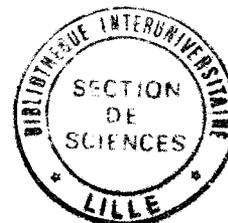


50376
1994
169

N° d'ordre : 1323



50376
1994
169

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN CHIMIE

spécialité: CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Cristian SIMION

**ANIONS 1-AZA ET 2-AZAALLYLIQUES,
MODELES-CLES DANS L'ELABORATION
DE CHARPENTES CYCLIQUES AZOTEES
A CINQ, SIX ET SEPT CHAINONS**

Soutenue le 27 mai 1994 devant la commission d'examen

Président : L. IVAN
Rapporteurs : A. LAURENT
J.P. PRADERE
Examineurs : J. BROCARD
A. COUTURE
P. GRANDCLAUDON
A. LABLACHE-COMBIER

A Andreea,

A mes parents,

*A tous ceux qui, par le geste ou la pensée,
m'ont donné la force d'aller jusqu'au bout.*

Le travail qui fait l'objet de cette étude a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, dirigé par Monsieur le Professeur A. LABLACHE-COMBIER, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille. Je le prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire ainsi que pour le soutien permanent et la bienveillance qu'il m'a constamment manifesté.

Monsieur A. COUTURE, Directeur de Recherches au C.N.R.S., m'a confié le sujet de ce travail. Il l'a dirigé et coordonné. Je tiens à lui exprimer tous mes remerciements pour la confiance qu'il m'a toujours témoignée au cours de mes activités au laboratoire. Il m'a fait bénéficier de ses connaissances et compétences en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide aussi précieuse qu'efficace. Je lui témoigne ici toute ma gratitude pour ses conseils, sa rigueur et sa patience.

Je remercie infiniment Madame Lucia IVAN, Professeur à l'Université de Bucarest, qui m'a fait l'honneur de présider ce Jury de Thèse.

Mes remerciements vont également à

Monsieur A. LAURENT, Professeur à l'Université de Lyon I

Monsieur J.P. PRADERE, Directeur de Recherche au C.N.R.S. à Nantes

Monsieur J. BROCARD, Professeur à l'Université de Lille I

qui ont accepté de juger ce travail. Qu'il veuillent trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier tout spécialement Monsieur P. GRANDCLAUDON, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, pour sa gentillesse, pour l'aide constante qu'il m'a prodigué tout au long de mon séjour en France. Qu'il trouve ici un témoignage de reconnaissance de ma part pour le soin et l'attention avec lesquels il a suivi le bon déroulement de ce travail, pour ses précieux conseils ainsi que pour les "leçons pratiques de chimie" qui m'ont permis de redécouvrir chaque jour la recherche en Chimie Organique sous un nouvel aspect.

Que tous ceux dont j'ai croisé la route au laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leurs cotés. Je tiens tout particulièrement à remercier Sylvie, Hélène, Eric, Patrice et Stéphane pour leur amitié ainsi que pour leurs "encouragements".

Ma gratitude va également à Marc BRIA, Ingénieur d'étude, pour sa compétence et sa collaboration amicale et diligente dans mes études par RMN.

Je tiens aussi à remercier Annie et Alain POLLET qui m'ont beaucoup aidé lors de mon intégration au sein du laboratoire.

Qu'il me soit permis de remercier également le Service des Relations Internationales de l'Université de Lille I, ainsi que le C.R.O.U.S. de Lille qui m'ont énormément aidé pour toutes questions administratives et autres.

Je tiens à remercier tout particulièrement la Municipalité de Villeneuve d'Ascq ainsi que son maire, Monsieur le Député Européen G. CAUDRON, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Si en effet les pages qui suivent ne sont pas vierges c'est grâce à l'amabilité et la générosité de la ville et de ses habitants qui m'ont donné la possibilité de suivre un tel cursus universitaire. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

Qu'il me soit permis de dédier cette thèse à la Municipalité et à la Ville de Villeneuve d'Ascq.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

A/ GENERALITES	1
B/ ANIONS 1-AZAALLYLIQUES	5
C/ ANIONS 2-AZAALLYLIQUES	7
D/ NOTRE OBJECTIF	11
Références bibliographiques	14

CHAPITRE I

UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES

I/ INTRODUCTION	19
II/ ELABORATION D'UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX PYRIDO[3,2-<i>f</i>][1,4]THIAZEPINES	25
A. Objectifs	25
B. Synthèse des bases de Schiff	30
1° Synthèse de la 2-chloro-3-formylpyridine 7	30
2° Synthèse des imines <i>N</i> -arylméthylées 8a-c	32

3° Synthèse de l'imine précurseur d'anion azaallylique non stabilisé 8d	33
C. Synthèse des <i>O</i> -éthyl thiocarboxylates 11a-i	34
D. Synthèse de mono et diarylpyrido[3,2- <i>f</i>][1,4]thiazepines	39
1° Réaction de cyclisation	39
2° Le mécanisme	41
3° Limites	43
4° Développement	43
III/ CONCLUSION	44
Références bibliographiques	45

CHAPITRE II

UTILISATION DES ANIONS 1-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DES CHARPENTES PYRIDO [2,3-*b*][1,4]THIAZEPINES ET 1,5-NAPHTYRIDINES

I/ INTRODUCTION	49
II/ REACTIVITE D'ANIONS 1-AZAALLYLIQUES CONNECTES A UN MOTIF 2-CHLOROPYRIDINE EN PRESENCE DE THIOESTERS	55
A. Objectifs et méthode	55
B. Synthèse des imines	55
C. Synthèse des thioesters	58
D. Etude de la réactivité thioesters-anions 1-azaallyliques dérivant de la 2-chloro-3-pyridine	58
E. Etude mécanistique	62
III/ DEVELOPPEMENT. CONCLUSION	66

CHAPITRE III

UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES 1,7-NAPHTYRIDINES

I/INTRODUCTION	77
A. Méthode-objectif	77
B. Synthèse de 1,7-naphtyridines - rappels bibliographiques	78
1° Synthèses de type A	79
2° Synthèses de type B	84
C. Conclusion	87
II/ NOUVELLE MEHODE D'ACCES AU SQUELETTE DES 1,7-NAPHTYRIDINES	88
A. Synthèse des réactifs	88
1° Synthèse des imines. Métallation	88
2° Synthèse des dérivés de 2-halogènoypyridine	89
B. Réaction de cyclisation avec formation de 1,7-naphtyridines	91
1° Mise en oeuvre. Principe	91
2° Résultats	92
3° Mécanisme	94
III/ CONCLUSION	97
Références bibliographiques	99

CHAPITRE IV

UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES Δ^2 -THIAZOLINES

I/ INTRODUCTION	103
A. Cycloadditions anioniques [1,3] utilisant des anions 2-azaallyliques	105
B. Synthèse de thiazolines	108
1° Synthèse de Δ^4 -thiazolines	109
2° Synthèse de Δ^2 -thiazolines	110
II/ SYNTHESE DE Δ^2 -THIAZOLINES MISE AU POINT AU LABORATOIRE	112
A. Résultats	112
B. Etude mécanistique	114
III/ CONCLUSION	116
Références bibliographiques	117
CONCLUSION	119

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Partie expérimentale
relative au CHAPITRE I

UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES

I/ SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF	123
A. 2-Chloro-3-formylpyridine 7	123
B. Synthèse des imines <i>N</i> -arylméthylées 8a-c	124
C. Synthèse de l'imine <i>N</i> -triméthylstannylméthylée 8d	126
II/ SYNTHESE DES THIOESTERS	129
A. Synthèse des imidates (iminoesters)	129
B. Synthèse des thioesters 11a-i	130
III/ SYNTHESE DES PYRIDO[3,2- <i>f</i>][1,4]THIAZEPINES 12-15	135
A. A partir d'anions 2-azaallyliques stabilisés	135
B. A partir d'anions 2-azaallyliques non stabilisés	135
III/ CYCLISATION PHOTOCHEMIQUE DE DIARYL PYRIDO[3,2- <i>f</i>][1,4]THIAZEPINES	147
Références bibliographiques	151

**Partie expérimentale
relative au CHAPITRE II**

**UTILISATION DES ANIONS 1-AZAALLYLIQUES
DANS L'ELABORATION DES CHARPENTES
PYRIDO [2,3-*b*][1,4]THIAZEPINES
ET 1,5-NAPHTYRIDINES**

I/ SYNTHESE DES IMINES	153
A. Préparation des cétals	153
B. Préparation des imines	155
II/ ETUDE DE LA REACTIVITE THIOESTER-ANIONS 1-AZAALLYLIQUES DERIVANT DE LA 2-CHLORO-3-AMINOPYRIDINE	158
A. Obtention des pyrido[2,3-<i>b</i>][1,4]thiazépines	158
B. Synthèse des polyhydro-6-aryl(hétéroaryl) cycloalka[<i>b</i>]-1,5-naphtyridine	161
Références bibliographiques	179

**Partie expérimentale
relative au CHAPITRE III**

**UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES
DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES
1,7-NAPHTYRIDINES**

I/ SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF 69a-c	181
II/ SYNTHESE DES SUBSTRATS PYRIDINIQUES	182
A. 3-Acétyl-2-bromopyridine 71	182
1° 1-[3-(2-bromopyridyl)] éthanol 70	183

2° 3-Acétyl-2-bromopyridine 71	184
B. 2-Chloronicotinate d'éthyle 73	185
C. 2-Chloronicotinonitrile 75	186
III/ ACCES AUX 1,7-NAPHTYRIDINES	187
A. Mode opératoire général	187
B. 5-Méthyl-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines	188
C. 5-Hydroxy-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines	192
D. 5-Amino-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines	194
Références bibliographiques	197

**Partie expérimentale
relative au CHAPITRE IV**

**UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES
DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES
 Δ^2 -THIAZOLINES**

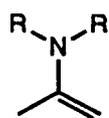
I/ SYNTHESE DES PRODUITS DE DEPART	199
II/ SYNTHESE DES Δ^2-THIAZOLINES	199

INTRODUCTION

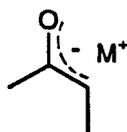
A. GENERALITES

La chimie des carbanions représente incontestablement l'une des disciplines les plus riches de la chimie organique. Les trois intéressants volumes de la collection "Comprehensive Carbanion Chemistry" éditée par E. Bunce et T. Durst¹ peuvent en attester. Ils occupent très souvent une place de choix dans de nombreuses bibliothèques de laboratoire et cela quels que soient leurs propres domaines d'activité. La raison en est simple. Par une réaction appropriée de ces espèces carbanioniques on peut envisager la création de nouvelles liaisons qui pourront être indifféremment "carbonées" ou hétéroatomiques et, par voie de conséquence, la connexion de divers groupes hautement réactifs ou potentiellement réactifs sous la forme notamment de fonctions masquées. Ce type de réaction se révélera donc de première importance puisque constituant l'étape clé dans de nombreuses stratégies de synthèse polyséquentielle.

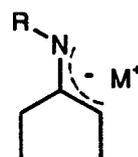
La création d'une entité carbanionique sur une chaîne hydrocarbonée peut se faire de différentes façons, la plus simple et la plus générale étant incontestablement de provoquer une interconversion entre un métal (lithium, sodium, magnésium) et un halogène (très souvent le brome) présent sur la chaîne. En l'absence de ce type d'atome et si l'on veut associer à la fois la facilité de générer le carbanion et une nucléophilie marquée que l'on pourra ultérieurement mettre à profit, il apparaît que la configuration la plus judicieuse sera de placer l'atome de carbone à l'extrémité d'un système insaturé de type allylique. Le caractère nucléophile est communiqué par la présence de la paire d'électrons non liants soit sans, comme pour les énamines, soit avec une charge négative comme c'est le cas des énolates et surtout des anions d'imines.



enamine



enolate



anion d'imine

Alors que la chimie de la fonction énamine a fait preuve d'un incontestable intérêt synthétique en particulier dans les réaction de type Michael² elle ne représente pas un très bon

modèle pour provoquer la formation de liaisons carbone-carbone. Ces réactions s'accompagnent en effet très souvent de polyalkylation, en particulier pour des systèmes relativement "dégagés". L'incorporation de substituants encombrants réduira la formation de produits de dialkylation mais cela se fera, en fait, au profit de réaction de *N*-alkylation indésirable. L'avantage très net par contre des énamines réside dans le fait que l'alkylation avec de simples halogénures pourra être réalisée dans des conditions beaucoup moins drastiques que celles requises pour les énolates.

C'est dans les années 1963 que Stork³ d'une part, et Wittig⁴ de l'autre ont réalisé un travail de pionnier sur la réaction des anions dérivant d'imines, anions obtenus par déprotonation à l'aide de bases fortes. A travers un exemple simple, la monoalkylation de la cyclopentanone, le premier a démontré l'avantage des anions d'imines (schéma 1) par rapport aux énamines et énolates plus difficiles à alkyler "proprement" :

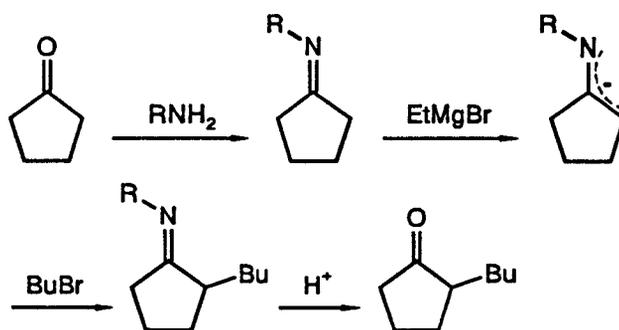


schéma 1

De son coté Wittig a étudié l' α -alkylation d'aldéhydes *via* les dérivés anioniques lithiés des imines:

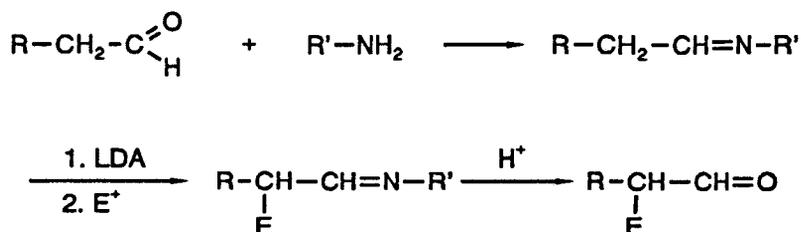
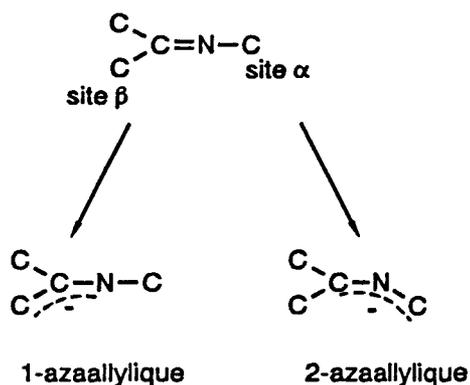


schéma 2

Différents noms ont été attribués aux espèces anioniques dérivant des imines. Parmi ceux-ci, métalloénamines ou énamines métallées⁵, bases de Schiff métallées⁴, et anions d'imines^{6,7} c'est ce dernier nom qui se révélera le mieux approprié car il précise à la fois la source de l'espèce et sa haute réactivité. Wittig précise même anion d'imine *C*-métallée pour bien dégager le site de réactivité et pour ne pas interférer avec les anions d'imine *N*-métallée.

En effet dans tous les systèmes de type azaallylique il existe en fait deux sites de déprotonation, le site α et le site β :



Les anions ainsi générés seront donc de type 1-azaallylique ou 2-azaallylique.

Dans de très nombreux systèmes la déprotonation d'imines substituées pourra donner naissance aux deux types d'anions. Bergbreiter et Newcomb⁸ ont réalisé une étude détaillée sur la formation et l'isomérisation de composés azaallyllithiés dérivant de *N*-benzylcétimines. De cette étude il ressort que pour un même agent de métallation la réaction dépend fortement de la température (schéma 3) et du degré de substitution de la cétone (schéma 4):

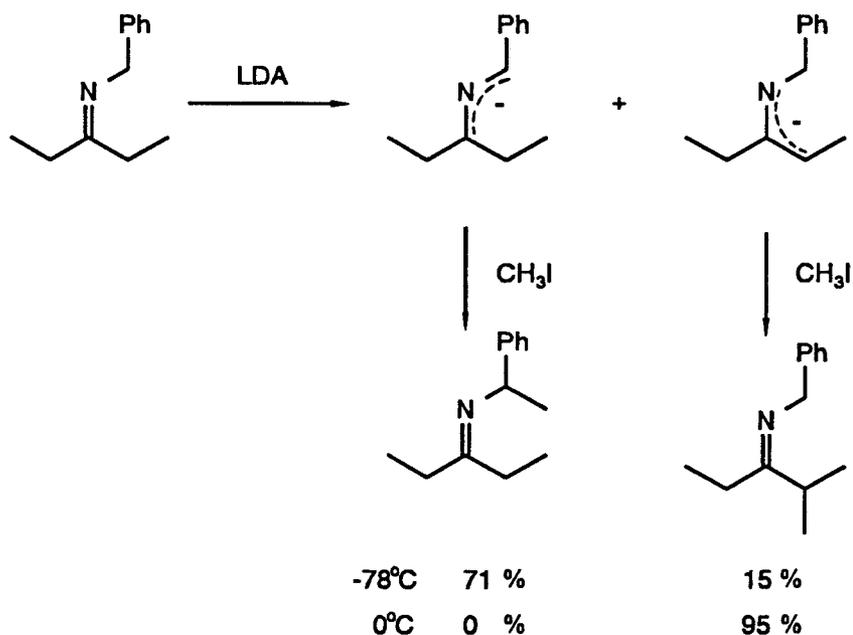
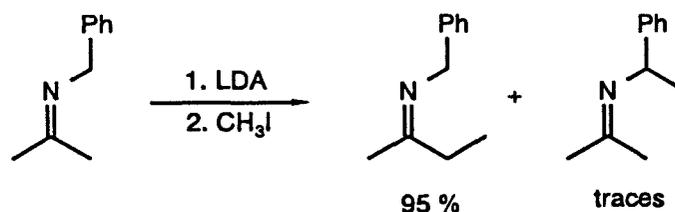


schéma 3



schema 4

Il apparaît également que la nature des substituents influe notablement sur la constante d'équilibre entre les deux formes 1-aza- et 2-aza-, la présence d'unités aromatiques favorisant la forme 2- (schéma 5):

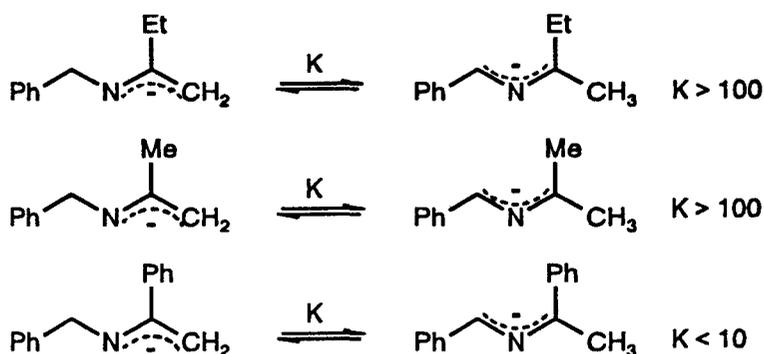


schéma 5

Une étude a été réalisée sur des systèmes cycliques endo et exo d'où il ressort que la métallation suivie de la C-alkylation se fait préférentiellement sur la forme syn plus stable dans sa forme anionique que la forme anti⁹.

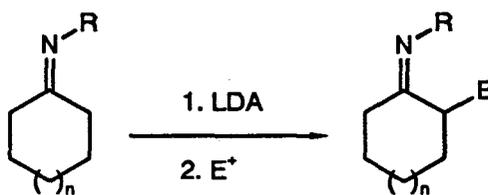


schéma 6

Par contre sur les systèmes endocycliques, métallation-alkylation se produisent sur le méthylène exo, favorisant donc la participation de la forme anti. Cette différence de

comportement a été récemment expliquée sur la base des spectres de RMN de ^{13}C par des phénomènes de contraintes angulaires¹⁰.

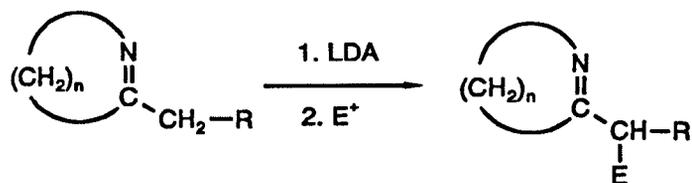


schéma 7

B. ANIONS 1-AZAALLYLIQUES

La participation des anions de type 1-azaallyllithium a été engagée dans un certain nombre de réactions chimiques intéressantes, en particulier des réactions d'alkylation¹¹, d'hydroxyalkylation², d' α -iminoalkylation¹² et dans l'élaboration de *N*-alkénylcarbammates¹³. Il y a par contre relativement peu d'exemples d'intervention de ces espèces dans la construction d'hétérocycles azotés. Wittig¹⁴ a d'abord montré qu'il était possible d'accéder à divers pyrroles substitués par traitement d'anion d'éthylidène cyclohexylamine avec un certain nombre d'halogénocétones (schéma 8):

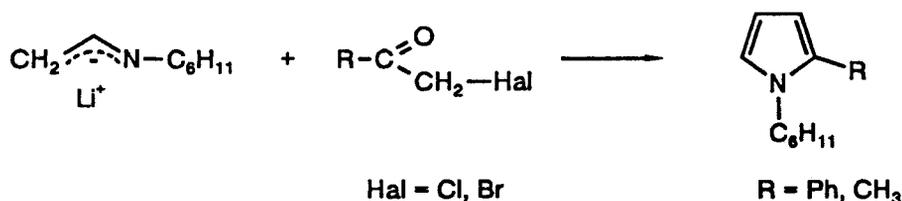
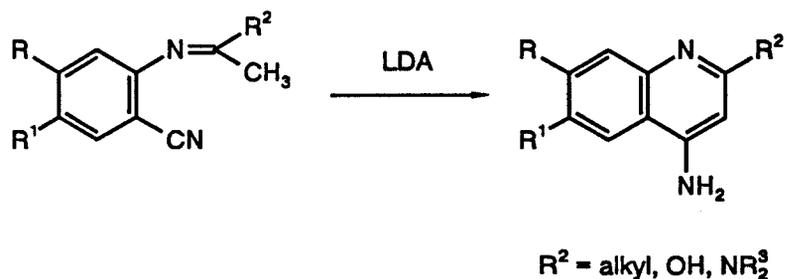


schéma 8

Plus récemment une variété de 2-alkyl, 2-hydroxy, 2-dialkylamino-4-amino quinoléïnes¹⁵ a pu être élaborée à partir d'anions 1-azaallyliques substitués de façon appropriée selon le schéma général suivant:



R² = alkyl, OH, NR₂

schéma 9

L'équipe de Streckowski¹⁶ a récemment observé un comportement très particulier d'espèces lithiées d'imines dérivant d'*o*-trifluorométhylanilines et l'a mis à profit pour décrire une synthèse "expéditive" d'aryl-2-quinoléines (schéma 10):

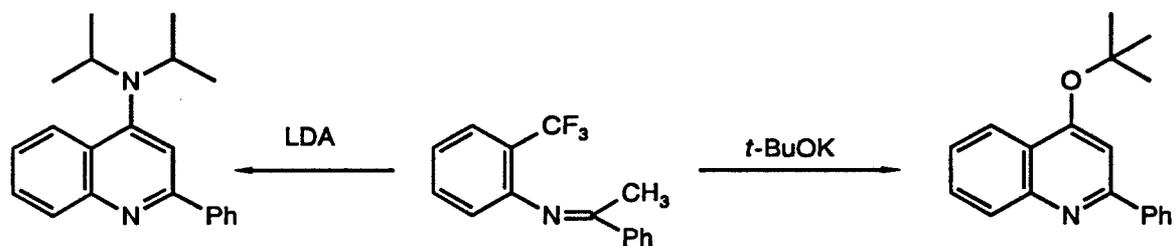


schéma 10

L'incorporation de silicium sous forme de mono et disilylimines a été mise à profit par les équipes de Konakahara¹⁷ et Corriu¹⁸ pour accéder aux squelettes pyrrole (schéma 11) et pyridine (schéma 12) par réaction avec des dicétones ou des aldéhydes α,β -insaturés:

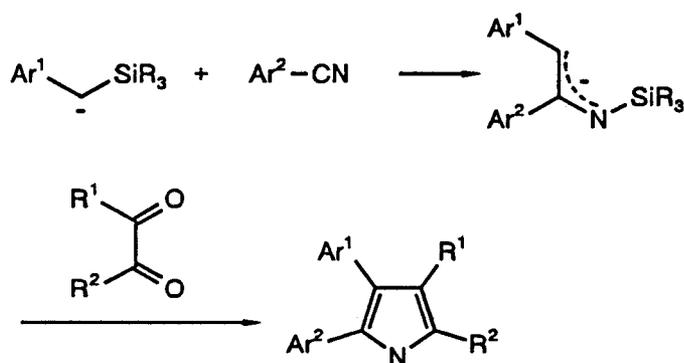


schéma 11

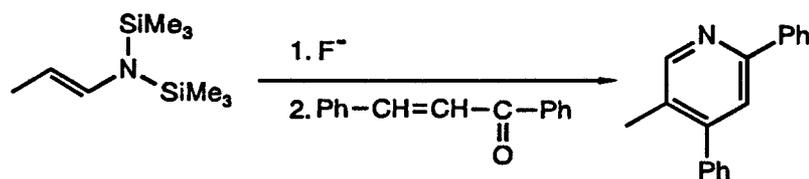


schéma 12

Ces différents exemples illustrent la diversité des modèles aromatiques azotés à cinq et six chaînons, mono et polycycliques dont l'élaboration peut être envisagée à partir d'anions

1-azaallyliques. Ils correspondent cependant à des études relativement limitées à la différence des anions de type 2-azaallyliques dont l'examen des synthèses et réactivités ont fait l'objet d'investigations beaucoup plus fouillées.

C. ANIONS 2-AZAALLYLIQUES

Depuis qu'elle a été érigée en principe réactionnel¹⁹, la cycloaddition polaire 1,3-anionique sur des substrats possédant une double ou une triple liaison ("anionophile-1,3") est devenue une méthode très générale d'accès à toute une série d'hétérocycles azotés à cinq chaînons (schéma 13) :



schéma 13

Ces réactions, dans lesquelles le système azaallylique se comporte comme le partenaire à 4 électrons π dans un processus de cycloaddition de type $[\pi 4s + \pi 2s]$, diffèrent très sensiblement des cycloadditions de type 1,3-dipolaire par le fait que la charge positive est ici "séparée" de l'entité anionique. Alors que, avant le processus de cycloaddition, la charge négative est située très largement sur les deux carbones périphériques, durant la réaction la charge va migrer sur l'atome d'azote central.

C'est Kauffmann et son équipe qui les premiers ont mis au point la synthèse et étudié la réactivité de ces espèces anioniques²⁰. Ces auteurs préconisent deux modes de génération des anions 2-azaallyliques:

-soit par échange hydrogène-lithium de diverses azométhines. Une telle opération est réalisée par traitement de ces imines à l'aide de dialkylamidures de lithium (schéma 14)²⁰ :

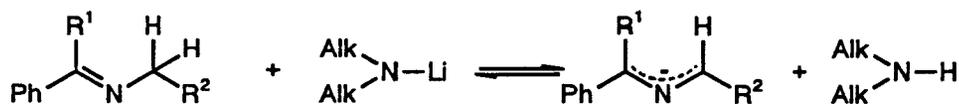


schéma 14

Il faut cependant que les agents anionophiles utilisés dans les réactions qui suivent soient insensibles à la présence d'amines.

-soit par ouverture d'aziridines *N*-lithiées²¹ (schéma 15) :

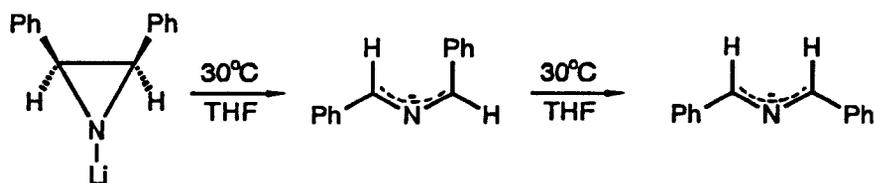


schéma 15

Les dérivés 2-azaallyllithiés sont obtenus sans formation d'amine mais il n'existe que deux exemples connus d'une telle réaction, ce qui en limite les développements synthétiques.

On peut également citer l'ouverture par voie thermique de 4-lithio-1,2,3,5-tétraphényl-1,2,4-triazoline²² (schéma 16), mais cette méthode reste confidentielle:

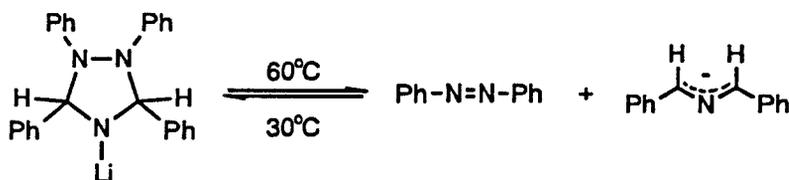
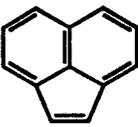
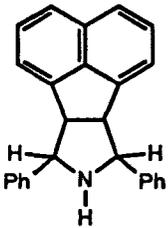
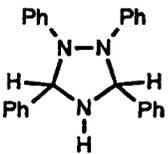
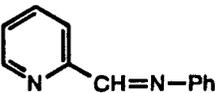
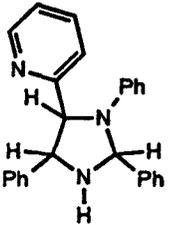
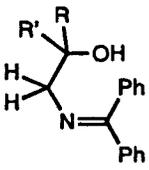
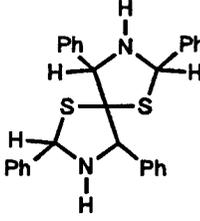
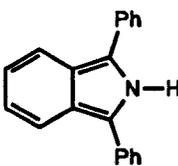
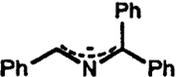
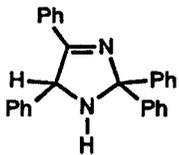


schéma 16

Les applications préparatives des anions 2-azaallyllithiés sont extrêmement nombreuses puisqu'ils peuvent indifféremment s'additionner à des composés insaturés possédant des liaisons CC, CN, NN, CS et CO doubles ainsi que des liaisons CC et CN triples.

Le tableau suivant rassemble quelques exemples significatifs dans une liste qui ne pourrait être exhaustive dans l'introduction d'une thèse.

2-azaallyl anion	anionophile	produit	ref.
			23
	$\text{Ph}-\text{N}=\text{N}-\text{Ph}$		24
			24
	$\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix} \text{C}=\text{O}$		25
	$\text{S}=\text{C}=\text{S}$		26
			27
	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{N}$		28

Tous les hétérocycles élaborés qui apparaissent dans le tableau sont des systèmes à cinq chaînons. Ce n'est que très récemment que ce répertoire a été enrichi par la synthèse de modèles à six chaînons tels que pipéridine et pyridine par réaction d'anions 2-azaallyliques avec le [2-(iodométhyl)-2-propényl] triméthylsilane (schéma 17)²⁹:

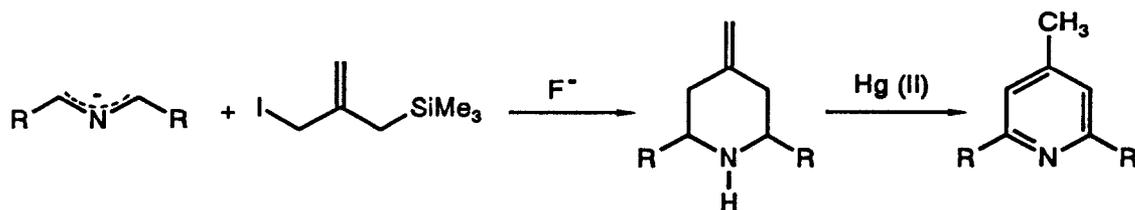
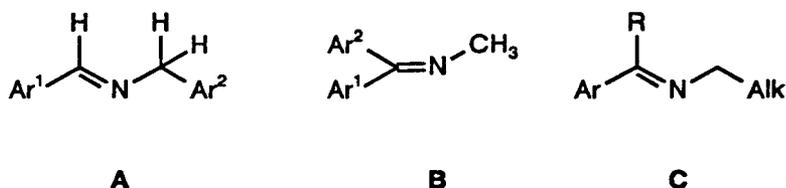
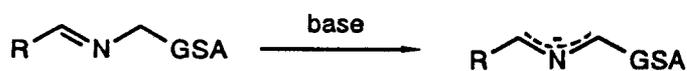


schéma 17

Ces réactions souffrent cependant d'un certain nombre de caractères restrictifs qui tiennent principalement à la génération de l'anion. En particulier tous les anions 2-azaallyliques qui ont été préparés jusqu'en 1988 portaient au moins deux unités aromatiques comme c'est le cas pour les 2 premières imines A et B alors qu'il a été montré que l'imine *N*-alkylée C ne pouvait être déprotonée³⁰.



Une seconde variété d'anions a été également préparée à partir d'imines stabilisées par des groupes carboxyliques ou phosphorylés pour augmenter l'acidité des hydrogènes mais il a été établi que ce type d'entité anionique ne conduisait à des cycloadduits qu'avec des oléfines activées³¹.



GSA = groupe stabilisant d'anion (COOR, P(O)(OR)₂,...)

schéma 18

La possibilité d'accéder à des espèces carbanioniques à partir de liaisons carbone-silicium et carbone-étain par traitement des composés organométalliques appropriés par des ions fluorures ou un réactif alkylolithié a été très récemment exploitée par Pearson et ses collaborateurs³².

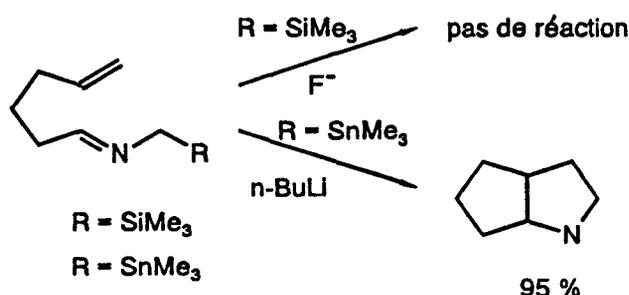


schéma 19

Différentes imines comportant les motifs triméthylsilylméthyle et triméthylstannylméthyle ont ainsi été élaborées comme par exemple les deux modèles du schéma 19. Leur traitement fait apparaître une différence notable de comportement, les meilleurs résultats étant incontestablement obtenus avec les dérivés stanniques. Les auteurs mettent bien en évidence que la transmétallation de *N*-(trialkylstannyl) méthylimine constitue le premier exemple de création d'anions 2-azaallyliques non stabilisés.

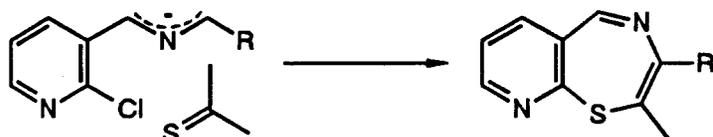
Sous un aspect plus anecdotique il faut aussi signaler une utilisation particulièrement originale de ces espèces anioniques pour le dosage d'organolithiens, protocole mis au point par L. Duhamel et collaborateurs³³.

D. NOTRE OBJECTIF

La principale constatation que l'on peut faire à l'examen de la littérature relativement abondante concernant la synthèse et la réactivité des anions 1-aza et 2-azaallyliques, c'est que ces entités anioniques sont très souvent utilisées dans des réactions qui mettent à profit simplement leurs propriétés nucléophiles, réactions éventuellement prolongées par un processus d'annélation permettant la construction de modèles hétérocycliques à cinq chaînons. Seules des imines ou des espèces anionophiles relativement élaborées possédant notamment des motifs mono et bisilylés ont été engagées dans des procédés d'élaboration de modèles aromatiques ou non-aromatiques à six chaînons.

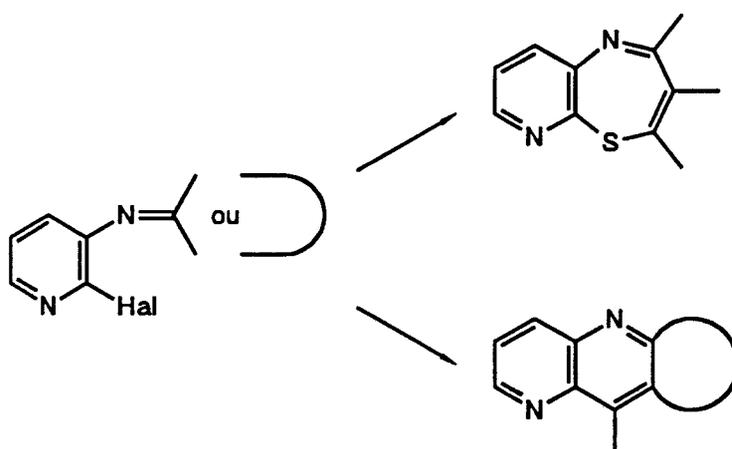
A notre connaissance il n'existe pas d'exemples cités dans la littérature d'intervention de ces espèces pour échaffauder des unités hétérocycliques à sept chaîons.

Notre travail va consister à combler partiellement cette "lacune" puisque le **premier chapitre** de ce mémoire sera consacré à la mise au point d'une nouvelle méthode d'accès à des pyrido[3,2-f][1,4]thiazépines. Notre stratégie s'appuie sur le pouvoir nucléophile des anions de type 2-azaallyliques dérivant d'imines stabilisées ou non stabilisées connectées à un noyau pyridinique:



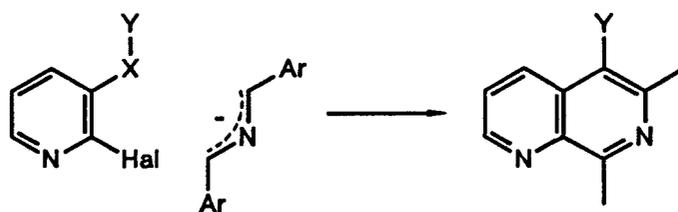
Elle associe en outre le caractère "anionophile" de la fonction thiocarbonyle, le pouvoir nucléophile d'anions sulfurés transitoires et la sensibilité des halogènes sur des noyaux pyridines aux attaques nucléophiles.

Le **second chapitre** combine également toutes ces propriétés mais à partir des anions de type 1-azaallylique. La géométrie des modèles parents fait apparaître une différence notable de comportement puisque dans les mêmes conditions expérimentales ces espèces peuvent conduire soit aux systèmes hétérocycliques à sept chaîons soit voir leur formation s'accompagner d'un phénomène de contraction de cycle. Dans ce dernier cas les réactions décrites représentent une nouvelle technique d'élaboration de la charpente des 1,5-naphtyridines.

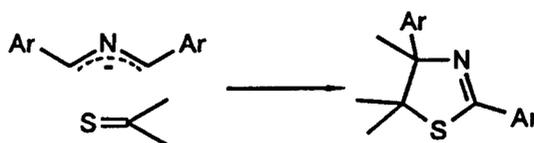


Dans le **troisième chapitre** nous avons développé un nouveau principe d'annélation donnant naissance cette fois aux 1,7-naphtyridines et qui associe la métallation en cascade d'entités 2-azaallyliques et la mise en présence d'un modèle aromatique possédant deux sites

électrophiles. Nous resterons fidèles au noyau pyridinique halogéné, la deuxième entité "sensible" présente sur un carbone vicinal pouvant être indifféremment une fonction ester, cétone ou nitrile.



Enfin le quatrième et dernier chapitre illustrera une exploitation plus conventionnelle des anions 2-azaallyliques puisque nous les engagerons dans un processus d'annélation de type [3+2] qui aboutira à l'obtention de Δ^2 -thiazolines, l'incorporation de soufre se faisant par le biais d'entités thiocarbonylées de type *O*-alkyl thiocarboxylates.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, E. Buncl, T. Durst Ed., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Vol. A, B, C
2. J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, *Synthesis*, 1983, 517
3. G. Stork, S.R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2178
4. G. Wittig, H.D. Frommeld, P. Suchanek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, 2, 683
5. G. Stork, J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 5938
6. D.A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7593
7. J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 377
8. J.K. Smith, D.E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4549
9. K.N. Houk, R.W. Strozier, N.G. Rondan, R.R. Fraser, N. Chaqui-Offermans, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1426
10. R.R. Fraser, M. Bresse, N. Chaqui-Offermans, K.N. Houk, N.G. Rondan, *Can. J. Chem.*, 1983, 63, 2729
11. E.J. Corey, D. Ender, M.G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 7
12. R. Knorr, A. Weiss, H. Polzer, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 459
13. T. Konakahara, A. Watanabe, K. Sato, *Heterocycles*, 1985, 23, 383
14. G. Wittig, R. Röderer, S. Fischer, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3517
15. a) J.A. Moore, L.D. Kornreich, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 1277
b) H. Schafer, K. Sattler, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.*, 1979, 321, 695
c) H.E. Schroeder, G.W. Rigby, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2205
d) M.V. Kormer, I.A. Maretina, A.A. Petrov, *Zh. Org. Khim.*, 1983, 19, 2455

- e) S.F. Campbell, J.D. Hardstone, M.J. Palmer, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 4813
16. a) L. Strekowski, R.L. Wydra, M.T. Cegla, A. Czarny, D.B. Harden, S.E. Patterson, M.A. Battiste, J.M. Coxon, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4777
b) L. Strekowski, S.E. Patterson, L. Jenda, R.L. Wydra, D.B. Harden, M. Lipowska, M.T. Cegla, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 196
17. T. Konakahara, A. Watanabe, K. Maehara, M. Nagata, M. Hojamat, *Heterocycles*, 1993, 35, 1171
18. R.J.P. Corriu, V. Huynh, J.J.E. Moreau, M. Pataud-Sat, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3257
19. T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 627 et références citées
20. T. Kauffmann, E. Köppelmann, H. Berg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 163
21. T. Kauffmann, K. Habersaat, E. Köppelmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 291
22. A. Busch, Thèse, Münster, 1974
23. T. Kauffmann, A. Busch, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4047
24. T. Kauffmann, H. Berg, E. Ludorff, A. Wohtermann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 960
25. T. Kauffmann, E. Köppelmann, H. Berg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 1963
26. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, 2, 633
27. B. Scheerer, Thèse, Münster, 1974
28. T. Kauffmann, A. Busch, K. Habersaat, E. Köppelmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 569
29. T.W. Bell, Lain-Yen Hu, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 4819

30. H.G. Leonardt, Diplomarbeit, Münster, 1971
31. a) A. Dehnel, G. Lavielle, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 1315
b) C. Rabilla, A. Dehnel, G. Lavielle, *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 926
32. W.H. Pearson dans *Studies in Natural Product Chemistry*, Atta-ur-Rahman Ed., Elsevier, Amsterdam, 1988, Vol. 1, pp. 323-358
33. L.Duhamel, J.C. Plaquevent, *J. Org. Chem.*, 1979, 19, 3404

CHAPITRE I

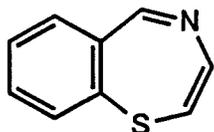
UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES

I. INTRODUCTION

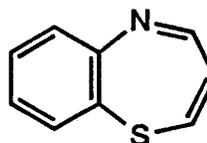
Durant ces dernières années, une part importante des recherches centrées sur la construction de noyaux polyhétérocycliques a été consacrée à l'étude des composés thioazotés. Parmi ceux-ci les thiazépines et leurs homologues benzo, composés résultant de la fusion d'un cycle aromatique hydrocarboné et d'un système bihétérocyclique à sept chaînons occupent une place de choix¹.

La principale raison tient à leur potentialité biochimique et chimique puisque ces systèmes peuvent être aussi bien des précurseurs biogénétiques de pénicillines que des produits de réarrangement dérivant de l'ouverture du cycle β -lactame de ces mêmes pénicillines². D'autre part ces composés présentent de nombreuses activités tant biologiques que pharmacologiques, comme l'attestent les propriétés antidépressives et vasodilatatrices coronariennes d'un certain nombre de composés de cette famille^{1,3}.

Il n'y a eu que très peu d'études systématiques qui ont été entreprises sur la synthèse des différents termes de cette famille de composés qui se différencient essentiellement par la répartition des deux hétéroatomes. On peut simplement observer que ce sont les dérivés de type [1,4] et [1,5] qui ont incontestablement suscité le plus grand intérêt de la part de la communauté scientifique.

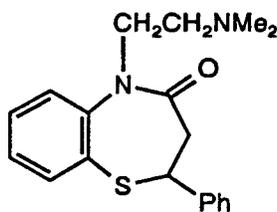


[1,4]



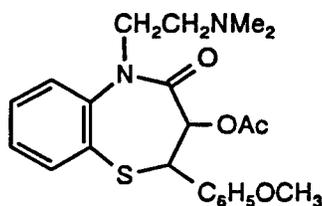
[1,5]

Cet intérêt se trouve justifié par l'importance et la remarquable diversité des activités pharmacologiques des produits de cette série. C'est ainsi que de nombreux articles et brevets font état des activités comme antidépresseur du Thiazetim⁴ 1, vasodilatateur coronarien du Diltiazem⁵ 2 et antiulcéreux et antisectionnaire du BTM-1086⁶ 3.



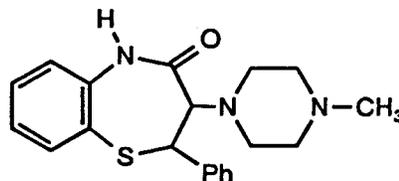
Thiazetim

1



Diltiazem

2



BTM-1086

3

Encore faut-il préciser que ces composés incorporent une fonction carbonyle sous la forme d'une entité carboxamide.

D'une manière générale, d'un point de vue synthétique, trois types de stratégies peuvent être envisagées pour bâtir la charpente des benzo[x,y]thiazépines:

1°) la première implique l'utilisation d'un modèle parent possédant l'un des deux hétéroatomes, soufre ou azote, l'apport du second se faisant par le biais d'un réactif

2°) la seconde va consister à partir d'un modèle possédant les deux hétéroatomes, répartis sur deux chaînes différentes, et à provoquer une cyclocondensation

3°) la dernière, moins exploitée, impliquera l'apport des deux hétéroatomes par un réactif de cyclisation

Parmi les illustrations de la première stratégie on peut citer l'élégante construction de la charpente 2,3-dihydrobenzo[1,4]thiazépin-5-one qui consiste à utiliser comme modèle parent un dérivé de type thiophénol, l'incorporation de l'azote se faisant par le biais d'une aziridine⁷ (schéma 1):

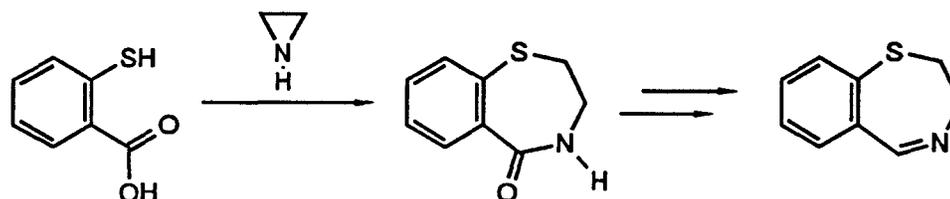


schéma 1

Si la réactivité de l'aziridine permet la synthèse en "one-pot", d'autres exemples nécessitent deux étapes: incorporation du deuxième hétéroatome *via* une substitution nucléophile suivie d'une cyclisation.

Ainsi dans le schéma 2 la bromoéthylamine permet la connexion sur une 2-mercaptoacétophénone d'une fonction amine qui servira pour provoquer un processus d'annélation par le biais de la formation d'imine⁷.

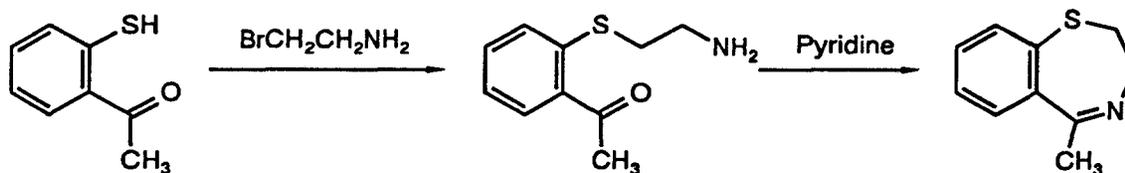
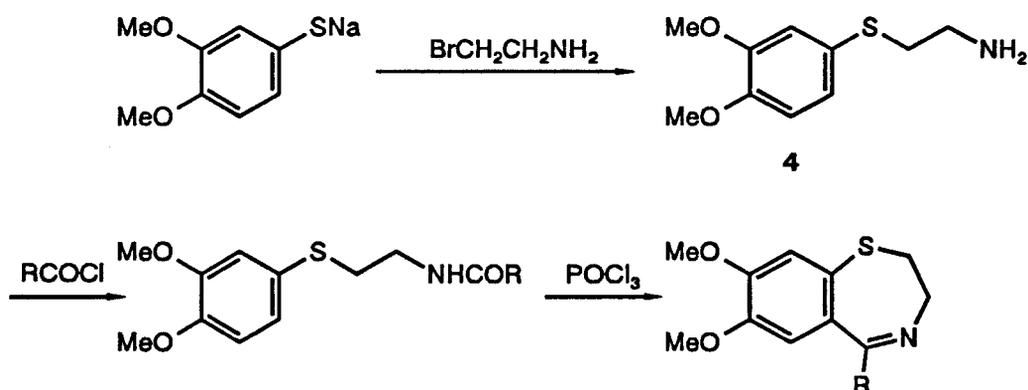


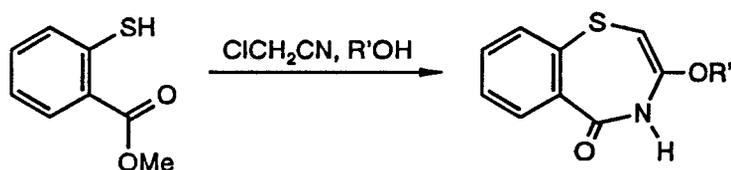
schéma 2

Toujours pour illustrer la première stratégie on peut enfin signaler la réaction du 3,4-diméthoxyphénate de sodium avec la 2-bromoéthanolamine qui conduit préalablement au β -aminosulfure 4.

