem.Abstr.*, **1961**, 14455. (c) W.H. Mills, S.T. Widdows, *J. Chem. Soc.*, 93, **1908**, 1379. (d) H. Meyer, *Monatsh. Chem.*, 22, **1901**, 437. (e) P. Zlatoidsky, T. Maliar, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 34, 12, **1999**, 1023 – 1034.
- [102]. (a) A. Castonguay, H. Van Vunakis, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4332, 4335. (b) L. Rondahl, *Acta Pharm. Suec.*, **1977**, 14, 113,114-115. (c) E. Leete, G.B. Bodem, M.F. Manuel, *Phytochemistry*, 10, **1971**, 2687, 2691. (d) B. Prokopczyk, M. Wu, J.E. Cox, S. Amin, D. Desai, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43, 4, 916-922. (e) L.S. Bleicher, N.D.P. Cosford, A. Herbaut, J. S. McCallum, I.A. McDonald, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4, 1109-1118. (f) E. Spaeth, H. Bretschneider, *Chem. Ber.*, **1928**, 61, 330. (g) X. Wei, S.P. Sumithran, A.G. Deaciuc, H.R. Burton, L.P. Bush, L.P. Dwoskin, P.A. Crooks, *Life Sci.*,

Références Bibliographiques

- 2005**, 78, 5, 495 – 505. (h) P. Gaertner, K. Bica, C. Einzinger, *Monatsh. Chem.*, **2004**, 135, 5, 549 – 556.
- [103]. (a) A. Binz, H. Maier-Bode, K. Morisawa, *Angew. Chem.*, **1933**, 46, 349. (b) G.T. Newbold, F.S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1864.
- [104]. B.D. Dorsey, C. McDonough, S.L. McDaniel, R.B. Levin, C.L. Newton, J.M. Hoffman, P.L. Darke, J.A. Zugay-Murphy, E.A. Emini, W.A. Schleif, D.B. Olsen, M.W. Stahlhut, C.A. Rutkowski, L.C. Kuo, J.H. Lin, I.W. Chen, S.R. Michelson, M.K. Holloway, J.R. Huff, J.P. Vacca, *J. Med. Chem.*, 43, 18, **2000**, 3386 – 3399.
- [105]. (a) G.F. Holland, J.N. Pereira, *J. Med. Chem.*, 10, **1967**, 149-153. (b) C. R ath, F. Schiffmann, A. Binz, C. R ath, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 487, **1931**, 127, 129. (c) P.A. Plattner, W.Keller, A. Boiler, *Helv. Chim. Acta*, 37, **1954**, 1379, 1387. (d) R. Graf, W. Langer, *J. Prakt. Chem.*, 2 150, **1938**, 153, 155. (e) M.J. Reider, R.C. Elderfield, *J. Org. Chem.*, 7, **1942**, 286, 295. (f) S.M. McElvain, M.A. Goese, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, **1943**, 2233, 2235. (g) L Reppel , H.D. Eilhauer, P Kretschmer, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, 298, **1965**, 342,348.
- [106]. (a) R.P. Mariella, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* 210 , Vol. 32, 32. (b) L. Mosti, G. Menozzi, P. Schenone, P. Dorigo, R.M. Gaion, F. Benetollo, G. Bombier, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 24, **1989**, 517-530. (c) J.R. Damewood, P.D. Edwards, S. Feeney, B.C. Gomes, G.B. Steelman, P.A. Tuthill, J.C. Williams, P. Warner, S.A. Woolson, D.J. Wolanin, C.A. Veale, *J. Med. Chem.*, 37, 20, **1994**, 3303-3312. (d) L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 10, **1996**, 1501-1510. (e) B.A. Hussain, A.M. Attia, E.H. Elgemeie, *Nucleosides Nucleotides*, 18, 10, **1999**, 2335 – 2344. (f) S. Hauptmann, J. Weisflog, *J. Prakt. Chem.*, 314, **1972**, 353-364. (g) L.J. Binovi, H.G. Arlt, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 1656. (h) Patent, Rohm and Haas, US 3965107, **1976**, *Chem.Abstr.*, 85, 160072. (i) Pogorzelskaja et al., *J.Org.Chem.USSR (Engl.Transl.)*, 5, **1969**, 1157. (j) W.S. Johnson, E. Woroch, F.J. Mathews, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 570, **1947**.
- [107]. (a) M. Nitta, T. Sakakida, H. Miyabara, H. Yamamoto, S. Naya, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 638-644. (b) M.A. Hassan, E.A. Soliman, A.A. Hamed, *Pol. J. Chem.*, 56, 2, **1982**, 419-423. (c) K. Sasaki, A.S.S. Rouf, S. Kashino, T. Hirota, *Heterocycles*, 41, 6, **1995**, 1307-1318. (d) G.E. Hardtmann, B. Huegi, G. Koletar, S. Kroin, H. Ott, J.W. Perrine, E.I. Takesue, *J. Med. Chem.*, 17, **1974**, 636. (e) Patent, Sandoz, DE 1961326, 1970, *Chem.Abstr.*, 73, 77280.
- [108]. G. Lapuyade, G. Schlewer, C.G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4, **1986**, 663-668.
- [109]. A.E. Tchitchibabine, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 57, **1938**, 852,854.

