

# Au départ de la pentachloropyridine

Ces travaux sur les pentachloropyridines ont été en partie réalisés avec le concours d'une stagiaire de la faculté de chimie d'Orsay, Nathalie Bultinck, dans le cadre de sa première année de master de chimie d'Avril à Juin 2007.

Deux voies de synthèse ont été étudiées (cf. schéma VII-1) : à partir d'allylamine (substitution en position 2 ou 4) pour conduire à la synthèse des noyaux azaindolines **2** et **4** et du noyau pyridone **3** (voir le paragraphe 1). Ou bien à partir de *tert*-butylamine/méthylamine (à nouveau substitution en position 2 ou 4) pour conduire à la synthèse des noyaux azaoxindoles **5** et **6** (voir le paragraphe 2). Les résultats de ce chapitre seront par la suite résumés en fin de partie IV avec ceux sur les pentafluoropyridines.

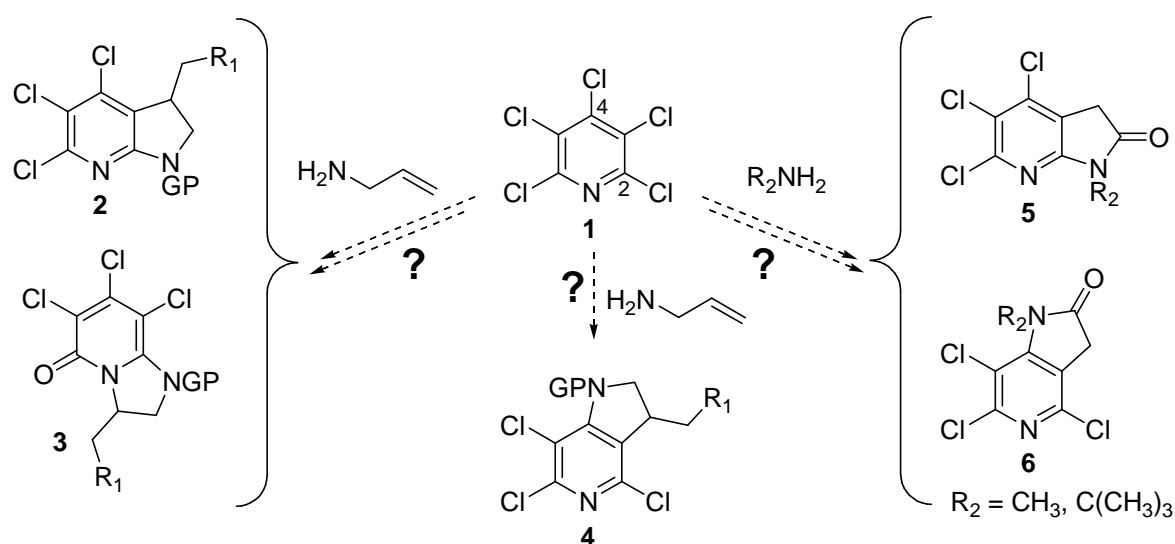


Schéma VII-1 : Potentielles applications à partir de la pentachloropyridine

## 1. Synthèse d'azaindolines polychlorées

### a. Préparation des précurseurs oléfines

La préparation des précurseurs commence par la substitution de la pentachloropyridine **1** par de l'allylamine dans le *N,N*-diméthylacétamide selon le protocole établi par B.J. Wakefield *et al.*<sup>267,268</sup> (cf. schéma VII-2). Deux régioisomères sont obtenus avec des rendements légèrement variables, principalement à cause de la difficulté de séparation par chromatographie. Le produit minoritaire **VII-01** correspond à la substitution en position 2 et est obtenu avec un rendement compris entre

16% et 27%. Le produit majoritaire **VII-02** correspond à la substitution en position 4, et est obtenu avec un rendement compris entre 52% et 73%.

Le produit **VII-01** est ensuite protégé, soit sous forme de carbamate de *tert*-butyle **VII-03** avec un rendement de 95%, soit sous forme d'acétyle **VII-04** avec un rendement de 95%. À noter que pour l'acyélation par le chlorure d'acétyle, les protocoles classiques à base de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane ou dans le toluène au reflux donnent des rendements plutôt décevants compris entre 30 et 50%, et qui peuvent s'expliquer par la très faible nucléophilie de l'azote du aux nombreux chlores présents qui appauvrissent fortement le noyau pyridine. L'utilisation d'un protocole particulier sans solvant à base d'acide sulfurique concentré et d'anhydride acétique permet de contourner cette limitation<sup>269</sup>. Le produit **VII-02** est lui uniquement protégé sous forme d'acétyle selon le même protocole avec un rendement de 82%.