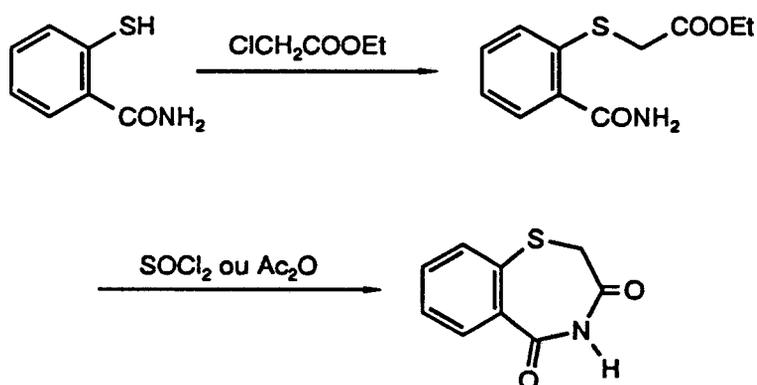
Celui-ci, après avoir été transformé en amide, est cyclisé grâce au chlorure de phosphoryle⁸, selon un principe voisin de celui de Bischler-Napieralski en série isoquinoléinique.



On peut enfin citer un dernier exemple qui consiste à partir de l'ester méthylique de l'acide *o*-mercaptobenzoïque que l'on traitera par le chloroacétonitrile en présence d'alcools⁸. Cette réaction se révèle relativement efficace mais le procédé incorpore inévitablement un groupe alkoxy en position 3 du modèle élaboré (schéma 4).

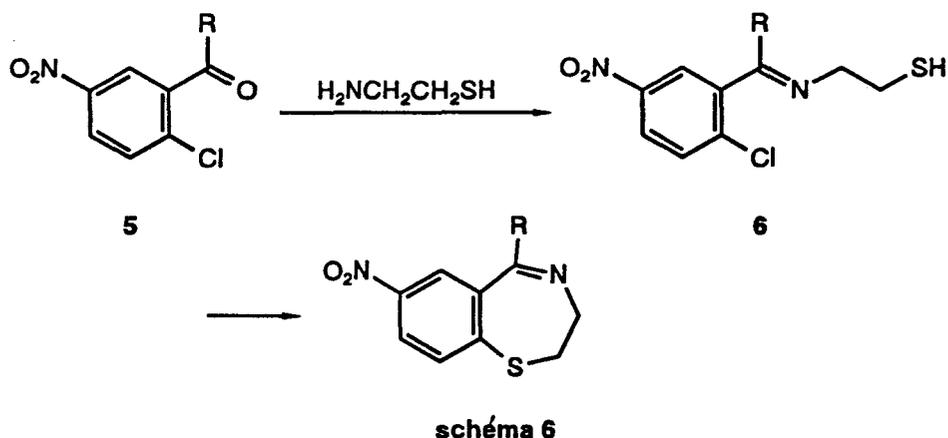


Les exemples concernant la seconde stratégie sont plus rares. On peut néanmoins citer la formation de dérivés de type benzo[1,4]thiazépin-3,5-dione⁹ par l'enchaînement réactionnel suivant :



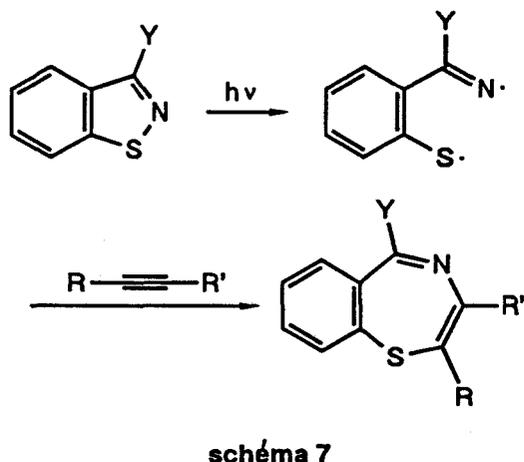
Il faut cependant noter que ce procédé inclut dans le modèle terminal deux fonctions carbonyles sous la forme d'une fonction imide.

Enfin, la meilleure illustration de la dernière stratégie de synthèse est mise en évidence dans le schéma 6.



Les deux hétéroatomes sont introduits par l'intermédiaire du 2-amino-éthanethiol, le produit de cyclocondensation ciblé résultant de la cyclisation de la base de Schiff 6 dérivant d'*o*-chlorobenzaldéhydes 5 (R = H) ou d'*o*-chlorocétones 5 (R = CH₃)¹⁰.

Il faut aussi signaler, dans l'éventail des méthodes de synthèse des benzo[1,4]thiazépines une approche photochimique consistant à provoquer l'ouverture du cycle isothiazole du phényl-2-benzisothiazole et le "piégeage" de l'espèce biradicalaire libérée par un dérivé de type alcyne¹¹.



Cette méthode reste néanmoins confidentielle et d'un développement limité.

Si l'ensemble des méthodes qui viennent d'être décrites se révèlent élégantes et efficaces, elles présentent néanmoins un certain nombre de caractères restrictifs. Elles ne

permettent pas l'incorporation facile de substituants divers dans les modèles qui sont élaborés. Elles concernent très souvent des systèmes bicycliques incorporant une fonction carboxamide. Surtout elles restent cantonnées à la série benzo.

La principale raison tient au fait que les techniques d'élaboration en série hydrocarbonée sont difficilement transposables à d'autres systèmes déficients en électrons π , tels que le noyau pyridinique. Les stratégies doivent alors être notablement revues et l'exemple suivant (schéma 8) illustre à la fois le caractère restrictif et les difficultés associées à l'élaboration de modèles comportant une unité pyridinique fusionnée avec un système à sept chaînons incorporant les deux atomes de soufre et d'azote¹².

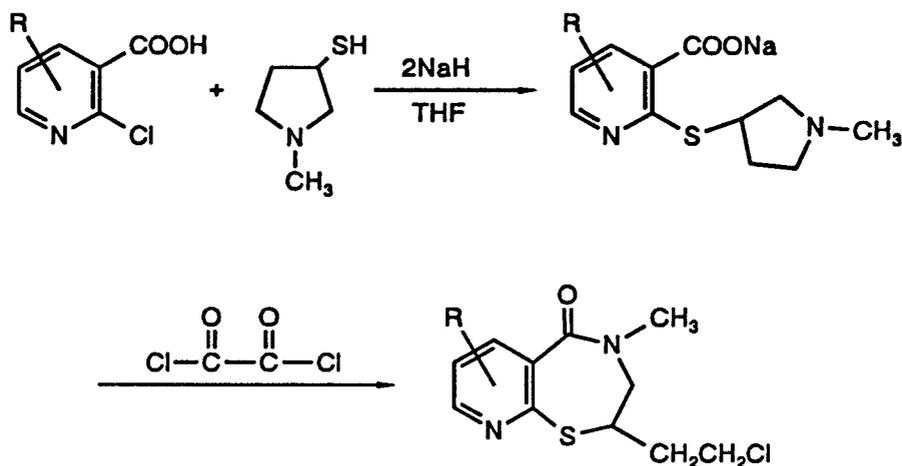
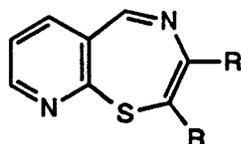


schéma 8

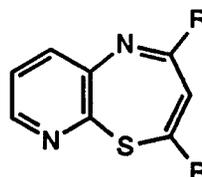
L'ensemble de ces différents éléments rend compte du très petit nombre d'études qui ont, par voie de conséquence, été réalisées en série pyridothiazépine.

C'est la raison pour laquelle nous nous sommes engagés dans la recherche d'une méthode simple, souple et efficace d'élaboration de cette charpente polyhétérocyclique.

Notre étude a plus particulièrement porté sur les deux modèles représentés ci-dessous et qui constituent les analogues azotés des modèles les plus "populaires" de la série benzo. Ce chapitre aura pour objet la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de pyrido[3,2-*f*]-[1,4]thiazépines.



pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine



pyrido[2,3-*b*][1,4]thiazépine

La mise en évidence d'une réactivité très particulière d'espèces intervenant dans l'élaboration de la seconde famille justifie qu'un second chapitre y soit consacré.

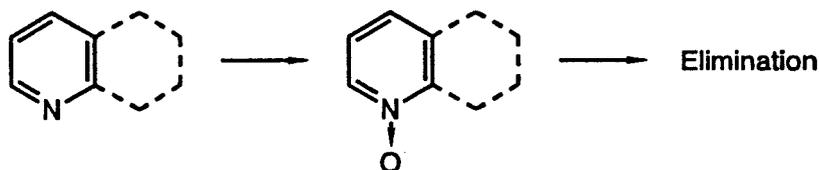
II. ELABORATION D'UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES

A. OBJECTIFS ET METHODE

En préambule à ce chapitre il est peut-être utile de préciser l'intérêt que l'on peut avoir à remplacer un cycle benzénique par un cycle pyridinique. L'incorporation d'un atome d'azote conduit à des cycles ayant le même nombre d'électrons π et appelés cycles isostères, ce qui aura pour effet de conduire à des substances possédant le même type d'activité (rarement à des antagonistes).

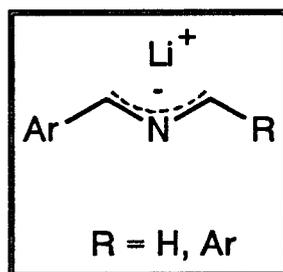
En fait, l'introduction d'un atome d'azote peut, en augmentant la basicité du système, influencer les paramètres déterminants en pharmacologie tels que l'absorption, les taux plasmatiques, les temps de demi-vie, etc....

D'autre part, du point de vue purement métabolique, la présence de l'atome d'azote permettra une meilleure élimination du produit, ou de ce qu'il en reste, après transformation dans l'organisme notamment par voie rénale, grâce à une *N*-oxydation du système:



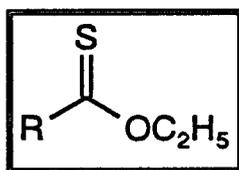
La stratégie que nous proposons pour bâtir la charpente des pyrido[3,2-*f*]-[1,4]thiazépines sera basée sur les potentialités réactionnelles de deux espèces différentes:

1°) les anions azaallyliques, stabilisés ou non stabilisés



Ce choix se trouve imposé par la nécessité de disposer de l'enchaînement Ar-C-N-C dans le modèle ciblé. On pourra en outre tirer profit de leur très bonne réactivité vis à vis des "anionophiles"

2°) les thioesters



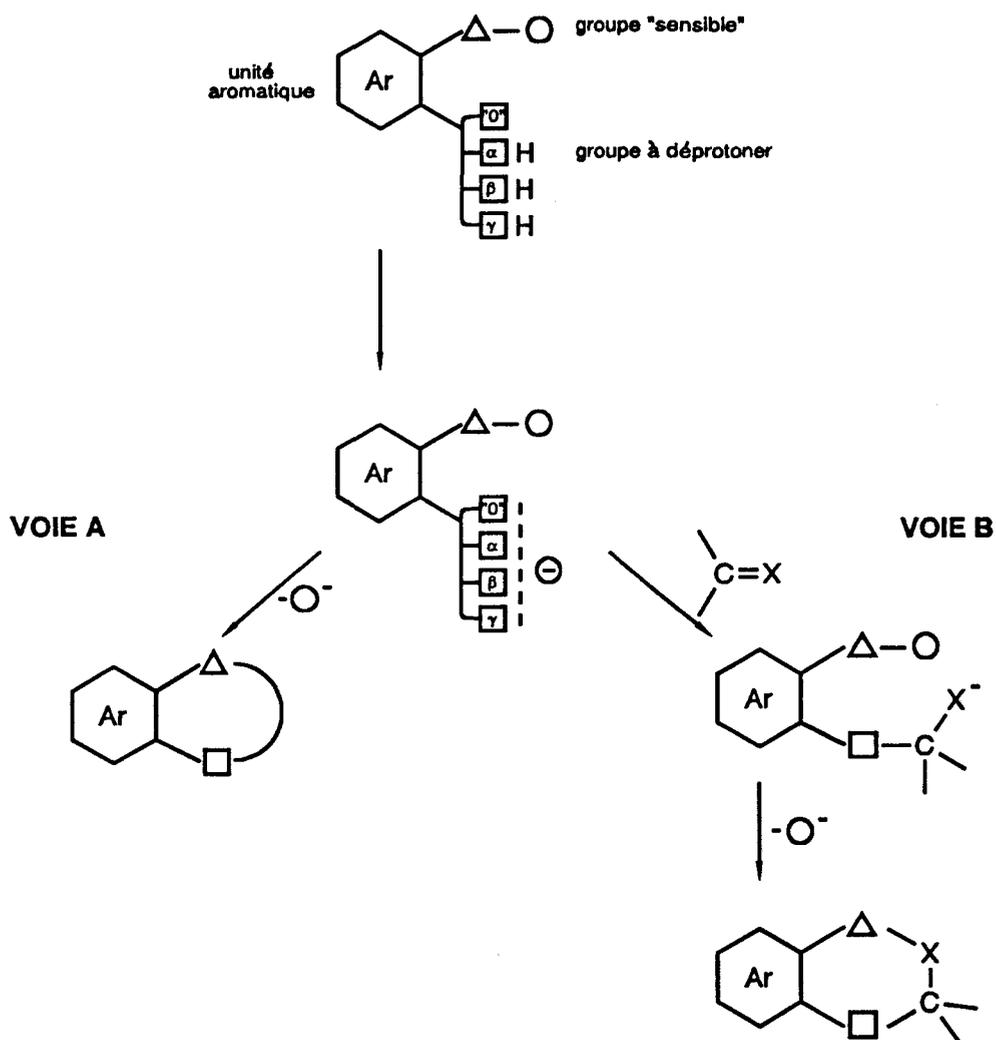
Ces espèces vont servir de vecteurs de l'atome de soufre. Ils ont été choisis pour leur sensibilité aux attaques nucléophiles et leur aptitude à générer très facilement un anion sulfuré transitoire dont la remarquable nucléophilie pourra être mise à profit.

La "philosophie" de cette stratégie s'inscrit dans le cadre général d'études qui ont été développées ces dernières années au laboratoire et qui portent sur la mise au point de nouvelles méthodes d'insertion d'hétéroatomes dans les systèmes de taille, de distribution et de répartition atomique maîtrisées.

Cette stratégie qui peut être représentée de façon symbolique par le schéma suivant consiste à partir d'une unité aromatique connectée à la fois à un groupe porteur d'hydrogènes acides et/ou susceptible d'être métallé et sur le carbone adjacent à une entité sensible aux attaques nucléophiles. Le traitement par une base libre une espèce anionique dont le comportement peut être de deux ordres:

- on peut envisager très simplement une attaque directe et formation d'un nouveau cycle dont la composition sera établie lors de l'élaboration du modèle parent: c'est la voie "A".

- si l'anion n'est pas assez réactif, la chaîne adjacente trop courte ou le groupe électrophile peu "sensible" on pourra incorporer un "relais" sous la forme d'une espèce insaturée polarisée qui conduira à un anion de transfert qui pourra "fixer" le groupe électrophile. Ceci se traduira par la formation d'un nouveau cycle avec insertion d'hétéroatome: c'est la voie "B".



Sur la base de ce principe réactionnel, notamment de la voie "B", et par la simple utilisation de thioesters un certain nombre de composés thioazotés à cinq, six et sept chaînons ont pu être élaborés à partir de chloropyridines diversement substituées.

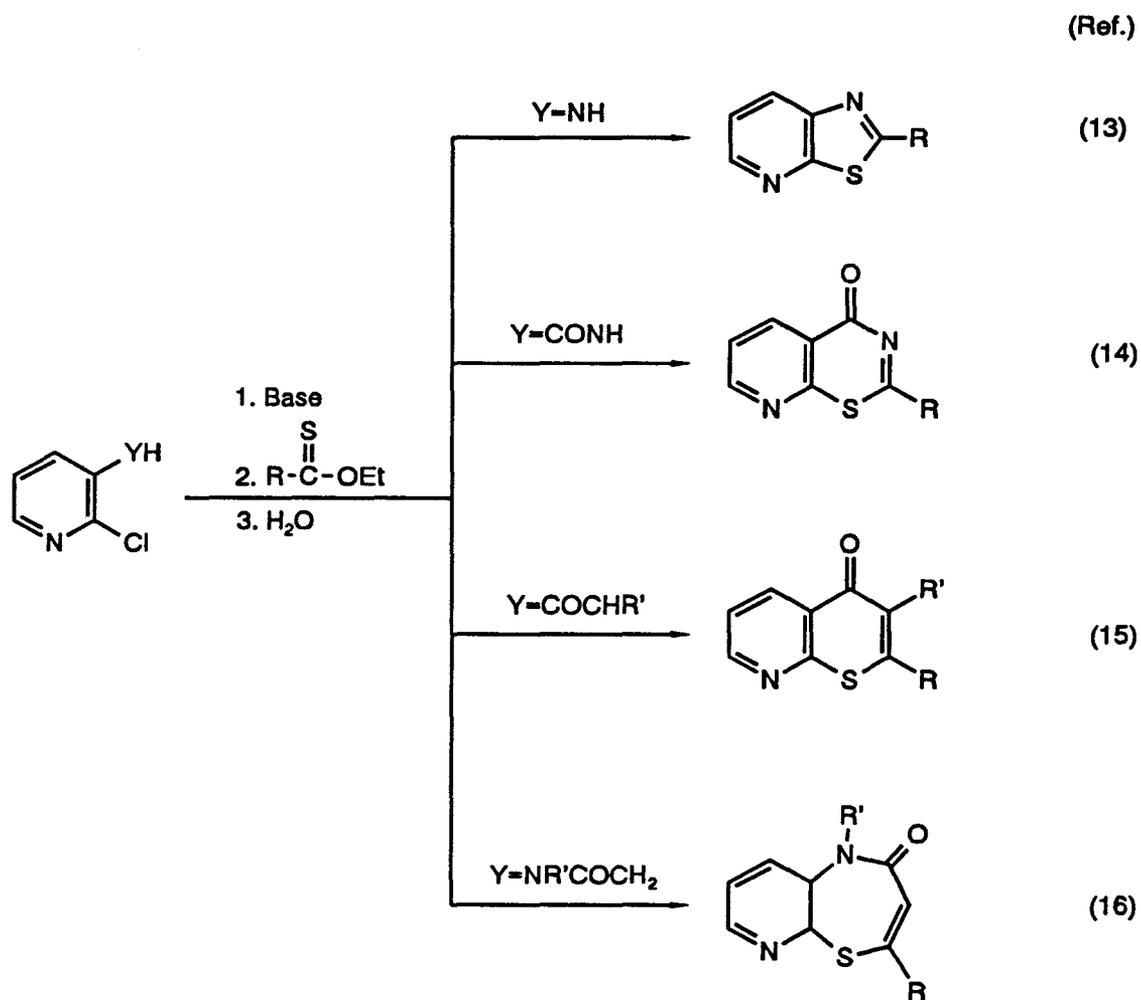


schéma 10

L'exemple représenté par le schéma 11 relatif à la synthèse d'isothiocomarines montre que l'on peut s'affranchir de la présence du noyau pyridinique¹⁷.

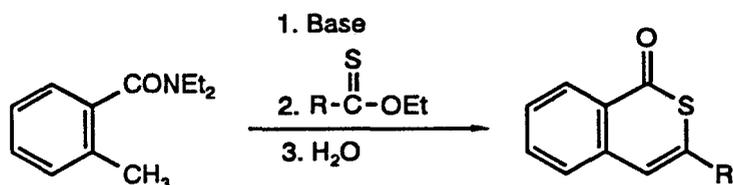


schéma 11

La stratégie que nous nous proposons d'utiliser est représentée par le schéma de rétrosynthèse suivant:

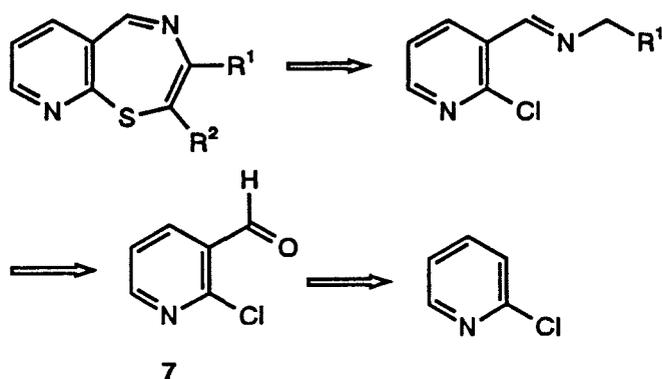


schéma 12

Remarque : Ces réactions peuvent constituer une illustration du premier principe réactionnel tel que nous l'avons défini précédemment à la page 18 avec apport "externe" de l'un des deux hétéroatomes.

L'espèce qui va pouvoir donner naissance à l'anion azaallylique approprié est une base de Schiff incorporant une entité 2-chloropyridinique. Qu'il soit ou non stabilisé, l'imine parente sera obtenue à partir de la 2-chloro-3-formylpyridine 7 qui sera accessible par une double opération de métallation et formylation.

B. SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF

1) Synthèse de la 2-chloro-3-formylpyridine 7

Les réactions de métallation du noyau pyridinique et de pyridines mono ou poly halogénées ont fait l'objet de nombreuses études et sont désormais bien maîtrisées, aussi bien pour ce qui concerne le modèle parent que pour l'agent de métallation. Il existe deux modalités d'obtention des 2-halogéno-3-métallopyridines:

- la méthode par échange halogène-métal
- la méthode par métallation directe

Il a été récemment montré que le traitement de 2,3-dibromopyridine et 5-chloro-2,3-dibromopyridine par le butyllithium à basse température conduisait au dérivé lithié en position 3 (schéma 13)¹⁸:

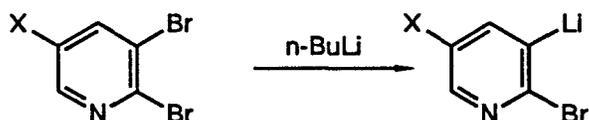


schéma 13

alors que celui de dérivés halogénés "mixtes" s'accompagne d'une perte de régiosélectivité et de réactions "parasites" de type homotransmétallation (schéma 14)¹⁹.

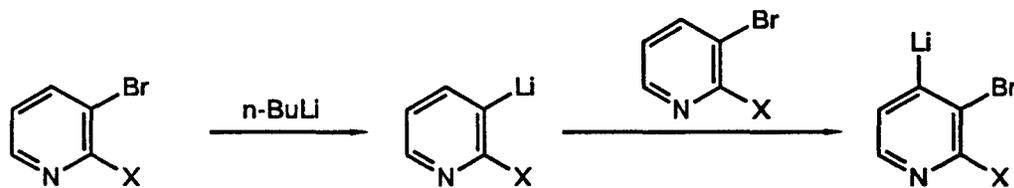
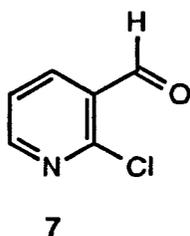


schéma 14

Si ces réactions sont bien maîtrisées sur les dérivés dibromés, il n'en va pas de même des homologues dichlorés²⁰. Un autre inconvénient tient à la nécessité de préparer les pyridines dibromées sur les positions vicinales (2 et 3). Il se révèle donc plus intéressant de recourir aux réactions de métallation directe.

La métallation directe des 2-bromo²¹ et 2-chloropyridines²² par un agent de métallation conduit aux 2-halogéno-3-lithiopyridines correspondantes. Un examen comparatif de ces différents agents et du comportement des espèces lithiées en présence de divers électrophiles a été réalisé par M. Mallet sur la 2-chloropyridine. Il apparaît nettement que le meilleur agent de métallation est le phényllithium, les meilleurs rendements en produit formylé étant obtenus par piégeage de l'espèce lithiée avec la *N*-formylpipéridine (NFP)²³.

Cependant, devant l'irrégularité des résultats obtenus avec le phényllithium commercial nous avons été amenés à comparer la réactivité de la 2-chloropyridine en présence de deux autres agents de métallation: le diisopropylamidure de lithium (LDA)²⁴ et le tétraméthylpipérididure de lithium (LTMP) qui a fait ses preuves dans le cas des diazines²⁵.



Agent de métallation	Agent de formylation	7 Rdt (%)
LDA	HCOOEt	38
	DMF	43
	NFP	57
LTMP	HCOOEt	41
	DMF	56
	NFP	65

Tableau 1

L'examen du tableau 1 où sont rassemblés les résultats de cette analyse comparative fait apparaître que les meilleures conditions pour connecter un groupe formyle sur la position 3 d'une 2-chloropyridine sont celles qui préconisent l'utilisation du couple LTMP-NFP (schéma 15):

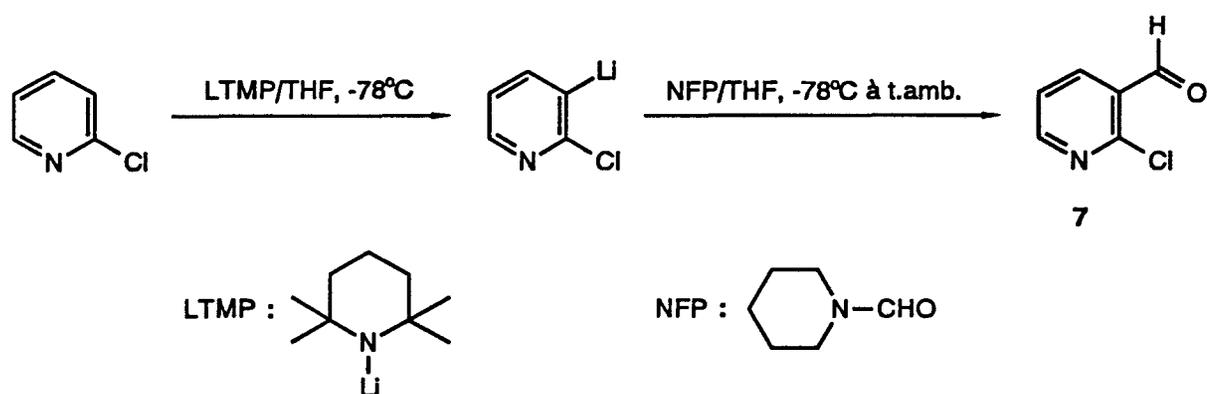


schéma 15

2) Synthèse des imines *N*-arylméthylées 8a-c

Les imines 8a-c dérivant de la 2-chloro-3-formylpyridine 7 et possédant une unité aromatique nécessaire à la stabilisation des anions azaallyliques intervenant dans notre étude ont été préparées de façon conventionnelle²⁶. Elles sont en effet obtenues par condensation dans le toluène à l'ébullition du composé carbonylé et de la benzylamine appropriée, l'élimination d'eau à partir de la carbinolamine intermédiaire se faisant par distillation azeotropique (schéma 16).

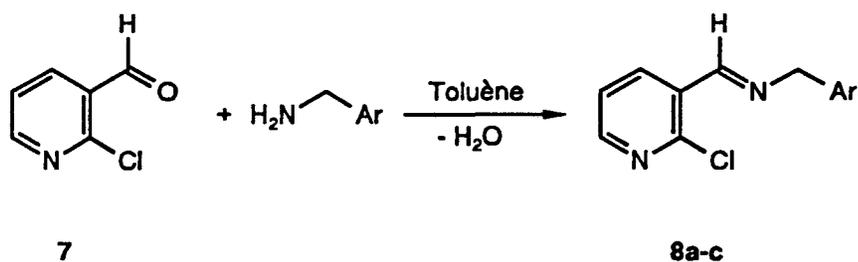
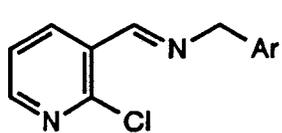


schéma 16

Ces réactions sont réalisées dans un appareil de Dean-Stark. L'élimination du solvant et du léger excès d'amine utilisée se fait sous vide poussé et l'analyse du brut de réaction par RMN indique la présence exclusive de l'imine désirée. Toutes les imines synthétisées présentent dans leurs spectre RMN un singulet aux alentours de 4.8 ppm (CH₂) et un second singulet aux alentours de 8.7 ppm (CH=N).

Les différentes imines accessibles par cette méthode sont rassemblées dans le tableau suivant:



8 a-c

Imine	Ar	Rdt(%)
8a	C ₆ H ₅	82
8b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	79
8c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	84

Tableau 2

Elles ont été utilisées telles quelles pour les étapes ultérieures.

3) Synthèse de l'imine précurseur d'anion azaallylique non stabilisé

L'élaboration de l'imine possédant l'entité triméthylstannylméthyle a été réalisée selon un protocole réactionnel développé par W.H. Pearson et ses collaborateurs²⁷ sur un éventail d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques.

Ces composés sont en fait obtenus par une réaction de type azaWittig entre le dérivé carbonyle approprié et le triméthylstannylméthylazide accessible en deux étapes à partir du diiodométhane suivant une méthode préconisée par D. Seyferth et coll.²⁸.

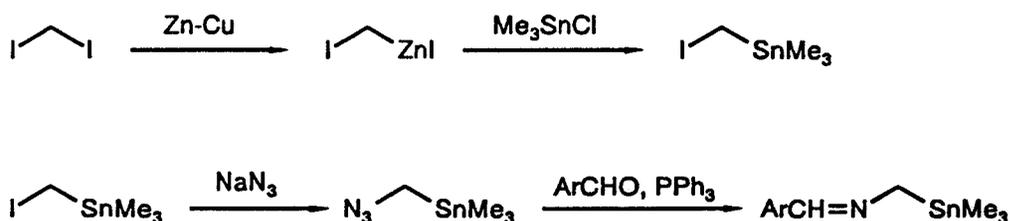
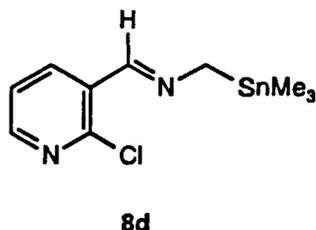


schéma 17

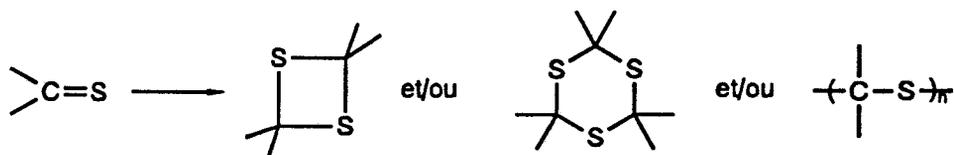
L'ensemble du protocole réactionnel a été appliqué avec succès sur la 2-chloro-3-formylpyridine 7, l'imine **8d** portant l'entité triméthylstannylméthyle ayant été obtenue avec un rendement de 67% (pour l'étape terminale de condensation).



C. SYNTHÈSE DES THIOESTERS

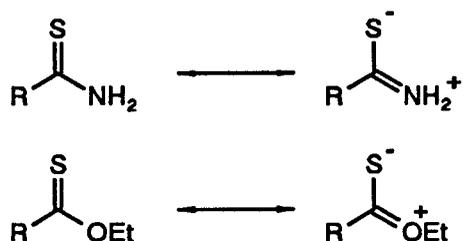
Les *O*-alkylthiocarboxylates plus communément appelés thioesters constituent une classe de composés de structure relativement simple mais qui curieusement n'ont pas fait l'objet d'une exploitation très intensive. Plusieurs revues traitant de leurs synthèses et de leurs différentes applications synthétiques leur ont été consacrées, notamment celle de Sheithauer et Meyer²⁹ qui "couvre" la littérature jusqu'en 1976 et celle de Bradshaw et Jones³⁰ qui nous amène en 1984.

Rappelons au préalable que le soufre forme des liaisons π p-p très faibles. Ainsi, les composés thiocarbonylés, dans lesquels la liaison π du groupe C=S est formée par recouvrement des orbitales 2p du carbone et 3p du soufre, sont beaucoup moins stables que les composés carbonylés correspondants et par voie de conséquence, beaucoup moins répandus et utilisés. En fait, les composés portant une fonction thiocarbonyle possèdent une certaine propension à se dimériser, trimériser ou polymériser pour conduire à divers systèmes polysulfurés n'enchaînant que des liaisons σ .



Il faut cependant noter que les composés thiocarbonylés les plus stables sont ceux dans lesquels des substituants appropriés diminuent le caractère de liaison double du groupe

thiocarbonyle. Les thioesters et les thioamides entrent dans cette catégorie de composés, leur stabilité particulière s'expliquant par la contribution des deux formes mésomères:



Il existe un certain nombre de synthèses des *O*-alkyl thiocarboxylates. Certaines sont assez élaborées et ne peuvent connaître qu'un développement limité. C'est le cas de la sulphydrolyse de tétrafluoroborure de dialkoxycarbonium³¹:

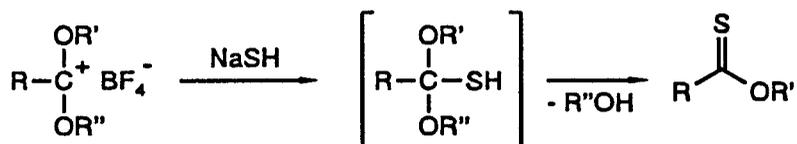


schéma 18

On peut également citer l'addition d'alcool sur les thiocétènes³² obtenus par ouverture photoinduite de thiopyrazole 9 (schéma 19).

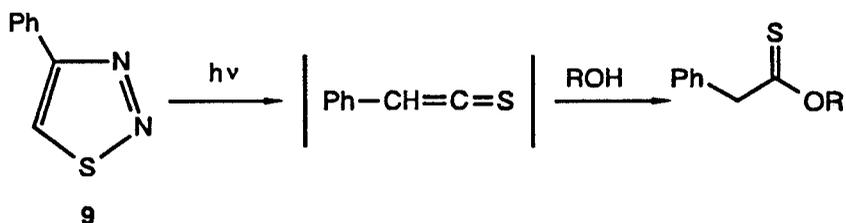
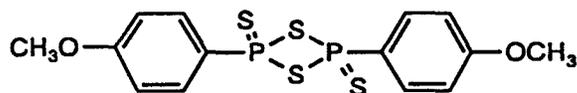


schéma 19

D'autres méthodes sont d'un abord plus simple et présentent une plus grande généralité. C'est le cas notamment des procédés consistant à réaliser une simple conversion de la fonction carbonyle des esters en fonction thiocarbonyle.

Cette opération peut être réalisée à l'aide de différents agents de thiation, celui qui présente le plus grand nombre d'avantages en termes de rendements et de facilité de

manipulation étant incontestablement le dimère du sulfure de (4-méthoxyphényl)-thioxophosphine plus communément appelé le réactif de Lawesson 10³².



10

C'est un très bon agent de sulfuration pour les lactones et les esters et les conditions expérimentales pour assurer la conversion carbonyle-thiocarbonyle ne sont pas particulièrement drastiques (toluène à l'ébullition).

Le principal reproche que l'on peut faire à ce procédé, outre qu'il marche mal pour des esters possédant des groupes électroattracteurs, tient au fait qu'il peut difficilement être "amené" à l'échelle préparative et que la préparation doit être impérativement couplée avec une purification chromatographique sur différents supports de façon à éliminer les différents produits dérivant du réactif de Lawesson.

Un autre agent de sulfuration a été aussi utilisé occasionnellement : il s'agit du pentasulfure de phosphore P_4S_{10} mais les rendements de ces thioconversions sont généralement faibles, ceci étant du au caractère hétérogène de ces réactions.

En fait les méthodes les plus simples et efficaces sont celles qui ont été proposées indépendamment et presque simultanément par Matsui³⁴ et Delépine³⁵.

La méthode envisagée par Delépine, qui consiste à faire réagir divers organomagnésiens sur le thiochloroformiate d'éthyle, est plus limitée que celle de Matsui qui préconise de faire réagir l'hydrogène sulfuré sur les iminoesters:

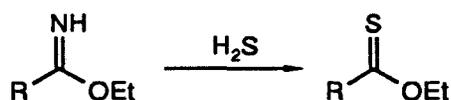


schéma 20

La méthode de Matsui est restée jusqu'à ce jour la plus employée pour la synthèse des thioesters. Toutefois, elle a reçu plusieurs améliorations, notamment celles apportées par l'équipe de P. Moreau³⁶, qui a étudié les paramètres influant sur la réaction. Les auteurs ont constaté que des bases telles que la pyridine ou l'ammoniac catalysent l'addition de l'hydrogène

sulfuré sur la double liaison C=NH et la rendent très rapide, la pyridine semblant donner les meilleurs résultats. Les imidates sont initialement préparés d'une manière classique par synthèse de type Pinner³⁷ à partir des nitriles correspondants.

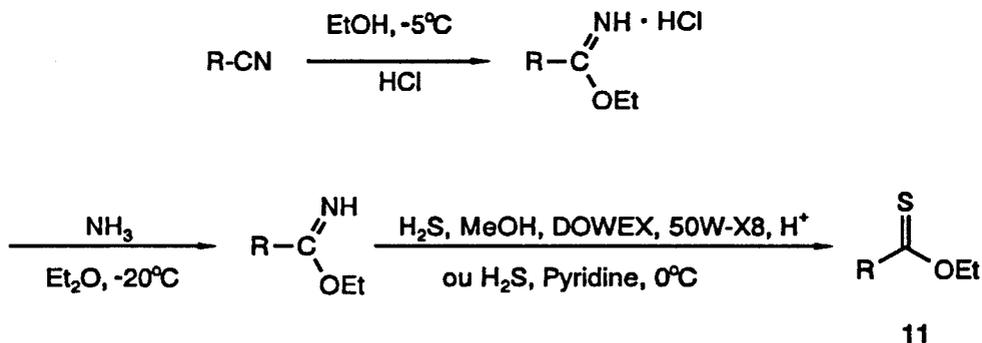
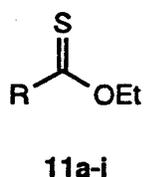


schéma 21

L'inconvénient principal est lié à l'emploi d'un solvant de type pyridine qui peut poser des problèmes tant au niveau de sa manipulation que pour son élimination. Pour palier cette difficulté, nous avons jugé plus judicieux d'effectuer la réaction dans le méthanol en présence d'une résine échangeuse d'ions de type DOWEX, 50 W-X8, H⁺. En outre, un tel milieu permet de fixer directement les ions ammonium formés sur la résine et par conséquent il n'y a plus de formation de précipité de sulfure d'ammonium dans le mélange réactionnel. Cette technique facilite aussi les traitements du brut de réaction (pas de lavage acide). Une simple filtration de la résine et l'élimination de l'alcool conduit directement au thioester **11** qui est purifié par distillation.

Seul le dérivé méthyli, l'*O*-éthyl thioacétate **11h** a été préparé selon l'ancien protocole (pyridine, lavage acide, extraction à l'éther, séchage et distillation à pression atmosphérique) en raison de la proximité des points d'ébullition du thioester et du méthanol.

Le rendement de ces réactions est pratiquement quantitatif et a été répertorié dans le tableau suivant:



Thioester	R	Rdt(%)
11a	C ₆ H ₅	85
11b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	83
11c	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	86
11d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	88
11e	4-ClC ₆ H ₄	84
11f	2-thiényl	77
11g	2-furyl	78
11h	CH ₃	73
11i	<i>t</i> -butyl	75

Tableau 3

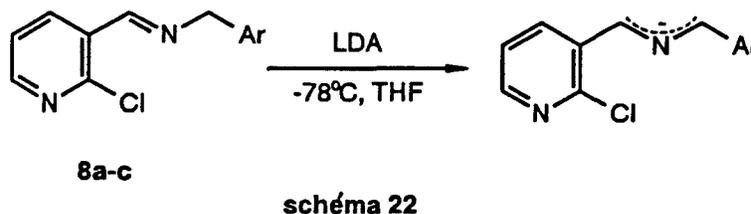
Tous les thioesters aromatiques ou hétéroaromatiques présentent une belle couleur jaune marquée, les aliphatiques étant pratiquement incolores. Les thioesters présentent tous dans leur spectre RMN un triplet à 1.5 ppm ± 0.1 ($J = 7.5$ Hz) et un quadruplet à 4.7 ppm ± 0.1 ($J = 7.5$ Hz) correspondant aux protons du groupement éthoxy.

D. SYNTHÈSE DE MONO ET DIARYLPYRIDO[3,2-f]-[1,4]THIAZEPINES

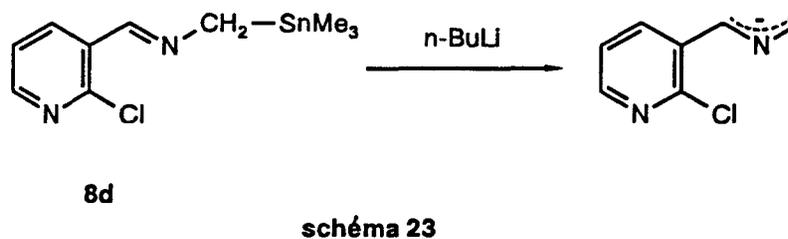
1) Réaction de cyclisation

La première étape va consister à générer l'anion azaallylique d'un modèle incorporant une unité 2-chloropyridinique. Deux agents de métallation peuvent être indifféremment utilisés pour réaliser cette opération.

Dans le cas des anions azaallyliques stabilisés par une entité aromatique la déprotonation a été effectuée à l'aide de diisopropylamide de lithium³⁸ ceci pour éviter les éventuelles additions d'alkyllithium sur la fonction imine³⁹.



Pour les anions non stabilisés l'échange lithium-étain est réalisé par traitement des dérivés stanniques par le butyllithium²⁷.



Ces deux opérations sont réalisées dans le THF à -78°C en condition rigoureusement anhydre. La formation des espèces anioniques s'accompagne de l'apparition d'une coloration rouge sang pour les premiers, rouge orange pour les seconds.

L'addition au mélange réactionnel des différents thioesters se traduit par un changement rapide de la coloration du milieu. Afin d'obtenir les meilleurs rendements en produit de cyclocondensation il s'avère nécessaire de mettre à reflux le mélange réactionnel pour une durée de 2 à 3 heures. L'analyse du brut de réaction par chromatographie sur couche

mince révèle la présence pratiquement exclusive des pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 12-15 qui sont purifiées par flash chromatographie sur colonne de silice.

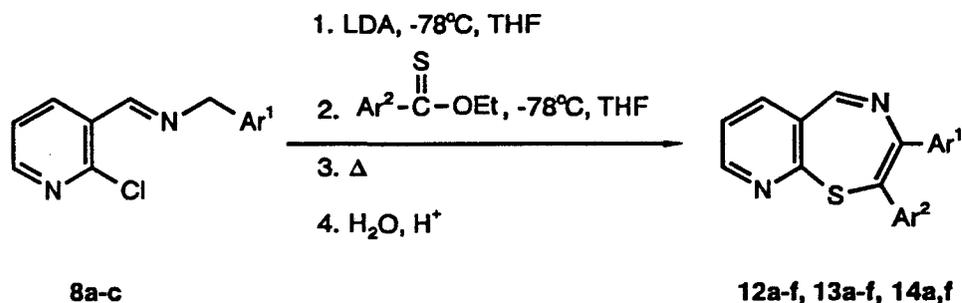
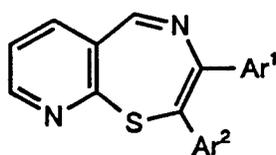


schéma 24

Ces réactions d'annélation se révèlent efficaces comme l'attestent les rendements indiqués dans le Tableau 4 et cela quelle que soit la nature (aromatique ou hétéroaromatique) des thioesters.



12a-f, 13a-f, 14a,f

N°	Ar ¹	Ar ²	Rdt(%)
12a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	65
12b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	59
12c	C ₆ H ₅	3,4-(OCH ₂ O) ₆ H ₃	71
12f	C ₆ H ₅	2-thiényl	55
13a	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	63
13b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	58
13f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-thiényl	57
14a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	68
14f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-thiényl	60

Tableau 4

La structure a été établie principalement par RMN ^1H (singulet à 8.6 ± 0.2 ppm, $\text{CH}=\text{N}$) et par RMN ^{13}C (CH à 164 ± 3 ppm, C-5). La spectrométrie de masse et l'analyse centésimale confirment l'incorporation du soufre dans les modèles.

Le même protocole réactionnel appliqué aux anions non stabilisés conduit à la même charpente hétérocyclique monoarylée **15**.

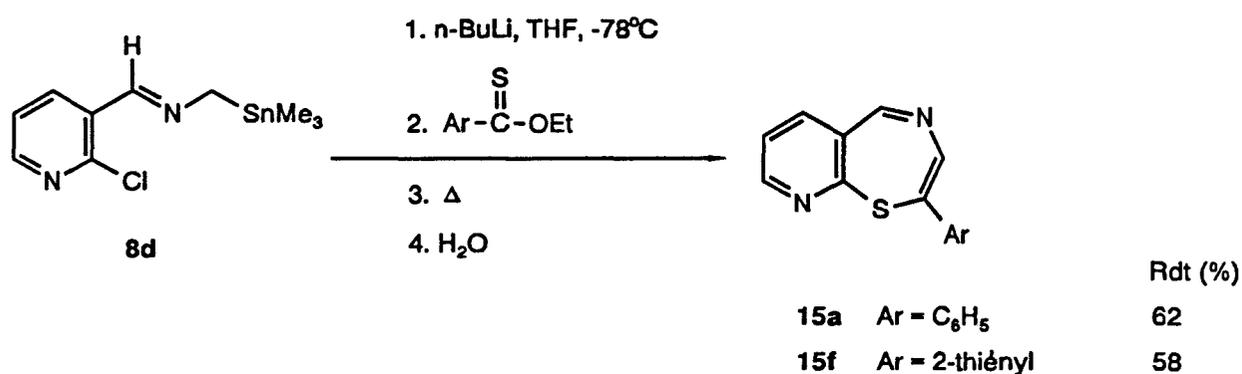


schéma 25

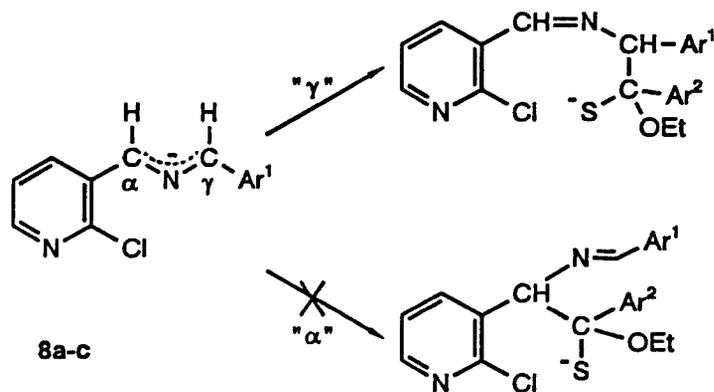
Les rendements obtenus pour les modèles étudiés, du même ordre que ceux obtenus précédemment, montrent bien le domaine d'applicabilité de notre méthode.

2) Le mécanisme

L'anion 2-azaallylique, qui est un anion relativement stable, possède une grande affinité pour les centres électrophiles. Mis en présence d'un tel centre, en l'occurrence la double liaison $\text{C}=\text{S}$ du thioester, l'anion va effectuer une attaque nucléophile sur le carbone permettant ainsi la naissance d'un nouvel anion transitoire sulfuré qui pourra être considéré comme un anion de transfert.

Il est intéressant du point de vue mécanistique de constater que l'anion 2-azaallylique réagit sur le thioester en une seule position. En effet, les deux carbones "périphériques" sont pratiquement équivalents du point de vue de la densité de la charge négative. Il est donc très

probable que la régiosélectivité de l'attaque du carbanion sur la fonction thiocarbonyle se justifie sur la base de considération stérique, la présence d'un chlore en position 2 pouvant représenter une gêne à l'attaque du C α (schéma 26).



schema 26

Cette hypothèse est corroborée par les résultats obtenus avec les anions azaallyliques non stabilisés où, là encore, l'attaque sur la fonction thiocarbonyle se fait de façon exclusive par le méthylène terminal.

La réaction d'annélation conduisant aux produits ciblés sera le résultat de la combinaison de deux propriétés bien connues et bien exploitées par les chimistes organiciens de synthèse:

- la remarquable nucléophilie des anions sulfurés transitoires
- la grande mobilité des halogènes en position 2 (ou 4) des noyaux pyridiniques et leur sensibilité aux attaques nucléophiles

Il est donc probable qu'après la perte d'éthanol les produits de cyclocondensation soient le résultat d'une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire selon un mécanisme classique d'addition-élimination (AE).

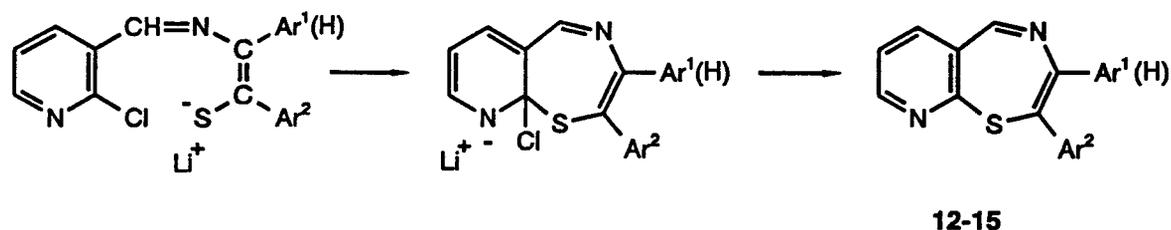


schéma 27

3) Limites

Les réactions qui viennent d'être décrites montrent le caractère général de notre principe d'élaboration de pyridothiazépines. Elles devraient pouvoir être étendues à d'autres termes de la série pyridinique puisque les 3- et 4-halogénopyridines se métallent en 4 et 3 respectivement²² ce qui devrait permettre l'incorporation sur ces positions d'un groupe formyle et l'enchaînement de notre suite de réactions.

En fait la seule restriction concerne les thioesters aliphatiques dont la mise en présence avec les différents anions azaallyliques étudiés ne donne naissance à aucun produit de cyclocondensation. Cette absence de réactivité est vraisemblablement attribuable à un phénomène de transmétallation entre l'anion azaallylique et le thioester énolisable (schéma 28):

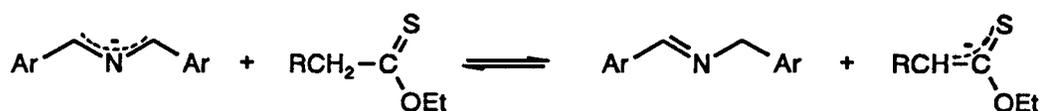


schéma 28

4) Développement

La présence dans la majorité des modèles élaborés d'une entité de type diaryl-1,2-éthylène nous a incités à réaliser une étude de leur comportement sous irradiation afin d'accéder à divers systèmes hétéroatomiques polycondensés. On sait en effet que la photolyse de diaryl-1,2-éthylènes conduit dans un premier temps à la formation d'un photoisomère de valence résultant de la fermeture de ces systèmes conjugués à 6 électrons π . En conditions oxydantes (présence d'iode) la formation de l'espèce dihydro transitoire s'accompagne d'une perte d'hydrogène pour donner naissance au produit de fusion 16⁴⁰.

