



HAL
open science

Application de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse à la synthèse de nouveaux composés oxygénés et azotés à visée thérapeutique

Youssef Hajbi

► **To cite this version:**

Youssef Hajbi. Application de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse à la synthèse de nouveaux composés oxygénés et azotés à visée thérapeutique. Autre. Université d'Orléans; UNIVERSITE CADI AYYAD, 2007. Français. NNT: . tel-00151105

HAL Id: tel-00151105

<https://theses.hal.science/tel-00151105>

Submitted on 1 Jun 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE D'ORLEANS



THESE EN COTUTELLE
PRESENTEE A L'UNIVERSITE D'ORLEANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS
ET DOCTORAT NATIONAL DE L'UNIVERSITE CADI AYYAD

Discipline : Chimie Organique

PAR

HAJBI Youssef

**Application de la Réaction de Diels-Alder à Demande Electronique Inverse
à la Synthèse de Nouveaux Composés Oxygénés et Azotés à visée
Thérapeutique**

Soutenue publiquement le 22 mars 2007
à l'auditorium Charles Sadron

MEMBRES DU JURY

- Président :** M. Mohammed LACHKAR Professeur à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fés (Maroc)
- Rapporteurs :** M. Laurent MICOUIN Directeur de Recherche au CNRS (Paris)
M. El-Mokhtar ESSASSI Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat (Maroc)
- Examineurs :** M. Adam DAICH Professeur à l'Université du Havre
M. Yves FORT Professeur à l'Université Henri Poincaré (Nancy1)
M. Mostafa KHOULI Professeur à l'Université CADI-AYYAD, FST de Béni-Mellal (Maroc)
M. Saïd LAZAR Professeur à l'Université Hassan II-Mohammédia (Maroc)
M. Gérard GUILLAUMET Professeur à l'Université d'Orléans

Ce manuscrit présente les travaux de recherche effectués à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA - UMR CNRS 6005) à l'Université d'Orléans, sous la direction des professeurs Gérard Guillaumet, Khouili Mustafa, Saïd Lazar et du Docteur Franck Suzenet.

Ces travaux qui s'inscrivent dans le cadre de l'accord de cotutelle signé entre l'Université d'Orléans et l'Université Cadi-Ayyad, F.S.T. de Béni-Mellal - Maroc ont pour objectifs la synthèse des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines hautement et diversement fonctionnalisées. L'accès à ces nouveaux squelettes, dont le potentiel thérapeutique semble indéniable, a été envisagé *via* une réaction intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse avec des 1,2,4-triazines.

A la mémoire de mon papa,
sans qui je ne serais pas là et qui m'a poussé dans cette
voie, mon papa, qui, là-haut, est, je l'espère, fier de moi...

A ma maman, qui est toujours là pour moi...

A mes frères, Chafik, Issam, Aziz et Fouad
ainsi qu'à ma petite sœur Rajaâ...

A ma chère femme Leïla, qui m'a toujours soutenu
et qui m'a facilité grandement la vie...

JE LEURS DEDIE CE TRAVAIL.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Gérard GUILLAUMET, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, et qui m'a permis de réaliser ce travail dans d'excellentes conditions et surtout de le mener à terme. Je vous remercie particulièrement pour votre expérience dont vous avez su me faire profiter au long de cette thèse.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Docteur Franck SUZENET qui m'a encadré durant ces trois années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils qu'il a su me prodiguer. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique. Il a toujours su être à l'écoute des étudiants de son laboratoire quelles que soient leurs doléances.

Mes plus sincères remerciements vont également aux Professeurs Mostafa KHOULI et Saïd LAZAR, qui en agissant à titre de co-encadrants ont fortement enrichi ma formation par leurs conseils et leurs commentaires forts utiles.

Je voudrais remercier vivement les Professeurs Adam DAICH, El-Mokhtar ESSASSI, Yves FORT, Mohammed LACHKAR, Laurent MICOUIN, pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.

*Merci aussi à tous mes collègues de travail. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien. En particulier je cite ; le labo 3 : Béatrice L., Bertrand S., Carine B., Christelle P., Christine G., Elodie D., Fabien F., France-Aimée A., Grégory D., Laurent P., Laëtitia J.-B., Matthieu J., Nicolas L., Xavier M.
Ainsi que : Abdellatif T., Carole C., Edouard B., Irina A., Karim K., Oana P., Safiyat A., Salah F...*

Je remercie également tout le personnel de l'I.C.O.A. avec qui j'ai eu à travailler tout au long de ma thèse.

Enfin je remercie ma très chère femme Leila, qui m'a accordé le support moral depuis que je l'ai connue, et je remercie également ma mère, ma sœur et mes frères, sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail dans de bonnes conditions, et je leur dédie ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
AUTRES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX	10
<hr/>	
INTRODUCTION GENERALE	11
<hr/>	
I. PRESENTATION DE LA SEROTONINE	12
I.1- Historique	12
I.2- Le rôle de la 5-HT au niveau du système nerveux central	12
I.3- Les récepteurs de la sérotonine	13
II- OBJECTIFS	15
<hr/>	
CHAPITRE I : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	16
<hr/>	
INTRODUCTION	17
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINIQUES	17
I.1- Principales méthodes de synthèse des dihydrofuro[2,3- <i>b</i>]pyridines	17
I.1.1- Par halogénéation des furo[2,3- <i>b</i>]pyridines	17
I.1.2- À partir du 2-chloronicotinate d'éthyle	18
I.1.3- <i>Via</i> une réaction de cyclisation oxydative	18
I.1.4- <i>Via</i> une réaction de cycloaddition intramoléculaire [4+2]	19
I.1.5- Par réaction de Diels-Alder	20
I.2- Principales méthodes de synthèse des dihydropyrano[2,3- <i>b</i>]pyridines	20
I.2.1- <i>Via</i> une réaction d'annélation des 2,3-pyridines	20
I.2.2- À partir de l'acide nicotinique	21
I.2.3- Par cycloaddition de Diels-Alder	21
II- LA RÉACTION DE DIELS-ALDER À DEMANDE ÉLECTRONIQUE INVERSE : GÉNÉRALITÉS	22
II.1- Cas des 1,2,4,5-tétrazines	23
II.2- Cas des pyridazines (1,2-diazines)	27
II.3- Cas des pyrimidines (1,3-diazines)	29
II.4- Cas des pyrazines (1,4-diazines)	30

III- ETUDE DE LA REACTIVITE DES 1,2,4-TRIAZINES VIS-A-VIS DE LA REACTION DE DIELS-ALDER A DEMANDE ELECTRONIQUE INVERSE 31

III.1- Cas des 1,2,4-triazines avec des énamines	31
III.2- Cas des 1,2,4-triazines avec des ynamines	34
III.3- Cas des 1,2,4-triazines avec des nitriles	35
III.4- Cas des 1,2,4-triazines avec des alcènes	36
III.5- Cas des 1,2,4-triazines avec des alcynes	37

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES RESPECTIVEMENT EN POSITION 3 ET 4 40

I- FONCTIONNALISATION DES DERIVES DIHYDRO[2,3-*b*]FURO-PYRIDINIQUES EN POSITION 3 ET DES DERIVES DIHYDRO[2,3-*b*]PYRANOPYRIDINIQUES EN POSITION 4 41

I.1- Fonctionnalisation du cycle oxygéné	41
I.2- Rétrosynthèse générale	41
I.3- Préparation de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine	41
I.4- Synthèse des 3-hydroxy-2,3-dihydro-furo[2,3- <i>b</i>]pyridines	44
I.4.1-Rétrosynthèse	44
I.4.2- Synthèse du 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol 9b	45
I.4.3- Synthèse du 1-(1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol 9a	49
I.4.4- Cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse	49
I.5- Synthèse des 4-hydroxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>b</i>]pyridines 15a et 15b	51
I.5.1- Synthèse du 7-phényl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-ol 15b	51
I.5.2- Synthèse du 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-ol 15a	53

II- CONCLUSION 54

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES SUR LE CYCLE PYRIDINIQUE 55

I-ELABORATION DES CYCLES DIHYDRFURO- ET DIHYDRO-PYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES EN PARA DE L'AZOTE VIA UNE REACTION DE COUPLAGE DE TYPE SONOGASHIRA 56

I.1- Rétrosynthèse	56
I.2- Insertion de la fonction alcyne	57
I.3- Réaction de Couplage de Sonogashira	57
I.3.1- Rappel bibliographique	57
I.3.2- Couplage des alcynes 17 et 18 avec différents groupements aryles	58
I.4- Cyclisation de intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse	60

II- ELABORATION DES CYCLES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO-[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES SUR LE CYCLE PYRIDINIQUE VIA DES REACTIONS DE COUPLAGE DE TYPE STILLE ET SUZUKI 61

II.1- Rétrosynthèse	61
II.2- Préparation des halogénures acétyléniques de triazines	62
II.2.1- Réactions d'halogénéation	62
II.2.2- Extension à la 1,2,4-triazine non substituée en position 5	64
II.3- Cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse	65
II.4- Couplage de Suzuki	66
II.5- Couplage de Stille	68
II.6- Couplage de Sonogashira	70
II.7- Conclusion	71
III- SYNTHÈSE DU 4-STANNYL-6-PHENYL-2,3-DIHYDROFURO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINE 66 ET DU 5-STANNYL-7-PHENYL-2,3-DIHYDRO-2 <i>H</i> -PYRANO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINE 67	71
III.1- Rétrosynthèse	72
III.2- Synthèse des dérivés stannylés 64 et 65	72
III.3- Cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse	73
III.4- Réactivité des organostanniques 66 et 67 vis-à-vis de la réaction de couplage de Stille	74
III.5- Réactivité des organostanniques 66 et 67 vis-à-vis de la réaction d'iododéstannylation	74
IV- CONCLUSION	75
CHAPITRE IV: SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-<i>b</i>]PYRIDINIQUES SUBSTITUES RESPECTIVEMENT EN POSITION 3, 4 ET 4, 5	77
<hr/>	
I- RETROSYNTHÈSE GÉNÉRALE	78
II- SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINIQUES TRISUBSTITUES	79
II.1- Couplage de Sonogashira	79
II.2- Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse	80
III- SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROPYRANO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINIQUES TRISUBSTITUES	81
III.1- Couplage de Sonogashira	81
III.2- Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse	82
IV- CONCLUSION	86
CHAPITRE V : SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-<i>b</i>]PYRIDINIQUES SUBSTITUES RESPECTIVEMENT EN POSITION 2, 4 ET 3, 5	87
<hr/>	

I- SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROFURO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINIQUES	88
I.1- Fonctionnalisation en position 2, 4 et 6	88
I.1.1- Rétrosynthèse	88
I.1.2- Réaction de protection de la fonction hydroxyle par un groupement trityle	89
I.1.3- Réaction d'ouverture nucléophile de l'époxyde	89
I.1.4- Réaction de substitution nucléophile aromatique	91
I.1.5- Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse	92
I.1.6- Réaction de déprotection du groupement trityle	94
I.2- Conclusion	94
II- SYNTHÈSE DE DERIVES DIHYDROPYRANO[2,3- <i>b</i>]PYRIDINIQUES	94
II.1- Fonctionnalisation en position 3 et 5	94
II.1.1- Rétrosynthèse	94
II.1.2- Synthèse de la 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine	111 95
II.1.3 – Ouverture nucléophile de l'époxyde	95
II.1.4 -Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse	101
III- CONCLUSION	101
<hr/> CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES <hr/>	104
<hr/> PARTIE EXPERIMENTALE <hr/>	109
<hr/> METHODES GENERALES <hr/>	110
<hr/> TABLEAUX RECAPITULATIFS DES MOLECULES CITEES DANS LA PARTIE EXPERIMENTALE <hr/>	235
<hr/> REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES <hr/>	243

LISTE DES ABREVIATIONS

COMPOSES OU GROUPES CHIMIQUES

BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Binap	2,2'-Bis(disphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
CuMe.Sal	3-Méthylsalicylate de cuivre
D. A. inv.	Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
GP	Groupement protecteur
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacétone)dipalladium
Pdt	Produit
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Rdt	Rendement
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPB	Triisopropylbenzène
TMS	Triméthylsilyle
TrCl	Chlorure de trityle

AUTRES ABREVIATIONS

°C	Degré Celsius
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
d	Doublet
δ	Déplacement chimique
éq.	Equivalent
g	Gramme
H	Proton
h	Heure
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage (Hertz)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
Min	Minute
mL	Millilitre
μL	Microlitre
MM	Masse Molaire (g.mol ⁻¹)
mmol	Millimole
Mol	Mole
ppm	Partie par million
quint	Quintuplet
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
sext	Sextuplet
SN _{Ar}	Substitution nucléophile aromatique
T	Température
TA	Température ambiante

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Influence du solvant et de la température de la réaction sur le rendement de la coupure oxydante	46
Tableau 2 :	Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde 8b	46
Tableau 3 :	Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde 8a	49
Tableau 4 :	Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiation micro-ondes	50
Tableau 5 :	Optimisation de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse	52
Tableau 6 :	Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde sur le produit issu de la réaction d'ozonolyse	53
Tableau 7 :	Effet du solvant sur la réaction de couplage de Sonogashira	59
Tableau 8 :	Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sous les irradiations micro-ondes	60
Tableau 9 :	Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sous les irradiations micro-ondes	66
Tableau 10 :	Essais de couplage de Suzuki	68
Tableau 11 :	Essais de couplage de Stille	70
Tableau 12 :	Essais de couplage de Sonogashira	71
Tableau 13 :	Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous les irradiations micro-ondes	74
Tableau 14 :	Réaction de couplage de Sonogashira de l'alcyne 9b avec différents groupements aryles	79
Tableau 15 :	Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols 65-67	81
Tableau 16 :	Réaction de couplage de Sonogashira entre l'alcyne 14 et différents groupement aryles	82
Tableau 17 :	Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols 80-83	83
Tableau 18 :	Conditions de réactions utilisées pour la cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sur le composé 80 et 82	84
Tableau 19 :	Conditions de réactions de protection de l'hydroxyle 85	85
Tableau 20 :	Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols 98-103	93
Tableau 21 :	Essais d'ouverture de l'époxyde 111 par différents alcynures de lithium	96
Tableau 22 :	Ouverture de l'époxyde 111 par différents alcynures organoaluminiques	100

INTRODUCTION GENERALE

Notre objectif est la synthèse de dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines fonctionnalisées. Ces nouveaux types de « scaffold » pourraient s'avérer d'excellents bioisostères de nombreux ligands ayant montré une activité biologique, notamment sur les récepteurs sérotoninergiques.

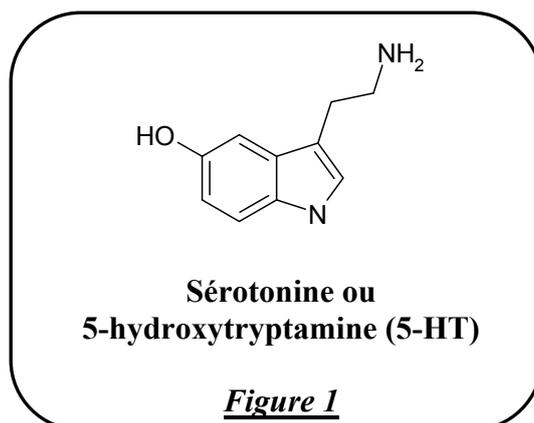
I-PRESENTATION DE LA SEROTONINE

I.1 - Historique :

La présence d'un facteur vasotonique dans le sang était pressentie dès le début du 20^{ème} siècle, mais ce n'est qu'en 1933 que Vialli et Erspamer^{1,2} montrèrent l'existence d'une amine biogène et endogène capable de contracter les muscles lisses ; le fait qu'ils l'aient trouvé dans les cellules chromaffines de l'intestin les amènent à l'appeler « entéramine ».

Quinze années plus tard, en 1948, le groupe de Rapport^{3,4} a isolé au niveau des plaquettes sanguines une nouvelle molécule, celle-ci fut appelée « sérotonine ».

L'année suivante, Rapport détermine la structure du composé commun comme étant la 5-hydroxytryptamine⁵ (5-HT) (Figure 1).



En 1953, Twerog et Page⁶ prouvent l'existence de cette amine au niveau du système nerveux central. Cette amine qui joue un rôle majeur en tant que neurotransmetteurs est aussi une neurohormone déversée dans la circulation générale.⁷

I.2 – Rôle de la 5-HT au niveau du système nerveux central :

Lors des 30 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du rôle joué par la 5-HT au niveau du système nerveux central, tant sur le plan physiologique que pathologique. Ainsi, des observations cliniques montrent l'implication de la 5-HT non seulement dans la dépression mais aussi dans l'anxiété, la conduite suicidaire, les

¹ M. Vialli ; V. Erspamer, *Z. Zelforsch. Mikrosk. Anat.*, **1933**, 19, 743

² V. Erspamer ; B. Aseo, *Nature*, **1952**, 169, 800.

³ M. M. Rapport ; A. A. Green ; H. I. Page, *J. Biol. Chem.*, **1948**, 176, 1243

⁴ M. M. Rapport ; A. A. Green ; H. I. Page, *Sciences*, **1948**, 108, 329

⁵ M. M. Rapport, *J. Biol. Chem.*, **1949**, 180, 329

⁶ B. Twerog ; H. I. Page, *J. Physiol.*, **1953**, 175, 157

⁷ D. F. Bogdanski ; A. Pletcher ; B. B. Bordie, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1956**, 117, 88

désordres alimentaires, le trouble obsessionnel compulsif et l'alcoolisme. En parallèle, il a aussi été montré que la 5-HT exerçait un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la régulation de la température, le sommeil, l'appétit, la douleur, le rythme circadien, la régulation de l'humeur, les fonctions cognitives et le développement du cerveau.⁸

La sérotonine est synthétisée par un groupe de neurones spécifiques qu'on appelle neurones sérotoninergiques. Une baisse de l'activité de ces neurones, et donc de la transmission sérotoninergique centrale, serait associée à certaines formes de dépression (en particulier celles conduisant à l'acte suicidaire).

I.3 – Les récepteurs de la sérotonine :

De nombreuses études ont été menées afin d'étudier la distribution de la sérotonine, son métabolisme et ses fonctions. L'introduction des techniques dites de « binding »,⁹ à savoir la mesure de la liaison spécifique des molécules radioactives appropriées sur des membranes de diverses structures cérébrales, a permis de faire d'énormes progrès dans la connaissance des récepteurs de la sérotonine.

Gaddum et Picarelli¹⁰ ont mis en évidence deux types principaux de récepteurs sérotoninergiques :

➤ Les récepteurs de type GPCR (récepteurs couplés à des protéines G) qui modulent les activités cellulaires *via* la production d'un messager.

➤ Récepteur de type canal ionique (5-HT₃) qui dépolarise rapidement la cellule en permettant le passage des cations.

Les études de binding ont ensuite permis de classer les récepteurs de la sérotonine en sept groupes 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, chaque groupe pouvant avoir des sous-classes A, B, etc.^{11,12,13}

Parmi l'ensemble de ces récepteurs, notons l'étude des récepteurs 5-HT_{1A}¹⁴ qui a bénéficié de la mise en évidence d'un agoniste sélectif, en l'occurrence la 8-OH-DPAT ou 8-hydroxy-*N,N*-di-*n*-propylaminotétraline (Figure 2).^{15,16} Ce ligand a été ensuite radiomarqué permettant ainsi la localisation et l'identification de ce récepteur.

⁸ R. A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1

⁹ S. J. Peroutka ; S. H. Snider, *Mol. Pharmacol.*, **1979**, 16, 687.

¹⁰ J. Gaddum ; Z. P. Picarelli, *Br. Pharmacol. Chemother.*, **1957**, 12, 323

¹¹ P. B. Bradley ; G. Engel ; W. Fenwick ; J. R. Fozard ; P. P. A. Humphrey ; D. N. Middlemiss ; E. J. Mylecharane ; B. P. Richardson ; P. R. Saxena, *Neuropharmacol.*, **1986**, 25, 563

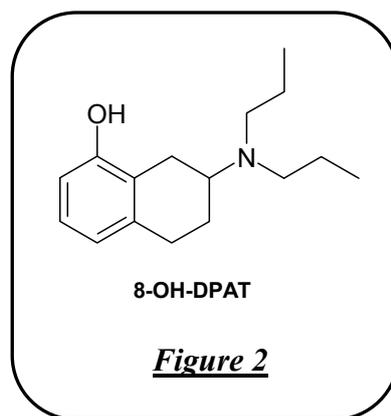
¹² A. Dumuis ; M. Sebben ; J. Bockaert, *Mol. Pharmacol.*, **1988**, 33, 178

¹³ H. Matthes ; U. Boschert ; N. Amlaicky ; R. Grailhe ; J. L. Plassat ; F. Muscatelli ; M. G. Mattei ; R. Hen, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 313

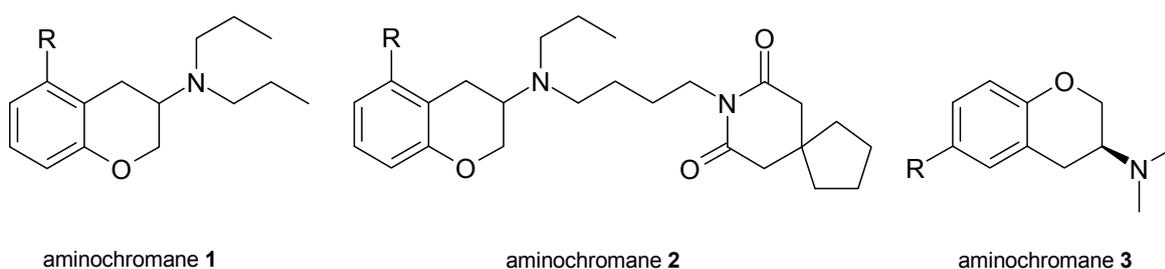
¹⁴ L. E. Arvidsson ; U. Hacksell ; J. Lars ; G. Nilsson, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 921

¹⁵ D. N. Middlemiss ; J. R. Fozard, *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 78, 1071

¹⁶ D. N. Middlemiss ; J. R. Fozard, *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 90, 151



Le développement de nouveaux ligands sélectifs d'un ou plusieurs récepteurs sérotoninergiques fait l'objet de recherches depuis de nombreuses années.^{17,18,19} Ainsi, diverses synthèses réalisées au sein du laboratoire ont déjà permis d'accéder à de nouveaux ligands sérotoninergiques. De l'ensemble de ces études, une variété d'aminodihydrobenzopyranes *N*-substitués à été soumise à des tests de binding sur les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ humains clonés (Schéma 1).^{20,21,22,23,24,25,26}



- ¹⁷ C. Comoy ; C. Marot ; T. Podona ; M. L. Baudin ; L. Morin-Allory ; G. Guillaumet ; B. Pfeiffer ; D. H. Caignard ; P. Renard ; M. C. Rettori ; G. Adam ; B. Guardiola-Lemaître, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4285
- ¹⁸ T. Podona ; B. Guardiola-Lemaître ; D. H. Caignard ; G. Adam ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1779
- ¹⁹ R. Rezaie ; B. Joseph ; J. B. Bremner ; P. Delagrange ; C. Kopp ; R. Misslin ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2001**, *53*, 959
- ²⁰ S. Boye ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; M.-C. Rettori ; G. Guillaumet ; M.-C. Viaud, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 335.
- ²¹ C. Comoy ; V. Guerin ; B. Pfeiffer ; M.-C. Rettori ; P. Renard ; G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 483
- ²² G. Griebel ; R. Misslin ; M. Pawlowski ; B. Guardiola-Lemaître ; G. Guillaumet ; J. Bizot-Espiard, *Neuroreport*, **1992**, *49*, 216
- ²³ a) B. Joseph ; A. Benarab ; G. Guillaumet, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1355. b) B. Joseph ; A. Benarab ; G. Guillaumet, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 2769
- ²⁴ C. Marot ; C. Comoy ; M.-C. Viaud ; M.-C. Rettori ; B. Pfeiffer ; L. Morin-Allory ; G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1077
- ²⁵ M. Soukri ; S. Lazar ; M. D. Pujol ; M. Akssira ; J. M. Leger ; C. Jarry ; G. Guillaumet, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3665
- ²⁶ R. Rezaie ; B. Joseph ; J. B. Bremner ; P. Delagrange ; C. Kopp ; R. Misslin ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2001**, *53*, 959

Composés	R	Ki (nM)	
		5-HT _{1A}	5-HT ₇
1a	OMe	6,9	50
1b	C ₂ H ₅	31	157
1c	COCH ₃	0,50	32
1d	Ph	62	104
2a	OMe	1,3	15,5
2b	C ₂ H ₅	2,0	12
2c	COCH ₃	0,3	3,1
2d	Ph	7,8	13
3a	2,6-diMePh	75,1	13,4
3b	1-MeO-2-Napht	594	75,9

Schéma 1

Il est à noter que l'aminochromane **2a** a été étudiée cliniquement jusqu'à la phase II sous le nom **alnespirone**.

II- OBJECTIFS

Pour faire suite aux travaux déjà entrepris, notre but principal réside dans la mise au point d'une méthode de synthèse permettant d'accéder à différents dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques substitués. Ces derniers peuvent être des précurseurs essentiels pour la synthèse de nouveaux ligands des récepteurs sérotoninergiques, notamment d'analogues azotés et oxygénés de dérivés connus pour leurs potentialités thérapeutiques. La voie de synthèse envisagée a fait appel à la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse à partir des 1,2,4-triazines.

Cette thèse s'articule en cinq chapitres :

↳ Dans le premier chapitre, une étude bibliographique présentera les différentes voies de synthèse des dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques. La réactivité des 1,2,4-triazines vis-à-vis de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sera également étudiée.

↳ Dans le deuxième chapitre, nous évoquerons la préparation de dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés respectivement en position 3 et 4.

↳ Nous traiterons dans un troisième chapitre la synthèse de dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés sur le cycle pyridinique.

↳ L'élaboration de dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques polysubstitués sera exposée dans le quatrième chapitre.

↳ Enfin, la synthèse des dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés en position 2 et 3 respectivement sera présentée dans le cadre du cinquième chapitre.

CHAPITRE I

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

La chimie très spécifique des triazines connaît depuis plusieurs années un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique.^{27,28,29,30} Dans notre laboratoire, nous avons notamment étudié de nouvelles méthodes de fonctionnalisation régiospécifique du cycle triazinique par des voies anioniques ou par des couplages palladiés.^{31,32,33,34,35}

L'essentiel de mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les 1,2,4-triazines pour la synthèse de nouveaux composés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés sur des positions bien spécifiques.

Dans ce premier chapitre, la bibliographie sur la synthèse des dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques sera brièvement exposée. Par la suite quelques généralités sur la réaction de Diels-Alder et ses applications sur certains azadiènes hétérocycliques seront présentées. Enfin, nous terminerons plus précisément par l'étude de la réactivité des 1,2,4-triazines *vis-à-vis* de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

I- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA SYNTHÈSE DES DERIVES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES

Dans ce paragraphe, nous présenterons tout d'abord les méthodes de synthèse de dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques, puis nous décrirons ensuite les procédés de préparation de certains dérivés dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques.