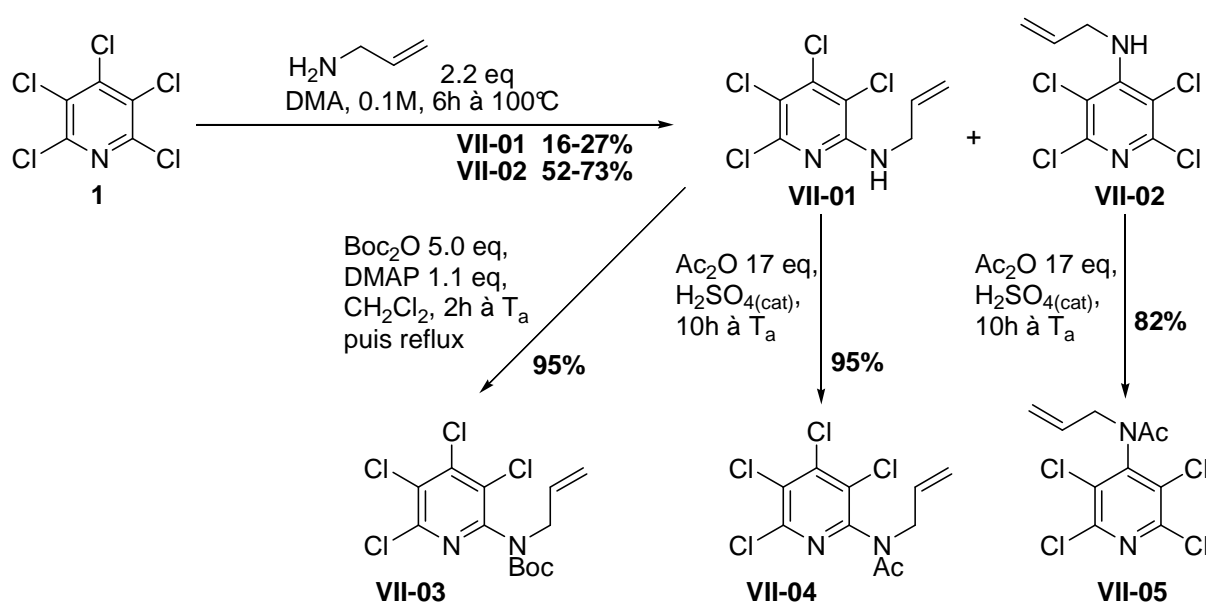


Schéma VII-2: Synthèse des précurseurs oléfines

## b. Additions radicalaires à partir de la position 2

L'étape suivante est l'addition radicalaire sur les précurseurs oléfines **VII-03** et **VII-04** (cf. schéma VII-3 et tableau VII-1 pour les conditions). Les rendements varient entre 50% et 94%. À noter que dans un certain nombre de cas (entrées 1, 2, 3 et 5), le solvant réactionnel utilisé incorporait une faible proportion de cyclohexane, qui a la propriété, *via* l'abstraction d'un hydrogène, de facilement capter les radicaux chlores qui sont générés en cas de cyclisation prématurée (cf. mécanisme du schéma VII-5). Cependant la présence de cyclohexane ne semble pas essentielle, voir même plutôt détrimentale, puisque l'addition du xanthate **Xa2** sur l'oléfine **VII-03** (cf. entrée 4) dans le 1,2-dichloroéthane pur se fait avec un excellent rendement de 94%.

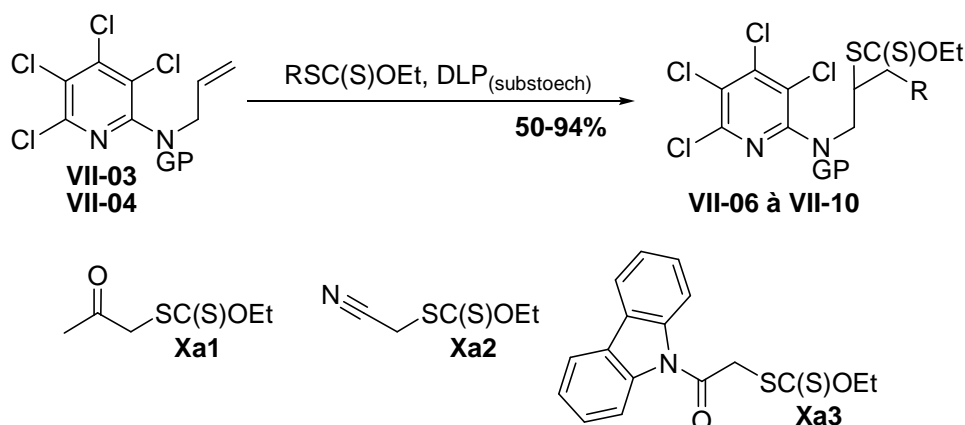


Schéma VII-3 : Addition radicalaire de xanthates sur les oléfines VII-03 et VII-04

	Composé de départ	Xanthate	Conditions	Rendement	Produit d'addition
1	<b>VII-04</b> Ac	<b>Xa1</b>	1.1 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.13 eq DLP	<b>60%</b>	<b>VII-06</b>
2	<b>VII-04</b> Ac	<b>Xa3</b>	1.04 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.18 eq DLP	<b>50%</b>	<b>VII-07</b>
3	<b>VII-03</b> Boc	<b>Xa1</b>	1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.10 eq DLP	<b>85%</b>	<b>VII-08</b>
4	<b>VII-03</b> Boc	<b>Xa2</b>	1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE, 0.10 eq DLP	<b>94%</b>	<b>VII-09</b>
5	<b>VII-03</b> Boc	<b>Xa3</b>	1.0 eq xanthate, 0.8M, DCE/Cy 10:1, 0.10 eq DLP	<b>56%</b>	<b>VII-10</b>

Tableau VII-1 : Résultats de l'étape d'addition radicalaire sur les oléfines VII-03 et VII-04

### c. Cyclisations radicalaires à partir de la position 2

Vient enfin l'étape de cyclisation radicalaire, pouvant conduire *a priori* soit à la pyridone **7**, soit à l'azaindole **8**. À notre grande satisfaction nous avons pu constater que les deux produits sont effectivement obtenus (*cf.* schéma VII-4 et tableau VII-2). Comme on peut le constater dans le tableau VII-2, un certain nombre de conditions réactionnelles ont été testées, mais il n'a pas été possible de déterminer un réel optimum à ce stade.

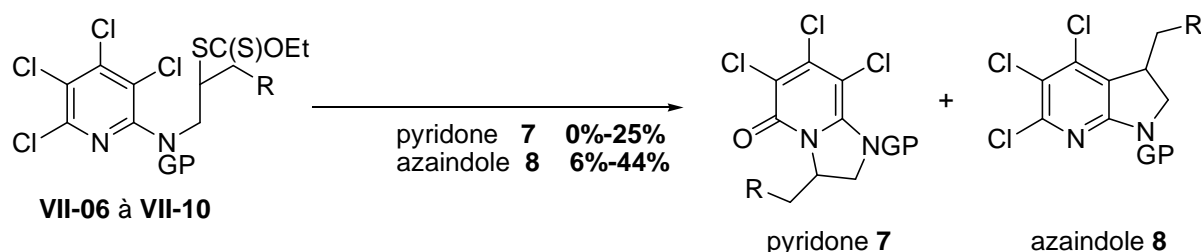


Schéma VII-4 : Cyclisation radicalaire à partir des précurseurs xanthates VII-06 à VII-10

	Composé de départ	Groupe protecteur	Conditions	Pyridone 7		Azaindoline 8		Réduit
1	VII-06	Ac	3.0 eq DTBP, PhCl/ octane 2.4:1, 0.1M	-	0%	VII-11	44%	?
2	VII-08	Boc	3.0 eq DTBP, PhCl/ Cy 2:1, 0.15M	VII-13	0%	VII-12	0%	?
3	VII-08	Boc	3.0 eq DTBP, PhCl/ octane 2:1, 0.15M	VII-13	0%	VII-12	17%	?
4	VII-08	Boc	2.2 eq DLP, PhCl/ Cy 1:1, 0.1M	VII-13	18%	VII-12	8%	?
5	VII-08	Boc	1.2 eq DLP, PhCl/ Et <sub>3</sub> SiH 3:1, 0.15M	VII-13	25%	VII-12	13%	35%
6	VII-08	Boc	2.4 eq DLP, <i>tert</i> -BuOH, 0.15M	VII-13	0%	VII-12	0%	39%
7	VII-09	Boc	1.2 eq DLP, PhCl/Et <sub>3</sub> SiH 3:1, 0.15M	VII-15	22%	VII-14	7%	36%
8	VII-09	Boc	1.2 eq DLP, 1.0 eq collidine, PhCl, 0.15M	VII-15	24	VII-14	?	<15%

