# Au départ de la pentafluoropyridine

Ces travaux sur les pentafluoropyridines ont été repris par la suite par le docteur Petit lors de sa thèse. Tous les résultats issus de son travail et présentés dans ce chapitre seront clairement indiqués comme tels.

Au vu des résultats obtenus avec la pentachloropyridine, nous avons donc testé la méthodologie avec la pentafluoropyridine, car nous avons supposé que le remplacement des chlores par des fluors permettrait de nettement favoriser l'obtention de la pyridone 2 à la place de l'azaindoline 3. En effet, à partir du mécanisme proposé *(cf.* schéma VIII-1) :

- Un atome de fluor en position 3 à la place d'un chlore est moins susceptible de causer des interactions électroniques et stériques défavorables avec le groupe Boc, et donc de perturber la sélectivité de la cyclisation radicalaire comme nous avons pu le constater dans le chapitre précédent (cf. schéma VII-5).
- Il n'y avait à notre connaissance aucun exemple dans la littérature de fragmentation radicalaire de liaison carbone-fluor (une des liaisons chimiques les plus solides qui soit<sup>17</sup>, avec une énergie de liaison de 116 kcal/mol), ce qui devrait donc limiter voir empêcher la β-fragmentation radicalaire menant à l'azaindoline 3.



**Schéma VIII-1**: Hypothèses sur le mécanisme de cyclisation radicalaire dans la série issue de la pentafluoropyridine

À partir du noyau pentafluoropyridine, nous avons donc concentré nos travaux sur l'obtention de noyaux de type azaindoline, en laissant de côté les noyaux de type azaoxindoline *(cf.* schéma VIII-2). Le cycle supplémentaire a été construit au départ d'allylamine, soit à partir de la position 2 (paragraphe 1), soit de la position 4 (paragraphe 2). Les résultats de ce chapitre seront par la suite résumés en fin de partie IV avec ceux sur les pentachloropyridines.



X = NMe<sub>2</sub>, NMeAc, NMeBoc, H

Schéma VIII-2 : Applications potentielles au départ de la pentafluoropyridine

# 1. Synthèse de pyrrolopyridines en position 2

Il est important de noter que la pentafluoropyridine présente une spécificité face à la pentachloropyridine, à savoir une régiospécificité totale en position 4 de la première substitution nucléophile aromatique. De plus cette première substitution se fait avec une très grande réactivité, même à 0°C.

Une conséquence directe est que, pour travailler à partir d'allylamine substituée en position 2, il est nécessaire de commencer par bloquer la position 4 en la substituant. Comme nous allons le voir par la suite, le choix du substituant a une réelle importance. Quatre possibilités ont été étudiées *(cf.* schéma VIII-2): soit un groupe *N*,*N*-diméthylamino (paragraphe a), soit un groupe *N*-méthyl-*N*-acétylamido ou un groupe *N*-méthyl-*N*-tert-butoxycarbonylamino (paragraphe b), soit un hydrogène (paragraphe c).

# a. À partir de diméthylamine en position 4

La substitution en position 4 par de la diméthylamine permet d'obtenir le précurseur **VIII-01** avec un rendement quantitatif *(cf.* schéma VIII-3). La substitution suivante par de l'allylamine en position 2 donne l'amine **VIII-02** avec un rendement de 99%. Nous avons ensuite réalisé la

protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé VIII-03 avec un rendement de 86%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé VIII-04 avec un rendement de 88%.



Schéma VIII-3: Préparation des précurseurs oléfines VIII-03 et VIII-04

L'étape suivante est l'addition du xanthate de chloroacétonitrile **Xa2** sur les oléfines **VIII-03** et **VIII-04** *(cf.* schéma VIII-4 et tableau VIII-1). Les produits d'addition correspondants **VIII-05** et **VIII-07** sont obtenus avec des rendements corrects, respectivement de 78% et 69%. Cependant on constate aussi l'obtention d'un sous produit dans chacune des réactions, respectivement **VIII-06** et **VIII-08**, obtenu avec un faible rendement et que nous avons identifié comme étant le produit d'addition ayant perdu un des méthyles porté par l'azote en position 4.