Références Bibliographiques

- [110]. E. Kolehmainen, B. Osmialowski, M. Nissinen, R. Kauppinen, R. Gawinecki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2185-2191.
- [111]. R. Roussel, M. Oteyza de Guerrero, P. Spegt, J.C. Galin, *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 785.
- [112]. E. Kolehmainen, B. Osmialowski, T.M. Krygowski, R. Kauppinen, M. Nissinen, R. Gawinecki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1259
- [113]. M.I. Kabachnik, T.A. Mastrkova, A.E. Shipov, T.A. Melentyeva, *Tetrahedron*, **1960**, 9, 10.
- [114]. (a) Rubzow, Jachontow, *Zh. Obshch. Khim.*, 25, **1955**, 1820, 1824, engl. Ausg. S. 1773, 1775. (b) T.R. Kasturi, H.R.Y. Jois, L. Mathew, *Synthesis*, 9, **1984**, 743-746. (c) L.L. Lai, P.Y. Lin, J.S. Wang, J.R. Hwu, M.J. Shiao, S.C. Tsay, *J. Chem. Res. Synop.*, 4, **1996**, 194-195. (d) J.R. Stevens, R.N. Beutel, E. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, **1942**, 1093. (e) R.A. Glennon, R.M. Slusher, R.A. Lyon, M. Titeler, J.D. McKenney, *J. Med. Chem.*, 29, 11, **1986**, 2375-2380.
- [115]. E. Kretzschmar, *Pharmazie*, 35, 5/6, **1980**, 253-256.
- [116]. (a) M. Nabil Aboul-Enein, A. El-Azzouny, N.A. Abdallah, Y.A. Maklad, O.A. Saleh, M.Y. Ebeid, *Il. Farmaco*, 53, **1998**, 197-208. (b) S. Yamada, T. Misono, M. Ichikawa, C. Morita, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 8939-8949.
- [117]. A.R. Katritzky, Y. Zhang, S.K. Singh, *Synlett*, **2005**, 11, 1656.
- [118]. A.R. Katritzky, H.Y. He, K. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8210-8213.
- [119]. A.R. Katritzky, N. Shobana, J. Pernak, A.S. Afridi, W.Q. Fan, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 7817.
- [120]. (a) A.R. Katritzky, A. Pastor, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3679-3682. (b) P.A. Zoretic, F. Barcelos, J. Jardim, C. Bhaka, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 810-814.
- [121]. (a) Kato et al., *Nippon Nogeï Kagaku Kaishi*, 27, **1953**, 500, *Chem. Abstr.*, **1955**, 3006. (b) F.W. Winterfeld, K. Holschneider, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*, 273, **1935**, 305, 311. (c) F.W. Winterfeld, K. Holschneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 499, **1932**, 109, 116, 117. (d) K. Hasse, A. Wieland, *Chem. Ber.*, 93, **1960**, 1686-1692. (e) F. Eiden, E. Baumann, H. Lotter, *Liebigs Ann. Chem.*, 2, **1983**, 165-180.
- [122]. (a) H.J. den Hertog, J.M.A. de Bruyn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 70, **1951**, 182, 190. (b) J.N. Collie, *J. Chem. Soc.*, 67, **1895**, 222. (c) G. Illuminati, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, **1949**, 3349. (d) V. Boekelheide, W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, **1954**, 1286, 1289. (e) Patent, Chem. Fabr. v. Heyden, DE 597974, 1933, FTFVA6, Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige, DE, GE, 21, 513. (f) M.P. Cava, B. Weinstein, *J.*