I.1 – Principales méthodes de synthèse des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines :

I.1.1– Par halogénéation des furo[2,3-*b*]pyridines :

La conversion d'une furo[2,3-*b*]pyridine en dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine apparaît comme une méthode très attrayante et facile de mise en œuvre mais cependant peu étudiée. Nous citerons un exemple réalisé par l'équipe de Shiotani. Il utilise le dibrome comme agent d'halogénéation pour fournir la *trans*-2,3-dibromo-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine avec un bon rendement (Schéma 2).³⁶

²⁷ H. Neunhoeffer in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky ; C. W. Rees ; E. F. V. Scriven ; Eds., Pergamon Press, Oxford, **1996**, 6, 507

²⁸ T. Hundsdorf ; H. Neunhoeffer, *Synthesis*, **2001**, 1800

²⁹ N. Plé ; A. Turck ; G. Queguiner ; B. Glassl ; H. Neunhoeffer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 583

³⁰ B. Glassl ; U. Sinks ; H. Neunhoeffer, *Heterocyclic Chem.*, **1996**, 513

³¹ E. Garnier ; J. Guillard ; E. Pasquinet ; F. Suzenet ; D. Poullain ; C. Jarry ; J. -M. Leger ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4595

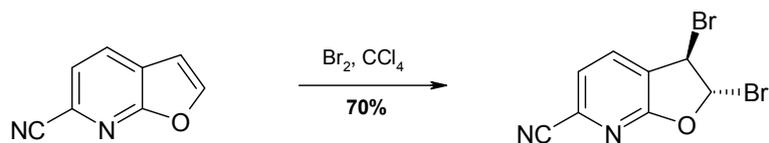
³² F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Synthesis*, **2004**, 2893

³³ E. Garnier ; J. Guillard ; E. Pasquinet ; F. Suzenet ; D. Poullain ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 7809

³⁴ F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 803

³⁵ F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Synlett*, **2002**, 447

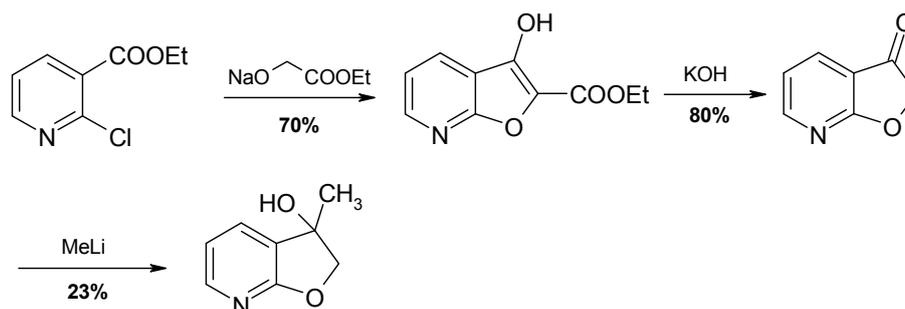
³⁶ S. Yamaguchi ; H. Saitoh ; M. Kurosaki ; H. Yokoyama ; Y. Hirai ; S. Shiotani, *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 1

Schéma 2

Cette méthode nécessite la disponibilité des furo[2,3-*b*]pyridines de départ, dont l'accès peut s'avérer relativement difficile.

I.1.2- À partir du 2-chloronicotinate d'éthyle :

En 1986, S. Shiotani et ses collaborateurs ont décrit une méthode de préparation de certains dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés sur le cycle oxygéné.³⁷ Ils utilisent le 2-chloronicotinate d'éthyle et l'éthoxycarbonylméthylate de sodium pour former un β -cétoester dont le traitement par la potasse fournit la furo[2,3-*b*]pyridin-3-one correspondante. Celle-ci est alors engagée dans une réaction d'addition nucléophile avec le méthyllithium pour conduire au 3-méthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ol (Schéma 3).

Schéma 3

A noter que l'addition nucléophile ne s'avère guère concluante puisque la dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine voulue n'est obtenue qu'avec 23% de rendement.

I.1.3- Via une réaction de cyclisation oxydative :

Plus récemment, le groupe de Choi a développé une nouvelle voie d'accès aux dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques à partir de la 3-vinylpyridinone **I**^{38,39} substituée en position *mé*ta par une fonction ester et ce, *via* une réaction de cyclisation oxydative (Schéma 4).⁴⁰

³⁷ H. Morita ; S. Shiotani, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1465

³⁸ D. R. McKean; G. Parrinello; A. F. Renaldo; J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 422

³⁹ A. R. Hunt; S. K. Stewart; A. Whiting, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3599

⁴⁰ W. -B. Choi ; I. N. Houpis ; H. R. O. Churchill ; A. Molina ; J. E. Lynch ; R. P. Volante ; P. J. Reider ; A. O. King, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4571

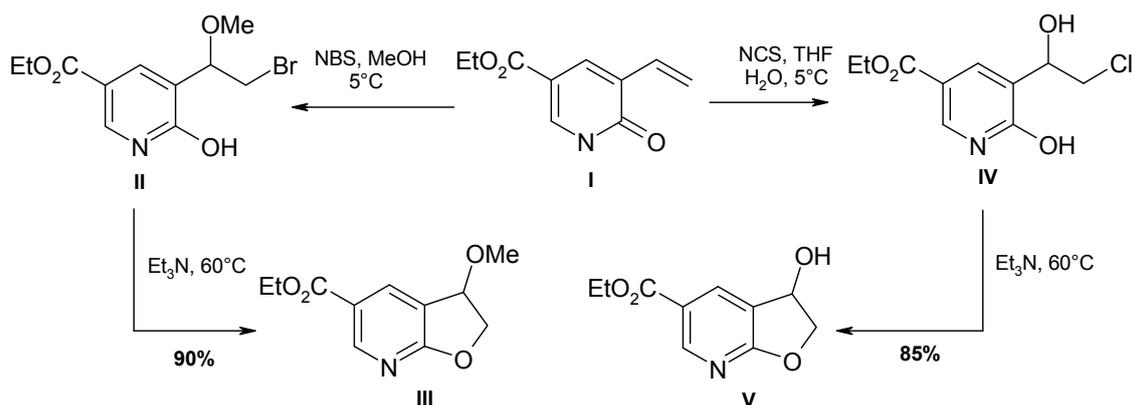


Schéma 4

Après fonctionnalisation de la 3-vinylpyridinone **I** par le NBS au sein du méthanol, le bromométhoxy **II** est soumis à un traitement, *in situ*, par la triéthylamine pour fournir la méthoxydihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **III** avec un très bon rendement de 90%. Par ailleurs, la même séquence menée cette fois-ci par le NCS dans un mélange THF/eau génère la chlorohydrine **IV** correspondante. Le traitement de cette dernière par la triéthylamine conduit après cyclisation à l'hydroxyfuro[2,3-*b*]pyridine **V** souhaitée avec 85% de rendement.

Cependant, malgré son aspect plutôt prometteur, cette méthode n'a pas été appliquée, à notre connaissance, à d'autres pyridines.

I.1.4- Via une réaction de cycloaddition intramoléculaire [4+2] :

A la fin des années 90, l'équipe de Liu s'est intéressée aux réactions de cycloadditions intramoléculaires [4+2] de nitriles avec des complexes tungstène-1,3-diènes substitués. Ils ont alors découvert que l'addition de différents aldéhydes, en présence du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sur des complexes tungstène-alcynols menait à des réactions de cycloalcénation intramoléculaires, produisant les tungstène-oxacarbeniums. Le traitement de ces derniers par des nitriles conduit *via* une réaction de cycloaddition de type [4+2] aux dérivés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques souhaités (Schéma 5).⁴¹

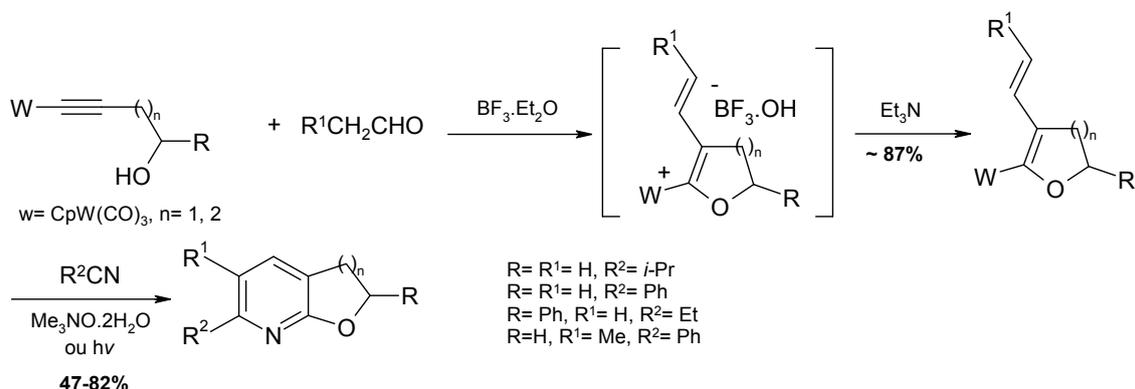


Schéma 5

Cette méthode est efficace puisqu'elle permet d'accéder à des hétérocycles de tailles variées, mais se limite à des substituants de type alkyle ou phényle.

⁴¹ W. -T. Li ; F. -C. Lai ; G. -H. Lee ; S. -M. Peng ; R. -S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4520

1.1.5- Par réaction de Diels-Alder :

Les premiers travaux relatant la formation de dérivés furopyridiniques par cycloaddition de type aza-Diels-Alder sur des triazines dans les années 80 sont l'œuvre de Seitz et coll.⁴² L'équipe de Taylor⁴³ a grandement étudié ces réactions intramoléculaires de Diels-Alder à demande électronique inverse, entre les 1,2,4-triazines et les alcynes. Les dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines sont obtenues avec de bons rendements et ce, avec des temps de réaction plutôt long (Schéma 6).

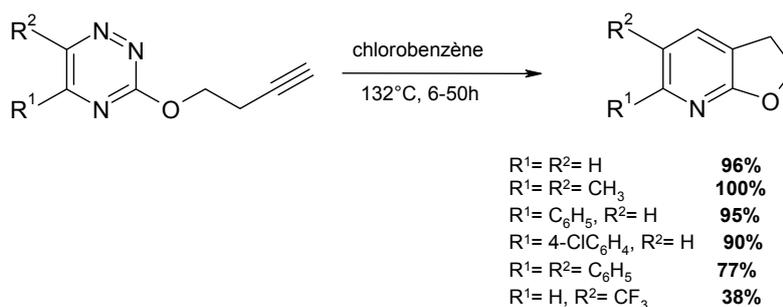


Schéma 6

Malgré tout le potentiel de cette méthode pour augmenter la diversité des substituants sur l'hétérocycle, à notre connaissance, aucun autre exemple n'a été publié.

1.2- Principales méthodes de synthèse des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines :

1.2.1- Via une réaction d'annélation des 2,3-pyridines :

Au début des années 90, l'équipe de Murtiashaw a proposé une méthode pour la synthèse de certains dérivés dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques. Il s'agit d'une réaction de 2,3-annélation qui fait intervenir la 2-chloro-3-lithiopyridine et un aldéhyde (Schéma 7).⁴⁴

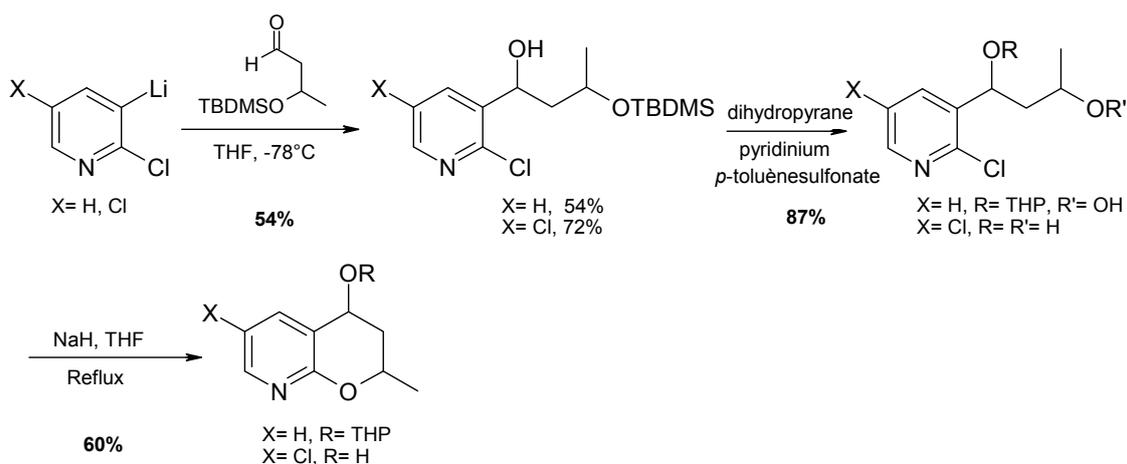


Schéma 7

⁴² G. Seitz ; L. Görge ; S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4355

⁴³ C. E. Taylor ; J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 431

⁴⁴ C. W. Murtiashaw ; R. Breitenbach ; S. W. Goldstein ; S. L. Pezzullo ; G. J. Quallich ; R. Sarges, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1930

Malgré les bons rendements obtenus, la méthode n'a pas été étendue à d'autres pyridines portant des substituants divers et variés.

I.2.2- À partir de l'acide nicotinique :

Dans la même période (début des années 90), le même groupe, a découvert que la chloration de l'acide 2-méthoxynicotinique suivi d'une condensation avec de l'acétone puis d'une cyclisation et d'une réduction, conduit au dérivé dihydropyrano[2,3-*b*]pyridinique désiré (Schéma 8).⁴⁵

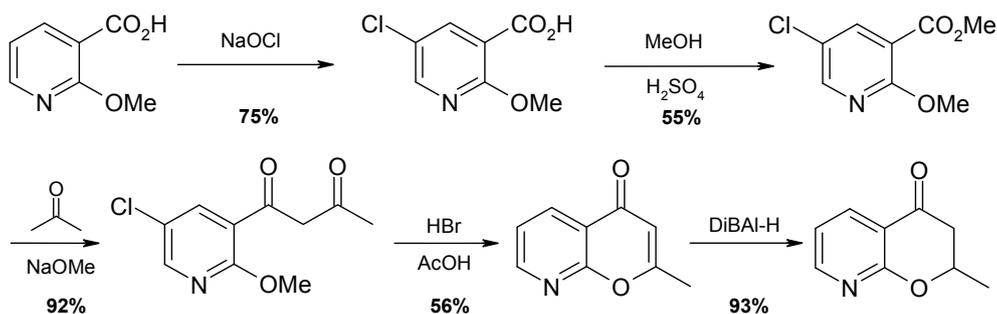


Schéma 8

I.2.3- Par cycloaddition de Diels-Alder :

Tout comme pour la formation des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines, la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a permis la construction de cycles oxygénés à 6 chaînons produisant donc des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines avec des bons rendements (Schéma 9).^{43,46}

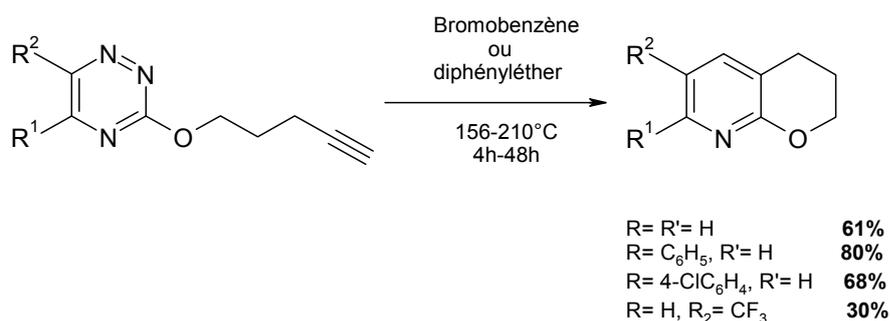


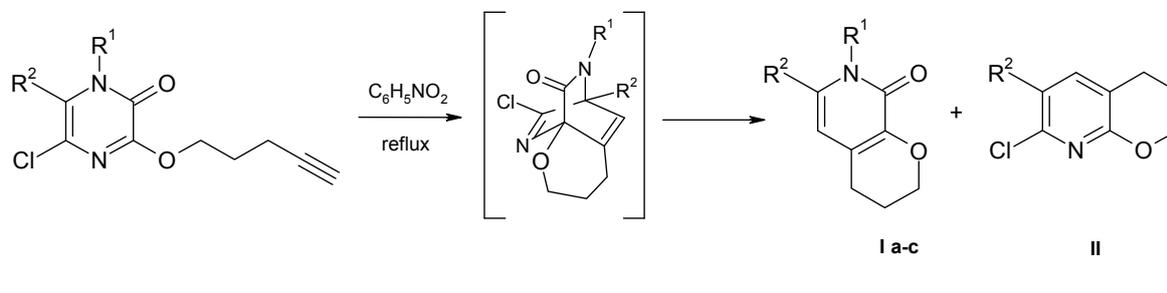
Schéma 9

Il est à noter qu'avec la présence d'un groupement CF₃ électroattracteur, le rendement de la cycloaddition reste modeste.

⁴⁵ R. Sarges ; S. W. Goldstein ; W. M. Welch ; A. C. Swindell ; T. W. Siegel ; T. A. Beyer, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1859

⁴⁶ F. Haenel ; R. John ; G. Seitz, *Arch. Pharm., (Weinheim)*, **1992**, 325, 349

Un autre exemple de cycloaddition ayant conduit à des systèmes similaires a été décrit par le groupe d'Hoornaert.⁴⁷ Les auteurs ont montré que la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les pyrazinones est en général efficace mais que la nature des substituants influence beaucoup sur la régiosélectivité de la réaction (Schéma 10).



R ¹	R ²	Temps	Rendements	
			I	II
Bn	H	2,5 h	a : 97%	-
Ph	H	2,5 h	b : 95%	-
Bn	Me	2,5 h	c : 90%	-
Ph	Me	4h	-	58%

Schéma 10

Après avoir fait l'inventaire des principales et peu nombreuses stratégies permettant d'obtenir des dérivés dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques, nous nous sommes proposés d'exploiter le potentiel de la cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les 1,2,4-triazines.

II- LA REACTION DE DIELS-ALDER A DEMANDE ELECTRONIQUE INVERSE : GENERALITES

Depuis sa découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder, la réaction de cycloaddition [4+2] d'un diène conjugué avec une oléfine est devenue une des pierres angulaires de la chimie organique.⁴⁸ Formellement, la réaction de Diels-Alder est l'addition d'un diène conjugué et d'un diénoophile pour donner naissance à un cycle à six chaînons (cycloadduit), avec une ou deux doubles liaisons suivant le type de diénoophile utilisé. Il est admis que la réaction se fait par un mécanisme concerté impliquant la formation des deux liaisons σ carbone-carbone au cours d'une seule et même étape (Schéma 11).

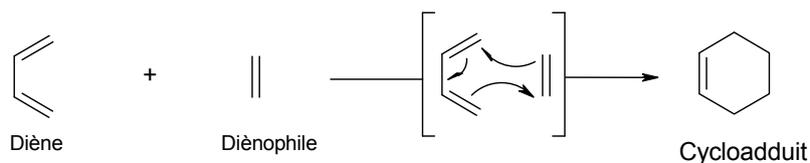


Schéma 11

⁴⁷ K. J. Buysens ; D. M. Vandenberghe ; S. M. Toppet ; G. J. Hoornaert, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12463

⁴⁸ O. Diels ; K. Alder, *Ann.*, **1928**, *468*, 98

Par ailleurs, le choix approprié des substituants du diène et du diénophile affecte le succès des réactions de Diels-Alder à demande normale d'électrons. La réaction est nettement favorable lorsque le diénophile possède un groupement électroattracteur puisque celui-ci abaisse l'énergie de l'orbitale frontière la plus basse vacante (BV ou LUMO) du diénophile permettant un meilleur recouvrement avec l'orbitale frontière la plus haute occupée (HO ou HOMO) du diène. De même, lorsque le diène possède un groupement électrodonneur, la réaction devient encore plus favorable.

Quant aux réactions de **Diels-Alder à demande électronique inverse**, ce sont des cycloadditions dans lesquelles la réaction a lieu entre la LUMO du diène et la HOMO du diénophile et ce, en fonction de la nature électronique des groupements présents sur les deux partenaires (Figure 3).⁴⁹

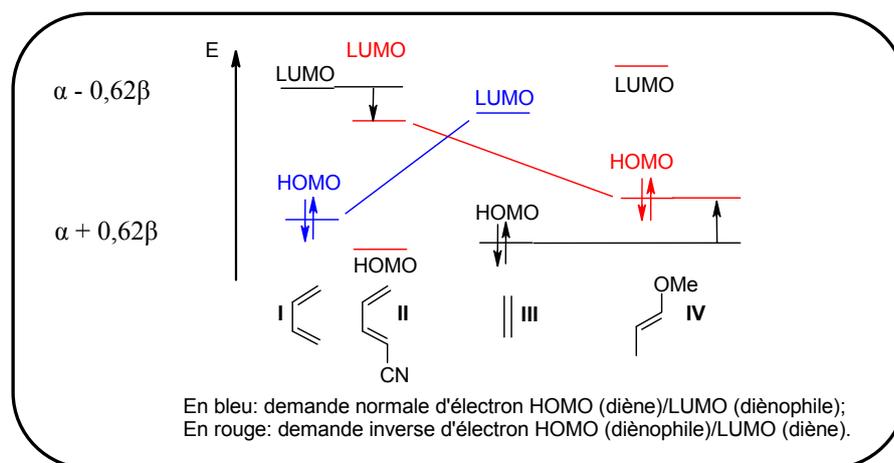


Figure 3 : Diagramme de recouvrement des orbitales frontières dans la réaction de Diels-Alder à demande électronique normale et inverse.

Les substitutions par des groupements donneurs sur les diénophiles élèvent les orbitales frontières et donc leurs HOMOs, tandis que la substitution par des groupements attracteurs sur les diènes abaissent leurs orbitales frontières et donc leurs LUMOs. La réduction de la différence d'énergie entre les HOMOs et les LUMOs qui en résulte, favorise l'interaction inverse HOMO (diénophile)/LUMO (diène).

Les travaux réalisés en version intramoléculaire et la mise au point de méthodes efficaces de préparation de partenaires diénophiles hautement fonctionnalisés ont considérablement élargi le champ d'application de cette réaction. Dans ce cadre, la variante intramoléculaire de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse impliquant des azadiènes cycliques telles que les tétrazines, diazines et également les triazines permet d'accéder à des systèmes polyhétérocycliques.⁵⁰

II.1 – Cas des 1,2,4,5-tétrazines :

Depuis les années 80, Boger et ses collaborateurs ont montré que les 1,2,4,5-triazines sont d'excellents réactifs pour la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Ces

⁴⁹ a) R. B. Woodward ; R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 395. b) C. Spino ; H. Rezaei ; Y. L. Dory, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 757

⁵⁰ D. L. Boger, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 781

composés peuvent réagir avec divers diénophiles riches en électrons (Schéma 12),⁵¹ conduisant ainsi à des pyridazines monosubstituées ou disubstituées.

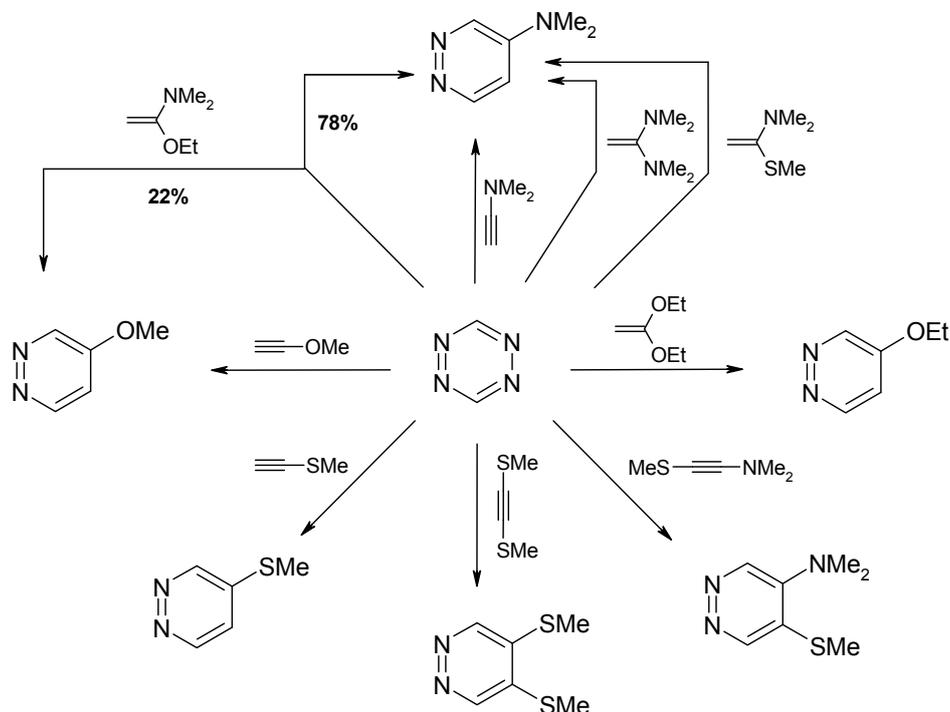


Schéma 12

Un exemple récent, rapporté par le même groupe, utilise cette voie dans un processus intramoléculaire pour la formation de pyridazines bicycliques (Schéma 13).⁵²

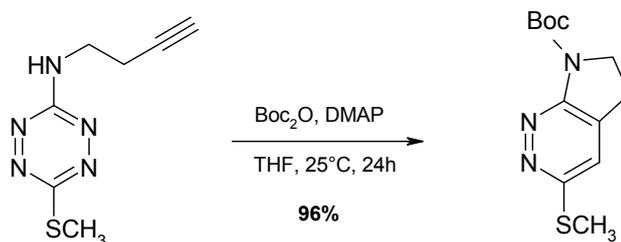


Schéma 13

⁵¹ a) D. L. Boger ; R. S. Coleman ; J. S. Panek ; D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4405. b) A. Hamasaki ; R. Ducray ; D. L. Boger, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 185

⁵² D. L. Boger ; S. E. Wolkenberg, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9120

Par ailleurs, l'équipe de G. Seitz fait également usage de ce type d'azadiène pour la synthèse des pyridazines bicycliques. Le résultat de la cycloaddition dépend grandement des substituants présents sur les tétrazines.⁵³ Ainsi, plus le groupement est électro attracteur (SO₂Me) plus le rendement est élevé, comparé à la fonction méthylsulfanylle (SMe) dont le rendement n'est que 68% (Schéma 14).

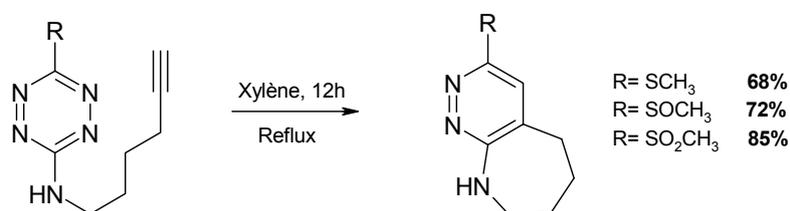


Schéma 14

Il est aussi important de citer les travaux de Sauer et ses collaborateurs qui décrivent des réactions de cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse entre la 1,2,4,5-tétrazine avec divers alcènes riches en électrons (Schéma 15).^{54,55}

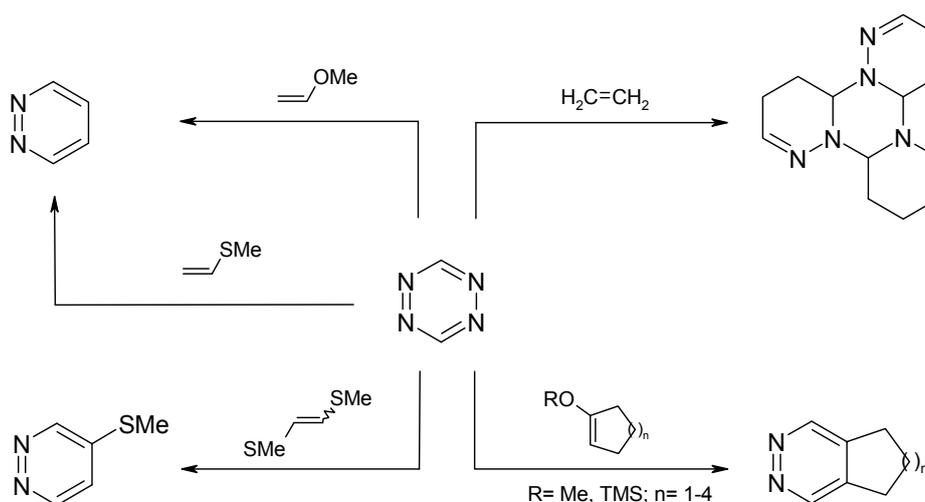


Schéma 15

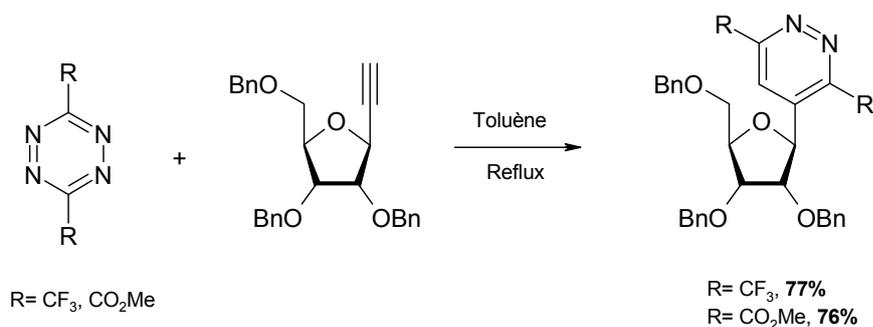
Dans les années 90, une nouvelle approche vers des nucléosides substitués par des pyridazines a été reportée sur la base d'une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre des 1,2,4,5-tétrazines et un sucre porteur d'une fonction acétylénique à été décrite par Seitz.⁵⁶ Les produits de cycloaddition ont été obtenus avec des bons rendements (Schéma 16).