Schéma VIII-4 : Addition radicalaire du xanthate Xa2

	Composé de départ	Produit d'	addition 7	Produit d'addition 8		
1	VIII-03 (Ac)	VIII-05	78%	VIII-06	12%	
2	<b>VIII-04</b> (Boc)	VIII-07	69%	VIII-08	7%	

Tableau VIII-1 : Résultats de l'étape d'addition radicalaire du xanthate Xa2

Une explication possible est la sensibilité de ce méthyle à l'oxydation (l'initiateur radicalaire DLP est aussi un oxydant). Cette hypothèse a été simplement vérifiée en traitant le composé **VIII-01** par du DLP dans de l'acétate d'éthyle au reflux. On obtient effectivement du produit déméthylé **VIII-09**, bien qu'en faibles proportions *(cf.* schéma VIII-5).



Schéma VIII-5 : Test de sensibilité à l'oxydation des méthyles de VIII-01

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-6). Comme attendu, que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, l'azaindoline **9** n'est pas obtenue. Mais contre toute attente, la pyridone **10** n'est pas non plus obtenue ! À la place, on obtient dans les deux cas le même produit, à savoir l'azaindoline **11** ayant perdu un méthyle. Ce produit est obtenu, sans optimisation, avec un rendement modéré d'environ 40%.



Schéma VIII-6 : Etape de cyclisation radicalaire au départ de VIII-05 et VIII-07

Une explication possible à ce résultat inattendu *(cf.* schéma VIII-7) est que le radical **12** cyclise sur le carbone 3 pour donner l'intermédiaire **13.** Puisque l'on n'obtient pas d'azaindoline **9**, cela prouve bien qu'il n'y a pas de  $\beta$ -fragmentation directe du fluor de l'intermédiaire **13**, comme cela avait été le cas pour les pentachloropyridines. Ce radical est oxydé par le DLP pour donner le cation **14**, qui est en équilibre avec le cation **15**. Notre hypothèse est que ce cation évolue par la perte de fluorure d'hydrogène, conduisant à l'iminium **16** qui après hydrolyse donne l'azaindoline finale **11**.

Si ce mécanisme est juste, il prouve qu'il y a une forte assistance du groupe substitué en position 4. Il était donc intéressant de reproduire la même réaction sur des substrats portant d'autres groupes en position 4, à la fois pour tester la validité du mécanisme proposé, mais aussi pour évaluer les éventuelles restrictions de la réaction en terme de groupes fonctionnels.



Schéma VIII-7: Proposition de mécanisme pour l'obtention des azaindolines déméthylées VIII-10 et VIII-11

#### b. À partir de méthylamine en position 4

Nous avons donc reproduit la synthèse précédente, mais avec un méthyle de moins sur l'azote (cf. schéma VIII-8). Nous avons dans un premier temps préparé le précurseur **VIII-12** en substituant par de la méthylamine en position 4, avec un rendement quantitatif, puis par de l'allylamine en position 2, avec un rendement de 99%. Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé **VIII-13** avec un rendement de 83%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé **VIII-14** avec un rendement de 96%.



Schéma VIII-8 : Préparation des précurseurs oléfines au départ de méthylamine

L'étape suivante est l'addition du xanthate Xa2 de chloroacétonitrile sur les oléfines VIII-13 et VIII-14. Les produits d'addition correspondants VIII-15 et VIII-16 sont obtenus avec de bons rendements, respectivement de 98% et 83%.



Schéma VIII-9: Résultats de l'addition radicalaire du xanthate Xa2

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-10). Que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, l'azaindoline déméthylée attendue n'est pas obtenue, ni aucun des autres produits éventuellement possibles (azaindoline non déméthylée ou pyridone) ! À la place, on obtient dans les deux cas uniquement du produit réduit et des sous-produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

Ce résultat semble prouver que l'azote en position 4 doit être suffisament riche électroniquement pour que la réaction se fasse, ce qui conforterait *a priori* le passage par un iminium comme proposé dans le mécansime ci-avant *(cf.* schéma VIII-7).