Références Bibliographiques

- Org. Chem.*, 23, **1958**, 1616. (g) C.R. Kolder, H.J. den Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 72, **1953**, 285, 291.
- [123]. (a) A. Albert, J.N. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1294. (b) S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4874, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1253. (c) A. Albert, E. Spinner, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1221. (d) A.R. Katritzky, R.A. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2947. (e) R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, *Chem. And. Ind.*, **1960**, 870.
- [124]. (a) Patent, Schering-Kahlbaum A.G., US 1778784, **1928**. (b) H.L. Bradlow, C.A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.*, 14, **1949**, 509, 513.
- [125]. (a) M. Goldstein, G. Thayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, **1965**, 1925,1927. (b) R. Engel, A.F. de Krassny, A. Bélanger, G. Dionne, *Can. J. Chem.*, 51, **1973**, 3263-3271. (c) H. Javaheripour, D.C. Neckers, *J. Org. Chem.*, 42, **1977**, 1844-1850. (d) H. Von. Pechmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 264, **1891**, 262, 272, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 937. (e) Tau, *Aust. J. Chem.*, 25, **1972**, 1367.
- [126]. (a) P. Rosenmund, M. Casutt, *Tetrahedron Lett.*, 24, 17, **1983**, 1771-1774. (b) Dare,D.L. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 1130-1134. (c) J.I.G. Cadogan, C.D. Murray, J.T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1976**, 583-587. (d) A.K. Bahl, W. Kemp, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2268.
- [127]. (a) A.E. Tschitschibabin, A.W. Kirssanow, *Chem. Ber.*, 57, **1924**, 1164, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va*, 56, **1925**, 159. (b) G. Koenigs, *Chem. Ber.*, 17, **1884**, 589. (c) R.F. Dawson, D.R. Christman, A. D'Adamo, M.L. Solt, A.P. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, **1960**, 2628,2632. (d) V. Boekelheide, W.L. Lehn, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 428. (e) B.M. Bain, J.E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 5216. (f) D. Hughes, *Biochem. J.*, 60, **1955**, 303, 306.
- [128]. R. Dummel, H. Mosher, *J. Org. Chem.*, 24, **1959**, 1007.
- [129]. (a) F.G. Mann, J.A. Reid, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2057, 2060. (b) Patent, Olin Mathieson Chem. Corp., US 2713049, **1953**.
- [130]. M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *J. Org. Chem.*, 68, 24, **2003**, 9517 – 9520.
- [131]. (a) H. Wojtowicz, K. Kloc, I. Maliszewska, J. Mlochowski, M. Pietka, E. Piasecki, *Farmaco*, 59, 11, **2004**, 863 - 868. (b) J. Ohwada, M. Tsukazaki, T. Hayase, N. Oikawa, Y. Isshiki, H. Fukuda, E. Mizuguchi, M. Sakaitani, Y. Shiratori, T. Yamazaki, S. Ichihara., I. Umeda, N. Shimma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2, **2003**, 191 – 196.
- [132]. Patent, Rohm and Haas, US 3965107, **1976**, *Chem.Abstr.*, 85, 160072.
- [133]. S. Boatman, T.M. Harris, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.*, 30, **1965**, 3593,3596.