⁵³ G. Seitz ; S. Dietrich ; L. Görgé ; J. Richter, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2747

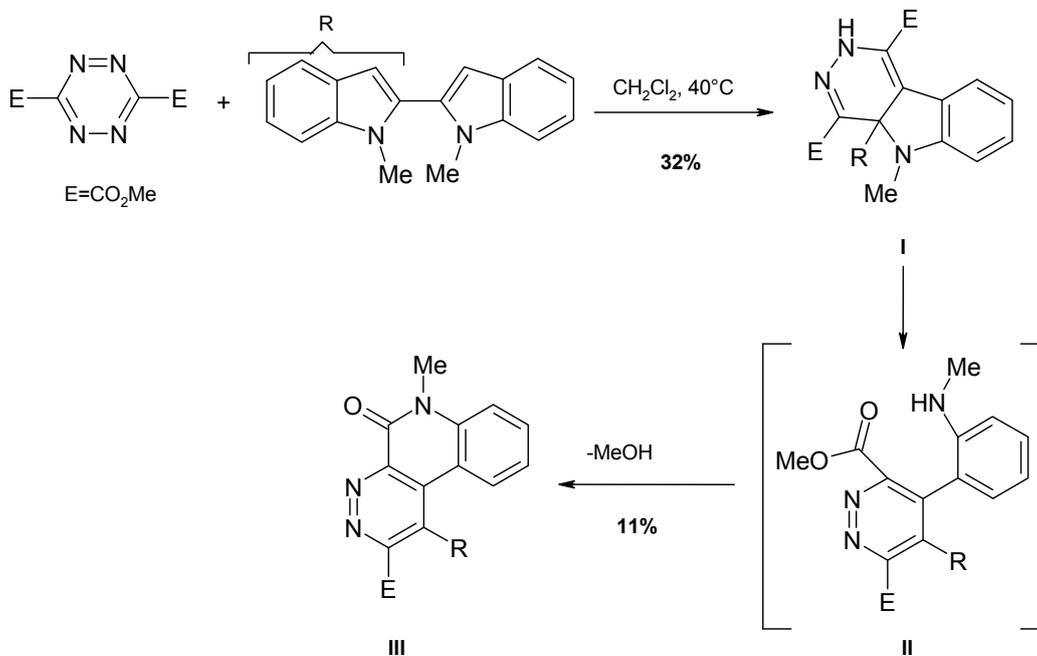
⁵⁴ a) J. Balear ; G. Chrisam ; F. X. Huber ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1481. b) J. Sauer ; D. K. Heldmann ; J. Hetzenegger ; J. Krauthan ; H. Sichert ; J. Schuster, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2885

⁵⁵ K. Muller ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2541

⁵⁶ M. Richter ; G. Seitz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)*, **1994**, 327, 365

*Schéma 16*

De même, Schollmeyer et ses collaborateurs⁵⁷ ont rapporté que l'application de cette méthodologie à des 1,2,4,5-tétrazines substitués en position 3 et 5 par un groupement ester en présence de di-*N*-methyl-2,2'-biindole est envisageable, conduisant ainsi à la formation du composé **I** qui conduira *via* l'intermédiaire **II** au produit tricyclique souhaité **III** avec un faible rendement (Schéma 17).

*Schéma 17*

Haider et Snyder ont montré aussi, que les réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse des 1,2,4,5-tétrazines avec des pyrroles, des imidazoles et différentes énamines hétérocycliques donnent accès à des pyridazines bicycliques et tricycliques (Schéma 18).^{58,59}

⁵⁷ U. Pinder ; Y. S. Kim ; D. Schollmeyer, *Heterocycles*, **1994**, 38, 2267

⁵⁸ a) N. Haider ; R. Wanko, *Heterocycles*, **1994**, 38, 1805. b) Z.-K. Wan ; G. H. C. Woo ; J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5497

⁵⁹ N. Haider ; K. Mereiter ; R. Wanko, *Heterocycles*, **1994**, 38, 1805

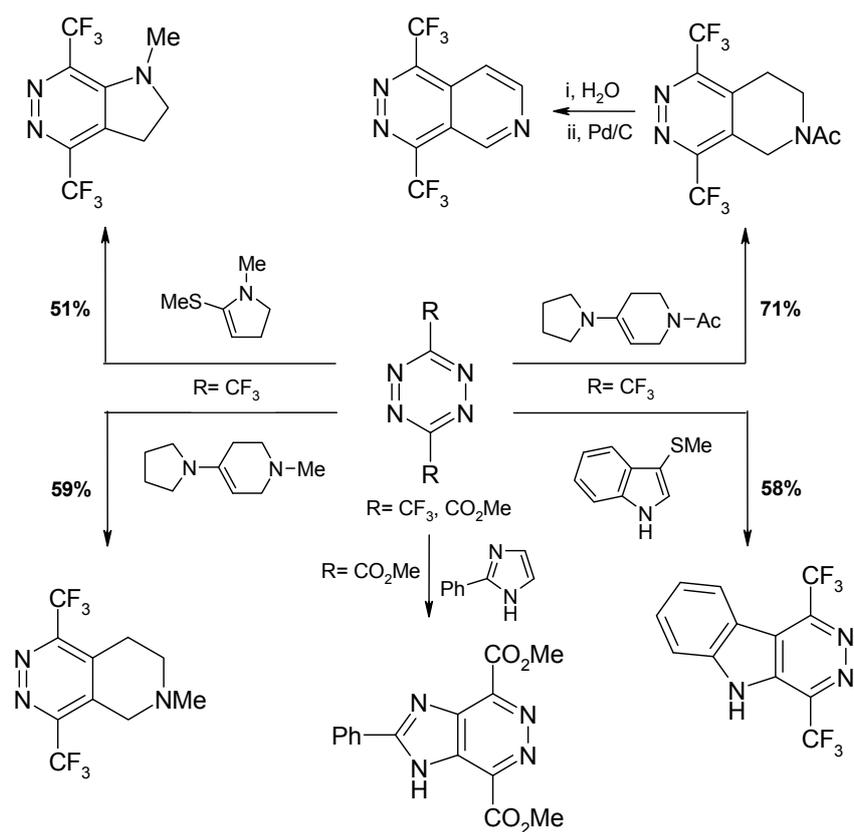
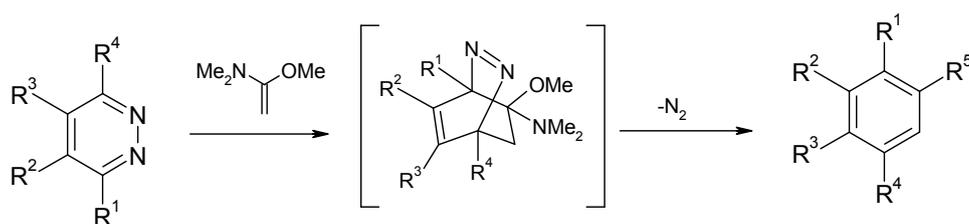


Schéma 18

II.2 – Cas des pyridazines (1,2-diazines) :

Selon les travaux de Werner⁶⁰ les réactions de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse entre une variété de pyridazines et la (1-méthoxyvinyl)diméthylamine conduisent à des cycles benzéniques hautement fonctionnalisés (Schéma 19).



	Rdt	R ⁵ = NMe ₂ : OCH ₃
R ¹ = CO ₂ CH ₃ , R ² = R ³ = R ⁴ = H	60%	15 : 1
R ³ =CO ₂ CH ₃ , R ¹ = R ² = R ⁴ = H	57%	12 : 1
R ¹ = R ⁴ = CO ₂ CH ₃ , R ² = R ³ = H	90%	8 : 1
R ² = R ³ = CO ₂ CH ₃ , R ¹ = R ⁴ = H	80%	3 : 1
R ¹ = R ³ = R ⁴ = CO ₂ CH ₃ , R ² = H	93%	2 : 1
R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = CO ₂ CH ₃	88%	10 : 1

Schéma 19

⁶⁰ H. Neunhoeffer ; G. Werner, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1517

Cette méthode conduit à des mélanges de produits suivant qu'il y'a élimination du méthanol ou de la diméthylamine. De plus, il apparaît que la présence de groupement électroattracteur sur les pyridazines est indispensable.

Les réactions entre les 1,2-diazines et les alcynamines ne sont pas aussi efficaces puisqu'elles conduisent également à des mélanges de cycloadduits. Cette complexité peut être expliquée par le fait que l'addition du diénophile se produit *via* le diène C3/C6 ou le diène C4/N1 (Schéma 20).²⁵

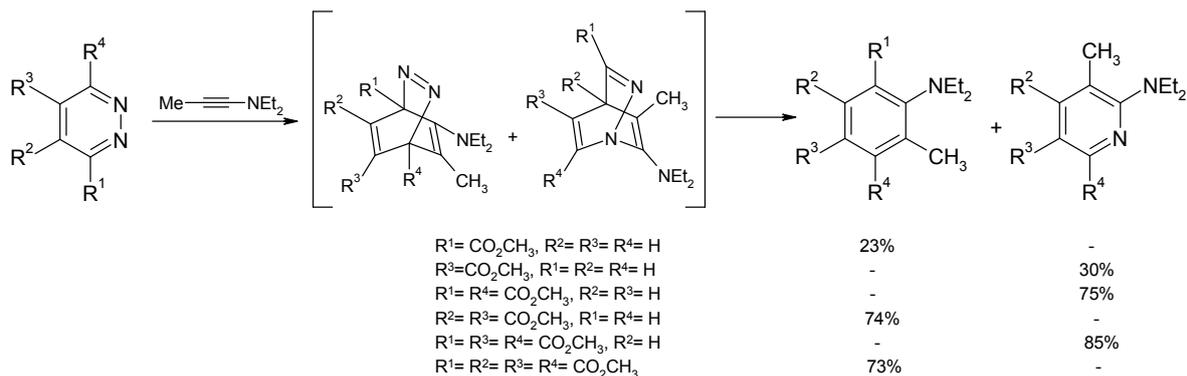
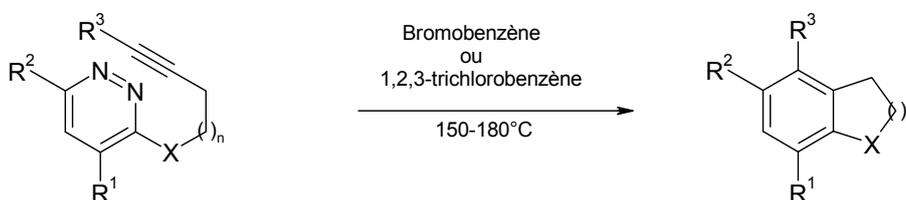


Schéma 20

Il apparaît que les rendements sont globalement plus faibles, ce qui montre la plus faible réactivité des alcynamines comparée aux énamines alcoxylés.

Dans le cadre des réactions intramoléculaires, le chauffage à hautes températures de pyridazines substituées en position 3 par des alcynes conduit aux produits de cycloaddition [4+2] avec de bons rendements pour n= 1. Nous pouvons remarquer que pour n= 2 et n= 3 (formation de cycle à 6 et 7 chaînons) la réaction de cycloaddition ne marche pas (Rdt = 0%) (Schéma 21).^{61,62}



⁶¹ G. Fülep ; N. Haider, *Molecules*, **1998**, 3, 10

⁶² D. L. Boger ; R. S. Coleman, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2240

R ¹	R ²	R ³	X	n	Rdt
H	H	H	NCO ₂ CH ₃	1	85%
		CH ₃		1	77%
		CH ₂ OTBMS		1	92%
	Cl	H	O	1	91%
				2-3	0%
		CH ₃	NCO ₂ CH ₃	1-3	0%
CN	H	CH ₃	NCO ₂ CH ₃	1	85%
		CH ₂ OTBMS		1	72%
		H		O	1
CN	H	H	O	1	67%
		CH ₃	O	1	79%
		H	NH	2	0%
				1	49%

Schéma 21

II.3 – Cas des pyrimidines (1,3-diazines) :

Les cyclisations intramoléculaires des pyrimidines a été étudiée par différents groupes^{63,64,65,66} qui ont montré que ces systèmes peuvent participer à des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse avec des diénophiles riches en électrons tels que le 1,1-diméthoxyéthène et la diéthylprop-1-ynylamine permettant la synthèse de pyridines fonctionnalisées (Schéma 22).

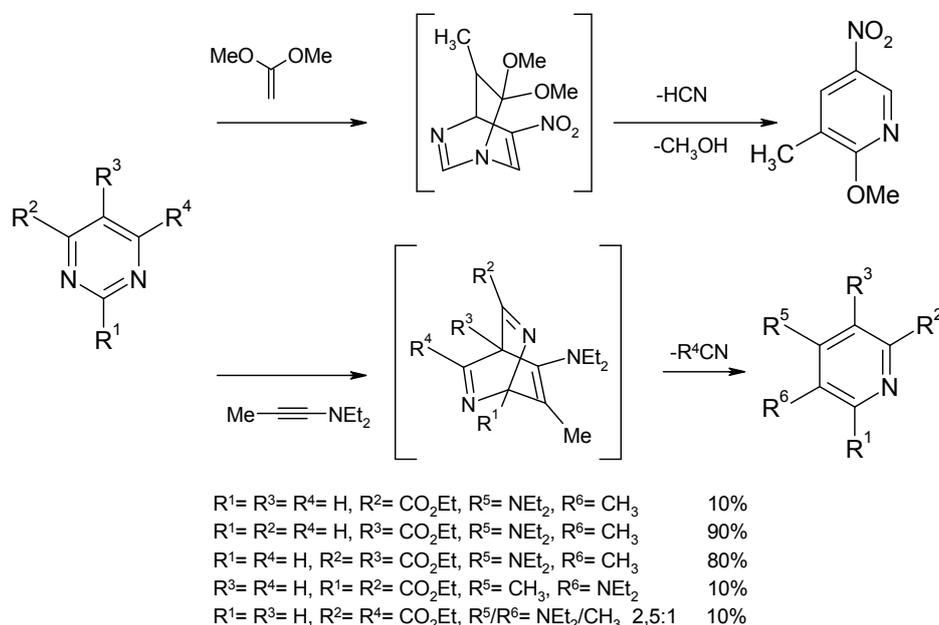


Schéma 22

⁶³ H. Neunhoeffler ; G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1190

⁶⁴ J. C. Martin, *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 17, 1111

⁶⁵ H. C. Van der Plas ; V. N. Charushin, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3965

⁶⁶ H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2667

De même, H. C. van der Plas et ses collaborateurs ont rapporté que l'application intramoléculaire de cette méthodologie à des pyrimidines judicieusement substituées en position 2 par une fonction alcyne est envisageable (Schéma 23),⁶⁷ conduisant ainsi à des 6,7-dihydro-5H-1-pyridines (n = 1) et des 5,6,7,8-tetrahydroquinolines (n = 2).

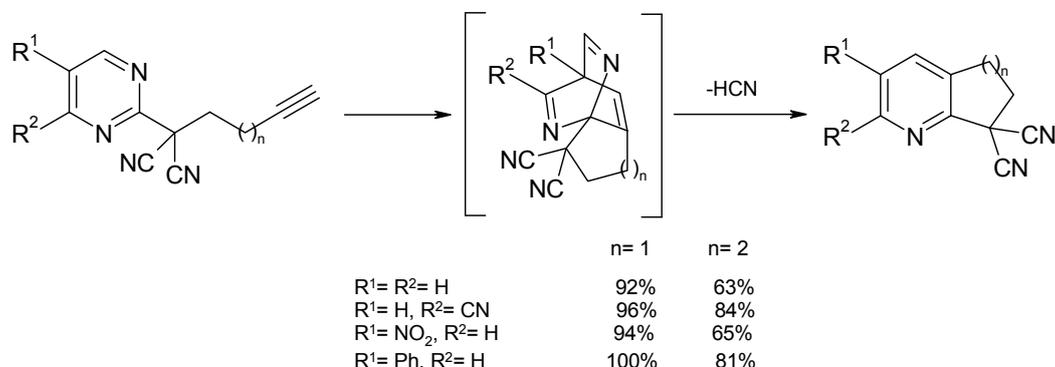


Schéma 23

Quasiment au même moment, les mêmes auteurs, étudiaient le même type de réaction entre de pyrimidines et des alcynes cette fois-ci pour la synthèse des pyrrolo[2,3-*b*]pyridines (Schéma 24).⁶⁸ Cette méthode à été très récemment étudiée par le groupe de Porter pour la préparation d'antioxydants de type pyrrolopyridine.⁶⁹

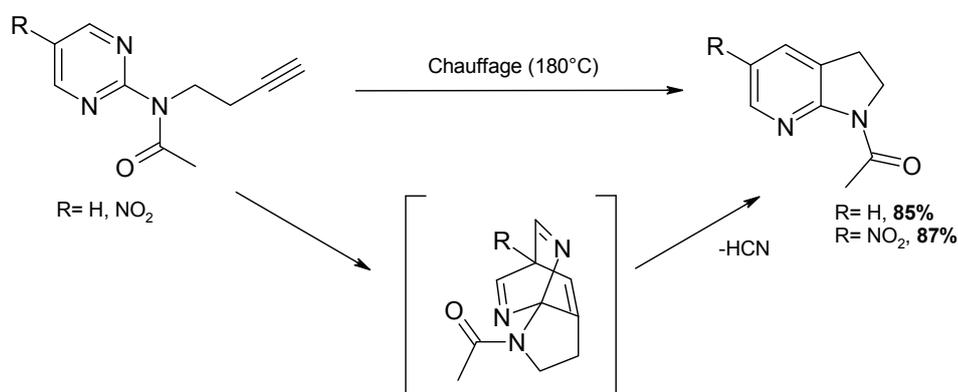


Schéma 24

II.4 – Cas des pyrazines (1,4-diazines) :

Neunhoeffter et Werner⁷⁰ ont montré que les réactions de cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse des 1,4-azadiènes déficients en électrons avec des alcynes riches en électrons donnent accès à des pyridines fonctionnalisées (Schéma 25).

⁶⁷ A. E. Frissen ; A. T. M. Marcelis ; G. Guertsen; D. A. de Bie ; H. C. Van der Plas, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5162

⁶⁸ A. E. Frissen ; A. T. M. Marcelis ; H. C. Van der Plas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1589

⁶⁹ M. Wijnmans ; D. A. Pratt ; J. Brinkhorst ; R. Serwa ; L. Valgimigli ; G. F. Pedulli ; N. A. Porter, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 9215

⁷⁰ H. Neunhoeffter ; G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 761, 39

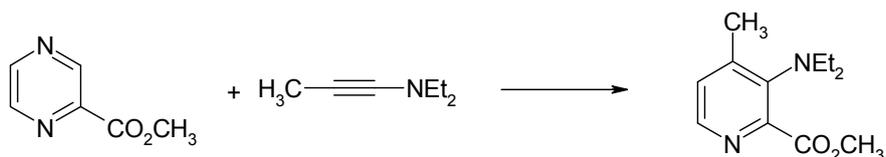


Schéma 25

Plus récemment, l'équipe d'Eycken⁷¹ a également étudié ce type de réaction sur les pyrazinones, ainsi que l'effet du chauffage par micro-ondes sur ce type de cycloaddition (Schéma 26).

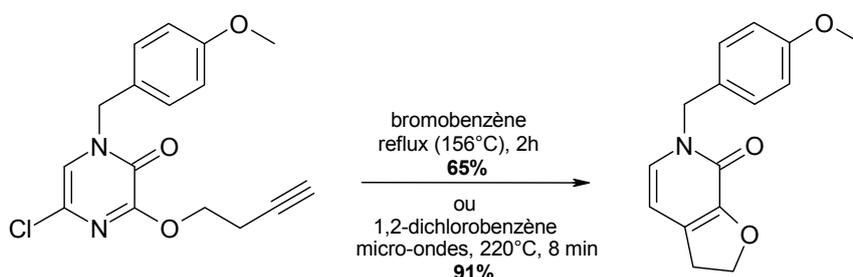


Schéma 26

L'activation micro-ondes, a rendue la réaction plus rapide et a permis l'obtention du produit souhaité avec un meilleur rendement (91%) que par chauffage classique.

III- ETUDE DE LA REACTIVITE DES 1,2,4-TRIAZINES VIS-A-VIS DE LA REACTION DE DIELS-ALDER A DEMANDE ELECTRONIQUE INVERSE :

Les 1,2,4-triazines tout comme les tétrazines et les diazines, font partie de la famille des azadiènes. Elles ont montré une grande capacité à réagir selon les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse avec des diénophiles riches en électrons tels que les énamines, les alcynes, les alcènes, les nitriles... Ceux-ci forment un intermédiaire bicyclique qui par perte d'une molécule d'azote conduit soit à des pyridines soit à des pyrimidines (ou des pyrazines) selon la nature du diénophile utilisé.

III.1 – Cas des 1,2,4-triazines avec des énamines :

Selon les travaux de Boger^{72,73,74,75} et de Taylor,^{76,77,78} la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les 1,2,4-triazines en présence d'énamines, préparées au préalable ou *in situ*, permet d'isoler différentes pyridines hautement substituées (Schéma 27).

⁷¹ N. Kaval ; J. D. Eycken ; J. Caroen ; W. Dehaen ; G. A. Strohmeier ; C. O. Kappe ; E. Van der Eycken, *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 560

⁷² D. L. Boger ; J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2179

⁷³ D. L. Boger ; S. R. Duff ; J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5782

⁷⁴ D. L. Boger ; J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5745

⁷⁵ D. L. Boger ; J. S. Panek ; M. M. Meier, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 895

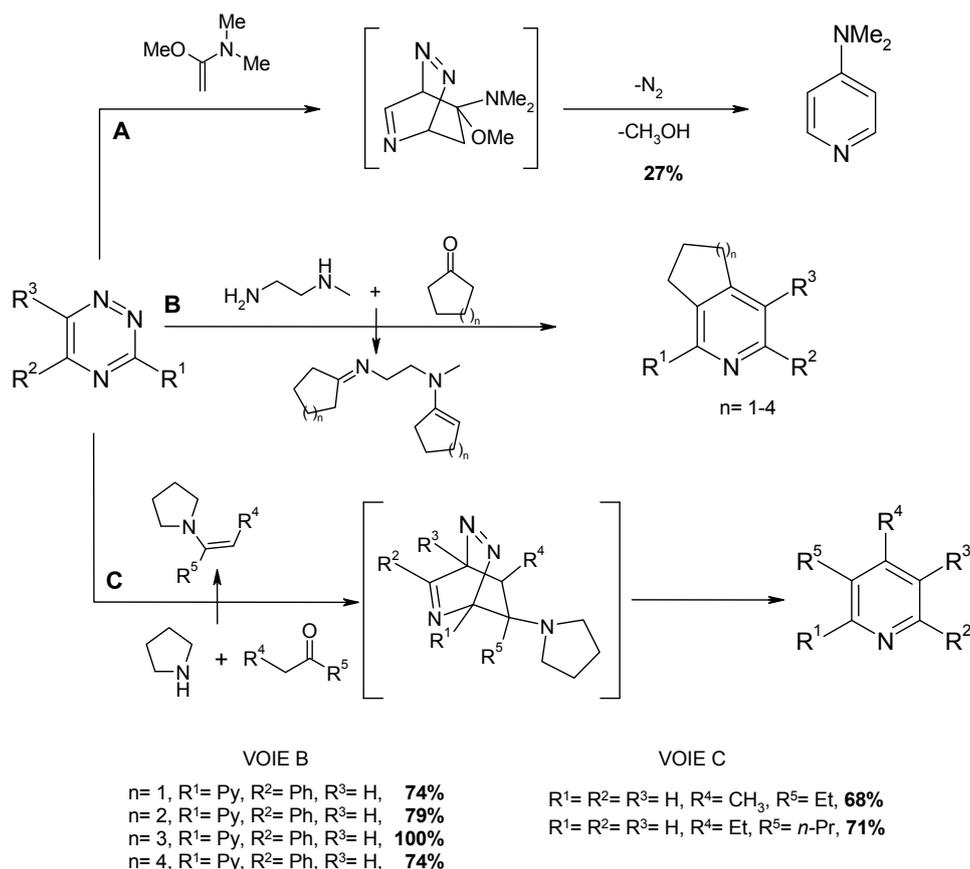


Schéma 27

Depuis ces travaux, les groupes de Snyder^{79,80,81} et de Leister⁸² ont étudié l'efficacité de la cycloaddition intramoléculaire des indoles, des pyrroles, et des imidazoles sur ces systèmes afin de générer différentes structures polycycliques. Ainsi, les indoles réagissent avec les triazines pour former des β -carbolines (alcaloïdes) avec de bons rendements (Schéma 28).

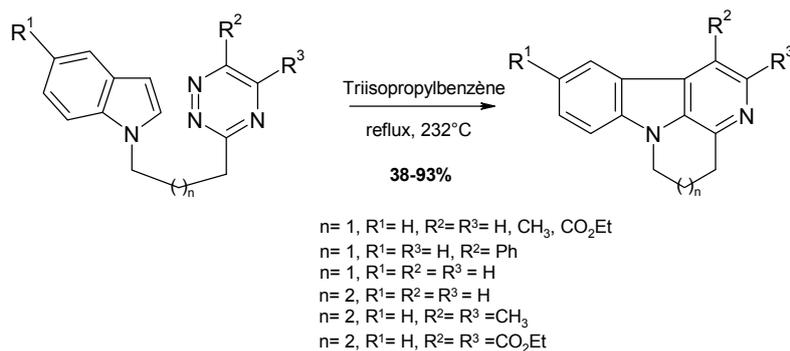


Schéma 28

⁷⁶ Y. F. Sainz ; S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10086

⁷⁷ S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, **2004**, 508

⁷⁸ S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12260

⁷⁹ a) S. C. Benson ; J. L. Gross ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3257. b) Z.-K. Wan ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2487

⁸⁰ W. H. Fan ; M. Parikh ; J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *37*, 6591

⁸¹ S. C. Benson ; J. -H. Li ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5285

⁸² C. W. Lindsley ; D. D. Wisnoski ; W. Y. Wang ; W. H. Leister ; Z. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4495

Les travaux menés par Snyder ont également démontré la possibilité de synthétiser diverses autres structures polycycliques naturelles de type aspidosperma⁸³ (alcaloïde), en mettant en œuvre les réactions de cycloaddition des 1,2,4-triazines avec des indoles sans réaromatisation du système (Schéma 29).

