
Revue de la littérature

La structure de chacun des composés étudiés dans ce chapitre est la même, à savoir un cycle non-aromatique à 5 atomes incluant un azote, accolé à un cycle aromatique à 6 atomes comprenant un ou deux azote(s). Par conséquent nous avons choisi de présenter les principales voies de synthèse de façon identique pour chacun des composés. Nous détaillerons donc d'abord les réactions d'interconversion à partir de cycles hétéro-aromatiques préformés, puis les réactions impliquant la formation du cycle à 5 chaînons correspondant et enfin celles impliquant la formation du cycle à 6 chaînons correspondant.

1. Méthodes de synthèse d'azaindoles

Les noyaux indoles et indolines sont présents dans un grand nombre de produits naturels comme les alcaloïdes issus de plantes ou d'organismes marins. Comparativement, les noyaux azaindoles et azaindoles sont beaucoup plus rares, et à notre connaissance, aucun noyau de type 4-aza, 5-aza ou 6-aza n'a encore été recensé dans la nature.

a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les azaindoles sont l'équivalent réduit des azaindoles et elles peuvent être obtenues par interconversion *via* une simple réaction de réduction d'azaindoles (voir d'azaoxindoles). De par le nombre de méthodes permettant de synthétiser des azaindoles, cette approche semble particulièrement attrayante. Dans la pratique cependant, les exemples de telles réductions sont relativement limités pour les 7-azaindoles et quasi-inexistants pour les 5-azaindoles.

On peut malgré tout citer l'exemple suivant tiré des travaux de Grifantini *et al.*²¹⁰ (*cf.* schéma V-2) lors de leur approche de nouveaux agents anti-tumoraux proches de l'adénosine : l'hydrogénation catalytique de **MG1** à partir de nickel de Raney et d'une pression modérée de dihydrogène permet de réduire une fonction nitro aromatique, mais pas un noyau azaindole. Pour obtenir l'azaindole **MG3**, il est nécessaire d'utiliser des conditions plus dures, avec du palladium sur charbon et une pression de dihydrogène plus élevée.

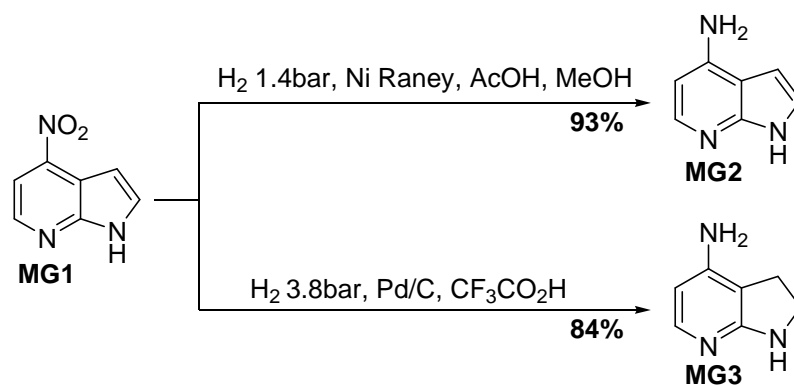


Schéma V-2 : Synthèse d'azaindoline par réduction d'azaindoles²¹⁰

b. Formation du cycle dihydropyrrolidine

Un certain nombre d'approches existe pour la synthèse d'un cycle pyrrole accolé à une pyridine²¹¹. Malheureusement les méthodes sont moins nombreuses lorsqu'il s'agit d'un cycle pyrrolidine. Trois solutions principales existent : soit par substitution nucléophile, soit par métallation *ortho*-dirigée ou bien par chimie radicalaire.

Par substitution nucléophile

Yakhontov *et al.*²¹² ont proposé une approche simple se fondant sur une double substitution nucléophile – aromatique et aliphatique – de composés **LY1**, pour à la fois introduire l'azote sur le noyau pyridine et pour former le noyau pyrrolidine, conduisant ainsi à l'azaindoline **LY2** (cf. schéma V-3). Cependant les conditions réactionnelles particulièrement dures, ammoniac dans l'éthanol chauffé à 200°C, ainsi que la difficulté d'accès aux précurseurs **LY1** n'ont pas favorisé le développement ultérieur de cette approche.

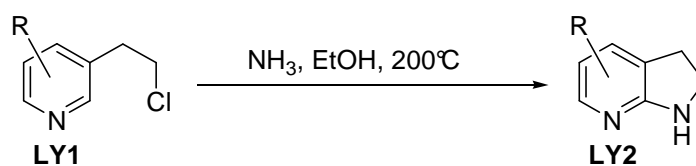


Schéma V-3 : Synthèse de 7-azaindoles par double substitution nucléophile²¹²

Par métallation *ortho*-dirigée

Les travaux menés par Turner *et al.*²¹³ ont montré que l'utilisation d'un groupement protecteur pivaloyle sur des aminopyridines permettait de réaliser une métallation *ortho*-dirigée par du lithium et ainsi d'accéder à des azaoxindoles *via* la carbonylation du dianion formé. Cette méthode a par la suite été étendue par Spivey *et al.*²¹⁴ aux aminopyridines protégées par un groupement *tert*-butyl carbonate, permettant la synthèse d'azaindoles *via* l'utilisation d'oxyde d'éthylène (cf. schéma V-4). L'azaindoline **AS3** est ainsi obtenue à partir de l'aminopyridine **AS1** en deux étapes avec un rendement de 71%.

Cette méthodologie a par la suite été appliquée avec succès par Devillers *et al.*²¹⁵ à la synthèse d'un précurseur **ID3** d'un analogue azoté de l'inhibiteur de phosphodiesterases **ID4** (cf. schéma V-4).

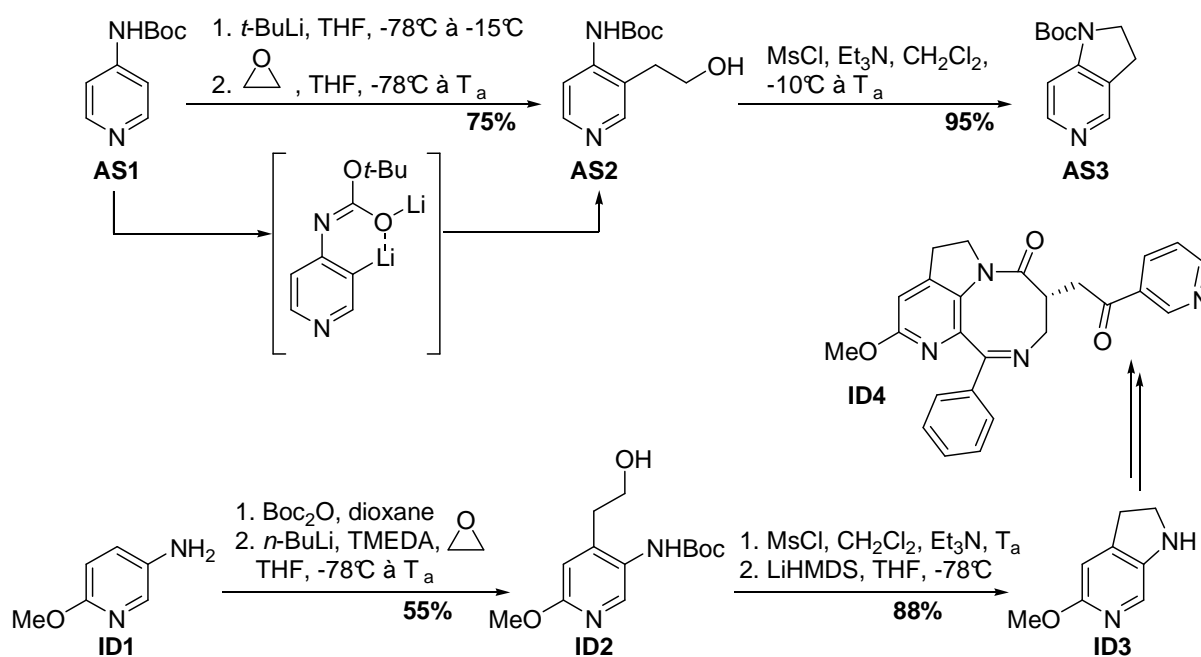


Schéma V-4: Synthèse de 5- et 6-azaindolines par ortho-méallation dirigée^{214,215}

Cette approche a par la suite été utilisée dans les laboratoires Merck par Davies *et al.*²¹⁶ pour la préparation cette fois de 7-azaindolines **AD2** à partir de 2-aminopyridines protégées **AD1**, ce qui illustre la généralité de cette méthode (cf. schéma V-5).