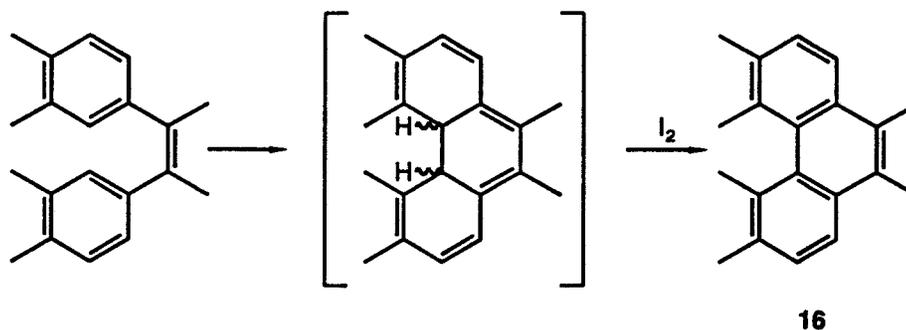


schéma 29

Nous avons donc soumis à irradiation UV (350 nm) une solution dans l'héxane d'un certain nombre de pyridothiazépines et montré que le processus de cyclisation photoinduite se révélait particulièrement efficace, que ces réactions soient effectuées en série hydrocarbonée ou en série hétéroaromatique (schéma 30).

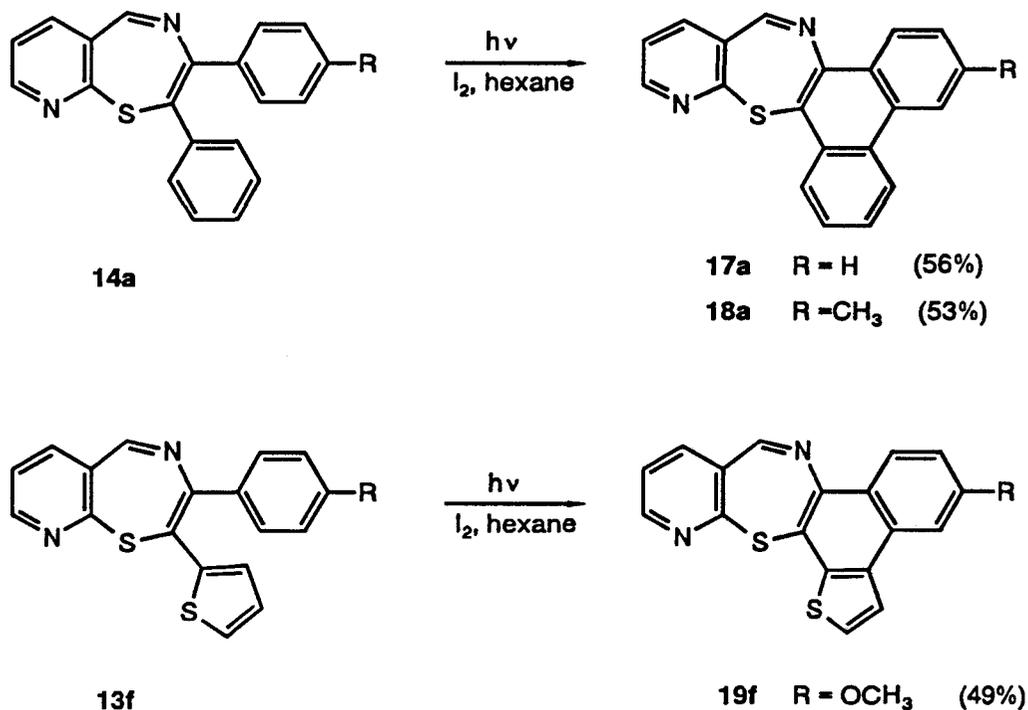


schéma 30

De tels composés se révèlent tout à fait inaccessibles par les méthodes de synthèse organique classique.

III. CONCLUSION

Les réactions qui viennent de faire l'objet de ce chapitre constituent un nouveau type d'exploitation des anions 2-azaallyliques puisqu'ils sont pour la première fois engagés dans un processus d'élaboration d'un système hétérocyclique à sept chaîons. Cette réaction aura pour effet de donner naissance à un anion de transfert sulfuré qui sera impliqué dans un processus d'hétérocyclisation. Le procédé préconisé vient enrichir le répertoire très peu fourni des techniques de synthèse des pyrido[1,4]thiazépines mono ou disubstituées par des entités qui peuvent être indifféremment aromatiques et/ou hétéroaromatiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R.K. Smalley dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzki et C.W. Rees Ed., Pergamon Press, Oxford 1984, Vol. 7, pp. 631-636
2. Voir par exemple:
 - a) A.K. Bose, J.L. Fahey, M.S. Manhas, *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, 10, 791
 - b) S.A. Martin, L. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 798
 - c) J.C. Sheehan, K. Nakajima, E. Chako, *Heterocycles*, 1979, 13, 227
3. a) K.H. Wünsch, A. Ehlers, *Z. Chem.*, 1970, 10, 361
b) A. Levai, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1986, 11, 1443 et références citées
4. J. Krapcho, E.R. Spitzmiller, C.F. Turk, *J. Med. Chem.*, 1963, 6, 544
5. a) La société Tanabe Seiyaku Co. Ltd., qui a découvert le Diltiazem, a récemment édité une revue: *Diltiazem*, Tanabe Seiyaku Co. Ltd.; Higashiku, Osaka 1987
Pour une approche des différentes synthèses voir par exemple:
 - b) D.M. Floyd, R.V. Moquin, K.S. Atwal, S.Z. Ahmed, S.H. Spergel, J.Z. Gougoutas, M.F. Malley, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5572 et références citées
 - c) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Takeda, K. Aoe, K. Kotera, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1985, 421 et références citées
 - d) B. Kojic-Prodic, Z. Ruzic-Toros, V. Sunjic, E. Decorte, F. Moimas, *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 916 et références citées
 - e) H. Kugita, H. Inoué, M. Iakesaki, M. Konda, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 595
 - f) M. Sato, T. Nagao, H. Nakajima, A. Kiyamoto, *Arzneim. Forsch.*, 1971, 21, 1338
 - g) On peut enfin citer une des rares synthèses asymétriques:
G. Watson, Y.M. Fung, M. Gredley, G.J. Bird, V.R. Jackson, H. Gountzos, B.R. Mattheus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1018
6. a) S. Ohno, K. Izumi, K. Mizukoshi, K. Kato, M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31, 1780
b) S. Ohno, K. Mizukoshi, K. Izumi, K. Kato, M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, 36, 551
7. F.O. Bennett, J. Johnson, J. Tramondozzi, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1974, 6, 287

8. J. Szabo, G. Bath, A. Katocs, L. Fodor, P. Sohar, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 175
9. T. Tatsuoka, K. Nomura, *Eur. Pat. Appl. EP 444 924*, (1991); *Chem. Abstr.*, **1991**, *115*, 232303
10. D. Besanty, J. Mayrargue, G.E. Moussa, M.E. Shaaban, P. Gayral, M. Miocque, *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, *23*, 403
11. a) M. Sindler-Kulyk, D.C. Neckers, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 589
b) M. Sindler-Kulyk, D.C. Neckers, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4914
12. a) A.D. Cale, B.V. Franko, C.A. Leonard, *Eur. Pat. Appl. EP 107 930*, (1984); *Chem. Abstr.*, **1984**, *101*, 130726
b) A.D. Cale, *U.S. Pat. US 4.592.866*, (1986); *Chem. Abstr.*, **1987**, *106*, 67360
c) A.D. Cale, *U.S. Pat. 4.705.853*, (1987); *Chem. Abstr.*, **1988**, *109*, 231085
d) A.D. Cale, T.W. Gero, K.R. Walker, Y.S. Lo, W.J. Welstead, L.W. Jaques, A.F. Johnson, C.A. Leonard, J.C. Nolan, D.N. Johnson, *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2178-99
13. A. Couture, P. Grandclaudon, *Synthesis*, **1985**, 533
14. A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4153
15. A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *Synthesis*, **1989**, 456
16. A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4337
17. A. Couture, H. Cornet, P. Grandclaudon, *Synthesis*, **1990**, 1133
18. G.J. Quallich, D.E. Fox, R.C. Friedmann, C.W. Murtiashaw, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 761
19. a) M. Mallet, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3433
b) G. Branger, M. Mallet, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *382*, 319
20. C.W. Murtiashaw, R. Breitenbach, S.W. Goldstein, S.L. Pezzullo, G.J. Quallich, R. Sarges, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1930

21. F. Marsais, B. Laperdrix, T. Güngör, M. Mallet, G. Quéguiner, *J. Chem. Research (S)*, **1982**, 278
22. a) G.W. Gribble, M.G. Saulnier, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4137
b) G.W. Gribble, M.G. Saulnier, *Heterocycles*, **1993**, 35, 151
23. M. Mallet, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 406, 49
24. a) T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 215, 139
b) F. Trécourt, F. Marsais, T. Güngör, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2409
25. A. Turck, L. Mojovic, G. Quéguiner, *Synthesis*, **1988**, 881
26. Voir par exemple:
R.W. Layer, *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 489 et références citées
27. a) W.H. Pearson, D.P. Szura, W.H. Harker, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 761
b) W.H. Pearson, M.J. Postich, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6354
c) W.H. Pearson, D.P. Szura, M.J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1329
28. D. Seyferth, S.B. Andrews, *J. Organomet. Chem.*, **1971**, 30, 151
29. S. Sheithauer, R. Meyer, "Thio- and dithiocarboxylic acids and their derivatives" dans *Topics in Sulphur Chemistry*, A. Senning Ed., Thieme-Verlag, Stuttgart, **1979**, Vol.4
30. B.A. Jones, J.S. Bradshaw, *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 17
31. a) F. Khouri, M.K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5067
b) *ibid.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2249
c) *ibid.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7579
d) *ibid.*, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 413
32. a) H.J. Bestmann, G. Schmid, D. Sandmeier, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 912
b) J.R. Bantick, J.L. Suschitzky, *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 679

33. S. Scheibye, J. Kristensen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron*, 1979, 35, 1339
34. M. Matsui, *Mem. Coll. Sc. Eng. Kyoto*, 1912, 3, 248
35. M. Delépine, *Bull. Soc. Chim. France*, 1911, 9, 904
36. P. Reynaud, R.C. Moreau, J.P. Semana, *Bull. Soc. Chim. France*, 1965, 3623
37. D.G. Nielson dans *The Chemistry of Amidines and Imidates*, S. Patai Ed., Wiley, New-York, 1975, 385
38. T. Kauffmann, E. Köppelmann, H. Berg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 163
39. L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3404
40. a) F.B. Mallory, W.C. Mallory, *Organic Reactions*, 1984, vol.30, p.1
b) W.H. Laarhoven, *Org. Photochemistry*, 1989, vol.10, p.163

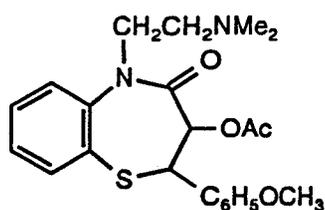
CHAPITRE II

UTILISATION DES ANIONS 1-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DES CHARPENTES PYRIDO [2,3-*b*][1,4]THIAZEPINES ET 1,5-NAPHTYRIDINES

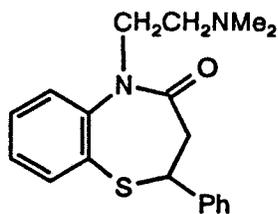
INTRODUCTION

Lors des recherches bibliographiques effectuées au cours du premier chapitre nous nous sommes aperçus que, au même titre que celle des benzo[1,4]thiazépines, la chimie des benzo[1,5]thiazépines est relativement peu développée. Nous avons également observé que les mêmes études réalisées en série pyridinique étaient pratiquement inexistantes.

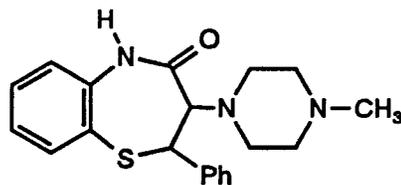
Il faut cependant noter qu'un certain nombre de benzo[1,5]thiazépines, comme nous l'avons déjà mentionné, ont fait l'objet de nombreux articles et brevets faisant état de remarquables propriétés biologiques et pharmacologiques. C'est le cas en particulier du Diltiazem¹ (commercialisé sous le nom de Tildiem), du Thiazesim² et du BTM-1086³ dont les structures sont rappelées ci-dessous:



Diltiazem

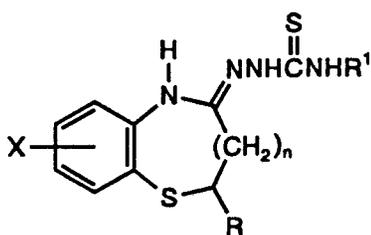


Thiazesim

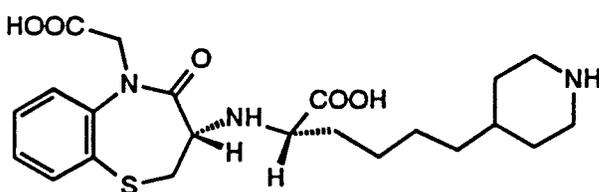


BTM-1086

Dans cette famille on peut également mentionner l'existence de dérivés du type :



qui présentent d'intéressantes propriétés antibactériennes et fongicides⁴ alors que d'autres benzo[1,5]thiazépines possédant une structure assez élaborée comme pour le CV-5975⁵:



(CV-5975)

ont été utilisées comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et interviennent donc dans le traitement de l'hypertension.

La majeure partie des méthodologies de synthèse pour construire cette charpente "bi" hétérocyclique s'appuie sur un modèle-clé, l'orthoaminothiophénol **20**, le reste de la chaîne carbonée étant apportée par différents réactifs. Ceux qui sont le plus généralement employés sont les chalcones diversement substituées **21** ce qui donne accès au système bicyclique **22** avec insertion des différents substituants comme l'illustre l'exemple suivant (schéma 1)⁶:

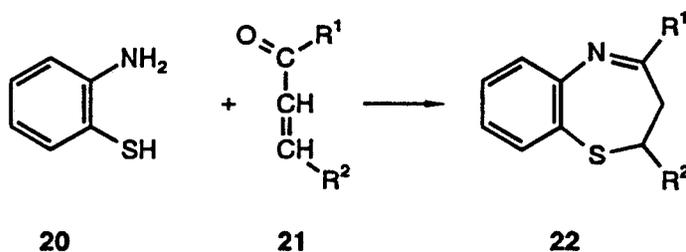


schéma 1

Sur la base du même principe réactionnel, différents auteurs ont réussi à incorporer dans les modèles finaux diverses unités aromatiques et hétéroaromatiques qui leur ont conféré des propriétés fongicides et antibactériennes (schéma 2)⁷:

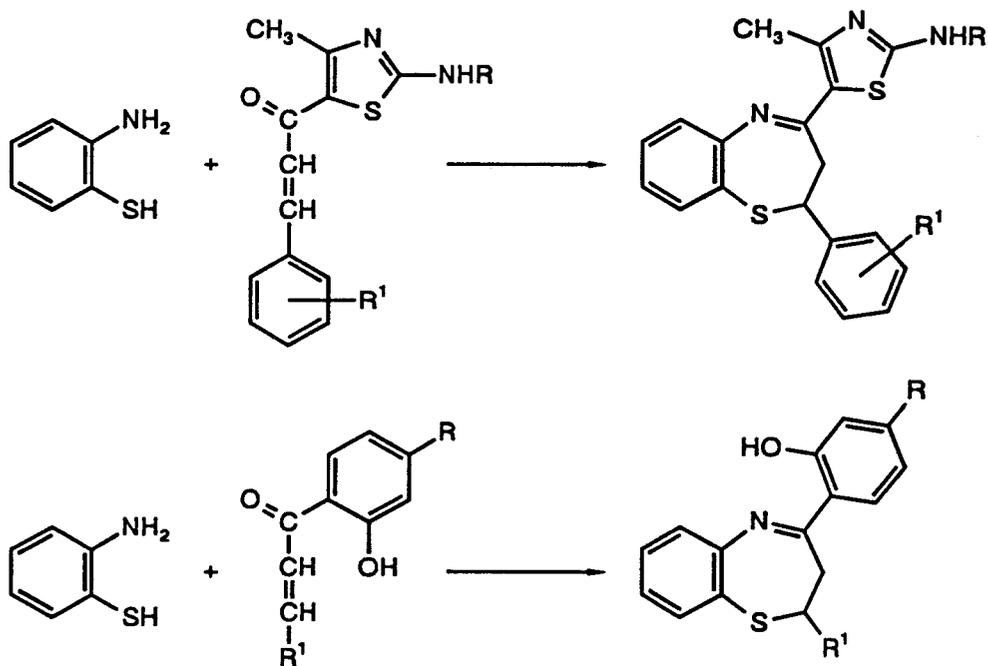


schéma 2

D'autres espèces ont été utilisées pour introduire l'enchaînement carboné, comme par exemple l'acide propynoïque (schéma 3)⁸ l'étape ultime résultant d'un couplage de type peptidique à l'aide de dicyclohexylcarbodiimide (DCC):

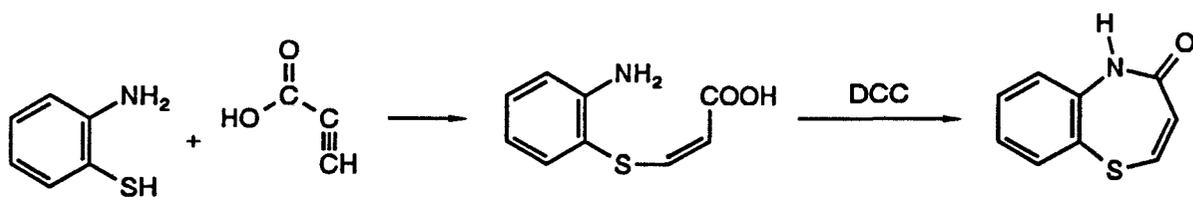


schéma 3

La même opération a été également réalisée avec un certain nombre de dérivés de l'acide propénoïque, la présence de groupe hydroxy^{6a,9} et chloro¹⁰ dans les modèles semblant faciliter le processus de cyclisation:

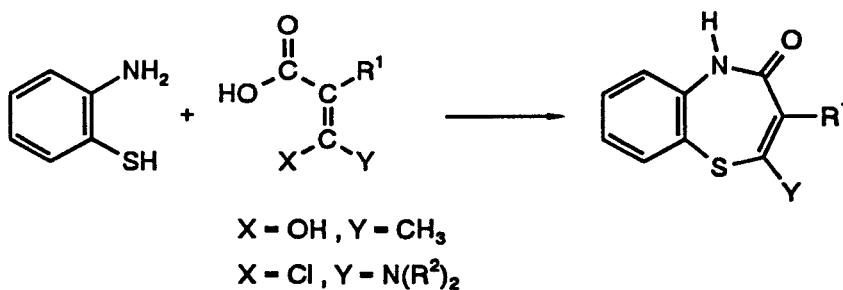


schéma 4

Parmi les autres substrats employés on compte aussi les dérivés de type *N,N*-dialkyl-2-aminoéthylarylcétone **23** qui permettent d'accéder à toute une série de 2,3-dihydrobenzo[1,5]thiazépines **24** arylées en position 4 (schéma 5)¹¹:

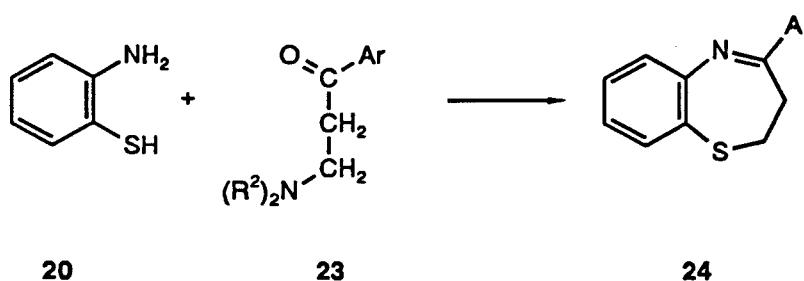


schéma 5

D'autres méthodes apparaissent également dans la littérature et font appel à des dicétones **25** (schéma 6)¹²:

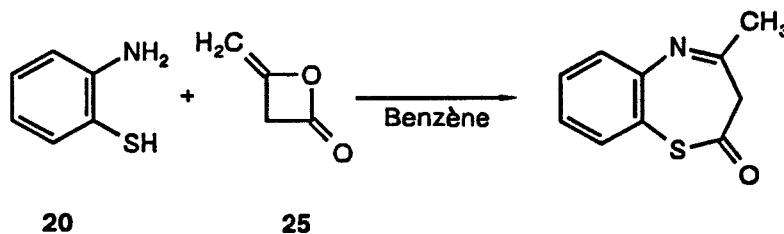


schéma 6

ou à des réactifs moins sensibles tels que les propiolactones **26** (schéma 7)¹³ :

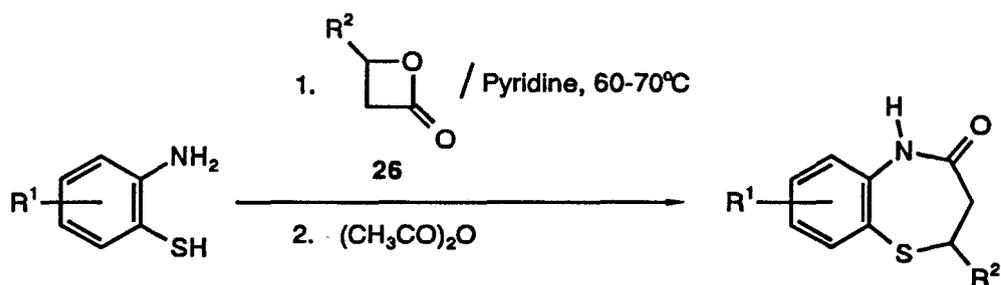


schéma 7

L'ensemble des méthodes qui viennent d'être décrites ici constituent les principales voies d'accès à ces benzo[1,5]thiazépine. D'autres, beaucoup plus confidentielles et d'intérêt plus limité, ne sont pas mentionnées mais apparaissent dans une revue assez exhaustive réalisée par A. Levai qui couvre la littérature jusqu'en 1986¹⁴.

Par contre, malgré une gamme extrêmement diversifiée de techniques d'élaboration de charpentes hétérocycliques azotées, les analogues pyridiniques de ces benzo[1,5]thiazépine n'ont fait l'objet que d'études extrêmement fragmentaires. En effet il n'existe à notre connaissance que deux voies d'accès à ces charpentes polyhétérocycliques dont l'une a été mise au point et développée au laboratoire.

On peut citer tout d'abord la méthode préconisée par l'équipe de Traven et Safonova¹⁵ qui consiste à traiter un dérivé uréique de la 3-amino-2-mercaptopyridine par l'acide 3-bromopropanoïque et à cycliser l'aminoacide obtenu à l'aide de DCC:

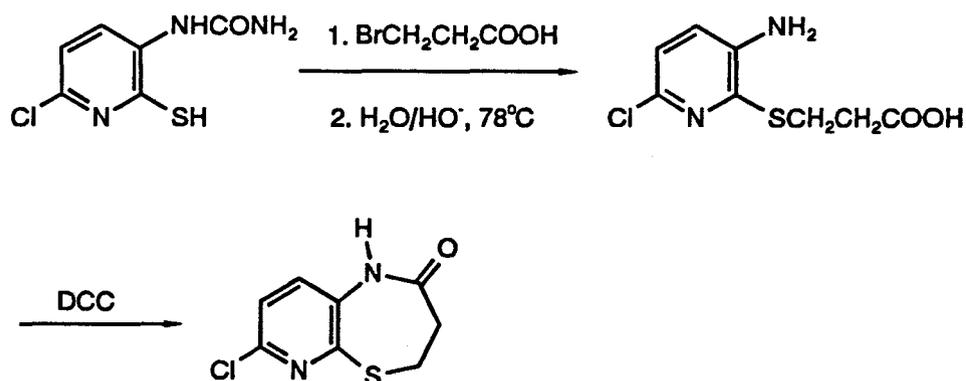


schéma 8

Cette méthode n'est en fait qu'une extension du protocole développé en série benzo. Elle reste en outre assez restrictive puisqu'elle ne permet essentiellement que l'élaboration de modèles non substitués et ceci reste dommageable car la majorité des produits "intéressants" pharmacologiquement possèdent au moins une unité aromatique.

La seconde méthode¹⁶ a été développée au laboratoire. Elle s'inscrit dans le cadre du principe général décrit page 25 et correspond à la voie B, le relais se faisant par le biais de thioesters. Cette méthode est plus générale et permet l'introduction de substituants divers à la fois sur l'azote de la thiazépine, en α du cycle pyridinique et sur le carbone en position 2 des différents modèles 27:

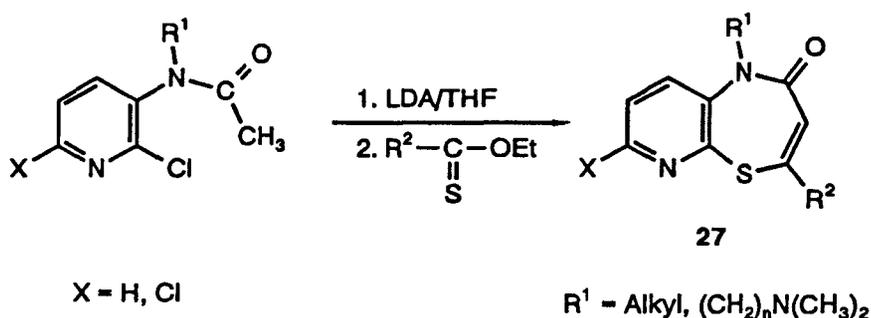
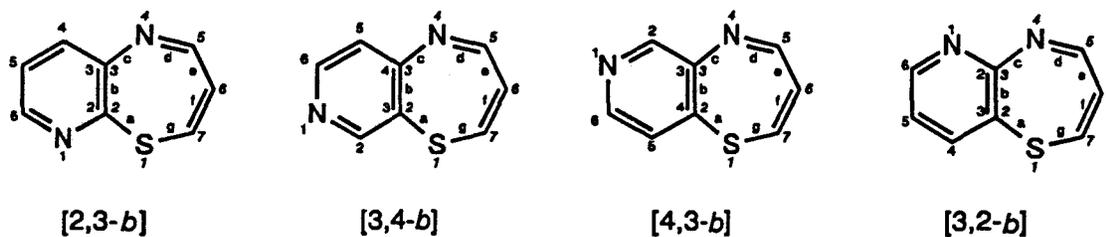


schéma 9

Ces deux méthodes présentent néanmoins l'inconvénient de conduire à différents modèles incorporant une fonction carboxamide. Nous nous sommes donc engagés dans la recherche d'une méthode simple et efficace d'accès aux pyridothiazépinines "parentes" en nous appuyant sur un principe réactionnel qui avait fait ses preuves sur les termes [1,4] et qui a fait l'objet du précédent chapitre.

A ce stade il est peut être intéressant de rappeler à l'aide des quatre formules ci-dessous la numérotation et la nomenclature des pyrido[x,y-b][1,4]thiazépinines

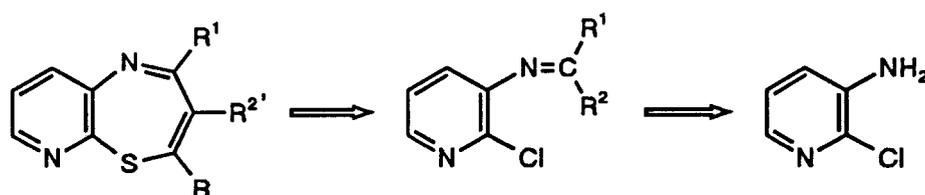


et préciser que notre étude a porté plus particulièrement sur les pyrido[2,3-b][1,4]thiazépinines.

II. REACTIVITE D'ANIONS 1-AZAALLYLIQUES CONNECTES A UN MOTIF 2-CHLOROPYRIDINE EN PRESENCE DE THIOESTERS

A. OBJECTIFS ET METHODE

Notre stratégie reposera sur la réactivité des carbanions 1-azaallyliques et mettra à profit la nucléophilie des dérivés lithiés d'azométhines permettant l'attaque d'une fonction thiocarbonyle d'un thioester. Le schéma de rétrosynthèse suivant montre les différentes espèces-clés intervenant dans notre procédé:

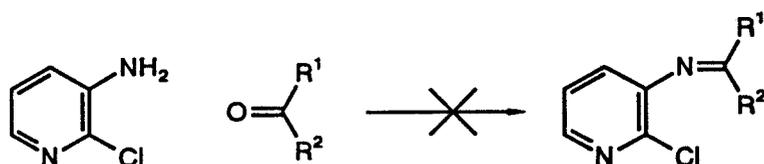


Cette méthode constituera une nouvelle illustration de la voie B du principe général d'insertion d'hétéroatome tel que nous l'avons représenté page 25 avec passage par un anion de transfert sulfuré.

B. SYNTHÈSE DES IMINES

La méthode la plus communément utilisée pour générer une imine consiste généralement à condenser une amine primaire avec un composé carbonyle. Ces réactions sont souvent réalisées en solvant organique en présence d'acides de Lewis tels que le tétrachlorure de titane¹⁷, chlorure de zinc¹⁸ ou d'aluminium¹⁹. Elles peuvent être également réalisées en présence de tamis moléculaires²⁰ ou dans un appareil de Dean-Stark pour éliminer l'eau sous forme d'azéotrope²¹. L'ensemble des méthodes d'obtention de ces bases de Schiff a fait l'objet de plusieurs revues^{22,23}. Plus récemment un procédé "sans solvant" sur surface d'alumine^{23b} a été décrit et un certain nombre d'imines dérivant notamment de la benzylamine²⁴ réputées pour leur grande instabilité ont été préparées par cette technique. Elle reste cependant plus difficilement maîtrisable à l'échelle préparative.

La majorité des méthodes qui viennent d'être répertoriées se sont révélées inefficaces pour accéder aux imines dérivant de la condensation de 2-chloro-3-aminopyridines avec diverses cétones cycliques et acycliques.



Cette mauvaise réactivité s'explique par la faible réactivité des aminopyridines et par la présence supplémentaire, sur le noyau pyridinique, de l'atome de chlore qui représente une certaine gêne stérique. La présence d'acide dans le milieu aura pour effet de provoquer principalement la crotonisation du dérivé carbonyle²⁵.

Cette réaction de condensation peut être réalisée dans un solvant tel que le toluène en présence de tamis moléculaires mais la conversion est assez lente (6 à 7 jours) et nécessite le renouvellement permanent des tamis. L'analyse du brut de réaction par RMN ¹H et spectrométrie de masse indique que l'on forme bien l'imine désirée mais qu'elle est systématiquement polluée par des produits de crotonisation de la cétone ou de l'imine.

Devant les difficultés rencontrées pour la purification de l'imine et l'impossibilité de la réaliser dans des conditions douces et "propres" nous avons préféré abandonner la technique de condensation directe cétone-amine.

Nous avons donc utilisé un protocole réactionnel en deux étapes qui s'est révélé particulièrement efficace quelle que soit la nature du dérivé carbonyle utilisé:

- la première étape consiste à transformer les cétones en cétals par traitement classique à l'orthoformiate d'éthyle²⁶:

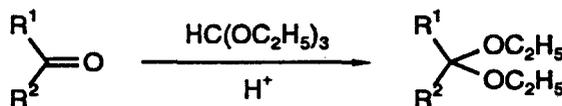


schéma 10

- la seconde étape utilise la condensation, à relativement haute température, du cétal sur l'aminopyridine avec élimination de l'éthanol formé par distillation²⁷:

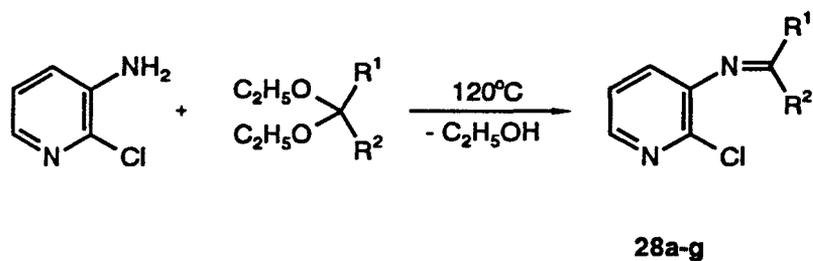
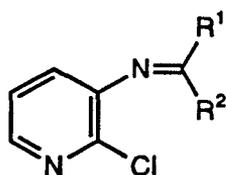


schéma 11

Après distillation les imines sont obtenues avec une grande pureté, comme le confirment les analyses chromatographiques et les analyses spectrales (RMN ¹H, spectrométrie de masse et IR), avec des rendements satisfaisants puisqu'ils oscillent entre 61 et 81 % suivant la nature du composé carboné utilisé.



28a-g

N°	R ¹	R ²	Rdt (%)
28a	CH ₃	CH ₃	61
28b	CH ₃	C ₆ H ₅	73
28c	(CH ₂) ₄		62
28d	(CH ₂) ₅		81
28e	(CH ₂) ₆		77
28f	(CH ₂) ₇		69
28g	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ C ₆ H ₅)(CH ₂) ₂		75

Tableau 1

C. SYNTHÈSE DES THIOESTERS

Tous les thioesters utilisés dans cette étude ont été préparés à partir des nitriles commerciaux correspondants selon le protocole réactionnel qui a fait l'objet d'une étude détaillée dans le chapitre précédent (page 32).

D. ÉTUDE DE LA REACTIVITÉ THIOESTER-ANIONS 1-AZAALLYLIQUES DERIVANT DE LA 2-CHLORO-3-AMINOPYRIDINE

L'examen des réactivités des anions 1-azaallyliques obtenus par traitement basique des imines répertoriées dans le tableau 1 en présence de thioesters fait apparaître une étonnante diversité de comportements qui semble être fonction de la géométrie des bases de Schiff utilisées.

Pour éviter tout problème de régiosélectivité lors de la déprotonation de ces espèces insaturées les modèles qui ont été élaborés soit ne comportaient qu'un seul site de métallation (produit de condensation avec l'acétophénone) soit possédaient une certaine symétrie, comme pour les modèles cycliques obtenus à partir de cycloalkanones ou pour le produit obtenu avec l'acétone. Ces contraintes s'accompagnent de comportements chimiques très différents.

Deux cas sont en effet à distinguer:

1) Cas des systèmes acycliques

La métallation des imines **28a** et **28b** dérivant respectivement de l'acétone et de l'acétophénone a été réalisée à l'aide de diisopropylamide de lithium dans le THF à basse température selon une méthodologie déjà mentionnée (schéma 12).

Le dérivé organométallique obtenu, de couleur jaune-orange, peut être considéré comme la forme anionique d'un dérivé 1-azaallylique.

La réactivité d'un tel anion se situe entre celle d'un anion énoate et celle d'un anion allylique avec une électrophilie du groupement azométhine suffisamment basse pour interdire les autocondensations à la température de travail choisie²⁸.

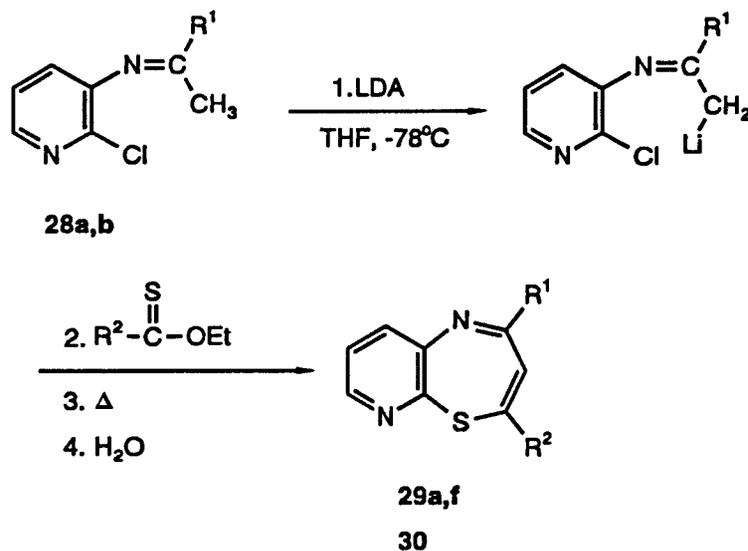
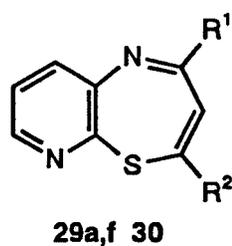


schéma 12

L'addition à basse température de l'espèce thiocarbonylée et la mise à reflux du mélange réactionnel conduit aux produits d'hétérocyclisation désirés avec les rendements indiqués dans le tableau 2 (schéma 12):



N°	R ¹	R ²	Rdt (%)
29a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	62
29f	C ₆ H ₅	2-thiényl	65
30	CH ₃	2-thiényl	26

Tableau 2

Cette réactivité est conforme à celle qui a fait l'objet du chapitre précédent. Les aspects mécanistiques seront abordés ultérieurement dans un paragraphe qui globalisera les résultats obtenus.

2) Cas des systèmes cycliques

La répétition du protocole réactionnel, conduisant à l'obtention des cycles à sept chaînons, aux imines obtenues à partir des cyclopentan-, cyclohexan-, cycloheptan- et cyclooctanones **28c-f** ainsi qu'à partir de la *N*-benzylpipéridone **28g** se traduit par une différence notable de comportement puisque les produits élaborés sont les 1,5-naphtyridines tricycliques **31-35** (schéma 13):

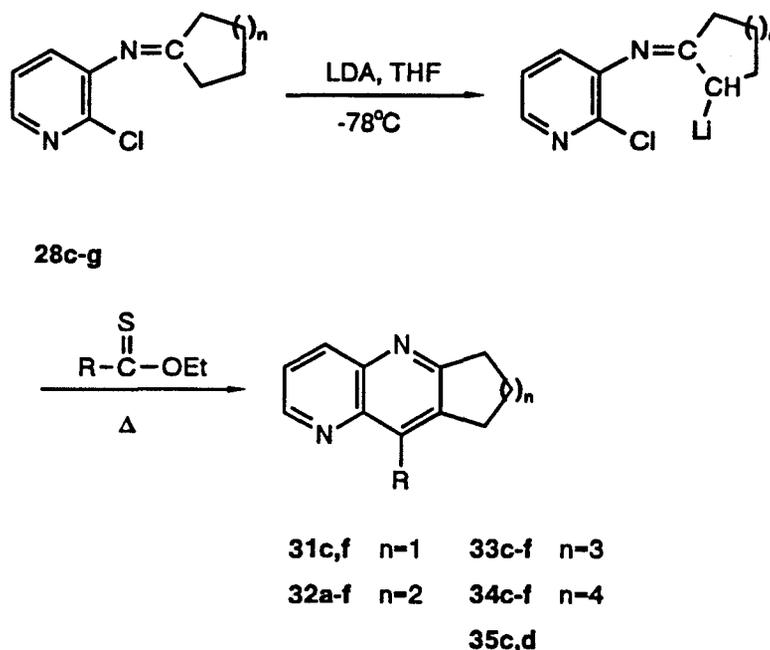
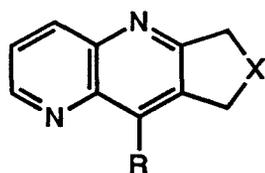


schéma 13

Leur structure a été établie principalement par RMN ^1H (dd à 8.90 ppm, $\text{CH}=\text{N}$). La spectrométrie de masse et l'analyse centésimale confirment l'absence de soufre dans la structure hétérocyclique formée.

Le tableau 3 rassemble les produits qui sont accessibles selon cette méthode avec leur rendement. L'examen de ce tableau indique clairement que ce procédé se révèle particulièrement efficace quelle que soit la nature du thioester utilisé et la taille du cycle entrant dans la "fusion" avec le noyau naphtyridinique.



31c,f
32a-f
33c-f
34c-f
35c,d

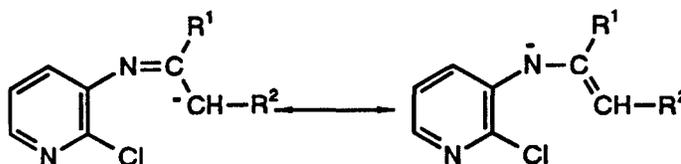
N°	X	R	Rdt (%) ^a
31c	CH ₂	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	49
31f	CH ₂	2-thiényl	42
32a	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	70
32b	(CH ₂) ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	65
32c	(CH ₂) ₂	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	63
32d	(CH ₂) ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	68
32e	(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄	62
32f	(CH ₂) ₂	2-thiényl	59
33c	(CH ₂) ₃	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	55
33d	(CH ₂) ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	60
33f	(CH ₂) ₃	2-thiényl	52
34c	(CH ₂) ₄	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	62
34d	(CH ₂) ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	57
34f	(CH ₂) ₄	2-thiényl	57
35c	-CH ₂ -N(CH ₂ C ₆ H ₅)-	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	68
35d	-CH ₂ -N(CH ₂ C ₆ H ₅)-	4-CH ₃ C ₆ H ₄	61

a) Rdt apres recristallisation

Tableau 3

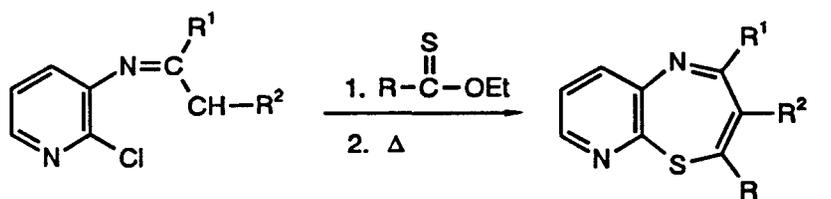
E. ETUDE MECANISTIQUE

Quelle que soit la nature de l'imine utilisée, acyclique ou cyclique, la structure de l'anion formé par leur métallation permet d'envisager l'intervention de deux formes mésomères et la réaction soit par l'intermédiaire de l'atome de carbone soit par celui de l'atome d'azote (schéma 14):



En règle générale ces anions donnent avec les aldéhydes, cétones et esters des produits C-substitués²⁹, alors qu'ils réagissent préférentiellement par l'azote sur le chloroformiate d'éthyle ou le chlorure de benzoyle^{28,30}.

Il paraît donc logique que le thioester soit attaqué par la partie carbonée de l'anion 1-azaallylique. La formation de l'anion sulfuré transitoire s'accompagnera d'une substitution induite thermiquement du chlore sur la position 2 du noyau pyridinique, selon un mécanisme qui a été évoqué dans le chapitre précédent (schéma 15):



La formation des naphthyridines 31c,f, 32a-f, 33c-f, 34c-f, 35c,d résulterait donc d'une réaction d'extrusion de soufre des pyridothiazépines tricycliques intermédiaires.

De façon générale les phénomènes d'élimination par voie pyrolytique du soufre de systèmes linéaires ou hétérocycliques à cinq et six chaînons restent bien connus de la communauté scientifique et ont fait l'objet à plusieurs reprises d'articles et revues³¹. On sait d'autre part que des 3 systèmes hétérocycliques anti-aromatiques à 8 électrons π , oxépine,

azépine et thiépine c'est ce dernier qui possède la meilleure aptitude à donner naissance au système hydrocarboné résultant du phénomène de contraction³².

Ce comportement particulier a été mis à profit par différents groupes notamment en série benzo où il a été montré que tous les termes de la série (dépendant de la position de l'atome de soufre) conduisaient invariablement aux dérivés benzéniques ou naphthaléniques correspondants³³ par extrusion de soufre élémentaire (schéma 16):

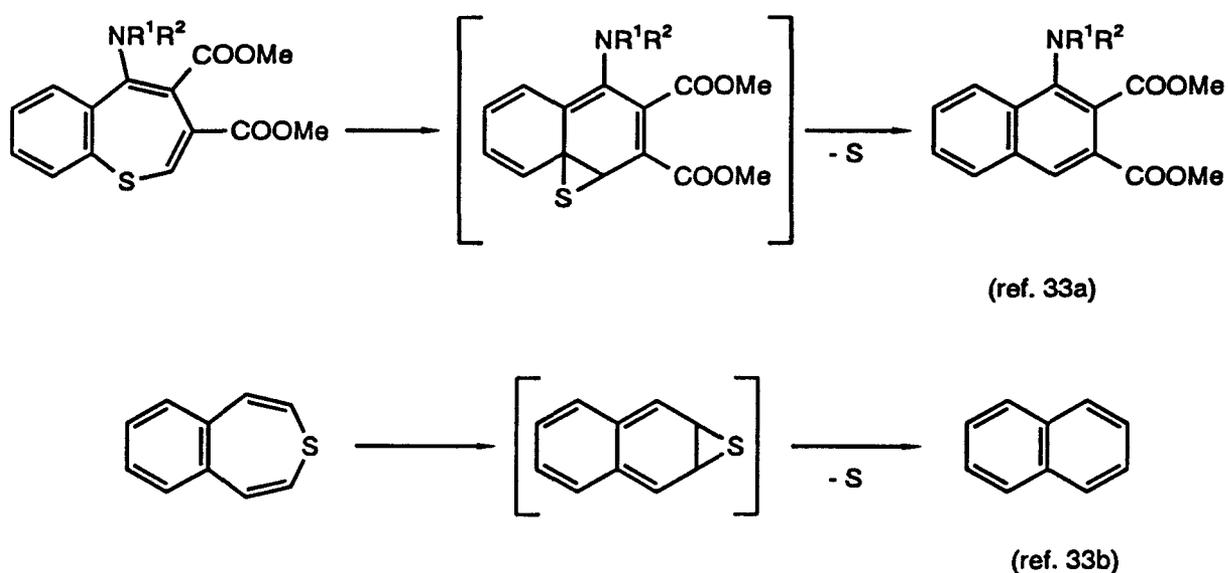


schéma 16

Ces réactions de contraction de cycle ont été également observées sur des modèles incorporant les atomes de soufre et d'azote dans le même noyau.

Il a par exemple été montré que différents indoles pouvaient être obtenus à partir de benzothiazines³⁴ et que diverses isoquinoléïnes ou dérivés pouvaient résulter du traitement thermique de 1,4-benzothiazépines³⁵ comme l'illustre le schéma suivant:

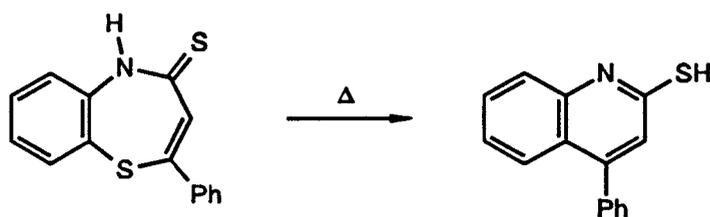


schéma 17

Plus récemment A. Laurent³⁶ a montré qu'à la différence du produit méthylé (36, R=CH₃) stable, le dérivé trifluorométhylé (36, R=CF₃) se désulfurait même en conditions douces pour donner naissance à la quinoléïne disubstituée 37 (schéma 18):

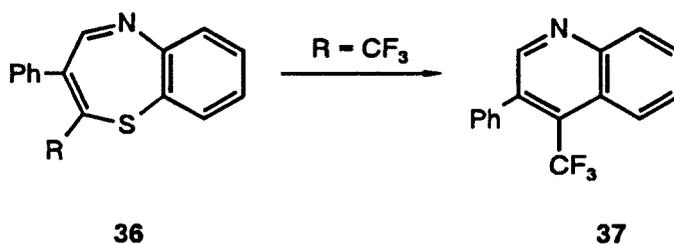


schéma 18

Ce résultat met en évidence les effets électroniques intervenant dans ce type de réaction, phénomène déjà observé par l'équipe de Gleiter par spectroscopie photoélectronique^{33b}.

Il est désormais acquis³⁷ que le mécanisme intervenant lors de ces réactions de contraction de cycle passe par un intermédiaire de type thiirane ou épisulfure (schéma 19):

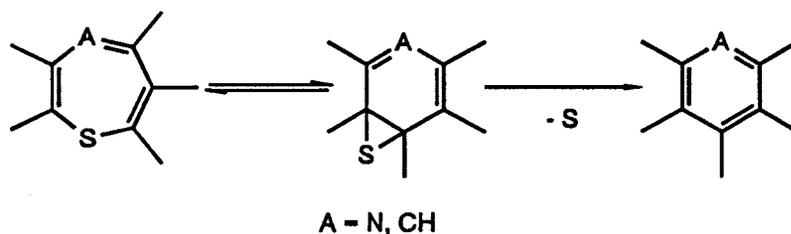


schéma 19

l'élimination de soufre et par voie de conséquence la contraction conduisant à un nouveau cycle présentant une structure aromatique ou hétéroaromatique.

Il est donc très probable que dans notre cas la formation des 1,5-naphtyridines tricycliques 31-35 résulterait de la désulfuration des produits primaires de la réaction 38 dont la formation a été évoquée précédemment (schéma 20):

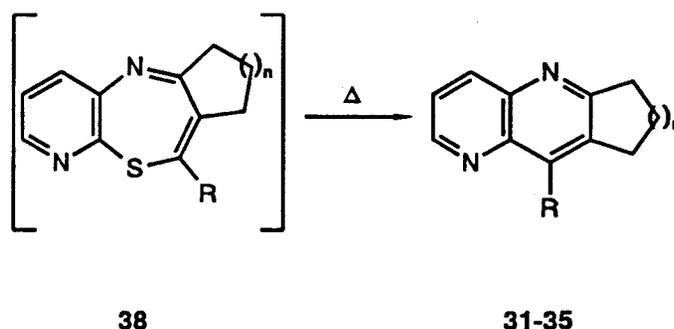
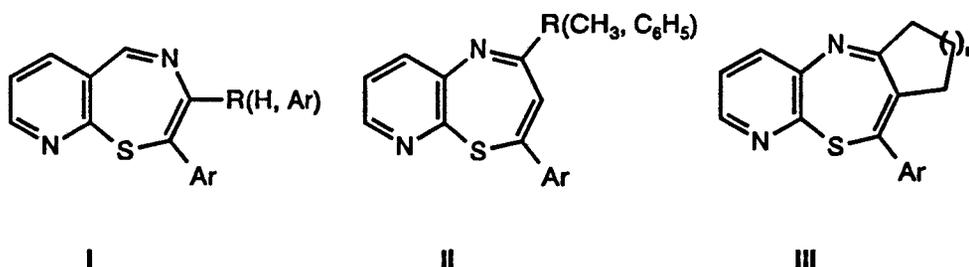


schéma 20

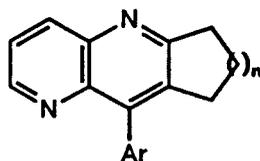
La différence de comportement entre les 3 espèces élaborées au cours de ces deux premiers chapitres et qui sont rappelées ci-dessous ne peut trouver sa justification sur la base de considérations électroniques les principaux substituants étant dans tous les cas aromatiques ou aliphatiques.