Schéma VIII-10: Résultats de la cyclisation radicalaire au départ des xanthates VIII-15 et VIII-16

#### c. À partir d'hydrogène en position 4

Afin de confirmer définitivement la nécessité d'assistance du groupe en position 4, nous avons donc reproduit la synthèse avec cette fois un hydrogène dans cette position. Nous avons dans un premier temps préparé le précurseur **VIII-17** *(cf.* schéma VIII-11), en éliminant le fluor en position 4. Deux protocoles ont été testés. Le premier protocole par Shteingarts *et al.*<sup>270,271</sup> à base de zinc dans l'ammoniac a permis d'obtenir **VIII-17** avec un rendement maximum de 71% et a été préféré au second à base de zinc et de chlorure d'étain dans le DMF proposé par Miller *et al.*<sup>272</sup>, qui s'est révelé très peu reproductible. Puis nous avons substitué le fluor en position 2 par de l'allylamine pour obtenir **VIII-18** avec un rendement de 66%. Le rendement de cette substitution est plus modéré que pour les cas précédents, essentiellement à cause de l'extrême volatilité du composé de départ **VIII-17**.



Schéma VIII-11 : Préparation de l'oléfine VIII-18

Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle, pour obtenir le composé **VIII-19** avec un rendement de 61%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle, pour obtenir le composé **VIII-20** avec un rendement de 59%. Dans les deux cas, la volatilité du composé de départ **VIII-18** nous a contraint à abandonner les protocoles de protection utilisés avant et à utiliser à la place des procédures en deux étapes *via* une déprotonation à l'hydrure de sodium à basse température *(cf.* schéma VIII-12).



L'étape suivante est l'addition du xanthate de chloroacétonitrile Xa2 sur les oléfines VIII-19 et VIII-20. Le produit d'addition dans le cas de l'acétyle, VIII-21, est obtenu avec un bon rendement de 91%. Cependant, dans le cas de groupe protecteur, le produit d'addition VIII-22 Boc n'est obtenu qu'avec un rendement modéré de 51%, ce qui s'explique en partie *via* l'obtention du sous-produit de déprotection VIII-23.



Schéma VIII-13: Résultats de l'addition radicalaire au départ des oléfines VIII-19 et VIII-20

L'étape finale est la cyclisation radicalaire (cf. schéma VIII-14). Comme attendu, que ce soit avec l'acétyle ou le Boc comme groupe protecteur, ni l'azaindoline ni la pyridone ne sont obtenues. À la place, on obtient dans les deux cas uniquement des sous-produits de dégradation non identifiés.



Schéma VIII-14: Résultats de la cyclisation radicalaire au départ des xanthates VIII-21 et VIII-22

# d. Conclusion

Au vu de ces deux séries d'expériences, il semble donc nécessaire qu'il y ait l'assistance d'un groupe en position 4 pour permettre à la cyclisation d'être menée à terme. En l'occurrence, parmi ceux testés, seul le groupe *N*,*N*-diméthylamino a permis une telle assistance.

Il joue probablement un rôle sous la forme d'un iminium, stabilisant ainsi le cation aromatique post-cyclisation et permettant l'élimination de fluorure d'hydrogène. Ce mécanisme n'est pas possible à partir des groupes *N*-méthyl-*N*-acétylamido ou *N*-méthyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylamino, car l'azote est trop désactivé par la liaison amide ou carbamate faite avec le groupe protecteur. De plus il n'y a pas de rupture homolytique de liaison carbone-fluor pour ré-aromatiser le cycle, sinon ce mécanisme aurait du avoir lieu au moins dans l'exemple avec un hydrogène en position 4.

# 2. Synthèse d'azaindolines en position 4

La possibilité vue ci-avant d'une cyclisation radicalaire aromatique sur un carbone portant un fluor nous a logiquement conduit à tenter de reproduire la même méthodologie au départ de la position 4. Cette approche pouvait se faire, soit en présence, soit en l'absence de l'assistance d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino en position 2 *(cf.* schéma VIII-15).

Logiquement au vu des résultats précédents, la cyclisation sans cette assistance ne devrait pas aboutir, empêchant d'accéder au produit 20, alors qu'avec assistance, le produit 19 pourrait être obtenu *(cf. schéma VIII-15)*. Par manque de temps cependant, nous n'avons pu tester que l'approche sans assistance, i.e. vers les azaindolines de type 20.



Schéma VIII-15: Applications potentielles au départ de la position 4 de la pentafluoropyridine

# a. Préparation des précurseurs oléfines

Nous avons donc dans un premier temps préparé le précurseur VIII-24 en substituant la pentafluoropyridine par de l'allylamine en position 4 avec un rendement de 97%. Nous avons ensuite réalisé la protection, soit sous forme d'acétyle pour obtenir le composé VIII-25 avec un

rendement de 83%, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle pour obtenir le composé **VIII-26** avec un rendement de 75%.