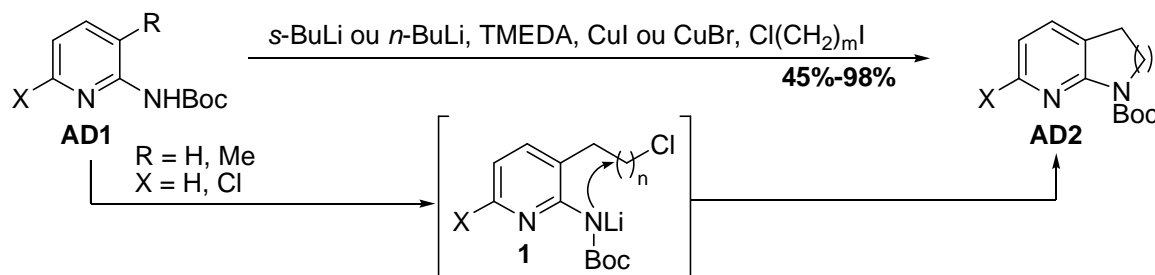


Schéma V-5: Synthèse de 7-azaindolines par ortho-méallation dirigée²¹⁶

Par chimie radicalaire

La chimie radicalaire est particulièrement efficace pour la formation de cycle à 5 chaînons, et elle s'est révélée très adaptée pour la formation d'azaindolines à partir de pyridines. Ainsi une voie possible a été proposée par Alvarez-Builla *et al.*²¹⁷ et s'appuie sur une étape clé de cyclisation radicalaire au départ de l'aminopyridine **JAB1**, comportant une oléfine comme accepteur radicalaire et un brome aromatique en position 3, permettant de générer le radical en utilisant du *tris*(triméthylsilyl)silane et de l'AIBN. Cependant cette approche est relativement limitée dans la mesure où elle ne permet de former le produit voulu **JAB2**, résultant d'une cyclisation 5-*exo*,

qu'en mélange avec deux autres produits de cyclisation selon un ratio 3:1:3. Ces deux sous-produits **JAB3** et **JAB4** sont issus d'une cyclisation 6-*endo* pour le premier et pour le second d'un transfert-1,5 d'hydrogène formant un radical acétyle, suivi d'une cyclisation 5-*exo* sur l'alcène (cf. schéma V-6).

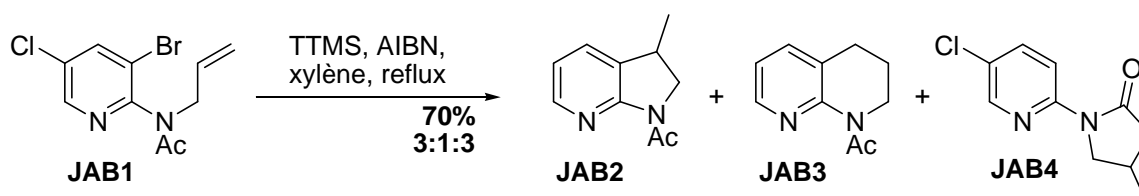


Schéma V-6 : Synthèse d'azaindoline par cyclisation radicalaire d'un radical aryle sur une oléfine²¹⁷

Une autre approche développée par Johnston *et al.*²¹⁸ (cf. schéma V-7) consiste à former cette fois non pas la liaison carbone C³ – carbone aromatique C^{3a}, mais la liaison carbone aromatique C^{7a} – azote N¹. Cette approche originale s'appuie sur la création d'un radical aryle généré à l'aide d'hydruure de tributylétain à partir de la bromopyridine **JJ1**, suivie de l'addition intramoléculaire sélective sur l'atome d'azote de la double liaison d'une imine. L'azaindoline **JJ2** est ainsi obtenue avec un rendement de 50%. Cette méthode a pu être étendue à la synthèse de dérivés d'acides aminés énantio-purs de type **JJ5** incluant un noyau 7-azaindoline²¹⁹.

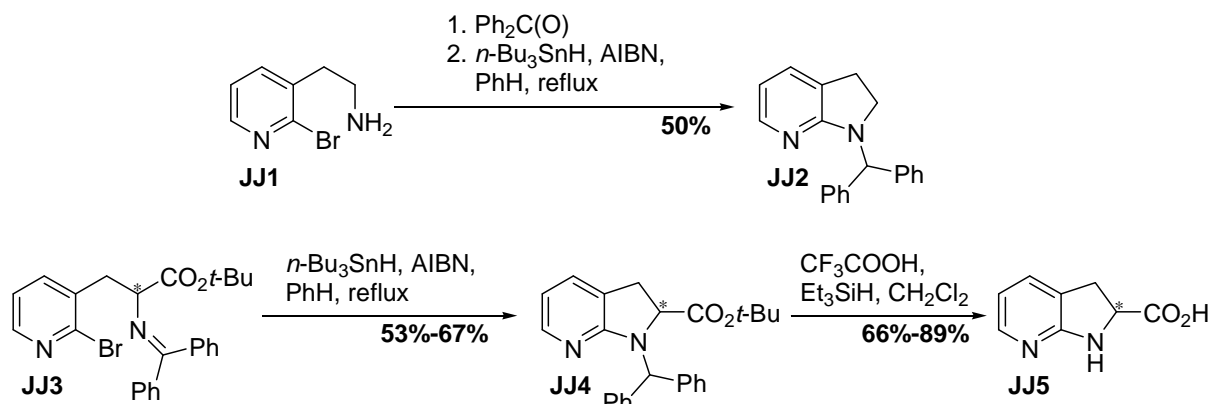


Schéma V-7 : Synthèse d'azaindolines par cyclisation radicalaire d'un radical aryle sur une imine^{218,219}

Les deux méthodes précédentes s'appuient sur une synthèse à une étape, où le radical est directement généré sur le substrat avant d'être engagé dans la cyclisation. Mais il est possible de procéder *via* une séquence en deux temps, de type addition radicalaire / cyclisation radicalaire. Ainsi l'utilisation de l'alkoxyamine de Tordo par Ciufolini *et al.*²²⁰ permet de générer par fragmentation à haute température (120°C) des radicaux *tert*-butyles qui peuvent s'additionner intermoléculairement sur l'oléfine **MC1**. L'intermédiaire radicalaire obtenu **2** cyclise préférentiellement en position 2 de la pyridine pour conduire à la 4-azaindoline **MC2** avec un rendement modéré de 30% (cf. schéma V-8).

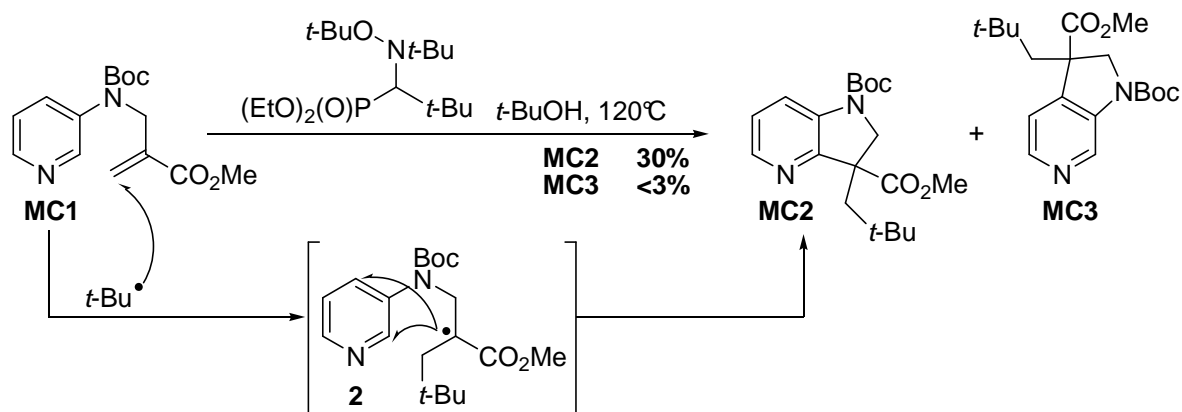


Schéma V-8 : Synthèse de 4-azaindolines via l'utilisation de l'alkoxyamine de Tordo²²⁰

Les séquences d'addition / cyclisation radicalaire ont été l'objet de nombreuses études au laboratoire, en particulier pour l'obtention d'azaindolines, comme en témoigne l'exemple suivant qui est une variante de la réaction de Leuckart²²¹ (réaction qui permet la synthèse de thiophénols à partir de sels de diazonium). Le traitement de l'aminopyridine **LT1** par du nitrite de sodium en milieu acide aqueux puis par du sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium permet l'obtention d'un xanthate de *S*-aryldiazo **3**, qui se décompose spontanément en un radical aryle **5**, qui s'additionne intramoléculairement sur l'oléfine présente pour conduire, après propagation de la chaîne, à la 7-azaindoline **LT2**^{222,223} (cf. schéma V-9).