Tableau VII-2: Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire

Cependant ce bon résultat est à nuancer par les deux remarques suivantes :

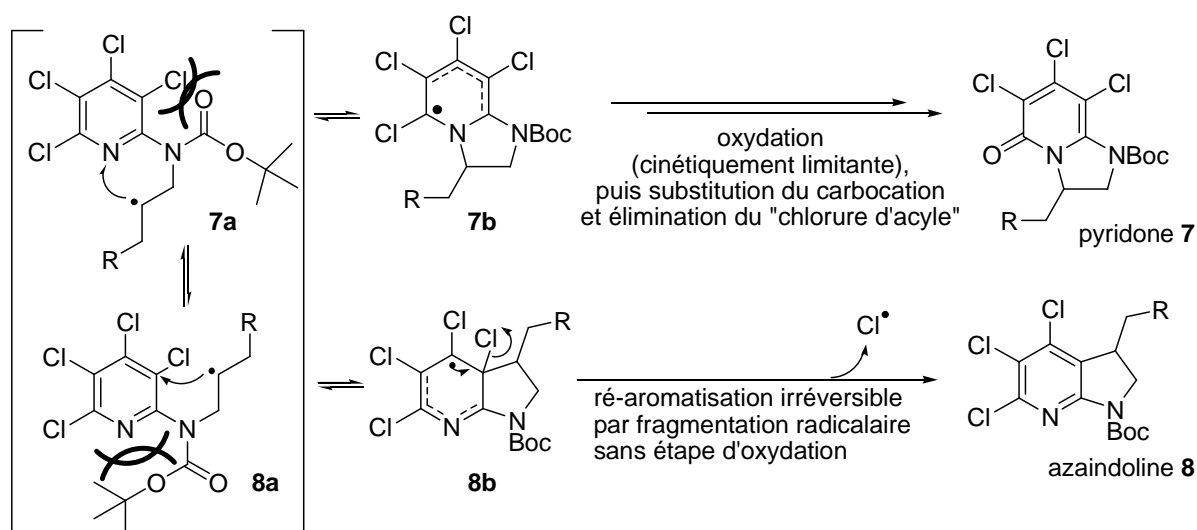
- Les rendements en azaindole restent au mieux modérés, avec un maximum de 44% (*cf.* entrée 1), et ceux en pyridone sont décevants, avec un maximum de 25% (*cf.* entrée 5). Pour rappel, la pyridone au départ de la 2,6-dichloropyridine avait été obtenue avec un rendement de 66% sur l'étape de cyclisation.
- De plus la présence d'un groupe protecteur Boc ne permet pas d'avoir une sélectivité totale en pyridone *versus* l'azaindole (*cf.* entrées 4, 5 et 7), alors que pour les exemples à partir de la 2,6-dichloropyridine, la régiosélectivité était totale pour le Boc et partielle seulement pour le carbamate de méthyle.

Comme explication potentielle à ces deux remarques, nous avançons les deux points suivants (*cf.* schéma VII-5) :

- Dans le cas où la cyclisation se fait sur le carbone 3, l'intermédiaire **8b** obtenu ne peut pas subir le processus habituel d'oxydation /ré-aromatisation, car il n'y a pas de proton à éliminer. À la place, il y a éjection d'un radical chlore, qui est une étape cinétiquement rapide, en tout cas nettement plus rapide que l'étape d'oxydation par le DLP (normalement l'étape cinétiquement limitante). Cela signifie que le mécanisme conduisant à l'azaindoline **8** est favorisé face à un mécanisme incluant une étape d'oxydation/ré-aromatisation, comme c'est le cas pour celui conduisant à la pyridone **7**.

- Que l'on considère le rotamère **7a** ou le **8a**, il y a une interaction stérique/électronique défavorable du groupe Boc, soit avec l'azote pyridinique, soit avec le chlore en position 3. Par conséquent la population de rotamères de l'étape de cyclisation radicalaire n'est plus uniquement en faveur du rotamère **7a**.

Cependant cet effet est probablement minime par rapport à l'effet précédent. Mais il a sans doute une réelle influence sur le rendement global de la réaction. En effet, quelque soit le rotamère considéré entre **7a** et **8a**, celui-ci va avoir beaucoup de mal à cycliser, ce qui va entraîner beaucoup de réactions secondaires (réduction prématurée, possible dimérisation etc...), ce qui explique le rendement global moindre.



**Schéma VII-5** : Mécanisme de la cyclisation radicalaire à partir des rotamères **7a** et **8a**

À noter que lors de la synthèse de l'azaindoline, un radical chlore est expulsé. Ce radical est très réactif et peut entraîner une dégradation du milieu réactionnel, ce qui à nouveau peut expliquer le rendement global moindre. Par conséquent, nous avons utilisé comme co-solvant soit du cyclohexane, soit de l'octane, qui sont de bons donneurs d'atomes d'hydrogène pour le radical chlore, mais de mauvais réducteurs pour le radical **7a/8a**, ce qui ne devrait pas gêner la cyclisation.

Si l'on regarde avec un peu plus de précision les résultats de la cyclisation (*cf.* tableau VII-2), on peut faire les constatations suivantes :

- Dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (entrée 1), seul l'azaindole **VII-11** est obtenu, comme attendu, avec un rendement modéré de 44%. L'initiateur utilisé, le peroxyde de di-*tert*-butyle DTBP, est un moins bon oxydant que le DLP, ce qui peut être gênant lors de réactions de cyclisation aromatique. Ce n'est cependant pas un problème ici, puisqu'il

n'y a pas besoin d'oxyder le radical pour la ré-aromatation. Par contre les radicaux chlore sont générés en quantité importante, d'où l'utilisation de l'octane, qui est un meilleur co-solvant que le cyclohexane pour les capter.