Il serait plus logique dans notre cas d'invoquer la contrainte des systèmes tricycliques III avec notamment deux doubles liaisons que l'on peut considérer exocycliques par rapport à la partie hydrocarbonée saturée. La perte de soufre s'accompagnant du gain d'aromaticité serait facilitée pour ces modèles polycycliques.

III. DEVELOPPEMENT. CONCLUSION

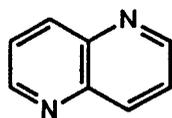
La stratégie que nous avons développée permet la construction de 1,5-naphtyridines fusionnées avec un cycle hydrocarboné à cinq, six, sept ou huit chaînons avec d'excellents rendements comme l'indique le tableau 3 (page 59).



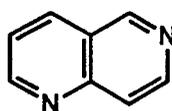
L'utilisation de thioesters dans le processus d'élaboration de ces naphtyridines permet en outre la connexion d'une unité aromatique ou hétéroaromatique en position 6 du noyau hétérocyclique.

Or les naphtyridines représentent une classe de composés hétérocycliques qui a suscité, au cours des 20 dernières années, un intérêt croissant de la part des chimistes organiciens. Un certain nombre d'articles et de revues récents ont fait le point sur les différentes méthodologies d'élaboration³⁸ de ces diazanaphtalènes et mis en évidence leurs activités dans le domaine médical et pharmacologique³⁹ ou leur intérêt en chimie des complexes organométalliques⁴⁰.

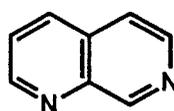
Parmi les quatre isomères possibles des 1,x-naphtyridines, ce sont les 1,8- et les 1,5-naphtyridines qui présentent le plus grand intérêt du point de vue de leur activité biologique.



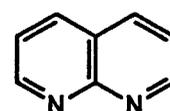
[1,5]



[1,6]

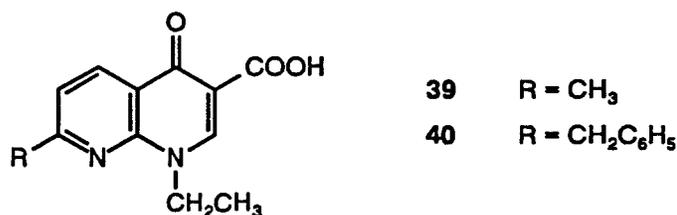


[1,7]



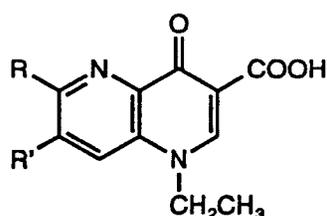
[1,8]

Dans la série des 1,8-naphtyridines il convient de rappeler les propriétés antibactériennes de l'acide nalidixique⁴¹ **39** plus connu sous le nom de Mevigramon:

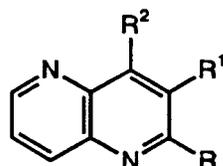


Son homologue benzylé, l'acide amphonélique **40** est, quant à lui, un stimulant du système nerveux central⁴².

Cependant ce sont les 1,5-naphtyridines qui semblent être actuellement les plus prometteuses si l'on se réfère au nombre de brevets s'y rapportant et mettant en évidence des propriétés extrêmement variées dans le domaine de la biologie. En particulier, de nombreux composés possédant un squelette de type 1,5-naphtyridinique comme par exemple les composés **41a,b**⁴³ montrent des propriétés antibactériennes et fongicides tandis que des molécules comme **42a**⁴⁴ possèdent des vertus fongicides alors que **42b** et **42c**⁴⁵ sont de bons antimalariques et antimicrobiens.

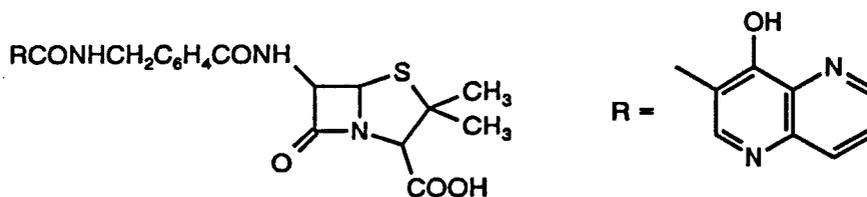


- 41a** R=H, R'=OCH₃
41b R=H, Alk, Hal
 R'=H, CH₃, Cl, N(CH₃)₂, etc.



- 42a** R=CONHR³, R¹=R²=H
42b R=R¹=H, R²=3,5-(CH₂Nr³)₂-4-OH-C₆H₂
42c R=H, R¹=COOC₂H₅, R²=NH₂

Il a également été montré que l'introduction d'une entité de type naphtyridinique dans une molécule de pénicilline a pour effet d'en accroître l'activité antibactérienne⁴⁶, comme par exemple l'apalcilline 43 produite par la société Sumimoto au Japon⁴⁷:



43

Dans l'éventail de leurs nombreuses autres applications on peut citer également leur activité en tant qu'antimalariaux⁴⁸, anti-inflammatoires⁴⁹, leur utilisation comme antagoniste de l'angiotensine II⁵⁰, ainsi que leur influence sur les récepteurs périphériques de benzodiazépines⁵¹.

Pour l'essentiel, les méthodes couramment employées dans la synthèse des 1,5-naphtyridines sont des transpositions de synthèse de quinoléines⁵². Le tableau suivant en donne un rapide bilan. Dans tous les cas la réaction consiste à condenser en milieu acide une 3-aminopyridine avec divers réactifs permettant la formation d'une liaison CC entre le noyau pyridinique et une entité carbonyle ou carboxyle:

Réactif	Méthode	Référence
$C_2H_5O-CH=C(COOC_2H_5)_2$	EMME	53
$CH_2=CH-CH=O$	SKRAUP	54
$CH_3-CO-CH_2-COOC_2H_5$	CONRAD-LIMPACH	55
$CH_3-CH=O$ $CH_3-CH=O$	DOEBNER-von MILLER	56
$C_2H_5OOC-CO-CH_2-COOC_2H_5$	—	57
$C_6H_5-CH_2-CH(COOC_6H_5)_2$	—	58

Malheureusement peu de ces méthodes ont montré une réelle efficacité synthétique. Elles souffrent en particulier de limitations dues aux conditions de réaction et sont en compétition avec d'autres possibilités de cyclisation. Ceci tient notamment au caractère π déficitaire de la pyridine, plus particulièrement marqué en position 2.

Cette difficulté est partiellement contournée dans les synthèses de Friedlander qui utilisent la 3-amino-2-formyl-pyridine⁵⁸ ou ses produits de condensation comme réactifs de départ⁵⁹:

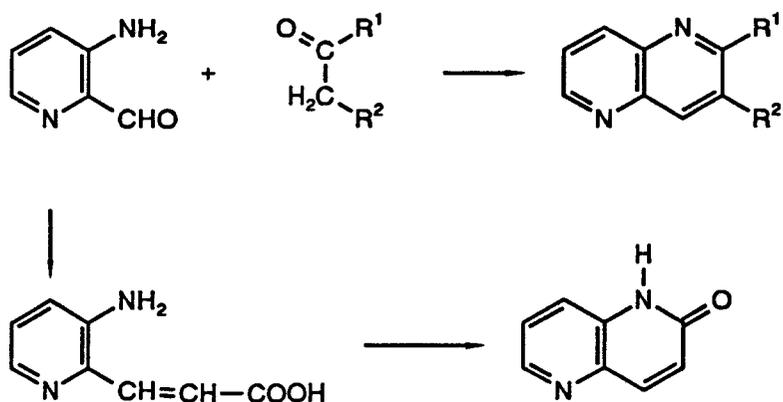
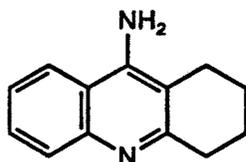


schéma 21

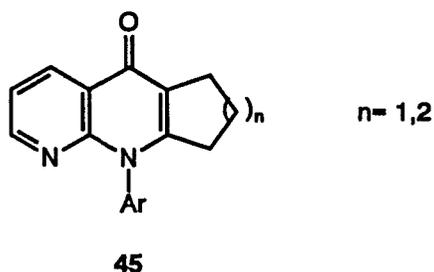
La condensation de l'acide 3-amino-picolinique ou de ses esters avec des dérivés d'acide possédant des groupements méthylène actifs représente également une voie d'accès aux 4-oxo- ou 4-hydroxynaphtyridines⁵⁹.

Le procédé qui vient d'être décrit dans ce chapitre enrichit donc le répertoire des méthodes d'élaboration de la charpente naphtyridine. Son principal intérêt réside cependant dans la possibilité de réaliser la construction du noyau diazanaphthalène concomitante avec la fusion d'un cycle hydrocarboné de taille variable. Or on sait l'importance que peuvent avoir de telles associations. A titre d'exemple relativement simple il été démontré récemment que la tétrahydroaminoacridine **44** (THA) produit une sérieuse amélioration dans le traitement des patients ayant contracté la maladie d'Alzheimer⁶⁰.



44

Par ailleurs en série naphtyridinique il a été prouvé que des *N*-arylpyridones du type 45 sont des inhibiteurs de lipoxygénation de l'acide arachidonique et donc empêchent l'apparition de leucotriènes. Il a été aussi constaté qu'elles possèdent des activités anti-inflammatoires, anti-allergiques ainsi qu'immunomodulatrices⁶¹.



○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

L'intérêt porté par la communauté scientifique pour les différents termes de la série des naphthyridines comme on vient de le voir à travers quelques exemples nous a amenés à rechercher d'autres voies d'accès à ces composés mais incorporant divers groupes fonctionnels, hydroxy et amino notamment. La méthode qui a été développée s'appuie toujours sur la réactivité d'anion azaallylique et met encore à profit la mobilité des halogènes sur les noyaux pyridiniques. Ce travail fait l'objet du troisième chapitre de notre mémoire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Voir par exemple:
 - a) D.M. Floyd, R.V. Moquin, K.S. Antal, S.Z. Ahmed, S.H. Spergel, J.Z. Gougoutas, M.F. Malley, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572 et références citées
 - b) B. Kojic-Prodic, Z. Ruzic-Toros, V. Sunjic, E. Decorte, F. Moimas, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 916 et références citées
2. J. Krapcho, E.R. Spitzmiller, C.F. Turk, *J. Med. Chem.*, **1963**, *6*, 544
3. S. Ohno, K. Izumi, K. Mizukoshi, K. Kato, M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 1780
4. V. Ambrogi, G. Grandolini, L. Perioli, M. Ricci, C. Rossi, L. Tuttobello, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, *25*, 403
5. Y. Inada, K. Itoh, K. Kamiya, H. Sugihara, K. Nishikawa, *Japan J. Pharmacol.*, **1988**, *47*, 135
6. Voir par exemple:
 - a) W. Reid, W. Marx, *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2683
 - b) A. Levai, *Pharmazie*, **1979**, *34*, 439
 - c) A.K. Gupta, V.K. Singh, U.C. Pant, *Indian J. Chem., Sect. B*, **1984**, *22B*, 1057
7.
 - a) R.A. Mane, D.B. Ingle, *Indian. J. Chem., Sect. B*, **1982**, *21B*, 973
 - b) K.P. Jadhav, D.B. Ingle, *Indian. J. Chem., Sect. B*, **1983**, *22B*, 180
8.
 - a) J. Bokach, P. Hamel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 786
 - b) W. Ried, E. König, *Annalen*, **1972**, *755*, 24
 - c) J. Krapcho, C.F. Muck, *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 191
9. A.K. Gupta, U.C. Pant, *Indian J. Chem., Sect; B*, **1980**, *20B*, 157
10. R. Buyle, H.G. Viehe, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 3453
11. Z. Hideg, O.H. Hankovszky, *Acta Chem. Acad. Sci. Hung.*, **1973**, *75*, 137

12. M. Sakamoto, T. Akimoto, K. Fukutomi, K. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 2516
13. V. Ambrogi, G. Grandolini, *Synthesis*, **1987**, *8*, 724
14. A. Levai, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1986**, *11*, 1443
15. N.I. Traven, T.S. Safonova, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1981**, *5*, 634; *Chem. Abstr.*, **1981**, *95*, 150615
16. A. Couture, E. Huguerre, P. Grandclaoudon, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4337
17. W.A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 213
18. J.H. Bilman, K.M. Tai, *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 535
19. K. Tagushi, travaux non publiés, cités dans la référence **23b**
20. a) R. Bonnet, T.R. Emerson, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4508
b) K. Taguchi, F.H. Westheimer, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1570
c) E.P. Kiba, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1970**, *2*, 149
21. Voir par exemple:
a) J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 377
b) A.I. Meyers, D.R. Williams, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3032
c) G. Stork, S. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *83*, 2178
22. a) M.M. Spring, *Chem. Rev.*, **1940**, *26*, 297
b) R.W. Layer, *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 489
23. Voir également les références citées dans:
a) C. Stetin, B. de Jess, J.C. Pommier, *Chem. Commun.*, **1982**, *12*, 495
b) F. Texier-Boulet, *Synthesis*, **1985**, 679
24. R. Tiollais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1947**, 716
25. R. Tiollais, H. Bouget, J. Huet, A. Sauleau, *C. R. Acad. Sci., Serie C*, **1969**, *269*, 1319

26. a) L. Claisen, *Chem. Ber.*, 1893, 26, 2729
b) *ibid.*, *Annalen*, 1897, 297, 76
c) C.A. Mackenzie, J.H. Stocker, *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 1695
27. J. Hoch, *C. R. Acad. Sci., Serie C*, 1934, 1428
28. G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 7
29. G. Wittig, P. Suchanek, *Tetrahedron*, 1966, 22, 347
30. H. Reiff, *Dissertation*, Université de Heidelberg, 1966
31. a) F.S. Guziec, L.J. Sanfilippo, *Tetrahedron*, 1988, 44, 6241
b) C.R. Williams, D.N. Harpp, *Sulfur Reports*, 1990, 10, 103
32. I. Muramata, K. Nakasuji, *Top. Curr. Chem.*, 1981, 97, 33 et références citées
33. a) D.N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1982, 101, 277
b) R. Gleiter, G. Krennrich, D. Cremer, K. Yamamoto, I. Murata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6874
34. D. Lednicer, D.E. Emmert, *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, 8, 903
35. a) L. Fodor, D.B. MacLean, *Canad. J. Chem.*, 1987, 65, 18
b) M. Wilhelm, P. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 1697
36. G. Alvernhe, B. Langlois, A. Laurent, I. LeDréan, A. Selmi, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 643
37. H.C. van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycles*, Academic Press, London, 1973, Vol. 2, p. 308
38. a) W.W. Paudler, T.J. Kress, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, 11, 123
b) W.W. Paudler, R.M. Sheets, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1983, 33, 143
39. N.J. Weiss, C.R. Hauser, *Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, 1961, Vol.7, p.198

40. C. Bessenbacker, W.J. Kaim, *J. Organomet. Chem.*, 1989, 369, 83
41. a) M.D. Mashkowski, *Drugs*, 8^{ème} Ed., Meditsina, Moscou, 1977, Vol.1 et 2
b) P.E. Grubb, *Analytical Profiles of Drug Substances*, K. Florey Ed., Academic Press, New York, 1979, Vol. 8, pp. 371-397
42. M. Negwer, *Organic Chemical Drugs and their Synonyms*, 5^{ème} Ed., Akademie Verlag, Berlin, 1978, Vol.2, p.644
43. E. Barth, US Pat. 4 026 881, (1977); *Chem. Abstr.*, 1977, 87, 84990
44. J. Heindl, H.W. Kelm, E. Dogs, A. Seeger, C. Herrmann, *Eur. J. Med., Chem. Ther.*, 1977, 12, 549
45. a) R.M. Titkova, E.A. Trifonova, O.A. Anisimova, L.M. Polukhina, *Khim. Farm. Zh.*, 1978, 12, 81; *Chem. Abstr.*, 1978, 89, 109176
b) R.M. Titkova, A.S. Elina, E.A. Trifonova, T.A. Guskova, *Khim. Farm. Zh.*, 1982, 6, 699; *Chem. Abstr.*, 1982, 97, 162862
46. a) Sumimoto Chemical Co. Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 108 817, (1980); *Chem. Abstr.*, 1980, 94, 36359
b) H. Neu, P. Labthavikul, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1982, 21, 906, *Chem. Abstr.*, 1982, 97, 35980
c) H. Noguchi, M. Matsukashi, M. Takaoka, S. Mitsuhashi, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1978, 14, 617; *Chem. Abstr.*, 1979, 90, 34450
47. a) Sumimoto Chemical Co. Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 108 817, (1980); *Chem. Abstr.*, 1980, 94, 36359
b) J. Ciesiak, J. Kazimierzak, *Biul. Inform. Przem. Farm.*, 1980, 5, 177
48. a) G.B. Barlin, W.-L. Tan, *Austr. J. Chem.*, 1985, 38, 905
b) G.B. Barlin, W.-L. Tan, PCT Int. Appl. WO 8 606 718, (1986); *Chem. Abstr.*, 1987, 106, 149467
49. A. Terada, C. Hattori, E. Misaka, Eur. Pat. Appl. EP 94245, (1983), Sankyo Co. Ltd.; *Chem. Abstr.*, 1984, 100, 68289

50. D.A. Roberts, R.J. Pearce, R.H. Bradbury, R.W.A. Luke, PCT Int. Appl. WO 9107404, (1991), ICI; *Chem. Abstr.*, 1991, 115, 159144
51. E. Mendes, J.C. Vernieres, P.E. Keane, A. Bachy, Eur.Pat.Appl. EP 346208, (1989), SANOFI; *Chem. Abstr.*, 1990, 113, 6315
52. W.W. Paudler, T.J. Kress, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, 11, 123
53. a) J.T. Adams, C.K. Bradsher, D.S. Breslow, S.T. Amore, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1317
b) C.C. Price, R.M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1204
54. a) H. Rapoport, A.D. Batcho, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1320
b) Y. Hamada, I. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 1857
55. H.G.M. Walraven, G.G. Chandry, U.K. Pandit, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, 95, 220
56. J. Pomorski, *Rocz. Chem.*, 1974, 48, 321
57. E. Ziegler, E. Nölken, *Monatsh. Chem.*, 1961, 92, 1184
58. A. Decormeille, G. Quéguiner, P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Serie C*, 1975, 280, 381
59. H.E. Baumgarten, H.C.F. Su, R.P. Barkley, *J. Heterocycl. Chem.*, 1966, 3, 357
60. W.K. Summers, L.V. Majovski, G.M. Marsh, K. Tachiki, A. Kling, *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1245
61. R. Friary, A.K. Ganguly, J.H. Schwerdt, V.A. Seidl, M.I. Siegel, S.R. Smith, J.E. Sybertz, PCT Int. Appl. WO 8 607 359 (1986); *Chem. Abstr.*, 1987, 107, 154317

CHAPITRE III

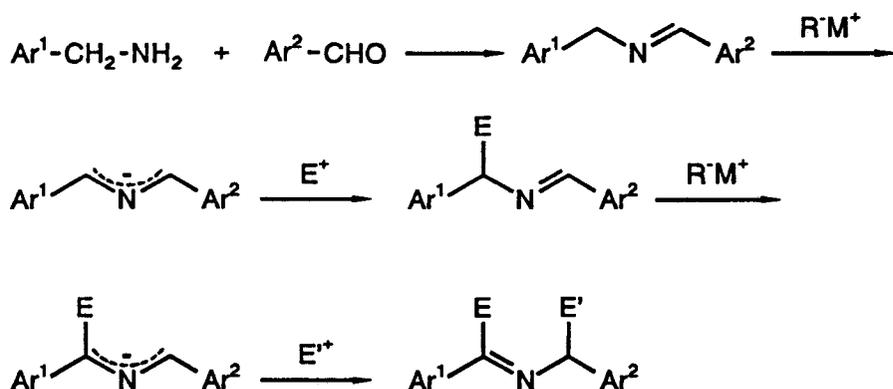
UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES 1,7-NAPHTYRIDINES

I. INTRODUCTION

A. METHODE-OBJECTIF

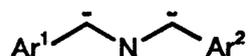
Nous avons vu au cours des deux chapitres précédents de quelle manière un anion 1- ou 2-azaallylique peut réagir avec un centre électrophile, en particulier sur le carbone d'une liaison fortement polarisée comme c'est le cas d'une fonction thiocarbonyle.

Dans le cas des imines obtenues par condensation d'aldéhydes aromatiques et d'arylméthylamines on peut considérer qu'il existe deux sites de métallation ce qui devrait permettre par l'intermédiaire de deux séquences déprotonation-attaque nucléophile enchaînées (schéma 1) de connecter différents électrophiles sur le modèle parent.



schema 1

On peut donc admettre que la double métallation de ces imines revient à les considérer comme des équivalents synthétiques de:



L'idée sur laquelle va reposer notre stratégie d'élaboration de 1,7-naphtyridines consistera, pour provoquer la réaction d'annélation donnant naissance aux produits ciblés, à mettre cette espèce en présence d'une entité pyridinique portant deux centres électrophiles (schéma 2):

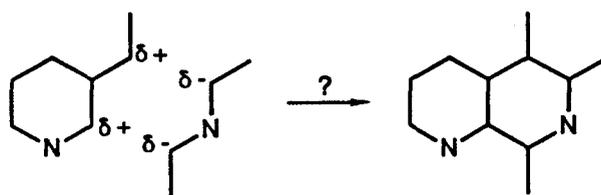


schéma 2

Cette stratégie s'écarte très sensiblement du principe général d'insertion d'hétéroatomes tel que nous l'avons défini précédemment puisque cette fois l'espèce anionique est étrangère à l'entité aromatique qui sert de support à la cyclisation. On peut cependant considérer que l'intermédiaire obtenu après la triple opération, *métallation-attaque nucléophile sur l'un des centres "sensibles"-métallation*, sera très voisin de ce que nous avons jusqu'à présent appelé anion de transfert.

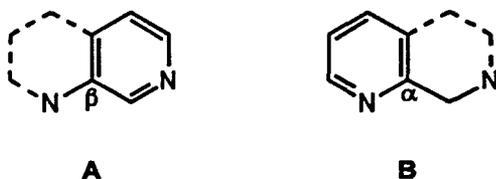
Si le premier centre électrophile pressenti peut être aisément une insaturation¹ comme par exemple un groupement carbonyle (sous forme cétonique ou ester) ou nitrile, le second, pour tenir compte des bons résultats obtenus dans les premier et deuxième chapitres, est un centre halocarboné en position 2 du noyau pyridinique.

B. SYNTHÈSE DE 1,7-NAPHTYRIDINES-RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Notre intérêt pour la chimie des 1,7-naphtyridines s'est trouvé renforcé lorsqu'un examen des données de la littérature² a fait apparaître que, sur les quatre isomères possibles des 1,x-naphtyridines, les termes en 1,7 n'avaient pas vu leur chimie connaître un développement aussi marqué que celle de ses "confrères". Comme nous allons le constater

dans le paragraphe suivant cette lacune trouve sa justification dans les difficultés associées à l'élaboration de ces diazanaphtalènes.

Dans absolument toutes les synthèses ayant pour cible les 1,7-naphtyridines, le produit de départ est une molécule dans laquelle les deux atomes d'azote de la future 1,7-naphtyridine préexistent déjà. Cette molécule peut donc être soit une pyridine substituée possédant l'atome d'azote greffé directement sur le noyau pyridinique en β (modèle A) soit une pyridine possédant l'atome d'azote greffé sur une chaîne carbonée en α du noyau (modèle B):



C'est ainsi que les précurseurs généralement employés pour la synthèse des 1,7-naphtyridines sont soit des 3-amino ou 3-nitropyridines (type A), soit des 2-cyano, 2-carboxamido ou 2-aminométhylpyridines (type B).

1) Synthèses de type A

Lorsqu'on fait appel à des composés présentant une structure de type A comme précurseurs pour la synthèse de 1,7-naphtyridines, les problèmes apparaissent et sont liés à l'absence de régiosélectivité du processus d'annélation. En effet, l'annélation peut se faire sur les deux carbones vicinaux C-2 et C-4 du noyau pyridine pour conduire invariablement à un mélange de 1,5 et 1,7 naphtyridines³.

Cette difficulté a été partiellement contournée par l'utilisation de dérivés de type 3-aminopyridine-*N*-oxyde dans une synthèse de type EMME⁴. En effet, par condensation entre la 3-aminopyridine-*N*-oxyde et l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle on obtient un adduit 46 qui va se cycliser à reflux de Dowtherm A pour générer la 3-carbéthoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,7-naphtyridine 47 :

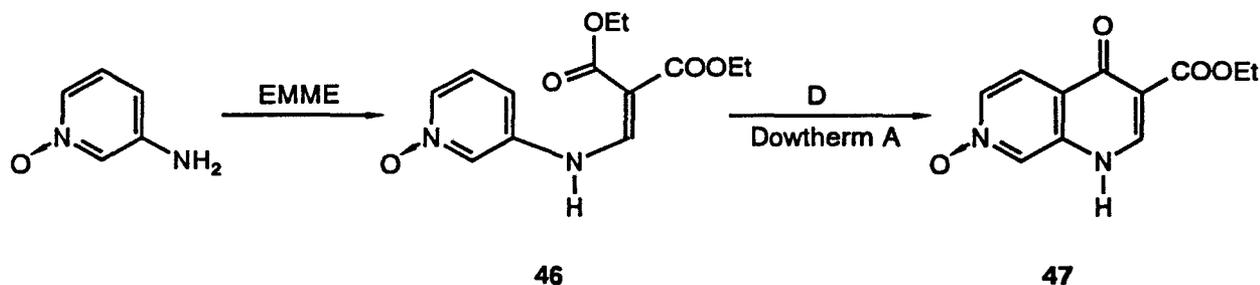


schéma 3

La présence de *N*-oxyde s'explique par la nécessité de diriger l'annélation sur la position 4 en augmentant la nucléophilie de celle-ci. En effet, la réaction avec la 3-aminopyridine ne donne comme produit de cyclisation que la 1,5-naphtyridine³. Si à la place de l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle on utilise l'acétal de l'acroléine on obtient avec un très faible rendement une 1,5-naphtyridine non carbonylée⁵, ce qui montre en outre l'importance du réactif de cyclisation.

Une autre manière de palier la mauvaise orientation lors de l'annélation, au cours d'une synthèse de type EMME, est de bloquer la position 2, comme c'est le cas pour le modèle 48⁶:

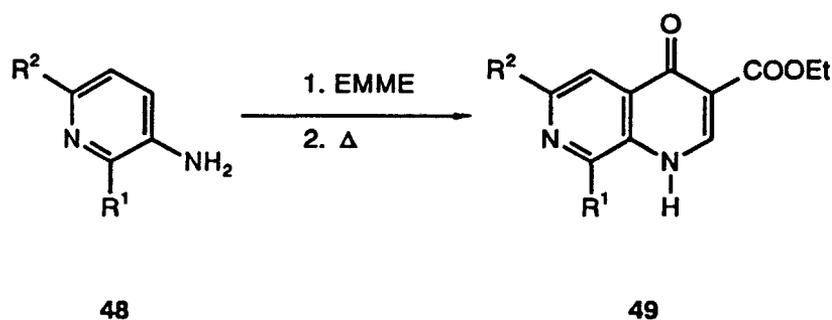


schéma 4

Grace à des séquences réactionnelles multi-étapes souvent longues et fastidieuses et de faible rendement, 49 peut être considéré comme la matière première de 1,7-naphtyridines diversement substituées par des groupes hydroxy, chloro et amino⁶.

La méthode de Skraup, qui avait été utilisée avec un certain succès pour la synthèse des différentes autres 1,x-naphtyridines n'a pas donné les mêmes résultats lors de son application à la synthèse de 1,7-naphtyridines⁷. Son applicabilité restreinte, en particulier aux 3-aminopyridines non substituées, est due au fait qu'une cyclisation de ce type a lieu plutôt en position 2 que en 4, menant à des 1,5-naphtyridines⁸.

En fait seules les 3-aminopyridines dont la position 2 est bloquée par un groupement électrodonneur tel que hydroxy- ou amino- peuvent être transformées avec succès en 1,7-naphtyridines selon cette méthode⁹ (schéma 5):

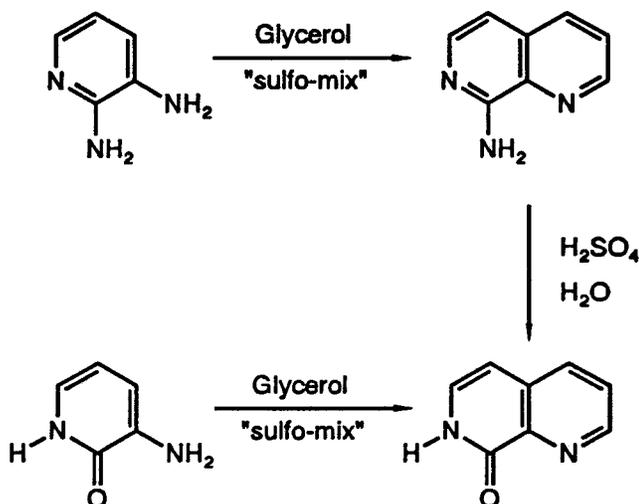


schéma 5

L'inconvénient principal de ce genre de synthèse, tout comme celle de type EMME, réside dans le faible rendement en produit de cyclisation (de l'ordre de 20-25 %).

La méthode de Friedländer de préparation de quinoléïnes, qui consiste à mettre en présence un *o*-aminoarylaldehyde et un composé capable de réagir aussi bien sur le groupement amino que sur le groupement carbonyle, a été elle aussi appliquée à la synthèse de 1,7-naphtyridines.

Quand le 3-aminoisonicotinaldéhyde **50** réagit avec des aldéhydes ou des cétones telles que **51** ou bien avec des composés **52** porteurs de groupement méthyléniques voisins de fonctions ester, cétone ou nitrile le produit de réaction est la 1,7-naphtyridine¹⁰:

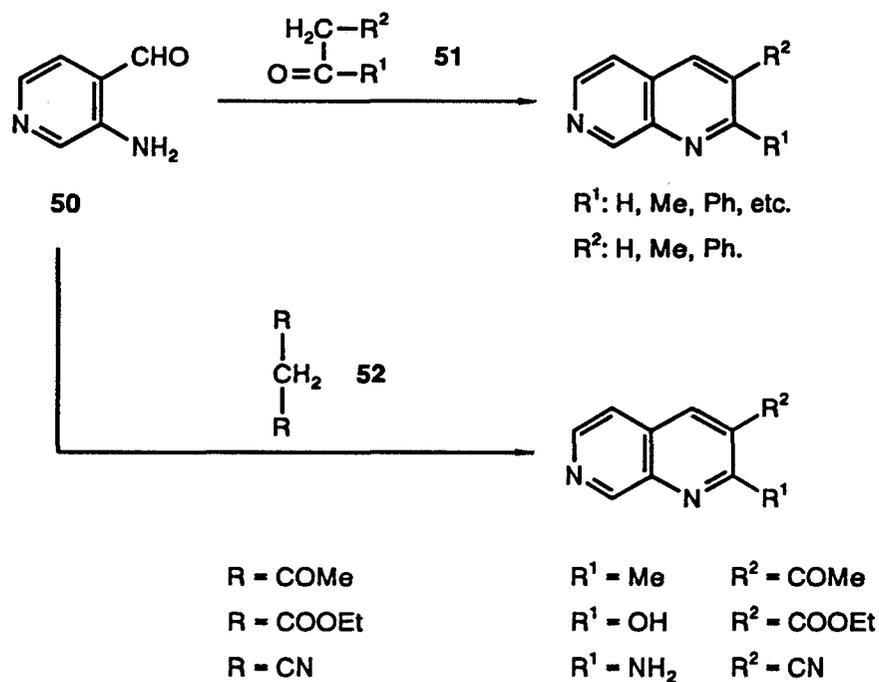


schéma 6

Une modification de cette synthèse consiste à condenser un certain nombre de bases de Schiff **53**. Ce type de réaction a déjà donné quelques résultats pour la synthèse de certaines 1,7-naphtyridines-2,3-disubstituées¹¹:

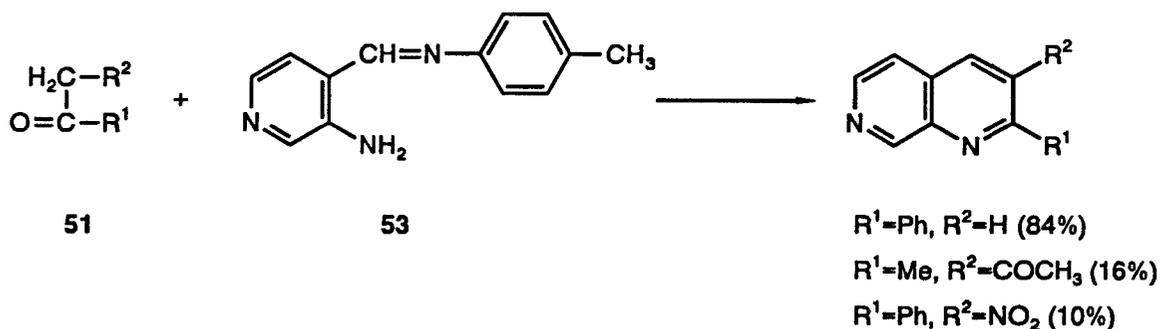


schéma 7

Toutefois le principal désavantage de cette méthode tient à la préparation de l'imine **53**, le précurseur, la 3-amino-4-formylpyridine, pouvant donner lieu à une autocondensation.

D'autre part les rendements de ces réactions sont très affectés par la nature des substituants R¹ et R².

Une variante assez intéressante de cette synthèse préconise l'utilisation de l'acide β -(3-amino-4-pyridyl)-acrilique **54** comme produit de départ. La réaction avec l'hydroxylamine donne la 4-oxo-1,2-dihydro-1,7-naphtyridine **55**^{11b}:

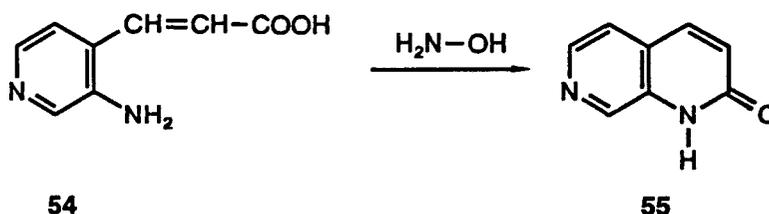


schéma 8

Malheureusement le composé parent **54** reste lui aussi d'un accès difficile.

Plusieurs essais d'adaptation de la méthode de Conrad-Limpach, utilisant en tant que matière première la 3-aminopyridine, ont échoué¹² ou ont donné, avec de faibles rendements, un mélange de produits non identifiables¹³. Cependant il a été prouvé que sous l'action de l'acétoacétate d'éthyle, la 3-aminopyridine, à reflux de diphényléther, donne un mélange de 1,5- et 1,7-naphtyridine (4:1)¹⁴ (schéma 9):

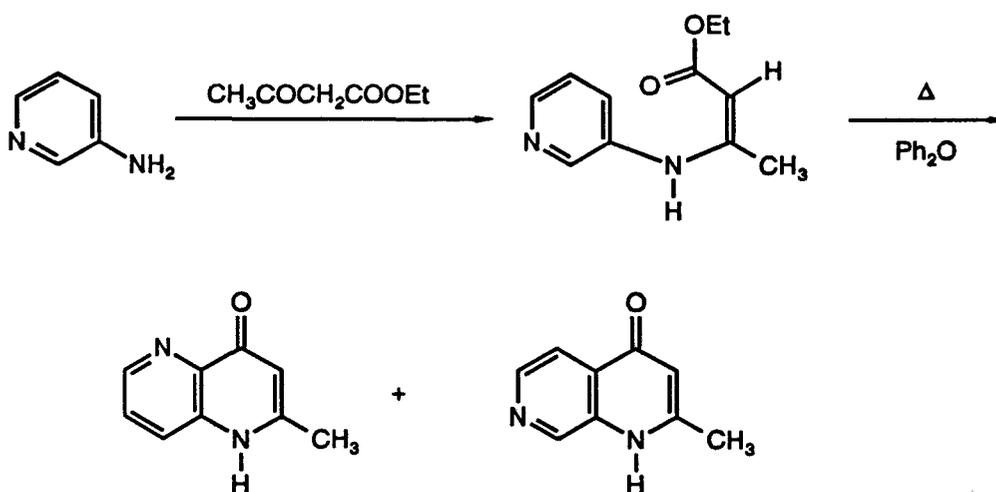


schéma 9

La méthode de von Niementowski se révèle plus sélective puisque la condensation du 3-aminoisonicotinoate d'éthyle **56** en présence de malonate d'éthyle conduit au 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-1,7-naphtyridine-3-carboxylate d'éthyle¹⁵ **57** dont la saponification donne naissance à la dihydroxynaphtyridine **58**. Ce composé peut être également obtenu par traitement de **56** avec l'acétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium¹⁶ (schéma 1):

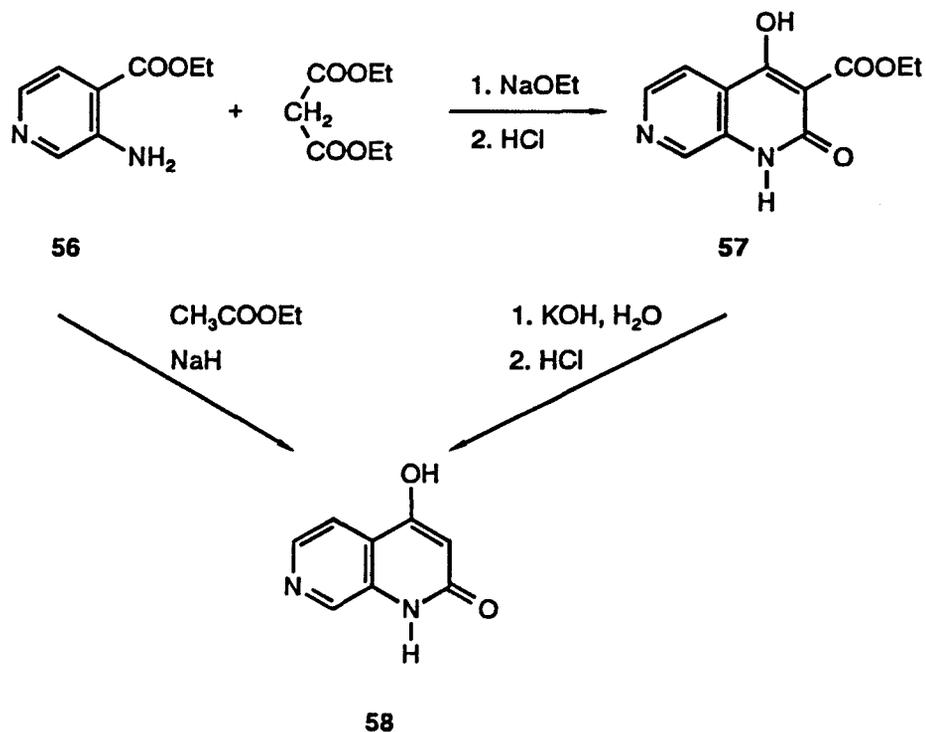


schéma 10

2) Synthèses de type B

Les synthèses ayant comme précurseurs des synthons de type B sont moins développées que les précédentes et utilisent très souvent comme matière première des 2-cyanopyridines.

Par exemple, en soumettant le (2-cyano-3-pyridyl)acétonitrile **59** à l'action de l'acide bromhydrique dans l'éther on obtient la 6-amino-8-bromo-1,7-naphtyridine¹⁷. Le traitement du composé **59** par des alcoolates de sodium donne finalement comme produit principal des 6-

alkoxy-8-amino-1,7-naphtyridines au coté desquelles on trouve également des 8-alkoxy-6-amino-1,7-naphtyridines¹⁸ (schéma 11):

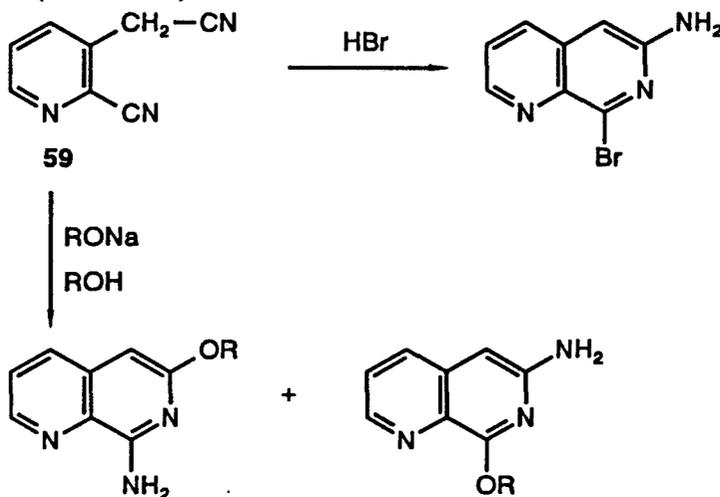
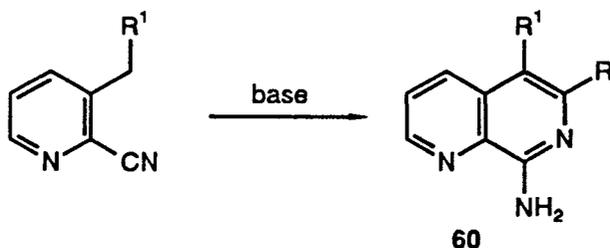


schéma 11

Un grand nombre de 8-amino-1,7-naphtyridines **60**, mono et disubstituées en 6 et 5, 6 respectivement, ont été préparées par condensation en milieu basique de dérivés de 2-cyanopyridines¹⁹ (schéma 12):



R¹ = alkyl, aryl, hétéroaryl

schéma 12

Une approche intéressante des 1,7-naphtyridines à partir de 2-cyanopyridines a été effectuée par Baldwin et coll.²⁰. Ceux-ci ont préparé une 8-oxo-7,8-dihydro-1,7-naphtyridine, avec de faibles rendements il est vrai, par une cyclisation en milieu acide de l'énamine **61**. Celle-ci a été obtenue en première étape par une réaction de la 2-cyano-3-méthylpyridine et du diméthylformamide diméthylacétal dans le DMF.

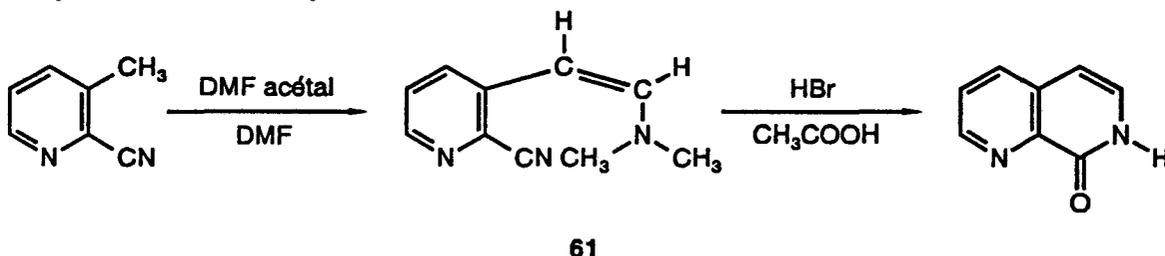


schéma 13

Outre le groupement nitrile il existe d'autres systèmes qui présentent un enchaînement carbone-azote permettant à l'atome d'azote de se retrouver en position β par rapport au noyau pyridinique.

Parmi ceux-ci on compte le groupement carboxamido. A titre d'illustration la mise à reflux dans l'alcool amylique de dérivés de 2-carboxamido pyridines comme par exemple le diamide de l'acide β -homoquinolinique **62** conduit à la 6,8-dihydroxy-1,7-naphtyridine²¹ **63**. Une variante consiste à utiliser le sel d'ammonium de ce même acide **64** dont la fusion donne le même produit de cyclisation^{11b}.

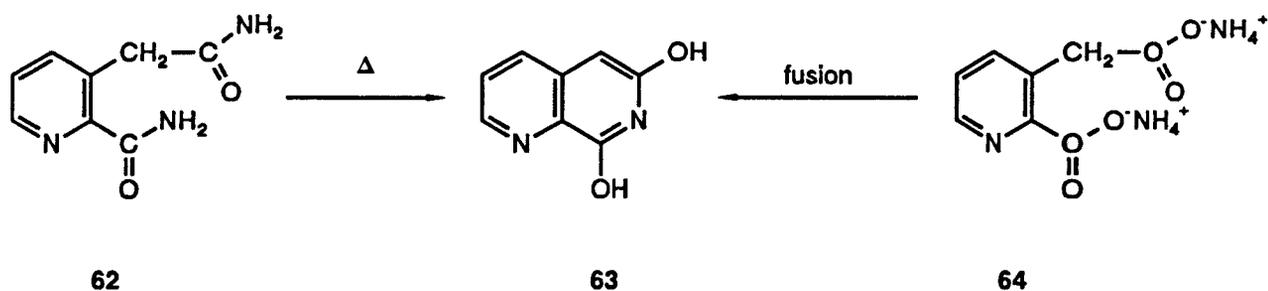


schéma 14

Une modification de cette méthode consiste en le réarrangement de l'imide cyclique **65** sous l'influence du méthylate de sodium qui donne un mélange d'esters méthyliques des acides 5-hydroxy-8-oxo-7,8-dihydro-1,7-naphtyridine-6-carboxylique et 8-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydro-1,6-naphtyridine-7-carboxylique^{9d}.

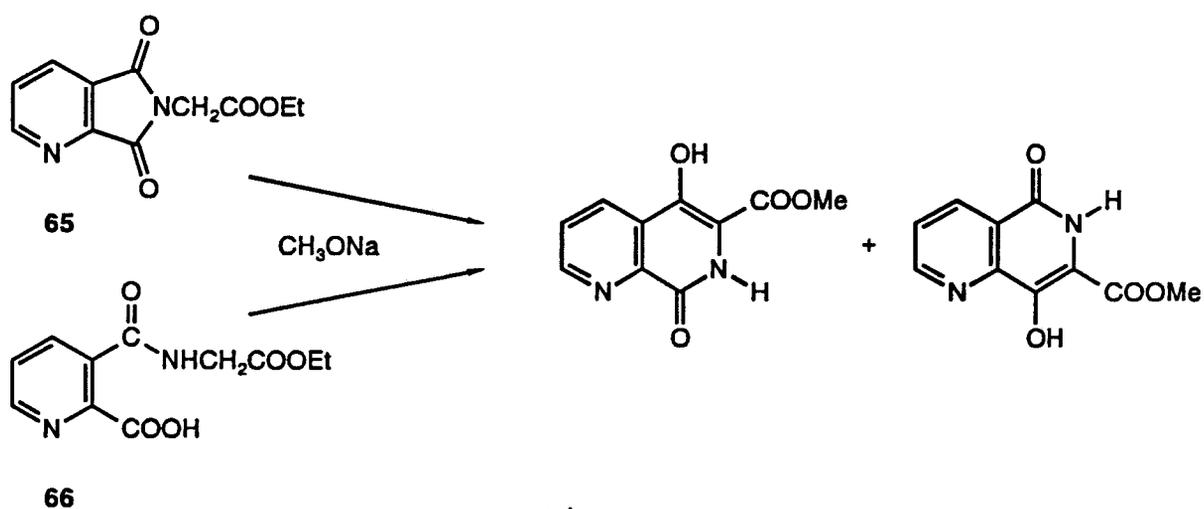


schéma 15

Les mêmes composés peuvent également être obtenus à partir d'un dérivé d'acide quinolinique **66** sous l'action d'une solution alcoolique de méthylate de sodium²².

Nous n'avons trouvé qu'une seule mention de synthèse de 1,7-naphtyridine à partir de dérivés de type 2-(aminométhyl)pyridine. Elle recommande le chauffage progressif du dérivé *N*-tosyle **67** qui fournit le dérivé **68** hydroxylé en position 3²³ (schéma 16):

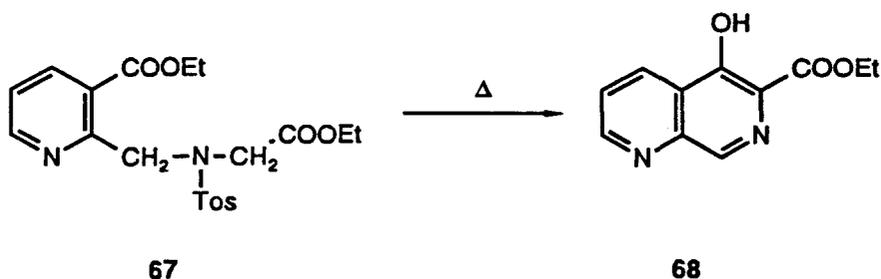


schéma 16

C. CONCLUSION

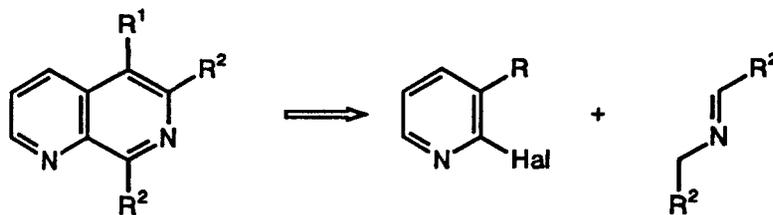
Comme on peut le constater à travers cette introduction, les différentes méthodes d'élaboration de 1,7-naphtyridines qui viennent d'être passées en revue ont un point commun: les deux atomes d'azote se trouvent dès le départ sur la même molécule. Or ce genre de précurseur n'est pas toujours d'un accès facile, beaucoup d'entre eux nécessitant des approches assez élaborées tant au niveau du concept que des produits eux-mêmes.

D'autre part, la majeure partie des cyclisations se déroulent avec obtention de la 1,5-naphtyridine comme produit secondaire (quand ce n'est pas le produit principal) et surtout à de faibles rendements.

La méthode que nous préconisons et qui repose sur les aspects réactionnels d'espèces appropriées mis à profit dans les deux premiers chapitres, à savoir:

- la très bonne réactivité des anions azaallyliques vis-à-vis des "anionophiles"
 - la labilité des atomes d'halogène en position 2 sur un noyau pyridinique, ce qui leur permet d'être aisément déplacés par une attaque nucléophile,
- devrait permettre l'obtention exclusive de 1,7-naphtyridines.