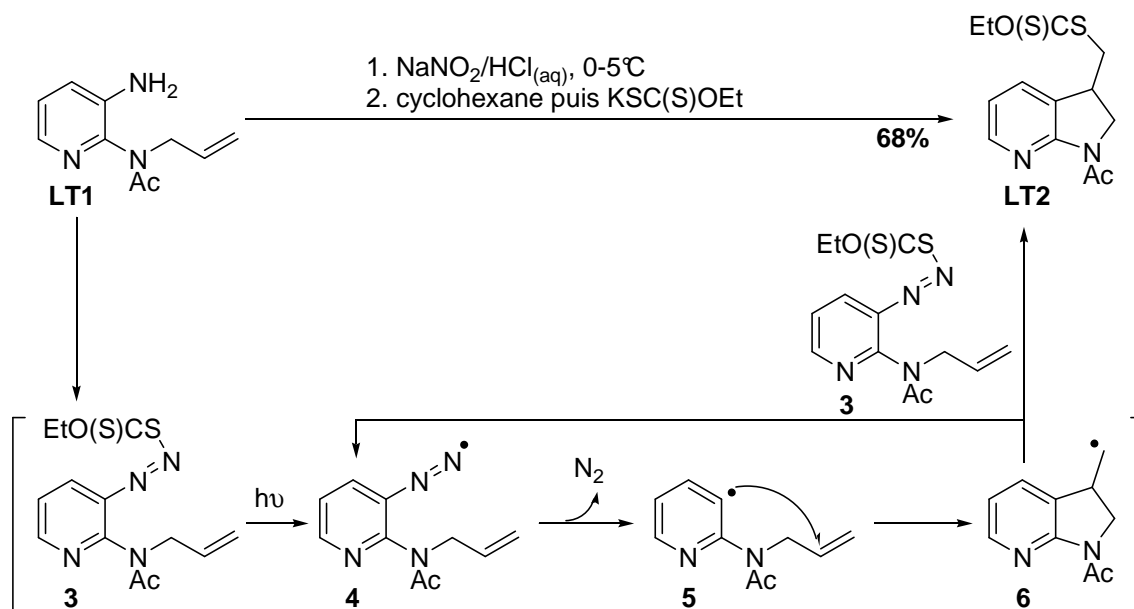


Schéma V-9 : Variante de la réaction de Leuckart. Application à la synthèse de 7-azaindoline^{222,223}

Il est important de noter que la liaison azote-soufre de l'intermédiaire *S*-aryldiazo est très sensible, et qu'une simple irradiation lumineuse à température ambiante permet d'initier la séquence radicalaire. Afin de limiter les risques d'explosion de ce type de composés, la réaction est donc effectuée en milieu biphasique eau/cyclohexane tout en ajoutant le sel de xanthate par petites

quantités, ce qui permet de limiter la formation et l'accumulation du diazoxanthate **3** dans la phase organique.

Il existe d'autres xanthates que les *S*-aryldiazo permettant d'accéder efficacement aux azaindolines, mais leur étude précise fera l'objet du chapitre VI suivant.

c. Formation du cycle pyridine

Par réaction de Diels-Alder

Les premiers exemples de synthèse d'azaindolines par cycloaddition de Diels-Alder sur des triazines remontent aux années 1980 avec les travaux de Mörhle *et al.*²²⁴. Taylor *et al.*²²⁵⁻²²⁷ ont par la suite étendu cette méthodologie aux 1,2,4-triazines de type **ET1** comportant une chaîne avec une fonction alcyne (*cf.* schéma V-10). De leur côté Van der plas *et al.*²²⁸ ont étendu la méthode à des pyrimidines de type **HVP1** comportant elles aussi une chaîne incluant une fonction alcyne.

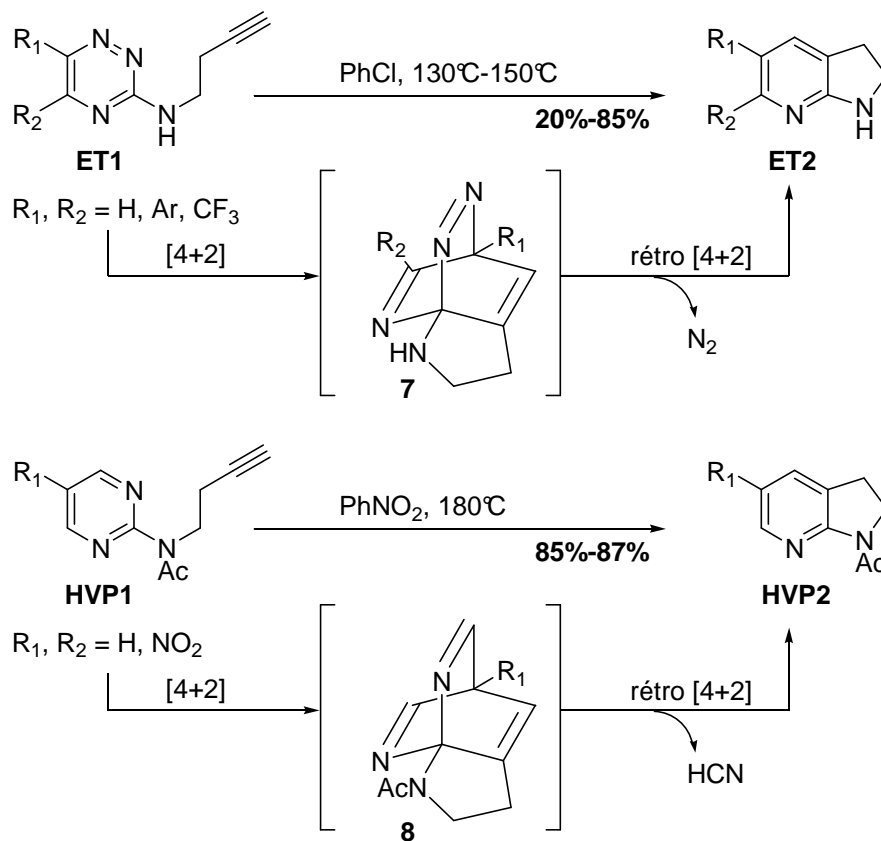


Schéma V-10 : Synthèse d'azaindolines par cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder^{225-227,228}

Dans les deux cas, le mécanisme procède par une cycloaddition $[4+2]$, suivie d'une rétro- $[4+2]$ avec élimination soit de diazote, soit de cyanure d'hydrogène. Au final les 7-azaindolines **ET2** et **HVP2** sont obtenues avec des rendements pouvant monter jusqu'à 87%. Cependant les

conditions de réaction sont relativement dures, avec une température variant entre 130°C et 180°C, ce qui limite le potentiel d'application à des substrats fragiles.

Plus récemment Zhu *et al.*²²⁹ ont enrichi cette approche en la combinant avec une réaction multicomposants à base d'amine, d'aldéhyde et d'isocynoacétamide **JZ1** qui, suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder, permet un accès aux 6-azaindolines **JZ2** (cf. schéma V-11). La réaction entre l'amine et l'aldéhyde permet la formation d'un intermédiaire iminium **9** qui réagit avec l'isocyanure **JZ1** pour former un nitrolium **10**. Celui-ci subit alors une cyclisation conduisant après isomérisation à un oxazole **11**, qui va lui-même subir une Diels-Alder intramoléculaire avec l'alcène présent dans l'isocynoacétamide de départ pour donner **12**. Cet intermédiaire, après la perte d'une molécule d'eau, conduit à la 6-azaindoline **JZ2**. Le rendement global, compris entre 33% et 67%, est plutôt modéré, mais cette réaction permet d'accéder en une seule étape à des azaindolines richement fonctionnalisées. Cependant la principale limitation de cette approche réside dans la nécessité de préparer les isocyanures **JZ1**.