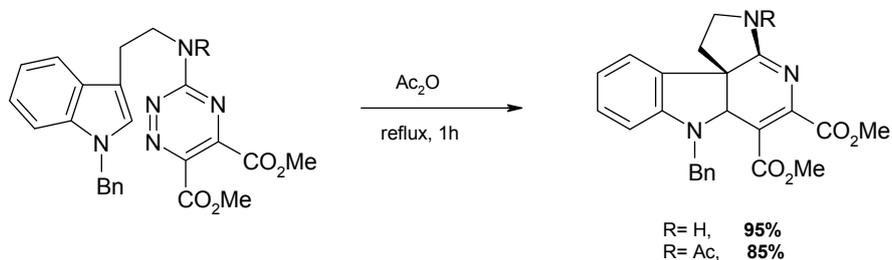


Schéma 29

Par ailleurs, l'application de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre les imidazoles et les 1,2,4-triazines conduit à des tétrahydro-1,5-naphthyridines. Les auteurs proposent, pour cette réaction, un mécanisme selon lequel une cycloaddition-rétro Diels-Alder avec perte d'une molécule d'azote conduit à un intermédiaire qui par élimination de benzonitrile donne les naphthyridines correspondantes (Schéma 30).^{84,85}

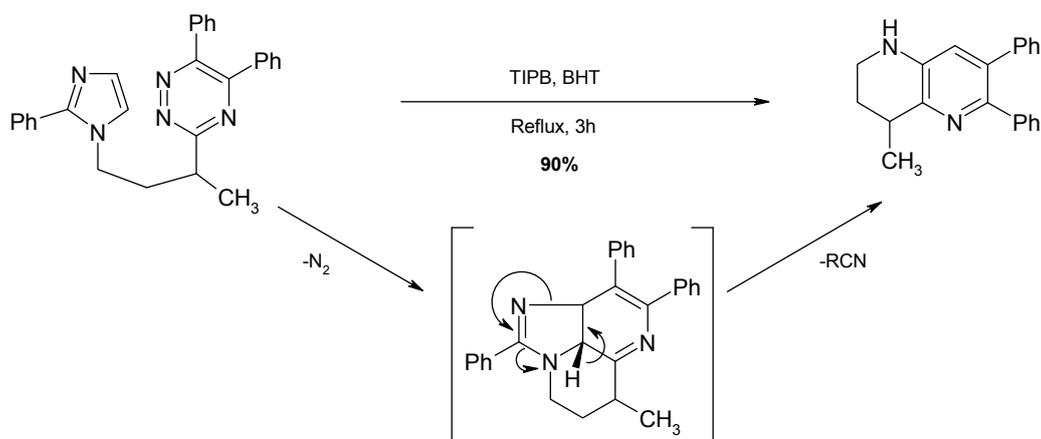


Schéma 30

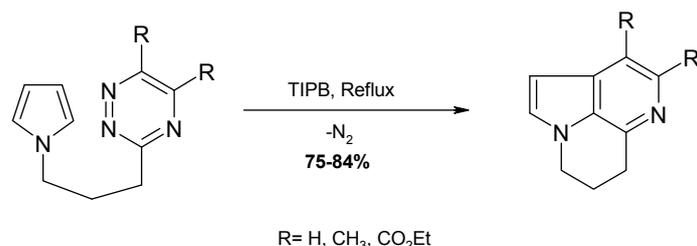
Afin d'étendre cette réaction, le potentiel des pyrroles à participer, en qualité de diénophiles riches en électrons, dans les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse a été testée avec succès et a permis d'obtenir des 6-azaindoles (Schéma 31).⁸⁶

⁸³ S. C. Benson ; L. Lee ; L. Yang ; J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1165

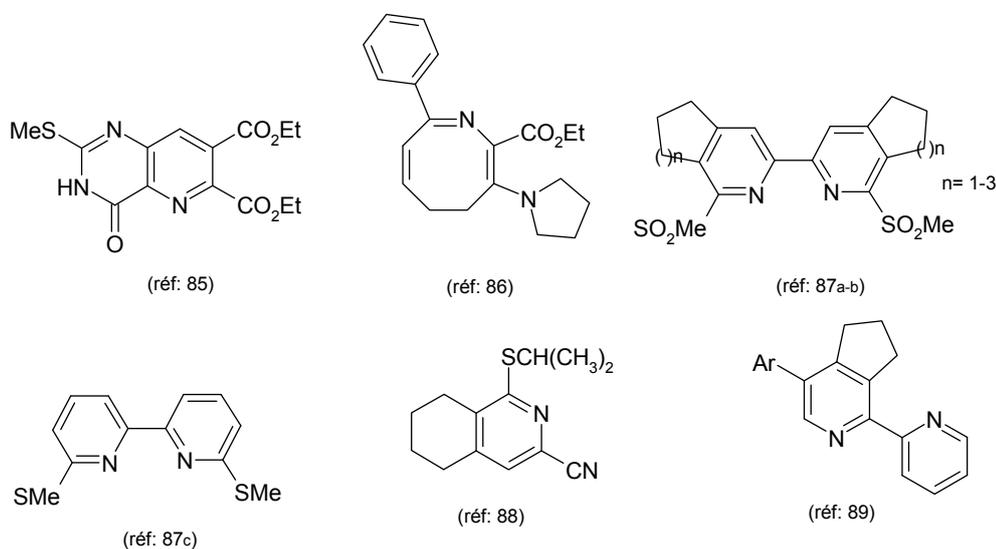
⁸⁴ C. E. Neipp ; P. B. Ranslow ; Z. Wan ; J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7499

⁸⁵ a) B. R. Lahue ; S. -M. Lo ; Z. -K. Wan ; G. H. C. Woo ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7171. b) B. R. Lahue ; Z.-K. Wan ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4345

⁸⁶ J. -H. Li ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 516

*Schéma 31*

Ces quelques travaux, montrent que les énamines peuvent être utilisées pour réaliser des cyclisations intramoléculaires avec des 1,2,4-triazines. Les exemples mentionnés sont nombreux, prouvant la viabilité de cette méthode pour accéder à des différentes structures dignes d'intérêt (Schéma 32).^{87,88,89,90,91}

*Schéma 32*

III.2 – Cas des 1,2,4-triazines avec des ynamines :

Selon les travaux de Neunhoeffler^{92,93} et de Sauer^{94,95} les réactions de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse entre une variété de 1,2,4-triazines et la diéthylprop-1-ynylamine, permettent d'isoler différentes pyridines ou pyrimidines polysubstituées (Schéma 33). La formation de ces deux types de cycloadduit

⁸⁷ a) B. R. Lahue ; Z. -K. Wan ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4345. b) A. Rykowski ; D. Branowska ; J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3657. c) D. Branowska, *Molecules*, **2005**, *10*, 274

⁸⁸ S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8607

⁸⁹ A. Rykowski ; D. Branowska ; J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3657

⁹⁰ M. Makosza ; P. van Ly, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1567

⁹¹ V. N. Kozhevnikov ; D. N. Kozhevnikov ; O. V. Shabunina ; V. L. Rusinov ; O. N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1791

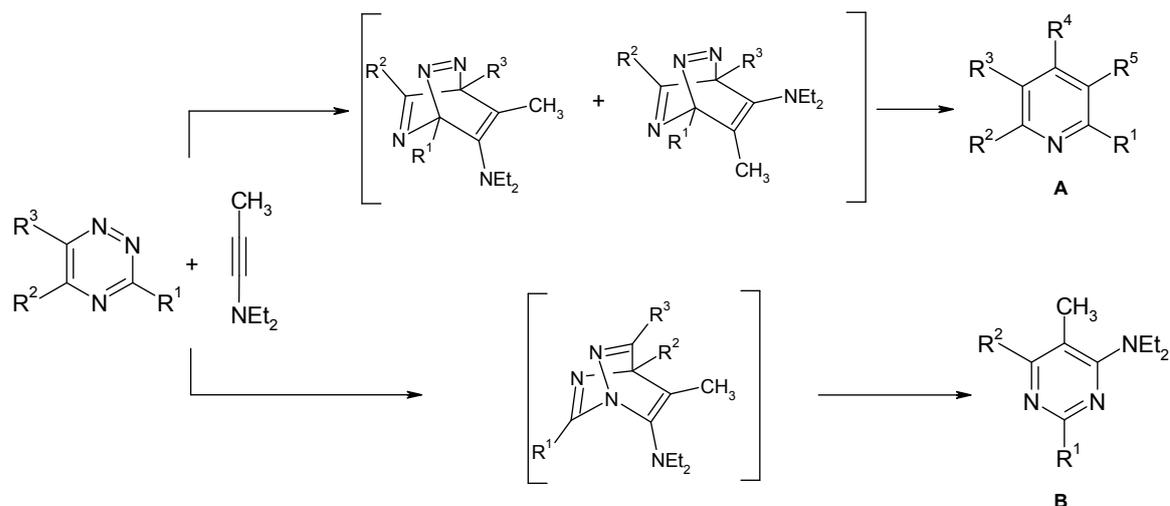
⁹² H. Neunhoeffler ; H.-W. Fruhauf, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3151

⁹³ H. Neunhoeffler ; H.-W. Fruhauf, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3355

⁹⁴ A. Steigel ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3357

⁹⁵ H. Reim ; A. Steigel ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2901

s'explique selon le système diénique (C₃-C₆ ou N₂-C₅) mis en jeu au cours de la cycloaddition.



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rdt de A	Rdt de B
H	H	H	-	-	-	40%
CO ₂ CH ₃	H	H	-	-	-	100%
CO ₂ CH ₃	Ph	H	CH ₃	NEt ₂	85%	-
CO ₂ CH ₃	H	Ph	-	-	-	100%
CO ₂ CH ₃	Ph	Ph	-	-	-	42%
			NEt ₂	CH ₃	32%	-
			CH ₃	NEt ₂	17%	-
CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	62%
			NEt ₂	CH ₃	15%	-
CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	-	-	-	10%
			CH ₃	NEt ₂	90%	-
CH ₃	H	H	-	-	-	72%
CH ₃	H	Ph	-	-	-	70%
Ph	H	H	-	-	-	71%

Schéma 33

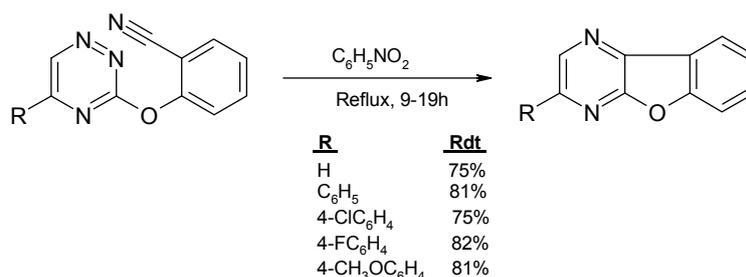
III.3 – Cas des 1,2,4-triazines avec des nitriles :

Les groupes de Taylor^{96,97} et de Rykowski,⁹⁸ ont rapporté que la réaction de cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse entre des 1,2,4-triazines et des nitriles est possible. Par cette méthode, des pyrazines tricycliques monosubstituées ont été formées avec des bons rendements (Schéma 34).

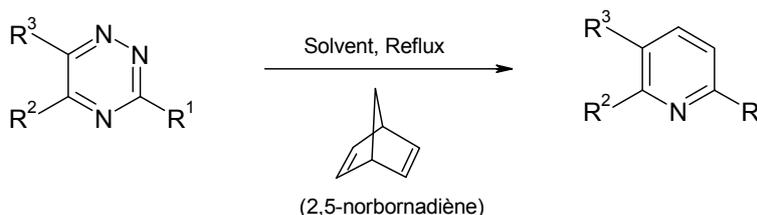
⁹⁶ E. C. Taylor ; J. Pont ; J. C. Warner, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5159

⁹⁷ E. C. Taylor ; L. G. French, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1245

⁹⁸ T. Lipińska ; D. Branowska ; A. Rykowski, *Chem. of Heterocyclic Comp.*, **1999**, 35, 334

*Schéma 34***III.4 – Cas des 1,2,4-triazines avec des alcènes :**

L'une des méthodes actuelles les très usitées pour la synthèse de dérivés pyridiniques utilise les réactions d'aza-Diels-Alder. Plusieurs groupes ont montré que les 1,2,4-triazines peuvent en effet, réagir avec des dérivés éthyléniques, y compris le 2,5-norbornadiène (bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene) pour conduire à des pyridines fonctionnalisées (Schéma 35).^{99,100,101,102,103,104}

*Schéma 35*

En parallèle, les équipes d'Ibrahim¹⁰⁵ et de Seitz⁵³ ont étudié l'efficacité de l'addition intramoléculaire [4+2] des alcènes sur des 1,2,4-triazines pour la préparation de systèmes pyridiniques bicycliques et polycycliques (Schéma 36).

⁹⁹ A. Rykowski ; E. Olender ; D. Branowska ; H. C. van der Plas, *Organic Preparations and Procedures Int.*, **2001**, 33, 501.

¹⁰⁰ O. C. Pfüller ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8821

¹⁰¹ G. R. Pabst ; K. Schmid, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6691

¹⁰² G. R. Pabst ; K. Schmid, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6687

¹⁰³ D. N. Kozhevnikov ; V. N. Kozhevnikov ; A. M. Prokhorov ; M. M. Ustinova ; V. L. Rusinov ; O. N. Chupakhin ; G. G. Aleksandrov ; B. König, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 869

¹⁰⁴ M. Altuna-Urquijo ; S. P. Stanforth ; B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6111

¹⁰⁵ Y. Ibrahim ; B. Al-Saleh ; A. A. A. Mahmoud, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8489

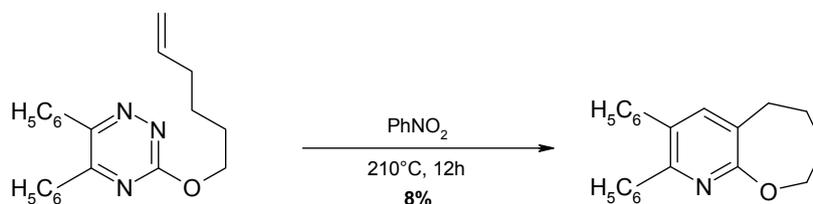
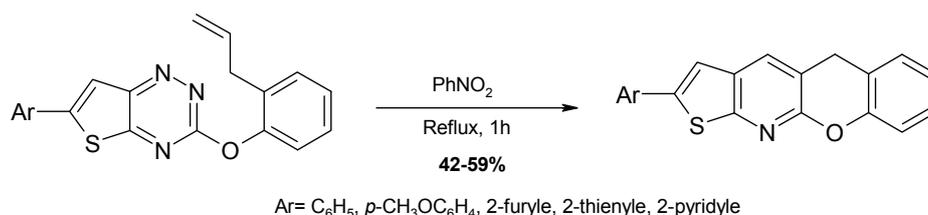
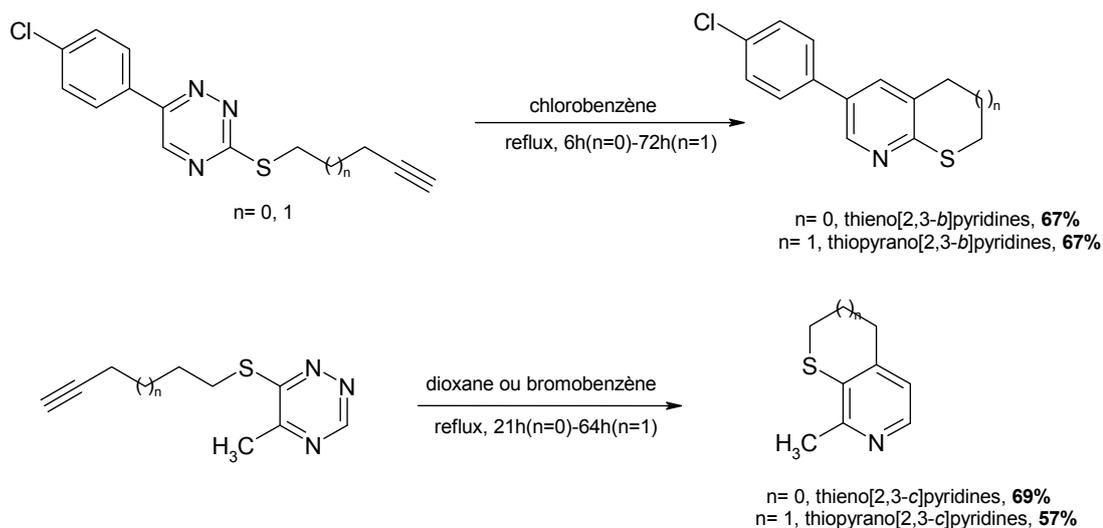


Schéma 36

III.5 – Cas des 1,2,4-triazines avec des alcynes :

Au cours de ses études sur la réactivité des triazines *vis-à-vis* de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, Taylor a élaboré une nouvelle stratégie de synthèse de certains systèmes bicycliques (voire tricycliques) *via* le diène C₃-C₆. Les exemples réalisés sont nombreux et ont montré la viabilité de cette méthode pour accéder à des cycles à 5 ou à 6 chaînons. Certaines de ces cyclisations ont déjà été évoqué dans le rappel bibliographique sur la synthèse de dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines (paragraphes I.1.5 et I.2.3). De nombreuses entités intéressantes telles que des thienopyridines, des thiopyranopyridines,^{106,107,108} ou encore des pyrrolopyridines¹⁰⁹ ont ainsi été synthétisées (Schéma 37).



¹⁰⁶ E. C. Taylor ; J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4280

¹⁰⁷ E. C. Taylor ; J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4984

¹⁰⁸ E. C. Taylor, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, 97, 599

¹⁰⁹ E. C. Taylor ; J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 379

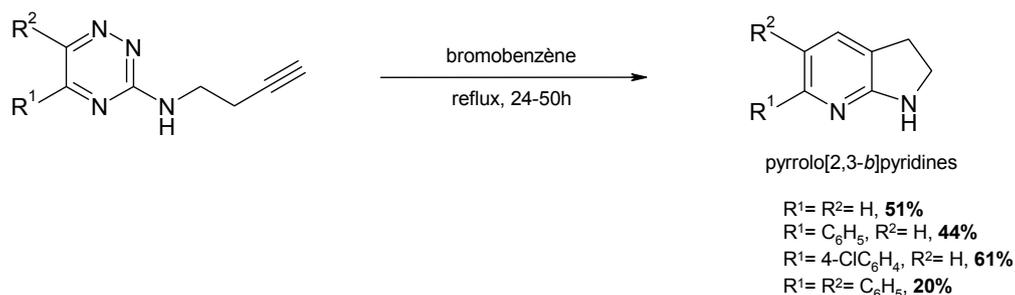


Schéma 37

D'autres exemples ont été rapportés dans la littérature concernant la formation des pyrimidines, des pyridines, ou encore des tétrahydroquinolines.

Taylor¹¹⁰ au départ d'une triazine judicieusement substituée en C₅ a réalisé une cycloaddition selon le diène N₂-C₅ pour conduire à des systèmes pyrimidiniques (Schéma 38).

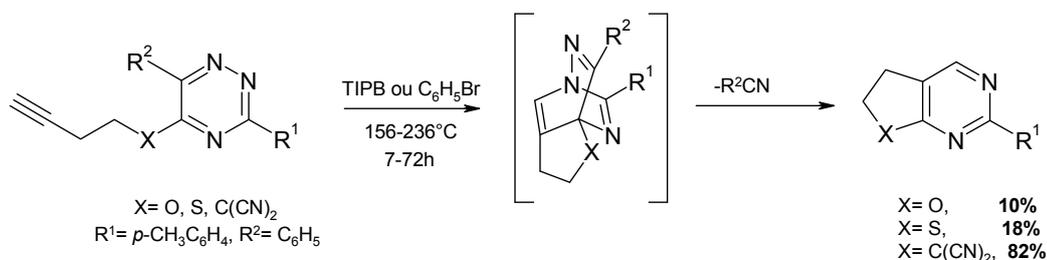


Schéma 38

Plus récemment, le groupe de Rykowski^{111,112,113} a utilisé cette méthodologie avec des alcynes vrais reliés à des triazines sur le C₃ par une chaîne aliphatique pour conduire à des systèmes pyridiniques (n= 1) et quinoliniques (n= 2) avec de bons rendements (Schéma 39).

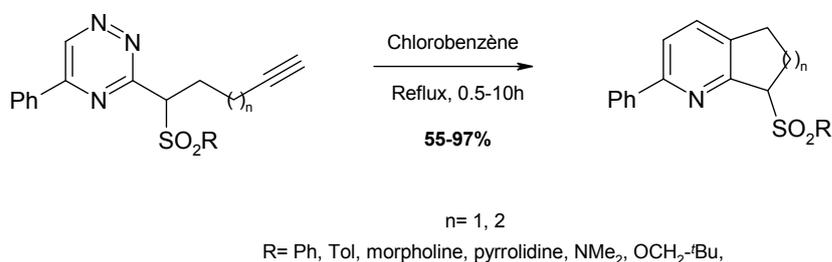


Schéma 39

¹¹⁰ E. C. Taylor ; J. L. Pont, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4287

¹¹¹ D. Branowska ; S. Ostrowski ; A. Rykowski, *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50, 463

¹¹² E. C. Taylor ; J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2107

¹¹³ E. C. Taylor ; J. E. Macor ; L. G. French, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1807

Par ailleurs, le groupe de Gonsalves a synthétisé des isoquinolines¹¹⁴ en utilisant des diènophiles de type benzyne avec des rendements modestes (Schéma 40).

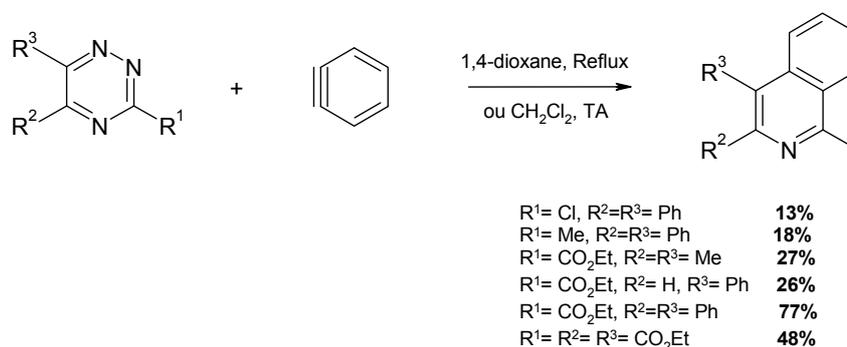


Schéma 40

L'application de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les 1,2,4-triazines s'avère, à bien des égards, une nouvelle méthodologie très performante pour la synthèse de nouveaux hétérocycles. Les rares exemples permettant la synthèse de système dihydrofuro[2,3-*b*]pyridinique et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridinique se limitent à des hétérocycles peu fonctionnalisés. En ce qui concerne les dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines les exemples de cyclisation sont généralement reportés avec de très faibles rendements.

Le développement de cette approche nous permettrait néanmoins la mise au point de nouvelles synthèses efficaces de composés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques diversement fonctionnalisés sur des positions bien spécifiques.

¹¹⁴ A. M. A. Roch Gonsalves ; T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6821

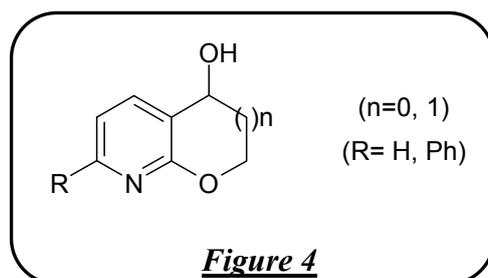
CHAPITRE II

SYNTHESE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET
DIHYDROPYRANOL2,3-*b*IPYRIDINIQUES
FONCTIONNALISES RESPECTIVEMENT EN
POSITION 3 ET 4

I- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DIHYDROFURO- ET DIHYDRO-PYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES SUBSTITUÉS RESPECTIVEMENT EN POSITION 3 ET 4 PAR UN GROUPEMENT HYDROXYLE

I.1 - Fonctionnalisation du cycle oxygéné :

Parmi l'ensemble des fonctionnalisations envisagées, notre premier objectif est l'élaboration de furo[2,3-*b*]pyridines et pyrano[2,3-*b*]pyridines respectivement substitués en position 3 et 4 par un groupement hydroxyle (Figure 4).



I.2 - Rétrosynthèse générale :

Les composés furo- et pyranopyridiniques **A** peuvent être obtenus respectivement, par cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynes **B**. ces alcynes sont générés *via* une réaction d'addition d'un alcynure de magnésium sur les aldéhydes **C**, sachant que ces aldéhydes peuvent être obtenus à partir de la triazine **D**, qui apparaît, de ce fait, comme le synthon de départ (Schéma 41).

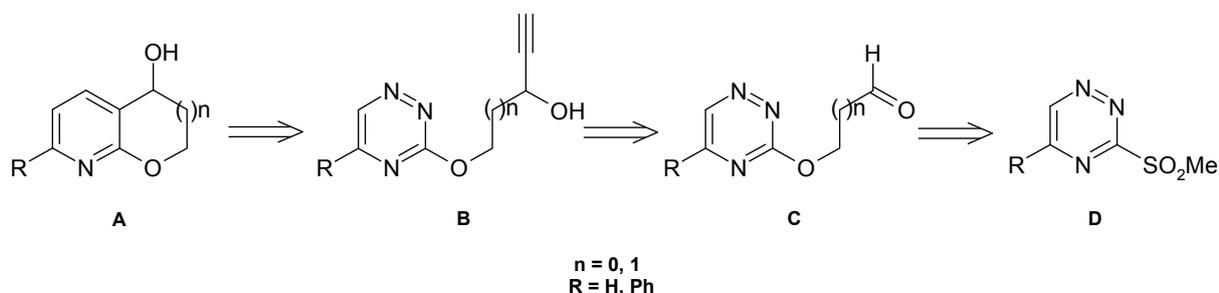


Schéma 41

I.3 - Préparation de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine :

Dans un premier temps, nous avons envisagé la préparation des 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazines **4** et **5**, points de départ indispensables de toute réaction de substitution nucléophile à venir (Schéma 42).

L'iodohydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide **1**,^{115,116} généré avec un rendement de 96% à partir du thiosemicarbazide, est condensé sur du glyoxal aqueux ou du phénylglyoxal

¹¹⁵ W. Paudler ; T. Chen, *J. Heterocyclic Chem.*, **1970**, 7, 767

¹¹⁶ H. J. Emilsson, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1077

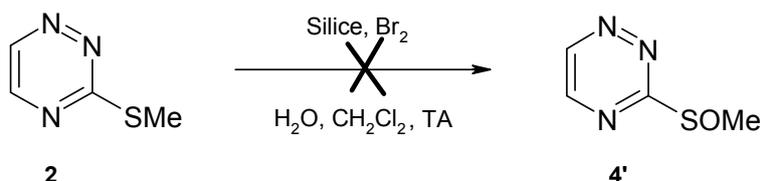


Schéma 44

Enfin, un essai avec de l'alumine neutre à la place de la silice s'est avéré inefficace.

Suite à ces résultats peu encourageants, nous avons décidé de travailler directement sur la triazine **2** afin d'éviter le passage par la sulfone **4**. Un essai de substitution nucléophile aromatique sur le composé **2** a été réalisé avec l'alcoolate du pentyn-1-ol formé avec de l'hydruire de sodium, ce qui conduit à 8% du composé désiré **44** et 54% de la triazine de départ **2** (Schéma 45).

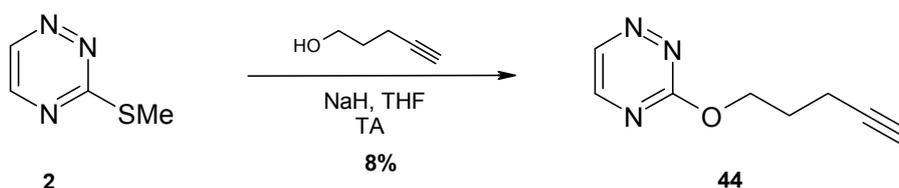


Schéma 45

A la vue de ce résultat, nous avons alors essayé de catalyser la réaction en s'appuyant sur les réactions de *O*-alkylations en présence de palladium décrites par Buchwald.¹²¹ Avec du tris(dibenzylidène acétone)dipalladium (0) en présence de 2,2'-bis(disphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, seule la dégradation du milieu réactionnel est observée (Schéma 46).

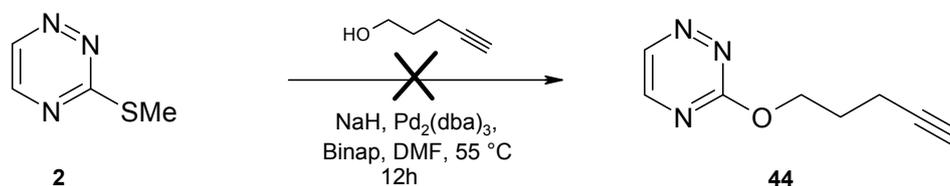


Schéma 46

Etant donné les difficultés rencontrées lors de la substitution nucléophile aromatique de la triazine **2**, nous avons donc tenté un autre couplage cette fois catalysé par le cuivre. En effet, les équipes de Buchwald et de Hartwig,^{122,123,124,125} rapportent une méthode de couplage très efficace entre des alcools primaires et différents aromatiques halogénés (Schéma 47).