Le schéma de rétrosynthèse suivant indique les différentes espèces intervenant en cours de procédé et dans lequel R est un groupe porteur d'insaturation:



II. NOUVELLE METHODE D'ACCES AU SQUELETTE DES 1,7-NAPHTYRIDINES

A. SYNTHÈSE DES REACTIFS

1) Synthèse des imines. Métallation

La partie "active" de la synthèse sera la partie anionique et plus précisément un anion de type 2-azaallylique. Pour éviter l'obtention de mélange lors du processus d'hétérocyclisation nous avons travaillé sur des modèles "symétriques" par rapport à l'atome d'azote.

Les imines de départ ont toutes été obtenues de manière classique par condensation d'aldéhydes aromatiques et d'amines benzyliques, l'élimination d'eau à partir des carbinolamines intermédiaires se faisant par distillation azéotropique dans un appareil de Dean-Stark (schéma 17):

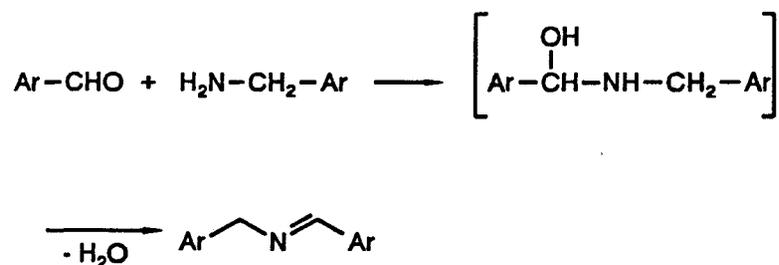


schéma 17

Il est important dans ce cas précis, comme nous l'avons souligné au cours du premier chapitre, de faire le bon choix au niveau de l'agent de métallation et de l'agent oxydant.

Différents essais ont en effet été effectués avec d'autres agents de métallation tels que le butyllithium ou le phényllithium et une variété d'autres agents oxydants tels que le dioxyde de manganèse. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le couple LDA/CrO₃.

b) Synthèse du 2-chloronicotinoate d'éthyle

Le 2-chloronicotinoate d'éthyle 73 est obtenu à partir de l'acide 2-chloronicotinique par esterification indirecte en utilisant comme intermédiaire de réaction le chlorure acide correspondant 72 qui est quant à lui synthétisé par chloration de l'acide 2-chloronicotinique à l'aide de chlorure de thionyle³⁰ (schéma 19):

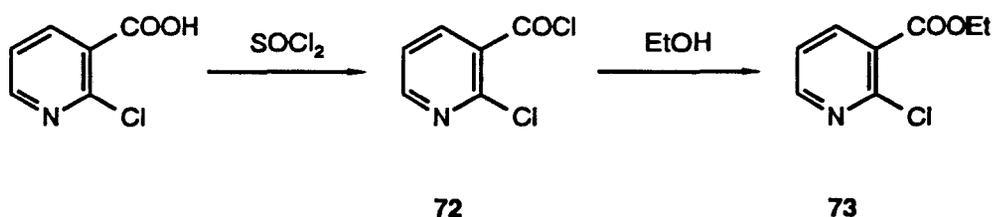


schéma 19

c) Synthèse du 2-chloronicotinonitrile

Le 2-chloronicotinonitrile 75 est préparé par déshydratation et chloration simultanée du nicotinamide-*N*-oxyde 74 à l'aide de pentachlorure de phosphore. Le nicotinamide-*N*-oxyde est quant à lui obtenu par oxydation du nicotinamide par action de l'eau oxygénée en présence d'acide acétique glacé²⁵ (schéma 2):

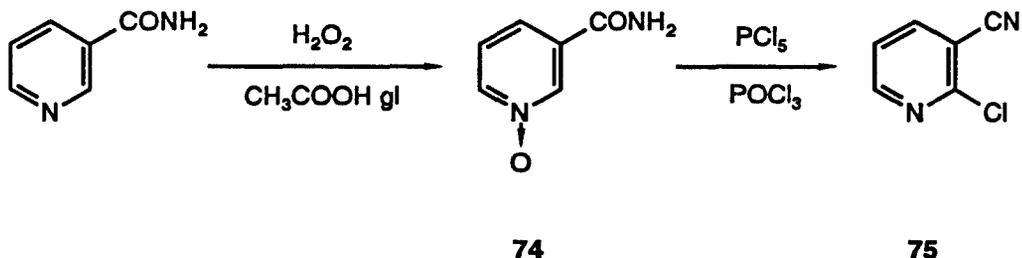


schéma 20

B. REACTION DE CYCLISATION AVEC FORMATION DE 1,7-NAPHTYRIDINES

1) Mise en oeuvre. Principe

Si la synthèse envisagée peut paraître d'une construction théorique relativement élaborée, sa réalisation pratique se révèle assez simple dans sa mise en oeuvre puisqu'elle s'appuie sur des réactivités bien connues des chimistes organiciens comme celles des anions azaallyliques vis à vis d'espèces insaturées et sur la mobilité des halogènes sur les noyaux pyridiniques.

Comme nous l'avons souligné en préambule à ce chapitre il va s'agir de deux séquences *déprotonation-attaque nucléophile* enchaînées: l'anion 2-azaallylique préalablement généré viendra, dans un premier temps se livrer à une attaque nucléophile soit sur la double liaison CO (cétone ou ester) soit sur la triple liaison CN selon les modèles parents (fig. 1 et 2).

Nous serons alors en présence d'une nouvelle molécule qui contiendra dans la chaîne latérale un motif azaallylique et qui sera susceptible de se remétaller soit par échange intermoléculaire soit par échange intramoléculaire. On sait en effet qu'alcoolates et imidures sont tout à fait capables de réaliser la déprotonation d'imine de type $\text{Ar-CH=N-CH}_2\text{-Ar}^{27}$.

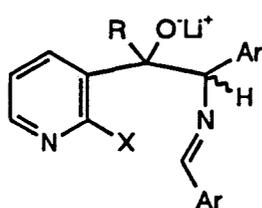


fig. 1

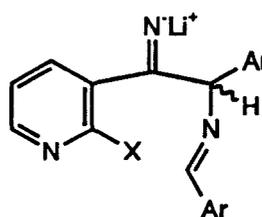


fig. 2

X = Cl, Br

Il est clair cependant qu'un second équivalent de base facilitera la formation de ce "deuxième" anion 2-azaallylique qui pourra être à l'origine de la seconde attaque nucléophile sur le centre halocarboné du noyau pyridinique.

2) Résultats

Le diisopropylamidure de lithium est préparé de façon classique à 0°C dans le tétrahydrofurane par échange entre le butyllithium et la diisopropylamine. L'addition de l'imine se fait à cette température en solution dans la *N*-méthylpyrrolidinone (NMP). La formation de l'anion azaallylique s'accompagne de l'apparition d'une couleur rouge violacée. Cette couleur n'est que très légèrement affectée par l'addition du dérivé pyridinique approprié mis en solution dans la NMP.

Une solution dans le tétrahydrofurane d'un équivalent de LDA préparée dans un ballon voisin est alors transférée par une cannule sous courant d'argon dans le mélange réactionnel qui est alors chauffé à 140°C pendant 2 à 3 heures pour terminer la réaction d'annélation. Les différents solvants "légers" tels que le THF (utilisé pour la préparation du LDA) et l'hexane (solvant de commercialisation du *n*-butyllithium) ont été préalablement chassés par chauffage progressif sous courant d'argon.

Ce protocole réactionnel permet l'élaboration facile de 5-alkyl, hydroxy et amino-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines (schéma 21):

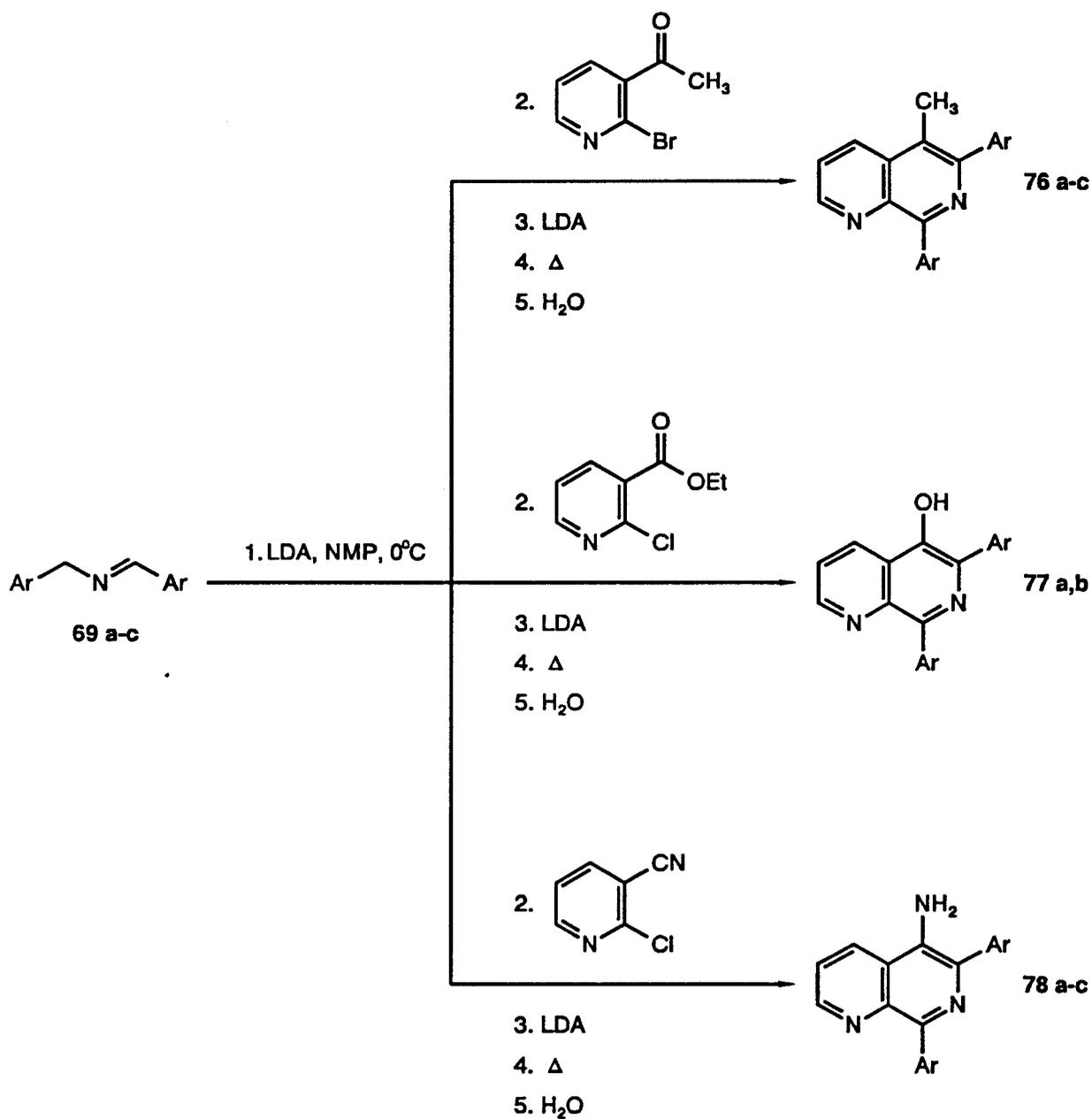
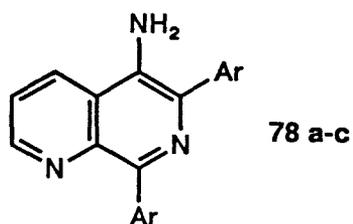
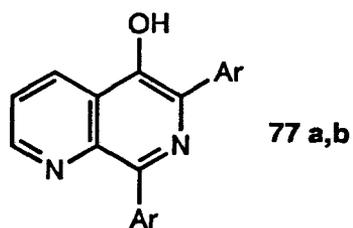
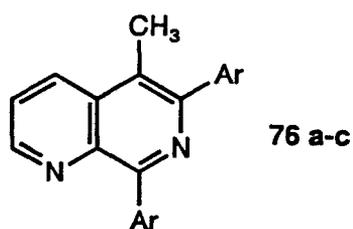


schéma 21

avec les rendements rassemblés dans le tableau 2:



N°	Ar	Rdt (%)
76 a	C ₆ H ₅	69
76 b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	63
76 c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	55
77 a	C ₆ H ₅	58
77 b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	51
78 a	C ₆ H ₅	72
78 b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	68
78 c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	59

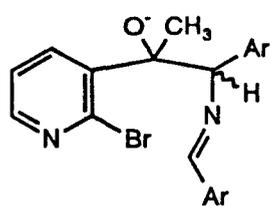
Tableau 2

Ces réactions se révèlent efficaces dans toutes les séries puisque les rendements répertoriés dans le tableau 2 ont été en fait évalués après purification et recristallisation.

3) Mécanisme

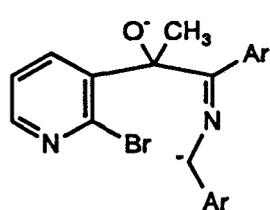
Ce processus d'annélation ayant été "anticipé", la stratégie développée et les produits étant conformes aux composés ciblés nous rappellerons ici brièvement les différentes étapes amenant aux produits de fusion.

Les trois intermédiaires intervenant dans la construction des trois familles, a1, b1, c1, résultent de l'attaque préalable de l'anion 2-azaallylique sur l'entité insaturée (schéma 22):



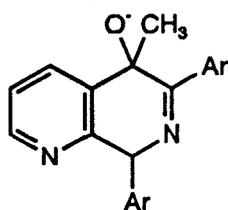
a1

LDA



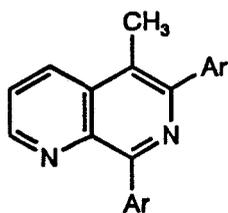
a2

Δ

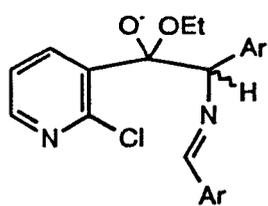


a3

$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$

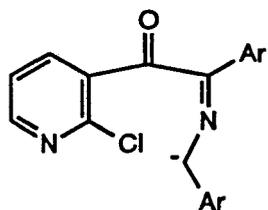


76 a-c



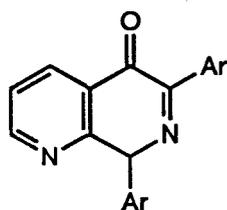
b1

1. $-\text{EtO}^-$
2. LDA



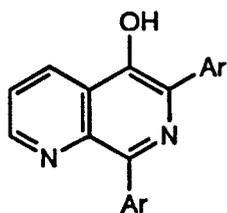
b2

Δ

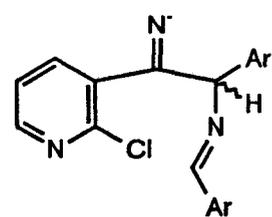


b3

$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$

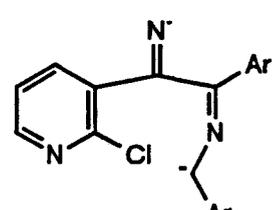


77a,b



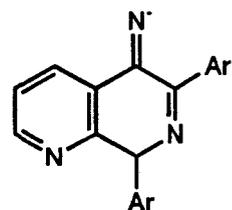
c1

LDA



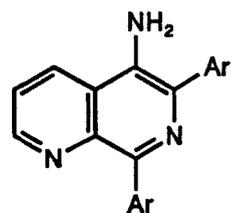
c2

Δ



c3

$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$



78 a-c

schéma 22

L'addition du second équivalent de base donne naissance aux différentes espèces bisanioniques **a2**, **b2** et **c2** dont le traitement thermique s'accompagne d'une substitution de l'halogène du noyau suivant un mécanisme d'addition-élimination. Ce processus conduit préalablement à une variété de composés de type dihydro **a3**, **b3** et **c3** dont l'hydrolyse est suivie d'une réaromatisation des systèmes pour donner respectivement naissance aux alkyl, hydroxy et amino 1,7-naphtyridines **76 a-c**, **77 a,b** et **78 a-c**.

Remarque: Il faut tout de même signaler que le chauffage à 140°C du mélange réactionnel obtenu après monoméallation de l'imine et addition du dérivé pyridinique conduit également aux produits de cyclocondensation mais les rendements se révèlent nettement inférieurs à ceux obtenus en utilisant le protocole réactionnel que nous préconisons (de l'ordre de 25 %).

Il est donc très probable que l'obtention du premier adduit (**a1**, **b1**, **c1**, schéma 22) s'accompagne d'un phénomène de transmétallation par voie inter ou intramoléculaire pour conduire aux anions 2-azaallyliques correspondants (**a4**, **b4**, **c4**, schéma 23), le reste de la séquence réactionnelle étant identique à celui décrit précédemment (schéma 22).

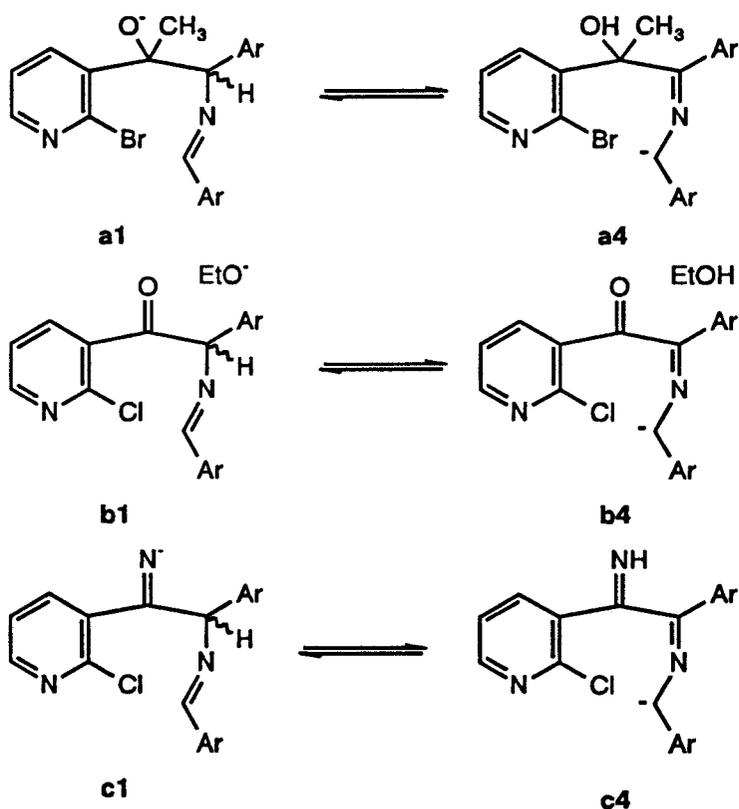


schéma 23

La structure des produits a été principalement déterminée par ^1H RMN où l'on note, en plus du massif de protons aromatiques, la présence du méthyle à 2.60 ppm environ pour les composés 76 et de massifs vers 4.30 ppm (NH_2) pour les dérivés aminés 78. La présence des protons du cycle pyridinique non substitué est également identifiable, notamment le proton H- α vers 9.1 ppm.

La spectrométrie de masse où l'on note très peu de fragmentation, ce qui est caractéristique des produits cyclocondensés, et l'analyse centésimale confirment les structures proposées. Les spectres IR (bande large vers 3100 cm^{-1} pour OH et 2 bandes vers 3450 et 3350 cm^{-1} pour NH_2) sont également conformes.

III. CONCLUSION

Le procédé qui vient d'être décrit représente une nouvelle approche conceptuelle du squelette des 1,7-naphtyridines. Son principal mérite, outre son originalité, est de donner l'accès exclusif à ce terme de la série, les autres méthodes disponibles dans la littérature conduisant la plupart du temps invariablement au mélange d'isomères 1,5 et 1,7.

Les atouts majeurs de ce procédé sont la disponibilité des matières premières qui sont d'un accès synthétique facile, le bon rendement global du processus de cyclisation et surtout la régiosélectivité des différentes attaques nucléophiles.

Ces réactions représentent enfin un exemple rare d'intervention d'anions 2-azaallyliques dans l'élaboration de systèmes hétérocycliques à six chaînons.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Voir par exemple:
T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 627
2. a) M. Wozniak, H.C. van der Plas, *Heterocycles*, 1982, 19, 363
b) N. Campbell, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, S. Coffey Ed., Elsevier, Amsterdam, 1978, Vol. IV, Part. H, pp. 366-373
c) W.W. Paudler dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzki, A.J. Boulton, Ed., Academic Press, New York, 1970, Vol. 11
d) M.J. Weiss, R.C. Hauser, *Heterocyclic Compounds*, R.C. Elderfield Ed., Wiley, New York, 1961, Vol. 7, pp.198-236
e) C.F. Allen, *Chem. Rev.*, 1950, 47, 275
3. J.T. Adams, C.K. Bradsher, J.S. Breslow, S.T. Amore, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1317
4. J.G. Murray, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 2008
5. I. Takeuchi, Y. Hamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 1813
6. a) Sterling Drugs Inc., Brit. Pat. 1 022 214 (1966); *Chem. Abstr.*, 1966, 66, 19618
b) G.Y. Leshner (Sterling Drugs Inc.), U.S. Pat. 3 429 887 (1969); *Chem. Abstr.*, 1969, 70, 106489
c) G.Y. Leshner (Sterling Drugs Inc.), U.S. Pat. 3 517 014, (1970); *Chem. Abstr.*, 1970, 73, 77077
7. Y. Hamada, I. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 1857
8. H.Y. Rapoport, A.D. Batcho, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1753
9. a) W.L.F. Armarego, T.J. Batterham, *J. Chem. Soc.*, 1966, 750
b) W.W. Paudler, T.J. Kress, *J. Org. Chem.*, 1968, 33,1384
c) H.C. van der Plas, M. Wozniak, A. van Veldhuizen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1977, 96, 151
d) A. Albert, A. Hampton, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4985



10. a) A. Decormeille, F. Guignant, G. Quéguiner, P. Pastour, *J. Heterocycl. Chem.*, 1976, 13, 387
b) A. Decormeille, G. Quéguiner, P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Serie C*, 1975, 280, 381
11. a) H.E. Baumgarten, K.C. Cook, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 138
b) H.E. Baumgarten, A.L. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 2438
12. C.R. Hauser, G.A. Reynolds, *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 1224
13. L. Achremowicz, J. Mlochowski, *Roczniki Chem.*, 1973, 47, 1383
14. H.G.M. Walraven, G.G. Chandry, U.K. Pandit, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, 95, 220
15. W. Czuba, M. Wozniak, *Roczniki Chem.*, 1974, 48, 1815
16. a) D.R. Buckle, B.C.C. Cantello, H. Smith, B.A. Spicer, *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 726
b) British Pat. 1 490 998 (1977); *Chem. Abstr.*, 1978, 88, 190795
17. R. Tan, A. Taurins, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 1233
18. a) F. Alhaique, F.M. Riccieri, E. Santucci, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 173
b) F. Alhaique, F.M. Riccieri, E. Santucci, *Gazz. Chim. Ital.*, 1975, 105, 1001
19. a) J. Mayer, M.H. Sherlock, US Pat 4 017 500 (1977); *Chem. Abstr.*, 1977, 87, 23252
b) J. Mayer, M.H. Sherlock, US Pat 3 928 367 (1976); *Chem. Abstr.*, 1976, 84, 105562
c) Sherico Ltd., Belg. Pat 835 770 (1976); *Chem. Abstr.*, 1977, 87, 23251
20. J.J. Baldwin, K. Mensler, G.S. Ponticello, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4878
21. H. Rey-Bellet, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 2106
22. E. Ochiai, T. Ishida, H. Nomura, M. Hamana, K. Ishii, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1945, 65, 69; *Chem. Abstr.*, 1951, 45, 8018

23. P. Messinger, H. Meyer, *Annalen*, 1979, 443
24. T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, 1981, 215, 139
25. a) E.C. Taylor, A.J. Croveti, *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 1633
b) *ibid.*, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 1963, p.704 et 166
26. a) H. Sliwa, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 631
b) J. Becher, M.C. Christensen, I. Winkelman, *Sulfur Lett.*, 1982, 1, 43
27. J.E. Arrowsmith, M.J. Cork, D.J. Hardstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 10, 2364

CHAPITRE IV

UTILISATION DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES DANS L'ELABORATION DE CHARPENTES Δ^2 -THIAZOLINES

I. INTRODUCTION

Au cours des chapitres précédents nous avons pu nous rendre compte de la manière dont un anion azaallylique se comporte en présence de plusieurs centres électrophiles. Nous avons pu également constater leur comportement à l'encontre des doubles liaisons CS et ce qu'il advient de l'anion ainsi formé si la molécule contient un centre susceptible de subir une nouvelle attaque nucléophile.

Nous allons nous occuper maintenant de la réactivité d'un anion azaallylique vis-à-vis d'une double liaison CS en l'absence de ce deuxième centre électrophile. Autrement dit, nous allons étudier le comportement d'une entité anionique de type 2-azaallylique par rapport à la double liaison CS, et ce en l'absence de tout autre centre de réaction, ce qui revient à nous occuper de ce qui s'appelle une cycloaddition anionique [1,3]¹.

Les réaction de cycloaddition occupent une place de choix dans l'arsenal des techniques de la chimie organique et ont fait l'objet de nombreuses études tant dans leurs aspects synthétiques que mécanistiques^{1,2}. La connaissance des principes de base qui régissent ces réactions sont le fruit de l'interpénétration de la théorie et de l'expérimentation. Durant les trois dernières décennies l'intérêt porté par les chimistes organiciens aux cycloadditions s'explique par le fait que ces réactions offrent de multiples solutions à l'élaboration d'une grande variété de systèmes hétérocycliques constituant en particulier l'unité structurale

principale de produits naturels de structure assez complexe. Il n'existe en effet que peu de réactions qui, tout en mettant en jeu la transformation d'autant de liaisons à la fois permettent d'obtenir des composés possédant des structures bien déterminées et bien plus complexes que les produits de départ.

Les cycloadditions 1,3-anioniques sont des réactions à une ou plusieurs étapes impliquant des anions-1,3 et des substrats dits "anionophiles" contenant une double ou une triple liaison^{1,3}. Leur mise en présence va donner naissance à des cycloadduits selon le schéma 1 où la charge négative sera finalement localisée sur l'atome central b (schéma 1).

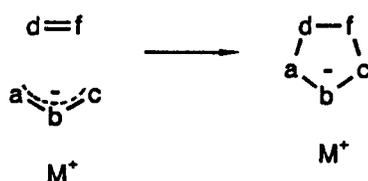


schéma 1

Ces réactions diffèrent sensiblement des cycloadditions dipolaires 1,3 dans le sens que la charge positive est deconnectée du modèle.

En série hydrocarbonée, il a été démontré que le procédé ne marche que si le carbone portant la charge négative dans la phase ultime de la cyclocondensation est substitué par des groupes électroattracteurs³ tels qu'une unité aromatique⁴, une fonction nitrile⁵ ou carboxamide³ (schéma 2):

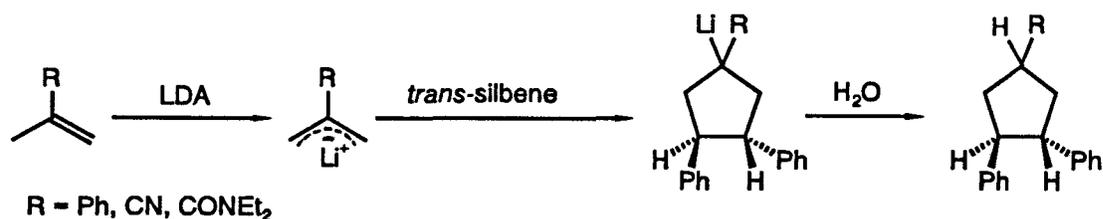


schéma 2

La partie "anionophile" peut être comme dans le cas évoqué une liaison éthylénique mono ou disubstituée, mais également une fonction nitrile ou plus simplement le diazométhane. Par contre les aldéhydes et les cétones se révèlent de pauvres anionophiles, aucun produit cyclocondensé n'étant obtenu avec ces espèces insaturées^{1b}.

La présence de l'atome d'azote au centre du système anionique allylique dont l'électronégativité permet de mieux accepter la charge négative va constituer un facteur de stabilisation de l'anion cyclique à cinq chaînons et c'est la raison pour laquelle les anions 2-azaallyliques vont constituer des espèces de choix dans ce type de cycloaddition^{1b}.

A. CYCLOADDITIONS ANIONIQUES [1,3] UTILISANT DES ANIONS 2-AZAALLYLIQUES

La première réaction mettant en jeu ces espèces a été décrite dans les années 1970 et concerne la préparation de 2,2,3-triphénylpyrrolidine, via l'intermédiaire 79⁶ (schéma 3):

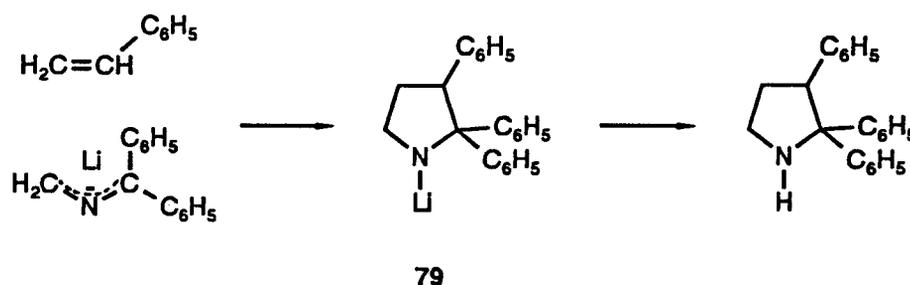


schéma 3

Depuis, les dérivés de type 2-azaallyllithium ont été engagés dans toute une série de cycloadditions 1,3-anioniques avec des composés insaturés possédant des doubles liaisons CC, CN, CS et NN ou des liaisons triples CC et CN. Alors que l'addition sur les doubles liaisons CO conduit très généralement à des adduits "ouverts"⁷ (schéma 4) les autres espèces insaturées donnent souvent naissance à des adduits cycliques.

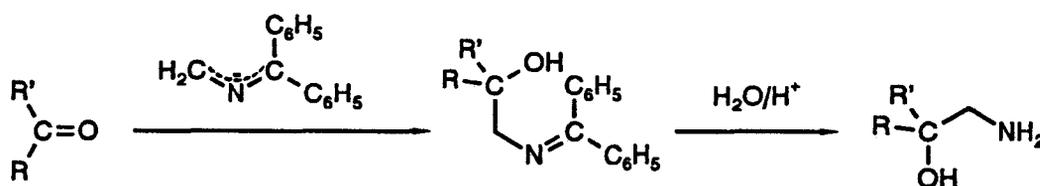


schéma 4

Les exemples rassemblés dans le tableau 1 illustrent les différents modèles hétérocycliques échaffaudés selon ce procédé:

Réactif	Réactif "anionophile"	Produit de cyclisation	Réf.
			1b
	Ph-CH=N-Ph		8
	Ph-N=N-Ph		8
	Ph-C≡C-Ph		6
	Ph-C≡N		9

Tableau 1

Par contre l'examen de la littérature révèle que très peu d'études ont été réalisées sur des systèmes anionophiles comportant une unité thiocarbonyle et par voie de conséquence très peu de systèmes à cinq chaînons incluant les atomes de soufre et d'azote, comme c'est le cas des thiazolines, ont été élaborés selon ce principe réactionnel.

La réaction entre le 1,3-diphényl azaallyllithium et le sulfure de carbone est la première qui ait été faite dans ce sens^{1b,10}. Mais comme l'indique le schéma 5 ces réactions ne s'arrêtent pas au "monocycloadduit".

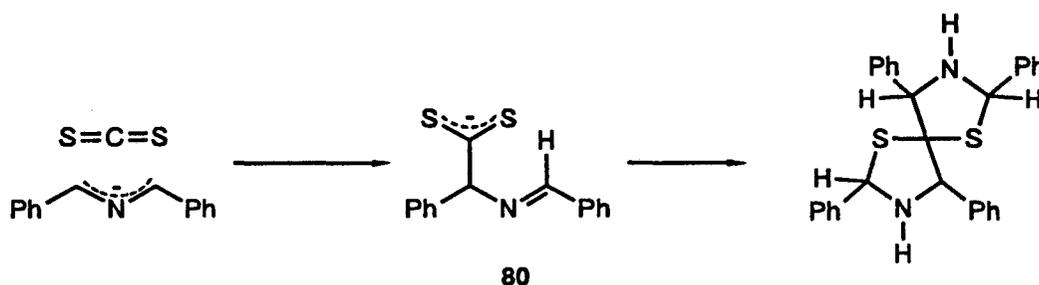


schéma 5

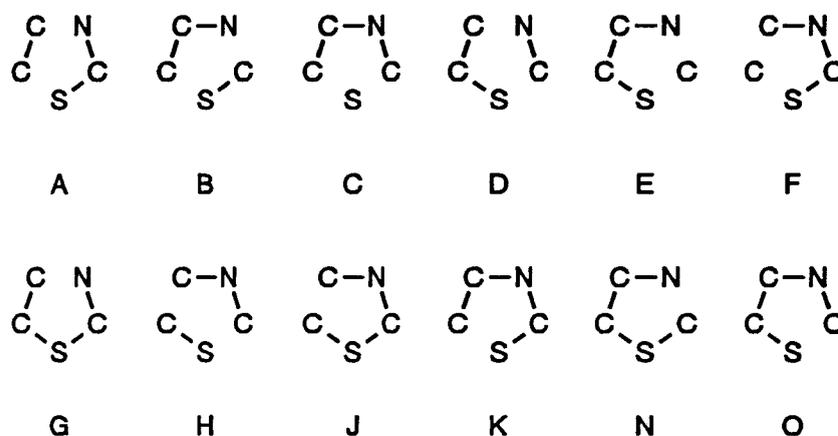
Comme dans le cas des cycloadduits 1,3-dipolaires entre la diphénylnitrilimine et le sulfure de carbone la bonne stabilisation de la charge négative de l'adduit primaire 80 constitue une gêne à la formation du produit de monocondensation¹¹.

Nous nous sommes donc proposés dans ce chapitre d'apporter une contribution à l'étude des réactions d'anions 2-azaallyliques en présence d'une fonction thiocarbonylée. Nous sommes restés fidèles aux thioesters dont le comportement intéressant dans divers processus d'hétérocyclisation a été mis en évidence dans les deux premiers chapitres de ce manuscrit. L'objectif de ce travail concerne la synthèse de dihydrothiazoles plus communément appelés thiazolines.

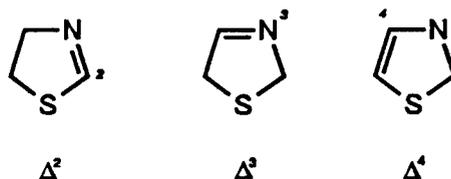
B. SYNTHÈSE DE THIAZOLINES

Les méthodes de synthèse de thiazolines sont assez nombreuses mais paradoxalement il n'en existe qu'un très petit nombre dans lesquelles l'un des réactifs apporte le fragment C²-S.

Selon Sprague et Land¹² les nombreuses synthèses de thiazoles et dihydrothiazoles sont classées en fonction des liaisons formées lors de la création du noyau hétéroatomique. Cette classification peut être schématiquement représentée par la figure suivante:



La synthèse que nous avons développée au laboratoire s'inspire des méthodologies de type H. Sur les trois isomères possibles représentés ci-dessous seuls deux d'entre eux ont été jusqu'à présent synthétisés sur la base de ce principe: les Δ^2 et Δ^4 -thiazolines.



Il est vrai aussi que les Δ^3 -thiazolines ne font l'objet que d'études très récentes¹³.

1. SYNTHÈSE DE Δ^4 -THIAZOLINES

La condensation de la 3-arylaziridine **81** et de l'arylisothiocyanate **82** dans le benzène à ébullition est une méthode générale de synthèse de 4-aryloxy- Δ^4 -thiazolines (schéma 6).

Deux isomères sont formés: la 4-aryloxy-5-aryloxy- Δ^4 -thiazoline **83a** résultant d'une cycloaddition [3+2] concertée et la 2-arylamino-4-aryloxy- Δ^4 -thiazoline **83b** qui provient quant à elle d'une attaque nucléophile du soufre appartenant au groupement isothiocyanate sur la position 2 du noyau aziridinique¹⁴:

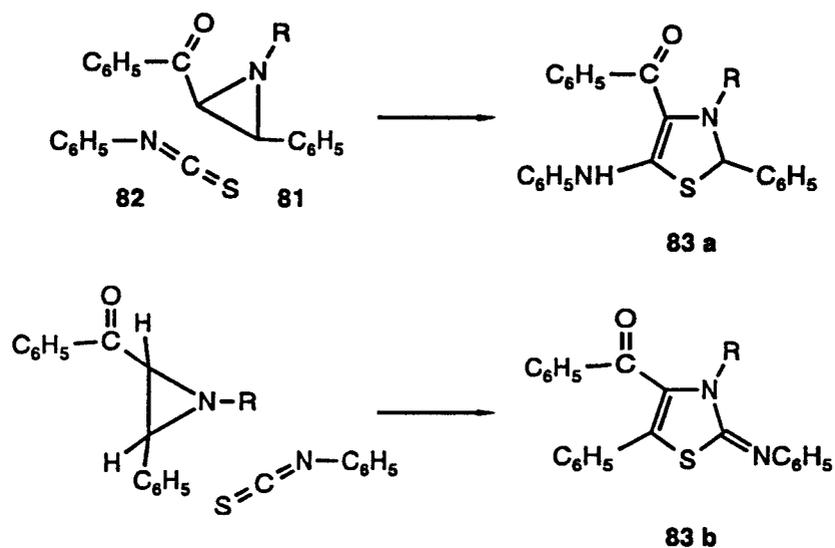


schéma 6

2. SYNTHÈSE DE Δ^2 -THIAZOLINES

L'une des meilleures illustrations de la synthèse des Δ^2 -thiazolines selon la méthode H est constituée par le traitement d'aziridines non substituées **84** par l'acide thiocyanique¹⁵ :

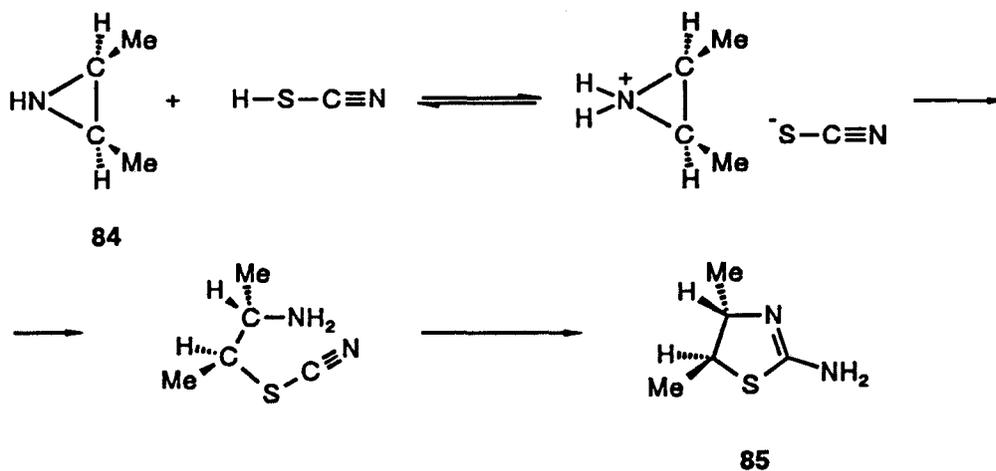


schéma 7

L'expansion de cycle conduit exclusivement à la 2-amino- Δ^2 -thiazoline **85**.

Un autre exemple concerne la photolyse de la 2,3-diphénylazirine **86** en présence du dithiobenzoate de méthyle¹⁶. Cette photoréaction se traduit par la formation préalable du nitrile ylure dont la fermeture conduit au mélange des deux Δ^2 -thiazolines stéréoisomères **87**.

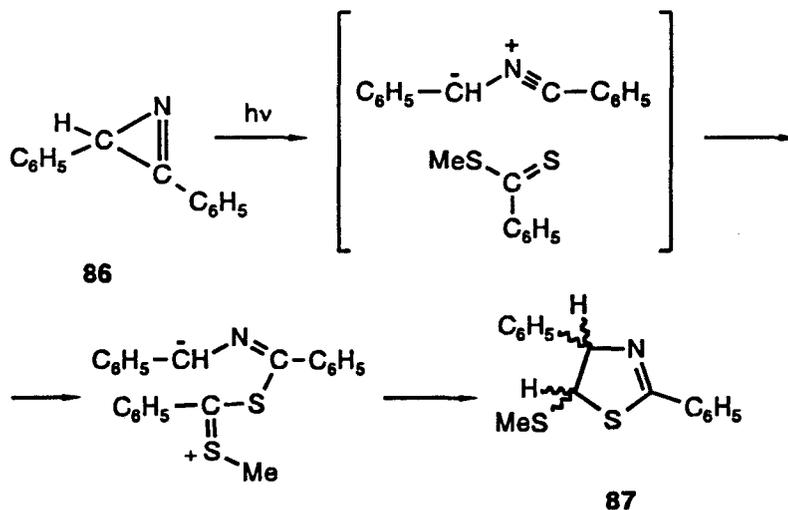
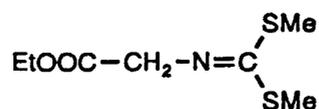


schéma 8

Quel que soit l'isomère élaboré aucune des méthodes connues qui ont été évoquées ne fait cependant appel aux anions 2-azaallyliques.

Il faut cependant faire mention ici du travail de C. Alvarez-Ibarra et coll.¹⁷ qui se sont livrés à un examen de la réactivité en milieu basique du diméthyl-*N*-(éthoxycarbonylméthyl) iminodithiocarbonate **88** (EMIC):



88

Celui-ci est préparé à partir de l'ester éthylique de la glycine sous sa forme de chlorhydrate, de sulfure de carbone et de iodure de méthyle en utilisant comme catalyseur de transfert de phase le chlorure de triéthylbenzylammonium et comme système biphasique une solution 22 M d'hydroxyde de sodium et du benzène. Malgré le temps de réaction très court et la haute pureté du produit cette réaction pêche par un très mauvais rendement.

La déprotonation a été réalisée à l'aide de *tert*-butylate de potassium et l'anion alors obtenu a été mis en présence de composés insaturés incorporant un motif thiocarbonyle tels que des isothiocyanates^{17a}, des dithioesters^{17b} ou le sulfure de carbone^{17c}. Cette condensation, comme l'illustre le schéma 9 donne dans tous les cas naissance aux thiazoles diversement substitués **89-91**.

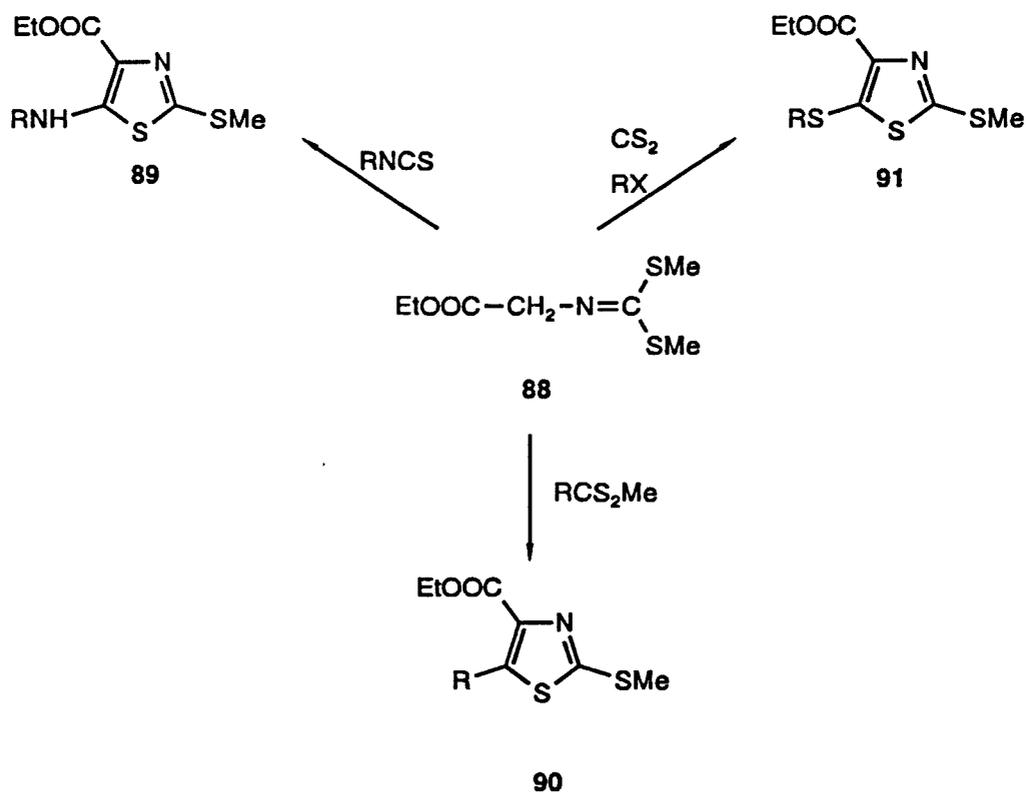


schéma 9

Le travail que nous avons entrepris, même s'il ne met pas en jeu les mêmes espèces et ne donne pas accès aux mêmes produits, s'apparente néanmoins sensiblement à celui de l'équipe espagnole.

II. SYNTHÈSE DE Δ^2 -THIAZOLINES MISE AU POINT AU LABORATOIRE

Comme nous avons pu le constater lors de la première partie de ce chapitre, le principe d'une cycloaddition anionique [1,3] est de générer l'anion puis de le mettre en contact avec le substrat électrophile, celui-ci étant généralement porteur d'une double liaison qui sera le centre de la réaction d'annélation.

Les anions 2-azaallyliques provenant d'imines par déprotonation sont de très bons agents de cycloaddition anionique [1,3] vis-à-vis des thioesters, dont les potentialités en tant qu'électrophiles sont bien connues.

Pour ce qui nous concerne, les espèces mises en jeu seront des anions azaallyliques dérivant d'imines dont les synthèses ont déjà été largement évoquées et différents *O*-alkyl thiocarboxylates qui ont "participé" aux synthèses décrites dans les deux premiers chapitres.

A. RESULTATS

Les dérivés de 1,3-diaryl-2-azaallyllithium ont été obtenus par arrachement d'un proton sur les imines **69 a-c** correspondantes. Cette opération a été réalisée à l'aide de diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane à basse température.

La réaction avec une quantité équimoléculaire de thioester **11a,b,f,i**, suivie d'un temps de reflux donne, après hydrolyse, un produit qui a été identifié par résonance magnétique nucléaire du proton ainsi que du carbone et par spectroscopie de masse comme

étant un mélange des deux diastéréoisomères des 4,5-dihydrothiazoles 2,4,5-trisubstitués, plus communément connus sous l'appellation de Δ^2 -thiazolines 92a,b,f,i, 93a,b,i et 94a (schéma 10):

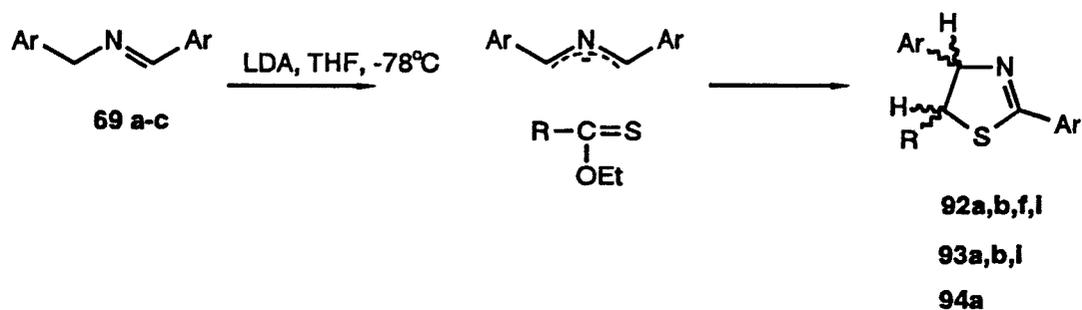
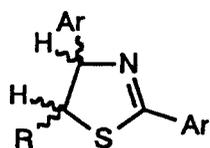


schéma 10

L'ensemble des produits qui sont accessibles par cette méthode sont répertoriés dans le tableau 2. L'examen de ce tableau fait apparaître que ces réactions d'annélation se révèlent efficaces quelle que soit la nature, aromatique, hétéroaromatique et aliphatique des thioesters utilisés.



92a,b,f,i

93a,b,i

94a

N°	Ar	R	Rapport trans/cis	Rdt (%)
92a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	90/10	59
92b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	50/50	54
92f	C ₆ H ₅	2-thiényl	90/10	58
92i	C ₆ H ₅	<i>t</i> -C ₄ H ₉	90/10	62
93a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	50/50	65
93b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	50/50	53
93i	4-CH ₃ C ₆ H ₄	<i>t</i> -C ₄ H ₉	50/50	61
94a	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	50/50	62

Tableau 2

On note en outre que l'*O*-éthyl *tert*-butylthiocarboxylate conduit également au produit cyclocondensé: le rendement est plus modeste mais cela s'explique aisément sur la base de considérations stériques pour ce thioester non énolisable.

La structure des produits a été essentiellement déterminée par RMN du proton et du carbone 13. Leur analyse montre que parmi les trois isomères possibles, l'isomère Δ^4 reste le plus improbable en l'absence de signaux NH échangeables dans le spectre ^1H RMN. Ceci est corroboré par les spectres DEPT qui indiquent clairement l'existence de deux CH sur deux carbones sp^3 . La structure de type Δ^3 a été écartée grâce aux résultats obtenus en corrélation proton-carbone quaternaire (COLOC) qui montrent sans aucune ambiguïté que le CH-5 n'est couplé qu'avec un seul carbone quaternaire de son voisinage. L'isomère Δ^2 se caractérise par la présence dans le spectre RMN ^{13}C d'un pic à 165 ± 3 ppm¹⁸, correspondant au carbone quaternaire C-2.