- Certaines conditions ne permettent pas l'accès à la pyridone, malgré la présence d'un groupe Boc (*cf.* entrées 2, 3 et 6)
  - Dans le cas où l'initiateur radicalaire est le DTBP couplé au cyclohexane comme solvant, on constate une totale dégradation du milieu réactionnel (entrée 2). Deux raisons sont possibles : cet initiateur étant un moins bon oxydant que le DLP, il ne favorise pas la voie de la pyridone. Le cyclohexane n'est pas assez efficace pour capter les radicaux générés par la voie de l'azaindoline.
  - Si l'on utilise le DTBP mais couplé cette fois à de l'octane, pour empêcher la dégradation, on obtient bien l'azaindoline, mais avec un faible rendement de 17% (entrée 3), ce qui prouve que les raisons du points précédents sont vraies ensembles.
  - Enfin on peut utiliser comme solvant le *tert*-butanol (entrée 6). Celui-ci est connu pour permettre une rotation plus facile de l'amide *via* échange de proton, ce qui pourrait s'avérer bénéfique au vu de l'encombrement du précurseur. Cependant on n'obtient malheureusement ni azaindoline, ni pyridone, juste du produit réduit. Une explication possible serait que le rotamère favorisé par l'utilisation du *tert*-butanol ne puisse conduire à aucune des deux cyclisations et donc favorise la réduction prématurée du radical.
- Concernant les conditions permettant bien l'accès à la pyridone (*cf.* entrées 4, 5, 7 et 8)
  - L'utilisation de DLP (entrée 4) au lieu de DTBP (entrée 2) dans un même mélange de solvants à base de cyclohexane permet de passer d'une dégradation complète du milieu réactionnel à un mélange de produits, avec 8% d'azaindoline et 18% de pyridone, ce qui prouve l'importance d'avoir un bon oxydant pour favoriser la voie du mécanisme conduisant à la pyridone.
  - En remplaçant le cyclohexane par un co-solvant encore meilleur donneur d'hydrogène que l'octane (entrée 5 et 7), à savoir le triéthylsilane, on augmente très légèrement les rendements, avec 13% pour l'azaindoline et 25% pour la pyridone. Cependant ce donneur d'hydrogène n'agit visiblement pas que sur les radicaux chlores, mais aussi sur le radical pré-cyclisation **7a/8a** ce qui augmente drastiquement la quantité de produit réduit, avec un rendement de 35%.

- Nous avons enfin testé le remplacement du triéthylsilane par une base, la collidine (entrée 8). L'idée était d'agir non pas forcément sur le radical chlore éjecté, mais sur l'acide chlorhydrique qui s'ensuit. On constate que le rendement en pyridone se maintient à 24% et que la proportion de produit réduit baisse significativement. L'azaindoline est quand à elle à peine détectable. Le milieu réactionnel est de plus beaucoup plus propre dans ces conditions, facilitant la purification.

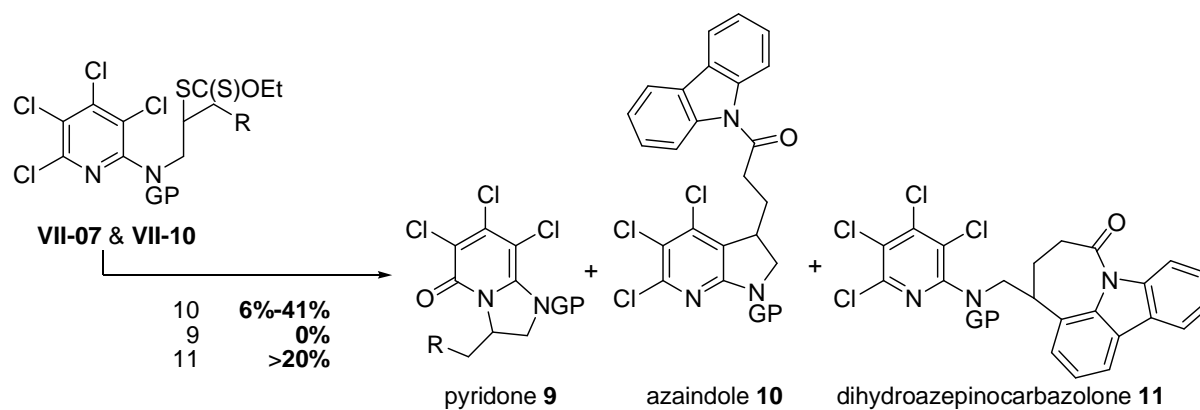
Ces résultats, bien qu'intéressants pour la compréhension du mécanisme de la réaction, restent décevants en terme de rendement. Cependant la mise au point de conditions partiellement optimisées (entrée 8) à base de collidine est encourageante. L'effet prépondérant au final limitant cette réaction est très certainement la présence du chlore en position 3, qui empêche la chaîne – et donc le radical – de se positionner correctement pour effectuer la cyclisation, comme nous avons pu le voir lors de l'exemple ci-dessous du xanthate de carbazole.

#### **d. Cyclisation radicalaire à partir de la position 2 avec le xanthate de carbazole**

Les résultats de la cyclisation des composés **VII-07** et **VII-10**, fonctionnalisés par le xanthate de carbazole **Xa3**, ont mis en lumière un effet de compétition intéressant (cf. tableau VII-3).

- Dans le cas d'un groupe protecteur acétyle (entrée 9), l'azaindoline **VII-16** est à nouveau obtenue avec un rendement de 41%, proche des 44% obtenus ci-avant (entrée 1). Cependant ce n'est plus le seul produit puisque l'on détecte une faible quantité de produit **11** de type dihydroazepinocarbazolone.
- Dans le cas d'un groupe protecteur Boc (entrée 10) avec des conditions analogues à celles de l'entrée 4, où la pyridone était le produit majoritaire, le résultat est cette fois plus surprenant, car il n'y a pas de pyridone obtenue. Le rendement en azaindoline reste équivalent et très faible à 8%. Par contre on obtient majoritairement la dihydroazepinocarbazolone **11**, avec un rendement de 20%.

Or la formation de cette dihydroazepinocarbazolone résulte d'une cyclisation radicalaire pour former un cycle à 7 chaînons, ce qui est largement plus défavorable que de former un cycle à 5. Dans le cas de cyclisations pour former des cycles aliphatiques, un cycle à 5 se fait avec une constante de vitesse cent fois plus supérieure à celle d'un cycle à 6, elle-même dix fois supérieure à celle d'un cycle à 7 !<sup>10</sup> Par conséquent, le carbazole, en jouant un rôle efficace de compétiteur, prouve que la vitesse relative de cyclisation sur le cycle à 5 est abaissée d'un facteur  $10^3$  à cause du chlore en position 3.