¹²¹ K. E. Torraca ; X. Huang ; C. A. Parrish and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10770

¹²² (a) M. Wolter ; G. Nordmann ; G. E. Job ; S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 973; (b) C. A. Parrish ; S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2498

¹²³ (a) M. Palucki ; J. P. Wolfe ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10333; (b) K. E. Torraca ; S. Kuwabe ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12907; (c) S. Kuwabe ; K. E. Torraca ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12202; et référence citées.

¹²⁴ G. Mann ; J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 13109

¹²⁵ Q. Shelby ; N. Kataoka ; G. Mann ; J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10718

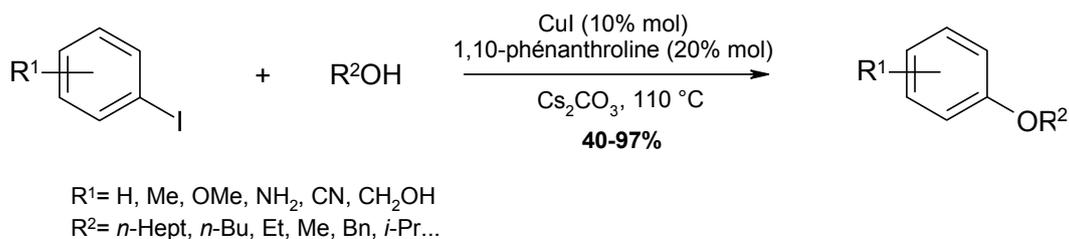


Schéma 47

Nous nous sommes alors intéressés à la réaction entre le pentyn-1-ol et la triazine thiométhylée **2** en présence d'iodure de cuivre en quantité catalytique. Malheureusement, aucune trace du produit souhaité **44** n'a été détectée puisque seuls des produits de dégradation sont observés (Schéma 48).

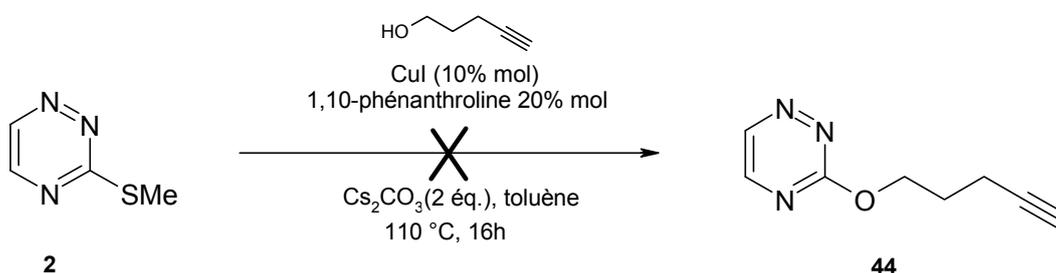


Schéma 48

Face à ces différents résultats décevants, nous avons alors décidé de conserver le passage par la sulfone en essayant de trouver une méthode susceptible de permettre l'isolement du composé **4** sans purification par chromatographie sur gel de silice. Après diverses tentatives d'optimisation, nous avons finalement réussi à faire précipiter la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (40/60) avec un rendement de 74 % !

Ayant obtenu la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** et **5** avec des rendements satisfaisants, nous avons alors envisagé l'étape de substitution nucléophile aromatique par des alcoolates, étape indispensable pour la synthèse des dérivés furo- et pyranopyridiniques envisagés.

I.4 - Synthèse des 3-hydroxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines :

I.4.1 – Rétrosynthèse :

La synthèse des 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines est envisagée par cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse à partir d'une triazine judicieusement fonctionnalisée par un alcynol. L'étape importante réside dans l'obtention des alcynols **9a** et **9b** via une réaction de substitution nucléophile aromatique sur les triazines **4** et **5** respectivement. Deux voies de synthèse ont été envisagées (Schéma 49) :

- ↳ La **voie A** qui utilise le solketal comme agent de substitution nucléophile.
- ↳ La **voie B** qui utilise l'alcool allylique comme agent de substitution nucléophile.

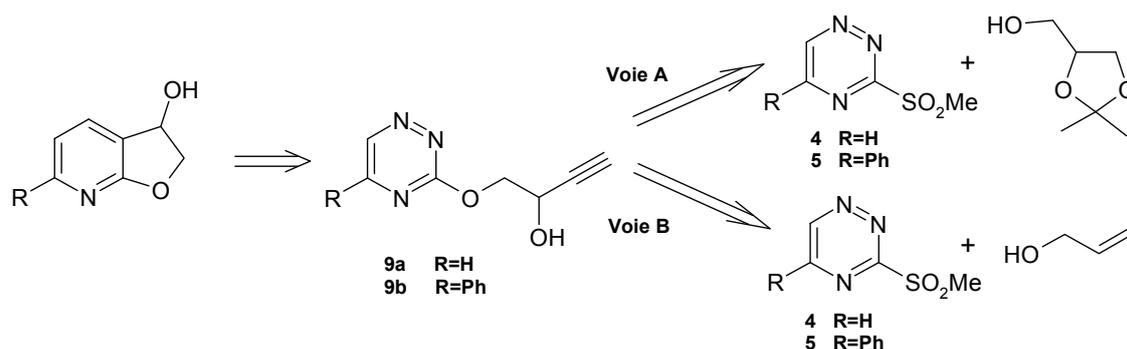


Schéma 49

I.4.2 – Synthèse du 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol 9b :

I-4.2.1- Voie A : à partir du 5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxalane (solketal) :

Le traitement du solketal par l'hydruide de sodium génère l'anion correspondant qui, par attaque nucléophile sur la triazine **5**, suivie d'une hydrolyse acide, conduit après purification par chromatographie sur gel de silice, au diol **7** avec un rendement global de 78%.^{126,127,128} Le diol **7** est ensuite engagé dans une réaction de coupure oxydante en présence de périodate de sodium pour conduire à l'aldéhyde correspondant **8b** (Schéma 50).

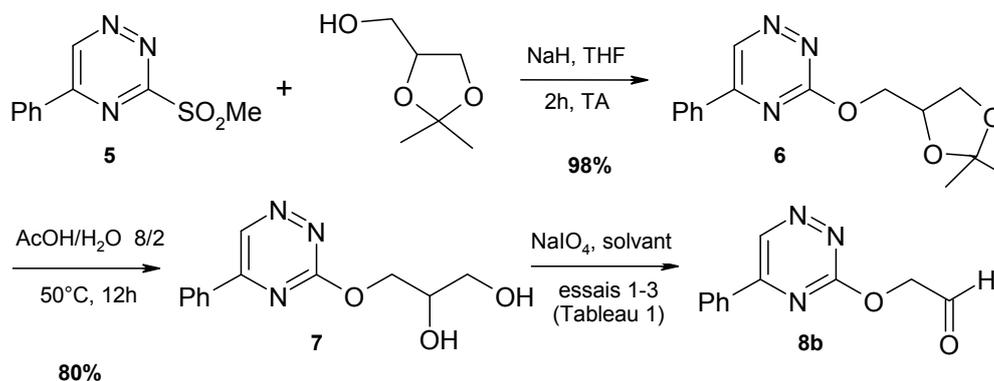


Schéma 50

Au cours de nos premiers essais de coupure oxydante du diol **7**, nous avons suivi les conditions opératoires mises au point par Okamoto et coll.,¹²⁹ qui utilisent comme solvant un mélange dioxane/eau (3/1) et comme agent de coupure oxydante le périodate de sodium. Toutefois, en raison des faibles rendements constatés (Tableau 1, essai 1) nous avons dû opérer diverses modifications, notamment au niveau de la température et de la nature du solvant de la réaction (Tableau 1).

¹²⁶ J. Cossy ; C. Willis ; V. Bellosta ; *Synlett.*, **2001**, 1578

¹²⁷ F. Douglass Taber ; Ming Xu ; C. Jhon Hartnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13121

¹²⁸ K. C. Nicolaou ; K. C. Fylaktakidou ; H. Monenschein ; Yiwei Li ; Bernd Weyershausen ; H. J. Mitchell ; Heng-xu Wei ; P. Guntupalli ; D. Hepworth ; K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15433

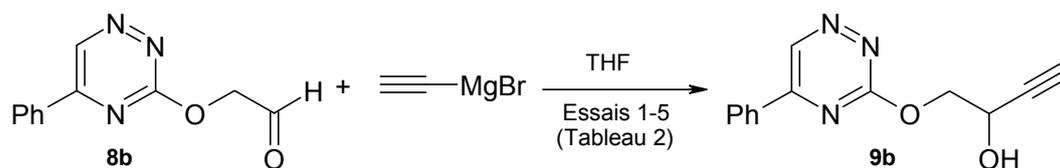
¹²⁹ I. Okamoto ; K. I. Shohda ; K. Seio ; M. Sekine, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9971

Tableau 1 : Influence du solvant et de la température de la réaction sur le rendement de la coupure oxydante.

Essais	T°C	Solvant	Rdt %
1	TA	Dioxane/H ₂ O (3/1)	34
2	TA	THF/ H ₂ O (3/1)	41
3	-10	THF/ H ₂ O (3/1)	57

En remplaçant le dioxane par le tétrahydrofurane et en se plaçant à -10°C, l'aldéhyde **8b** attendu a pu être obtenu avec un rendement de 57% (Tableau 1, essai **3**). Toutefois, des problèmes de reproductibilité ont été observés (rendement entre 34 et 57%). Ces problèmes sont certainement dus à la faible stabilité du composé **8b** lors de la purification sur gel de silice.

Afin d'introduire la fonction alcyne nécessaire à l'étape de cycloaddition, l'aldéhyde **8b** est traité par le bromure d'éthynylmagnésium (Schéma 51).

*Schéma 51*

Un premier essai effectué dans le THF anhydre à -78°C avec 1,2 équivalents d'organomagnésien n'a permis d'isoler que 12% de produits d'addition et beaucoup de dégradation. La réaction a alors été optimisée (Tableau 2). Le meilleur rendement (38%) est obtenu avec 2 équivalents du réactif de Grignard en faisant varier la température de -78°C à température ambiante.

Tableau 2 : Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde **8b**.

Essais	T°C	Nbre d'équivalent de l'alcyne	Rdt %
1	-78	1,2	12
2	-78	3	19
3	-78	4	15
4	-78 à -30	1,2	20
5	-78°C à TA	2	38

A noter que les organomagnésiens, vu leur caractère nucléophile très prononcé, s'additionnent facilement sur la 1,2,4-triazine. En effet d'après l'équipe de Yamanaka¹³⁰ et suite à des travaux réalisés au sein du laboratoire,²⁸ un magnésien aryle attaque la position 5 de la 1,2,4-triazine puis la position 6 et enfin la position 3 (Schéma 52).

¹³⁰ S. Konno ; M. Sagi ; N. Yoshida ; H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1987**, 26, 3111

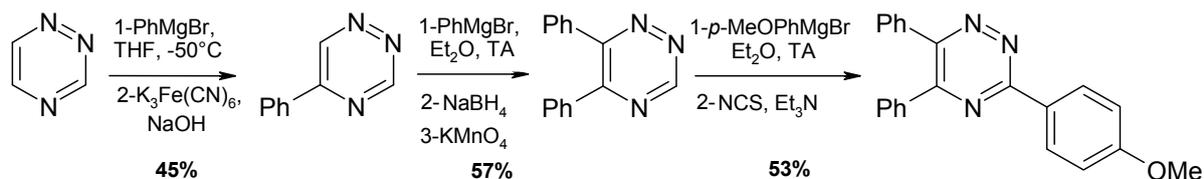


Schéma 52

Dans notre cas, lors de la condensation de l'alcynure de magnésium sur le (5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-acétaldéhyde **8b**, seul le produit **9b** provenant de l'attaque nucléophile sur l'aldéhyde a été isolé. En aucun cas nous n'avons observé l'addition en position 6 de la triazine **9b**.

En résumé, la voie de synthèse **A** mise en oeuvre pour accéder à l'alcynure **9b** à partir du synthon **5** n'a permis, dans le meilleur des cas, d'obtenir le dérivé désiré qu'avec un rendement global de 17% sur quatre étapes.

Ces résultats peu satisfaisants nous ont amené à considérer la seconde voie de synthèse envisagée.

I-4.2.2- Voie B : à partir de l'alcool allylique :

En ce qui concerne cette approche nous avons choisi l'alcool allylique comme agent de substitution nucléophile. Le traitement de ce dernier par l'hydrure de sodium dans le THF anhydre génère l'alcoolate correspondant qui, par attaque nucléophile sur la triazine **5**, conduit au composé **10** avec un rendement de 81%. La coupure oxydante de l'alcène **10** par action du tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, en présence du périodate de sodium et de la 2,6-lutidine dans un mélange de dioxane/eau (3/1), permet d'isoler l'aldéhyde **8b** avec 20% de rendement (Schéma 53).^{131, 132, 133}

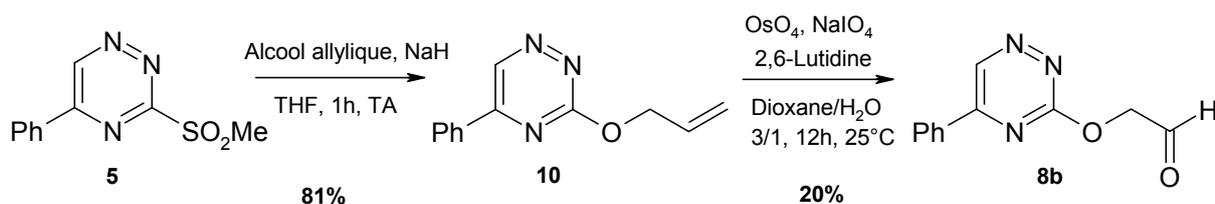


Schéma 53

Le faible rendement enregistré lors de la coupure oxydante peut être expliqué par l'instabilité de l'aldéhyde **8b**. C'est pourquoi, nous avons décidé d'effectuer l'étape suivante d'addition de l'alcynure de magnésium sur le brut réactionnel (Schéma 54).

¹³¹ Y. Wengsheng ; M. Yan ; K. Ying ; H. Zhengmao ; Zhendong, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3217

¹³² R. A. Bunce ; D. M. Herron ; L. B. Johnson ; S. V. Kotturi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2822

¹³³ J. K. Whitesell ; Chi-Ling Liu ; C. M. Buchanan ; Hwang-Hsing Chen ; M. A. Minton, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 551

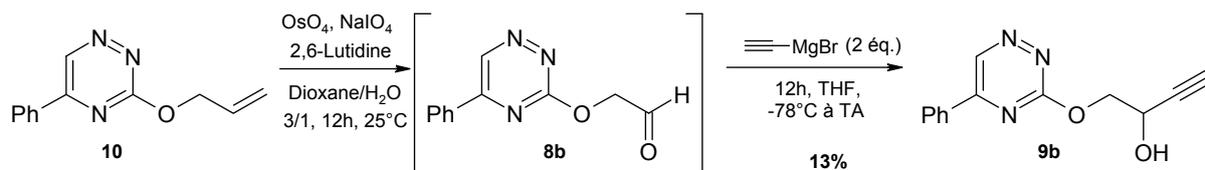


Schéma 54

Vu la médiocrité du rendement de la réaction dans sa globalité (13%) et la faible stabilité du composé **8b** vis-à-vis des conditions expérimentales d'oxydation, nous avons opté pour la méthode décrite par Pappas et coll.¹³⁴ qui utilisent l'ozone comme agent de coupure oxydante et le sulfure de diméthyle comme réducteur, pour éviter l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique. L'intermédiaire **8b** ainsi formé est traité, sans purification préalable, par le bromure d'éthynylmagnésium selon les conditions décrites ce qui permet l'obtention du produit désiré **9b** avec un rendement de 38% sur les deux étapes (Schéma 55).

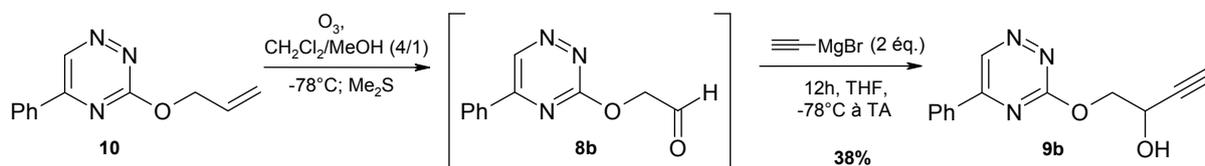


Schéma 55

Afin d'améliorer l'étape d'addition nucléophile, le solvant et la température de la réaction ont été changés. Ainsi, le traitement de l'intermédiaire **8b** par le bromure d'éthynylmagnésium au sein du toluène à -30°C a permis d'isoler le composé **9b** attendu avec un rendement de 61% sur les deux étapes (Schéma 56).

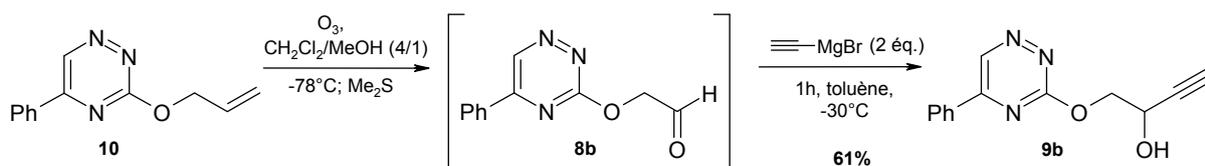


Schéma 56

En résumé, la **voie** de synthèse **B** choisie pour accéder à l'alcyne **9b** à partir du synthon **5** permet d'obtenir le dérivé désiré avec un rendement global de 49%, trois fois supérieur à celui obtenu *via* la **voie A** (17%). Par conséquent, la **méthode B** est retenue pour la synthèse du 1,2,4-triazin-3-yloxybut-3-yn-2-ol **9a** à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4**.

1.4.3 – Synthèse du 1-(1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **9a** :

¹³⁴ J. J. Pappas ; W. P. Keaveney ; E. Gancher ; M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4273

Selon la procédure décrite précédemment, le traitement de la sulfone **4** par l'alcool allylique, en présence d'hydrure de sodium dans le THF anhydre, conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice, à l'éther allylique **11**, avec un rendement de 68%. Toutefois, le produit issu de la coupure oxydante de l'alcène **11** par l'ozone s'est avéré insoluble dans différents solvants. Une analyse RMN du proton (en grande partie insoluble dans le CHCl₃) de ce brut de réaction a montré la présence du composé **8a** (Schéma 57).

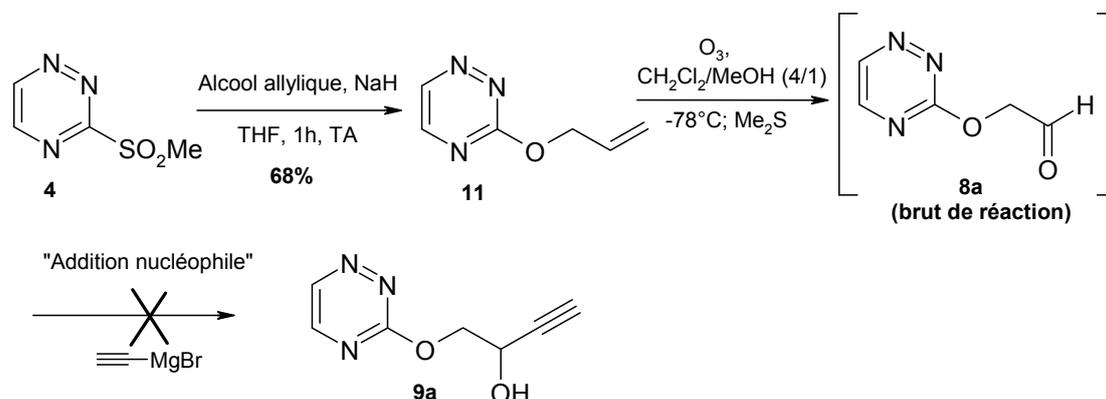


Schéma 57

Malgré les difficultés de solubilité rencontrées, le brut réactionnel (**8a**) est engagé dans l'étape d'addition nucléophile dont les différents essais sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde **8a**.

Essais	T°C	Solvants	Résultats
1	-78°C à TA	THF	Dégradation
2	-78°C à TA	diéthyl éther	Dégradation
3	-30°C à TA	toluène	Dégradation

Même si nous avons varié les conditions opératoires (température, solvant de la réaction) aucune trace du produit attendu **9a** n'est observée et nous n'avons récupéré que des produits de dégradation.

Suite à ces échecs, la synthèse du 1-(1,2,4-triazin-3-yloxy)-but-3-yn-2-ol **9a** a donc été abandonnée.

1.4.4 – Cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse :

Comme nous l'avons vu précédemment, une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a lieu entre un diène pauvre en électrons et un diénophile riche en électrons.

Possédant l'alcynol désiré **9b**, nous avons ensuite réalisé l'étape de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse dans les conditions décrites par Macor et Taylor.^{135, 136} Il s'agit d'une mise en solution de l'alcynol **9b** dans le chlorobenzène, suivie d'un dégazage de la solution par reflux comme le montre le schéma 58.

¹³⁵ E. C. Taylor and J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1245

¹³⁶ E. C. Taylor and J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2419

Et c'est avec une grande satisfaction que le produit de cyclisation correspondant a été synthétisé avec un rendement de 93%.

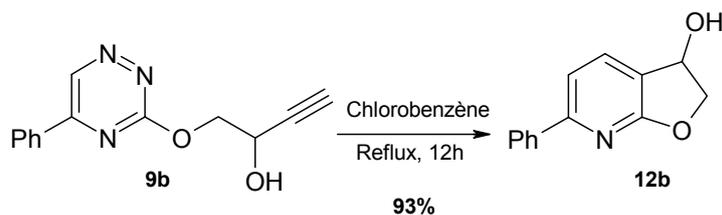


Schéma 58

Il nous a paru intéressant d'étudier cette réaction sous irradiations micro-ondes en faisant varier la température de chauffage. Les deux essais que nous avons entrepris sont résumés dans le tableau 4.

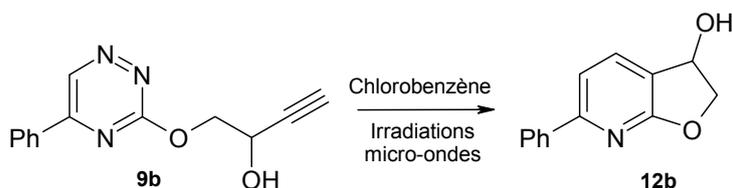


Tableau 4 : Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations micro-ondes.

Essais	T°C	Temps de réaction	Rdt %
<i>1</i>	180	2 h	91
<i>2</i>	220	45 min	93

Ainsi, le chauffage aux micro-ondes de l'alcynol **9b** à 180°C, pendant seulement 2 heures (contrairement à 12 heures en chauffage thermique classique) fut suffisant pour isoler le produit de cyclisation **12b** avec un rendement de 91%. Mieux, lorsque la réaction est menée à 220°C pendant seulement 45 minutes, le composé **12b** est isolé avec 93% de rendement.

Nous constatons donc que l'activation aux micro-ondes s'est avérée efficace puisqu'elle permet d'atteindre facilement des températures élevées augmentant ainsi considérablement la vitesse de réaction.

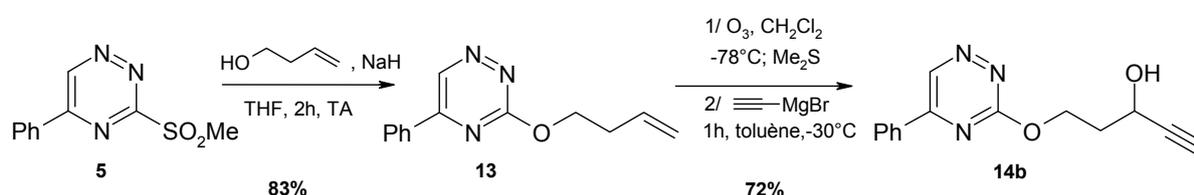
A la vue de ces résultats satisfaisants, nous nous sommes appliqués à réaliser la synthèse des 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridin-4-ol **15a** et **15b**.

I.5 - Synthèse des 4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridines 15a et 15b :

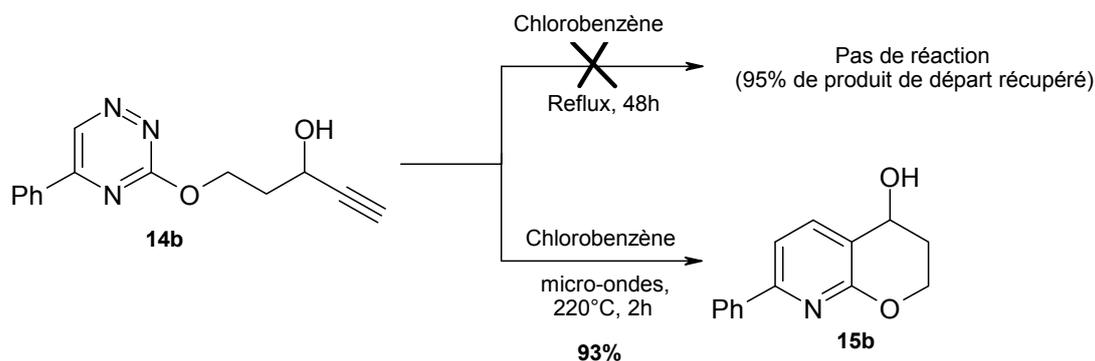
Dans le but d'accéder à des composés possédant un noyau pyranopyridine substitué en position 4 par un groupement hydroxyle nous avons choisi de mettre à profit la voie de synthèse précédente utilisant l'alcool homoallylique comme nucléophile.

I.5.1–Synthèse du 7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol 15b :**I.5.1.1 - Synthèse du 5-(5-phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)-pent-1-yn-3-ol 14b :**

L'approche retenue consiste, dans un premier temps, à substituer la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **5** par le 3-butèn-1-ol, suivie d'une réaction d'ozonolyse. L'aldéhyde obtenu réagit avec deux équivalents de bromure d'éthynylmagnésium dans le toluène anhydre. L'alcynol résultant **14b** est isolé avec un rendement global de 60% sur trois étapes à partir du synthon **5** (Schéma 59).

*Schéma 59***I.5.1.2 – Cyclisation intramoléculaire :**

L'étape de cycloaddition par chauffage à reflux du chlorobenzène du composé **14b** s'est malheureusement soldée par la restitution de 95% du produit de départ. En revanche, de manière surprenante, le chauffage par micro-ondes de ce dernier au sein du chlorobenzène à 220°C, engendre, avec un excellent rendement (93%), le composé désiré **15b** (Schéma 60).

*Schéma 60*

Nous avons donc cherché à évaluer lequel des facteurs température, pression ou effet micro-ondes était responsable de cette réactivité accrue.

Pour ce faire, nous avons testé la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse avec l'alcynol **14b** dans un tube scellé à 220°C à l'aide d'un bain de sable (chauffage classique). Après deux heures de réaction, 8% du produit attendu ont été isolés et 74% du produit de départ ont été récupérés (Tableau 5, essai 4). Toutefois, lorsque la réaction est menée dans les mêmes conditions pendant 48 heures, le composé désiré **15b** est isolé avec 90% de rendement (Tableau 5, essai 4).

Au vu de ces résultats, nous nous sommes appliqués à réaliser la cycloaddition de Diels-Alder à demande électronique inverse au moyen d'un appareil micro-ondes en milieu ouvert. Ainsi, le chauffage par micro-ondes (système ouvert) de l'alcynol **14b** au sein du dichlorobenzène à 205°C pendant 2 heures, permet d'accéder, avec un rendement de 59%, au produit de cyclisation **15b** et à 29% de produit de départ **14b**.