Schéma VIII-16 : Préparation des précurseurs oléfines

#### b. Addition radicalaire au départ du dérivé Boc

L'étape suivante est l'addition radicalaire et celle-ci a dans un premier temps été réalisée uniquement au départ de l'oléfine **VIII-26** avec un Boc comme groupe protecteur *(cf. schéma VIII-17 et tableau VIII-2)*. Les rendements en produits d'addition **VIII-27** et **VIII-29** dans des conditions radicalaires classiques *(cf. entrées 1 et 2)* sont relativement modérés, respectivement 42% et 61%. On note de plus la présence de produit d'addition déprotégé, ce qui signifie que le milieu réactionnel est trop acide pour le groupe Boc. L'ajout de collidine (entrée 3) en quantité non stœchiométrique (plus ou moins égale à la quantité de DLP ajoutée) permet de régler ce problème (en réagissant avec l'acide laurique généré par les ajouts de DLP) et d'obtenir le produit d'addition **VIII-31** avec un très bon rendement de 92%.



Schéma VIII-17 : Additions radicalaires au départ de l'oléfine VIII-26

<u> </u>	<i>c</i> ′	<b>V</b> 1	C = 1	D 1 1		D 1 1	
	Compose	Xanthate	Conditions	Produit		Produit	
	de départ			d'addition		déprotégé	
1	VIII_26	Xa2	1.5 eq xanthate, 0.35 eq DLP,	VIII_27	42%	VIII_28	>0%
1	VIII-20	Maz	AcOEt, 0.8M, Ar, reflux	V 111-27	T2/0	VIII-20	-0/0
2	VIII 26	Xa4	1.2 eq xanthate, 0.6 eq DLP,	VIII 20 610/		VIII 20	100/
2	V111-20		AcOEt, 0.8M, Ar, reflux	V 111-29	0170	V111-30	1970
			1.2 eq xanthate, 0.6 eq DLP,				
3	VIII-26	Xa5	0.5 eq collidine, AcOEt, 0.8M,	VIII-31	92%	-	0%
			Ar, reflux				

Tableau VIII-2 : Résultats de l'addition radicalaire au départ de l'oléfine VIII-26

# c. Cyclisation radicalaire au départ du dérivé Boc

L'étape finale est la cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-18 et tableau VIII-3). Cette fois-ci, une quantité directement stœchiométrique de collidine est utilisée pour « tamponner » le milieu et ainsi éviter la déprotection du groupe Boc au fur et à mesure des ajouts de DLP (puisque celui-ci aura été ajouté en quantité stœchiométrique au final).

Les résultats sont très étonnants, puisque contre toute attente, on obtient bien des produits de cyclisation de type azaindoline, et ce sans assistance d'un quelconque groupe en position 2 ! Cependant les résultats sont aussi variables, allant de rendements nuls (VIII-34 avec 0%) à modérés (VIII-32 et VIII-33, avec respectivement 39% et 18%).



Schéma VIII-18: Cyclisations radicalaires au départ des xanthates VIII-27, VIII-29 et VIII-31

	Composé de	Conditions	Produit de					
	départ		cyclisation					
1	VIII-27	1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux	VIII-32	39%				
2	VIII-29	1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux	VIII-33	18%				
3	VIII-31	1.0 eq DLP, 1.0 eq collidine, AcOEt, 0.1M, Ar, reflux	VIII-34	0%				
	$T_{-1}$							

**Tableau VIII-3**: Résultats des cyclisations radicalaires

L'obtention des produits de cyclisation **VIII-32** et **VIII-33** fut une réelle surprise, car elle semblait remettre en cause les résultats précédemment obtenus sur les 7-azaindolines, en particulier l'impossibilité d'une  $\beta$ -fragmentation d'une liaison carbone-fluor. Le mécanisme proposé pour expliquer ce résultat est présenté ci-dessous *(cf.* schéma VIII-19). Après l'étape de cyclisation radicalaire menant à l'intermédiaire **22**, trois chemins sont possibles :

- Soit la solvolyse d'un anion fluor (voie A) pour conduire au radical cation 23a (en équilibre avec 23b), qui subit par la suite une attaque d'un nucléophile présent dans le milieu, comme de l'eau ou l'acide laurique (R'COOH), conduisant au radical 24. La rupture homolytique de la liaison carbone-oxygène fournit alors l'azaindoline finale.
- Soit l'abstraction d'un hydrogène au solvant (voie B), pour conduire à l'intermédiaire **25** qui, par éliminiation ionique de fluorure d'hydrogène, conduit alors à l'azaindoline finale.
- Soit la perte d'un radical fluor (voie C) *via* la rupture homolytique de la liaison carbonefluor, conduisant directement à l'azaindoline finale.