**Schéma VII-6 :** Cas particulier de la cyclisation radicalaire avec le xanthate de carbazole **Xa3**

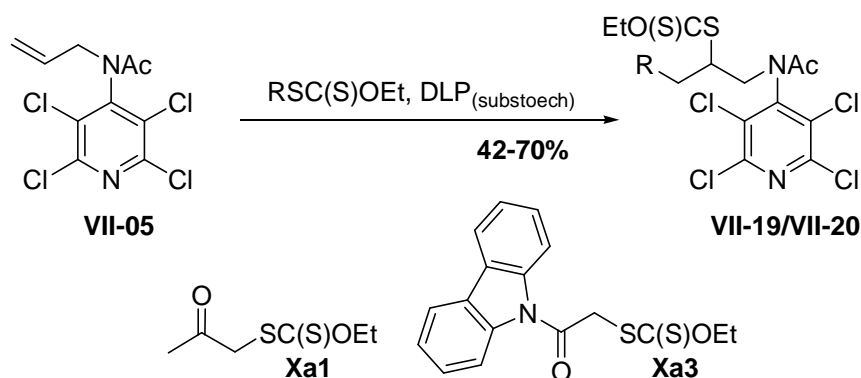
	Composé de départ	Groupe protecteur	Conditions	Pyridone 9	Azaindoline 10	Azepinocarbazolone 11
9	<b>VII-07</b>	Ac	2.0 eq DLP, PhCl / Cy 1:1, 0.15M	0%	<b>VII-16</b> 41%	>0%
10	<b>VII-10</b>	Boc	2.0 eq DLP, PhCl / Cy 1:1, 0.15M	0%	<b>VII-17</b> 6%	<b>VII-18</b> 20%

**Tableau VII-3 :** Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire

### e. Additions radicalaires à partir de la position 4

La même méthodologie a été appliquée en position 4, mais uniquement avec un acétyle comme groupe protecteur. Le groupe Boc n'a en effet pas été testé en position 4, puisqu'il n'y a pas de régiosélectivité de cyclisation possible à tester. De plus le groupe Boc est parfois fragile dans les conditions de cyclisation radicalaire (reflux entre 80°C et 160°C), puisque les solvants utilisés comme le 1,2-dichloroéthane et le (di)chlorobenzène peuvent libérer un peu d'acide chlorhydrique.

L'addition radicalaire des xanthates **Xa1** et **Xa3** sur l'oléfine **VII-05** permet d'obtenir les produits **VII-19** et **VII-20** avec des rendements modérés de 70% et 42% respectivement (*cf.* schéma VII-7 et tableau VII-4).



**Schéma VII-7 :** Addition radicalaire à partir du précurseur oléfine **VII-05**



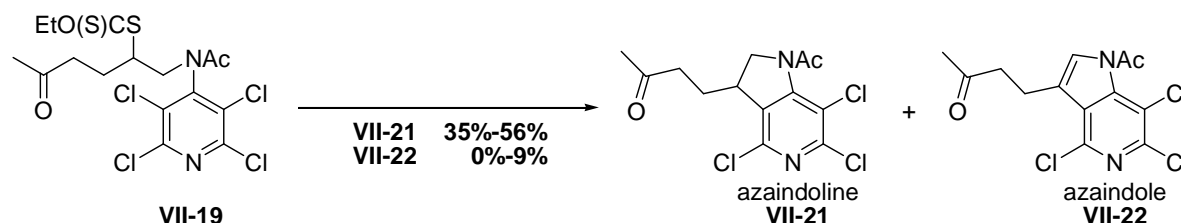
	Composé de départ	Xanthate	Conditions	Rendement	Produit d'addition
1	VII-05	Xa1	1.05 eq xanthate, DCE/Cy 10:1, 0.8M, 0.13 eq DLP	70%	VII-19
2	VII-05	Xa3	1.0 eq xanthate, DCE/Cy 1:1, 0.20, 0.8M, eq DLP	42%	VII-20

Tableau VII-3 : Résultats de l'étape d'addition radicalaire

### f. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4

La réaction de cyclisation sur le composé **IV-19** a été testée avec comme initiateur radicalaire, soit le DLP, soit le DTBP (*cf.* schéma VII-8 et tableau VII-4). Les résultats avec le DLP sont moyens, l'azaindoline **VII-21** n'étant obtenue qu'avec un rendement modéré de 35% (entrée 1). Cependant l'utilisation de DTBP permet de significativement améliorer le rendement, jusqu'à 56% (entrée 2). Comme on a pu le voir précédemment avec l'obtention d'azaindoline en position 2, il n'y a en effet pas besoin de réaliser d'oxydation après la cyclisation radicalaire, le DTBP n'est pas donc limité ici face au DLP. Il permet même logiquement d'obtenir de meilleurs résultats, car il possède une demie vie nettement plus longue que le DLP à la température de réaction utilisée.

Il a de plus été constaté avec l'utilisation de DTBP l'obtention d'une faible quantité d'azaindole **VII-22**, qui résulte de l'oxydation *in situ* de l'azaindoline **VII-21**. Par conséquent, avec un protocole optimisé (nombre d'équivalents de DTBP, dilution et temps de réaction), il pourrait être envisageable de complètement convertir *in situ* l'azaindoline **VII-21** en azaindole **VII-22**.

Schéma VII-8 : Cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate **VII-19**

	Composé de départ	Conditions	Azaindoline		Azaindole	
1	VII-19	1.6 eq DLP, PhCl/Cy 1:1, 0.15M	VII-21	35%	VII-22	0%
2	VII-19	30 eq DTBP, PhCl/Cy 10:4, 0.15M	VII-21	56%	VII-22	9%

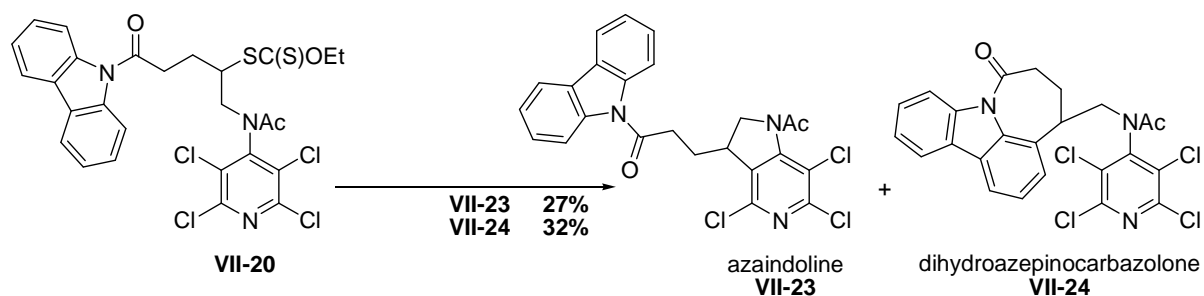
Tableau VII-4 : Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ de **VII-19**

### g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 avec le xanthate de carbazole

La réaction de cyclisation sur le composé **VII-20**, issu du xanthate de carbazole, permet bien d'obtenir l'azaindoline **IV-23**, avec un rendement de 27% du même ordre de grandeur que le

produit **VII-21** avant (entrée 1). De plus, on obtient en même temps la dihydroazépinocarbazolone **VII-24**, avec un rendement de 32%.