Les différents essais d'optimisation de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse que nous avons entrepris sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Optimisation de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Essais	Mode de chauffage	Solvant	Température	Temps	Rendement
1	Bain d'huile	Chlorobenzène	Reflux (134°C)	2h	Pas de réaction (Pdt de départ 95%)
				48h	
2	Bain d'huile	Dichlorobenzène	Reflux (178-180°C)	2h	31% (pdt de départ 38%)
				48h	72%
3	Micro-ondes (système fermé)	Chlorobenzène	220°C	2h	93%
4	Tube scellé	Chlorobenzène	220°C	2h	8% (pdt de départ 74%)
				48h	90%
5	Micro-ondes (système ouvert)	Dichlorobenzène*	205°C	2h	59% (Pdt de départ 29%)

**Il est à noter que pour l'essai 5, nous avons dû utiliser le dichlorobenzène (point d'ébullition 178°C) à la place du chlorobenzène (point d'ébullition 134°C) ce dernier ne pouvant dépasser 150°C en micro-ondes à système ouvert.*

Les différents essais d'optimisation effectués permettent de formuler plusieurs remarques :

i) Le chauffage par micro-ondes (système ouvert ou fermé) a un effet sur la cinétique de la réaction (essai 3 versus essai 4).

ii) L'augmentation de la température de la réaction, entraîne une augmentation de la réactivité (essai 1 versus essai 2).

iii) La pression a un rôle quasiment nul dans la réaction (essai 3 versus essai 5 et essai 2 versus essai 4).

Afin de vérifier que la pression n'a aucun effet sur la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, un essai à haute pression a été réalisé sur l'alcynol **14b** dans l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine de Rouen. Lors du traitement du composé **14b** sous 11,3 kbars de pression à température ambiante pendant 48 heures, aucune trace du produit de cycloaddition **15b** n'est observée, prouvant que l'alcynol **14b** est particulièrement stable sous haute pression.

I.5.2 – Synthèse du 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol **15a** :

Selon les conditions décrites dans le paragraphe (I.5.1), le traitement de la sulfone **4** par le 3-butèn-1-ol, en présence d'hydruide de sodium dans le THF anhydre, conduit, après purification par chromatographie sur gel de silice, à l'alcène **16**, avec un rendement de 71%. Toutefois, la coupure oxydante de ce dernier par l'ozone, a conduit à la formation d'un gel qui s'est avéré insoluble dans différents solvants (Schéma 61).

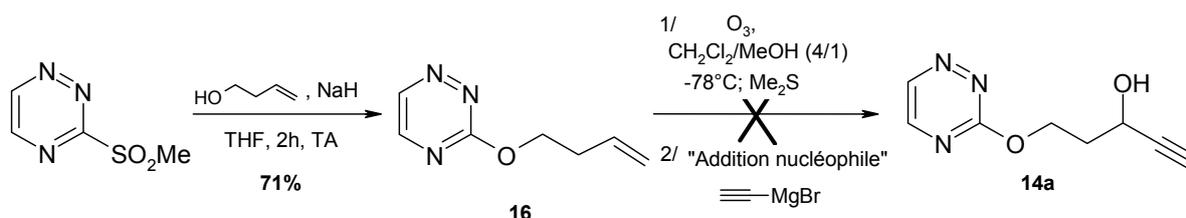


Schéma 61

Malgré les difficultés de solubilité rencontrées, le produit issu de la réaction d'ozonolyse est engagé dans l'étape d'addition nucléophile dont les différents essais sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Essais d'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur le produit issu de la réaction d'ozonolyse.

Essais	T°C	Solvants	Résultats
1	-78°C à TA	THF	Dégradation
2	-78°C à TA	diéthyl éther	Dégradation
3	-30°C à TA	toluène	Dégradation

Malheureusement, quelles que soient les conditions testées, aucune trace du produit attendu **14a** n'est observée et nous n'avons récupéré que des produits de dégradation. Ceci résulte sans doute d'une mauvaise solubilité du produit.

Suite à ces échecs, la synthèse du 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol **15a** a donc été abandonnée.

II - CONCLUSION :

L'objectif que nous nous étions fixés pour cette première partie a été atteint, permettant ainsi la validation de notre approche. En effet, nous avons pu développer une voie de synthèse du 6-phényl-2,3-dihydro-2*H*-furo[2,3-*b*]pyridin-3-ol **12b** et du 7-phényl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-4-ol **15b** à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **5**.

Notre synthèse s'est également révélée très efficace puisqu'en 4 étapes, elle permet d'obtenir deux systèmes hétérocycliques nouvellement fonctionnalisés avec un rendement global de l'ordre de 50%.

La séquence employée est résumée sur le schéma 62.

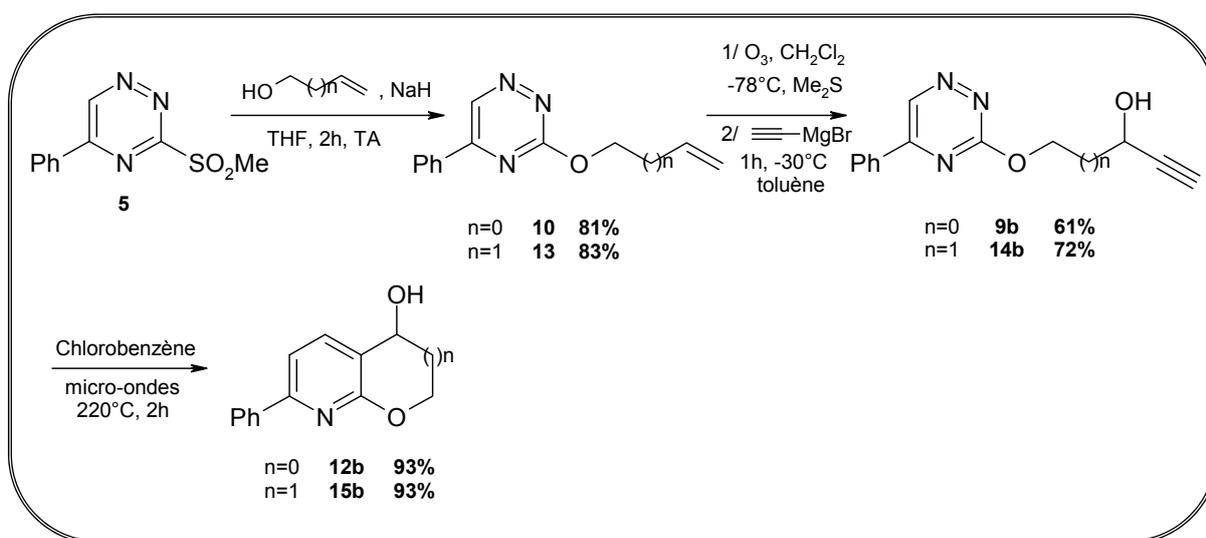
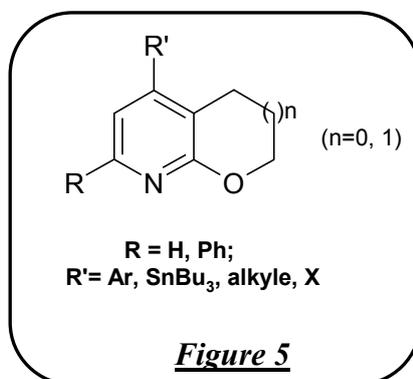


Schéma 62

CHAPITRE III

SYNTHESE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET
DIHYDROPYRANOL2,3-*b*IPYRIDINIQUES
FONCTIONNALISES SUR LE CYCLE
PYRIDINIQUE

Nous avons exposé dans le chapitre II une nouvelle voie d'accès aux composés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques fonctionnalisés sur le cycle oxygéné. Nous développerons dans ce chapitre la stratégie de synthèse mise en œuvre pour accéder aux composés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques substitués sur le cycle pyridinique et ce, en position *para* de l'azote *via* des réactions de couplage pallado-catalysées (Figure 5).



I - ELABORATION DES CYCLES DIHYDROFURO- ET DIHYDRO PYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES EN *PARA* DE L'AZOTE *VIA* UNE REACTION DE COUPLAGE DE SONOGASHIRA :

I.1 – Rétrosynthèse :

La séquence rétrosynthétique envisagée pour accéder aux composés souhaités est décrite dans le schéma 63.

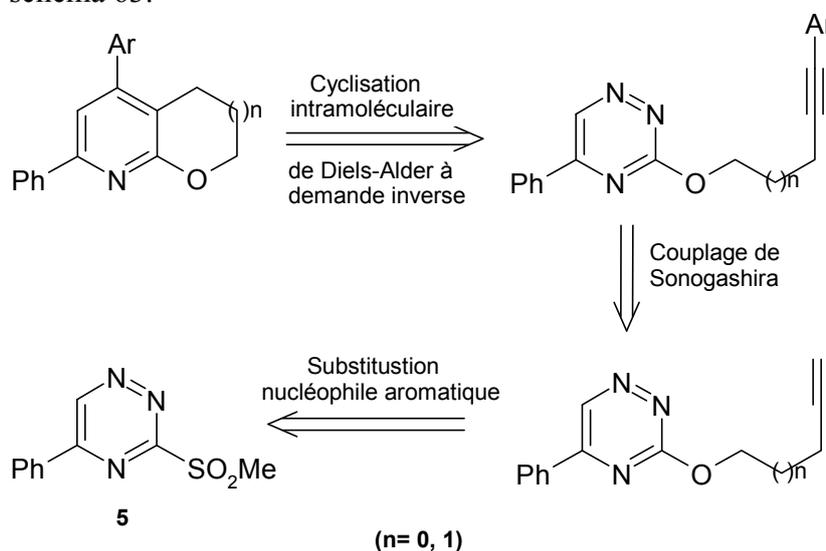


Schéma 63

Les étapes clés pour accéder aux motifs 6-phényl-4-aryl-2,3-dihydro-2*H*-furo[2,3-*b*]pyridine et 7-phényl-5-aryl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridine consistent tout d'abord en une réaction de substitution nucléophile de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5**

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer l'attrait qu'elle suscite. Outre une mise en œuvre simple, les conditions réactionnelles utilisées sont relativement douces, la génération du réactif organométallique et couplage *in situ*, nécessité des quantités catalytiques de sel de cuivre et de palladium facilitant la purification et l'isolement des produits de réaction et, enfin, cette séquence peut être conduite sur une large gamme d'aryles substitués ainsi que d'alcynes.

I.3.1.2 – Cycle catalytique :

Dans le cycle catalytique du couplage de Sonogashira (Schéma 66), un acétylure de cuivre est obtenu à partir de CuX et en présence d'une base (généralement une amine) servant à capter l'halogénure d'hydrogène (HX) libéré dans le milieu (cycle A). Cet acétylure de cuivre réagit ensuite avec l'espèce palladiée issue de l'addition oxydante, permettant ainsi la régénération du sel de cuivre après l'étape de transmétallation (cycle B), sel qui peut de ce fait être utilisé en quantité catalytique.

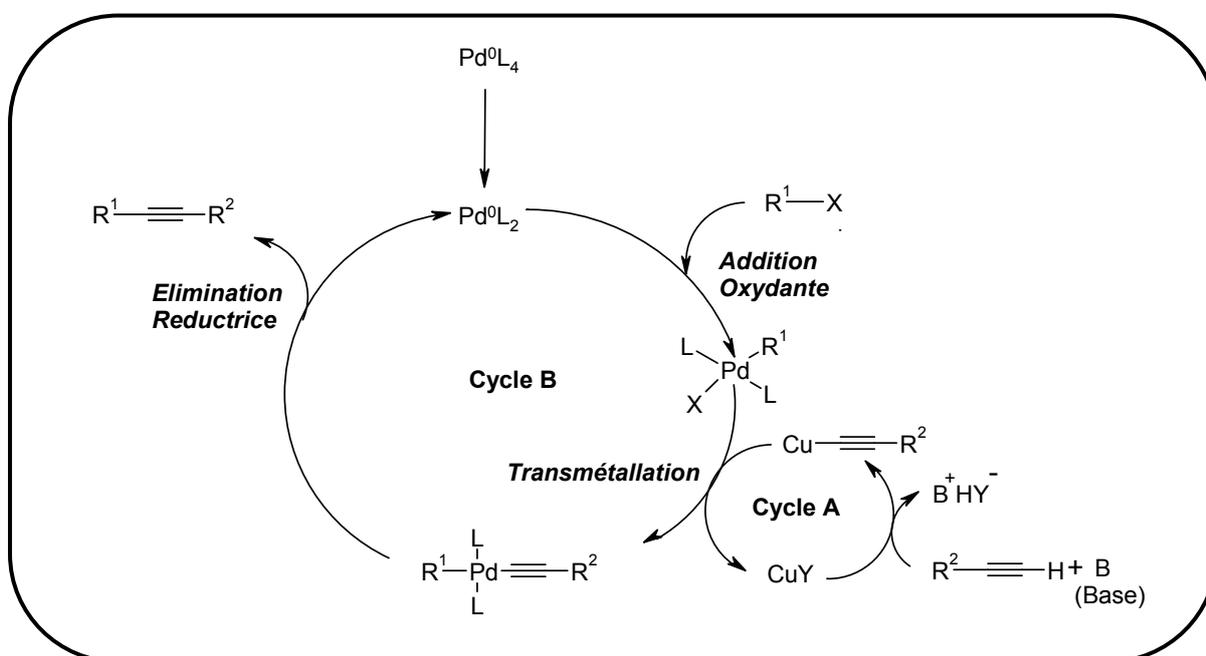


Schéma 66

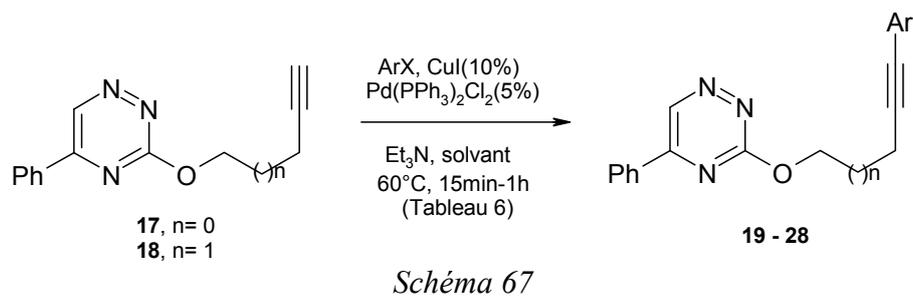
L'élimination réductrice fournit le produit de couplage et permet la régénération de l'espèce catalytique $\text{Pd}(0)$.

I.3.2 – Couplage des alcynes 17 et 18 avec différents groupements aryles :

Les triazines **17** et **18** ont été engagées dans ce type de couplage en utilisant différents halogénures d'aryles et d'hétéroaryles. Parmi les multiples conditions expérimentales rencontrées pour réaliser le couplage de Sonogashira, nos premiers essais ont été menés en présence d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) dans le diméthylformamide.^{140,141,142} Les produits de couplage **19-28** sont ainsi obtenus avec des rendements oscillant entre 42 et 56% seulement (Schéma 67, Tableau 7).

¹⁴⁰ V. Kumar ; J. A. Dority ; E. R. Bacon; B. Singh ; G. Y. Leshner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6995

¹⁴¹ R. A. Batey ; M. Shen ; A. J. Lough, *Org. Lett.*, **2002**, 2, 1411



Toutefois, en raison des relativement faibles rendements enregistrés lors des premiers couplages (42 à 56% - produits **19-24**, tableau 7), un changement du solvant de la réaction a été envisagé, notre choix se portant sur le diméthoxyéthane. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 7. L'amélioration majeure obtenue avec le DME pour les composés **19-24** (74-97%), a été étendue à divers aryles et a permis d'isoler les composés **25 à 28** avec des rendements allant de 62 à 73%.

Tableau 7 : Effet du solvant sur la réaction de couplage de Sonogashira.

Essais	ArX	Produits	Solvants	
			DMF (Rdt %)	DME (Rdt %)
1		19 n=0	46	79
2		20 n=1	42	74
3		21 n=0	46	78
4		22 n=1	48	97
5		23 n=0	55	81
6		24 n=1	56	76
7		25 n=0	-	71
8		26 n=1	-	62
9		27 n=0	-	73
10		28 n=1	-	70

¹⁴² A. Numata ; Y. Kondo ; T. Sakamoto, *Synthesis*, **1999**, 306

Outre l'obtention rapide de dihydrofuro- et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines directement fonctionnalisés en *para* de l'azote, l'accès à l'ensemble de ces substrats va également permettre d'évaluer l'impact des groupements aryles et de leur densité électronique sur la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

I.4 – Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse :

A ce stade du travail, les différents produits de couplage **19-28** obtenus sont engagés dans la réaction intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse pour accéder aux dérivés furopyridiniques et pyranopyridiniques fonctionnalisés en *para* de l'azote (Schéma 68).

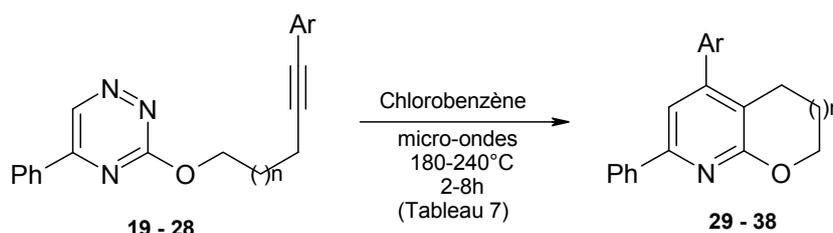
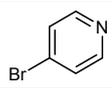
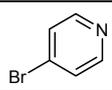
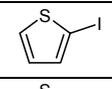
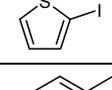
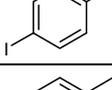
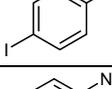
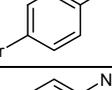
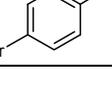
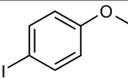
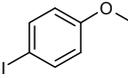


Schéma 68

Les différents résultats, ainsi que les conditions opératoires optimales mises en œuvre sont regroupés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations micro-ondes.

Essais	ArX	Produits	Température / Temps	Rendements %
1		29 n= 0	180 / 3,5 h	94
2		30 n= 1	240 / 6 h	72
3		31 n= 0	180 / 2,5 h	82
4		32 n= 1	240 / 6 h	72
5		33 n= 0	180 / 2,5 h	99
6		34 n= 1	240 / 6 h	84
7		35 n= 0	180 / 4 h	74
8		36 n= 1	240 / 8 h	67

9		37 n= 0	180 / 3 h	83
10		38 n= 1	240 / 6 h	79

Les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse sont alors effectuées dans les conditions décrites ci-dessus. Comme illustré dans le tableau 8, les furopyridines (**29**, **31**, **33**, **35**, **37**) sont obtenues avec de très bons rendements (82 - 99%) à 180°C. En revanche, et ce pour des raisons entropiques, la préparation des pyranopyridines (**30**, **32**, **34**, **36**, **38**) nécessite des temps de réaction plus longs et des températures plus élevées (240°C au lieu de 180°C). Néanmoins, les hétérocycles désirés ont été isolés avec des rendements satisfaisant puisque oscillant entre 67 et 84%.

Nous constatons aussi, que la nature des substituants présents sur les alcynes **19-28** n'influe pas sur les rendements de cyclisation.

II- ELABORATION DE CYCLES DIHYDROFURO- ET DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES FONCTIONNALISES SUR LE CYCLE PYRIDINIQUE VIA DES REACTIONS DE COUPLAGE DE TYPE STILLE, SUZUKI ET SONOGASHIRA :

II.1 – Rétrosynthèse :

L'introduction d'un halogène sur les cycles furo- et pyranopyridiniques procure un grand avantage en permettant d'envisager des fonctionnalisations diverses *via* des réactions de couplage en fin de synthèse avec des acides boroniques (couplage de Suzuki), des organostanniques (couplage de Stille) voire des alcynes terminaux (couplage de Sonogashira). Les halogéno furo- et pyrano[2,3-*b*]pyridines peuvent provenir, quant à elles, d'une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse après halogénéation directe des alcynes vrais portés par les 1,2,4-triazines, dont la préparation est décrite précédemment (Schéma 69).

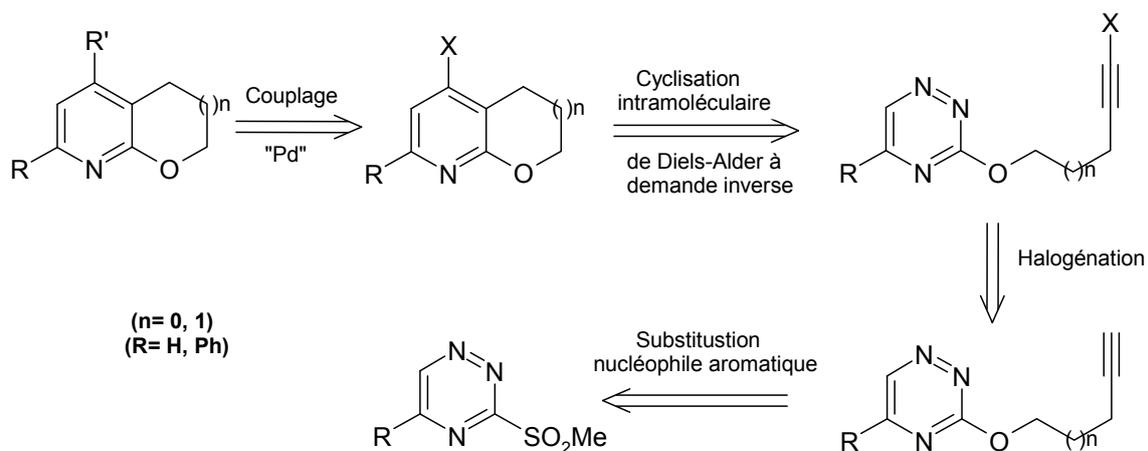


Schéma 69

II.2 – Préparation des halogénures acétyléniques de triazines :

II.2.1 – Réactions d'halogénéation :

Les travaux de Coleman et Garg¹⁴³ font état de la lithiation du 3-butyn-1-ol par du *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane, le piégeage de l'organolithien intermédiaire avec 1,9 équivalents d'iode permettant d'accéder au dérivé iodé (Schéma 70).

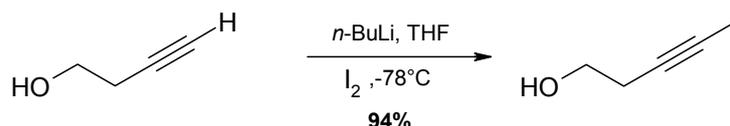


Schéma 70

Afin de préparer les halogéno furo- et pyranopyridines, précurseurs indispensables des réactions de Stille, Suzuki et Sonogashira, nous avons dans un premier temps choisi cette méthode pour introduire un atome d'iode sur les alcynes **17** et **18**. Malheureusement, nous ne constatons après six heures aucune évolution de la réaction à -78°C par chromatographie sur couche mince. La réaction est ensuite réchauffée graduellement jusqu'à la température ambiante. Après 16 heures d'agitation, la réaction n'a pas évolué et 50 à 70% du composé de départ est isolé (Schéma 71).

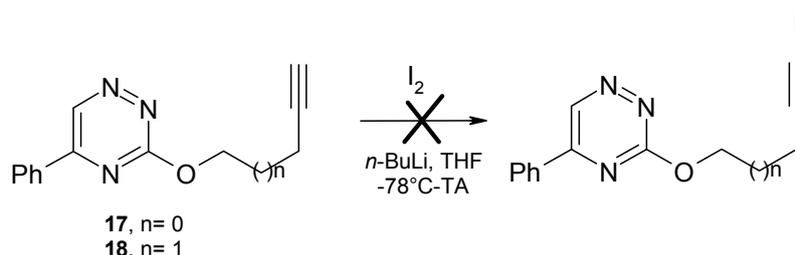


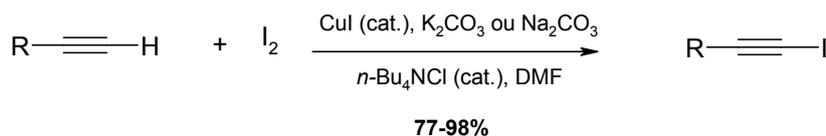
Schéma 71

Devant cet échec, nous avons dû opérer plusieurs modifications, notamment la nature du solvant (éther diéthylique à la place du tétrahydrofurane) et de la base (méthyllithium au lieu du *n*-butyllithium). Cependant, quelles que soient les conditions opératoires mises en œuvre, nous n'avons isolé que le produit de départ.

Ensuite, nous avons opté pour la méthodologie mise au point par Jeffery qui décrit la synthèse des 1-iodo-1-alcynes (Schéma 72).¹⁴⁴

¹⁴³ R. S. Coleman ; R. Garg, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3487

¹⁴⁴ T. Jeffery, *J. Chem. Soc.*, **1988**, 14, 909



R = C₆H₁₃, C₅H₁₁, Cl(CH₂)₃, Me₃Si, Ph,
Me₂(OH)C, cyclo-C₆H₁₀(OH), EtO(CO)

Schéma 72

Une fois encore, le traitement de l'alcyne **17** par une solution d'iode dans le *N,N*-diméthylformamide, en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre, dans des conditions de transfert de phase solide-liquide, avec le carbonate de potassium comme base et le chlorure de tétra-*n*-butylammonium comme agent de transfert de phase, n'a conduit qu'à la récupération de 35% de l'alcyne de départ **17**, doublé d'une dégradation du milieu réactionnel (Schéma 73).

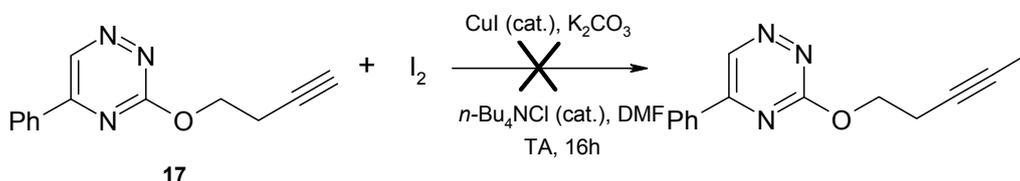


Schéma 73

Devant ces résultats peu encourageants, nous avons émis l'hypothèse que l'ensemble de ces échecs pouvait provenir de l'instabilité des iodoacétylènes **17** et **18**. Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse des dérivés bromés correspondants.

Une première voie de synthèse a été inspiré des travaux de Lian-Sheng Li et Yu-Lin Wu qui utilisent le *N*-bromosuccinimide comme agent de bromation du 3-butyn-1-ol en présence du nitrate d'argent dans l'acétone.¹⁴⁵ Ainsi, les alcynes **17** et **18**, traités dans les conditions expérimentales précitées, ont conduit aux bromoalcynes correspondants **39** et **40** respectivement avec un rendement de 40% et 48% (Schéma 74).

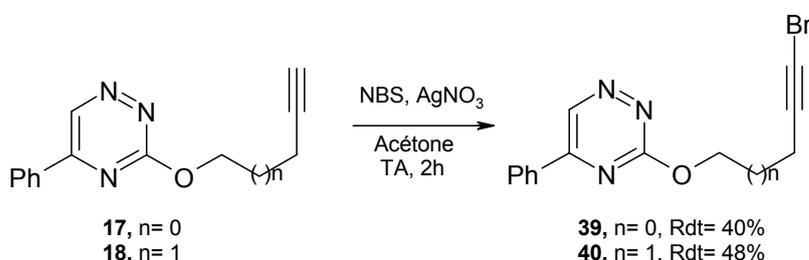


Schéma 74

¹⁴⁵ L.-S. Li ; Y.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2427

Devant ce résultat prometteur mais insuffisant, une nouvelle méthode a été testée afin d'obtenir de meilleurs rendements.

Nous avons, pour ce faire, décidé de bromer le 3-butyn-1-ol et le 4-pentyn-1-ol commerciaux dès le début de la synthèse au moyen de *N*-bromosuccinimide selon les conditions précédemment décrites. Les bromoalcynols correspondants **41** et **42** sont ainsi isolés avec respectivement 80% et 30% de rendement et ce, après purification par chromatographie sur gel de silice. La séquence est achevée *via* le traitement de la sulfone **5** par les alcoolates de ces bromoalcynols, génèrent les produits souhaités avec respectivement 62% et 11% de rendements (Schéma 75).