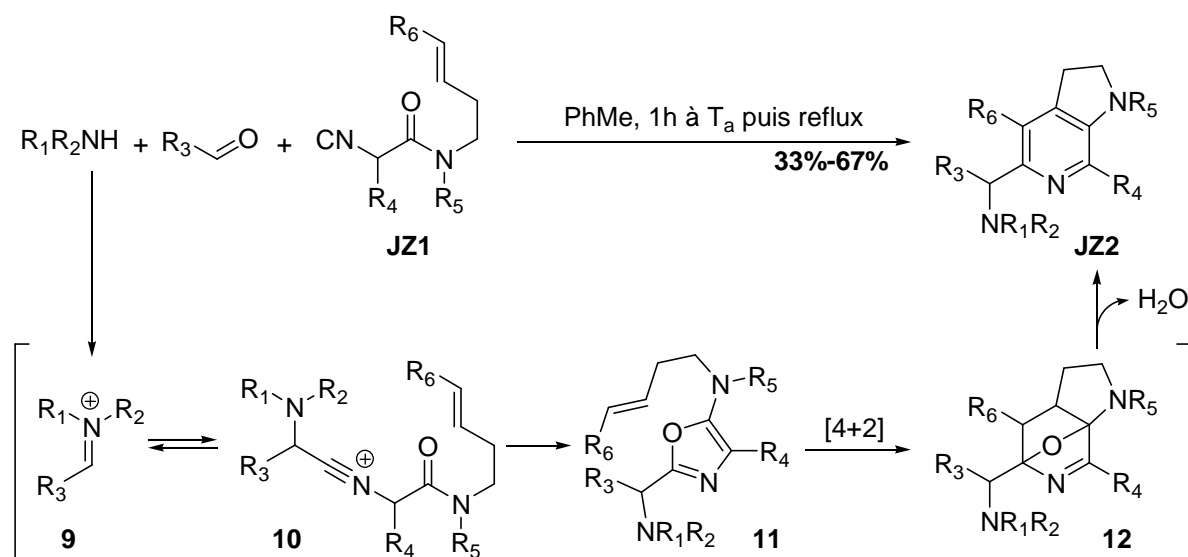


Schéma V-11: Synthèse de 6-azaindolines via une réaction multicomposants fondée sur une réaction finale de Diels-Alder²²⁹

2. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidines

a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les dihydropyrrolopyrimidines peuvent évidemment être obtenues par simple interconversion avec des pyrrolopyrimidines par hydrogénation catalytique. Ainsi, dans une approche de nouveaux inhibiteurs FAK^a menée chez Novartis par He *et al.*²³¹, la dihydropyrrolopyrimidine

^a « Focal Adhesion Kinase » Kinases découvertes en 1992, ces protéines jouent un rôle majeur dans les interactions entre une cellule et la matrice extracellulaire, l'adhésion entre deux cellules, les mécanismes de

YH2 a été obtenue avec un rendement de 91% à partir de la pyrrolopyrimidine **YH1** par une simple hydrogénation catalytique à base de palladium sur charbon (*cf.* schéma V-12).

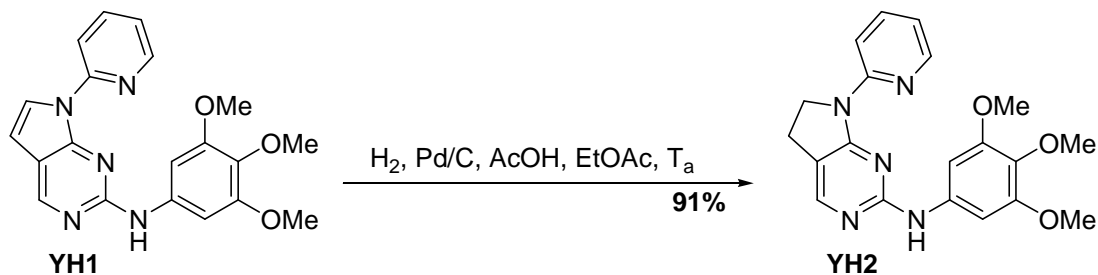


Schéma V-12 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidine par hydrogénation catalytique²³¹

b. Formation du cycle dihydropyrrolidine

Par substitution nucléophile

La formation du cycle dihydropyrrolidine à partir d'un noyau pyrimidine préformé peut se faire via la formation de la liaison azote – carbone C² par une simple réaction de substitution nucléophile. Cela nécessite que le noyau pyrimidine soit substitué par un azote en position 4 et possède une chaîne correctement fonctionnalisée en position 5 (*cf.* schéma V-13). Cette fonctionnalisation peut être soit un halogène comme dans le cas des travaux de Gangjee *et al.*²³² avec **AG1**, soit un alcool comme dans le cas des travaux de He *et al.*²³¹ avec **YH3**. À noter que dans l'exemple de Gangjee *et al.*²³², l'introduction sur **AG1** de l'azote en position 4 par substitution nucléophile aromatique et la cyclisation se font sous forme d'une réaction « one-pot ».

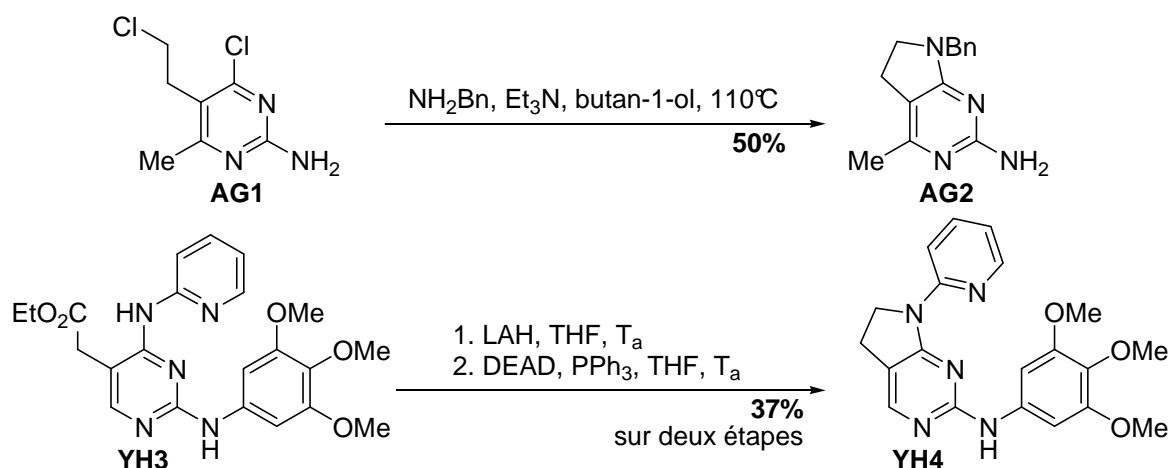


Schéma V-13 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidine par formation de la liaison azote – carbone C²

différenciation, de survie cellulaire et la migration cellulaire. Il a été montré dans le cancer du sein qu'une inhibition des protéines FAK diminuait les risques de métastase²³⁰.

Il est aussi possible de réaliser une séquence de substitution nucléophile / amination réductrice d'un aldéhyde, comme le montre la synthèse de l'intermédiaire **JK2** issue des travaux d'approche de nouveaux inhibiteurs de phosphodiesterase PDE7 par Kempson *et al.*²³³ (cf. schéma V-14).

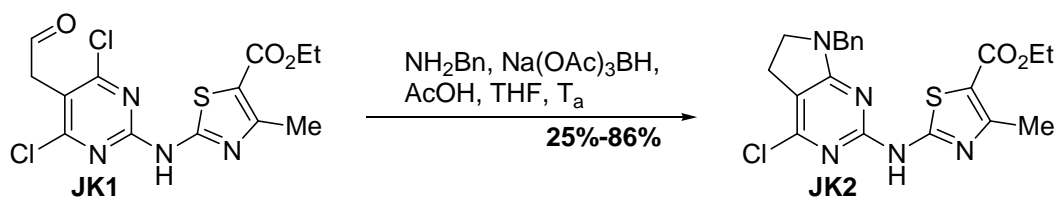


Schéma V-14 : Synthèse d'une dihydropyrrolopyrimidine par substitution nucléophile / amination réductrice²³³

Par couplage au palladium

La formation du cycle dihydropyrrolidine peut aussi se faire *via* la création de la liaison carbone C³ – carbone aromatique C^{3a} par couplage au palladium. La dihydropyrrolopyrimidine **AW2** comportant une double liaison *exo* en position 3 a ainsi été obtenue par Ward *et al.*²³⁴ avec un bon rendement de 70%.

Dans le cas où il n'y a pas deux groupes méthyles en *alpha* de la double liaison dans le produit de départ, El Kaim *et al.*²³⁵ ont montré qu'il n'était pas possible d'obtenir uniquement la dihydropyrrolopyrimidine. Ainsi le couplage à partir de **LEK1** a donné un mélange de dihydropyrrolopyrimidine **LEK2** et de pyrrolopyrimidine **LEK3** (1:1 à 1:3). Il est alors nécessaire de réaliser une isomérisation pour convertir l'intégralité du mélange en pyrrolopyrimidine **LEK3**.