Il aurait pu être intéressant de reproduire cette expérience en utilisant non pas du DLP, mais du DTBP, pour voir si la proportion relative d'azaindoline **VII-23** augmentait. En effet, l'étape d'oxydation après la cyclisation sur le carbazole (pour mener à **VII-24**) devrait être rendue plus difficile, favorisant donc l'obtention du produit **VII-23**.



**Schéma VII-9:** Cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate **VII-20**

	Composé de départ	Conditions	Azaindoline		Dihydroazépinocarbazolone	
			<b>VII-23</b>	Rendement	<b>VII-24</b>	Rendement
1	<b>VII-20</b>	1.6 eq DLP, PhCl/ Cy 1:1, 0.15M	<b>VII-23</b>	27%	<b>VII-24</b>	32%

**Tableau VII-5:** Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ de **VII-20**

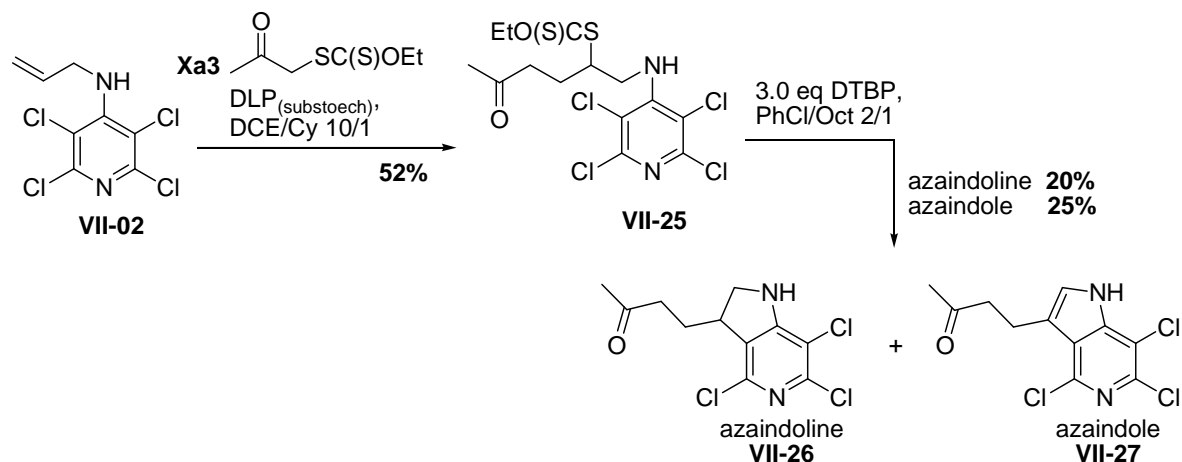
### g. Cyclisations radicalaires à partir de la position 4 sans groupe protecteur

Enfin nous avons voulu tester le cas particulier d'un précurseur, dont l'azote en position 4 ne serait pas protégé. En effet l'utilisation d'un groupe protecteur est liée à deux raisons principales : la première est d'empêcher l'azote de réaliser une attaque nucléophile intermoléculaire sur le groupe xanthate. La seconde est de favoriser l'orientation de la chaîne portée par l'azote pour adopter une position *s-trans* nécessaire lors de l'étape de cyclisation.

Or avec un chaîne placée en position 4, les chlores présents de chaque côté pouvaient potentiellement résoudre les deux problèmes. En effet, de par l'encombrement stérique et via l'appauvrissement électronique du cycle aromatique, l'azote devrait être peu susceptible de pouvoir effectuer une substitution nucléophile. De plus l'encombrement stérique pourrait éventuellement empêcher une trop grande rotation de la chaîne et ainsi favoriser la cyclisation.

L'addition radicalaire du xanthate **Xa1** sur l'oléfine **VII-02** permet d'obtenir le précurseur **VII-25** avec un rendement modéré de 52% (*cf.* schéma VII-10). La mise en réaction de ce produit dans des conditions de cyclisation radicalaire avec du DTBP comme initiateur nous a effectivement

permis d'obtenir l'azaindoline **VII-26**, avec un rendement de 20%, ainsi que l'azaindole **VII-27**, avec un rendement de 25%.



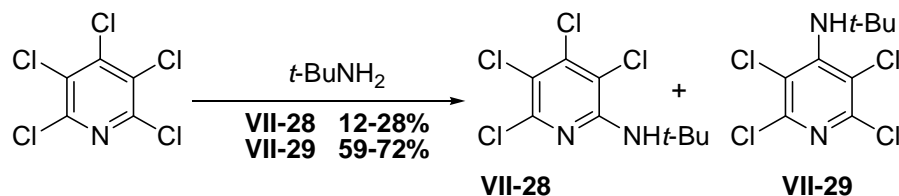
**Schéma VII-10**: Addition et cyclisation radicalaire à partir du précurseur xanthate non protégé **VII-02**

Cette séquence, relativement anodine en elle-même, est pourtant très intéressante, car elle permet de se passer de groupe protecteur sur l'azote (pour deux autres exemples, voir les travaux du Docteur Qacemi sur les dihydronaphtyrindinones<sup>41</sup>) et donc d'accéder en seulement 3 étapes à des azaindoles et/ou azaindoles fonctionnalisés.

## 2. Synthèse d'azaoxindoles polychlorés

### a. À partir de *tert*-butylamine

La première étape est la substitution nucléophile aromatique de la pentachloropyridine par la *tert*-butylamine (*cf.* schéma VII-11 et tableau VII-6). À nouveau les meilleurs résultats sont obtenus dans le DMA, où le produit de substitution en position 2 **VII-28** est obtenu avec un rendement de 28% et le produit de substitution en position 4 **VII-29** avec un rendement de 72%.



