

Au départ de la 3,6-dichloropyridazine

Nos travaux ont été menés au départ de la 3,6-dichloropyridazine **1** (cf. schéma IX-2), qui permet d'avoir comme précédemment un accès facile aux précurseurs voulus *via* substitution aromatique nucléophile par diverses amines.

Deux voies d'études sont possibles : à partir d'allylamine pour conduire à la synthèse de noyaux de type dihydropyrrolopyridazine **2**, ou bien à partir de *tert*-butylamine pour conduire à la synthèse de noyaux de type dihydropyrrolopyridazinone **3**. Dans la pratique, nous nous sommes exclusivement concentrés sur ce deuxième type de noyaux.

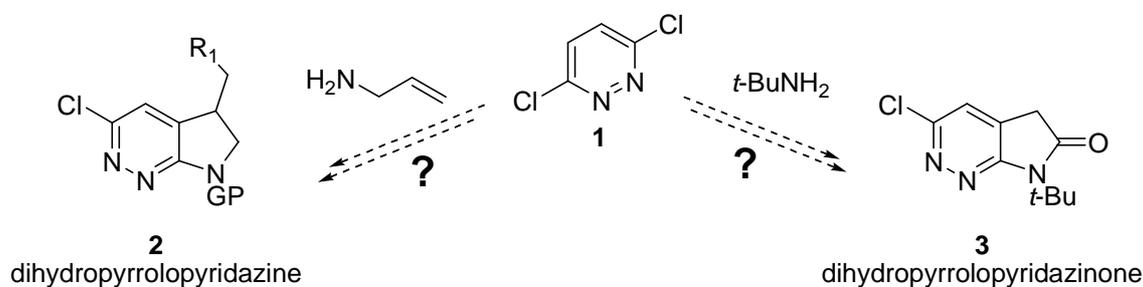


Schéma IX-2 : Potentielles applications à partir de la 3,6-dichloropyridazine **1**

1. Synthèse de dihydropyrrolopyridazines

a. Préparation du précurseur xanthate

La préparation du précurseur xanthate (cf. schéma IX-3) a débuté avec la substitution en tube scellé de la 3,6-dichloropyridazine **1** par la *tert*-butylamine pour donner l'amine **IX-01** avec un rendement maximum très faible de 24%, principalement à cause d'une nette dégradation du milieu réactionnel. Des conditions plus douces comme un chauffage avec ou sans reflux, dans le *N,N*-diméthylacétamide (cf. les travaux sur les dérivés de la pentachloropyridine **IV-28** et **IV-29**) pourraient être une meilleure alternative, bien que nous ne les ayons pas testées. L'étape suivante d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle dans le toluène au reflux permet d'obtenir **IX-02** avec un rendement de 90%. Le chlore est ensuite déplacé par du sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium pour donner avec un rendement de 99% le précurseur attendu **IX-03**.

Un point qu'il convient de noter est le manque de reproductibilité des rendements de cette synthèse, c'est pourquoi nous avons donné des fourchettes de rendement, et non uniquement le rendement maximum obtenu.

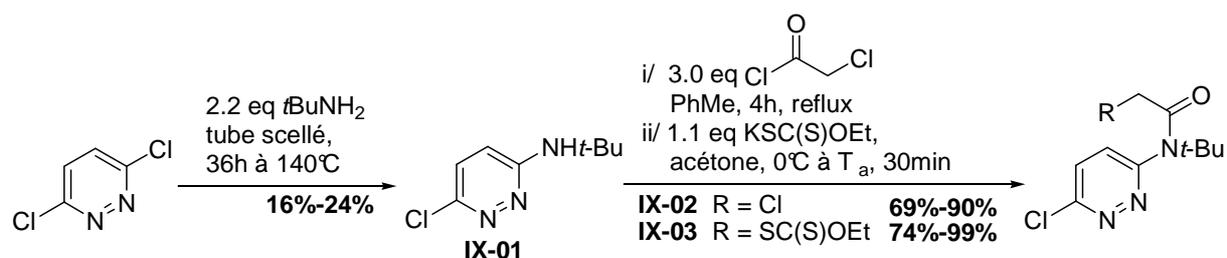


Schéma IX-3 : Synthèse du précurseur xanthate IX-03

b. Essais de réactions radicalaires de cyclisation et d'addition

L'étape finale de cyclisation radicalaire a été réalisée dans le chlorobenzène au reflux avec comme initiateur le DLP (*cf.* schéma IX-4). Cependant, à notre grande déception, aucune trace du produit **IX-04** n'a pu être détectée. Parmi les nombreux sous-produits présents dans le milieu réactionnel, seul le composé de réduction du xanthate a pu être identifié. De la même façon l'addition intermoléculaire sur l'acétate d'allyle n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **IX-05**, ni aucun autre produit identifiable.

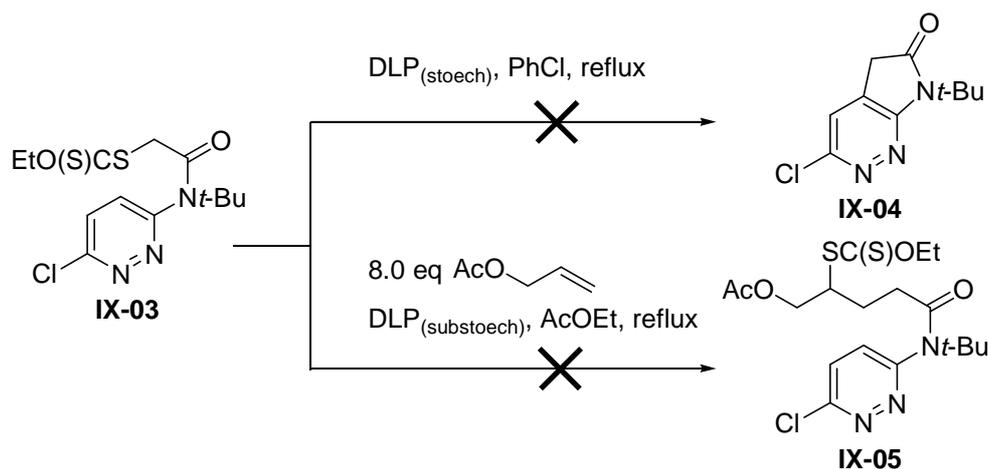


Schéma IX-4 : Essais de cyclisation et d'addition radicalaire au départ du xanthate IX-03

Une explication possible à ce manque de résultats (*cf.* schéma IV-5) vient des possibilités d'évolution du radical **4** (en équilibre avec son rotamère **5**), qui peut au choix :

- Cycliser de façon *ipso* sur le carbone 4 pour conduire à l'intermédiaire **6**, qui après oxydation et ré-aromatisation, conduit au produit attendu **IX-04**. Cette voie réactionnelle est cinétiquement limitée par l'étape d'oxydation du radical **6** par le DLP.
- Ou bien cycliser de façon *ipso* sur l'azote en position 2 pour conduire à l'intermédiaire **8**, en équilibre avec les formes **9** et **10**. Cependant aucun de ces trois intermédiaires ne peut conduire, *via* un enchaînement oxydation/ré-aromatisation, à un produit stable. Il s'agit d'un radical persistant, dont le seul devenir possible est la dimérisation ou bien la dégradation.

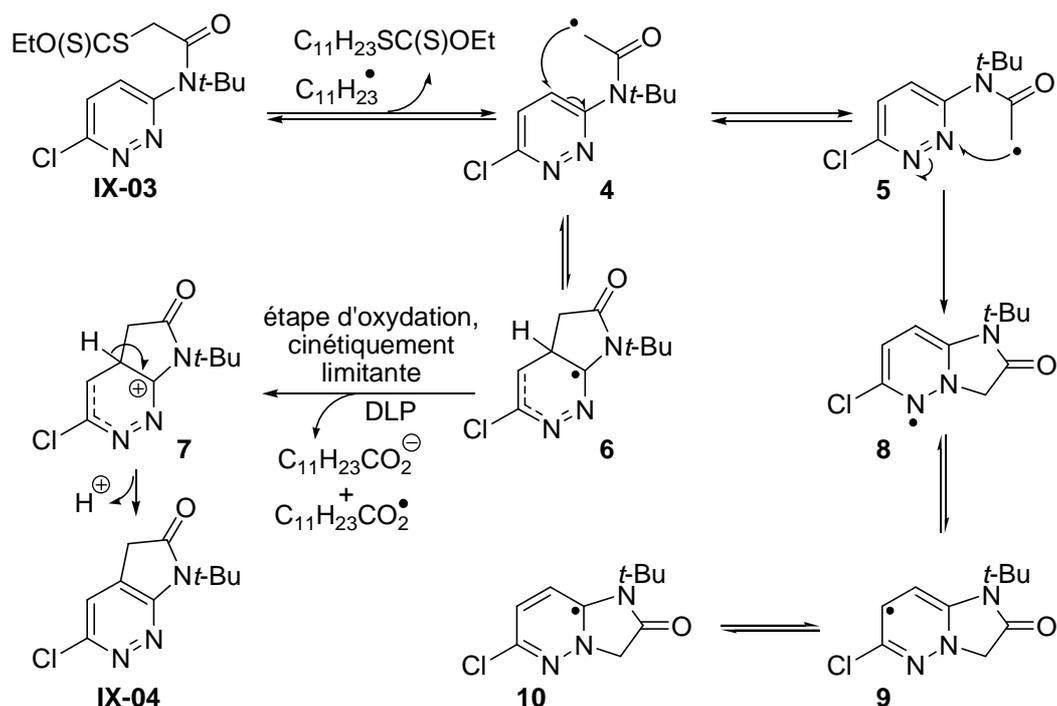


Schéma IX-5 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'évolution du radical issu du xanthate **IX-03**

Le problème est que l'étape de cyclisation sur l'azote menant de **5** à **8** n'est probablement pas réversible. En effet la liaison carbone-azote dans **8** est relativement haute en énergie, beaucoup plus que la liaison aromatique azote-azote de la pyridazine cassée lors de la cyclisation, et dans ces conditions le retour vers **5** n'est pas possible. De plus, si ce retour était bien possible, alors l'ensemble de l'équilibre serait drainé petit à petit avec l'avancement de la réaction d'oxydation conduisant de **6** à **7** pour finalement mener au produit **IX-04**.

La liaison azote-azote agit donc comme un piège à radical, pour preuve, la réaction d'addition intermoléculaire sur l'acétate d'allyle conduit rapidement à un milieu réactionnel dégradé comme pour l'essai de cyclisation. Le radical n'a pas le temps d'effectuer l'addition intermoléculaire qu'il est piégé par la liaison azote-azote du cycle.

Au vu de ces résultats nous avons décidé de ne pas poursuivre nos travaux au départ de la 3,6-dichloropyridazine, en particulier concernant la synthèse de dihydropyrrolopyridazines via la substitution d'allylamine en position 3.