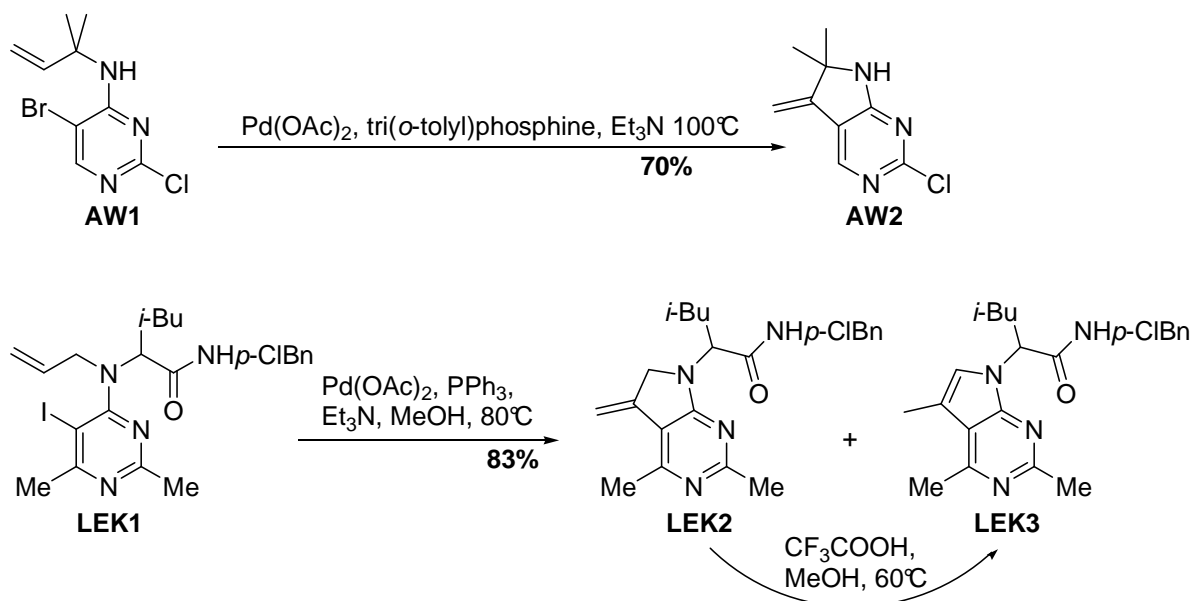


Schéma V-15 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidines et de pyrrolopyrimidines par couplage de Heck^{234,235}

c. Formation du cycle pyrimidine

La plupart des méthodes présentées ci-après sont des extensions de méthodes de synthèse de simples pyrimidines, qui se sont avérées applicables à des substrats plus riches, permettant ainsi d'accéder aux dihydropyrrolopyrimidines. Pour une revue plus complète sur les méthodes de synthèse de pyrimidines, consulter la revue de Mogahssi et Hill²³⁶.

Par condensation avec une amidine ou une guanidine

La synthèse la plus classique s'appuie sur la réaction de Pinner²³⁷⁻²⁴⁰ – qui permet de former une amidine à partir d'un nitrile – et permet la condensation d'un motif 1,3-dicarbonyle avec le fragment N-C=N d'une amidine ou de la guanidine.

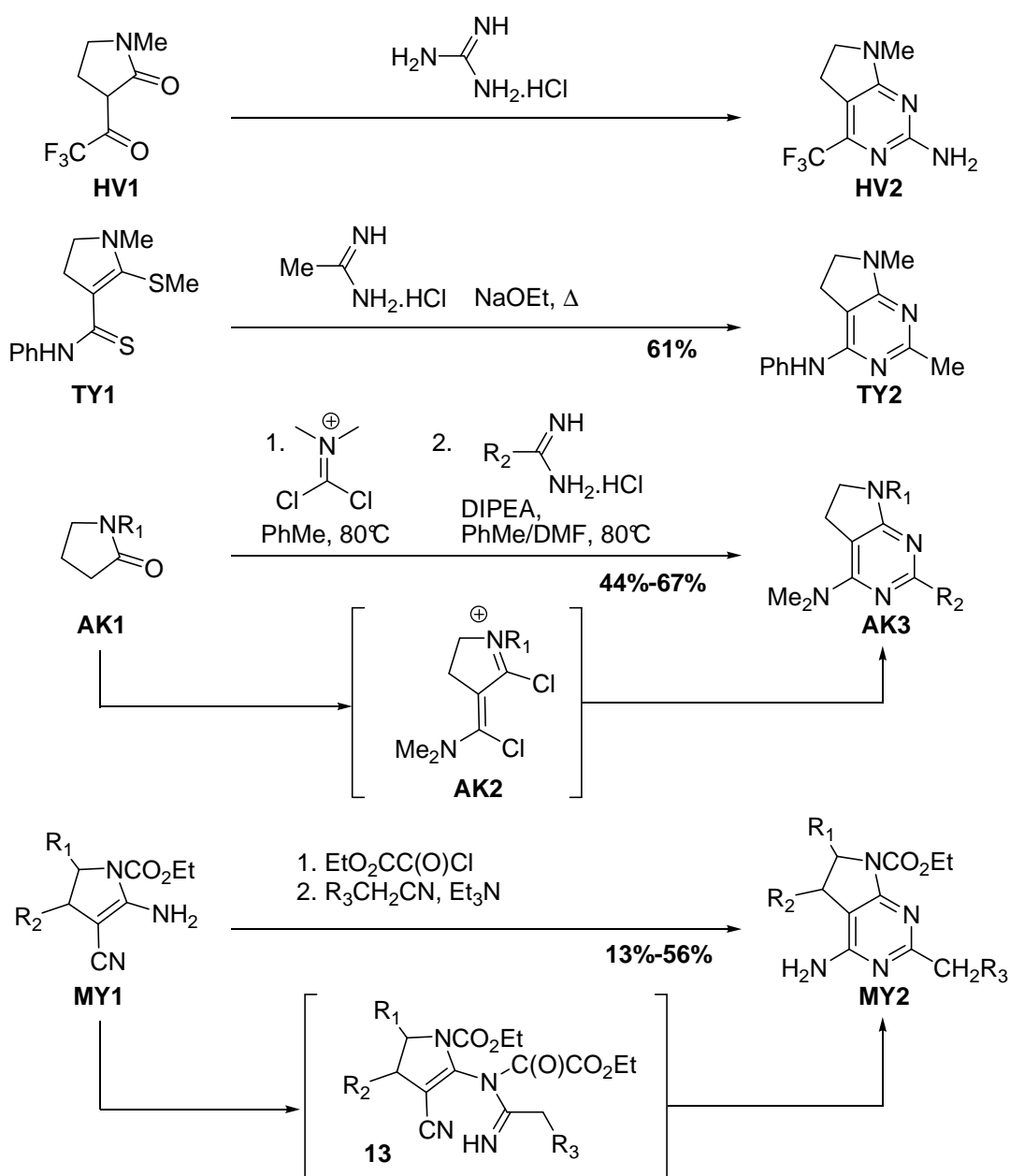


Schéma V-16 : Synthèses de dihydropyrrolopyrimidines par condensation en milieu basique^{241,242,243,244,245}

Une illustration est donnée par les travaux de Viehe *et al.*²⁴¹ lors de la préparation de la dihydropyrrolopyrimidine **HV2** fonctionnalisée par un groupe trifluorométhyle (*cf.* schéma V-16). Cette approche peut être étendue à d'autres motifs accepteurs que le 1,3-dicarbonyle. On peut ainsi citer comme exemples récents la condensation en milieu basique entre une amidine et un accepteur soufré par Yamazaki *et al.*^{242,243} pour donner **TY2**, entre une amidine et un accepteur chloré préparé à partir du sel de Viehe par Kiselyov²⁴⁴ pour donner **AK3**, ou bien entre un cyanométhylène et un oxamate par Yamazaki *et al.*²⁴⁵ pour donner **MY2**.

Par réaction de Diels-Alder

Comme vu précédemment pour les azaindolines, une autre approche consiste à réaliser la succession d'une Diels-Alder et d'une rétro-Diels-Alder à partir de triazines. Ainsi les travaux de Boger et Kochanny²⁴⁶ à partir de diverses triazines, comme la triazine **DB1** trisubstituée par des esters, permettent d'accéder à de nombreuses pyrimidines avec de larges possibilités de fonctionnalisation. De plus, en utilisant une amidine cyclique, il est possible d'obtenir des dihydropyrrolopyrimidines **DB2** (*cf.* schéma v-17).