B. ETUDE MECANISTIQUE

Si on décompose étape par étape le mécanisme de la réaction, tel que nous l'avons envisagé, nous avons en premier lieu une attaque nucléophile de l'anion 2-azaallylique sur la double liaison CS du thioester. Le résultat en est l'apparition d'un nouvel anion, localisé sur l'atome de soufre:

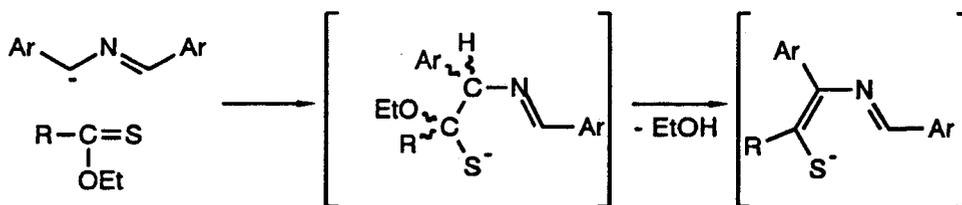


schéma 11

L'anion soufré ainsi formé revient en une nouvelle attaque nucléophile sur le système azaallylique et cette attaque s'accompagne de la formation d'un anion cyclique d'une part et de type 1-azaallylique de l'autre:

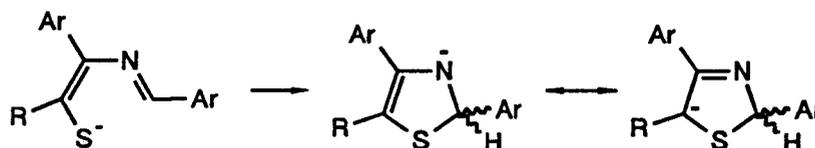


schéma 12

Une étude récente a été réalisée par Bergbreiter¹⁹ sur la formation et l'isomérisation des anions azaallyliques. De cette étude il ressort que pour des anions 2-aza et 1-azaallyliques de formule générale, A et B respectivement, la forme stable correspond à la forme B lorsque R¹ et R² sont des groupements alkyles. Le phénomène est inversé par l'incorporation de groupements stabilisants de type aromatiques (R¹ = Ph), l'anion de type A étant obtenu préférentiellement:

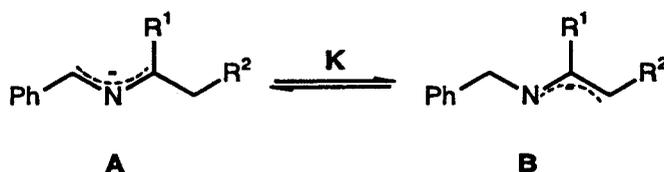


schéma 13

L'extension à nos modèles des travaux de Bergbreiter indiquera donc que s'il y a compétition entre les formes 1-aza et 2-azaallyliques la présence d'unités aromatiques favorisera la formation de l'isomère 2-aza (schéma 14):

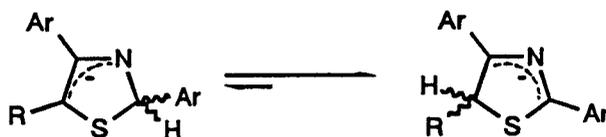


schéma 14

Par voie de conséquence, l'hydrolyse du mélange réactionnel conduira au mélange des diastéréoisomères de la Δ^2 -thiazoline 92-94.

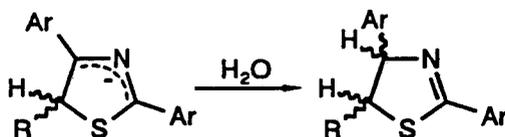


schéma 15

Enfin, il est intéressant de remarquer qu'une telle réaction de cycloaddition 1,3-anionique ne se produit qu'en l'absence, sur l'une des entités aromatiques stabilisant l'anion 2-azaallylique, d'une fonction sensible aux attaques nucléophiles. En effet, dans le cas des anions 2-azaallyliques incluant un groupement 2-chloropyridinyle et qui ont fait l'objet du premier

chapitre, nous avons montré qu'après traitement par un thioester, ceux-ci évoluent vers la formation exclusive de pyridothiazépines. L'attaque du chlore pyridinique par l'anion sulfuré transitoire se révèle alors beaucoup plus efficace que son addition sur l'insaturation du système azaallylique.

III. CONCLUSION

Les réactions qui viennent d'être décrites dans ce chapitre représentent donc une nouvelle approche conceptuelle du squelette des Δ^2 -thiazolines. Elle s'appuie sur des composés relativement faciles d'accès et se révèle d'une mise en oeuvre assez aisée à la différence des autres techniques d'élaboration de ces systèmes condensés qui s'inspirent de la méthode H telle que nous l'avons définie précédemment, à la page 103.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Voir par exemple:
 - a) R. Huisgen dans *1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., J. Wiley & Sons, New York, 1984, *Vol. 1*, pp. 149-153
 - b) T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 627
2. Voir par exemple:
 - a) T. Kauffmann, R. Eidenschink, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1971, 10, 739
 - b) G. Boche, K. Buckl, D. Martens, D.R. Schneider, H.V. Wagner, *Chem. Ber.*, 1979, 112, 2961
3. W. Bannwarth, R. Eidenschink, T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 468
4.
 - a) R. Eidenschink, T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 292
 - b) M. Kolobielski, H. Pines, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 5820
 - c) J.E. Mulvaney, D. Savage, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2592
5. G. Boche, D. Martens, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 724
6. T. Kauffmann, H. Berg, E. Köppelmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 380
7. T. Kauffmann, E. Köppelmann, H. Berg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 163
8. T. Kauffmann, H. Berg, E. Ludorff, A. Woltermann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 960
9. T. Kauffmann, A. Busch, K. Habersaat, E. Köppelmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 569
10. T. Kauffmann, R. Eidenschink, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 568
11. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 781
12. J.M. Sprague, A.H. Land, *Heterocyclic Compounds*, R.C. Elderfield Ed., Wiley, New York, 1957, *Vol. 5*, p. 484

13. Voir par exemple:
F. Asinger, H. Offermans, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1967, 6, 907
14. J.W. Lown, G. Dallas, T.W. Maloney, *Can. J. Chem.*, 1969, 47, 3557
15. R. A. Wohl, D.F. Headley, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 4401
16. A. Padwa, D. Dean, J. Smolanoff, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4087
17. a) C. Alvarez-Ibarra, M. Gil, P. Ortiz, M.L. Quiroga, *Heterocycles*, 1988, 27, 2177
b) G. Alonso, C. Alvarez-Ibarra, G. Orellana, M.L. Quiroga, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1989, 98, 215
c) C. Alvarez-Ibarra, E. Davilla, A. Mateo, P. Ortiz, M.L. Quiroga, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6667
d) C. Alvarez-Ibarra, M.M. Lopez-Ranz, M.I. Lopez-Sanchez, G. Orellana, P. Ortiz, M.L. Quiroga, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1989, 1577
e) C. Alvarez-Ibarra, M.L. Quiroga-Peijoo, *An. Quim.*, 1990, 86, 418
18. M. Evers, L. Christiaens, *Magn. Res. Chem.*, 1987, 1018
19. J.K. Smith, D.E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4549

CONCLUSION

Le travail présenté dans ce mémoire rassemble donc de nouvelles illustrations de l'utilisation des anions 1 aza- et 2-azaallyliques dans l'élaboration de charpentes mono et bihétérocycliques fusionnées sur un noyau pyridine.

Au cours des deux premiers chapitres, nous avons notamment démontré que ces entités anioniques constituaient de remarquables modèles-clés dans la construction des charpentes pyridothiazépines avec utilisation comme auxiliaire réactionnel d'*O*-éthyl thiocarboxylates dont la remarquable affinité vis à vis des halogènes α -pyridiniques est une propriété bien connue et bien exploitée par les chimistes organiciens. Cette étude a mis également en évidence un comportement peu commun d'espèces provenant de *N*-alkylidène imines. Ces différents résultats sont brièvement rappelés par le schéma 1 :

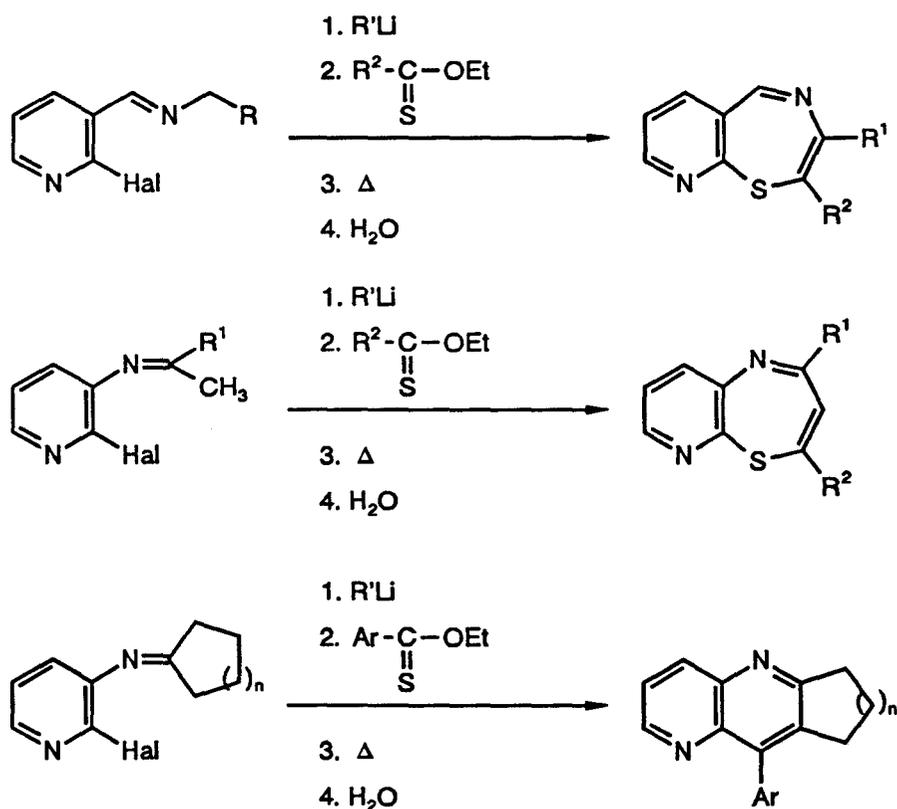


schéma 1

Il est à noter que ces réactions s'inscrivent parfaitement dans le cadre du protocole général d'insertion d'hétéroatomes tel qu'il a été mis au point au laboratoire (page 25, voie B).

Le chapitre suivant a été consacré à une exploitation peu conventionnelle des anions 2-azaallyliques puisque par un processus de métallation-attaque nucléophile en cascade nous avons pu accéder à tout un éventail de 1,7-naphtyridines possédant des fonctionnalités diverses (hydroxy, amino) selon le substrat "anionophile" utilisé.

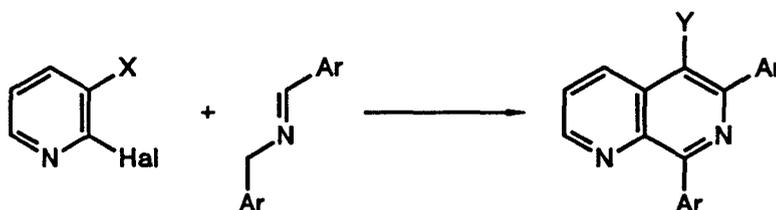


schéma 2

Le dernier chapitre est centré sur une participation plus classique des anions 2-azaallyliques puisque nous les avons impliqués dans un processus d'annélation de type [3+2]. L'originalité de ce chapitre repose en fait sur la nature des produits formés et sur la compétition entre les deux formes 1-aza et 2-azaallyliques susceptibles d'intervenir dans le processus de cyclocondensation.



schéma 3

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les spectres de RMN du proton et du carbone ont été réalisés sur un appareil BRUKER AM 300 (en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10.

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil PERKIN 881.

La silice MERCK, KIESELGEL 60, 70-230 mesh a été utilisée pour les chromatographies sur colonne.

Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice MERCK, KIESELGEL HF₂₅₄ 60.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

Le centre de microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des composés nouveaux.

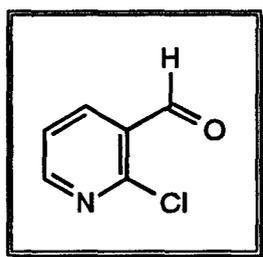
Les abréviations suivantes ont été employées: (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet de doublet, (ddd) doublet de doublet de doublet, q (quadruplet), (m) massif non résolu.

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE I

SYNTHESE DE 2,3-DIARYL PYRIDO [2,3-*f*][1,4]THIAZEPINES

I. SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF

A. 2-Chloro-3-formylpyridine 7



La métallation a été effectuée de deux manières différentes:

- à l'aide d'amidures de lithium (méthode A)¹ ;
- directement à l'aide de phényllithium (méthode B)² ;

Méthode A: dans un tricol muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant 150 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre refroidi à -10°C sont introduits 11.1 ml (17.8 mmole) d'une solution de butyllithium (1.6 M dans l'hexane). La température est abaissée à -70°C à l'aide d'un bain acétone-carboglance et 17.8 mmoles d'amine (1.79 g de diisopropylamine ou 2.43 g de tétraméthylpipéridine) sont ajoutées goutte à goutte sous agitation. La température est de nouveau abaissée à -70°C et 2 g (17.8 mmoles) de 2-chloropyridine sont additionnés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu une heure sous agitation à cette température.

Méthode B: dans un tricol muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant 150 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre refroidi à -10°C sont introduits 5.3 ml (17.8 mmoles) d'une solution de phényllithium (20% dans un mélange cyclohexane-ether 70:30, environ 2 M). La température est abaissée à -70°C à l'aide d'un bain

acétone-carboglace et 2 g (17.8 mmoles) de 2-chloropyridine sont additionnées goutte à goutte, ainsi que 5% de diisopropylamine pour catalyser la métallation. La température est remontée à -40°C et il se produit un début de coloration brune. Le mélange réactionnel est maintenu une heure à cette température puis celle-ci est de nouveau amenée à -70°C .

La formylation se déroule par la suite selon un protocole expérimental commun. L'agent de formylation est ajouté (17.8 mmoles soit 1.83 g formylpipéridine, 1.3 g diméthylformamide ou 1.32 g formiate d'éthyle). L'agitation est de nouveau maintenue deux heures à -70°C avant de laisser revenir le brut réactionnel à température ambiante.

Après hydrolyse, extraction à l'ether (5 fois 50 ml) et séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé et le produit purifié sur colonne de silice avec un mélange ether de pétrole-acétate d'éthyle 60:40 comme éluant.

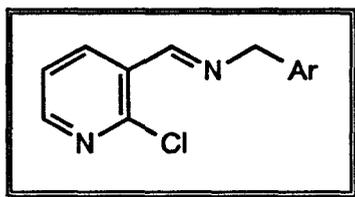
La 2-chloro-3-formylpyridine a été finalement préparée selon la **méthode A** en utilisant comme amine la tétraméthylpipéridine et comme agent de formylation la *N*-formylpipéridine. Le rendement global en 2-chloro-3-formylpyridine est de 65%.

Point de fusion : 48°C (50°C lit.³).

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 7.4 (dd, 4.8, 7.5, 1H, H_5), 8.2 (dd, 2.1, 7.5, 1H, H_4), 8.58 (dd, 2.1, 4.8, 1H, H_6), 10.41 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

Spectre de masse m/z : 141 (M^+ , 36), 113 (M^+-CO , 100).

B. Synthèse des imines *N*-arylméthylées 8a-c

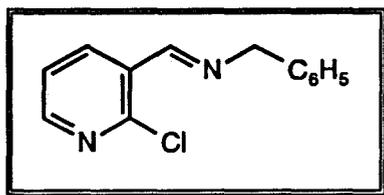


Les imines ont été obtenues à partir de la 2-chloro-3-formylpyridine et de différentes benzylamines par distillation azéotrope de l'eau formée à l'aide de toluène³. Dans un ballon muni d'un système de distillation azéotrope de type Dean-Stark sont introduits 1.32 g (9.93 mmoles) de 2-chloro-3-formylpyridine et 11 mmoles de benzylamine dans 60 ml de toluène.

Après 4 heures à reflux, le toluène est évaporé et l'excès de benzylamine éliminé sous vide poussé.

Les rendements sont rassemblés dans le tableau 2 de la page 33.

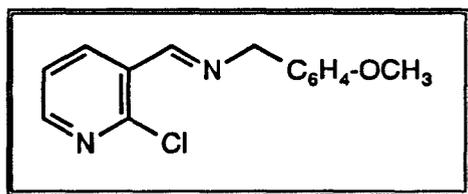
***N*-3-(2-Chloropyridyl)méthylène-benzylamine 8a**



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 4.86 (s, 2H, CH_2), 7.30 (m, 5H, $4\text{H}_{\text{arom.}} + 1\text{H}_{\text{py.}}$), 8.39 (m, 2H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Spectre de masse m/z : 230 (M^+ , 7), 195 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 24), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2^+$, 100).

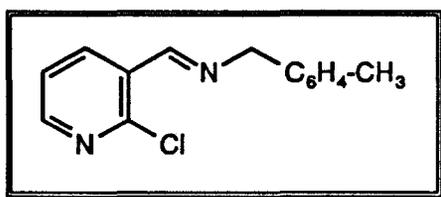
***N*-3-(2-Chloropyridyl)méthylène-*p*-méthoxybenzylamine 8b**



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2), 6.84 (d, 8.7, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.20 (d, 8.7, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.24 (m, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.37 (m, 2H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.71 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Spectre de masse m/z : 260 (M^+ , 3), 121 ($\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^+$, 100).

N-3-(2-Chloropyridyl)méthylène-*p*-méthylbenzylamine 8c

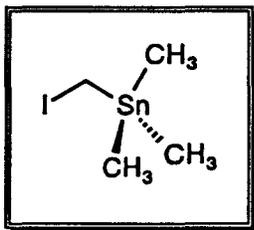


RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 2.37 (s, 3H, CH_3), 4.83 (s, 2H, CH_2), 7.10 (m, 4H, $2\text{H}_{\text{arom.}} + 2\text{H}_{\text{py.}}$), 7.68 (d, 8.1, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.38 (dd, 1.7, 3.9, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Spectre de masse m/z : 244 (M^+ , 7), 105 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^+$, 100).

C. Synthèse de l'imine *N*-triméthylstannylméthylée 8d

1) Synthèse du iodométhyltriméthylétain⁴



Dans un ballon équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome sont introduits 6.5 g (0.1 mole) de couple Cu-Zn de provenance commerciale (Cu : 0.04 - Zn : 0.96), dans 15 ml de THF rigoureusement anhydre. Dans l'ampoule à brome sont introduits 26.8 g de diiodométhane dans environ 15 cc de THF de façon à former une solution d'approximativement 7 M. La solution de diiodométhane est ajoutée goutte à goutte sous courant d'azote et sous agitation. La réaction est amorcée par quelques gouttes de la solution de diiodométhane coulées au préalable (réaction exothermique et apparition d'une coloration rouge). Dès que la réaction a démarré, le brut est dilué avec 3 volumes de THF de manière à ce que la concentration devienne approximatiquement 2 M (basée sur le diiodométhane introduit). Le reste est ensuite ajouté de façon à maintenir la température aux alentours de 40°C. La réaction dure 5 à 6 heures avec un léger chauffage pendant la dernière heure, laps de temps durant lequel le Zn est en grande partie consommé.

Pour éliminer l'excès de métal, le mélange réactionnel est alors refroidi à 0°C et filtré sous azote dans un deuxième ballon équipé comme le précédent. 9.95 g (0.05 mole) de chlorure de triméthylétain dans 10 ml de THF sont ajoutés sur une période de 30 minutes sous agitation à une température de 40°C. L'agitation est maintenue ensuite pendant 3 heures.

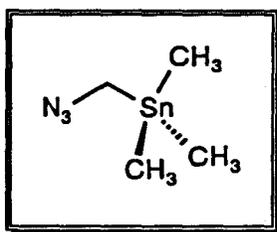
Le brut de réaction est dilué par 25 cc de benzène puis extrait quatre fois avec 50 cc d'une solution 5% d'acide chlorhydrique. La solution jaune pâle obtenue est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée puis distillée sous basse pression après évaporation du solvant.

Le iodométhyltriméthylétain est obtenu avec un rendement de 59 % après distillation.

Point d'ébullition : 54-56°C/5.5mm (lit. 54-55°/5.5mm)

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 0.22 (s, 9H, H_{méthyl}), 1.90 (s, 2H, H_{méthylène}).

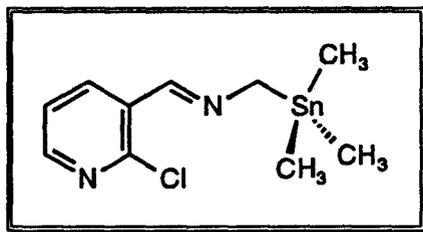
2) Synthèse de l'azidométhyltriméthylétain⁵



Une solution de iodométhyltriméthylétain (5.1 g, 16.8 mmoles) dans 10 ml de DMF fraîchement distillé est refroidie à 0°C puis traitée avec 3 équivalents d'azide de sodium (2.71 g, 41.7 mmoles). Le mélange est agité pendant 5 minutes, avec apparition d'un précipité blanc d'iodure de sodium. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince qui indique qu'elle est complète après environ 15 à 20 minutes. Le brut réactionnel est alors versé dans un mélange d'eau et d'hexane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée (MgSO₄) puis concentrée sous vide.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 0.23 (s, 9H, H_{méthyl}), 3.02 (s, 2H, H_{méthylène}).

3) Synthèse de l'imine⁵ 8d



De la triphénylphosphine (environ 1 équivalent) est ajoutée à 0°C sous agitation sur une solution d'azidométhyltriméthylétain (1 équivalent) dans le benzène. Le mélange est ramené à température ambiante puis agité jusqu'à ce que l'analyse par chromatographie sur couche mince indique que l'azide est consommé (environ 2 heures). La solution jaune pâle d'iminophosphorane est refroidie à 0°C et traitée avec la 2-chloro-3-formylpyridine (1 équivalent). La masse réactionnelle est agitée jusqu'à disparition de la coloration jaune. Le benzène est évaporé sous vide et le mélange d'imine et de triphénylphosphine oxide formé trituré au pentane. Le précipité de triphénylphosphine oxide est filtré et le filtrat concentré sous vide.

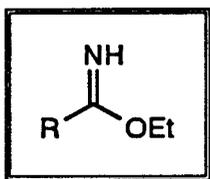
L'imine est obtenue avec un rendement de 67 % et utilisée sans autre purification.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 4.39 (s, 2H, H_{méthylène}), 7.31 (m, 1H, H_{py.}),
8.23 (m, 2H, H_{py.}), 8.83 (s, 1H, CH=N).

II. SYNTHÈSES DES THIOESTERS

Tous les thioesters ont été préparés par sulfuration des imidates correspondants, suivant un mode opératoire décrit par Moreau et Coll. et modifié dans l'étape finale⁶.

A. Synthèse des imidates (iminoesters)



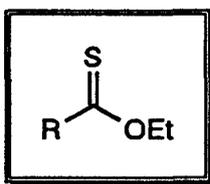
Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures muni d'un agitateur, d'un tube barboteur et d'un thermomètre sont introduits une solution de 0.15 mole de nitrile dans 30 ml de chloroforme et 15 g d'éthanol absolu. Après refroidissement à -5°C , un courant de gaz chlorhydrique sec est mis à barboter dans la solution de façon à en fixer environ 7 g (0.2 mole). Le mélange est maintenu pendant 4 heures à cette température puis conservé au réfrigérateur pendant dix jours.

Le chlorhydrate d'iminoester qui a cristallisé est recouvert avec 200 ml d'éther anhydre, puis trituré et divisé à l'aide d'une agitation énergique tout en maintenant la température aux environs de 0°C . Après décantation l'éther est siphonné pour éliminer les traces de nitrile restant. L'opération est renouvelée deux fois.

Le chlorhydrate est à nouveau recouvert de 200 ml d'éther anhydre et la température est abaissée et maintenue à -20°C pendant que le mélange est traité par un courant d'ammoniac sec, sous agitation vigoureuse, jusqu'à franche alcalinité. Le chlorure d'ammonium est essoré sur filtre de verre fritté et lavé à deux reprises à l'éther anhydre. Les solutions étherées qui contiennent l'imidate à l'état de base libre sont concentrées d'abord à pression normale puis sous pression réduite.

Le résidu huileux est distillé sous très basse pression (environ 0.05 bar)

B. Synthèse des thioesters 11a-i



Les thioesters ont été obtenus par traitement des imidates avec de l'hydrogène sulfuré en présence de résine échangeuse d'ions.

1) Cas général

Une solution d'imidate (50 mmoles) dans 200 ml de méthanol anhydre additionnée d'une résine échangeuse d'ions (DOWEX^R 50W-X8, H⁺, 16 g, 80 mmole) est agitée rapidement puis purgée avec de l'argon sec et refroidie à -30°C. Le milieu réactionnel est ensuite traité par de l'hydrogène sulfuré pendant une période de 15 minutes et la solution est encore agitée pendant une heure à -20°C.

Le brut de réaction est ensuite filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour fournir quantitativement les thioesters désirés, qui présentent tous une couleur jaune plus ou moins prononcée et une odeur caractéristique. Ils ont été utilisés sans aucune autre purification.

2) Cas de l'O-éthylethioacétate 11h

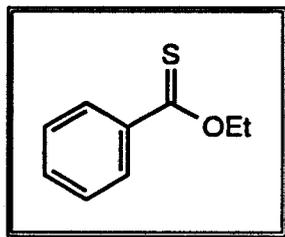
Une solution de l'imidate correspondant (50 mmoles) dans 20 ml de pyridine anhydre est refroidie à 0°C puis traitée sous agitation par un courant d'hydrogène sulfuré jusqu'à fixation de 3.5 g environ. Au bout de 15 à 20 minutes du sulfure d'ammonium commence à précipiter, la fixation de la quantité désirée d'hydrogène sulfuré nécessite environ 1 heure.

Après une nuit de repos à température ambiante le mélange réactionnel est versé sur 150 ml d'eau glacée puis extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'acide chlorhydrique 10% jusqu'à acidité, puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Après séchage (MgSO₄), évaporation de l'éther, le résidu est distillé sur colonne Vigreux.

Les rendements sont rassemblés dans le tableau 3 de la page 36.

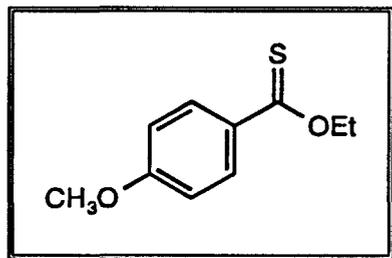
Phénylthiocarboxylate d'éthyle 11a



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 1.50 (t, 7.1, 3H, CH_3), 4.72 (q, 7.1, 2H, CH_2), 7.15-7.54 (m, 3H, H_{arom}), 8.08-8.33 (m, 2H, H_{arom}).

Spectre de masse m/z : 166 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 87), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 88), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 93).

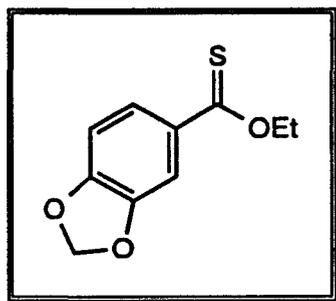
4-Méthoxyphénylthiocarboxylate d'éthyle 11b



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 1.51 (t, 7.1, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (q, 7.1, 2H, CH_2), 6.88 (d, 9.0, 2H, H_{arom}), 8.21 (d, 9.0, 2H, H_{arom}).

Spectre de masse m/z : 196 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 85), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 80), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 73).

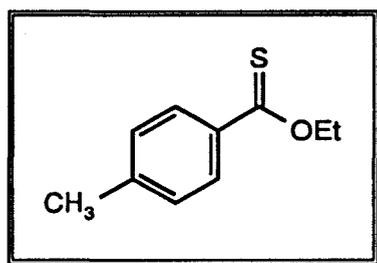
3,4-Méthylènedioxyphénylthiocarboxylate d'éthyle 11c



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.53 (t, 7.0, 3H, CH_3), 4.75 (q, 7.0, 2H, CH_2), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 6.99 (m, 2H, H_{arom}), 8.06 (m, 1H, H_{arom}).

Spectre de masse m/z : 210 (M^+ , 100), 195 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 78), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 73), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 62).

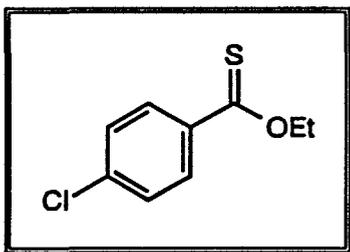
4-Méthylphénylthiocarboxylate d'éthyle 11d



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.51 (t, 7.2, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.73 (q, 7.2, 2H, CH_2), 6.88 (d, 8.5, 2H, H_{arom}), 8.21 (d, 8.5, 2H, H_{arom}).

Spectre de masse m/z : 180 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 89), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 78), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 69).

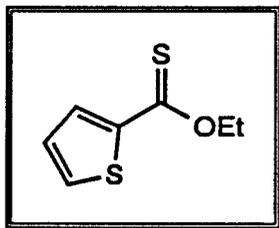
4-Chlorophénylthiocarboxylate d'éthyle 11e



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.53 (t, 7.2, 3H, CH_3), 4.74 (q, 7.2, 2H, CH_2), 7.36 (d, 9.0, 2H, H_{arom}), 8.15 (d, 9.0, 2H, H_{arom}).

Spectre de masse m/z : 202 (M^+ , 31), 200 (M^+ , 95), 187 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 22), 185 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 69), 173 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 21), 171 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 63), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 19), 155 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 61).

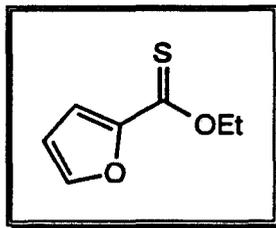
2-Thiénylthiocarboxylate d'éthyle 11f



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.53 (t, 7.0, 3H, CH_3), 4.75 (q, 7.0, 2H, CH_2), 6.69 (dd, 1.8, 3.4, 1H, H_{thioph}), 7.01 (dd, 0.9, 3.4, 1H, H_{thioph}), 7.73 (dd, 0.9, 1.8, 1H, H_{thioph}).

Spectre de masse m/z : 172 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 65), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 78), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 83).

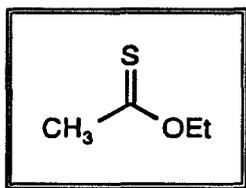
2-Furylthiocarboxylate d'éthyle 11g



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.49 (t, 7.1, 3H, CH_3), 4.70 (q, 7.1, 2H, CH_2), 6.51 (dd, 1.8, 3.6, 1H, H_{furyl}), 7.26 (dd, 0.8, 3.6, 1H, H_{furyl}), 7.61 (dd, 0.8, 1.8, 1H, H_{furyl}).

Spectre de masse m/z : 156 (M^+ , 100), 135 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 69), 121 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 88), 105 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 83).

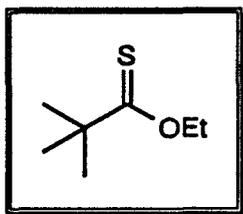
Méthylthiocarboxylate d'éthyle 11h



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.40 (t, 7.2, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3CS), 4.50 (q, 7.2, 2H, CH_2).

Spectre de masse m/z : 104 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 77), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 38), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 23).

tert-Butylthiocarboxylate d'éthyle 11i

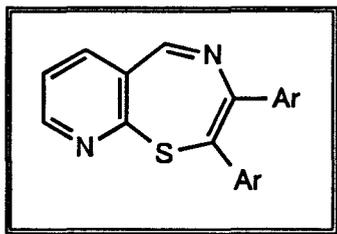


RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.29 (s, 9H, CH_3 -*tert*-butyl), 1.39 (t, 7.0, 3H, CH_3), 4.51 (q, 7.0, 2H, CH_2).

Spectre de masse m/z : 146 (M^+ , 100), 151 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 93), 137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 28), 121 ($\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$, 33).

III. SYNTHÈSE DES PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES 12-15

A. A partir d'anions 2-azaallyliques stabilisés



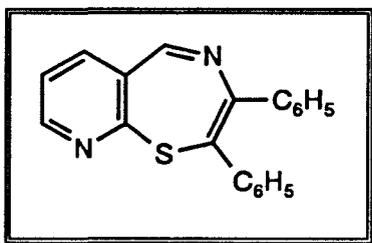
Dans un bicol équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant 222 mg (2.2 mmoles) de diisopropylamine dans 5 ml de THF anhydre sont coulés sous agitation 1.4 ml de *n*-butyllithium (2.2 mmoles, solution 1.6 M dans l'hexane) à -78°C sous atmosphère inerte. La température est remontée à 0°C et l'agitation maintenue 1 heure à cette température.

La température est de nouveau ramenée à -78°C et 2.2 mmoles d'imine sont additionnées (la formation de l'anion se caractérise par l'apparition d'une coloration rouge-sang). Après dix minutes d'agitation 2.2 mmoles de thioester sont ajoutées goutte à goutte. La température est remontée à l'ambiante et le brut réactionnel est mis à reflux pendant 2 à 3 heures.

Après hydrolyse, extraction 3 fois à l'ether et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé puis le produit de cyclisation est purifié sur colonne de silice, éluant ether de pétrole-acétate d'éthyle 80:20. Le produit obtenu peut être par la suite recristallisé d'un mélange hexane-toluène.

Les rendements en pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine ont été rassemblés dans le tableau 4 de la page 40.

2,3 Diphényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 12a



Point de fusion : 145-146°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, TMS, δ , J Hz) : 7.30 (dd, 4.5, 8.1, 1H, H_{py}), 7.38 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.52 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.73 (m, 2H, $H_{arom.}$), 7.92 (m, 2H, $H_{arom.}$), 7.97 (dd, 1.6, 8.1, 1H, H_{py}), 8.57 (dd, 1.6, 4.5, 1H, H_{py}), 8.59 (s, 1H, CH=N).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : C : 127.3 (C-5a), 129.4, 129.6, 136.3 (C-3), 136.5 (C-2), 159.0 (C-9a); CH : 119.8 (C-7), 128.6, 128.8, 129.1, 131.5 (C-6), 132.3, 146.8 (C-8), 163.7 (C-5).

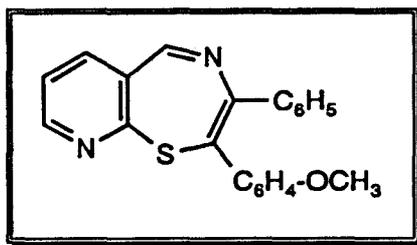
Spectre de masse m/z : 314 (M^+ , 65), 237 ($M^+ - C_6H_5$, 100), 210 ($M^+ - C_6H_5 - HCN$, 29).

IR (ν , cm^{-1}) : 1620 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{20}H_{14}N_2S$
trouvé

C: 76.43; H: 4.49; N: 8.91; S: 10.18
C: 76.62; H: 4.53; N: 8.98; S: 10.19

2-*p*-Méthoxyphényl-3-phényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 12b



Point de fusion : 115-116°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J*Hz) : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.92 (dd, 2.0, 6.8, 2H, H_{arom.}), 7.28 (dd, 4.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 7.52 (m, 3H, H_{arom.}), 7.68 (dd, 2.0, 6.8, 2H, H_{arom.}), 7.91-7.96 (m, 3H, 2H_{arom.}+1H_{py.}), 8.54 (dd, 1.6, 4.6, 1H, H_{py.}), 8.63 (s, 1H, CH=N).

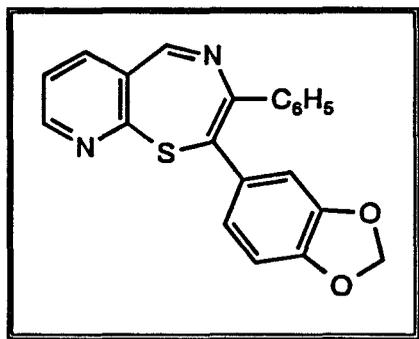
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.5 (C-5a), 128.9, 129.6, 135.9 (C-3), 137.5 (C-5), 156.9, 159.1 (C-9a); CH : 108.6, 119.9 (C-7), 123.5, 128.4, 129.1, 130.9 (C-6), 146.6 (C-8), 165.4 (C-5); CH₃ : 55.6 (OCH₃).

Spectre de masse *m/z* : 344 (M⁺, 100), 264 (M⁺- C₆H₅, 57), 224 (M⁺- C₆H₄-OCH₃, 42).

IR (ν, cm⁻¹) : 1626 (C=N).

Analyse : calculé pour C₂₁H₁₆N₂OS C: 73.24; H: 4.68; N: 8.14; O: 4.65; S: 9.29
trouvé C: 73.57; H: 4.91; N: 8.19; O: 4.84; S: 9.45

3-Phényl-2-pipéronyl pyrido[3,2-f][1,4]thiazépine 12c



Point de fusion : 150-151°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 5.92 (s, 2H, CH₂), 6.83 (d, 7.7, 1H, H_{arom.}), 7.20-7.30 (m, 3H, 2H_{arom.} + 1H_{py.}), 7.50-7.53 (m+d, 7.7, 3H, H_{arom.}), 7.92-7.95 (m, 3H, 2H_{arom.} + 1H_{py.}), 8.54 (dd, 1.5, 4.4, 1H, H_{py.}), 8.56 (s, 1H, CH=N).

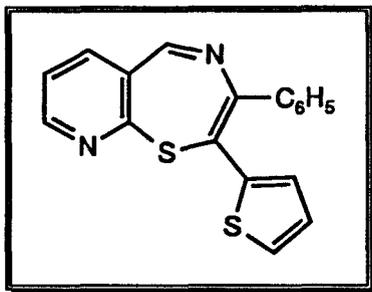
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.0 (C-5a), 129.2, 129.3, 135.8 (C-3), 137.8 (C-2), 147.5, 147.9, 159.0 (C-9a); CH : 108.6, 109.6, 119.7 (C-7), 123.5, 128.7, 128.9, 129.0, 131.9 (C-6), 146.8 (C-8), 164.3 (C-5); CH₂ : 101.3 (OCH₂O).

Spectre de masse m/z : 358 (M⁺, 100), 281 (M⁺ - C₆H₅, 67), 150 (M⁺ - C₆H₅ - C₆H₃(OCH₂O), 29).

IR (ν, cm⁻¹) : 1625 (C=N).

Analyse : calculé pour C₂₁H₁₄N₂O₂S C: 70.38; H: 3.94; N: 7.82; O: 8.93; S: 8.93
trouvé C: 70.18; H: 4.25; N: 7.95; O: 8.65; S: 8.76

3-Phényl-2-thiényl pyrido[3,2-f][1,4]thiazépine 12f



Point de fusion : 144-145°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 7.08 (m, 1H, $\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.28 (dd, 4.5, 8.1, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.48 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.55 (m, 3H, $1\text{H}_{\text{arom.}} + 2\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.95 (dd, 1.5, 8.1, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.05 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.52 (dd, 1.5, 4.6, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.77 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

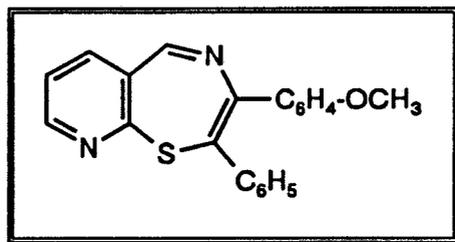
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 127.8 (C-5a), 129.62, 134.9, 136.0 (C-3), 136.6 (C-2), 159.1 (C-9a); CH : 119.9 (C-7), 126.5, 127.0, 128.7, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 129.2, 132.0 (C-6), 146.8 (C-8), 162.8 (C-5).

Spectre de masse m/z : 320 (M^+ , 94), 243 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 37), 160 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$, 20).

IR (ν , cm^{-1}) : 1612 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$	C: 67.50; H: 3.78; N: 8.75; S: 19.98
trouvé	C: 67.69; H: 3.67; N: 8.99; S: 20.32

3-*p*-Méthoxyphényl-2-phényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 13a



Point de fusion : 95-96°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J*Hz) : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, 6.9, 2H, H_{arom.}), 7.28 (dd, 4.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 7.37 (m, 3H, H_{arom.}), 7.73 (m, 2H, H_{arom.}), 7.86 (d, 6.9, 2H, H_{arom.}), 7.95 (dd, 1.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 8.49 (s, 1H, CH=N), 8.55 (dd, 1.6, 4.6, 1H, H_{py.}).

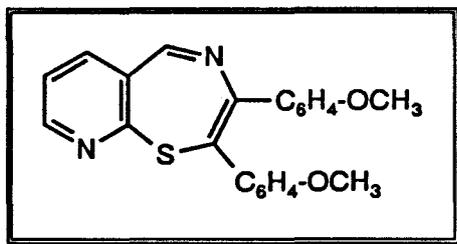
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.8 (C-5a), 129.3, 129.8, 135.8 (C-3), 136.9 (C-2), 157.1, 159.5 (C-9a); CH : 109.3, 119.6 (C-7), 123.6, 128.3, 131.3 (C-6), 129.2, 147.0 (C-8), 163.4 (C-5); CH₃: 56.2 (OCH₃).

Spectre de masse *m/z* : 344 (M⁺, 30), 237 (M⁺ - C₆H₄-OCH₃, 69), 121 (100).

IR (ν, cm⁻¹) : 1630 (C=N).

Analyse : calculé pour C₂₁H₁₆N₂OS C: 73.24; H: 4.68; N: 8.14; O: 4.64; S: 9.28
trouvé C: 73.33; H: 4.42; N: 8.38; O: 4.42; S: 9.51

2,3 Di-*p*-méthoxyphényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 13b



Point de fusion : 147-148°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J*Hz) : 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.91 (d, 8.9, 2H, H_{arom.}), 7.01 (d, 8.8, 2H, H_{arom.}), 7.28 (dd, 4.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 7.68 (d, 8.9, 2H, H_{arom.}), 7.87 (d, 8.8, 2H, H_{arom.}), 7.95 (dd, 1.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 8.52 (dd, 1.6, 4.6, 1H, H_{py.}), 8.53 (s, 1H, CH=N).

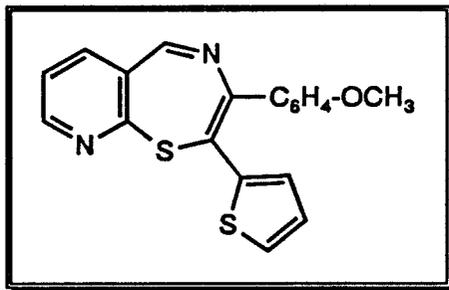
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.5 (C-5a), 129.3, 129.9, 135.7 (C-3), 137.2, (C-2), 157.0, 157.6, 159.2, (C-9a); CH : 108.8, 109.6, 119.8 (C-7), 123.1, 123.6, 131.5 (C-6), 146.5 (C-8), 164.2 (C-5); CH₃ : 55.9, 55.7.

Spectre de masse *m/z* : 374 (M⁺, 10), 267 (M⁺ - C₆H₄-OCH₃, 14), 135 (100).

IR (ν, cm⁻¹) : 1608 (C=N).

Analyse :calculé pour C₂₂H₁₈N₂O₂S C: 70.50; H: 4.85; N: 7.48; O: 7.55;S:8.55
trouvé C: 70.32; H: 4.67; N: 7.78; O: 7.82;S:8.31

3-*p*-Méthoxyphényl-2-thiényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 13f



Point de fusion : 112-113°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J* Hz) : 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.06 (d, 8.6, 2H, H_{arom.}),
7.07 (m, 1H, H_{thioph.}), 7.32 (dd, 4.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 7.39 (m, 2H, H_{thioph.}),
7.94 (dd, 1.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 8.00 (d, 8.6, 2H, H_{arom.}), 8.51 (dd, 1.6, 4.6,
1H, H_{py.}), 8.68 (s, 1H, CH=N).

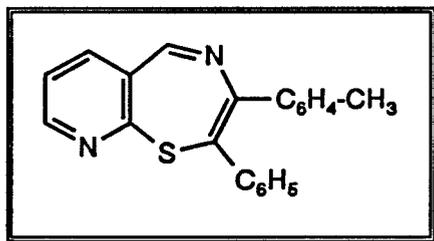
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.2 (C-5a), 129.4, 134.8, 136.9 (C-3), 137.5
(C-2), 157.1, 158.9 (C-9a); CH : 109.9, 119.8 (C-7), 123.9, 126.5,
127.1, 128.7, 131.8 (C-6), 146.7 (C-8), 162.9 (C-5); CH₃ : 55.3

Spectre de masse *m/z* : 350 (M⁺, 10), 263 (24), 121 (100).

IR (ν, cm⁻¹) : 1625 (C=N).

Analyse : calculé pour C₁₉H₁₄N₂OS₂ C: 65.14; H: 4.03; N: 8.00; O: 4.03; S: 18.27
trouvé C: 65.12; H: 4.03; N: 7.99; O: 4.36; S: 18.29

3-*p*-Méthylphényl-2-phényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 14a



Point de fusion : 103-104°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J* Hz) : 2.44 (s, 3H, CH₃), 7.27-7.41 (m+d, 8.1, 6H, 5H_{arom.}+1H_{py.}), 7.74 (m, 2H, H_{arom.}), 7.81 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}), 7.97 (dd, 1.7, 8.1, 1H, H_{py.}), 8.54 (s, 1H, CH=N), 8.56 (dd, 1.7, 4.6, 1H, H_{py.}).

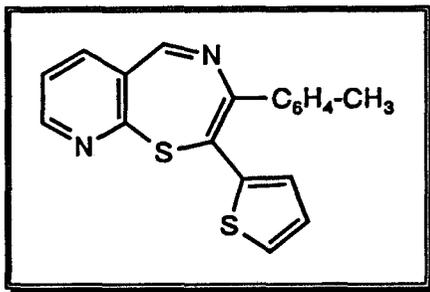
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.2 (C-5a), 128.7, 129.9, 135.8 (C-3), 136.6 (C-2), 137.3, 159.9 (C-9a); CH : 120.0 (C-7), 128.4, 128.6, 128.9, 129.3, 132.3 (C-6), 146.6 (C-8), 165.3 (C-5); CH₃ : 21.4.

Spectre de masse *m/z* : 328 (M⁺, 46), 237 (M⁺ - C₆H₄-CH₃, 100), 210 (M⁺ - C₆H₄-CH₃ - HCN, 7).

IR (ν, cm⁻¹) : 1620 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₂₁ H ₁₆ N ₂ S	C: 76.81; H: 4.91; N: 8.53; S: 9.75
trouvé	C: 76.46; H: 4.92; N: 8.47; S: 9.94

3-*p*-Méthylphényl-2-thiényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 14f



Point de fusion : 104-105°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 2.46 (s, 3H, CH₃), 7.08 (m, 1H, H_{thioph.}), 7.28 (dd, 4.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 7.36 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}), 7.40 (m, 2H, H_{thioph.}), 7.94 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}), 7.95 (dd, 1.6, 8.1, 1H, H_{py.}), 8.52 (dd, 1.6, 4.6, 1H, H_{py.}), 8.73 (s, 1H, CH=N).

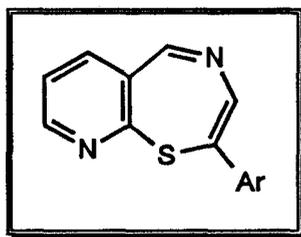
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 127.2 (C-5a), 129.9, 134.8, 135.8 (C-3), 136.7 (C-2), 137.1, 158.9 (C-9a); CH : 119.7 (C-7), 126.1, 127.6, 128.2, 129.3, 132.1 (C-6), 146.3 (C-8), 164.3 (C-5); CH₃ : 21.5.

Spectre de masse *m/z* : 334 (M⁺, 100), 237 (M⁺ - C₆H₄-CH₃, 37), 210 (M⁺ - C₆H₄-CH₃ - HCN, 15).

IR (ν, cm⁻¹) : 1608 (C=N).

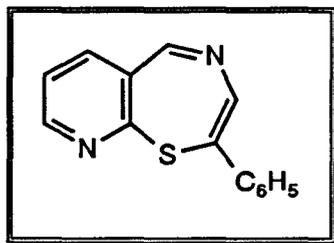
Analyse : calculé pour C ₁₉ H ₁₄ N ₂ S ₂	C: 68.25; H: 4.22; N: 8.38; S: 19.14
trouvé	C: 68.18; H: 4.30; N: 8.54; S: 19.16

B. A partir d'anion 2-azaallyliques non stabilisés



Dans un ballon sont introduits 3.2 de ml *n*-butyllithium (5 mmoles solution 1.6 M). La température est abaissée à -78°C et un mélange formé de 5 mmoles d'imine **8d** et de 5 mmoles du thioester approprié dans 15 ml de THF est introduit sous agitation à l'aide d'une seringue. Après 15 minutes le brut de réaction est amené à température ambiante, puis mis à reflux de THF pendant une heure et demie, versé dans l'eau et dilué avec de l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium puis de nouveau à l'eau. Après séchage (MgSO_4), le solvant est évaporé puis le produit de cyclisation est purifié sur colonne de silice, éluant ether de pétrole-acétate d'éthyle 80:20. Le produit obtenu peut être par la suite recristallisé d'un mélange hexane-toluène.

2-Phényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 15a



Point de fusion : $102-103^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , JHz) : 7.25-7.58 (m, 7H, $5\text{H}_{\text{arom.}} + 1\text{H}_{\text{py.}} + 1\text{H}_{\text{thiazep.}}$),
7.98 (dd, 1.8, 8.1, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.52 (dd, 1.8, 4.9, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.64 (s,
1H, CH=N)

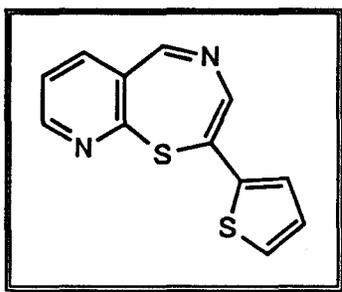
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 127.3 (C-5a), 129.1, 136.9 (C-2), 159.5
(C-9a); CH : 119.9 (C-7), 128.5, 128.7, 129.0, 131.8 (C-6), 143.2,
C-3), 146.9 (C-8), 164.5 (C-5).

Spectre de masse m/z : 238 (M^+ , 19), 161 (M^+ , 65), 77 (100)

IR (ν , cm^{-1}) : 1612 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ C : 70.58; H : 4.23; N : 11.76; S : 13.43
trouvé C : 70.76; H : 4.39; N : 11.39; S : 13.62

2-Thiényl pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 15f



Point de fusion : 115-116°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 7.16-7.62 (m, 5H, $3\text{H}_{\text{thioph.}}$ + $1\text{H}_{\text{py.}}$ + $1\text{H}_{\text{thiazep.}}$),
7.76 (dd, 1.7, 7.7, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.49 (dd, 1.7, 4.8, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.61 (s,
1H, CH=N)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 128.2 (C-5a), 134.8, 136.3 (C-2), 159.8
(C-9a); CH : 119.0 (C-7), 126.4, 127.0, 128.7, 132.1 (C-6), 142.3
(C-3), 146.9 (C-8), 166.3 (C-5).