Chapitre X Au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine

Ces travaux sur les trichloropyrimidines 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.

Les travaux ont été menés au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1** (cf schéma X-1). Ce précurseur permet de reproduire le motif de la 2,6-dichloropyridine précédemment rencontré, de façon symétrique qui plus est, et donc d'évaluer la possibilité de cyclisation radicalaire sur un azote aromatique.

Deux voies d'études sont possibles :

- Soit à partir d'allylamine substituée en position 2 ou 4 pour conduire aux noyaux dihydroimidazopyrimidinone **2** et **4**, et dihydropyrrolopyrimidine **3**.
- Soit à partir de *tert*-butylamine ou de méthylamine substituée en position 2 ou 4 pour conduire aux de noyaux dihydropyrrolopyrimidinone **6** et imidazopyrimidinedione **5** et **7**

Il est important de remarquer que pour les molécules issues d'une réaction de cyclisation sur azote (composés **2**, **4**, **5** et **7**), il est possible d'obtenir *a priori* les deux isomères **a** et **b**, comme nous le verrons ci-après.

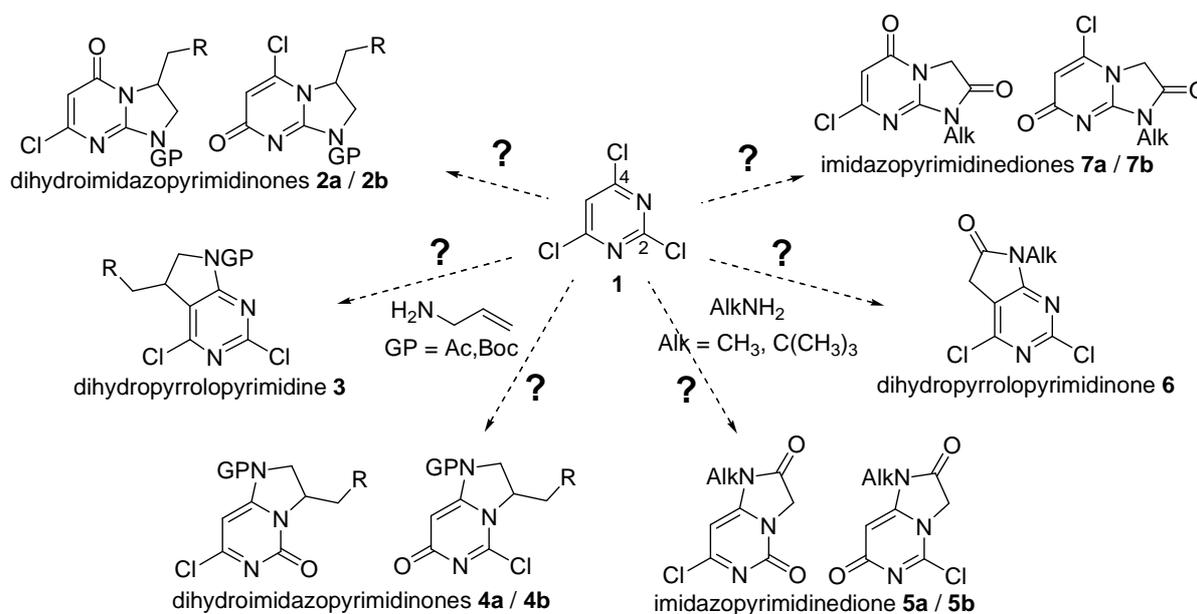


Schéma X-1 : Applications potentielles au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1**

Nous présenterons d'abord les résultats issus de l'utilisation d'allylamine en position 2 ou 4 (paragraphe 1), puis ceux issus de l'utilisation de *tert*-butylamine et de méthylamine en position 2 ou 4 (paragraphe 2).

1. Synthèse de dihydroimidazopyrimidinones & dihydropyrrolopyrimidines

a. Préparation des précurseurs oléfines

La préparation des précurseurs oléfines (*cf.* schéma X-2) commence avec la substitution de la trichloropyrimidine par l'allylamine dans l'éthanol selon le protocole décrit par Botta *et al.*²⁹⁰. Deux régioisomères sont obtenus, le produit minoritaire **X-01** en position 2, avec un rendement de 28%, et le produit majoritaire **X-02** en position 4, avec un rendement de 56%, pour un rendement global de 84%. A noter que ces conditions donnent un rendement limité à cause de la polysubstitution du composé de départ. Il serait sans doute profitable d'appliquer les mêmes conditions que pour les pentachloropyrimidines (*i.e.* réaction dans le *N,N*-diméthylacétamide, *sans être à reflux*, avec entre un et deux équivalents d'allylamine).

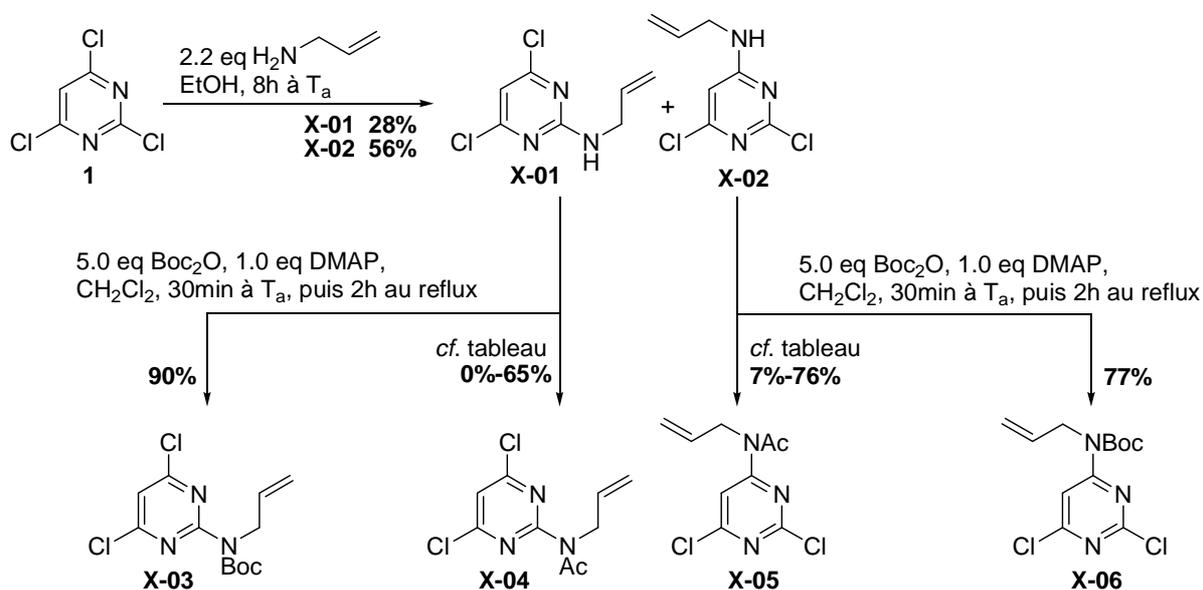


Schéma X-2 : Synthèse des précurseurs oléfines à partir de trichloropyrimidine

Les deux oléfines **X-01** et **X-02** sont ensuite protégées, soit par un groupe acétyle, soit par un carbamate de *tert*-butyle. Dans le cas de la protection sous forme de Boc, les deux composés **X-03** et **X-06** sont obtenus avec de bons rendements, respectivement 90% et 77%.

Cependant l'acétylation par le chlorure d'acétyle s'est avérée problématique (cf. tableau X-1). L'utilisation de conditions relativement douces à base de 4-diméthylaminopyridine catalytique dans le dichlorométhane au reflux (cf. entrées 1 et 2) se sont avérées insuffisantes pour convertir efficacement les substrats (0% à partir de **X-01** et 31% à partir de **X-02**, avec récupération des composés de départ correspondants). Cela peut s'expliquer dans les deux cas par le fort appauvrissement électronique du cycle pyrimidine à cause des deux chlores restants. C'est particulièrement vrai pour **X-01**, ce qui explique l'absence totale de produit.

	Composé de départ	Conditions	Produit	Rendement
1	X-01	3.0 eq AcCl, 1.0 eq TEA, 0.2 eq DMAP, CH ₂ Cl ₂ 0.1M, reflux	X-04	0%+ 95% départ
2	X-02	3.0 eq AcCl, 1.0 eq TEA, 0.2 eq DMAP, CH ₂ Cl ₂ 0.1M, reflux	X-05	31% + 65% départ
3	X-01	2.5 eq Ac ₂ O, 0.2% v/v H ₂ SO ₄ (conc), 24h à T _a	X-04	29%
4	X-02	2.5 eq Ac ₂ O, 0.2% v/v H ₂ SO ₄ (conc), 24h à T _a	X-05	76%
5	X-01	1.5 eq + 4*5.0 eq AcCl, PhMe 0.3M, 4j au reflux	X-04	65%+ 28% départ
6	X-02	1.5 eq + 4*5.0 eq AcCl, PhMe 0.3M, 4j au reflux	X-05	64%+ 20% départ

Tableau X-1 : Résultats de l'acétylation des précurseurs oléfines **X-01** et **X-02**

L'utilisation d'un mélange sans solvant à base d'acide sulfurique concentré et d'anhydride acétique²⁶⁹ (cf. entrées 2 et 3) permet d'obtenir de meilleurs résultats pour les deux produits, avec un rendement de 76% pour **X-05**, mais seulement de 29% pour **X-04**. Dans les deux cas, on note l'apparition d'une quantité importante de produit de dégradation. Enfin l'utilisation de chlorure d'acétyle dans le toluène au reflux (cf. entrées 5 et 6) permet d'avoir un meilleur rendement final, aux environs de 65% dans les deux cas, sans dégradation du produit de départ. Cependant il s'est avéré impossible d'avoir un taux de conversion plus élevé, malgré un temps de réaction prolongé et l'utilisation au final de plus de 20 équivalents de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. Nous n'avons pas poussé plus en avant l'optimisation de cette réaction, cependant certains paramètres pourraient encore être améliorés (par exemple le choix d'un solvant plus solubilisant comme le 1,2-dichloroéthane ou le chlorobenzène).

b. Addition/cyclisation à partir de la position 2

L'étape suivante est celle d'addition radicalaire intermoléculaire sur les précurseurs oléfines **X-03** et **X-04** (cf. schéma X-3 et tableau X-2). Un premier essai d'addition du xanthate **Xa1** sur l'oléfine **X-03** a permis d'obtenir le produit d'addition **X-07** avec un rendement modéré de 59%, qui peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Le produit d'addition déprotégé est présent en quantité non négligeable (rendement isolé >10%).
- Le produit de cyclisation **X-10** est lui aussi obtenu, mais en quantité plus faible (>5% en RMN du brut).
- La polarité très faible du composé de départ **X-03** fait que le polarité du produit d'addition est entièrement dictée par celle du xanthate utilisé **Xa1**, rendant leur séparation par chromatographie très difficile s'il reste du réactif xanthate (ce qui est le cas ici, puisque 2 équivalents sont utilisés).