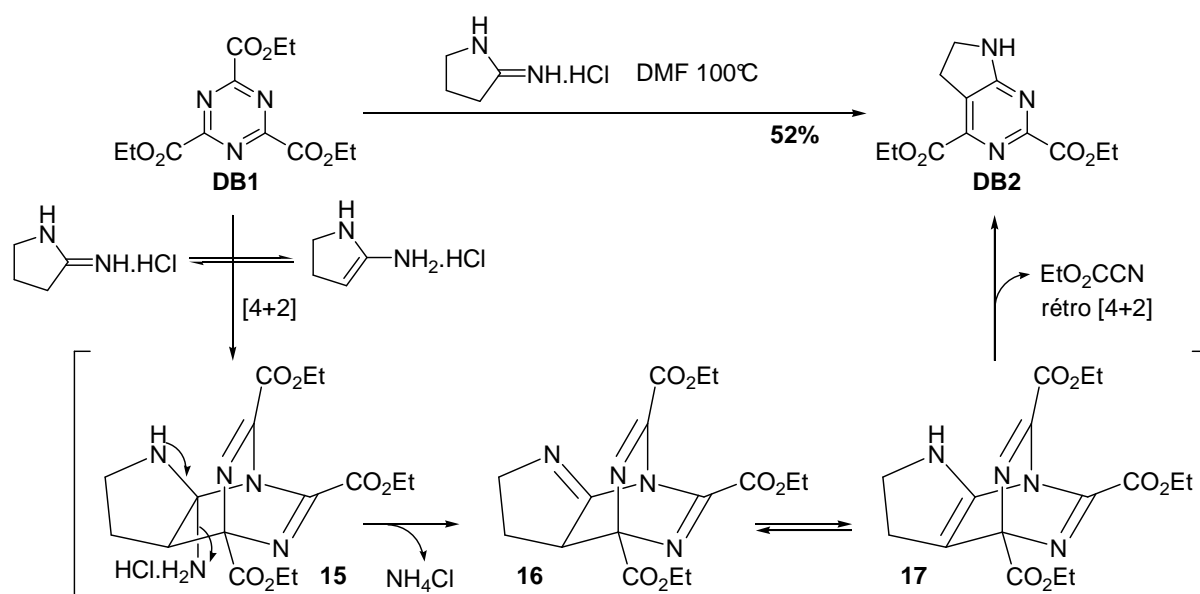


Schéma V-17: Synthèse de dihydropyrrolopyrimidines via une séquence Diels-Alder / rétro Diels-Alder²⁴⁶

3. Méthodes de synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones

a. Interconversion avec un cycle hétéro-aromatique préformé

Les dihydropyrrolopyrimidinones peuvent évidemment être obtenues par simple interconversion avec des pyrrolopyrimidines, *via* une réaction d'oxydation, comme dans l'exemple ci-dessous tiré des travaux de Sun *et al.*²⁴⁷ dans leur approche d'une nouvelle classe d'inhibiteur EGF-R et d'inhibiteurs de la tyrosine kinase Her2(p185^{erbB}) (*cf.* schéma V-18).

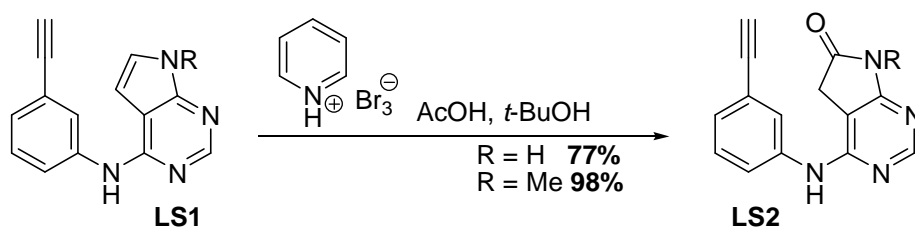


Schéma V-18 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones par oxydation d'une pyrrolopyrimidine²⁴⁷

b. Formation du cycle dihydropyrrolone

Par lactamisation

L'approche la plus simple pour former le cycle dihydropyrrolone est de réaliser une réaction de lactamisation, à partir d'un substrat comportant une partie amine et un équivalent d'acide carboxylique, comme l'illustre la synthèse de la *N*-méthylthiamine **PN2** issue des travaux de Nesbitt et Sykes²⁴⁸ (cf. schéma V-19). Il est également possible de réaliser deux étapes en « one-pot », i.e. d'introduire la fonction amine et de former le cycle, comme dans la synthèse du composé **YK2** par Koyama *et al*²⁴⁹.

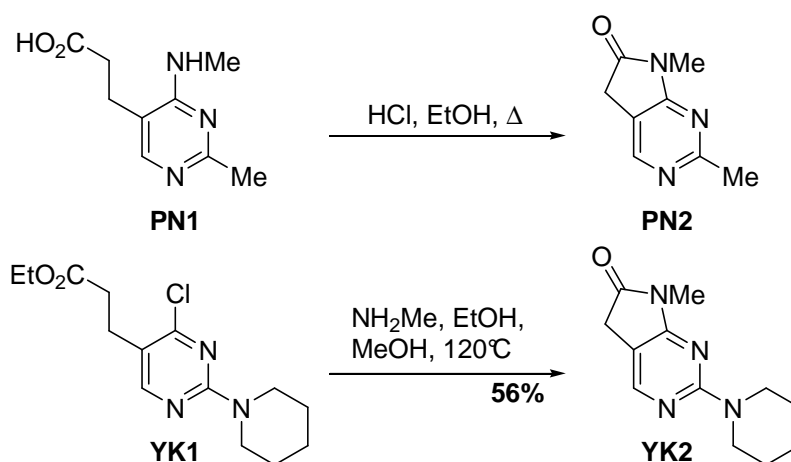


Schéma V-19 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones par lactamisation^{248,249}

c. Formation du cycle pyrimidine

Par condensation avec une amidine ou une guanidine

Tout comme pour la synthèse des dihydropyrrolopyrimidines (cf. paragraphe 2c), l'approche la plus classique s'appuie sur la condensation d'un motif accepteur avec un fragment N-C=N, comme le montrent les travaux de Nomura *et al*.²⁵⁰ avec la synthèse du composé **HN2** (cf. schéma V-20). Il est intéressant de noter dans cet exemple qu'il y a formation en « one-pot » du cycle pyrimidine puis du deuxième cycle par lactamisation.

Le sens de la condensation peut aussi être « inversé » : l'introduction du carbone C² de la pyrimidine ne se fait pas *via* une guanidine, i.e. l'espèce nucléophile, mais en utilisant un motif

accepteur à un seul carbone, i.e. le formamide, sur lequel on fait réagir un cyanométhylène, par exemple **MEG1** comme dans les travaux de El-Gaby²⁵¹.

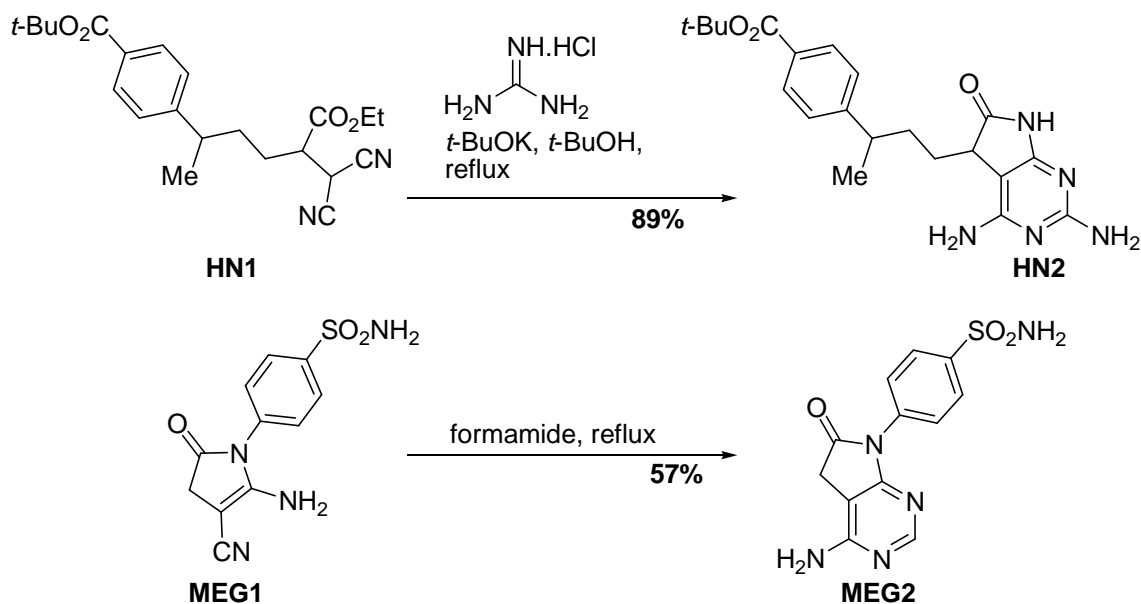


Schéma V-20 : Synthèse de dihydropyrrolopyrimidinones via la formation du noyau pyrimidine^{250,251}

4. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyrimidinones

La dénomination « dihydroimidazopyrimidinone » recouvre un certain nombre d'isomères, indiqués ci-dessous (*cf.* schéma V-21). Les approches décrites ci-après ne sont pas classées par isomères, et ne sont pas forcément valables pour chacun de ces isomères, mais permettent cependant d'avoir un bon aperçu des principales méthodes de synthèse.