Spectre de masse m/z : 212 (M^+ , 45), 161 (M^+ , 63), 77 (100)

IR (ν , cm^{-1}) : 1619 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$ C : 59.02; H : 3.30; N : 11.47; S : 26.21
trouvé C : 58.79; H : 3.45; N : 11.62; S : 26.51

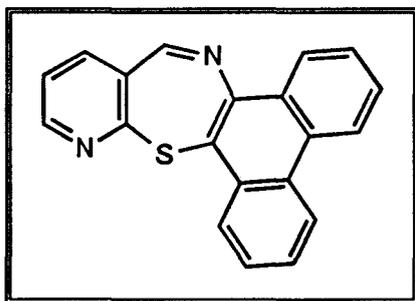
IV. CYCLISATION PHOTOCHEMIQUE DE DIARYL PYRIDO[3,2-*f*][1,4]THIAZEPINES

La pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine (150 mg) est dissoute dans 200 ml d'hexane. La solution est irradiée pendant 90 minutes, sans dégazage, dans un réacteur Rayonet RPR-208 muni de huit lampes à 350 nm. L'essentiel du produit de photocyclisation précipite. Il est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

L'évaporation de l'hexane permet de récupérer une faible quantité de produit de photocyclisation ainsi que le produit de départ non-cyclisé.

Les rendements en produit de photocyclisation sont rappelés sur le schéma 30 de la page 44.

Phénantro[9,10-*b*]pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 17a



Point de fusion : 275-277°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 7.49 (dd, 4.7, 8.1, 1H, H_{py}), 7.57 (m, 2H, 1H_{arom.}+1H_{py}), 7.64 (ddd, 1H, H_{arom.}), 7.79 (2d superposés, 8.1 et 8.3 2H, H_{arom.}), 7.85 (ddd, 1H, H_{arom.}), 8.18 (d, 8.1, 1H, H_{arom.}), 8.23 (d, 8.3, 1H, H_{arom.}), 8.73 (dd, 1.7, 4.7, 1H, H_{py}), 8.79 (dd, 1.7, 8.1, 1H, CH=N).

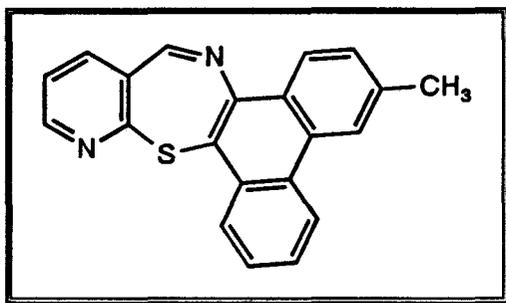
Spectre de masse *m/z* : 312 (M⁺, 76), 311(100), 156 (50), 142 (11).

IR (ν, cm⁻¹) : 1631 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{20}H_{12}N_2S$
trouvé

C: 76.91; H: 3.87; N: 8.97; S: 10.25
C: 76.70; H: 3.86; N: 8.71; S: 10.00

3-Méthylphénantro[9,10-*b*]pyrido[3,2-*f*][1,4]thiazépine 18a



Point de fusion : 230-232°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, TMS, δ , J Hz) : 2.49 (s, 3H, CH_3), 7.40 (d, 7.8, 2H, $H_{arom.}$),
7.49 (dd, 4.7, 7.8, 1H, $H_{py.}$), 7.63 (ddd, 1.2, 1.2, 8.3, 1H, $H_{arom.}$),
7.69 (d + dd, 8.1, 2H, $1H_{arom.} + 1H_{py.}$), 7.84 (ddd, 1.2, 1.2, 8.1, 1H,
 $H_{arom.}$), 8.18 (d, 7.8, 1H, $H_{arom.}$), 8.25 (d, 8.3, 1H, $H_{arom.}$), 8.72 (dd,
1.7, 4.7, 1H, $H_{py.}$), 8.80 (dd, 1.7, 7.8, 1H, C=NH).

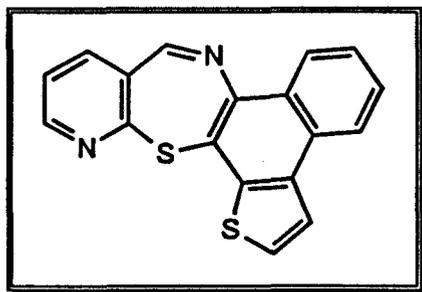
Spectre de masse m/z : 326 (M^+ , 100), 311 ($M^+ - CH_3$, 43), 162 (45), 156 (27).

IR (ν , cm^{-1}) : 1637 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{21}H_{14}N_2S$
trouvé

C: 75.48; H: 4.67; N: 9.27; S: 10.58
C: 75.57; H: 4.60; N: 9.65; S: 10.09

19f: Produit de photocyclisation de 13f



Point de fusion : 240-242°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , JHz) : 3.92 (s, 3H, OCH_3), 7.12 (d, 6.8, 2H, H_{arom}), 7.49 (dd, 4.7, 7.9, 1H, H_{py}), 7.57 (d, 5.5, 1H, H_{thioph}), 7.77 (d, 5.5, 1H, H_{thioph}), 7.91 (d + dd, 6.8, 2H, $1\text{H}_{\text{arom}} + 1\text{H}_{\text{py}}$), 8.71 (dd, 1.7, 4.7, 1H, H_{py}), 8.79 (dd, 1.7, 7.9, 1H, C=NH).

Spectre de masse m/z : 348 (M^+ , 100), 333 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 7), 317 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 5).

IR (ν , cm^{-1}) : 1635 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ C: 65.52; H: 3.47; N: 8.04; O:4.59; S:18.37
trouvé C: 65.49; H: 3.59; N: 8.02; O:4.45; S:18.47

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. a) T. GÜNGÖR, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 215, 139
b) F. Marsais, B. Laperdrix, T. GÜNGÖR, M. Mallet, G. Quéguiner, *J. Chem. Research (S)*, **1982**, 278
c) F. Trécourt, F. Marsais, T. GÜNGÖR, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2409
d) A. Turck, L. Mojovic, G. Quéguiner, *Synthesis*, **1988**, 881
2. M. Mallet, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 406, 49
3. R.W. Layer, *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 489 et références citées
4. D. Seyferth, S.B. Andrews, *J. Organomet. Chem.*, **1971**, 30, 151
5. W.H. Pearson, D.P. Szura, M.J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1329
6. P. Reynaud, R.C. Moreau, J.P. Semana, *Bull. Soc. Chim. France*, **1965**, 3623

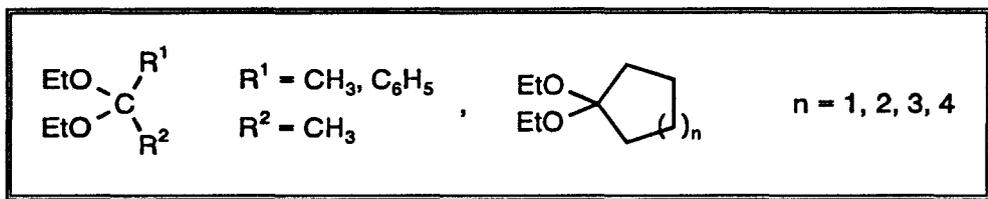
PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE II

SYNTHESE DE PYRIDO[1,5]THIAZEPINES ET 1,5- NAPHTYRIDINES

I. SYNTHESE DES IMINES

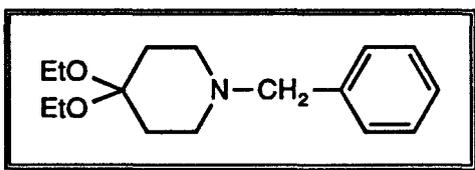
A. Préparation des cétales

La première étape de la synthèse des imines est la formation des cétales correspondant aux cétones employées. Ceux-ci ont été préparés selon une procédure classique¹ et sont distillés sous vide juste avant l'emploi.



0.2 mole de la cétone concernée et 0.2 mole de triéthyl orthoformiate sont mélangés avec 0.2 mole d'éthanol absolu. 0.1 ml d'acide chlorhydrique est alors ajouté et le mélange agité à reflux durant 3 heures. La solution est laissée reposer pendant la nuit puis neutralisée à l'aide de pipéridine. Le cétal est obtenu finalement par distillation sur colonne Vigreux.

En ce qui concerne le cétal de la *N*-benzylpipéridone:



celui-ci est obtenu sous forme de chlorhydrate selon une méthodologie similaire. Dans un réacteur tricol muni d'une bonne agitation sont introduits 300 ml d'éthanol absolu et 189 g de *N*-benzylpipéridone. Sans refroidir et en maintenant une agitation énergique, un courant d'acide chlorhydrique gazeux est passé dans le mélange de façon à en fixer 45 g environ. Le

chlorhydrate de *N*-benzylpipéridone précipite en fin d'opération. Le mélange est chauffé à reflux et le précipité se solubilise lentement; à ce moment sont ajoutés assez rapidement 170 g de triéthyl orthoformiate.

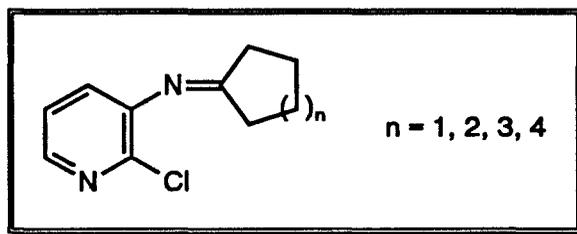
Au cours de l'addition une précipitation abondante peut se produire, il faut dans ce cas rajouter de l'alcool. Le reflux est maintenu pendant 4 à 5 heures puis le milieu réactionnel est refroidi à 10°C, filtré et lavé à l'éthanol puis à l'éther et finalement séché sous vide, sur P₂O₅.

Les cétales obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant:

Cétal	Rdt (%)
acétone diéthyl cétal	63
acétophenone diéthyl cétal	75
cyclopentanone diéthyl cétal	78
cyclohexanone diéthyl cétal	89
cycloheptanone diéthyl cétal	91
cyclooctanone diéthyl cétal	87
<i>N</i> -benzylpipéridone diéthyl cétal (sous forme de chlorhydrate)	85

Tous les cétales synthétisés présentent dans leurs spectre RMN un triplet à 1.15 ppm et un quadruplet à 3.35 ppm, avec une constante de couplage de 7.7 Hz environ.

B. Préparation des imines



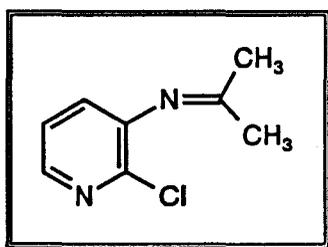
Le mode opératoire correspond à une adaptation de la méthode décrite par Hoch².

Un mélange de diéthyl cétal (2.5 mmoles) et de 3-amino-2-chloropyridine (1.54 g, 1.2 mmoles) est placé dans un ballon de 25 ml muni d'une colonne Vigreux connectée à un réfrigérant descendant. Le mélange réactionnel est chauffé progressivement jusqu'à 120°C, sous agitation et sous courant d'argon. La masse réactionnelle est gardée à cette température pendant 2 heures, laps de temps au cours duquel l'éthanol formé est éliminé par distillation. L'excès de cétal et les traces d'éthanol sont éliminés ensuite par distillation sous vide et les cétimines finalement purifiées par distillation sous vide poussé (0.05 bar).

La pureté des cétimines obtenues a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (gel de silice Kieselgel 60 F₂₅₄, éluant ether de pétrole-acétate d'éthyle 60:40), spectrométrie de masse et RMN.

Les rendements apparaissent dans le tableau 1, page 57.

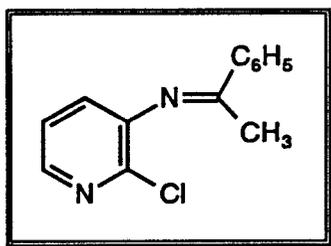
2-Chloro-*N*-isopropylidène-3-pyridinimine 28a



RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ , J Hz) : 1.72 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 6.99 (dd, 1.8, 7.7, 1H, H_{py}), 7.11 (dd, 4.7, 7.7, 1H, H_{py}), 8.02 (dd, 1.8, 4.7, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 170 (M⁺, 15), 168 (M⁺, 46), 153 (M⁺ - CH₃, 100), 112 (M⁺ - C(CH₃)₂, 36).

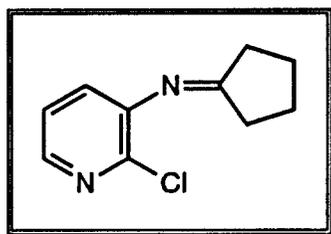
2-Chloro-N-(1-phényl)éthylidène-3-pyridinimine 28b



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 2.21 (s, 3H, CH_3), 7.14 (dd, 1.7, 7.6, 1H, H_{py}), 7.23 (dd, 4.6, 7.6, 1H, H_{py}), 7.46 (m, 5H, H_{arom}), 8.13 (dd, 1.7, 4.6, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 232 (M^+ , 12), 230 (M^+ , 39), 215 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 153 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 15), 112 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$, 29).

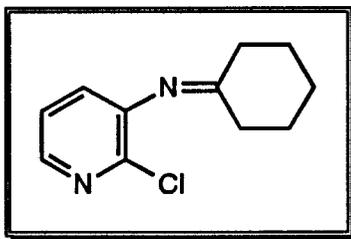
2-Chloro-N-cyclopentylidène-3-pyridinimine 28c



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 1.71 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 6.92-7.19 (m, 2H, H_{py}), 7.98 (dd, 4.2, 2.3, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 196 (M^+ , 11), 194 (M^+ , 37), 167 (33), 165 (100).

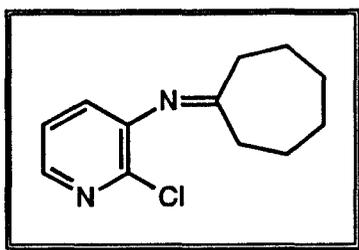
2-Chloro-N-cyclohexylidène-3-pyridinimine 28d



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , $J\text{Hz}$) : 1.7 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 2H, H_{py}), 8.1 (dd, 4.2, 2.5, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 210 (M^+ , 39), 208 (M^+ , 100), 173 (31).

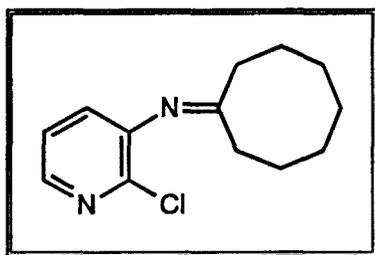
2-Chloro-*N*-cycloheptylidène-3-pyridinimine 28e



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.5 (m, 8H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 6.8-7.1 (m, 2H, H_{py}), 7.9 (dd, 4.2, 2.2, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 224 (M^+ , 34), 222 (M^+ , 100), 187 (25).

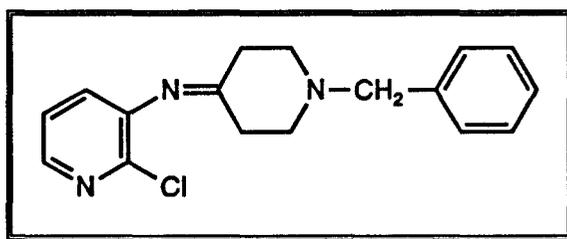
2-Chloro-*N*-cyclooctylidène-3-pyridinimine 28f



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.5 (m, 10H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 2H, H_{py}), 8.1 (dd, 4.2; 2.3, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 238 (M^+ , 37), 236 (M^+ , 100), 201 (22).

2-Chloro-*N*-(*N'*-benzylpipéridylidène)-3-pyridinimine 28g



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 2.4 (m, 8H), 3.6 (s, 2H, CH_2), 7.2 (m, 7H, $5\text{H}_{\text{arom.}} + 2\text{H}_{\text{py}}$), 8.1 (dd, 4.3, 2.3, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 301 (M^+ , 4), 299 (M^+ , 12), 145 (14), 91 (100).

II. ETUDE DE LA REACTIVITE THIOESTER-ANIONS 1-AZAALLYLIQUES DERIVANT DE LA 2-CHLORO-3-AMINOPYRIDINE

A. OBTENTION DES PYRIDO[2,3-b][1,4]THIAZEPINES

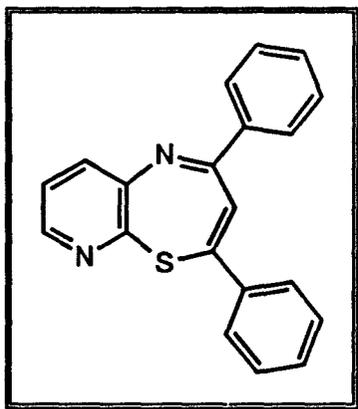
Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome sont introduits 202 mg (2 mmoles) de diisopropylamine fraîchement distillée dans 5 ml de THF anhydre. La température est abaissée à -78°C et 1.25 ml de *n*-butyllithium (0.002 mole solution 1.6 M) sont coulés goutte à goutte, sous courant d'azote et sous agitation. La température est remontée à 0°C et l'agitation maintenue à cette température pendant une heure.

La température est de nouveau abaissée à -78°C et 2 mmoles d'imine dans 5 ml de THF sont additionnées (la formation de l'anion se caractérise par l'apparition d'une couleur rouge-orangée). Après 10 minutes d'agitation à cette température 2 mmoles de thioester sont ajoutées goutte à goutte.

La température est remontée à l'ambiante puis le brut réactionnel est mis à reflux pendant 2 à 3 heures durant lesquelles l'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction achevée, le mélange est hydrolysé avec 30 ml d'eau puis extrait plusieurs fois à l'ether. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant évaporé. Le produit de cyclisation est purifié sur colonne de silice, éluant acétate d'éthyle- ether de pétrole 30:70.

Les rendements sont indiqués dans le tableau 2, page 59.

2-4-Diphényl pyrido[2,3-*b*][1,4]thiazépine 29a



Point de fusion : 142-143°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 7.04 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazép.}}$), 7.31 (dd, 4.8, 7.9, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.50 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.71 (dd, 1.8, 7.9, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.79 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.42 (dd, 1.8, 4.8, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$).

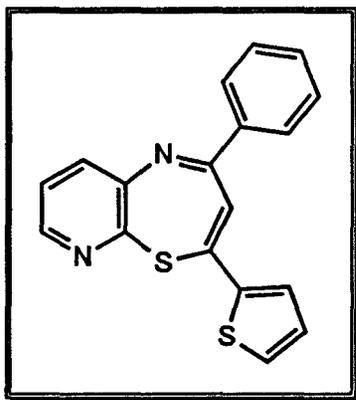
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 137.7, 138.1, 140.8 (C-2), 144.9 (C-4), 147.1 (C-5a), 164.6 (C-9a); CH : 120.9 (C-3), 122.8 (C-7), 128.3, 128.7, 129.1, 133.7 (C-6), 147.6 (C-8).

Spectre de masse m/z : 314 (M^+ , 59), 281 ($\text{M}^+ - \text{SH}$, 100).

IR (ν cm^{-1}) : 1638 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$	C : 76.42; H : 4.49; N : 8.91; S : 10.18
trouvé	C : 76.65; H : 4.78; N : 8.75; S : 10.33

4-Phényl-2-thiényl pyrido[2,3-*b*][1,4]thiazépine 29f



Point de fusion : 136-137°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 7.02 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazépine}}$), 7.06 (dd, 3.7, 5.0, 1H, H_{thioph}), 7.33 (m, 2H, $1\text{H}_{\text{py.}} + 1\text{H}_{\text{thioph}}$), 7.50 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.68 (dd, 1.7, 7.9, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.78 (dd, 1.0, 3.7, 1H, H_{thioph}), 8.00 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.38 (dd, 1.7, 4.6, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$).

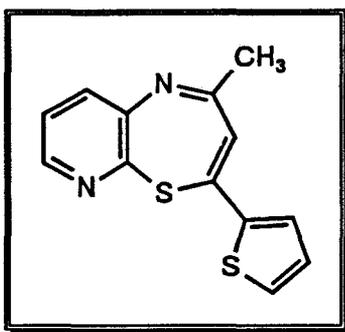
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 138.6, 141.3, 142.7 (C-2), 145.6 (C-4), 146.2 (C-5a), 166.6 (C-9a); CH : 121.3 (C-3), 124.1 (C-7), 128.1, 128.3, 129.5, 131.3, 134.1 (C-6), 147.5 (C-8).

Spectre de masse m/z : 320 (M^+ , 66), 287 ($\text{M}^+ - \text{SH}$, 100).

IR (ν cm^{-1}) : 1648 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ C : 67.50; H : 3.78; N : 8.75; S : 19.98
trouvé C : 67.71; H : 3.81; N : 8.79; S : 20.07

4-Méthyl-2-thiényl pyrido[2,3-*b*][1,4]thiazépine 30



Point de fusion : 92-93°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 2.12 (s, 3H, CH_3), 7.03 (s, 1H, $\text{H}_{\text{thiazép.}}$), 7.08 (dd, 3.8, 5.0, 1H, $\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.32 (dd, 4.7, 7.8, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 7.51 (dd, 1.1, 5.0, 1H, $\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.62 (dd, 1.1, 3.8, 1H, $\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.79 (dd, 1.7, 7.8, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$), 8.36 (dd, 1.7, 4.7, 1H, $\text{H}_{\text{py.}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 134.8, 138.6 (C-2), 147.9 (C-5a), 158.6 (C-4), 159.3 (C-9a); CH : 110.1 (C-3), 122.3 (C-7), 123.3, 125.6, 128.2, 135.9 (C-6), 147.7 (C-8); CH_3 : 35.6.

Spectre de masse m/z : 258 (M^+ , 48), 225 (M^+ - SH, 79), 108 (100).

IR (ν cm^{-1}) : 1645 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$ C : 60.46; H : 3.90; N : 10.85; S : 24.78
trouvé C : 60.73; H : 3.92; N : 10.61; S : 25.01

B. SYNTHÈSE DES POLYHYDRO-6-ARYL(HETEROARYL) CYCLOALKA[b]-1,5-NAPHTYRIDINES

Dans un ballon de 50 ml équipé d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant sont introduits 1.11 g (11 mmoles) de diisopropylamine fraîchement distillée dans 5 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre. La température est abaissée à -78°C et une solution de *n*-butyllithium (4.5 ml, 11 mmoles, solution 2.5 M) est additionnée lentement, sous agitation et sous atmosphère inerte. Le mélange est ensuite maintenu à 0°C pendant une heure. Une

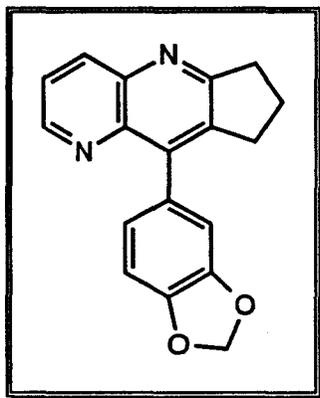
solution de l'imine appropriée (11 mmoles) dans 5 ml de THF anhydre est ensuite ajoutée goutte à goutte à -78°C .

Après apparition de la couleur jaune-orange, caractéristique des anions 1-azaallyliques, le mélange est maintenu à -78°C durant 30 minutes puis une solution de d'*O*-éthyl thiocarboxylate (10 mmoles) dans 7 ml THF est additionnée sous agitation. La masse réactionnelle est maintenue à cette température pendant 30 minutes puis mise à reflux durant plusieurs heures (2 à 3 heures) jusqu'à épuisement des produits de départ (contrôle par chromatographie sur couche mince sur gel de silice, Kieselgel 60 F₂₅₄, éluant éther de pétrole-acétate d'éthyle 50:50).

Une fois la réaction achevée, le mélange est hydrolysé avec 20 ml d'eau puis extrait plusieurs fois à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé. Le brut de réaction est trituré avec de l'éther anhydre à basse température, filtré et finalement purifié par recristallisation de l'éthanol.

Les rendements apparaissent dans le tableau 3, page 69.

**6-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-8,9-dihydro-7*H*-
cyclopenta[*b*][1,5]naphtyridine 31c**



Point de fusion : 152-153°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 2.21 (dt, 7.6, 7.5, 2H, CH₂), 3.05 (t, 7.5, 2H, CH₂), 3.23 (t, 7.6, 2H, CH₂), 6.04 (s, 2H, OCH₂O), 6.90-7.00 (m, 3H, H_{arom.}), 7.54 (dd, 4.2, 8.4, 1H, H_{napht.}), 8.32 (dd, 1.7, 8.4, 1H, H_{napht.}), 8.88 (dd, 1.7, 4.2, 1H, H_{napht.}).

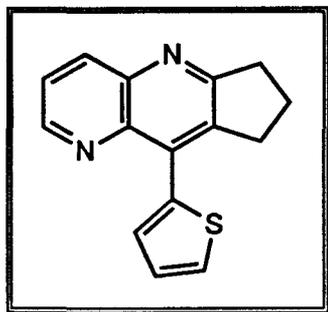
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 129.1, 137.5 (C-6a), 142.0 (C-6), 143.0, 143.2, 147.5 (C-1a), 147.6 (C-5a), 168.6 (C-9a); CH : 108.2, 110.9, 123.1, 123.8 (C-3), 136.7 (C-2), 149.5 (C-4); CH_2 : 24.0 (C-8), 31.1 (C-7), 35.2 (C-9), 101.2.

Spectre de masse m/z : 290 (M^+ , 26), 289 (35), 86 (100).

IR (ν cm $^{-1}$) : 1643 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ C: 74.47; H: 4.86; N: 9.65; O: 11.02
trouvé C: 74.46; H: 4.74; N: 9.35; O: 11.14

6-(2-Thiényl)-8,9-dihydro-7H-cyclopenta[*b*][1,5]naphtyridine 31f



Point de fusion : 83-84°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 2.10-2.50 (m, 2H, CH_2), 3.10-3.50 (m, 4H, CH_2), 7.15-7.70 (m, 4H, $3\text{H}_{\text{thioph.}} + 1\text{H}_{\text{napht.}}$), 8.34 (dd, 1.7, 8.4, 1H, $\text{H}_{\text{napht.}}$), 8.96 (dd, 1.7, 4.4, 1H, $\text{H}_{\text{napht.}}$).

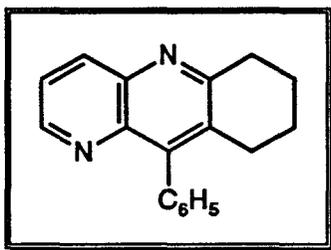
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 134.9, 137.9 (C-6a), 140.7 (C-6), 147.9 (C-1a), 148.2 (C-5a), 167.9 (C-9a); CH : 124.1 (C-3), 126.5, 127.0, 128.7, 136.2 (C-2), 149.3 (C-4); CH_2 : 25.0 (C-8), 32.1 (C-7), 36.2 (C-9).

Spectre de masse m/z : 252 (M^+ , 79), 251 (74), 101 (100).

IR (ν cm $^{-1}$) : 1634 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ C: 71.41; H: 4.80; N: 11.11; S: 12.69
trouvé C: 71.32; H: 4.84; N: 11.48; S: 12.53

6-Phényl-7,8,9,10-tétrahydrocyclohexa[b][1,5]naphtyridine 32a



Point de fusion : 137-138°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , JHz) : 1.75-2.00 (m, 4H, CH_2), 2.72 (t, 6.5, 2H, CH_2), 3.24 (t, 6.6, 2H, CH_2), 7.10-7.50 (m, 6H, $5\text{H}_{\text{arom.}} + 1\text{H}_{\text{naph.}}$), 8.35 (dd, 1.7, 8.5, 1H, $\text{H}_{\text{naph.}}$), 8.88 (dd, 1.7, 4.1, 1H, $\text{H}_{\text{naph.}}$).

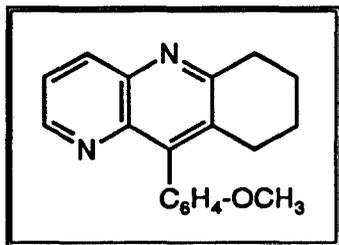
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 129.8, 139.1 (C-6), 142.6 (C-1a), 142.7 (C-5a), 144.3 (C-6a), 162.8 (C-10a); CH : 123.6 (C-3), 128.2, 128.8 (2C), 129.3 (2C), 136.9 (C-2), 150.3 (C-4); CH_2 : 23.43 (C-8 ou C-9), 23.65 (C-9 ou C-8), 29.46 (C-7), 36.11 (C-10).

Spectre de masse m/z : 260 (M^+ , 89), 259 (100).

IR (ν cm^{-1}) : 1655 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$	C: 83.04; H: 6.20; N: 10.78
trouvé	C: 83.27; H: 6.18; N: 10.68

**6-(*p*-Méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro
cyclohexa[*b*][1,5]naphtyridine 32b**



Point de fusion : 168-169°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J*Hz) : 1.75-2.00 (m, 4H, CH₂), 2.73 (t, 6.0, 2H, CH₂), 3.21 (t, 6.5, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.17 (dd, 8.8, 11.5, 4H, H_{arom.}), 7.50 (dd, 4.2, 8.6, 1H, H_{naph.}), 8.31 (dd, 1.7, 8.6, 1H, H_{naph.}), 8.86 (dd, 1.7, 4.2, 1H, H_{naph.}).

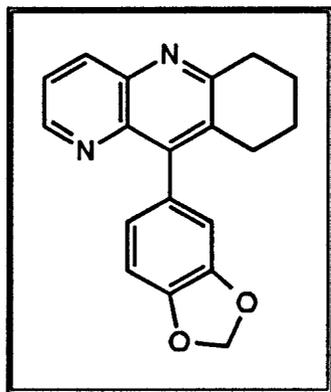
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.3, 137.2 (C-6), 141.4 (C-1a), 141.6 (C-5a), 143.9 (C-6a), 149.8, 163.2 (C-10a); CH : 108.2, 110.8, 123.1, 124.0 (C-3), 135.7 (C-2), 149.5 (C-4); CH₂ : 23.3 (C-9 ou C-8), 23.6 (C-8 ou C-9), 29.6 (C-7), 37.1 (C-10); CH₃ : 55.4.

Spectre de masse *m/z* : 290 (M⁺, 88), 289 (100), 288 (33).

IR (ν cm⁻¹) : 1638 (C=N).

Analyse : calculé pour C₁₉H₁₈N₂O C: 78.59; H: 6.25; N: 9.65; O: 5.51
trouvé C: 78.35; H: 6.48; N: 9.65; O: 5.86

**6-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-
cyclohexa[b][1,5]naphtyridine 32c**



Point de fusion : 190-191°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 1.70-2.00 (m, 4H, CH₂), 2.75 (t, 6.5, 2H, CH₂), 3.20 (t, 6.4, 2H, CH₂), 6.05 (s, 2H, OCH₂O), 6.80-6.92 (m, 3H, H_{arom.}), 7.51 (dd, 4.2, 8.4, 1H, H_{napht.}), 8.31 (dd, 1.7, 8.4, 1H, H_{napht.}), 8.88 (dd, 1.7, 4.2, 1H, H_{napht.}).

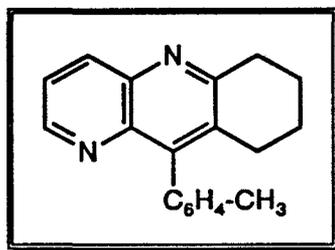
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 132.5, 137.8 (C-6), 143.0 (C-10), 143.1 (C-5a), 145.2 (C-6a), 147.1, 147.6, 166.3 (C-10a); CH : 108.3, 109.6, 123.0, 123.8 (C-3), 133.0 (C-2), 148.2 (C-4); CH₂ : 23.0 (C-8 ou C-9), 23.4 (C-9 ou C-8), 29.8 (C-7), 39.3 (C-10), 101.9.

Spectre de masse m/z : 304 (M⁺, 76), 303 (100).

IR (ν cm⁻¹) : 1639 (C=N).

Analyse : calculé pour C₁₉H₁₆N₂O₂ C: 74.98; H: 5.30; N: 9.21; O: 10.51
trouvé C: 75.21; H: 5.40; N: 9.17; O: 10.70

**6-(*p*-Méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro
cyclohexa[*b*][1,5]naphtyridine 32d**



Point de fusion : 144-145°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 1.75-2.00 (m, 4H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.73 (t, 6.0, 2H, CH₂), 3.24 (t, 6.5, 2H, CH₂), 7.30 (dd, 8.2, 11.0, 4H, H_{arom.}), 7.51 (dd, 4.2, 8.5, 1H, H_{naph.}), 8.33 (dd, 1.8, 8.5, 1H, H_{naph.}), 8.86 (dd, 1.8, 4.2, 1H, H_{naph.}).

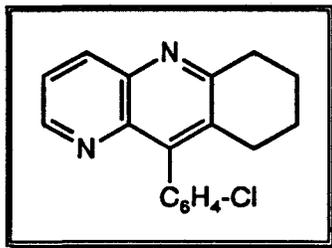
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.9, 132.8, 135.6 (C-6), 142.2 (C-1a), 142.7 (C-5a), 143.9 (C-9), 165.8 (C-10a); CH : 124.1 (C-3), 128.5, 128.7, 129.1, 129.3, 131.3 (C-2), 146.2 C-4); CH₂ : 23.5 (C-8 ou C-9), 24.0 (C-9 ou C-8), 28.6 (C-7), 37.8 (C-10); CH₃ : 21.8.

Spectre de masse *m/z* : 274 (M⁺, 92), 273 (100).

IR (ν cm⁻¹) : 1649 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₁₉ H ₁₈ N ₂	C: 83.17; H: 6.61; N: 10.21
trouvé	C: 82.83; H: 6.52; N:10.00

6-(*p*-Chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro
cyclohexa[*b*][1,5]naphtyridine 32e



Point de fusion : 173-174°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 1.75-2.00 (m, 4H, CH₂), 2.70 (t, 6.0, 2H, CH₂),
3.23 (t, 6.5, 2H, CH₂), 7.15-7.65 (m, 5H, 4H_{arom.}+1H_{naph.}), 8.33 (dd,
1.7, 8.8, 1H, H_{naph.}), 8.85 (dd, 1.7, 4.1, 1H, H_{naph.}).

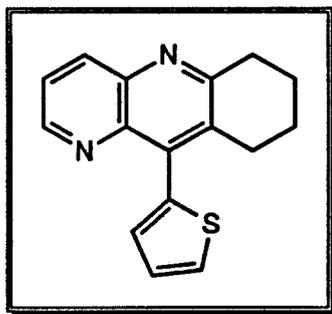
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 132.3, 133.8, 134.6 (C-6), 141.6 (C-1a), 141.7
(C-5a), 146.0 (C-6a), 160.3 (C-10a); CH : 123.4 (C-3), 128.6 (2C),
130.8 (2C), 136.2 (C-2), 150.1 (C-4); CH₂ : 22.6 (C-8 et C-9), 28.4 (C-
7), 34.2 (C-10).

Spectre de masse *m/z* : 296 (M⁺, 27), 295 (47), 294 (M⁺, 86), 293 (100), 292 (31).

IR (ν cm⁻¹) : 1646 (C=N).

Analyse : calculé pour C₁₈H₁₅ClN₂ C: 73.34; H: 5.13; N: 9.50; Cl: 12.03
trouvé C: 73.12; H: 5.36; N: 9.64; Cl: 11.96

6-(2-Thiényl)-7,8,9,10-tétrahydrocyclohexa[b][1,5]naphtyridine 32f



Point de fusion : 149-150°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) : 1.70-2.00 (m, 4H, CH_2), 2.88 (t, 6.4, 2H, CH_2), 3.19 (t, 6.6, 2H, CH_2), 7.10-7.60 (m, 4H, $3\text{H}_{\text{thioph.}} + 1\text{H}_{\text{napht.}}$), 8.28 (dd, 1.7, 8.5, 1H, $\text{H}_{\text{napht.}}$), 8.88 (dd, 1.7, 4.1, 1H, $\text{H}_{\text{napht.}}$).

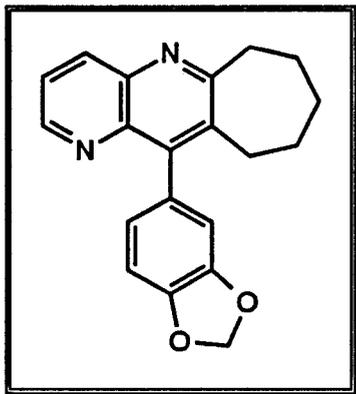
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 134.9, 136.8 (C-6), 142.9 (C-1a), 143.2 (C-5a), 145.9 (C-6a), 163.5 (C-10a); CH : 123.4 (C-3), 126.6, 127.0, 128.7, 132.8 (C-2), 147.9 (C-4); CH_2 : 23.8 (C-8 et C-9), 29.9 (C-7), 35.8 (C-10).

Spectre de masse m/z : 266 (M^+ , 100), 265 (94), 251 (23).

IR (ν cm^{-1}) : 1644 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$	C: 72.16; H: 5.30; N: 10.52; S: 12.02
trouvé	C: 72.25; H: 5.06; N: 10.62; S: 11.92

6-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-8,9,10,11-tétrahydro-7H-cyclohepta[b][1,5]naphtyridine 33c



Point de fusion : 194-195°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 1.60-2.00 (m, 6H, CH₂), 2.81 (m, 2H, CH₂), 3.28 (m, 2H, CH₂), 6.04 (dd, 1.4, 8.4, 2H, OCH₂O), 6.70-6.95 (m, 3H, H_{arom.}), 7.50 (dd, 4.2, 8.4, 1H, H_{naphl.}), 8.28 (dd, 1.7, 8.4, 1H, H_{naphl.}), 8.86 (dd, 1.7, 4.2, 1H, H_{naphl.}).

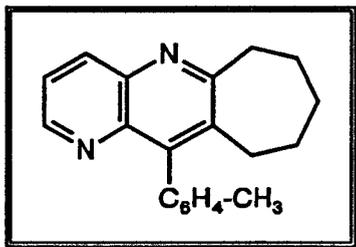
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 131.1, 134.1 (C-6), 141.8 (C-1a), 142.3 (C-5a), 146.2 (C-6a), 147.5 (2C), 167.8 (C-11a); CH : 109.3, 111.9, 121.2, 123.2 (C-3), 136.4 (C-2), 149.8 (C-4); CH₂ : 26.5, 28.6, 30.9, 32.2, 39.8 (C-11), 101.6.

Spectre de masse m/z : 318 (M⁺, 100), 317 (71), 289 (32).

IR (ν cm⁻¹) : 1658 (C=N).

Analyse : calculé pour C₂₀H₁₈N₂O₂ C: 75.45; H: 5.70; N: 8.80; O: 10.05
trouvé C: 75.28; H: 5.54; N: 8.62; O: 10.27

6-(*p*-Méthylphényl)-8,9,10,11-tétrahydro-7H-cyclohepta[b][1,5]naphtyridine 33d



Point de fusion : 140-141°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J* Hz) : 1.60-2.00 (m, 6H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.82 (m, 2H, CH₂), 3.29 (m, 2H, CH₂), 7.27 (dd, 8.2, 11.0, 4H, H_{arom.}), 7.50 (dd, 4.3, 8.4, 1H, H_{naph.}), 8.34 (dd, 1.5, 8.4, 1H, H_{naph.}), 8.87 (dd, 1.5, 4.3, 1H, H_{naph.}).

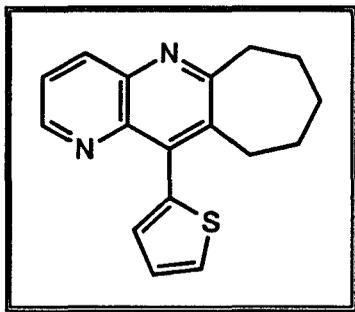
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.8, 132.8, 135.9 (C-6), 141.6 (C-1a), 141.8 (C-5a), 146.5 (C-6a), 165.8 (C-11a); CH : 124.0 (C-3), 128.5, 129.2, 137.0 (C-2), 151.2 (C-4); CH₂ : 25.8, 27.5, 30.0, 33.1, 37.8 (C-10); CH₃ : 20.6.

Spectre de masse *m/z* : 288 (M⁺, 100), 287 (74), 259 (42).

IR (ν cm⁻¹) : 1652 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₂₀ H ₂₀ N ₂	C: 83.29; H: 6.99; N: 9.71
trouvé	C: 83.52; H: 6.92; N: 9.51

6-(2-Thiényl)-8,9,10,11-tétrahydro-7H-cyclohepta[b][1,5]naphtyridine 33f



Point de fusion : 104-105°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 1.60-2.00 (m, 6H, CH₂), 2.93 (m, 2H, CH₂), 3.28 (m, 2H, CH₂), 7.05-7.65 (m, 4H, 3H_{thioph.} +1H_{naph.}), 8.34 (dd, 1.7, 8.2, 1H, H_{naph.}), 8.91 (dd, 1.7, 4.3, 1H, H_{naph.}).

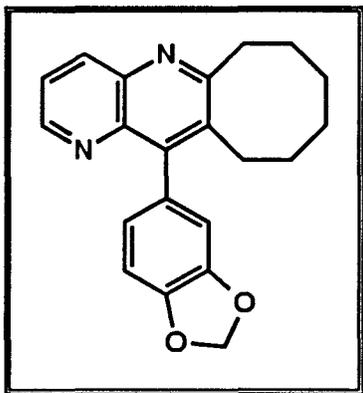
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 134.3, 136.9 (C-6), 141.7 (C-1a), 142.0 (C-5a), 145.8, (C-6a), 166.3 (C-11a); CH : 123.2 (C-3), 126.1, 127.1, 128.5, 135.8 (C-2), 147.3 (C-4); CH₂ : 26.8, 29.5, 30.8, 32.0, 39.3 (C-11).

Spectre de masse m/z : 281 (M⁺, 33), 280 (31), 251 (21), 59 (100).

IR (ν cm⁻¹) : 1649 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₁₇ H ₁₆ N ₂ S	C: 72.84; H: 5.75; N: 9.99; S: 11.42
trouvé	C: 73.06; H: 5.81; N: 9.95; S: 11.17

**6-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-7,8,9,10,11,12-héxahydro-
cycloocta[b][1,5]naphtyridine 34c**



Point de fusion : 188-189°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 1.30-2.00 (m, 8H, CH₂), 2.85 (m, 2H, CH₂),
3.23 (m, 2H, CH₂), 6.04 (dd, 1.4, 9.3, 2H, OCH₂O), 6.70-6.95 (m, 3H,
H_{arom.}), 7.51 (dd, 4.2, 8.4, 1H, H_{napht.}), 8.32 (dd, 1.7, 8.4, 1H, H_{napht.}),
8.86 (dd, 1.7, 4.2, 1H, H_{napht.}).

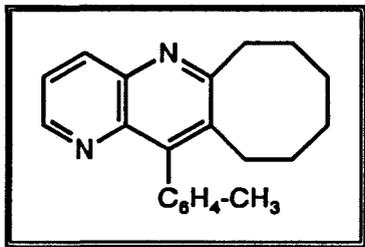
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 130.4, 136.3 (C-6), 141.8 (C-1a), 142.6 (C-
5a), 147.1 (2C), 147.5 (C-6a), 164.6 (C-12a); CH : 108.3, 110.1, 122.6,
123.2 (C-3), 136.4 (C-2), 150.0 (C-4); CH₂ : 25.7, 26.6, 28.4, 31.2,
31.3, 36.4 (C-12), 101.2.

Spectre de masse m/z : 332 (M⁺, 100), 331 (86).

IR (ν cm⁻¹) : 1654 (C=N).

Analyse : calculé pour C₂₁H₂₀N₂O₂ C: 75.88; H: 6.07; N: 8.43; O: 9.63
trouvé C: 75.86; H: 5.78; N: 8.12; O: 9.68

**6-(*p*-Méthylphényl)-7,8,9,10,11,12-héxahydro-
cycloocta[*b*][1,5]naphtyridine 34d**



Point de fusion : 172-173°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J* Hz) : 1.30-2.00 (m, 8H, CH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃),
2.85 (m, 2H, CH₂), 3.29 (m, 2H, CH₂), 7.25 (dd, 8.7, 11.0, 4H,
H_{arom.}), 7.50 (dd, 4.2, 8.4, 1H, H_{naph.}), 8.37 (dd, 1.6, 8.4, 1H,
H_{naph.}), 8.86 (dd, 1.6, 4.2, 1H, H_{naph.}).

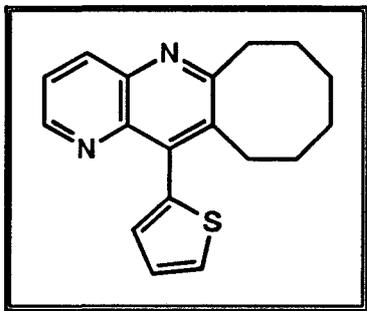
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.7, 132.8, 137.3 (C-6), 142.8 (C-1a), 143.1
(C-5a), 145.9 (C-6a), 162.9 (C-12a); CH : 123.0 (C-3), 127.9, 128.4
(2C), 128.9, 136.6 (C-2), 150.3 (C-4); CH₂ : 26.0, 26.9, 29.8, 31.7,
32.0, 37.1 (C-12); CH₃ : 19.8.

Spectre de masse *m/z* : 302 (M⁺, 73), 301 (46), 121 (100).

IR (ν cm⁻¹) : 1654 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₂₁ H ₂₂ N ₂	C: 83.40; H: 7.33; N: 9.26
trouvé	C: 83.15; H: 7.14; N: 9.13

**6-(2-Thiényl)-7,8,9,10,11,12-héxahydro
cycloocta[b][1,5]naphtyridine 34f**



Point de fusion : 147-148°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, *J* Hz) : 1.30-2.00 (m, 8H, CH₂), 2.97 (m, 2H, CH₂), 3.28 (m, 2H, CH₂), 7.05-7.65 (m, 4H, 3H_{thioph.}+1H_{naph.}), 8.36 (dd, 1.7 8.5, 1H, H_{naph.}), 8.90 (dd, 1.7, 4.4, 1H, H_{naph.}).

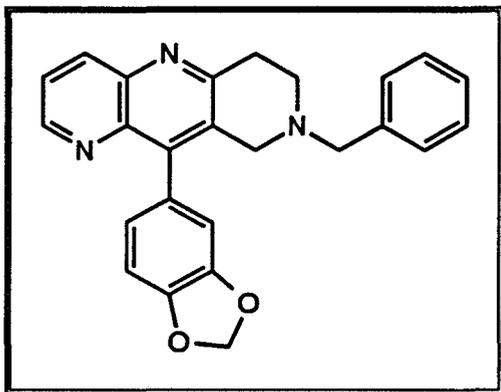
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 134.2, 136.9 (C-6), 141.7 (C-1a), 142.1 (C-5a), 146.2 (C-6a), 165.3 (C-12a); CH : 123.1 (C-2), 127.3, 128.2, 129.8, 137.6 (C-3), 147.3 (C-4); CH₂ : 26.2, 26.5, 29.3, 31.8, 33.5, 38.9 (C-12).

Spectre de masse *m/z* : 294 (M⁺, 90), 293 (100), 251 (52).

IR (ν cm⁻¹) : 1652 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₁₈ H ₁₈ N ₂ S	C: 73.45; H: 6.16; N: 9.52; S: 10.87
trouvé	C: 73.52; H: 6.23; N: 9.41; S: 10.70

6-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-(8-benzyl-8-azacyclohéxa)[b][1,5]naphtyridine 35c



Point de fusion : 177-178°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) : 2.85 (t, 5.4, 2H, ¹⁰CH₂), 3.19 (t, 5.4, 2H, ⁹CH₂), 3.66 (s, 4H, ⁷CH₂ + CH₂_{benzyl}), 6.06 (s, 2H, OCH₂O), 6.80 (m, 2H, H_{arom.}), 6.85 (d, 6.9, 1H, H_{arom.}), 7.31 (m, 3H, H_{arom.}), 7.37 (d+s, 6.9, 2H, H_{arom.}), 7.54 (dd, 4.5, 8.4, 1H, H_{naph.}), 8.32 (dd, 1.8, 8.4, 1H, H_{naph.}), 8.88 (dd, 1.8, 4.5, 1H, H_{naph.}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.7, 129.8, 134.5 (C-6), 141.7 (C-1a), 142.2 (C-5a), 146.0 (C-6a), 147.1 (2C), 156.9; CH : 108.1, 109.7, 121.8, 123.6 (C-3), 128.6, 129.3, 129.9, 136.5 (C-2), 151.6 (C-4); CH₂ : 33.7 (C-9), 48.1, 55.7 (C-10), 62.3 (C-7).

Spectre de masse m/z : 395 (M⁺, 7), 304 (M⁺- C₆H₄-CH₂, 29), 91 (100).

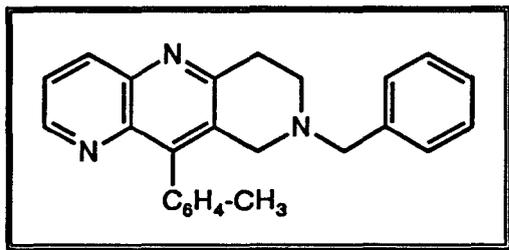
IR (ν cm⁻¹) : 1651 (C=N).

Analyse : masse précise: M_{théorique} : 395.16337 uam

M_{trouvée} : 395.16490 uam

Différence : 0,00153

6-(p-Méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-(8-benzyl-8-azacyclohéxa)[b][1,5]naphtyridine 35d



Point de fusion : 171-172°C.

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, JHz) : 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.91 (t, 6.0, 2H, ¹⁰CH₂), 3.33 (t, 6.0, 2H, ⁹CH₂), 3.7 (s, 4H, ⁷CH₂ +CH₂_{benzyl}), 7.33 (m, 9H, H_{arom.}), 7.54 (dd, 4.1, 8.5, 1H, H_{napht.}), 8.32 (dd, 1.7, 8.5, 1H, H_{napht.}), 8.88 (dd, 1.7, 4.1, 1H, H_{napht.}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 129.4, 129.5, 131.6, 132.0 (C-6), 141.8 (C-1a), 142.4 (C-5a), 146.2 (C-6a), 157.6 (C-10a); CH : 123.5 (C-3), 127.3, 128.4, 129.0, 129.2, 136.2 (C-2), 150.3 (C-4); CH₂ : 32.4 (C-9), 49.1, 54.8 (C-10), 61.4 (C-7); CH₃ : 22.7.

Spectre de masse m/z : ionisation chimique 366 (M⁺+1, 100), 274 (M⁺-C₆H₄-CH₂, 9), 192 (11).