Schéma VIII-19: Proposition de mécanisme pour l'obtention des azaindolines VIII-32 et VIII-33

Dans l'état actuel, aucun des trois chemins ne peut être absolument préféré face aux deux autres. Cependant la voie A par solvolyse reste peu probable, au vu du faible pouvoir nucléofuge de l'anion fluorure et de la faible constante diélectrique du solvant, qui ne favorisent pas un mécanisme hétérolytique. La voie B n'est pas très favorable non plus, car le radical **22** est particulièrement stabilisé (radical tertiaire, allylique et en plus stabilisé par la paire libre de l'azote pyridinique) et donc peu enclin à abstraire un hydrogène du solvant (réaction très endothermique). Quand à la voie C, les  $\beta$ -scissions de chlorures, de bromures et d'iodures sont connues et particulièrement bien documentées<sup>273-280</sup>. Cependant la liaison carbone-fluor est particulièrement solide et, hormis un exemple publié par Brooke<sup>281,a</sup>, la rupture d'une liaison carbone-fluor dans des conditions si douces (reflux de l'acetate d'éthyle à 80°C) n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée. Cependant la ré-aromatisation couplée à un facteur entropique bénéfique pourrait être suffisante pour provoquer une telle rupture. D'ailleurs des exemples de ruptures de liaisons covalentes fortes telle que carbone-carbone et carbone-oxygène dans des conditions équivalentes ont déjà été rapportées<sup>282</sup>.

À noter que cette réaction s'est révélée relativement capricieuse au niveau des rendements observés. En particulier l'ajout de collidine pour piéger l'acide fluorhydrique et/ou l'acide laurique généré(s) et ainsi empêcher la déprotection du groupe Boc n'a donné des résultats vraiment convenables que dans le cas de l'addition intermoléculaire et pas dans le cas de la cyclisation.

*NB* : Un mécanisme alternatif, suggéré par le Professeur El Kaim lors de la défense, est possible (cf. schéma VIII-19, voie D). Au lieu de procéder directement via une réaction de cyclisation, l'intérmédiaire 21 peut conduire par un transfert monoélectronique du radical vers le noyau pyridine à l'intermédiaire radical zwitterion 21'. Ce type de transfert, déjà mis en évidence, pourrait permettre par la suite une rupture hétérolytique de la liaison carbon-fluor pour générer un fluorure, conduisant au radical cation 21", suivie d'une cyclisation du radical sur la cation aliphatique pour conduire au bicycle 21" et enfin, après réaromatisation, au produit attendu. Ce mécanisme a l'avantage essentiel de conduire au produit attendu sans rupture homolytique de la liaison carbone-fluor.

#### d. Ouverture : extension des résultats par le docteur Petit

Afin de résoudre cette limitation, le docteur Petit a repris ces résultats, mais en utilisant un substrat plus robuste dans les conditions réactionnelles utilisées, en remplaçant le groupe Boc par un groupe acétyle. De plus, grâce à la robustesse du groupe acétyle, il a été possible de remplacer dans l'étape de cyclisation l'acétate d'éthyle par un autre solvant, le dichlorobenzène, permettant de travailler à une température plus haute (180°C contre 80°C), afin de favoriser la cyclisation et

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> *cf.* paragraphe 3.5 page 37-40. Cependant l'exemple reporté n'est pas clair sur le mécanisme impliqué de  $\beta$ -scission d'une liaison carbone-fluor.

surtout l'étape de fragmentation<sup>262</sup>. Comme vu précédemment, à cette température, le DLP est remplacé par le DTBP, afin de profiter d'une meilleure durée de vie de l'initiateur radicalaire. De plus, puisqu'il n'y a pas d'étape d'oxydation s'appuyant sur l'initiateur, la limitation du pouvoir oxydant du DTBP n'est pas gênante.