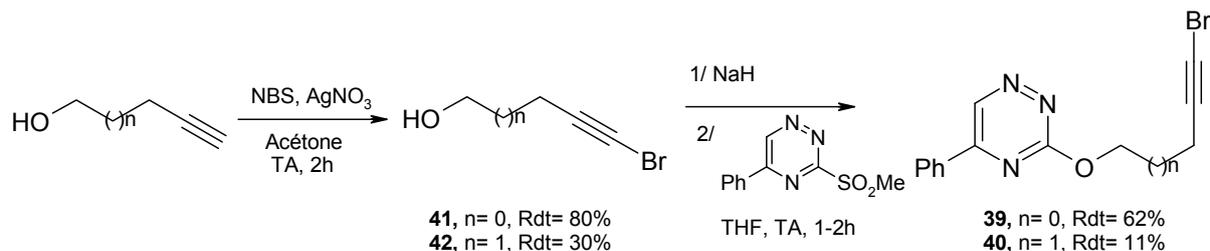


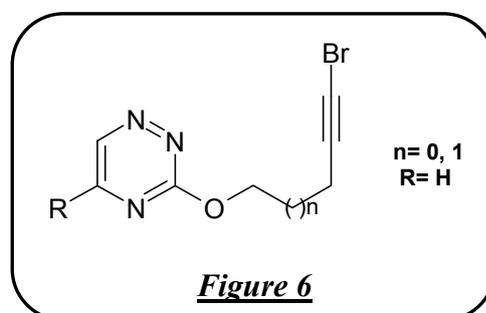
Schéma 75

A la différence de la réaction de substitution nucléophile de la triazine **5** par l'alcynol **41**, la réaction avec l'alcynol **42** s'avère plutôt difficile, le suivi par CCM révélant la dégradation du milieu réactionnel.

Suite à ces résultats, nous avons opté pour la première approche afin de synthétiser la 3-(5-bromopent-4-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazines **40**. La deuxième méthode a en revanche été retenue pour préparer la 3-(4-bromobut-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **39**.

II.2.2 – Extension à la 1,2,4-triazine non substituée en position 5 :

Dans le but de diversifier les structures, nous avons décidé de reprendre l'étape d'halogénéation afin de synthétiser des halogénures acétyléniques fixés sur la triazine non substituée (R=H) (Figure 6).



Ayant à disposition le 4-bromobutynol **41**, la triazine **4** a été engagée dans une réaction de substitution nucléophile aromatique. Ainsi, la 3-(4-bromobut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **43** est isolée avec 62% de rendement (Schéma 76).

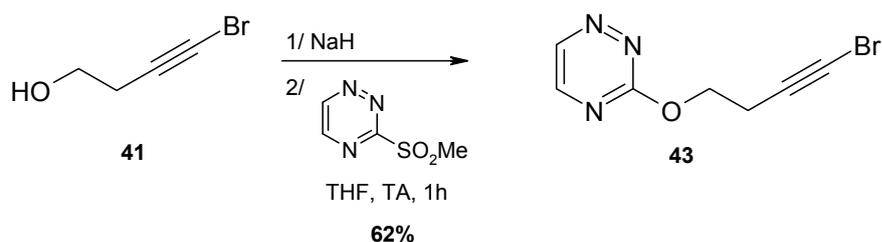


Schéma 76

Concernant la synthèse de la 3-(5-bromopent-4-ynoxy)-1,2,4-triazine **45**, la substitution nucléophile de la sulfone **4** par l'alcoolate du 4-pentyn-1-ol permet d'accéder au composé **44** avec 59% de rendement. La bromation de ce dernier a été réalisée selon la procédure décrite précédemment formant ainsi le composé souhaité **45** avec un rendement satisfaisant (Schéma 77).

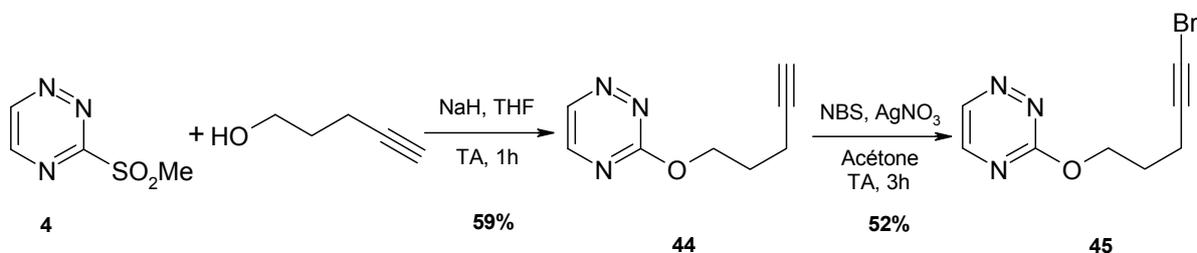


Schéma 77

II.3 – Cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse :

Ayant en main une petite gamme de triazines, nous avons alors engagé les différents produits bromoacétyléniques **39**, **40**, **43** et **45** dans une séquence de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse pour accéder aux dérivés furopyridiniques et pyranopyridiniques recherchés (Schéma 78).

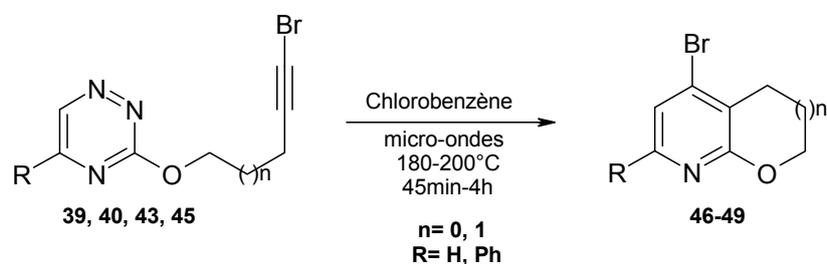


Schéma 78

Les différents résultats, ainsi que les conditions opératoires optimales mises en œuvre sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations micro-ondes.

Essais	R	Produits	Température / Temps	Rendements %
1	Ph	46 n= 0	180 / 1 h	75
2	Ph	47 n= 1	200 / 2 h	71
3	H	48 n= 0	180 / 45 min	82
4	H	49 n= 1	200 / 4 h	68

Les rendements de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les bromoacétylènes **39**, **43**, **40** et **45**, sont satisfaisants (essais 1-4).

Nous avons ensuite vérifié si les couplages de Suzuki¹⁴⁶, Stille et de Sonogashira sur ces dérivés bromofuopyridiniques et des bromopyranopyridiniques étaient réalisables.

II. 4 – Couplage de Suzuki :

La réaction de Suzuki est une réaction de couplage entre un acide ou un ester boronique avec un dérivé halogéné ou un triflate catalysée par le palladium (0) dont voici le schéma général.^{147,148,149}

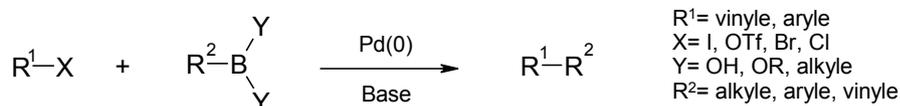


Schéma 79

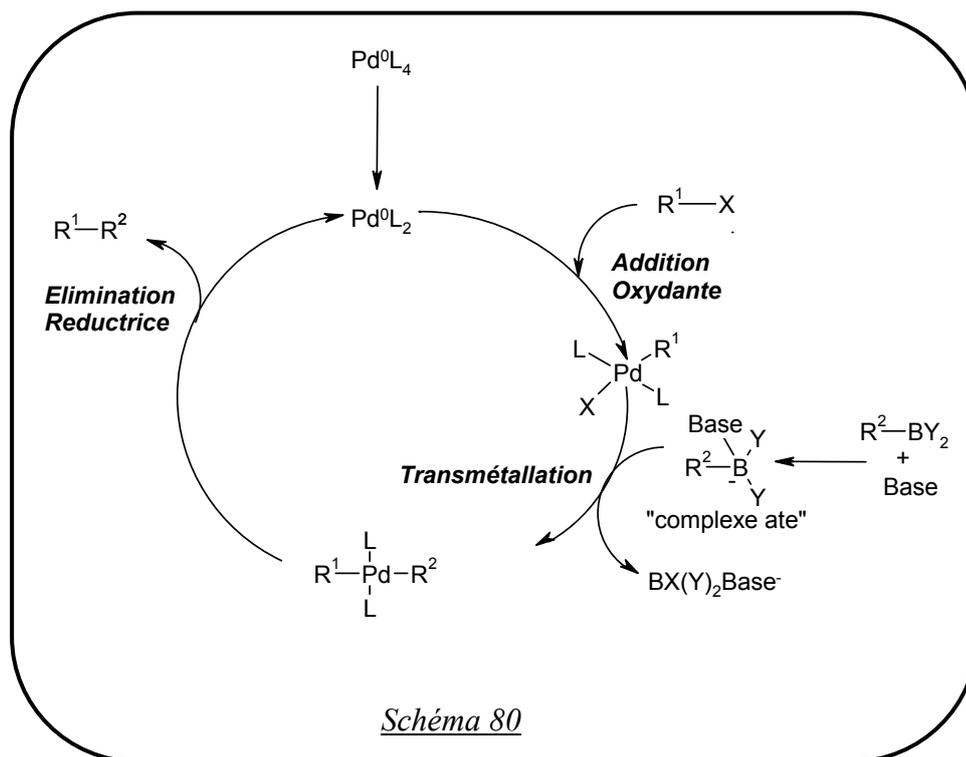
Le mécanisme du couplage de Suzuki reste classique avec les trois étapes clés d'*addition oxydante* de l'halogénure organique R¹-X au catalyseur coordinativement insaturé, de *transmétallation* avec l'espèce organométallique et finalement d'*élimination réductrice* de l'entité carbonée R¹-R², s'accompagnant de la régénération du catalyseur actif, le Pd(0) (Schéma 80). Par ailleurs, l'atome de bore possède une électronégativité proche de celle du carbone : cette faible différence d'électronégativité rend le résidu R₂ de l'acide boronique trop peu réactif pour subir l'étape de transmétallation. L'ajout d'une base permet de le convertir en complexe « ate » beaucoup plus réactif.

¹⁴⁶ N. Miyaura ; T. Yanagi ; A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513

¹⁴⁷ Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 419

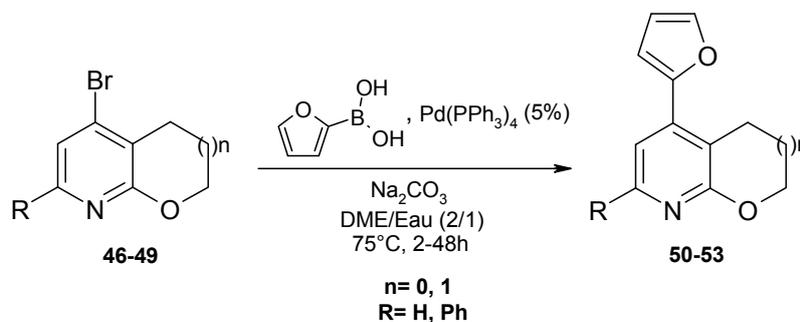
¹⁴⁸ N. Miyaura ; K. Yamada ; H. Sugimone ; A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 972

¹⁴⁹ J. M. Campagne, D. Prim, *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**



• **Couplage entre les composés 46-49 et l'acide 2-furylboronique :**

La méthodologie de Suzuki a été appliquée aux dérivés bromés **46-48** (Schéma 81).



La réaction des dérivés bromés **46-49** avec l'acide 2-furylboronique, en présence de carbonate de sodium et d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, conduit aux produits de couplage attendus **50-52** avec des rendements satisfaisants (Tableau 10).

Tableau 10 : Essais de couplage de Suzuki.

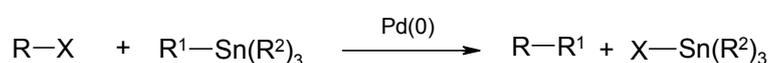
Essais	R	Produits	Temps	Rendements %
1	Ph	50 n= 0	12 h	64%*
2	Ph	51 n= 1	48 h	75%
3	H	52 n= 0	2 h	74%
4	H	53 n= 1	6 h	71%

* 18% du produit de départ isolés

Nous avons montré que le couplage de Suzuki permet d'envisager l'introduction de différents substituants sur des dérivés furopyridiniques et pyranopyridiniques en position *para* du cycle pyridinique à partir des composés bromés correspondants. Le temps de réaction long (essais 1-2), mais les rendements restent bons.

II.5 – Couplage de Stille :

La réaction de Stille, dont le premier rapport remonte à la fin des années 1970,¹⁵⁰ se définit comme le couplage d'un organostannane avec un halogénure,^{151,152,153,154} toutefois il faut noter que la réaction peut aussi avoir lieu dans le cas d'un groupe OTf, d'un N₂⁺ ou d'un SMe (Schéma 82).^{155,156}



R= vinyle, allyle, aryle, acyle
 X= I, OTf, Br, Cl, N₂⁺, SMe
 R¹= allyle, vinyle, aryle
 R²= Alkyl, Aryle

Schéma 82

Dans le cycle catalytique du couplage de Stille, une espèce organopalladiée (**I**) est obtenue après insertion de l'électrophile R-X par une addition oxydative sur le palladium PdL₂. Cette espèce réagit avec le stannane *via* une étape de transmétallation pour conduire au complexe (**II**), qui, par élimination réductrice, conduit au produit de couplage R-R¹ et à la régénération de l'espèce catalytique PdL₂ (0) (Schéma 83).

¹⁵⁰ Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636

¹⁵¹ T. N. Mitchell, *Synthesis*, **1992**, 803,

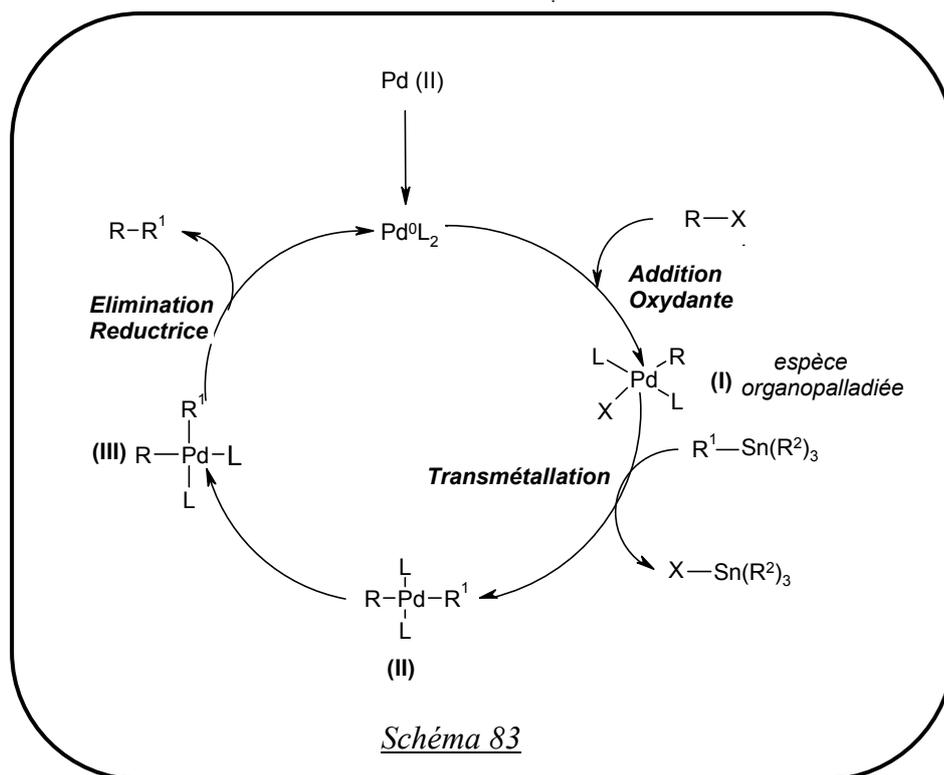
¹⁵² J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *108*, 25, 508

¹⁵³ P. Espinet ; A. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 4704

¹⁵⁴ R. Lerebours ; A. Camacho-Soto ; C. Xolf, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8601

¹⁵⁵ V. Farina; B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585

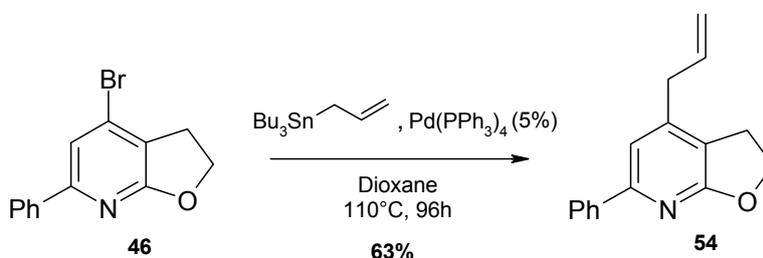
¹⁵⁶ A. Roglans ; A. Pla-Quintana ; M. Moreno-Mañas, *Chemical Reviews*, **2006**.



Généralement, les entités palladiées $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}(\text{PPh}_2)\text{Cl}_2$ donnent des résultats très satisfaisants pour mener à bien la fonctionnalisation de la plupart des dérivés stannylés. Par ailleurs, l'ajout de cocatalyseurs tels que le cuivre en quantité catalytique (CuI) s'est révélé très efficace pour augmenter la vitesse et le rendement de la réaction, au cours de laquelle est suggérée que le cuivre transmétallerait avec l'étain d'une part et favoriserait l'échange des ligands du palladium d'autre part.^{157,158,159}

• *Couplage entre les composés 46-49 et l'allyltributylétain :*

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction de Stille sur le dérivé bromé **46** avec l'allyltributylétain en présence d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium au sein du dioxane à 110°C . Après 96 heures de réaction, le dérivé allylique **54**, est isolé avec un rendement de 63% (Schéma 84).



¹⁵⁷ V. Farina, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 73

¹⁵⁸ V. Farina ; S. Kapadia ; B. Krishnan ; C. Wang ; L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5905

¹⁵⁹ A. L. Casado ; P. Espinet, *Organometallics*, **2003**, 22, 1305

En nous inspirant des travaux de Mérour et ses collaborateurs,¹⁶⁰ nous avons cherché à préparer le composé **54**, en additionnant 2,7 équivalents de chlorure de lithium et en utilisant le *N,N*-diméthylformamide comme solvant. Après trois heures de réaction, le produit souhaité **54** est isolé cette fois-ci avec 98% de rendement.

Ce couplage a été reproduit avec les composés bromés **46-49** pour accéder aux dérivés allyliques **54-57** avec de bons rendements (Schéma 85, tableau 11).

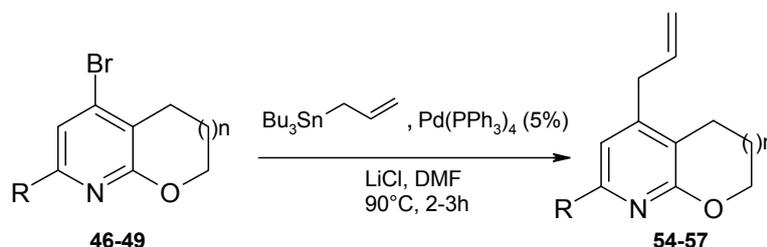


Schéma 85

Tableau 11 : Essais de couplage de Stille.

Essais	R	Produits	Temps	Rendements %
1	Ph	54 n= 0	3 h	98
2	Ph	55 n= 1	3 h	79
3	H	56 n= 0	2 h	62
4	H	57 n= 1	2h	67

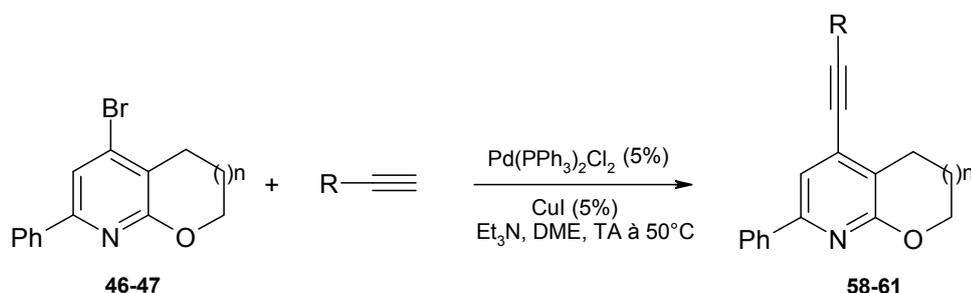
La première constatation à la vue des résultats transcrits dans le tableau ci-dessus est qu'incontestablement, l'apport du chlorure de lithium augmente significativement l'efficacité du couplage de Stille menant aux produits **54-57** avec des rendements qui sont en général bons voire excellents (Tableau 11, essais 1-4).

Sachant que les séquences de Stille échouent parfois dès le début de la réaction à cause du phénomène de décomposition-précipitation du complexe de palladium sous forme de « palladium métal », ce phénomène peut être évité en ajoutant au milieu réactionnel une source d'halogénure (LiBr, LiCl...).

II.6 – Couplage de Sonogashira :

Nous avons déjà évoqué combien la présence d'un halogène sur les cycles furo- et pyranopyridines était intéressant puisque permettant d'envisager de nombreuses réactions ultérieures dans cette position. Ainsi, à partir des composés bromés **46** et **47**, des couplages de type Sonogashira ont pu être réalisés avec succès selon les conditions opératoires précédemment employées (Schéma 86, tableau 12).

¹⁶⁰ B. Joseph ; H. Da Costa ; J. -Y. Mérour ; S. Léonce, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3189

*Schéma 86***Tableau 12** : Essais de couplage de Sonogashira.

Essais	Alcyne (éq.)	Produits	Temps	Rendements %	Réactifs de départ restant %
1	Phénylacétylène	58 n= 0	24 h	52%	30%
2	Phénylacétylène	59 n= 1	24 h	48%	19%
3	triméthylsilylacétylène	60 n= 0	24 h	46%	30%
4	triméthylsilylacétylène	61 n= 1	24 h	44%	38%

Nous avons démontré la possibilité d'effectuer des couplages de Sonogashira sur des dérivés furo-pyridiniques et pyranopyridiniques en position *para* du cycle pyridinique à partir des composés bromés correspondants. Comme illustré dans le tableau 12, le couplage des phénylacétylène et triméthylsilylacétylène avec les dérivés **46** et **47** en présence de Pd(PPh₃)₂Cl₂, a conduit aux produits de couplage désirés **58-61** avec des rendements satisfaisants (44-52%). L'ajout de 10% de catalyseur palladié n'a pas permis une conversion totale des produits de départ.

II.7 – Conclusion :

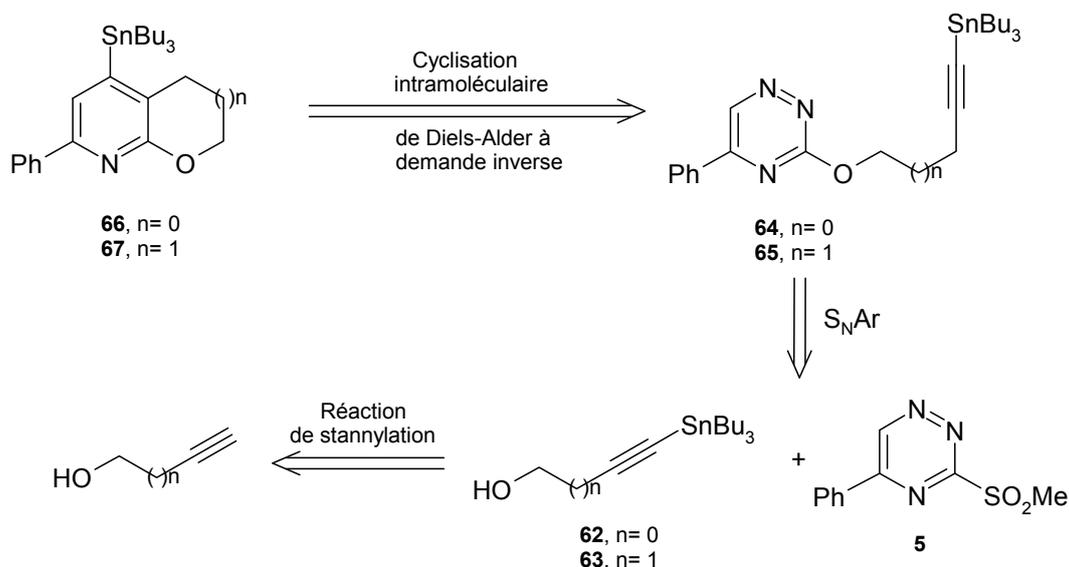
Nous avons démontré que la fonctionnalisation des dérivés furo-pyridiniques et pyranopyridiniques en position *para* du cycle pyridinique peut être accomplie en utilisant des réactions de couplage catalysées par le palladium (0) à partir des composés bromés correspondants.

III - SYNTHÈSE DU 4-STANNYL-6-PHENYL-2,3-DIHYDRO-FURO-[2,3-*b*]-PYRIDINE 66 ET DU 5-STANNYL-7-PHENYL-2,3-DIHYDRO-2H-PYRANO-[2,3-*b*]-PYRIDINE 67 :

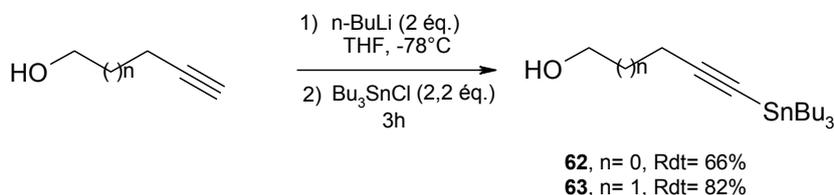
Afin d'offrir de nombreuses possibilités de fonctionnalisation des dérivés furo- et pyranopyridiniques en position *para* du cycle pyridinique, nous nous sommes penchés sur la synthèse des furo- et pyranopyridines stannylés.

III.1 – Rétrosynthèse :

En accord avec la rétrosynthèse présentée ci-dessous, les composés stannylés **66** et **67** pourraient être obtenus par cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse respectivement à partir des alcynes stannylés **64** et **65**. Ces derniers, quant à eux, pourraient être synthétisés à partir de la triazine **5** via une réaction de substitution nucléophile aromatique (Schéma 87).

*Schéma 87***III.2 – Synthèse des dérivés stannylés 64 et 65 :**

Avant de réaliser la réaction de substitution nucléophile aromatique de la triazine **5**, il nous a fallu préparer les alcoxystannanes **62** et **63**. Pour ce faire, nous avons traité le 4-butyn-1-ol et le 5-pentyn-1-ol à -78°C par deux équivalents de *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane. Après addition de chlorure de tributylétain, nous avons pu isoler les alcynols stannylés désirés avec des rendements respectifs de 66% et 82% (Schéma 88).

*Schéma 88*

Le traitement des alcynols stannylés **64** et **65** par l'hydrure de sodium dans le THF génère les alcoolates correspondant qui, par attaque nucléophile sur la triazine **5**, conduisent aux produits souhaités **64** et **65** avec respectivement 78% et 68% de rendement (Schéma 89).

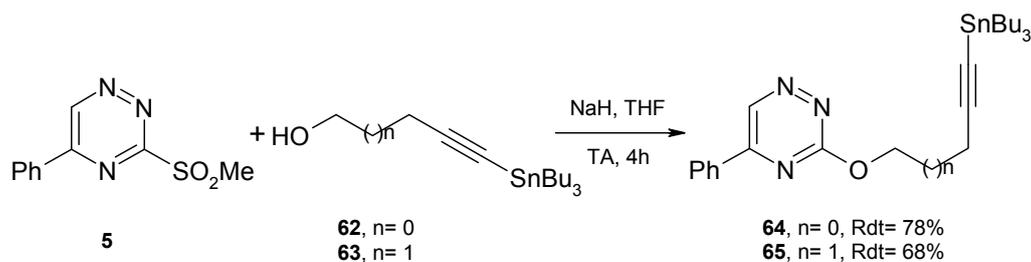


Schéma 89

III.3 – Cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse :

En 1998, Sauer et coll. ont rapporté la possibilité de synthétiser une pyridine stannylée **A** en position *para* de l'azote à partir de l'éthynyltributylétain et de la 1,2,4-triazine, *via* une réaction de cycloaddition [4+2],¹⁶¹ ce qui corrobore que les alcynes stannylés réagissent selon la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse vis-à-vis des diènes pauvres en électrons (Schéma 90). Lors de la réaction 10% du régioisomère **B** sont également formés.