IR (ν cm⁻¹) : 1642 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₂₅ H ₂₃ N ₃	C: 82.16; H: 6.34; N: 11.50
trouvé	C: 81.96; H: 6.10; N: 11.41

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. a) L. Claisen, *Chem. Ber.*, 1893, 26, 2729
b) *ibid.*, *Annalen*, 1897, 297, 76
c) C.A. Mackenzie, J.H. Stocker, *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 1695

2. J. Hoch, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 1934, 1428

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE III

SYNTHESE DE 1,7-NAPHTYRIDINES

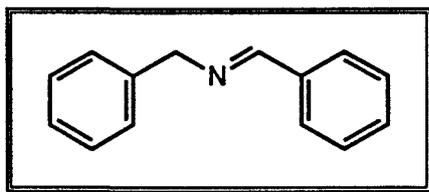
I. SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF 69a-c



Les imines utilisées ont été préparées de façon classique¹, par condensation directe de l'aldéhyde et de l'amine avec distillation azéotropique de l'eau formée.

Dans un ballon surmonté d'une installation de distillation azéotropique de type Dean-Stark sont introduits 0.05 mole d'aldéhyde et 0.05 mole d'amine dans 100 ml de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures puis le toluène est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le rendement est pratiquement quantitatif, comme il est indiqué dans le tableau 1, page 89, et les imines obtenues n'ont pas nécessité de purification ultérieure.

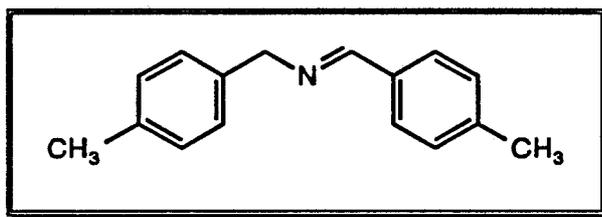
N-Benzylidène-benzylamine 69a



RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, J Hz) : 4.91 (s, 2H, CH₂), 7.42 (m, 8H, H_{arom.}),
7.89 (m, 2H, H_{arom.}), 8.45 (s, 1H, CH=N).

Spectre de masse *m/z* : 195 (M⁺, 49) ; 91 (C₆H₅-CH₂⁺, 100).

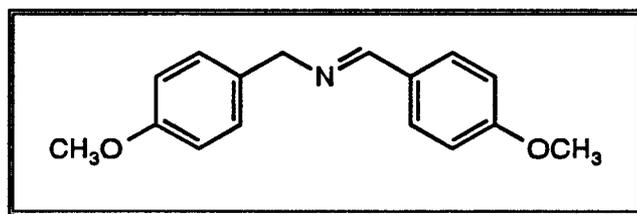
***N*-(*p*-Méthyl)benzylidène-(*p*-méthyl)benzylamine 69b**



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, J Hz) : 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3),
4.79 (s, 2H, CH_2), 7.18 (d, 7.8, 2H, H_{arom}), 7.24 (d, 4.6, 2H, H_{arom}),
7.26 (d, 4.6, 2H, H_{arom}), 7.70 (d, 7.8, 2H, H_{arom}), 8.37 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Spectre de masse m/z : 223 (M^+ , 31) ; 105 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^+$, 100).

***N*-(*p*-Méthoxy)benzylidène-(*p*-méthoxy)benzylamine 69c**



RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, J Hz) : 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3),
4.86 (s, 2H, CH_2), 6.88 (d, 8.8, 2H, H_{arom}), 6.92 (d, 8.8, 2H, H_{arom}),
7.27 (d, 8.8, 2H, H_{arom}), 7.73 (d, 8.8, 2H, H_{arom}), 8.31 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

Spectre de masse m/z : 255 (M^+ , 13) ; 121 ($\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^+$, 100).

II. SYNTHÈSE DES SUBSTRATS PYRIDINIQUES

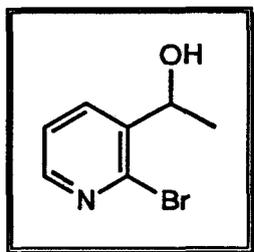
A. 3-Acétyle-2-bromopyridine 71

Selon un mode opératoire décrit par G. Quéguiner et coll.³, la 3-acétyle-2-bromopyridine est obtenue à partir de la 2-bromopyridine par l'intermédiaire de l'alcool correspondant.

La synthèse se divise en deux étapes:

- métallation de la 2-bromo pyridine et condensation sur l'éthanal;
- oxydation de l'alcool obtenu intermédiairement;

1) 1-[3-(2-Bromopyridyl)] éthanol 70



Dans un réacteur de 1 l, muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'une agitation efficace sont introduits, sous atmosphère inerte, 625 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre et 80 ml de *n*-butyllithium (0.125 mole solution 1.6 M). La température est abaissée à -70°C et sera maintenue à cette valeur jusqu'à la fin de la synthèse. Une solution de 12.1 g de diisopropylamine (0.125 mole) dans 60 ml de THF anhydre est additionnée goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 1 heure et demie pour compléter la formation du diisopropylamidure de lithium.

20 g de 2-bromopyridine (0.125 mole) dans 60 ml de THF anhydre sont ensuite additionnés en un lent goutte à goutte. Après 4 heures d'agitation énergique, 11 g (0.25 mole) d'acétaldéhyde fraîchement distillé, dans 60 ml de THF anhydre, sont additionnés lentement. Après 2 heures d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans 300 ml d'eau.

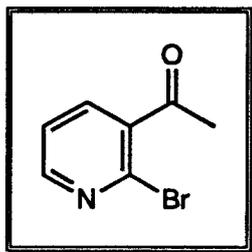
La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'ether (3 fois 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 , le solvant est évaporé et l'alcool obtenu est distillé sous vide poussé (Rdt 55%).

Point d'ébullition : $110^{\circ}\text{C}/0,01$ torr

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, J Hz) : 1.43 (d, 6.6, 3H, CH_3), 3.33 (sl, 1H, OH), 5.14 (q, 6.6, 1H, CH), 7.25 (dd, 4.7, 7.7, 1H, H_{py}), 7.91 (dd, 2.0, 7.7, 1H, H_{py}), 8.16 (dd, 2.0, 4.7, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 201 (M^+ , 13), 186 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 32), 170 (49).

2) 3-Acétyl-2-bromopyridine 71



Dans un réacteur de 250 ml, muni d'un tube de garde à desséchant et d'un thermomètre, sont introduits 0.05 mole d'alcool à oxyder dans 150 ml d'acétone anhydre. Le réacteur est refroidi à -30°C et 30 g (0.3 mole) de CrO_3 rigoureusement anhydre sont introduits sous agitation. Le réacteur est maintenu à -30°C sous agitation énergique pendant 6 heures, en veillant à ce que la température ne remonte pas. Un volume de 100 ml d'isopropanol est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est amené à pH 7-8 à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.

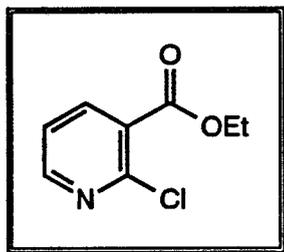
Après filtration et décantation, le brut de réaction est extrait 3 fois au chloroforme. Les phases organiques sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO_4 . Après filtration et évaporation du chloroforme le résidu est distillé sous vide (Rdt 80%).

Point d'ébullition : 66°C / 0.01 torr

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, JHz) : 2.59 (s, 3H, CH_3), 7.31 (dd, 4.7, 7.4, 1H, H_{py}), 7.69 (dd, 2.0, 7.4, 1H, H_{py}), 8.38 (dd, 2.0, 4.7, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 199 (M^+ , 34), 184 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 84), 158 (30).

B. 2-Chloronicotinoate d'éthyle² 73



Dans un tricol muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre on introduit 6 g (0.038 mole) d'acide 2-chloronicotinique puis lentement à 0°C et sous agitation énergique 16.5 ml (0.23 mole) de chlorure de thionyle, préalablement distillé. L'agitation est maintenue, toujours à 0°C, pendant encore 30 minutes, puis est suivie de deux heures de reflux. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous vide. La température est ramenée à 0°C et 20 ml d'éthanol absolu sont alors ajoutés, sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant encore deux heures à température ambiante. L'éthanol en excès est évaporé puis l'ester est distillé sous pression réduite.

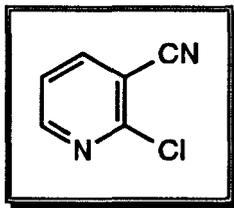
La pureté du produit de réaction est vérifiée par spectrométrie de masse et RMN.

Point d'ébullition : 78°C / 0.1 torr

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, JHz) : 1.20 (t, 7.1, 3H, CH₃), 4.22 (q, 7.1, 2H, CH₂), 7.16 (dd, 4.8, 7.8, 1H, H_{py}), 7.98 (dd, 2.0, 7.8, 1H, H_{py}), 8.31 (dd, 2.0, 4.8, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 185 (M⁺, 37), 157 (M⁺ - C₂H₄, 58), 140 (M⁺ - OC₂H₅, 100), 112 (M⁺ - COOC₂H₅, 37).

C. 2-Chloronicotinonitrile⁴ 75



Dans un ballon de 2 l équipé d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome sont introduits 100 g de nicotinamide pulvérisée et 1 l d'acide acétique glacial. Le mélange est chauffé jusqu'à dissolution complète du nicotinamide en agitant occasionnellement. Ensuite 160 ml d'une solution froide de H₂O₂ à 30% sont ajoutés. Le ballon est chauffé pendant encore 20 à 30 minutes jusqu'au début de l'ébullition.

L'ébullition s'entretient d'elle-même après réduction du chauffage. La masse réactionnelle est ensuite gardée à chaud durant 30 minutes supplémentaires. Le mélange eau-acide acétique est ensuite évaporé et 200 ml d'eau distillée sont alors ajoutés. L'eau est éliminée par évaporation jusqu'à obtention d'une pâte compacte. Le produit est transvasé dans un becher et dissous dans un minimum d'eau, à laquelle sont ajoutés 50 ml d'éthanol. Après refroidissement le précipité de nicotinamide-*N*-oxyde 74 est filtré puis lavé à l'éthanol.

Dans un ballon de 1 l sont introduits 85 g de nicotinamide-*N*-oxyde 74 pulvérisé et 180 g de PCl₅. Le mélange est bien agité en vue d'une bonne homogénéisation puis 243 ml de POCl₃ sont ajoutés sous agitation, en plusieurs fractions.

La température est élevée à 100°C en 20 minutes sous agitation. Dès qu'il y a un début d'ébullition l'agitation doit être plus énergique puis lorsque la réaction est complète le mélange est porté à reflux pendant 1 heure et demie. L'excès de POCl₃ est éliminé par évaporation sous vide.

La pâte formée est versé sur 300 g de glace pilée. Après 1 heure passée au congélateur, le précipité est filtré, lavé à l'eau puis trituré avec une solution NaOH 5%. Après un nouveau lavage à l'eau, le solide obtenu est extrait dans un Soxhlet en utilisant comme solvant de l'éther.

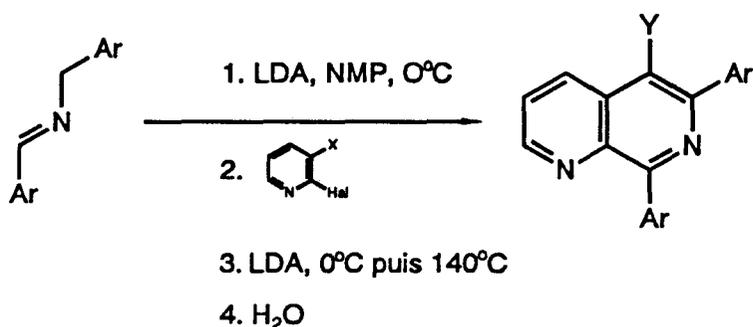
Point de fusion : 105-106°C (lit. 105-106°C)^{4b}

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, J Hz) : 7.9 (dd, 4.9, 7.7, 1H, H_{py}), 8.01 (dd, 1.9, 7.7, 1H, H_{py}), 8.60 (dd, 1.9, 4.9, 1H, H_{py}).

Spectre de masse m/z : 138 (M^+ , 99), 103 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100), 76 ($\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{HCN}$, 46).

III. ACCES AUX 1,7-NAPHTYRIDINES

A. Mode opératoire général



Dans un bicol de 50 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et balayé par un courant d'argon sec, sont introduits 5.75 mmoles d'imine dans 5 ml de *N*-méthylpyrrolidinone (NMP). La température est abaissée à 0°C, puis 5.75 mmoles de diisopropylamidure de lithium (LDA)*, en solution dans un mélange hexane-THF, sont additionnées goutte à goutte. Après apparition de la couleur rouge, caractéristique de l'anion 2-azaallylique, le mélange est agité encore 5 à 10 minutes. Toujours à 0°C, 5.75 mmoles de la 2-chloro- ou 2-bromopyridine fonctionalisée en position 3 mise en solution dans 5 ml de NMP sont additionnées lentement.

Après une demie-heure à 0°C, un équivalent supplémentaire de diisopropylamidure de lithium (LDA)* est ajouté. La température est progressivement élevée jusqu'à 100°C, 5 ml de *N*-méthylpyrrolidinone sont ajoutés et le courant d'argon amplifié de manière à entrainer les solvants légers (hexane, THF). Le mélange est ensuite porté et maintenu à ébullition pendant 2 à 3 heures puis refroidi et jeté dans 150 ml d'eau distillée.

**Remarque*: Le LDA est préparé de manière conventionnelle dans un ballon annexe par addition de 5.75 mmoles de *n*-butyllithium (3.60 ml d'une solution 1.6 M dans l'héxane) sur une solution de 5.75 mmoles de diisopropylamine dans le minimum de THF. Il est transféré dans l'ampoule à l'aide d'une canule sous courant d'argon.

Traitement du brut réactionnel: Après hydrolyse, le mélange est extrait 3 fois à l'éther.

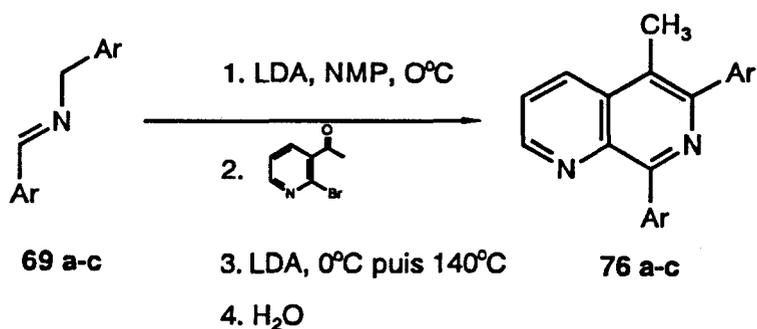
a) Purification des 5-méthyl- et 5-hydroxy-6,8-diaryl-1,7-naphtyridine 76a-c, 77a,b

Après séchage (MgSO_4), évaporation du solvant, les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice, éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole (40 : 60) puis recristallisés dans un mélange hexane-toluène (76 a-c) ou dans l'éthanol (77 a,b).

b) Purification des 5-amino-6,8-diaryl-1,7-naphtyridine 78a-c

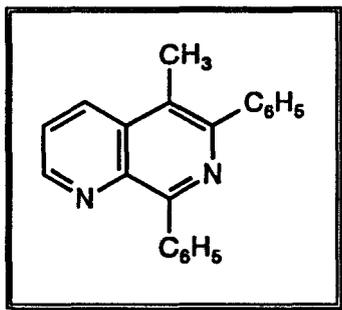
Après trois extraction à l'éther, la phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution d'acide chlorhydrique 10%. La phase aqueuse est recueillie puis neutralisée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à nouveau extraite 3 fois à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis l'éther est évaporé et finalement le produit est obtenu après séparation sur plaques de silice, éluant acétate d'éthyle-éther de pétrole 50:50. Le produit de réaction peut être recristallisé à partir d'un mélange hexane-toluène.

B. 5-Méthyl-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines



Les produits ainsi obtenus, de même que les rendements, sont répertoriés dans le tableau 2 de la page 94.

5-Méthyl-6,8-diphényl-1,7-naphtyridine 76a



Point de fusion : 171-172°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, JHz) : 2.69 (s, 3H, CH₃), 7.53 (m, 8H, 7H_{arom.} + 1H_{naphit.}), 8.17 (m, 2H, H_{arom.}), 8.46 (dd, 1.8, 8.8, 1H, H_{naphit.}), 9.06 (dd, 1.8, 4.0, 1H, H_{naphit.}).

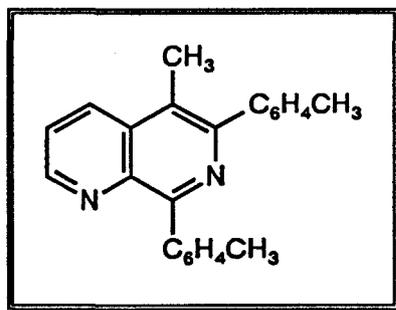
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 123.3 (C-4a), 132.5 (C-5), 138.8 (C-6), 140.4, 140.9, 151.7 (C-8), 157.6 (C-8a); CH : 124.3 (C-3), 127.9, 128.1, 128.7, 130.1, 131.2, 132.3 (C-4), 150.3 (C-2); CH₃ : 15.4.

Spectre de masse m/z : 296 (M⁺, 100), 147 (54).

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3052 (C-H), 1543 (C=N, C=C).

Analyse : calculé pour C ₂₁ H ₁₆ N ₂	C : 85.11; H : 5.44; N : 9.45
trouvé	C : 85.09; H : 5.39; N : 9.50

5-Méthyl-6,8-di-(*p*-méthylphényl)-1,7-naphtyridine 76b



Point de fusion : 190-191°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, *J*Hz) : 2.44 (s, 6H, CH₃), 2.7 (s, 3H, CH₃), 7.72 (m, 9H, 8H_{arom.} +1H_{naph.}), 8.44 (dd, 1.7, 8.4, 1H, H_{naph.}), 9.04 (dd, 1.7, 4.3, 1H, H_{naph.}).

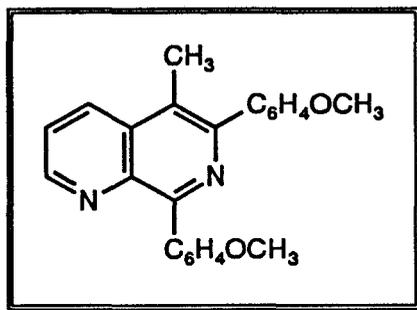
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 124.8 (C-4a), 132.0 (C-5), 134.7, 134.8, 138.2 (C-6), 140.9, 141.5, 149.3 (C-8), 158.9 (C-8a); CH : 123.6 (C-3), 128.2, 128.5, 129.1, 129.6, 130.5, 130.9, 133.1 (C-4), 151.7 (C-2); CH₃ : 19.6, 19.3, 15.8.

Spectre de masse *m/z* : 324 (M⁺, 100), 309 (M⁺ - CH₃, 22), 152 (26), 147 (47).

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3043 (C-H), 1565 (C=N).

Analyse : calculé pour C ₂₃ H ₂₀ N ₂	C : 85.15; H : 6.21; N : 8.64
trouvé	C : 85.30; H : 6.51; N : 8.65

5-Méthyl-6,8-di-(*p*-méthoxy)phényl-1,7-naphtyridine 76c



Point de fusion : 184-185°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, *J*Hz) : 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.03 (2d superposés, 8.8, 9.6, 4H, H_{arom.}), 7.63 (m, 3H, 1H_{naph.}+2H_{arom.}), 8.16 (2d superposés, 8.8, 9.6, 2H, H_{arom.}), 8.41 (dd, 1.6, 8.6, 1H, H_{naph.}), 9.02 (dd, 1.6, 4.0, 1H, H_{naph.}).

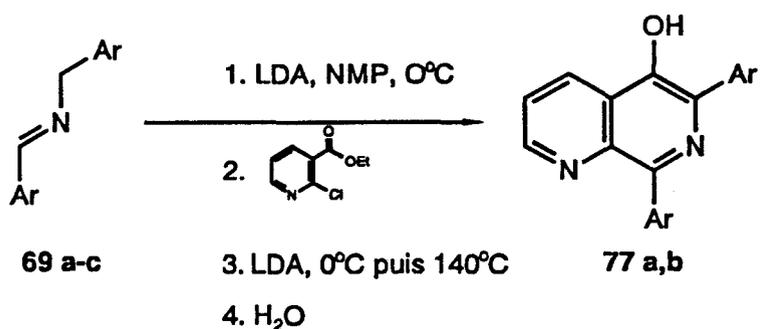
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 123.6 (C-4a), 131.8 (C-5), 137.7 (C-6), 141.2, 141.8, 150.2 (C-8), 155.0, 155.2, 166.3 (C-8a); CH : 113.0, 113.7, 114.5, 123.9 (C-3), 128.7, 129.0, 129.6, 131.7 (C-4), 149.9 (C-2); CH₃ : 55.7, 55.9, 16.3.

Spectre de masse *m/z* : 356 (M⁺, 8), 341 (M⁺ - CH₃, 3), 256 (100), 134 (99).

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3039 (C-H), 1595 (C=N).

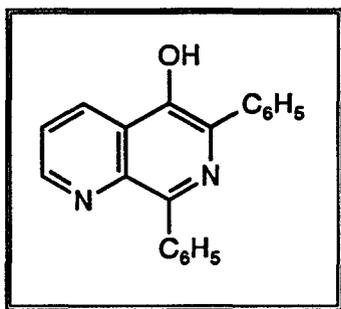
Analyse : calculé pour C₂₃H₂₀N₂O₂ C : 77.50; H : 5.66; N : 7.68; O : 8.98
trouvé C : 76.62; H : 5.70; N : 7.57; O : 9.32

C. 5-Hydroxy-6,8-diaryl-1,7-naphthyridines 77a,b



Les produits ainsi obtenus, de même que les rendements, sont répertoriés dans le tableau 2 de la page 94.

6,8-Diphényl-5-hydroxy-1,7-naphthyridine 77a



Point de fusion : 188-189°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, J Hz) : 7.51 (m, 7H, 1H_{naph.} + 6H_{arom.}), 7.84 (d, 7.3, 2H, H_{arom.}), 8.10 (d, 7.3, 2H, H_{arom.}), 8.64 (dd, 1.6, 8.5, 1H, H_{naph.}), 9.03 (dd, 1.6, 4.1, 1H, H_{naph.}).

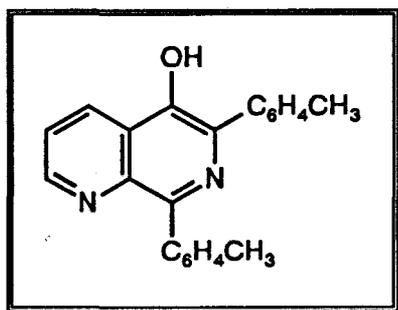
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 112.6 (C-4a), 117.9 (C-6), 140.3, 140.8, 151.7 (C-8), 154.2 (C-5), 160.1 (C-8a); CH : 124.5 (C-3), 128.2, 128.3, 128.8, 129.1, 129.5, 130.2, 130.6, 133.6 (C-4), 151.2 (C-2).

Spectre de masse *m/z* : 298 (M⁺, 100), 297 (M⁺ - H, 54), 192 (14), 166 (28), 91 (30).

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3080 (l, OH), 1585 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{20}H_{14}N_2O$ C : 80.95; H : 5.56; N : 8.58; O : 4.90
trouvé C : 80.41; H : 5.61; N : 8.51; O : 4.95

5-Hydroxy-6,8-di-*p*-méthylphényl-1,7-naphtyridine 77b



Point de fusion : 158-159°C

RMN 1H ($CDCl_3$, TMS, δ ppm, J Hz) : 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 7.31 (d, 6.8, 2H, $H_{arom.}$), 7.37 (d, 6.4, 2H, $H_{arom.}$), 7.6 (dd, 4.2, 8.5, 1H, $H_{naph.}$), 7.72 (d, 6.4, 2H, $H_{arom.}$), 8.00 (d, 6.8, 2H, $H_{arom.}$), 8.62 (dd, 1.8, 8.5, 1H, $H_{naph.}$), 9.02 (dd, 1.8, 4.2, 1H, $H_{naph.}$).

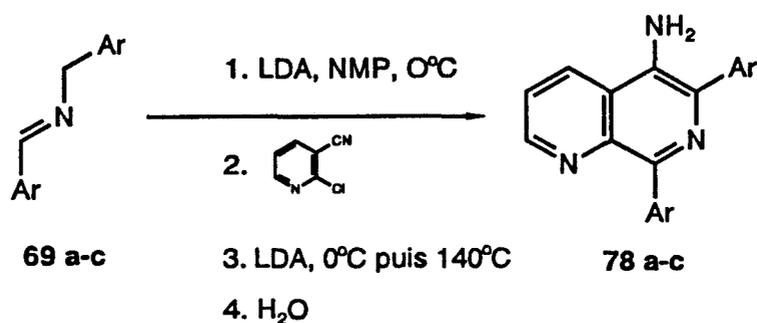
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : C : 113.7 (C-4a), 119.2 (C-6), 134.2, 134.8, 140.7, 141.3, 152.0 (C-8), 155.3 (C-5), 162.1 (C-8a); CH : 125.7 (C-3), 127.9, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 129.6, 132.6 (C-6), 152.8 (C-2); CH_3 : 20.9, 21.3.

Spectre de masse m/z : 326 (M^+ , 100), 325 ($M^+ - H$, 27), 311 ($M^+ - CH_3$, 56), 205 (10.5), 180 (21).

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3100 (l, OH), 1591 (C=N).

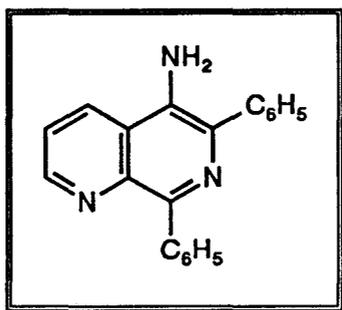
Analyse : calculé pour $C_{22}H_{18}N_2O$ C : 80.95; H : 5.56; N : 8.58; O : 4.90
trouvé C : 80.61; H : 5.61; N : 8.51; O : 4.95

D. 5-Amino-6,8-diaryl-1,7-naphtyridines 78a-c



Les produits ainsi obtenus, de même que les rendements, sont répertoriés dans le tableau 2 de la page 94.

5-Amino-6,8-diphényl-1,7-naphtyridine 78a



Point de fusion : 170-171°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ ppm, J Hz) : 4.26 (sl, 2H, NH₂), 7.46 (m, 6H, H_{arom.}), 7.58 (dd, 4.1, 8.6, 1H, H_{naph.}), 7.83 (m, 2H, H_{arom.}), 8.11 (m, 2H, H_{arom.}), 8.28 (dd, 1.6, 4.1, 1H, H_{naph.}), 9.04 (dd, 1.6, 4.1, 1H, H_{naph.}).

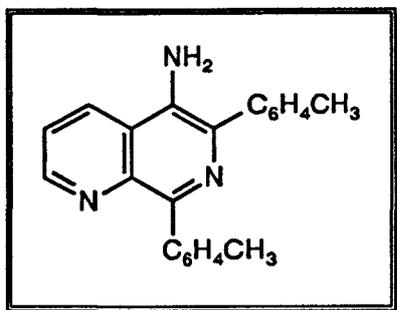
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 118.8 (C-4a), 121.3 (C-6), 140.9, 141.2, 148.7 (C-5), 152.6 (C-8), 162.9 (C-8a); CH : 123.7 (C-3), 128.1, 128.3, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.5, 130.1, 133.8 (C-8), 154.3 (C-2).

Spectre de masse *m/z* : 297 (M⁺, 4), 296 (M⁺ - H, 11), 147 (13), 91 (100).

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3363-3448 (NH₂), 3052 (C-H), 1613 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{20}H_{15}N_3$ C : 80.78; H : 5.09; N : 14.13
trouvé C : 81.16; H : 4.98; N : 14.37

5-Amino-6,8-di-*p*-méthylphényl-1,7-naphtyridine 78b



Point de fusion : 194-195°C

RMN 1H ($CDCl_3$, TMS, δ ppm, J Hz) : 2.4 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 4.35 (sl, 2H, NH_2), 7.28 (d, 7.9, 2H, $H_{arom.}$), 7.32 (d, 7.9, 2H, $H_{arom.}$), 7.54 (dd, 4.1, 8.6, 1H, $H_{naph.}$), 7.72 (d, 7.9, 2H, $H_{arom.}$), 7.99 (d, 7.9, 2H, $H_{arom.}$), 8.23 (dd, 1.6, 8.6, 1H, $H_{naph.}$), 8.99 (dd, 1.6, 4.1, 1H, $H_{naph.}$).

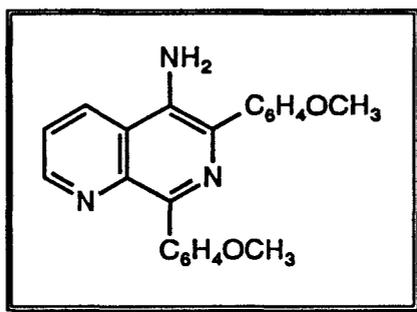
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : C : 116.2 (C-4a), 122.5 (C-6), 134.3, 134.8, 140.5, 141.2, 147.7 (C-5), 150.8 (C-8), 163.2 (C-8a); CH : 122.2 (C-4), 128.3, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 129.4, 129.9, 130.2, 134.7 (C-3), 153.4 (C-2); CH_3 : 21.8, 22.6.

Spectre de masse m/z : 325 (M^+ , 100), 324 ($M^+ - H$, 45), 310 ($M^+ - CH_3$, 17), 154 (36), 147 (43).

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3372-3435 (NH_2), 3061 (C-H), 1610 (C=N).

Analyse : calculé pour $C_{22}H_{19}N_3$ C: 81.20; H: 5.89; N: 12.91
trouvé C: 81.21; H: 6.02; N: 12.70

5-Amino-6,8-di-*p*-méthoxyphényl-1,7-naphtyridine 78c



Point de fusion : 177-178°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm, J Hz) : 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (sl, 2H, NH_2), 7.02 (d, 8.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.06 (d, 8.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.56 (dd, 4.1, 8.6, 1H, $\text{H}_{\text{naph.}}$), 7.77 (d, 8.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.10 (d, 8.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8.25 (dd, 1.5, 4.1, 1H, $\text{H}_{\text{naph.}}$), 9.00 (dd, 1.5, 4.1, 1H, $\text{H}_{\text{naph.}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 118.8 (C-4a), 124.3 (C-6), 140.2, 140.8, 149.2 (C-5), 149.7 (C-8), 157.3, 159.4, 162.5 (C-8a); CH : 125.4 (C-4), 128.0, 128.2, 128.5, 129.3, 129.6, 130.2, 130.5, 134.7 (C-3), 155.8 (C-2); CH_3 : 55.1, 55.8.

Spectre de masse m/z : 357 (M^+ , 100), 356 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 18), 342 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 21), 179 (26), 135 (37).

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3362-3446 (NH_2), 3061 (C-H), 1615 (C=N).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ C: 72.05; H: 5.74; N: 12.61; O: 9.60
trouvé C: 72.31; H: 5.51; N: 12.86; O: 9.97

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R.W. Layer, *Chem. Rev.*, 1963, 63, 489 et références citées
2. a) J. Becher, M.C. Christensen, I. Winkelman, *Sulfur Lett.*, 1982, 1, 43
b) H. Sliwa, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 631
3. T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, 1981, 215, 139
4. a) E.C. Taylor, A.J. Crovetti, *Org.Synth. Coll. Vol. IV*, 1963, p.704
b) *ibid*, p.166

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE IV

SYNTHESE DE Δ^2 -THIAZOLINES

I. SYNTHÈSE DES PRODUITS DE DÉPART

Les produits de départ, les thioesters ainsi que les imines, ont été obtenus de manière similaire à ceux décrits précédemment. Pour les thioesters voir le chapitre I, page 38, pour les imines voir chapitre III, page 89.

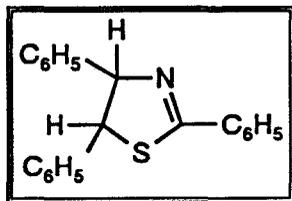
II. SYNTHÈSE DES Δ^2 -THIAZOLINES

Dans un ballon de 50 ml, équipé d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome sont introduits 505 mg (5 mmoles) de diisopropylamine fraîchement distillée dans 5 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, sous atmosphère inerte. La température est abaissée à -70°C et 2.8 ml de *n*-buthyllithium (5 mmoles, solution 1.6 M) sont additionnés goutte à goutte par l'ampoule à brome sous agitation.

La température est remontée à 0°C et le mélange y est maintenu sous agitation durant 30 minutes, puis la température est de nouveau amenée à -70°C . L'imine (5 mmoles dans 5ml de THF) est alors ajoutée goutte à goutte sur le diisopropylamidure de lithium ainsi formé. Après apparition de la couleur rouge caractéristique des anions 2-azaallyliques le thioester (5 mmoles dans 5ml de THF) est ajouté goutte à goutte, sous agitation et courant d'argon. Le mélange réactionnel est ensuite porté à ébullition et maintenu à reflux pendant 8 heures.

Après hydrolyse, le brut de réaction est extrait 3 fois à l'éther puis séché sur MgSO_4 . L'évaporation du solvant permet l'obtention d'une masse huileuse qui, après séparation sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-acétate d'éthyle 80:20) fournit un mélange des deux isomères cis-trans.

2,4,5-Triphényl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 44-46°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) :

isomère trans:

4.90 (d, 6.3, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$)

5.80 (d, 6.3, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$)

isomère cis:

5.28 (d, 7.9, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$)

5.98 (d, 7.9, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol}}$)

Rapport isomère trans/isomère cis: 90:10

massifs communs : 7.31 (m, 10H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, $\text{Ph}^4 + \text{Ph}^5$), 7.47 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2),
7.98 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2).

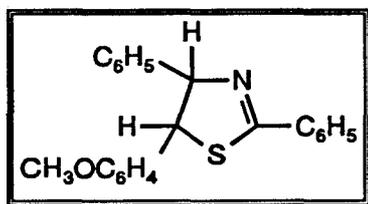
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 134.5, 138.4, 143.1, 162.7 (C-2); CH : 32.7
(C-4), 55.4 (C-5), 128.0, 129.4, 129.6, 129.9, 133.6.

Spectre de masse m/z : 315 (M^+ , 4), 193 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHS}$, 100).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3068-3029 (C-H aromatique).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NS}$ C: 79.98; H: 5.43; N: 4.44; S: 10.15
 trouvé C: 79.79; H: 5.44; N: 4.51; S: 10.17

2,4-Diphényl-5-(*p*-méthoxyphényl)-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 102-104°C

isomère trans:

4.94 (d, 6.7, 1H, H_{thiazol.})

5.82 (d, 6.7, 1H, H_{thiazol.})

isomère cis:

5.28 (d, 8.2, 1H, H_{thiazol.})

5.96 (d, 8.2, 1H, H_{thiazol.})

Rapport isomère trans/isomère cis: 50:50

massifs communs : 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.93 (d, 9.7, 2H, H_{arom.}), 7.17-7.42 (m, 8H, H_{arom.}, Ph⁴ + Ph²), 7.37 (d, 7.7, H_{arom.}), 8.14 (m, 2H, H_{arom.}, Ph²).

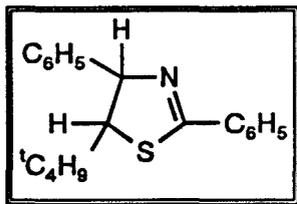
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 132.8, 134.5, 140.6, 157.3, 158.1, 167.6 (C-2); CH : 67.2 (C-5), 82.3 (C-4), 112.9, 114.5, 126.3, 128.2, 128.6, 128.7, 129.3, 130.4; CH₃ : 55.3.

Spectre de masse *m/z* : 345 (M⁺, 4) ; 193 (M⁺ - CH₃OC₆H₄-CHS, 100).

IR (ν cm⁻¹) : 3058-3026 (C-H aromatique), 2835 (C-H aliphatique).

Analyse : calculé pour C₂₂H₁₉NOS C: 76.50; H: 5.55; N: 4.06; O: 4.63; S: 9.26
trouvé C: 76.35; H: 5.63; N: 4.12; O: 4.96; S: 9.48

2,4-Diphényl-5-*t*-butyl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 113-114°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) :

<i>isomère trans:</i>	<i>isomère cis:</i>
3.71 (d, 2.7, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)	4.38 (d, 8.2, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)
5.72 (d, 2.7, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)	5.66 (d, 8.2, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

Rapport isomère trans/isomère cis: 90:10

massifs communs : 1.04 (s, 9H, CH_3), 7.32 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^4), 7.45 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2), 7.97 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2).

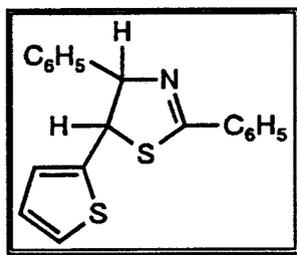
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 32.5, 131.2, 133.2, 142.3, 168.6 (C-2); CH : 35.3 (C-5), 70.8 (C-4), 126.3, 127.5, 128.6, 128.7, 131.1; CH_3 : 26.5 (3C).

Spectre de masse m/z : 295 (M^+ , 9), 193 ($\text{M}^+ - t\text{-C}_4\text{H}_9\text{-CHS}$, 100).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3070-3031 (C-H aromatique), 2965 (C-H aliphatique).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NS}$ C: 77.26; H: 7.17; N: 4.74; S: 10.83
trouvé C: 77.32; H: 7.16; N: 4.65; S: 10.70

2,4-Diphényl-5-thiényl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 48-50°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , JHz) :

isomère trans:

5.24 (d, 7.1, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

5.84 (d, 7.1, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

isomère cis:

5.50 (d, 7.8, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

5.89 (d, 7.8, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

Rapport isomère trans/isomère cis: 90:10

massifs communs : 6.96 (m, 2H, $\text{H}_{\text{thioph.}}$), 7.41 (m, 9H, $1\text{H}_{\text{thioph.}} + 8\text{H}_{\text{arom.}}$, $\text{Ph}^4 + \text{Ph}^2$), 8.02 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2).

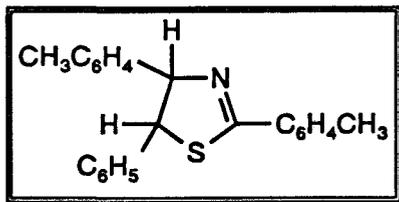
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 131.9, 135.3, 142.8, 167.8 (C-2); CH : 57.6 (C-5), 81.4 (C-4), 126.3, 127.1, 128.6, 128.9, 130.6, 133.5.

Spectre de masse m/z : 321 (M^+ , 12), 193 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}-\text{CHS}$, 100).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3106 (C-H hétéroaromatique), 3062-3031 (C-H aromatique).

Analyse : calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NS}_2$ C: 71.02; H: 4.71; N: 4.36; S: 19.92
trouvé C: 70.91; H: 5.00; N: 4.40; S: 20.02

2,4-Di-(*p*-méthylphényl)-5-phényl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 142-143°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) :

<i>isomère trans:</i>	<i>isomère cis:</i>
2.34 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)	2.21 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)
2.42 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)	2.44 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)
4.87 (d, 6.1, 1H, H _{thiazol.})	5.24 (d, 8.1, 1H, H _{thiazol.})
5.76 (d, 6.1, 1H, H _{thiazol.})	5.84 (d, 8.1, 1H, H _{thiazol.})

Rapport isomère trans/isomère cis: 50:50

massifs communs : 6.90 (d, 7.7, 2H, H_{arom.}, 4-Ph), 6.98 (m, 3H, H_{arom.}), 7.05 (d, 8.2, 2H, H_{arom.}, Ph²), 7.30 (d, 7.7, 2H, H_{arom.}, Ph⁴), 7.38 (m, 2H, H_{arom.}), 7.95 (d, 8.2, 2H, H_{arom.}, Ph²).

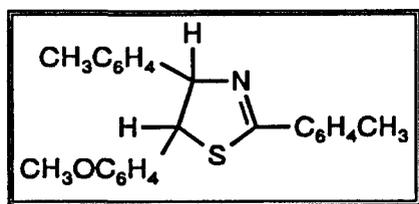
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 130.4, 130.6, 134.3, 136.5, 137.6, 138.4, 141.7, 141.9, 168.8 (C-2); CH : 59.4 et 62.7 (C-5), 81.4 et 81.9 (C-4), 126.5, 126.8, 127.2, 127.6, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.6, 129.8; CH₃ : 21.1, 21.6.

Spectre de masse *m/z* : 343 (M⁺, 3), 221 (M⁺ - C₆H₅, 100).

IR (ν cm⁻¹) : 3056-3025 (C-H aromatique).

Analyse : calculé pour C ₂₃ H ₂₁ NS	C: 80.44; H: 6.16; N:4.08; S: 9.32
trouvé	C: 80.32; H: 6.15; N:3.95; S: 9.37

2,4-Di-(*p*-méthylphényl)-5-(*p*-méthoxyphényl)-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 92-95°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , J Hz) :

<i>isomère trans:</i>	<i>isomère cis:</i>
2.39 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)	2.34 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)
2.43 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)	2.41 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)
4.86 (d, 6.6, 1H, H _{thiazol.})	5.20 (d, 8.1, 1H, H _{thiazol.})
5.73 (d, 6.6, 1H, H _{thiazol.})	5.85 (d, 8.1, 1H, H _{thiazol.})

Rapport isomère trans/isomère cis: 50:50

massifs communs : 3.82 (s,3H, OCH₃), 6.56 (d, 8.7, 2H, H_{arom.}, C₆H₅-OCH₃), 6.86 (d, 8.7, 2H, H_{arom.}, C₆H₅-OCH₃), 6.91 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}, Ph⁴), 6.98 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}, Ph²), 7.29 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}, Ph⁴), 7.89 (d, 8.2, 2H, H_{arom.}, Ph²).

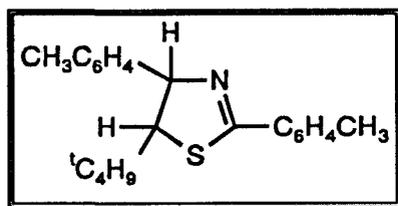
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 126.4, 130.7, 134.4, 135.5, 141.9, 158.7, 168.9 (C-2); CH : 59.0 et 62.4 (C-5), 84.3 et 88.9 (C-4), 113.2, 114.2, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 129.3, 129.6, 130.5; CH₃ : 21.1, 21.6, 55.1.

Spectre de masse m/z : 373 (M^+ , 6), 221 (M^+ - CH₃OC₆H₅-CHS, 100).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3061-3024 (C-H aromatique) ; 2840 (C-H_{aliphatique}).

Analyse : calculé pour C₂₄H₂₃NOS C: 77.19; H: 6.21; N: 3.75; O: 4.28; S:8.56
trouvé C: 77.34; H: 6.21; N: 3.74; O: 4.57; S:8.60

2,4-Di-(*p*-méthylphényl)-5-*t*-butyl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 136-138°C

RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ, J Hz) :

<i>isomère trans</i> :	<i>isomère cis</i> :
2.33 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)	2.33 (s, 3H, 4- <i>p</i> -CH ₃)
2.40 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)	2.44 (s, 3H, 2- <i>p</i> -CH ₃)
3.68 (d, 2.6, 1H, H _{thiazol.})	4.28 (d, 7.6, 1H, H _{thiazol.})
5.64 (d, 2.6, 1H, H _{thiazol.})	5.59 (d, 7.6, 1H, H _{thiazol.})

Rapport isomère trans/isomère cis: 50:50

massifs communs : 1.03 (s, 9H, CH₃), 7.11 (d, 7.6, 2H, H_{arom.}, Ph⁴), 7.19 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}, Ph²), 7.24 (d, 7.6, 2H, H_{arom.}, Ph⁴), 7.86 (d, 8.1, 2H, H_{arom.}, Ph²).

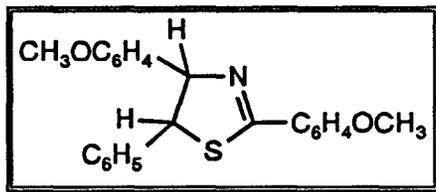
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ) : C : 33.6, 131.2, 131.6, 134.7, 134.9, 137.5, 137.9, 141.6, 141.8, 169.0 (C-2); CH : 35.3 et 38.6 (C-5), 70.8 et 74.6(C-4), 126.3, 127.5, 128.4, 128.6, 128.8, 131.3; CH₃ : 26.5 (3C).

Spectre de masse *m/z* : 323 (M⁺, 6), 221 (M⁺ - *t*-C₄H₉-CHS, 100).

IR (ν cm⁻¹) : 3066-3035 (C-H aromatique), 2960 (C-H aliphatique).

Analyse : calculé pour C₂₁H₂₅NS C: 77.98; H: 7.79; N: 4.33; S: 9.89
trouvé C: 77.76; H: 7.86; N: 4.36; S: 10.05

2,4-Di-(p-méthoxyphényl)-5-phényl-4,5-dihydrothiazole



Point de fusion : 112-114°C

RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ , JHz) :

<i>isomère trans:</i>	<i>isomère cis:</i>
4.83 (d, 6.3, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)	5.21 (d, 8.1, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)
5.71 (d, 6.3, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)	5.86 (d, 8.1, 1H, $\text{H}_{\text{thiazol.}}$)

Rapport isomère trans/isomère cis: 50:50

massifs communs : 3.68 (s, 3H, 4-*p*- OCH_3), 3.87 (s, 3H, 2-*p*- OCH_3), 6.61 (d, 8.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2), 6.82 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^5), 6.94 (d, 9.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^4), 7.04 (d, 9.8, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^4), 7.33 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^5), 7.97 (d, 8.2, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, Ph^2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) : C : 126.4, 130.6, 134.4, 136.5, 158.7, 168.9 (C-2); CH : 59.5 (C-5), 84.0 (C-4), 113.1, 127.8, 128.4, 128.5, 128.7, 129.7, 129.3, 129.6; CH_3 : 55.1, 55.4.

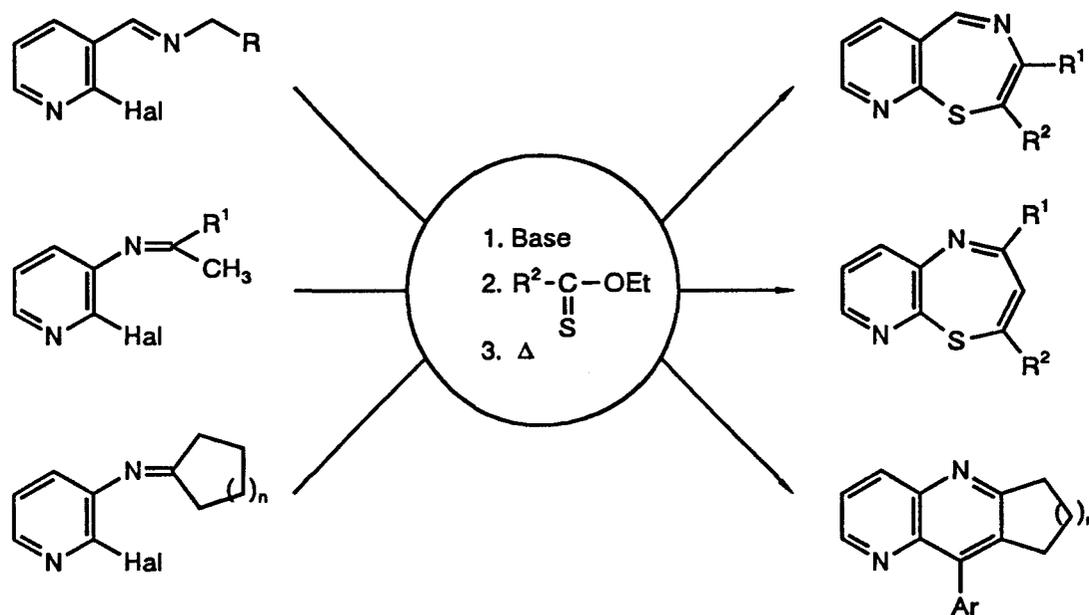
Spectre de masse m/z : 375 (M^+ , 6), 253 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 100).

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3061-3024 (C-H aromatique), 2834 (C-H aliphatique).

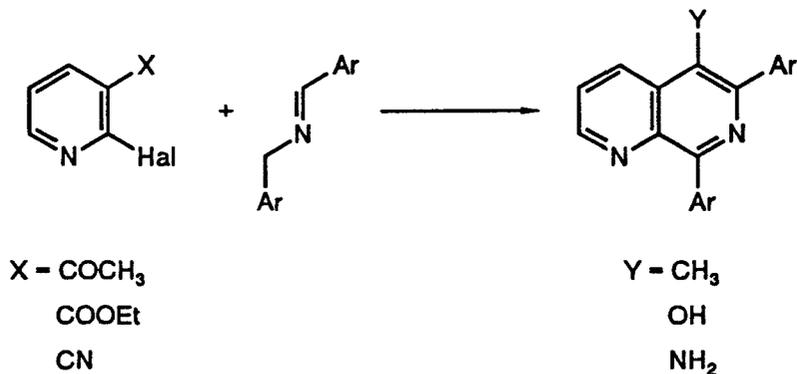
Analyse : calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NOS}$ C: 73.28; H: 5.64; N: 3.73; S: 8.52
trouvé C: 73.39; H: 5.61; N: 3.85; S: 8.66

Le travail présenté dans ce mémoire a porté sur l'examen des réactivités d'anions de type 1-aza et 2-azaallyliques et leur implication dans un certain nombre de réactions d'hétérocyclisation donnant accès à divers modèles à cinq, six et sept chaîons. Différentes stratégies ont été développées qui s'appuient soit:

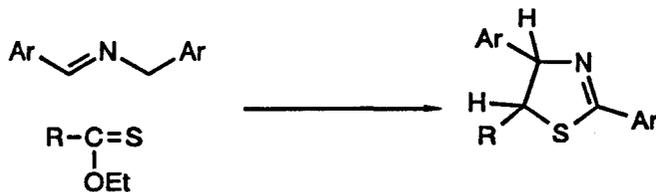
- sur la formation d'anions sulfurés transitoires (via l'utilisation d'O-éthyl thiocarboxylates)



- sur un enchaînement *déprotonation-attaque nucléophile* en cascade



- sur un processus de cycloaddition 1,3-anionique



MOTS CLES : IMINES, ANIONS AZAALLYLIQUES, THIOESTERS, CYCLISATION, THIAZOLINES, NAPHTHYRIDINES, PYRIDOTHIAZEPINES.