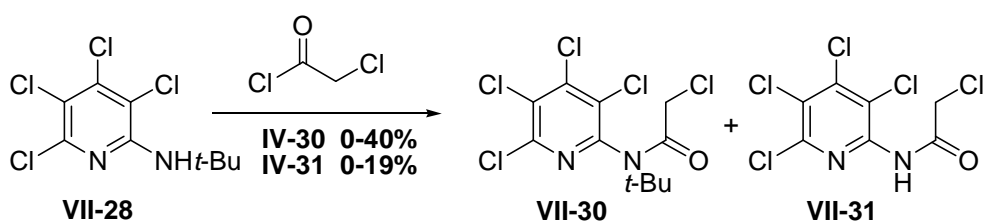
**Schéma VII-11**: Substitution de la pentachloropyridine par de la *tert*-butylamine

	Conditions	<b>VII-28</b>	<b>VII-29</b>
1	3.0 eq <i>tert</i> -butylamine, DMA, 0.5M, reflux	28%	72%
2	3.0 eq <i>tert</i> -butylamine, EtOH, 0.5M, reflux	12%	59%

**Tableau VII-6**: Résultats de l'étape de substitution nucléophile aromatique

L'étape suivante de chloroacétylation s'est par contre avérée très difficile à réaliser (*cf.* schéma VII-12 et tableau VII-7), probablement à cause de la forte désactivation de l'azote, à cause l'hétérocycle très appauvri, mais aussi de l'encombrement via le *tert*-butyle et le(s) chlore(s) environnants. Soit il y a absence de réaction (entrées 1 et 2), soit le produit obtenu est bien acétylé mais a perdu le groupe *tert*-butyle (entrée 3 et 4). Les « moins mauvaises conditions » trouvées correspondent à l'utilisation de diméthylaniline et de chlorure de chloroacétyle sans solvant, ce qui permet d'obtenir le produit attendu avec un faible rendement de 32%.

Les conditions à base d'anhydride acétique et d'acide sulfurique utilisées précédemment<sup>269</sup> auraient probablement permis l'acétylation, mais n'auraient probablement pas permis de garder le *tert*-butyle en place, et n'ont donc pas été testées.

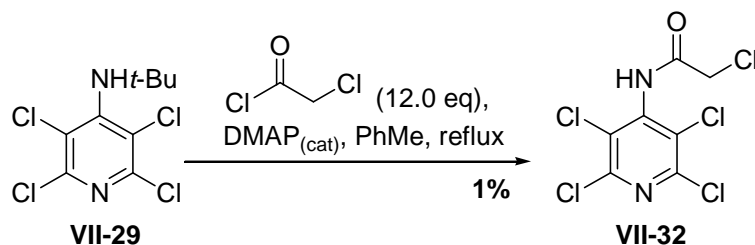


**Schéma VII-12** : Essais de chloroacétylation au départ de l'amine **VII-28**

	Conditions	<b>VII-28</b> départ récupéré	<b>VII-30</b>	<b>VII-31</b>
1	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, PhMe, reflux	95%	0%	0%
2	1.5 eq NaH, THF, 0°C puis 1.5 eq chlorure de chloroacétyle	100%	0%	0%
3	1.5 eq chlorure de chloroacétyle, 2.0 eq <i>N,N</i> -diméthylaniline, reflux	40%	32%	19%
4	6.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	50%	0%	50%

**Tableau VII-7** : Résultats de l'étape de chloroacétylation au départ de l'amine **VII-28**

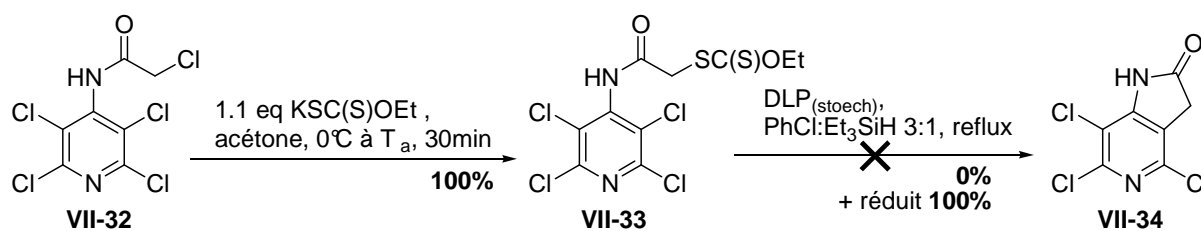
Les mêmes essais menés sur le composé **VII-29** n'ont pas été plus concluants, avec une dégradation quasi-totale du milieu réactionnel, où seul le composé **VII-32** a pu être récupéré.



**Schéma VII-13** : Essais de chloroacétylation au départ de l'amine **VII-29**

Au vu des mauvais résultats obtenus, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'approche avec la *tert*-butylamine. Nous avons cependant profité du peu de produit **VII-32** dont nous disposions

pour réaliser juste un essai sur la suite de la synthèse. En effet **VII-32** ne porte pas de groupe protecteur, mais comme nous l'avons vu ci-dessus avec la synthèse des azaindolines **VII-26** et **VII-27**, cela peut ne pas être nécessaire.



*Schéma VII-14: Préparation du précurseur xanthate et essai de cyclisation*

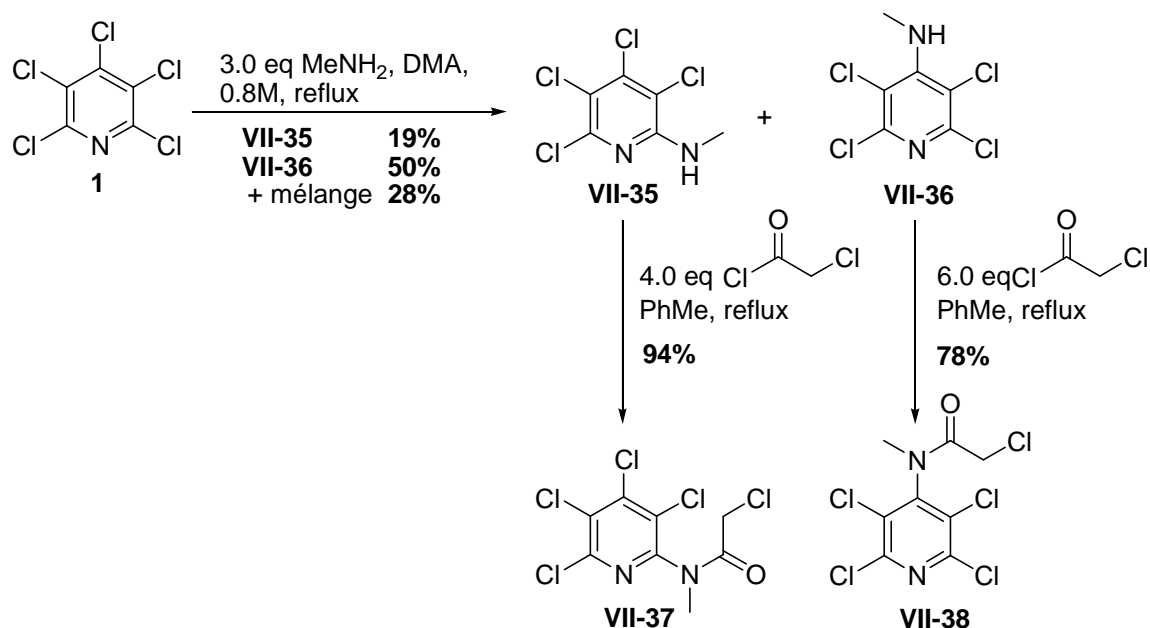
Le composé **VII-32** a donc été traité par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium, pour obtenir **VII-33** avec un rendement quantitatif (*cf.* schéma VII-14). Le xanthate obtenu, mis dans des conditions de cyclisation radicalaire avec comme initiateur du DLP et comme solvant un mélange chlorobenzène et triéthylsilane, n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **VII-34**, mais uniquement et quantitativement du produit réduit.