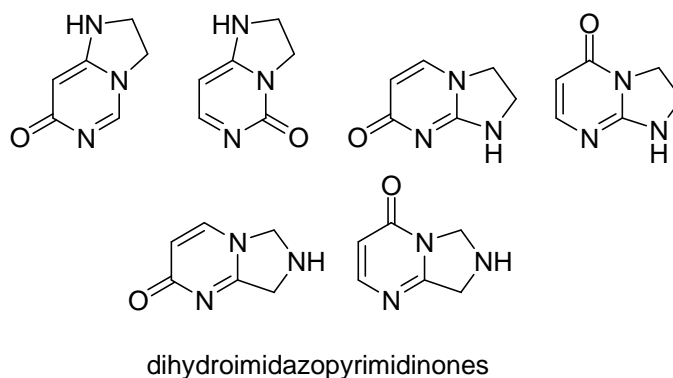


Schéma V-21 : Isomères de dihydroimidazopyrimidinones

a. Formation du cycle dihydroimidazole

Par substitution nucléophile

Une approche simple aux dihydroimidazopyrimidinones s'appuie sur la formation du cycle dihydroimidazole. Villalgordo *et al.*²⁵² ont ainsi développé une méthode fondée sur une réaction

de substitution nucléophile intramoléculaire par un azote d'une pyrimidinone ou d'une pyrimidine sur une chaîne correctement fonctionnalisée en position 2 (*cf.* schéma V-22). Il s'agit soit d'une réaction de Mitsunobu intramoléculaire à partir de pyrimidinones **JV1** – le défaut majeur de cette méthode est qu'elle donne un mélange de deux isomères **JV2** et **JV3** – soit d'une cyclisation en milieu acide fort à partir de pyrimidine **JV4**. Cette deuxième méthode permet d'obtenir uniquement l'isomère **JV2** et avec de meilleurs rendements. Cependant les conditions réactionnelles sont très dures et empêchent l'extension à des substrats possédant des groupes fonctionnels sensibles.

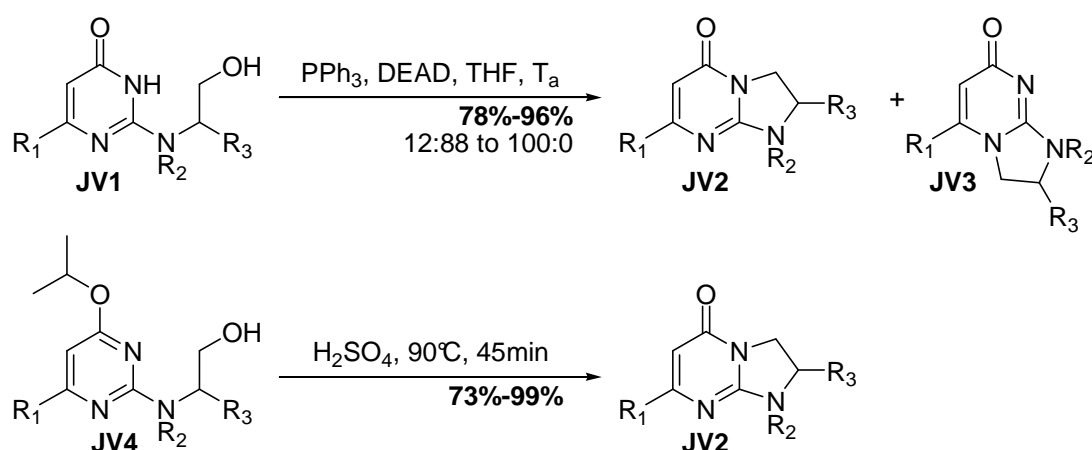


Schéma V-22 : Synthèse de dihydroimidazopyrimidinones par réaction intramoléculaire de Mitsunobu ou par cyclisation en milieu acide fort²⁵²

Gala *et al.*²⁵³ ont exploité une approche similaire dans leur synthèse de guanines inhibitrices de phosphodiesterases. Les problèmes de sélectivité ont été réglés en empêchant l'un des deux azotes de **DG1** de réagir, via la protection par un méthyle (*cf.* schéma V-23).

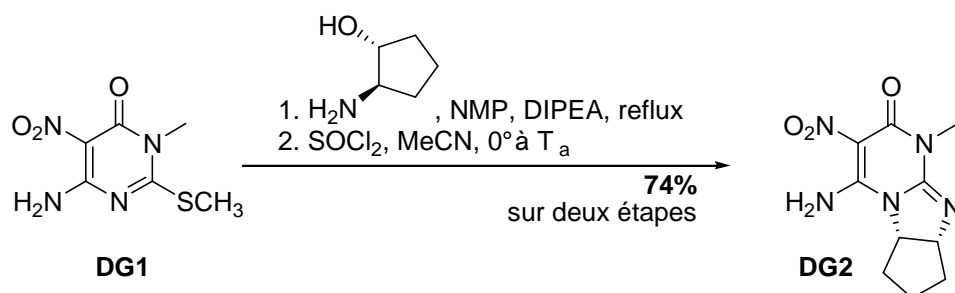


Schéma V-23 : Exemple de synthèse de pyrimidinone par substitution nucléophile²⁵³

Via l'utilisation d'une alkoxyiminoimidazolidine

Une approche plus originale, proposée par Saczewski *et al.*²⁵⁴, similaire à celle présentée ci-après pour les dihydroimidazopyridones par Huang et Wang²⁵⁵ puis par Jones *et al.*^{256,257} (*cf.* paragraphe 5b), s'appuie sur l'addition d'une alkoxyiminoimidazolidine **JS1** sur la triple liaison d'un ester

d'acétylénate. Elle est suivie d'une lactamisation sur l'ester, puis d'une rétro-ène pour donner **JS2**. Cette méthode, bien que présentant des rendements modérés compris entre 33% et 68%, a l'avantage de fournir uniquement l'isomère indiqué et de permettre une certaine diversité de groupes fonctionnels.

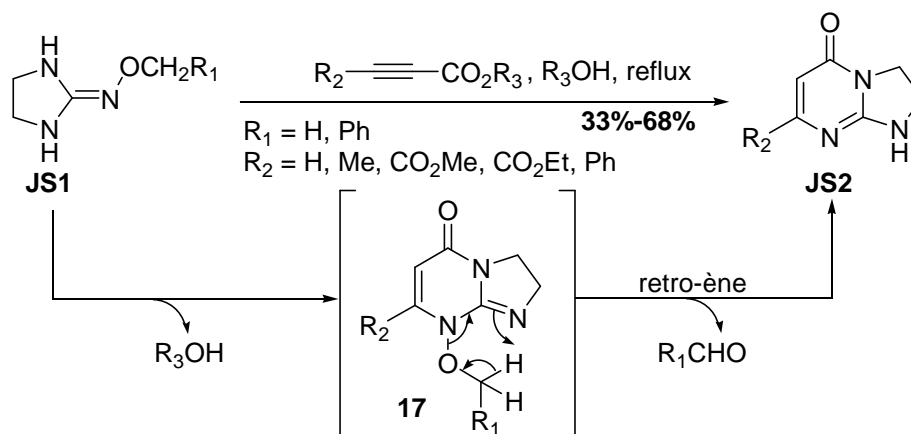


Schéma V-24: Exemple de synthèse de dihydroimidazopyrimidinones²⁵⁴

5. Méthodes de synthèse de dihydroimidazopyridones

a. Formation du cycle dihydroimidazole

Lors de leur approche des tétrahydrotriazacyclopentadiènes **VA3**, Austel *et al.*²⁵⁸ ont réalisé la synthèse de la dihydroimidazopyridone **VA2** (*cf.* schéma V-25). Celle-ci est obtenue à partir de l'allylaminopyridine **VA1** lors d'une cyclisation ionique de l'azote de la pyridine sur l'ion bromonium ponté créé par l'addition de dibrome.