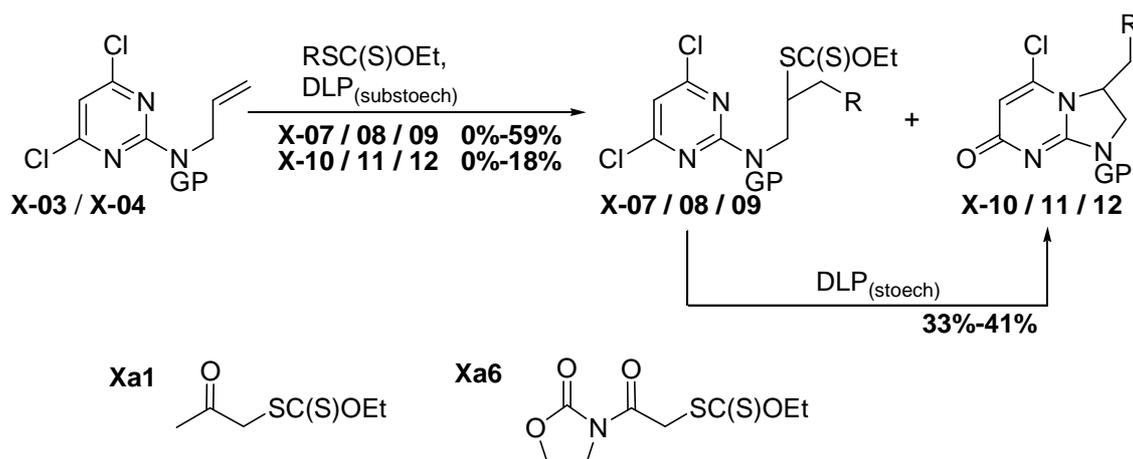


Schéma X-3 : Addition/cyclisation radicalaire au départ des oléfines **X-03** et **X-04**

	Départ / Xanthate	Conditions	Produit d'addition		Produit cyclisé		Départ
1	X-03 Boc Xa1	1.5 eq xanthate, DCE 1.0M, 0.4 eq DLP	X-07	59%	X-10	?	0%
2	X-03 Boc Xa6	1.0 eq xanthate, AcOEt 1.0M, 0.4 eq DLP	X-08	27%*	X-11	0%	16%
3	X-03 Boc Xa6	2.0 eq xanthate, 1.0 eq collidine, AcOEt 1.0M, 0.2 eq DLP puis 0.6 eq DLP	X-08	"0%"	X-11	0%	0%
4	X-04 Ac Xa6	1.0 eq xanthate, AcOEt 1.0M, 0.4 eq DLP	X-09	56%	X-12	11%	18%

Tableau X-2 : Résultats de l'étape d'addition radicalaire intermoléculaire au départ de **X-03** et **X-04**

(* 27% du produit attendu en mélange inséparable avec 27% de produit attendu déprotégé)

Nous avons donc reproduit l'expérience (*cf.* entrée 2), mais :

- En diminuant le nombre d'équivalents de xanthate utilisé de 1.5 à 1.0 pour faciliter la purification.
- En changeant le solvant par de l'acétate d'éthyle (non susceptible de libérer de l'acide chlorhydrique comme le 1,2-dichloroéthane) pour limiter la déprotection du groupe Boc.

Nous n'avons cependant pas obtenu le résultat escompté, avec un mélange final inséparable des produits d'addition protégé et déprotégé dans un rapport 1:1 avec un rendement global de 54%. De plus, le fait de diminuer le nombre d'équivalents de réactif xanthate a rendu l'addition de moins en moins efficace au fur et à mesure, où la conversion augmentait. Ainsi après 0.4 équivalent de DLP ajouté comme dans l'entrée 1, tout le composé de départ n'avait pas encore été consommé (16% de récupéré au final).

Nous avons donc reproduit l'expérience (*cf.* entrée 3), mais :

- En utilisant à nouveau 2.0 équivalents de xanthate pour faciliter la conversion vers l'adduit.
- En gardant l'acétate d'éthyle comme solvant.
- En utilisant en plus comme additif 1.0 équivalent de collidine pour tamponner le milieu.

L'addition s'est beaucoup mieux déroulée, avec une conversion totale en adduit et sans la présence du produit déprotégé. Cependant, comme attendu, le produit d'addition et l'équivalent de xanthate restant se sont à nouveau avérés être inséparables par chromatographie. Nous avons donc essayé de poursuivre directement *in situ* la conversion de l'adduit vers le produit de cyclisation en poursuivant les ajouts de DLP jusqu'à une quantité stœchiométrique, sans succès.

Au vu de ces résultats, nous avons donc décidé de changer de groupe protecteur afin de résoudre les problèmes de déprotection prématurée et, si possible, de modifier les écarts de polarité entre composés de départ et produit d'addition. En effet l'utilisation d'un groupe protecteur n'est *a priori* pas obligatoire, puisque, si la cyclisation a lieu, elle se fera forcément sur l'un des deux azotes en α , sans requérir d'effet d'orientation. Ainsi, avec un acétyle à la place du groupe Boc (*cf.* entrée 4), nous avons obtenu le produit d'addition **X-09** avec un rendement modéré de 56%, ainsi que 18% de produit de départ non converti et 11% de produit cyclisé.

Bien que cette étape d'addition se soit révélée problématique, nous avons poursuivi la synthèse avec ce que nous avons pu isoler comme produit d'addition. Cependant les pistes pour optimiser cette étape n'ont pas toutes été explorées et il reste encore au moins deux possibilités :

- L'utilisation, non pas de deux équivalents de xanthates et un d'oléfine, mais d'un seul de xanthate et de deux équivalents d'oléfine. Ceci pourrait permettre d'assurer une bonne conversion, tout en facilitant nettement la purification au vu de l'écart de polarité entre l'équivalent restant d'oléfine et le produit d'addition.
- L'utilisation de conditions permettant d'enchaîner addition et cyclisation *in situ*. Lors de l'essai réalisé (*cf.* entrée 3), les conditions optimales de dilution lors de l'étape de cyclisation (de 1M à 0.1M) n'avaient pas été utilisées, ce qui pourrait expliquer notre échec.

c. Cyclisation à partir de la position 2

Nous avons donc mis en réaction dans des conditions de cyclisation radicalaire les produits d'additions **X-07** (protégé sous forme d'un Boc) et **X-09** (protégé sous forme d'un acétyle). Dans les deux cas nous avons bien obtenu les dihydroimidazopyrimidinones attendues **X-10** et **X-12**, avec un rendement non optimisé respectivement de 33% et 41% (*cf.* schéma X-3 ci-avant et tableau X-3). L'obtention du produit **X-12**, avec un groupe acétyle, permet de confirmer que l'on peut bien se passer dans ce cas spécifique de groupe Boc et d'effet orientant, puisque le radical n'a le choix que de cycliser sur un azote, d'un côté ou de l'autre. Ceci est d'autant plus intéressant que les rendements sont meilleurs avec ce groupe protecteur, puisqu'il n'y a pas de problèmes de déprotection prématurée.

	Départ	Conditions	Produit	Rendement
1	X-07 Boc	2.6 eq DLP, PhCl, 0.15M, reflux	X-10	33%
2	X-09 Ac	3.0 eq DLP, 0.2 eq collidine, AcOEt, 0.15M, reflux	X-12	41%

Tableau X-3 : Résultats de l'étape de cyclisation radicalaire au départ des xanthates **X-07** et **X-09**

Un autre point très intéressant concerne la stéréochimie du produit de cyclisation. Comme on peut le voir ci-dessous (*cf.* schéma X-4), les deux isomères **12a** et **12b** sont *a priori* possibles. Or ces deux produits peuvent facilement être distingués en RMN, par le déplacement du carbone du groupe carbonyle, comme on peut le voir par exemple avec les dihydroimidazopyrimidinones **JMV01a** et **JMV01b** obtenues par Villalgorido *et al.*²⁹¹. Dans le cas présent des produits de cyclisation **X-10** et **X-12**, seul l'isomère de type **12b** est obtenu, comme nous avons pu le vérifier par RMN.

Une explication possible à cette sélectivité est donnée ci-dessous (*cf.* schéma X-4). En effet l'oxydation par le DLP du radical post-cyclisation **9** conduit aux intermédiaires en équilibre **10a/10b**. L'attaque de l'acide laurique (ou de traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel) peut se faire sur l'un ou l'autre des deux carbocations, conduisant aux intermédiaires **11a** et/ou **11b**. Ces deux intermédiaires ne sont pas en équilibre, ni les deux produits d'élimination **12a** et **12b** qui en découlent. La réaction est donc sous contrôle cinétique de l'étape d'attaque de l'acide laurique, qui doit se faire du côté le moins encombré de la molécule, i.e. sur le carbone 6. C'est donc la formation de l'intermédiaire **11b** qui est favorisée, conduisant au produit observé **12b**.