Références Bibliographiques

- [134]. (a) A. Lespagnol, E. Cuingnet, H. Beerens, *Bull. Soc. Pharm.*, Lille, **1955**, 60. (b) D.W. Cameron, K.R. Deutscher, G.I. Feutrill, D.E. Hunt, *Aust. J. Chem.*, 35, 7, **1982**, 1451-1468. (c) Patent, Sandoz, DE 1961326, **1970**, *Chem.Abstr.*, EN, 73, 77280.
- [135]. H. Schmitz, W. Schunack, *Arch.Pharm.(Weinheim Ger.)*, 308, **1975**, 359,363.
- [136]. (a) M. Mišić-Vuković, D.M. Dimitrijević, M.D. Muškatirović, M. Radojković-Veličković, Ž.D. Tadić, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1978**, 34. (b) Kabatschnik, Kaznel'son, *Chem. Ber.*, 68, **1935**, 399, 402. (c) W. Herz, D.R.K. Murty, *J. Org. Chem.*, 26, **1961**, 122. (d) S. Okuda, M.M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, **1959**, 740, 742. (e) R.J. Moser, E.V. Brown, *J. Org. Chem.*, 37, **1972**, 3938.
- [137]. (a) Patent, Bayer AG, US 2943017, **1960**, *Chem.Abstr.*, EN, 54, 24806s, **1960**. (b) Patent, Bayer AG, DE 1046937, **1958**, *Chem.Abstr.*, EN, 55, 890h.
- [138]. T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 433-435, 728-731.
- [139]. G. Tarrago, C. Marzin, A. Tep, I. Zidane, *Tetrahedron*, 44, 1, **1988**, 91-100.
- [140]. (a) J.C. Rodriguez-Dominguez, A. Balbuzano-Deus, M.A. Lopez-Lopez, G. Kirsch, *J. Heterocyclic Chem.*, 44, 273, **2007**. (b) Y.J. Chen, H.H. Chen, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5609-5612. (c) D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3799-3802. (d) C. Wolf, S. Liu, X. Mei, A.T. August, M.D. Casimir, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3270-3273. (e) C.G. Bates, R.K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2803-2806.
- [141]. N. Willand, J. Joossens, J.C. Gesquière, A.L. Tartar, M. Evans, M.B. Roe, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 5741-5746.
- [142]. T. Sakamoto, S. Nishimura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis*, 6, **1988**, 485-486.
- [143]. J. Berluenga, J.M. Montserrat, J. Florez, *Tetrahedron Letters*, 33, 41, **1992**, 6183-6186.

Résumé

La synthèse de dérivés de 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) que nous décrivons se divise en deux parties. La première consiste en la synthèse de dérivés de NNK portant une chaîne alkyl ω -fonctionnalisée sur la fonction nitrosamine. Pour cela, nous avons synthétisé la 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine **4**, intermédiaire clef dans notre synthèse, et qui nous offre de nombreuses possibilités quant à la fonctionnalisation de l'amine terminale. La seconde partie consiste à fonctionnaliser le cycle pyridinique de la NNK. Nous avons imaginé différentes méthodes de synthèse, utilisant des pyridines 2,5-disubstituées mono ou dihalogénées ainsi que des dérivés du type 6-chloronicotinate. Seule cette dernière méthode nous a permis d'obtenir la 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-méthyl-2-oxohydrazino)-1-butanone **68**. Le chlore présent sur le cycle pourra être utilisé par la suite pour diverses fonctionnalisations, telles que l'insertion d'une chaîne aliphatique ω -fonctionnalisée.

Summary

In this work we report the synthesis of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone derivatives (abbreviated NNK), which was divided in two parts. The first one was about the synthesis of NNK derivatives linked with an ω -functionalized aliphatic chain on the nitrosamine function. The key intermediate in this synthesis was the 3-[2-(3-pyridinyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propylamine **4**. The primary aliphatic amine was monoalkylated to introduce various ω -functionalized chains. The second one used functionalization of the pyridine ring. We studied 2 ways, one using 2,5-disubstituted mono or dihalogenated pyridines which didn't afford the expected 1-(6-chloro-3-pyridinyl)-4-(1-methyl-2-oxohydrazino)-1-butanone **68**. The other way using ethyl 6-chloronicotinate derivatives was a good alternative to synthesize target the molecule **68**. The chlorine atom present on the molecule may be used to introduce an aliphatic ω -functionalized chain.