Schéma VIII-20 : Addition et cyclisation radicalaire à partir de l'oléfine VIII-25 protégée par un acétyle

Les résultats sont présentés ci-dessous *(cf.* tableau VIII-4). Les rendements de l'addition sont nettement meilleurs, et varient de 60% à 95%. L'étape de cyclisation donne des résultats très satisfaisants, les milieux réactionnels sont plus propres et plus faciles à purifier, et les rendements sont plus constants, entre 27% et 51%, la plupart étant au dessus de 40%.

	Xanthate	Produit		Produit de cyclisa		sation :
		d'additio	n	Azaindoline		
1	MeO SC(S)OEt	LP03	80%	LP12	45%	MeO <sub>2</sub> C F N F
2	O SC(S)OEt	LP04	78%	LP13	45%	PhthN F
3	O O SC(S)OEt	LP05	95%	LP14	40%	
4	Bn N <sup>-</sup> N N-N SC(S)OEt	LP06	60%	LP15	27%	N-N Bn F N F
5	O CI SC(S)OEt	LP07	60%	LP16	43%	O CI F N F
6	O PhO SC(S)OEt	LP08	80%	LP17	50%	O OPh F N F

7	EtO <sub>2</sub> C SC(S)OEt EtO <sub>2</sub> C	LP09	62%	LP18	32%	EtO <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et F N F
8	AcHN SC(S)OEt CF <sub>3</sub>	LP10	74%	LP19	41%	AcHN (1:1.5) F NAc F F F
9	MeO	LP11	74%	LP20	51%	Me Me-N OMe (1:1.5) F N F

Tableau VIII-4 : Résultats de l'addition et cyclisation radicalaire à partir de l'oléfine VIII-25

# **Partie IV Conclusion & Ouverture**

Au cours de nos travaux sur les hétérocycles mono-azotés, nous avons essayé d'étendre notre méthodologie dans un premier temps au départ de la pentachloropyridine **26** *(cf.* schéma VIII-21) et dans un deuxième temps au départ de la pentafluoropyridine **1** *(cf.* schéma VIII-22).

#### **Concernant les pentachloropyridines**

Nous avons réussi à étendre la méthodologie de cyclisation radicalaire aromatique et à synthétiser les familles de produits indiqués dans le schéma ci-dessous, plus précisément les 7-azaindolines **27**, les pyridones **28**, les 5-azaindolines **29** et les 5-azaindoles **30**. Surtout, nous avons pu vérifier qu'il était bien possible de réaliser une cyclisation radicalaire sur l'azote de la pentachloropyridine, pour conduire aux pyridones **28**, même si cela s'est avéré beaucoup plus difficile qu'à partir de la 2,6-dichloropyridine, et ce principalement à cause des interactions stériques et électroniques défavorables entre l'atome de chlore sur le carbone 3 et le groupe protecteur Boc utilisé.



Schéma VIII-21: Résumé des résultats au départ de la pentachloropyridine 26

Dans l'ensemble, les rendements globaux sont plutôt modérés, principalement à cause du rendement limitant de l'étape de cyclisation, ce dernier variant entre 25% et 56% en fonction des structures. Cependant certaines structures ont pu être obtenues avec des rendements globaux non optimisés satisfaisants, laissant espérer une bonne latitude d'amélioration. C'est le cas par exemple

des 5-azaindolines **29**, avec un rendement total maximum de 23%, et dans une moindre mesure des 7-azaindolines **27**, avec un rendement total maximum de 11%. Plus généralement, tout composé dont la cyclisation finale peut être réalisée à l'aide de DTBP comme initiateur radicalaire semble être obtenu avec de meilleurs rendements. Quant aux produits de type pyridone **28**, les rendements globaux sont certes faibles, mais la méthodologie utilisée est actuellement la seule connue permettant d'accéder à ce type de composés. De plus nous n'avons réalisé qu'une courte phase d'optimisation et de nombreuses options restent à tester au niveau du solvant, de l'initiateur radicalaire (seul ou en mélange avec un autre oxydant), etc.

Enfin nous avons travaillé à l'approche des dihydropyrrolopyridinones **31** et **32**, sans avoir eu le temps de conclure sur la validité de la méthode, puisque nous nous sommes arrêtés au précurseur **VII-39**. Ces travaux restent donc à poursuivre, même si la possibilité de parvenir à réaliser la cyclisation est *a priori* assez faible, à cause à la fois de l'encombrement provoqué par le chlore sur le carbone en position 3 et parce qu'un radical acétyle est nettement moins réactif qu'un radical alkyle secondaire.