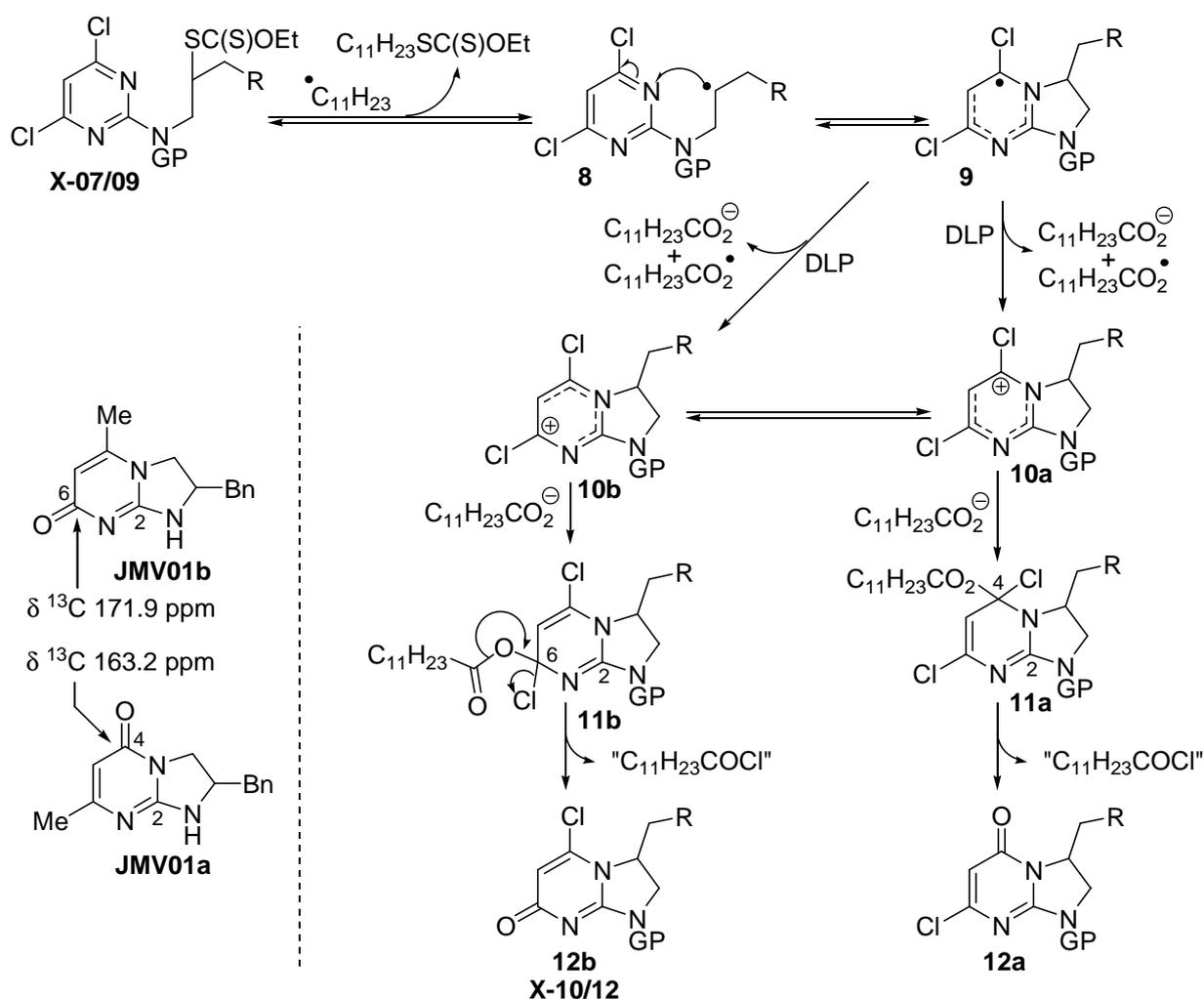


Schéma X-4 : Mécanisme proposé pour l'obtention des dihydroimidazopyrimidinones **X-10** et **X-12**

Il pourrait être intéressant de reproduire cette synthèse, non au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine, mais d'une 2,4-dichloropyrimidine fonctionnalisée en position 6 par un groupe plus encombrant qu'un chlore, par exemple par un *tert*-butyle ou un aromatique. En effet l'addition/élimination de l'acide laurique ne devrait pouvoir alors se faire qu'en position 4, conduisant au régioisomère **17**, opposé à celui obtenu dans notre cas (*cf.* schéma X-5).

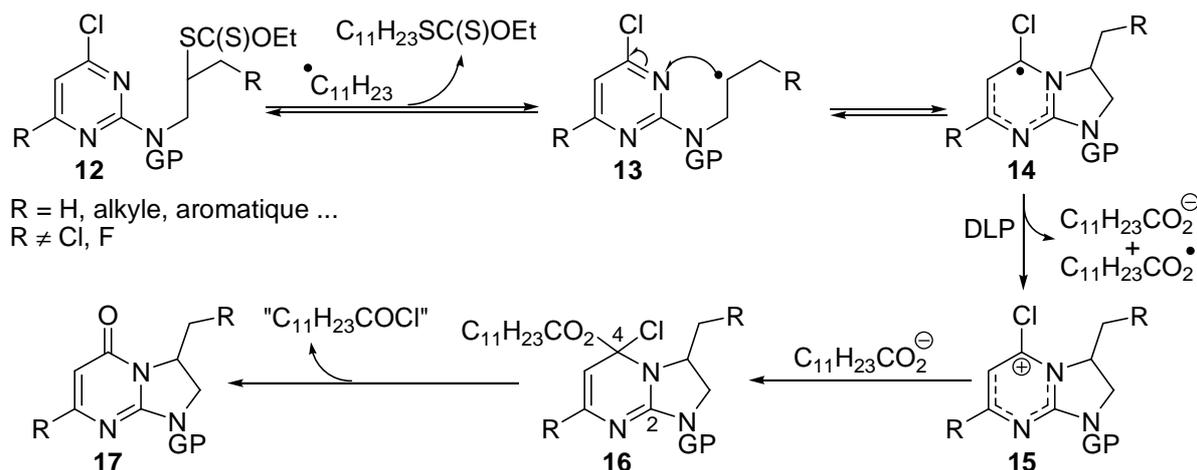


Schéma X-5 : Potentiel mécanisme dans le cas d'un xanthate issu d'une 2,4-dichloropyrimidine

d. Extension des résultats à partir de la position 2 par le docteur Petit

Ces travaux ont par la suite été repris par le docteur Petit, qui a amélioré les protocoles et les rendements, afin de préparer un certain nombre d'exemples pour illustrer la méthode (cf. schéma X-6 et tableau X-4). Ces exemples ont tous été réalisés au départ de l'oléfine **X-04** portant un groupe protecteur acétyle pour les raisons vues ci-avant (robustesse, effet orientant non nécessaire).

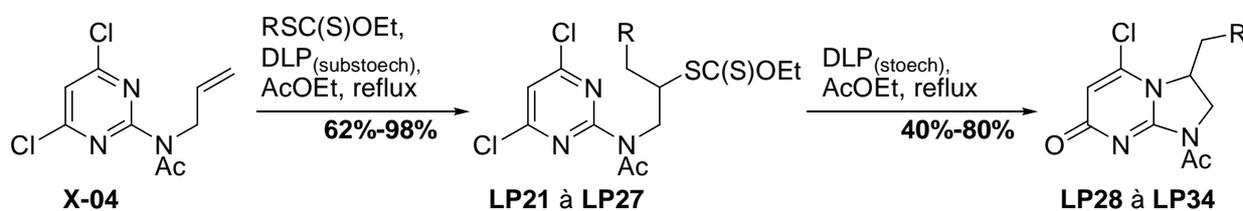


Schéma X-6 : Synthèse améliorée de dihydroimidazoypyrimidinones au départ de l'oléfine **X-04**

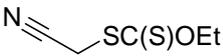
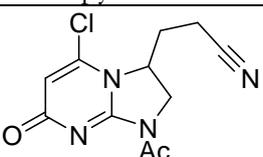
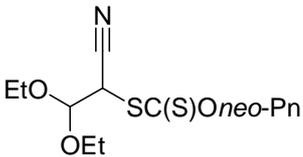
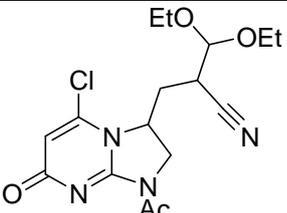
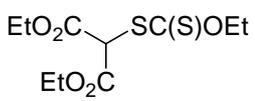
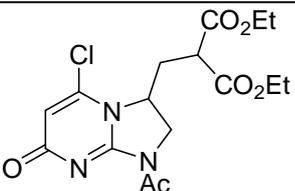
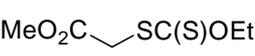
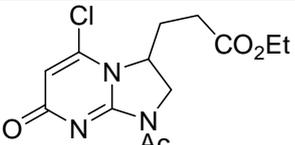
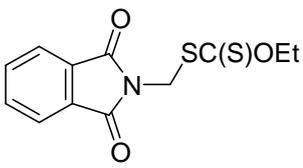
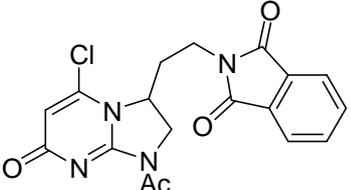
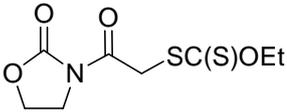
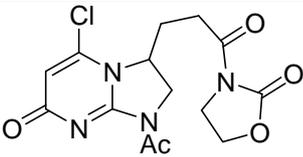
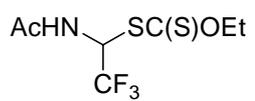
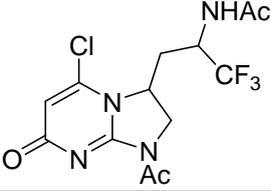
	Xanthate	Produit d'addition		Produit de cyclisation : dihydroimidazopyrimidinone		
1		LP21	98%	LP28	80%	
2		LP22	62%	LP29	63%	
3		LP23	87%	LP30	60%	
4		LP24	83%	LP31	71%	
5		LP25	82%	LP32	68%	
6		LP26	65%	LP33	40%	
7		LP27	96%	LP34	53%	

Tableau X-4 : Résultats de la synthèse améliorée de dihydroimidazopyrimidinones au départ de l'oléfine X-04

c. Addition/cyclisation à partir de la position 4

Au vu des résultats encourageants obtenus au départ de la position 2, nous avons testé la méthodologie au départ de la position 4, avec l'intention de vérifier si le groupe protecteur aurait à nouveau un effet orientant, puisque le radical pouvait *a priori* cycliser soit sur l'azote en 3, soit sur le carbone en 5 (cf. schéma X-7).

Nous avons dans un premier temps réalisé l'addition au départ de l'oléfine **X-05** protégée par un acétyle, avec le xanthate **Xa1** (*cf.* schéma X-7). Comme au départ de la position 2 (*cf.* tableau X-2, entrées 1 et 4), nous avons pu constater que le produit de cyclisation se formait au fur et à mesure que le produit d'addition était formé. Nous avons donc poursuivi les additions de DLP jusqu'à convertir *in situ* l'intégralité du produit d'addition en produit de cyclisation dihydropyrrolopyrimidine. La purification finale a permis d'isoler comme seul et unique produit **X-14** résultant de la cyclisation sur le carbone 5, avec un rendement global de 20% sur les deux étapes. Comme attendu, le groupe acétyle n'a donc pas d'effet orientant.

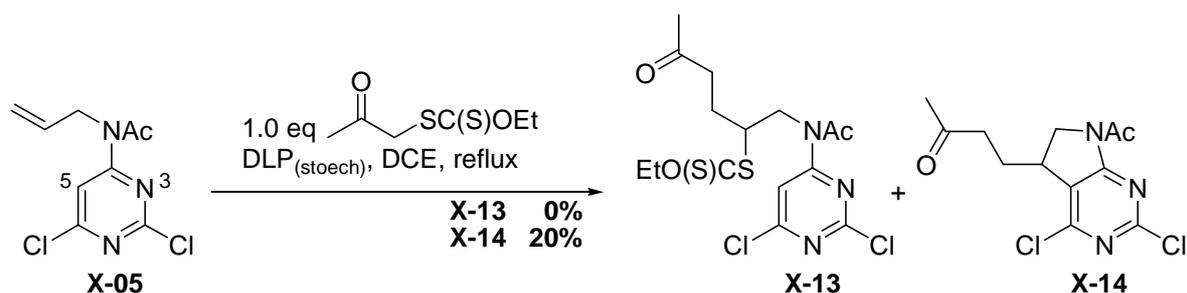


Schéma X-7: Addition/cyclisation au départ du précurseur oléfine **X-05** protégé par un groupe acétyle

Nous avons ensuite réalisé l'addition au départ de l'oléfine **X-06**, protégée par un Boc, avec le xanthate **Xa1**. Contrairement aux exemples précédents au départ de la position 2 avec les oléfines **X-03** et **X-03**, l'addition a donné cette fois des résultats très propres, sans que le produit d'addition déprotégé ni le produit de cyclisation ne soient détectés. L'adduit **X-15** a donc été obtenu avec un bon rendement de 80% (*cf.* schéma X-8).