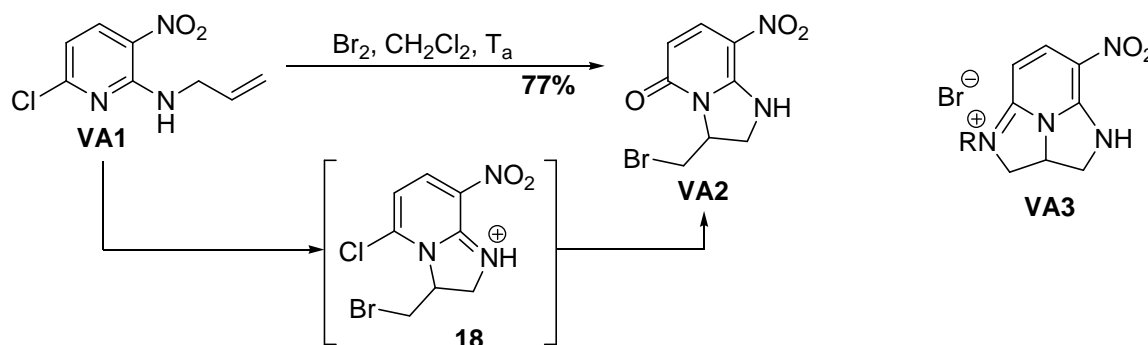


Schéma V-25: Exemple de synthèse de dihydroimidazopyridone^{256,257}

b. Formation du cycle pyridone

Huang et Wang²⁵⁵ ont exploité la réaction d'alkylidène-2-imidazolidines *N*-substituées **ZTH1** sur des esters d'alcynes pour former des dihydroimidazopyridones (*cf.* schéma V-26). Le mécanisme proposé s'appuie sur une réaction de type éne entre **ZTH1** et l'alcyne, suivie d'une tautomérisation imine-énamine, d'une isomérisation *trans-cis* et enfin d'une lactamisation. Les

dihydroimidazopyridones **ZTH2** sont obtenues avec des rendements compris entre 42% et 69%. Wamhoff et Lamers²⁵⁹ ont exploité la même approche, mais à partir de précurseurs cycliques **HW1**, permettant d'obtenir les composés tricycliques **HW2** avec de bons rendements compris entre 64% et 85%.

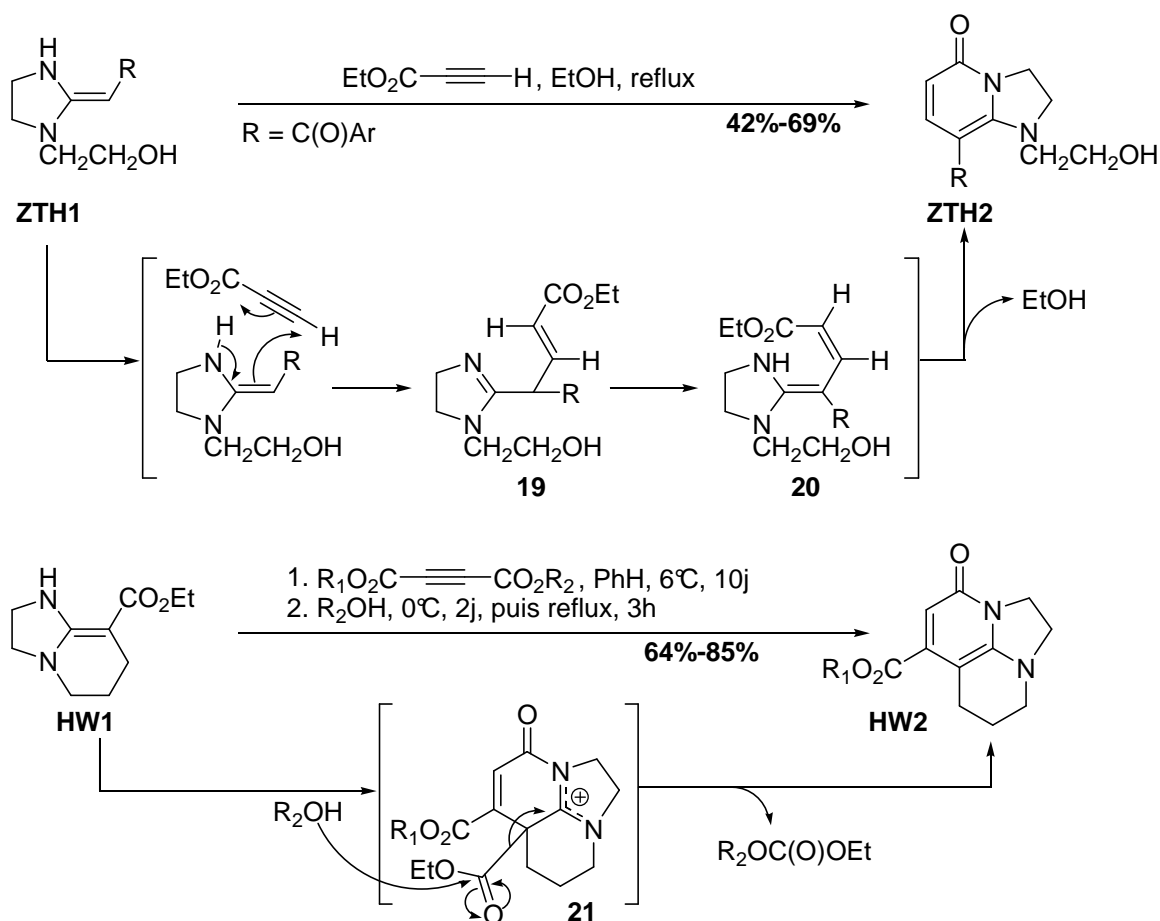


Schéma V-26 : Exemples de synthèses de dihydroimidazopyridones à partir d'aminocétènes et d'alcynes^{255,259}

De la même façon Jones *et al.*^{256,257} ont exploité la réaction d'aminocétènes *N*-substitués, mais sur des électrophiles 1,3-dicarbonyles. Le désavantage de cette méthode est qu'elle peut conduire à un mélange d'isomères dihydroimidazopyridones **RJ2** et **RJ3**, en fonction du substituant R porté par l'électrophile 1,3-dicarbonyle.

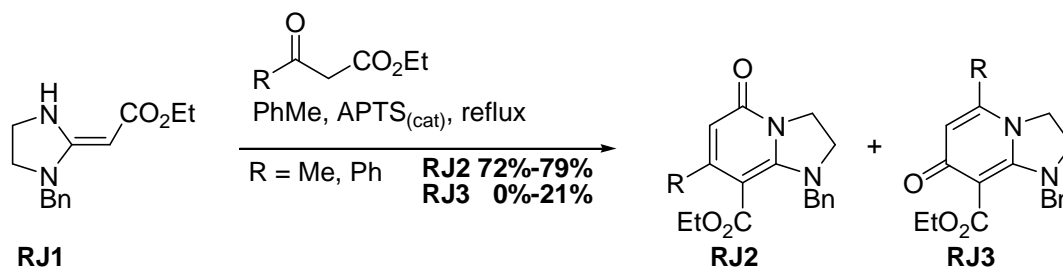


Schéma V-27 : Exemple de synthèse de dihydroimidazopyridones à partir d'aminocétènes et d'esters^{256,257,260}

Après avoir passé en revue les principales méthodes de synthèse de ces cinq polycycles hétéroaromatiques azotés, on peut constater que les méthodes utilisées sont variées et assez fortement dépendantes de l'hétérocycle considéré. Cependant certaines méthodologies sont récurrentes, comme par exemple la séquence Diels-Alder / rétro-Diels-Alder ou les substitutions nucléophiles fondées sur la basicité d'azotes aromatiques.

Nous verrons dans les chapitres VII, VIII et X de quelle façon la chimie radicalaire des xanthates offre une approche commune à ces différents hétérocycles. Auparavant, nous allons résumer dans le chapitre VI les principaux résultats précédemment obtenus au laboratoire sur les azaindolines et les dihydroimidazopyridones.