Cependant, au vu des résultats précédents, les conditions utilisées pour cette réaction n'étaient clairement pas les plus favorables. L'idéal aurait été l'utilisation de DTBP dans le chlorobenzène (ou dans le dichlorobenzène), avec à la place du triéthylsilane soit de la collidine (pour piéger l'acide chlorhydrique libéré sans pour autant réduire prématurément le radical), soit rien (puisqu'il n'y a pas de carbamate de *tert*-butyle à prémunir de dégradation).

### b. À partir de méthylamine

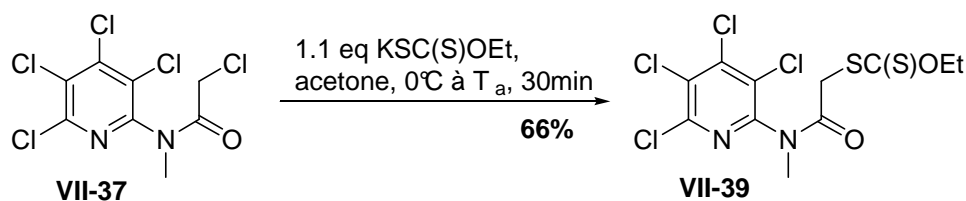
Nous avons donc repris la synthèse au départ de la méthylamine, le groupe méthyle étant moins encombrant et beaucoup plus robuste aux conditions acides. La substitution nucléophile aromatique dans les conditions utilisées précédemment permet d'obtenir les deux isomères **VII-35** et **VII-36**, avec des rendements respectifs de 19% et 50%, ainsi que 28% d'un mélange non séparé des deux produits (à cause de leur polarité très proche, qui rend leur séparation par chromatographie très difficile) (*cf.* schéma VII-37).

Cependant la deuxième étape de chloro-acétylation est cette fois beaucoup plus efficace, et permet d'accéder aux produits chloro-acétylés en position 2 **VII-37** et en position 4 **VII-38** avec de très bons rendements non optimisés de 94% et 78% respectivement.



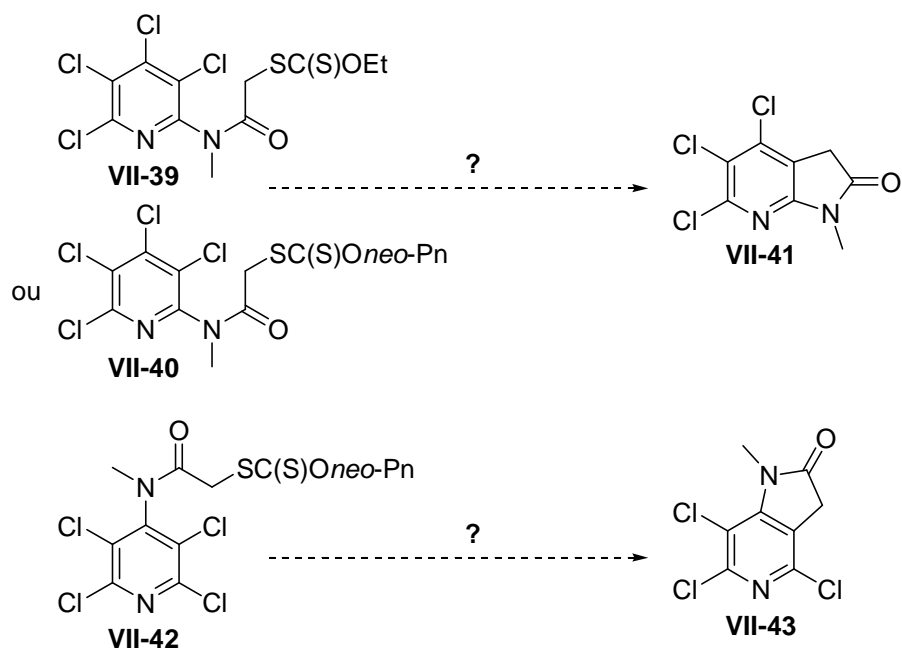
**Schéma VII-15 :** Préparation des précurseurs amides au départ de la méthylamine

Par manque de temps, la suite de la synthèse n'a été poursuivie que pour le dérivé substitué en position 2 **VII-37**. La substitution du chlore par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium n'a permis d'obtenir le xanthate **VII-39** qu'avec un rendement modéré de 66% (cf. schéma VII-16). Le même problème a été rencontré par la suite dans le cas des pyrimidines (cf. chapitre X, schéma X-12, composés **X-32/33** et **X-34/35**) et a été solutionné alors par l'utilisation de sel d'O-néopentyl xanthogénate de potassium.



**Schéma VII-16 :** Préparation du précurseur xanthate **VII-39**

Dans notre cas, nous n'avons malheureusement pas eu le temps de reproduire l'expérience dans ces conditions améliorées. De plus, au vu de la trop faible quantité de précurseur d'O-éthyl xanthate **VII-39** disponible, nous n'avons pas pu tenter la réaction de cyclisation (cf. schéma VII-17). Le sujet reste donc ouvert quant à la possibilité d'obtenir les composés **VII-41** et **VII-43** de type 5-azaaxindole.



**Schéma VII-17** : Synthèse potentielle de chloro-azaxindoles **VII-41** et **VII-43**