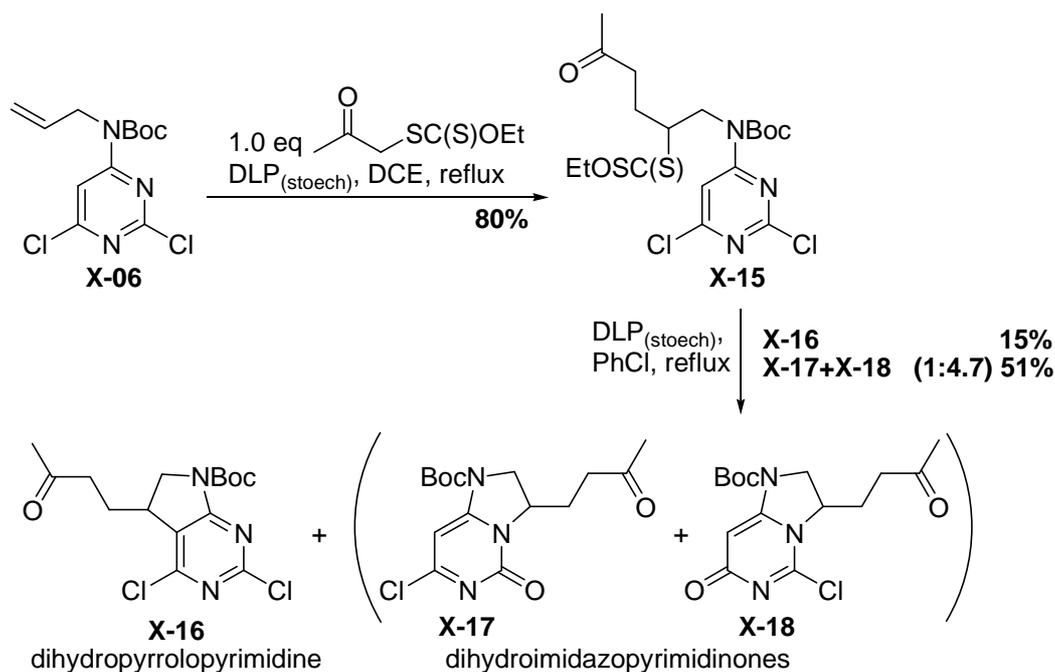


Schéma X-8: Addition/cyclisation au départ du précurseur oléfine **X-06** protégé par un Boc

La réaction de cyclisation intramoléculaire dans le chlorobenzène à partir de l'adduit **X-15** a donné des résultats inattendus (*cf.* schéma X-8) : nous avons majoritairement obtenu de la dihydroimidazopyrimidinone, avec un rendement de 51%, résultant logiquement de l'interaction défavorable entre le groupe Boc et l'azote aromatique en position 3. Cependant on obtient en réalité un mélange *quasi-inséparable* des deux isomères dihydroimidazopyrimidinones **X-17** et **X-18**, dans un rapport 1:4.7, qui résultent de l'addition/élimination d'eau et d'acide laurique sur les deux intermédiaires carbocations possibles. Seule une petite quantité de l'isomère **X-18** a pu être isolée pour permettre les analyses spectrales. Ce résultat est assez surprenant dans la mesure où l'encombrement stérique semble très similaire à celui des carbocations **10a/10b** (*cf.* schéma X-4) obtenus lors des travaux en position 2, à l'exception près de la présence de l'atome d'azote supplémentaire.

De plus, et contre toute attente, nous avons aussi obtenu de la dihydropyrrolopyrimidine **X-16**, avec un rendement de 15%, résultant de la cyclisation sur le carbone en position 5. Il semble donc que dans ce cas précis, le groupe Boc n'a pas un effet orientant complètement sélectif. Cependant ce résultat est lui aussi très surprenant dans la mesure où il n'y a rien permettant de le justifier simplement : ainsi, par analogie avec les dérivés pentachloropyridines, il n'y a pas de chlore en position 5 générant de l'encombrement stérique. Et cette fois, l'atome d'azote supplémentaire semble trop éloigné pour pouvoir jouer un rôle.

2. Synthèse d'imidazopyrimidinediones et de dihydropyrrolopyrimidinones

Nous avons étudié dans un deuxième temps la synthèse d'imidazopyrimidinediones et de dihydropyrrolopyrimidinones. La première étape est la substitution nucléophile aromatique de la trichloropyrimidine par une amine, et trois amines différentes ont été utilisées : la *tert*-butylamine (paragraphe a), l'ammoniac (paragraphe b) et finalement la méthylamine (paragraphe c).

a. À partir de *tert*-butylamine

La trichloropyrimidine possède une réactivité plus proche de la pentafluoropyridine que de la pentachloropyridine et est donc relativement sensible à la polysubstitution nucléophile aromatique. Nous avons donc testé deux types de conditions différentes (*cf.* schéma X-9 et tableau X-5) :

- Soit l'addition de l'amine à température ambiante, suivie du chauffage du milieu réactionnel à 40°C (*cf.* entrée 1), ce qui a permis d'obtenir l'isomère en 4 **X-19** avec un rendement de 80% contre 17% pour l'isomère en 2 **X-20**.

- Soit l'addition de l'ammoniac à 0°C, suivie d'une remontée à température ambiante, ce qui a permis d'obtenir un rendement équilibré des deux isomères **X-19** et **X-20**, respectivement 45% et 44%.

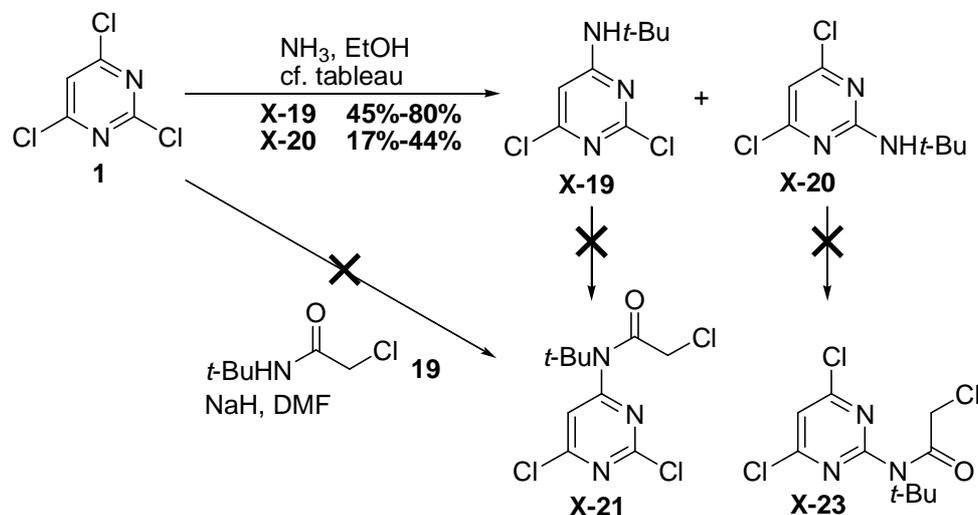


Schéma X-9 : Essai de préparation des précurseurs **X-21** et **X-23** au départ de la tert-butylamine

	Conditions	X-19	X-20
1	2.2 eq <i>t</i> -BuNH ₂ , EtOH 0.5M, 30 min à T _a puis 6h à 40°C	80%	17%
2	2.4 eq <i>t</i> -BuNH ₂ , EtOH 0.5M, 30 min à 0°C puis 48h à T _a	45%	44%

Tableau X-5 : Résultats de l'étape de substitution nucléophile de la trichloropyrimidine par la tert-butylamine

L'étape suivante d'acétylation par du chlorure de chloroacétyle s'est avérée impossible à réaliser, quelles que soient les conditions testées : pas de réaction lors de l'utilisation d'une base comme la 4-diméthylaminopyridine ou de la *N,N*-diméthylaniline dans le dichloroéthane au reflux, pas de réaction non plus en utilisant l'amide **19**, déprotoné par de l'hydrure de sodium, dans du DMF anhydre. Seule la dégradation du composé de départ lors du chauffage, sans base, dans le toluène au reflux a été observée.

Dans la mesure où les problèmes rencontrés étaient tout à fait similaires à ceux rencontrés dans les cas des dérivés des pentachloropyrimidines **IV-28** et **IV-29**, nous n'avons pas poussé plus loin la recherche d'une solution, et nous avons privilégié l'utilisation d'une amine moins encombrée, comme l'ammoniac ou la méthylamine, plus à même d'être efficacement acétylée par la suite.

b. À partir d'ammoniac

Le but, en utilisant de l'ammoniac et non une amine, était d'essayer de reproduire les résultats obtenus lors de la cyclisation du xanthate dérivé de la pentachloropyrimidine **VII-25**, où nous avons pu obtenir l'azaindoline **IV-26** et l'azindole **IV-27** à partir d'un azote ni protégé ni alkylé

(cf. schéma VII-10). Cependant la situation n'est pas identique, que ce soit en terme de radical généré (acétyle *versus* radical alkyle), de longueur et de conformation de chaîne.