### **Concernant les pentafluoropyridines**

Nous avons ensuite étendu les résultats des dérivés de la pentachloropyridine **26** aux dérivés de la pentafluoropyridine **1** *(cf.* schéma VIII-22).

- Contre toute attente, à partir d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino en position 4, et ce quel que soit le groupe protecteur utilisé, nous avons pu obtenir les composés de type 7-azaindoline **33**, mais pas les pyridones **34**. Cette réaction est tout à fait originale et il a été proposé que le mécanisme s'appuie sur une assistance du groupe *N*,*N*-diméthylamino avec la perte d'un méthyle.
- Nous avons aussi prouvé que, à partir d'autres groupes en position 4 (N-méthyl-N-acétylamido, N-méthyl-N-tert-butoxycarbonylamino, ou hydrogène), les 7-azaindolines 38 et pas les pyridones 37 correspondantes n'étaient pas accessibles. Ceci prouve le rôle critique du groupe N,N-diméthylamino pour l'obtention de ces produits. Il pourrait être intéressant de tester d'autres groupes, afin d'affiner les possibilités et les limites de la méthode (substitution par une pyrrolidine, par un phénol, etc).
- Nous avons enfin pu obtenir, à notre surprise, la famille des 5-azaindolines 35. Après optimisation des réactions par le docteur Petit, ces composés ont été obtenus avec des rendements corrects en cyclisation, jusqu'à 51%, et avec de bons rendements globaux,

jusqu'à 31%. Outre l'application potentielle de ces composés en chimie médicinale, leur intérêt vient aussi du mécanisme permettant de les obtenir. En effet, il n'y a pas cette fois de groupe *N*,*N*-diméthylamino pouvant porter assistance en position 2. Le mécanisme proposé privilégie donc fortement une rupture homolytique d'une liaison carbone-fluor, fait expérimental nouveau à notre connaissance.

Il pourrait être intéressant de reproduire cette synthèse avec une substitution en position 2 d'un groupe *N*,*N*-diméthylamino pour voir si il y a à nouveau assistance avec perte d'un méthyle lors de la cyclisation radicalaire.



Schéma VIII-22 : Résumé des résultats au départ de la pentafluoropyridine 1

#### **Ouverture aux isoquinoléines**

Il reste potentiellement un certain nombre d'autres noyaux hétéroaromatiques mono-azotés qu'il serait intéressant de tester, dont les isoquinoléines. Des travaux prospectifs ont été réalisés, en utilisant une méthodologie radicalaire d'accès à des homophtalimides mise au point au laboratoire<sup>262</sup>. Nous avons ainsi pu préparer l'homopthalimide fluoré **VIII-38**, puis le transformer en dichloroisoquinoléine **VIII-39** selon la méthode décrite par Robison<sup>283</sup>, et enfin obtenir les oléfines protégées **VIII-41** et **VIII-42** *(cf.* schéma VIII-23)<sup>a</sup>. Nous n'avons eu le temps de réaliser

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Pour une revue complète sur les voies de synthèse et la réactivité des 1,3-dichloroisoquinoléines, voir les références<sup>284-287,283,288,289</sup>

sur ces substrats qu'un seul essai d'addition radicalaire, qui a permis d'obtenir le xanthate **40**, mais qui n'a pu être isolé propre à cause d'une séparation difficile d'avec le xanthate réactif utilisé *(cf.* schéma VIII-24).



Schéma VIII-23 : Préparation des précurseurs oléfines



Schéma VIII-24 : Premier essai d'addition radicalaire intermoléculaire

La question qui subside est donc le devenir du xanthate **40** lors d'une cyclisation radicalaire *(cf.* schéma VIII-24) :

- Le groupe protecteur Boc a-t-il encore un effet directeur : Y a-t-il cyclisation sur l'azote aromatique pour donner le produit 41 ou bien cyclisation sur le carbone aromatique pour donner le produit 42 ?
- Le deuxième cycle aromatique de l'isoquinoléine joue-t-il un rôle perturbateur, comme le chlore sur le carbone en position 3 dans le cas des dérivés de la pentachloropyridine, conduisant à un mélange des produits **41** et **42**.
- Que se passe-t-il dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (à partir du précurseur oléfine VIII-41) ?