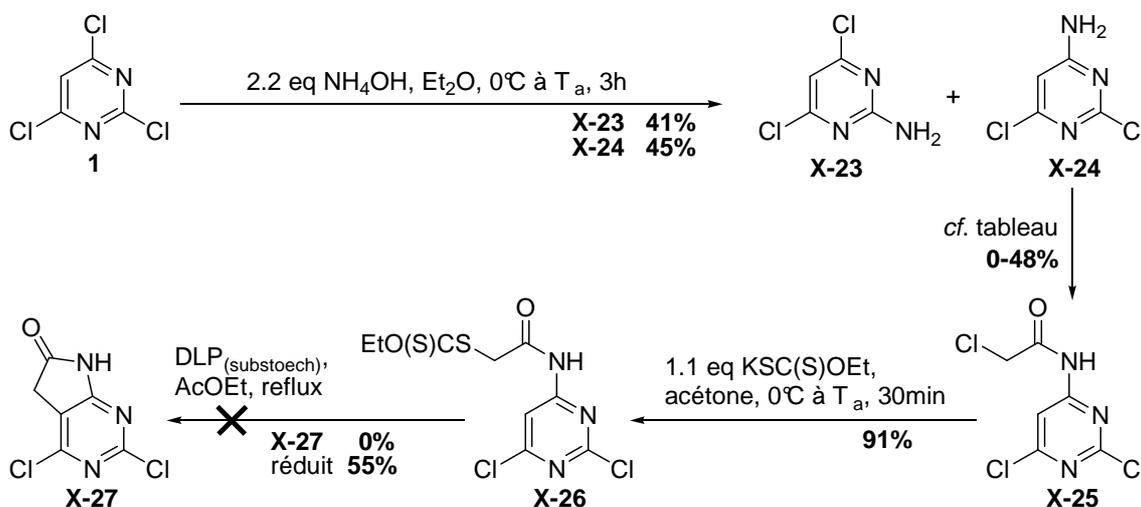


Schéma X-10 : Synthèse du précurseur xanthate X-26 et essai de cyclisation radicalaire

La substitution de la trichloropyrimidine par de l'ammoniaque à basse température a permis d'obtenir les deux produits isomères X-23 et X-24, avec des rendements respectifs de 41% et 45% (cf. schéma X-10). L'étape suivante d'acétylation s'est à nouveau avérée problématique (cf. tableau X-6). L'utilisation de chlorure de chloroacétyle dans le 1,2-dichloroéthane au reflux n'a pas permis d'obtenir l'amide attendu X-25, puisque seul le composé de départ a été récupéré (cf. entrée 1), sans doute car l'amine X-24 était non soluble dans milieu réactionnel, même au reflux. L'utilisation de DMAP dans le dichlorométhane au reflux a permis d'obtenir le produit (cf. entrée 2), mais avec un rendement modéré de 48%, le restant étant composé de produit de départ récupéré avec un rendement de 28%, et de sous produits de dégradation non identifiés. Nous avons poursuivi avec l'échantillon de produit X-25 pour continuer, sans plus chercher à optimiser la réaction.

	Conditions	X-25
1	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux	0% + 100% départ
2	3*3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, DCM 0.3M, reflux	48% + 28% départ (début dégradation)

Tableau X-6 : Résultats de l'étape d'acétylation de X-24 par du chlorure de chloroacétyle

La substitution du chlore par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium a permis d'obtenir le précurseur xanthate X-26 avec un rendement de 91%. Enfin l'étape finale de cyclisation radicalaire à partir de X-26 n'a malheureusement pas donné la dihydropyrrolopyrimidinone attendue X-27, mais pour seul produit identifiable le produit réduit, avec un rendement de 55%.

Les résultats obtenus avec les dérivés de la pentachloropyrimidine ne semblant pouvoir s'appliquer à ce cas-ci, nous nous sommes donc rabattus sur l'utilisation de méthylamine.

c. À partir de méthylamine

La substitution de la trichloropyrimidine par la méthylamine a permis d'obtenir les deux isomères **X-28** et **X-29** avec des rendements respectifs variant entre 49% et 66% et entre 24% et 42%. Ces variations de rendement s'expliquent facilement par une variation de la vitesse d'addition de l'amine au milieu réactionnel. En effet cette réaction s'est avérée être à la fois très exothermique et très sensible à la température (comme c'était le cas avec la *tert*-butylamine ci-avant).

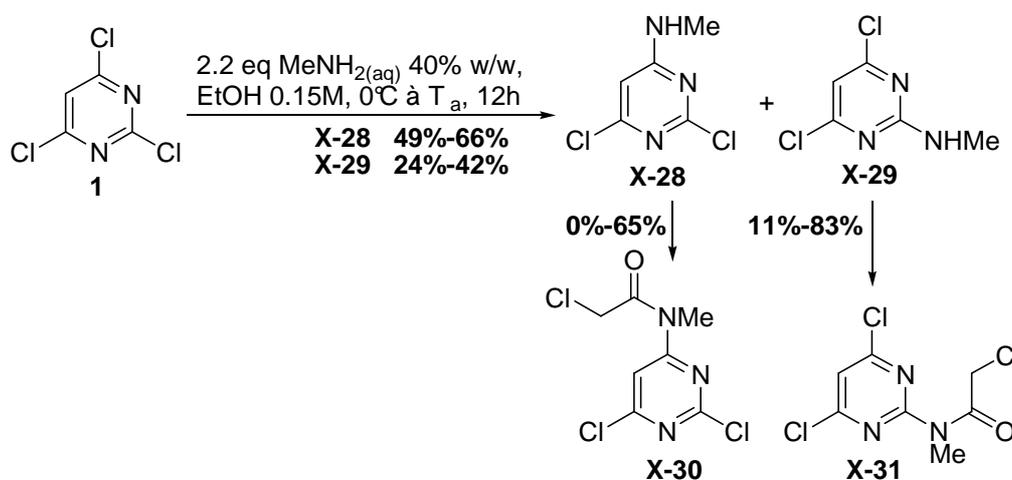


Schéma X-11 : Préparation des précurseurs amides **X-30** et **X-31**

Malheureusement l'étape d'acétylation s'est à nouveau avérée être problématique (*cf.* schéma X-11 et tableau X-7). Après optimisation, le produit d'acylation **X-30** en position 4 a finalement été obtenu avec un rendement maximum modéré de 65% (*cf.* entrée 10) en utilisant de la 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane à reflux, alors que le produit **X-31** en position 2 a été isolé avec un bon rendement maximum de 83% (*cf.* entrée 2), en utilisant la *N,N*-diméthylaniline dans le dichloroéthane à reflux. Outre le problème majeur de mauvaise reproductibilité de ces résultats (*cf.* par exemple les entrées 3a et 3b), ces produits se sont aussi avérés être particulièrement sensibles en milieu aqueux faiblement basique, compliquant leur purification.

	Départ	Conditions	Produit	Rendement
1	X-28	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 3.0 eq <i>N,N</i> -diméthylaniline, DCE 0.1M, reflux	X-30	0% (dégradation pendant traitement aqueux basique)
2	X-29	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 3.0 eq <i>N,N</i> -diméthylaniline, DCE 0.1M, reflux	X-31	83%
3a	X-28	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux	X-30	43% + 50% départ

3b	X-28	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux	X-31	dégradation
4	X-29	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.5M, reflux	X-31	11% + dégradation
5	X-28	3*2.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux	X-30	25% + dégradation
6	X-29	3*2.0 eq chlorure de chloroacétyle, DCE 0.4M, reflux	X-31	59% + dégradation
7	X-28	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, 2.4 eq NaH, DMF 0.5M, 0°C à T _a	X-30	46% + 50% départ
8	X-28	3.0 eq chlorure de chloroacétyle, PhMe 0.1M, reflux	X-30	dégradation
9	X-28	2.0 eq anhydride chloroacétique, H ₂ SO ₄ (conc) 2% v/v, DCE, 7j à T _a	X-30	dégradation
10	X-28	4.0 eq chlorure de chloroacétyle, 1.0 eq DMAP, DCM 0.3M, reflux	X-30	61%-65%

Tableau X-7 : Résultats de l'étape d'acylation de **X-28** et **X-29** par du chlorure d'acétyle

La substitution nucléophile du chlore aliphatique des amides **X-30** et **X-31** par le sel d'O-éthyl xanthogénate de potassium donne des résultats mitigés, avec seulement 63% de rendement pour le xanthate **X-32** en position 4, et à peine 35% de rendement pour le xanthate **X-34** en position 2.

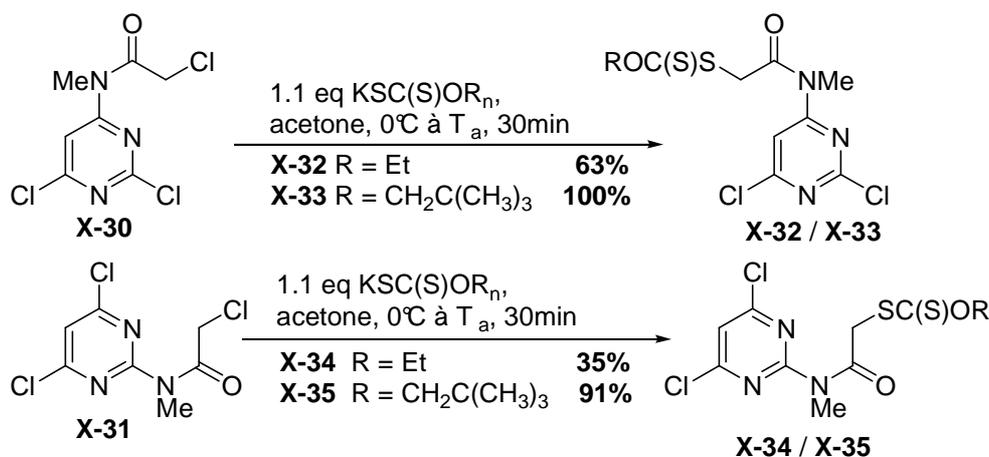


Schéma X-12 : Formation des précurseurs xanthates avec les sels d'O-éthyl et O-néopentyl xanthogénate de potassium

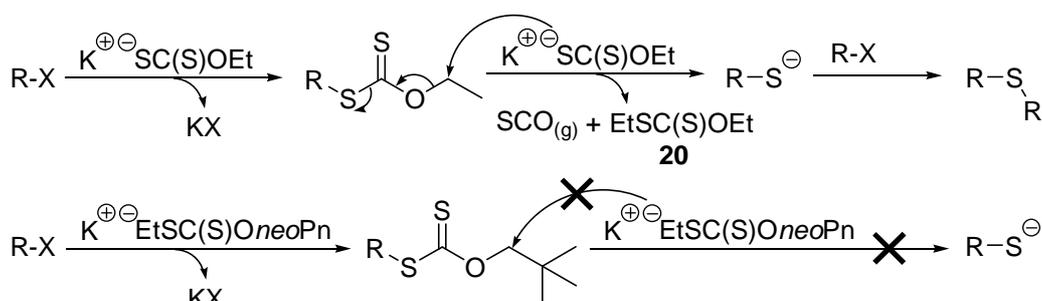


Schéma X-13 : Prévention des réactions de substitutions parasites via l'utilisation du sel d'O-néopentyl xanthogénate de potassium

Nous avons pu noter dans chaque cas la présence de nombreux sous-produits de dégradation et en particulier la présence caractéristique de diéthylthioester **20**. Ce sous-produit est obtenu lorsque la réaction désirée de substitution nucléophile par le sel d'*O*-éthyl xanthogénate de potassium est moins efficace que celle sur l'éthyle du groupe xanthate (*cf.* schéma X-13). Il est dans ce cas préférable d'utiliser un autre sel, le sel d'*O*-néopentyl xanthogénate de potassium. Celui-ci permet d'éviter ce type de réaction parasite en empêchant l'attaque du sel de xanthate *via* l'encombrement du groupe *tert*-butyle. À partir de ce sel, nous avons ainsi pu obtenir les précurseurs xanthates **X-33** et **X-35** avec de très bons rendements, respectivement 100% et 91% (*cf.* schéma X-12).

Malgré le fait que la cyclisation sur l'azote en position 3 avait pu être réalisée précédemment pour donner les dihydroimidazopyrimidinones **X-10** et **X-12**, le traitement du xanthate **X-35** dans des conditions de cyclisation radicalaire n'a malheureusement pas permis l'obtention du produit cyclisé attendu **X-36** (*cf.* schéma X-14). Nous avons majoritairement obtenu à la place le produit de réduction prématurée, avec un rendement de 42%. Ce résultat peut s'expliquer à la fois par la moins grande réactivité du radical acétyle généré (face au radical alkyle secondaire ci-avant) et par la moins grande aptitude du méthyle porté par l'azote (face au groupe acétyle ou Boc ci-avant) à orienter la chaîne en position *s-trans* pour favoriser la cyclisation.

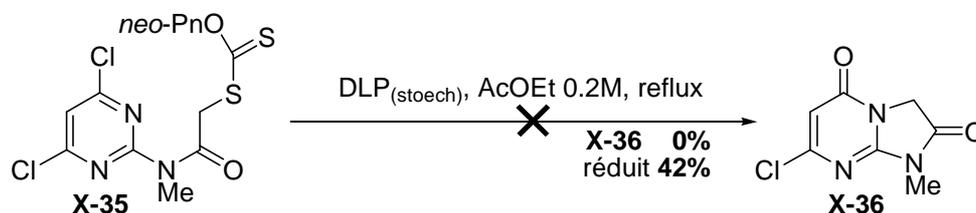


Schéma X-14 : Essai de cyclisation radicalaire au départ du xanthate **X-35**

Cependant, et à notre grande satisfaction, le traitement du xanthate **X-33** dans des conditions de cyclisation radicalaire a bien permis d'obtenir le dihydropyrrolopyrimidinone attendue **X-37** (*cf.* schéma X-15), avec un excellent rendement de 88%, reproductible et sur une échelle montant au moins à deux grammes.

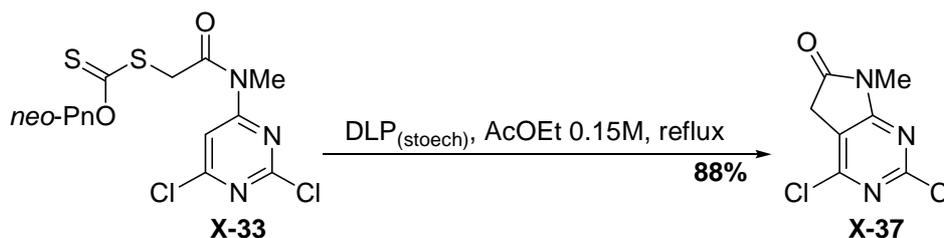


Schéma X-15 : Obtention de la dihydropyrrolopyrimidinone **X-37** par cyclisation radicalaire

Partie V Conclusion & Ouverture

Au cours de nos travaux sur les hétérocycles bis-azotés, nous avons essayé d'étendre notre méthodologie dans un premier temps aux pyridazines au départ de la 3,6-dichloropyridazine **21** (cf. schéma X-16), puis dans un deuxième temps aux pyrimidines au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1** (cf. schéma X-18).

Concernant les pyridazines

Au départ de la 3,6-dichloropyridazine **21**, nous avons essayé de former la dihydropyrrolopyridazinone **22** (cf. schéma X-16). La cyclisation radicalaire n'a cependant pas permis d'obtenir le produit attendu, et les tentatives d'addition radicalaire intermoléculaire se sont elles aussi avérées être des échecs. Notre interprétation de ces résultats est que la liaison aromatique azote-azote du noyau pyridazine agit comme un piège irréversible à radicaux, empêchant donc les différents équilibres entre les intermédiaires radicalaires de se mettre en place. Par conséquent la réaction cinétiquement limitante d'oxydation ne peut avoir lieu et donc *in fine* permettre de drainer ces équilibres vers le produit final. Au vu de ces résultats, nous n'avons donc pas tenté de préparer les noyaux de type dihydropyrrolopyridazine **23**.

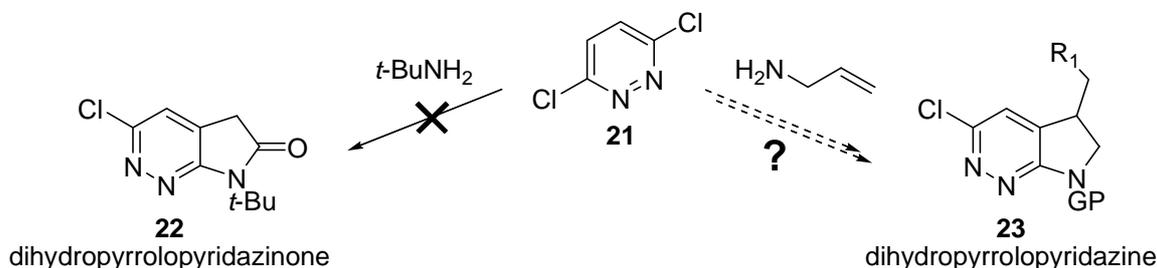


Schéma X-16 : Résumé des résultats à partir de la 3,6-dichloropyridazine **21**

Malgré ces résultats peu encourageants, il reste cependant un certain nombre de points qui pourraient être étudiés (cf. schéma X-17) :

- Une première possibilité serait de reproduire cette synthèse au départ de la 3-chloropyridazine **24**. Sans chlore en position 6 pour appauvrir la double liaison azote-azote du cycle et ainsi l'activer par rapport à une addition radicalaire, celle-ci pourrait ne plus jouer son rôle de piège à radicaux, et ainsi permettre l'obtention des composés **25**.
- Une deuxième possibilité serait de reproduire cette synthèse au départ de noyaux ne permettant par la suite une cyclisation radicalaire *ipso* sur la double liaison azote-azote. Ainsi le radical créé ne serait donc pas susceptible d'être piégé. Parmi les substrats

commerciaux disponibles, on peut ainsi citer la 6-chloro-3-méthoxy-4-pyridazinamine **26** et la 4-aminopyridazine **28**.

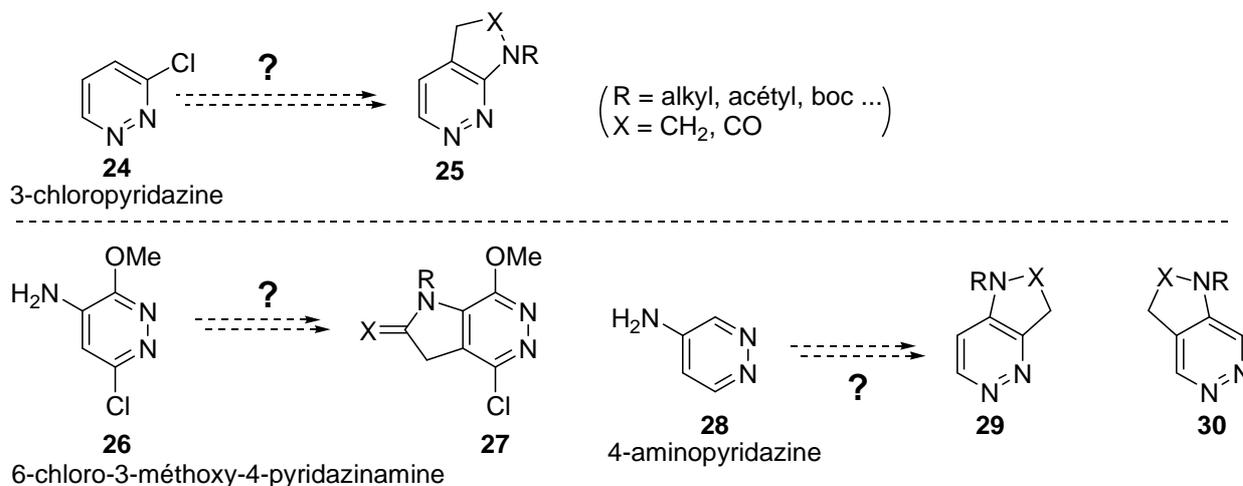


Schéma X-17: Potentielles voies de synthèse à tester à partir du noyau pyridazine

Concernant les pyrimidines

Nous nous sommes dans un deuxième temps intéressés au noyau pyrimidine. Bien que la plupart des rendements nécessitent d'être optimisés, les résultats sont plus positifs que pour les pyridazines (*cf.* schéma X-18).

- Il s'est avéré que les imidazopyrimidinediones **35** et **36** n'étaient pas accessibles par cette méthode. La cyclisation intramoléculaire radicalaire sur azote ne semble pas être possible dans le cas d'un radical de type acétyle.
- Les dihydroimidazopyrimidinones **31** et **32** ont pu être obtenues, **validant le principe de cyclisation radicalaire sur des azotes aromatiques autre que celui du noyau pyridine**. Il est important de noter que dans le cas de **31**, un seul des isomères de position (du carbonyle) est obtenu, probablement pour des raisons stériques. Les meilleurs rendements sont alors obtenus avec un groupe protecteur acétyle (puisque'il n'y a pas besoin d'orienter la cyclisation, grâce aux deux azotes de part et d'autre de la chaîne), et ont été améliorés par le docteur Laurent Petit par la suite.
Dans le cas de **32**, les deux isomères ont été obtenus (dans le cas d'un groupe protecteur Boc, qui ne permet donc pas une sélectivité totale comme pour les pyridines), mais l'isomère indiqué ici est le produit majoritaire et est le seul à avoir été obtenu pur.
- La dihydropyrrolopyrimidine **33** a pu être obtenue, le meilleur cas étant l'utilisation d'un groupe protecteur acétyle, qui a permis d'éviter les mélanges de produits de cyclisation.

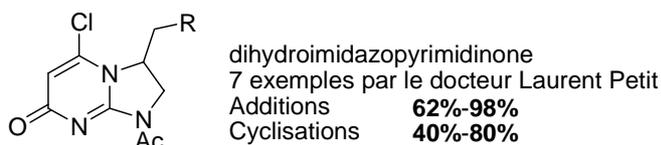
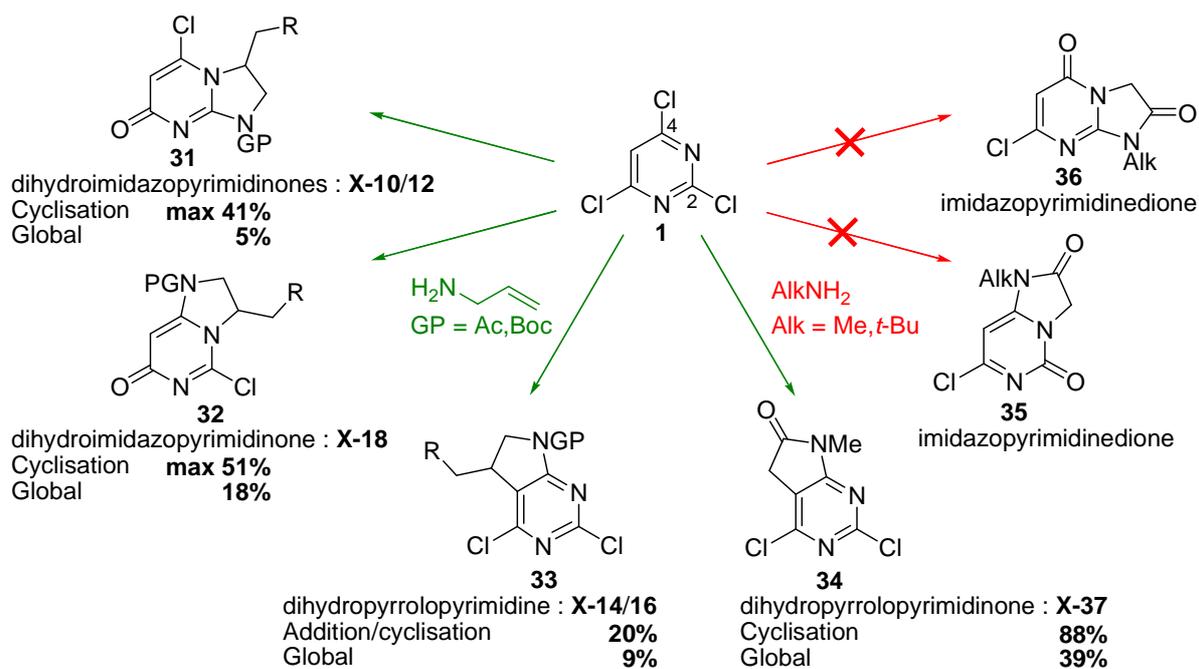


Schéma X-18 : Résumé des résultats au départ de la 2,4,6-trichloropyrimidine **1**

- Enfin nous avons pu obtenir la dihydropyrrolopyrimidinone **34** (i.e. **X-37**, avec un méthyle) avec un excellent rendement de cyclisation de 88% et un bon rendement global de 39%. Ce bon résultat est cependant à tempérer par les rendements modérés et surtout aléatoires de certaines étapes intermédiaires.

Cette synthèse reste cependant très intéressante au vu du potentiel du composé final en chimie médicinale (*cf.* schéma X-19). Il s'agit d'une structure proche des 7-azaoxindoles, permettant une double fonctionnalisation des chlores aromatiques en 4 et en 6, ainsi qu'une fonctionnalisation du carbone 3 par des réactions de condensation de Knoevenagel.

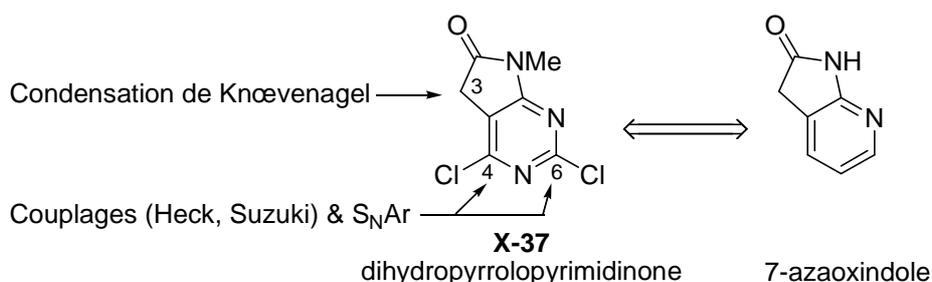


Schéma X-19 : Applications potentielles de la dihydropyrrolopyrimidinone **X-37**

Ouverture sur les pyrimidines

Des travaux prospectifs ont pu être réalisés sur la formation de cycle à 7 chaînons accolé au noyau pyrimidine, pour former des tétrahydropyrimidoazépinones **37** (cf. schéma X-20).

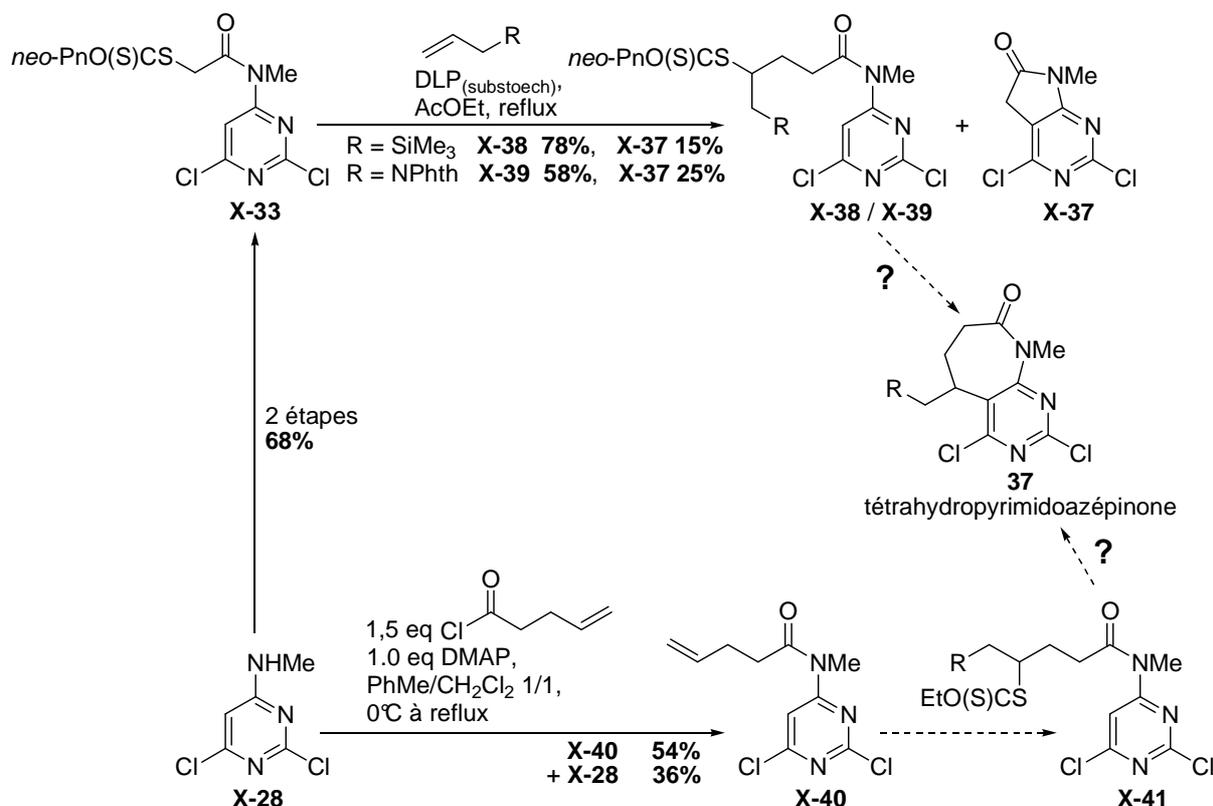


Schéma X-20 : Travaux prospectifs sur la synthèse de tétrahydropyrimidoazépinones **37**

Deux voies de synthèses sont possibles au départ du composé **X-28** :

- La première possibilité consiste à obtenir le xanthate **X-33**, puis à l'additionner sur une oléfine comme l'allyltriméthylsilane pour donner **X-38** ou sur l'allylphtalimide pour donner **X-39**. Dans les deux cas, les rendements restent modérés, essentiellement car la réaction d'addition intermoléculaire est en compétition avec la cyclisation intramoléculaire pour former le cycle à 5 du composé **X-37**. Dans ce type de réaction, les deux mécanismes sont toujours en compétition, mais la cyclisation est ici exceptionnellement efficace, comme nous avons pu le voir auparavant. En effet la quantité formée de produit de cyclisation **X-37** varie entre 15% et 25%, même dans des conditions optimisées pour l'addition intermoléculaire (i.e. un milieu réactionnel très concentré, comportant un grand nombre d'équivalents d'oléfine (12 équivalents), avec des ajouts de DLP faibles et espacés à 5% toutes les 90 minutes).

Or les produits d'addition **X-38** et **X-39** n'ayant été obtenus qu'en faibles quantités, et

sachant que les cyclisations radicalaires pour former des cycles à 7 chaînons ne sont pas parmi les plus faciles, nous avons préféré trouver une autre approche.

- La seconde possibilité est de préparer à partir de **X-28** l'oléfine **X-40** comportant une chaîne rallongée. Un premier essai non optimisé a permis d'obtenir l'oléfine **X-40** avec un rendement limité de 54%, probablement à cause de la très faible solubilité du départ **X-28** dans le solvant utilisé. Par manque de temps, nous n'avons pu aller plus loin et les étapes suivantes restent à réaliser, à savoir l'addition intermoléculaire pour donner le xanthate **X-41**, suivie de la cyclisation pour finalement donner le tétrahydropyrimidoazépinone **37**. Ces deux étapes peuvent d'ailleurs *a priori* être réalisées selon une procédure « one-pot »²⁹².

Ouverture sur les pyrazines et les triazines

Il reste un certain nombre de noyaux qui n'ont pas été traités, en particulier les pyrazines pour les noyaux bis-azotés, ainsi que les triazines pour les noyaux tri-azotés. Au vu des bons résultats sur les pyrimidines, on peut légitimement penser que la méthode pourrait s'appliquer aux pyrazines, par exemple au départ de la 2,6-dichloropyrazine **38**, pour conduire aux dihydropyrrolopyrazines **39**, aux dihydropyrrolopyrazinones **40** et aux dihydroimidazopyrazinones **41**.

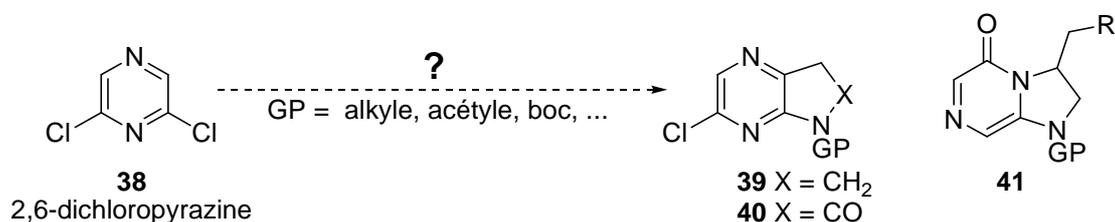


Schéma X-21 : Applications potentielles à la synthèse de dihydropyrrolopyrazines **39**, de dihydropyrrolopyrazinones **40** et de dihydroimidazopyrazinones **41**