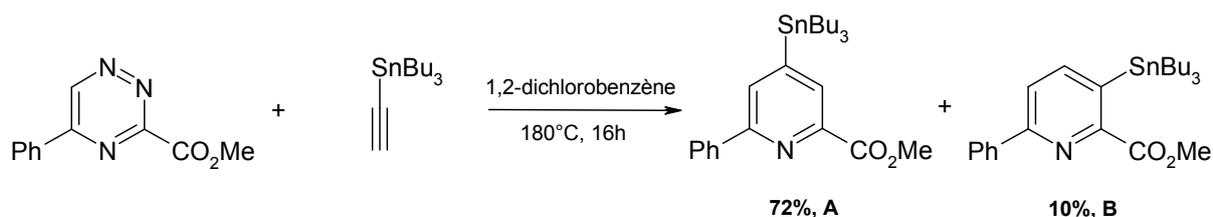


Schéma 90

Sur la base de cette étude, nous avons décidé d'engager les alcynes stannylés **64** et **65** dans une séquence de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse. Dans ce cas, les composés de cyclisation correspondants **66** et **67** sont obtenus avec des rendements respectifs de 50% et 40% (Schéma 91, tableau 13).

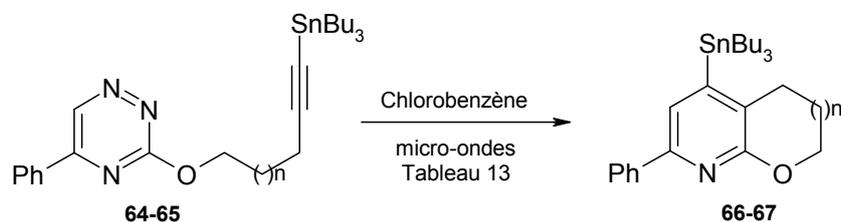


Schéma 91

¹⁶¹ J. Sauer ; D. K. Heldmann, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2549

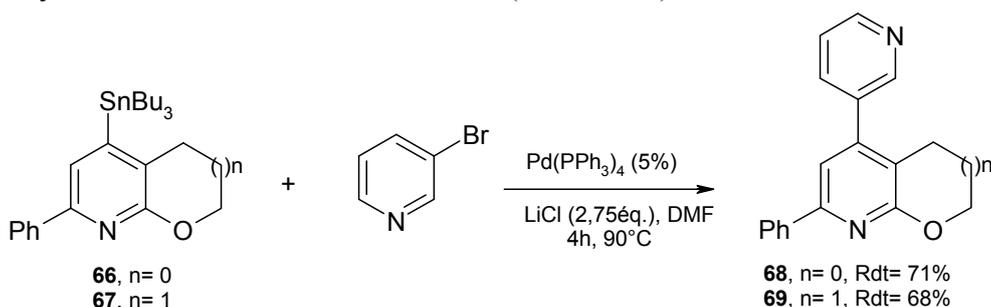
Tableau 13 : Réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sous irradiations micro-ondes.

Essais	Produits	Temps/Température	Rdt %
1	n= 0, 66	1 h/180°C	50
2	n= 1, 67	6h/200°C	40

Cette réaction, dont les rendements (non optimisé) en produits cyclisés sont moyens, témoigne de la faisabilité de l'approche.

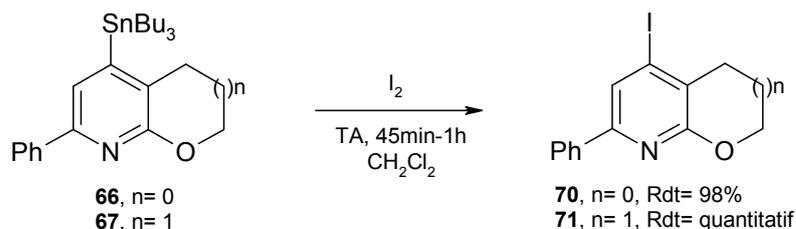
III.4 – Réactivité des organostanniques **66** et **67** vis-à-vis de la réaction de couplage de Stille :

Les composés stannylés **66** et **67** peuvent constituer des intermédiaires dans les réactions de couplage de Stille permettant ainsi l'introduction d'un grand nombre de substituants en position 4 du cycle pyridinique. Pour vérifier cette hypothèse, les dérivés **66** et **67** ont été engagés dans les conditions de couplage palladié, préalablement mises au point, en présence de la 3-bromopyridine. Et c'est avec satisfaction que les produits de couplages **68** et **69** ont été synthétisés avec de bons rendements (Schéma 92).



III.5 - Réactivité des organostanniques **66** et **67** vis-à-vis de la réaction d'iododéstannylation :

Les dérivés organostanniques sont connus pour subir facilement une réaction d'échange avec l'iode.¹⁶² Ainsi, le traitement des composés stanniques **66-67** par l'iode à température ambiante dans le dichlorométhane, conduit respectivement aux dérivés iodés **70** et **71** avec des rendements quantitatifs (Schéma 93).



¹⁶² M. Pereyre ; J. P. Quintard ; A. Rahm, « Tin in Organic Synthesis » Butterworths, London 1987

IV - CONCLUSION :

L'objectif que nous nous étions fixés pour cette deuxième partie à été atteint. En effet nous avons pu synthétiser une série de composés possédant des structures furopyridiniques ainsi que des structures pyranopyridiniques substituées. Les substituants ont été introduits en position *para* de l'azote du cycle pyridinique de ces hétérocycles *via* des réactions de couplage catalysées par le palladium.

➤ L'application de la réaction de Sonogashira s'est révélée relativement efficace puisqu'elle permet d'accéder aux furo- et pyranopyridines voulues en trois étapes avec un rendement global de 31-69% à partir de la sulfone **5** (Schéma 94).

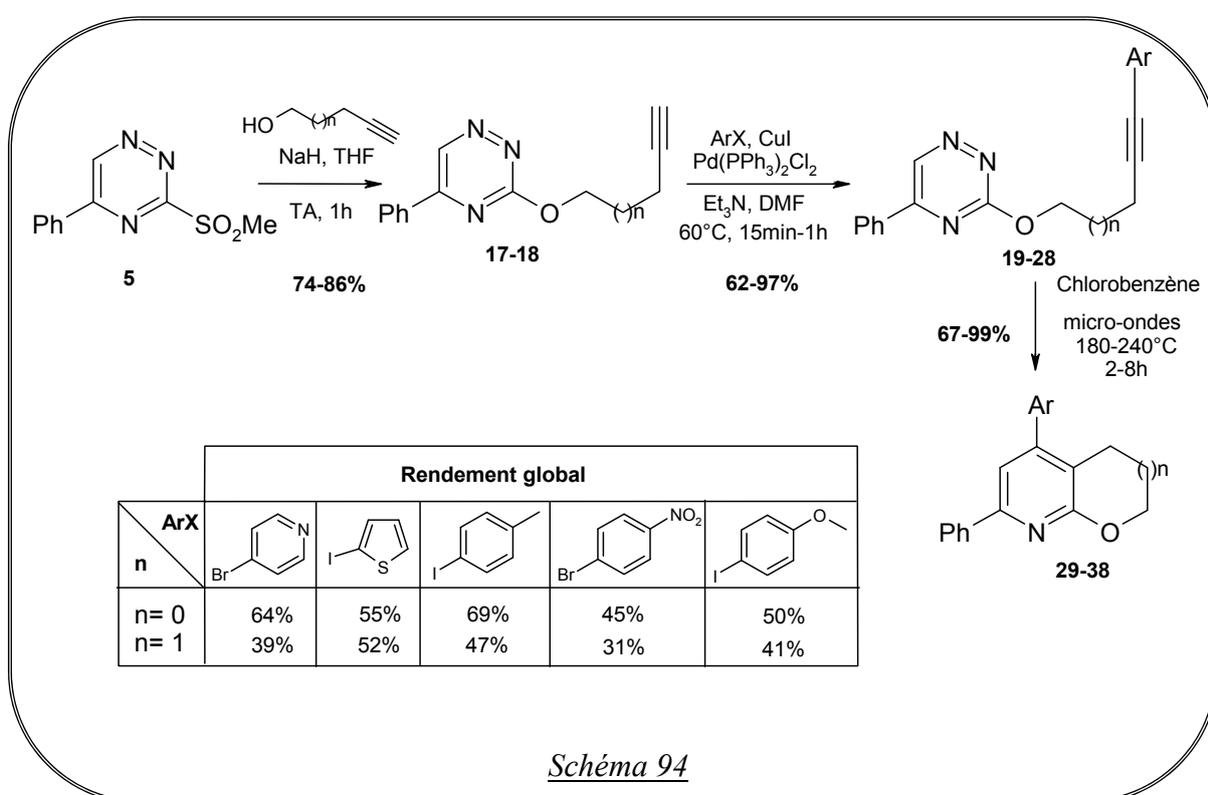
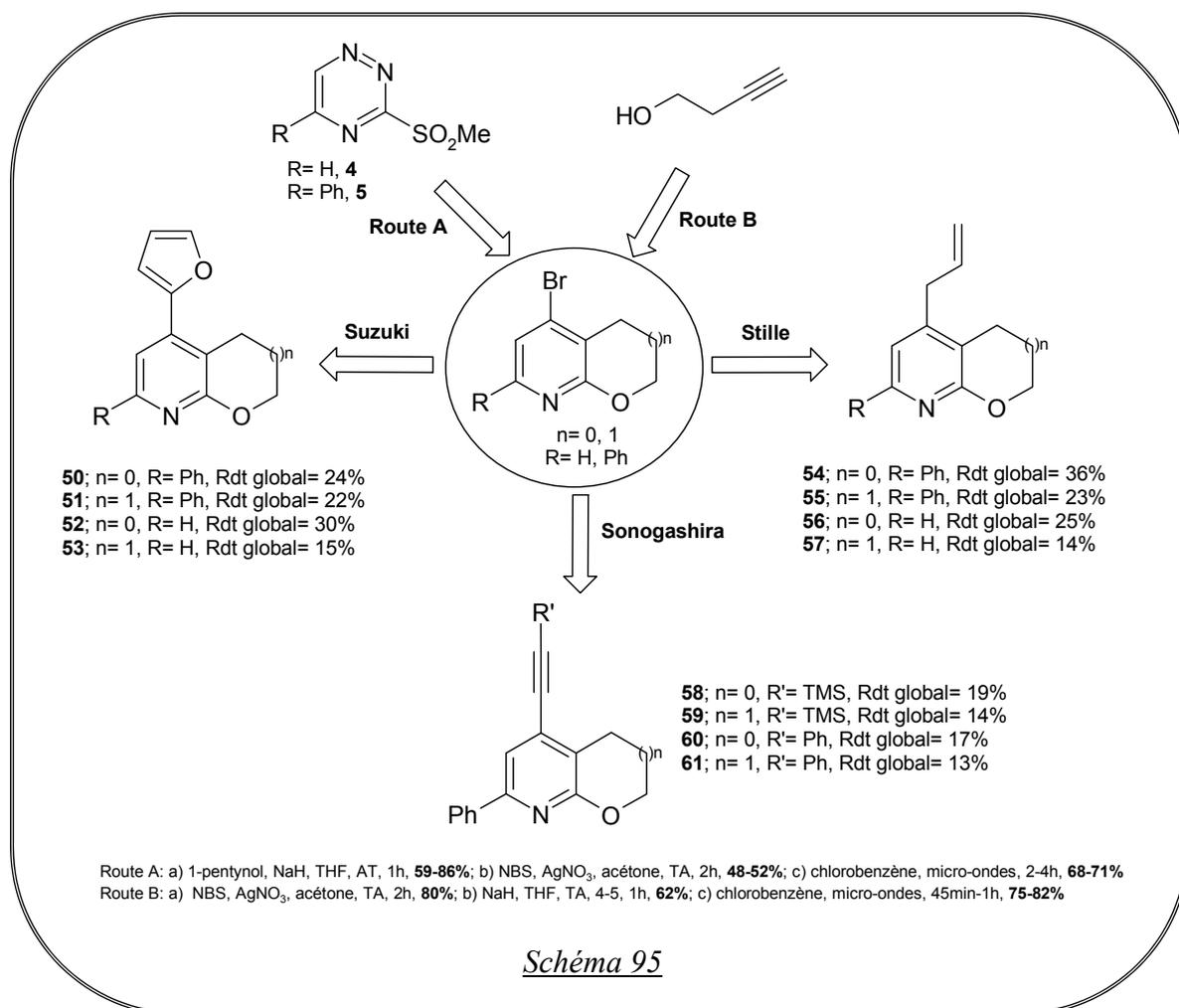
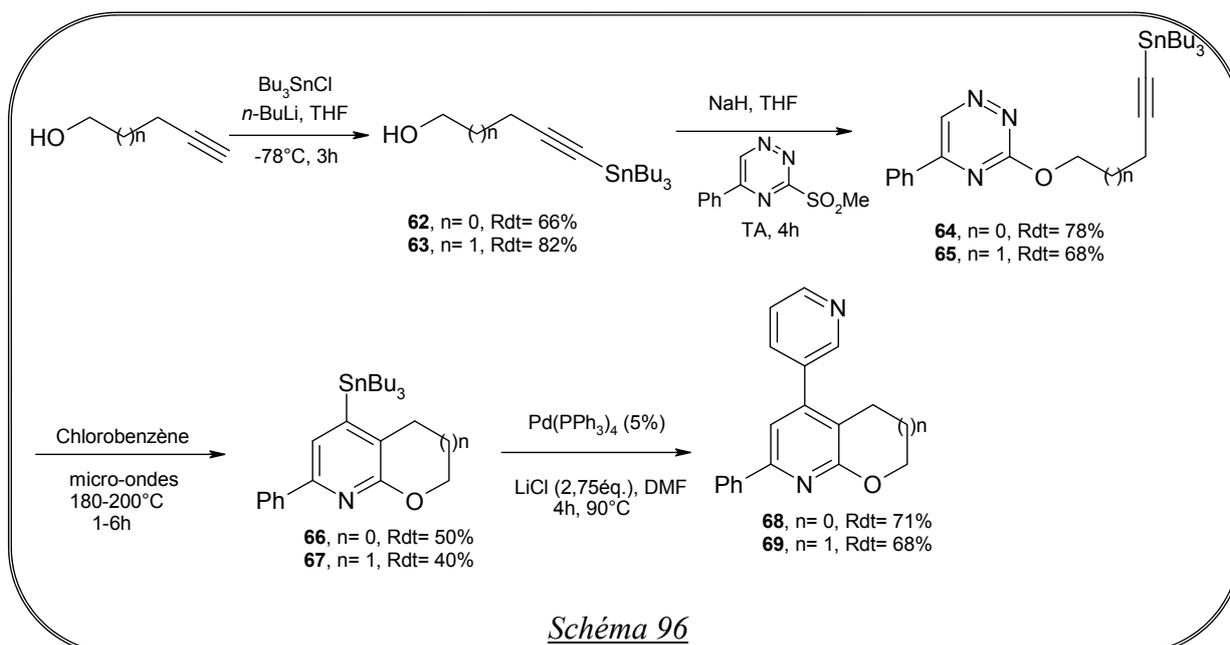


Schéma 94

➤ Afin d'introduire de nouveaux groupements hétéroaromatiques, allyliques et acétyléniques sur le squelette furopyridinique et pyranopyridinique, nous avons essayé les couplages de type Suzuki, Stille et Sonogashira sur les 4-bromodihydrofuropyridines et 5-bromodihydropyranopyridines **46-49**. Cette stratégie s'est révélée efficace puisqu'en quatre étapes elle permet d'obtenir les dérivés recherchés avec des rendements globaux compris entre 13% et 36%(Schéma 95).



➤ Enfin, nous avons testé de manière préliminaire l'efficacité des dérivés furo- et pyranopyridiniques stannylés dans les conditions du couplage de Stille à un dérivé halogéné hétéroaromatique. Cette voie de synthèse est efficace puisqu'en quatre étapes elle permet d'obtenir les dérivés recherchés avec des rendements globaux compris entre 15% et 18% (Schéma 96).



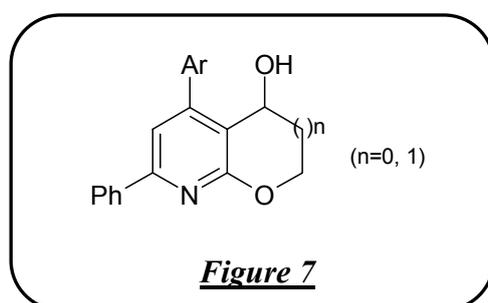
CHAPITRE IV

SYNTHESE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET
DIHYDROPYRANOL2,3-*b*IPYRIDINIQUES
SUBSTITUES RESPECTIVEMENT EN POSITION
3, 4 ET 4, 5

Nous avons décrit dans le deuxième chapitre de ce travail la synthèse de dérivés furo-pyridiniques et pyranopyridiniques substitués respectivement en position 3 et 4 par un groupement hydroxyle.

Ensuite, nous avons étudié dans le troisième chapitre, les méthodes d'élaboration de certains dérivés furo- et pyranopyridiniques diversement fonctionnalisés en position *para* de l'azote du cycle pyridinique.

Compte tenu des bons résultats obtenus, il nous a semblé intéressant de combiner ces deux approches afin d'étudier ce que serait l'effet cumulatif de la fonction alcool et des groupements aryles comme nouvelle stratégie de synthèse de composés dihydrofuro- et dihydropyranopyridines polysubstitués (Figure 7).



I – RETROSYNTHÈSE GÉNÉRALE :

La séquence rétrosynthétique des composés envisagés est présentée ci-dessous (Schéma 97) :

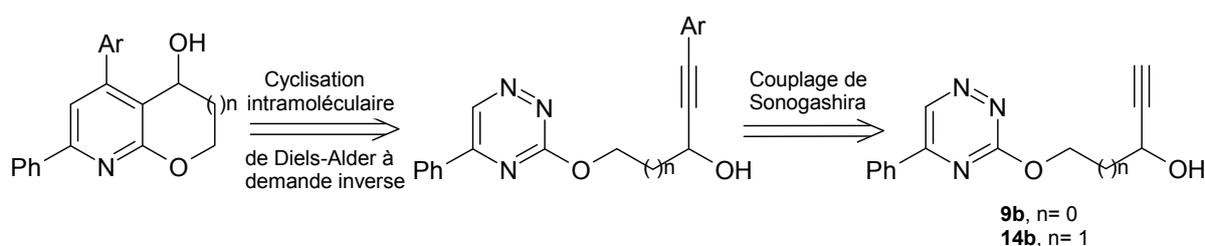


Schéma 97

Ce schéma rétrosynthétique s'articule autour de deux étapes clés :

- 1- Couplage de Sonogashira entre les alcynols **9b** et **14b** avec différents groupements aryles.
- 2- Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Dans cette partie, nous allons tout d'abord présenter les résultats obtenus lors de la synthèse des furo-pyridines trisubstitués. Ensuite, une nouvelle synthèse des pyranopyridines trisubstitués sera exposée et enfin nous finirons par une conclusion.

II – SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DIHYDROFURO[2,3-*b*]-PYRIDINIQUES TRISUBSTITUÉS :

II.1 – Couplage de Sonogashira :

L'alcyne **9b** est engagé dans une réaction de Sonogashira avec différents groupements aryles en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) dans le DME à 60°C (Schéma 98). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 14.

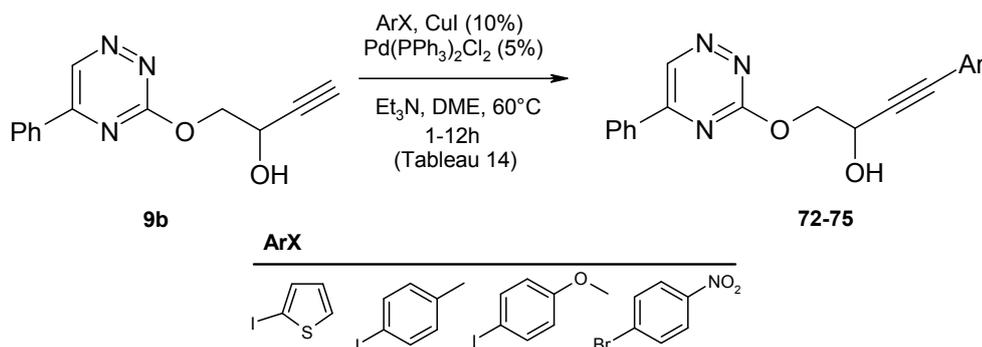
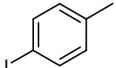
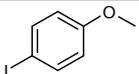
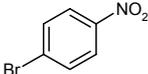


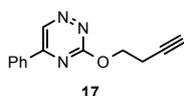
Schéma 98

Tableau 14 : Réaction de couplage de Sonogashira de l'alcyne **9b** avec différents groupements aryles.

Essais	ArX	Produits	Temps	Rendement %
1		72	1h	53
2		73	1h	49
3		74	1h	55
4		75	1h	42

Nous constatons d'après les résultats obtenus que les rendements des réactions de Sonogashira sur le dérivé **9b** ne dépassent pas les 55%, s'avérant, de ce fait, beaucoup plus faibles que ceux enregistrés avec le composé **17***. Ces résultats pourraient s'expliquer par un effet synergique entre le caractère légèrement acide des protons en α de la fonction éther et du

*



caractère conjugué de l'ényne résultant de la β -élimination de l'alcool. Cette dernière pouvant s'avérer instable du fait de son caractère éther d'énol.

II.2 – Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse :

Nous avons tout d'abord testé la réaction de cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse sur le produit de couplage **72** selon les conditions mises en œuvre pour la cyclisation du composé **9b**. Ainsi, Le chauffage par micro-ondes du produit **72** dans le chlorobenzène à 180°C a permis d'isoler le composé attendu avec 40% de rendement. A noter qu'au cours de cette cyclisation, nous avons observé la formation de produit de déshydratation à l'état de traces, le reste étant des produits de dégradation (Schéma 99).

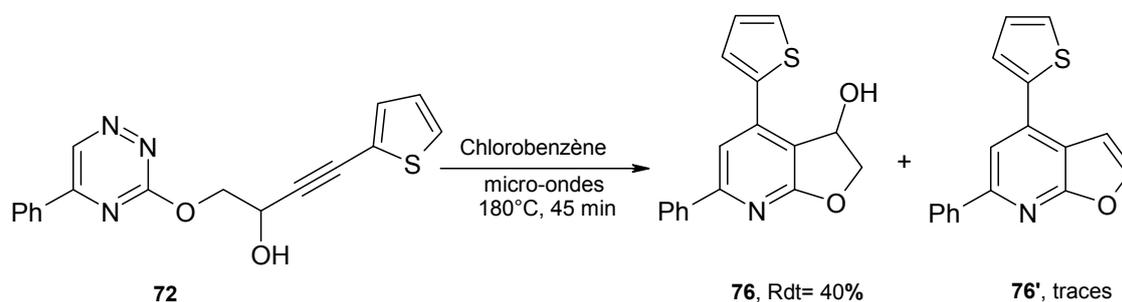


Schéma 99

Afin d'améliorer le rendement de cette transformation, il a été décidé de mener la réaction dans le même solvant mais à une température moins élevée. Ainsi, le chauffage par micro-ondes du composé **72** dans le chlorobenzène à 160°C a conduit à 31% du produit de cyclisation ainsi qu'à la formation de produit de déshydratation à l'état de traces (Schéma 100).

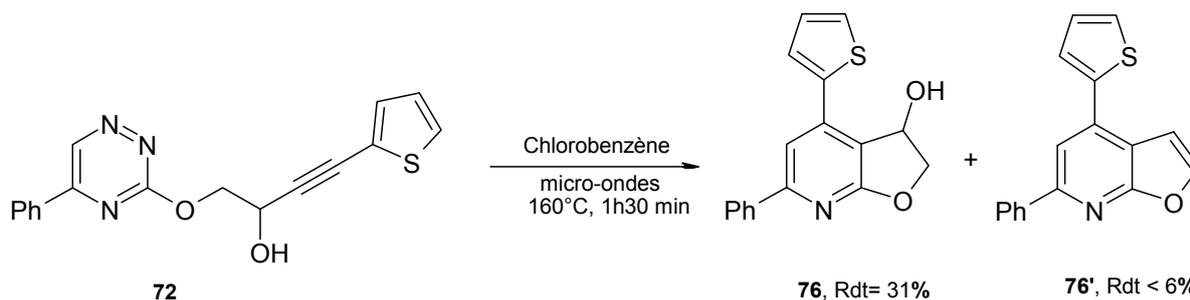


Schéma 100

Le changement des conditions opératoires n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction. De ce fait, par la suite, cette séquence a été réalisée, que l'alcynol porte un motif aryle riche ou pauvre en électrons, dans les conditions usuelles déjà mises en œuvre (Schéma 101). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 15.

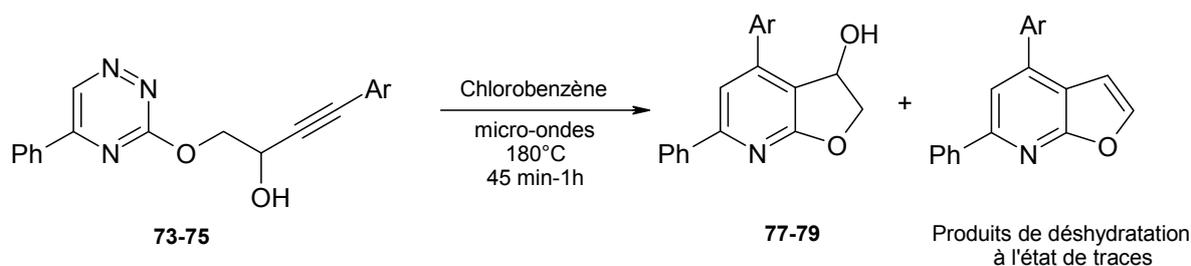


Tableau 15 : Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols **65-67**.

Essais	ArX	Produits	Température /Temps	Rendement
1		77	180°C/1h	57%*
2		78	180°C/3h	24%*
3		79	180°C/45 min	83%

* A noter également la formation du produit de déshydratation à l'état de traces.

Lors du premier essai, le chauffage par micro-ondes de l'alcynol **73**, pendant une heure, a permis d'obtenir le cycloadduit **77** avec 57% de rendement ainsi que quelques traces du produit de déshydratation (Tableau 15, essai 1). Lorsque l'alcynol est substitué par un motif aryle pauvre en électrons, le rendement du produit de cyclisation n'est alors que de 24% après 3 heures de réaction (Tableau 15, essais 2). Par contre, l'utilisation de la triazine **74** soumises aux conditions de cyclisation précédemment décrites a conduit à 83% du produit souhaité **79**. Aucune trace du produit de déshydratation n'a été détectée (Tableau 15, essai 3).

L'étonnante différence de réactivité rencontrée entre les alcynols **72-75** vis-à-vis de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse est sans aucun doute due à la nature électronique du groupement aryle, ce qui diffère donc considérablement des observations précédemment faites avec l'alcyne **9b**. Par ailleurs, ces résultats obtenus laissent penser que la présence des groupements aryles sur l'alcynol **9b** favorise malheureusement la formation de produits de déshydratation lors de la cyclisation.

III – SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]-PYRIDINIQUES TRISUBSTITUÉS :

III.1 – Couplage de Sonogashira :

Le couplage de Sonogashira est également réalisé entre l'alcyne **14b** et diverses entités aryles selon les conditions opératoires précédemment employées. Les différents produits de

couplage **80-83** sont alors obtenus avec des rendements variant de 39% à 81% (Schéma 102, tableau 16)

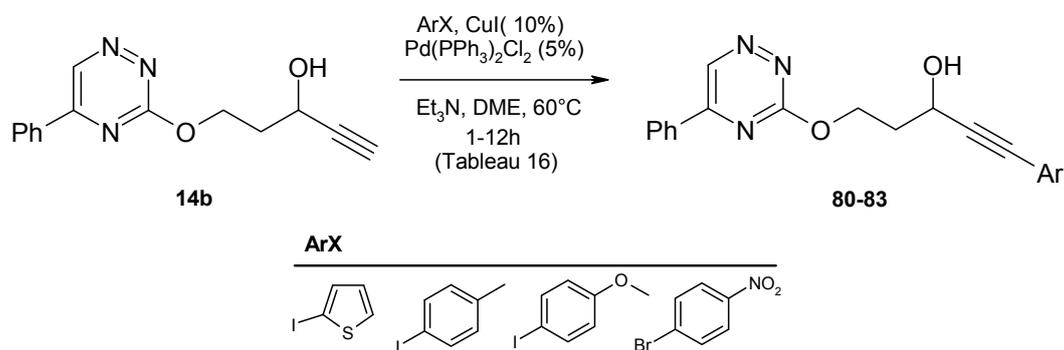


Schéma 102

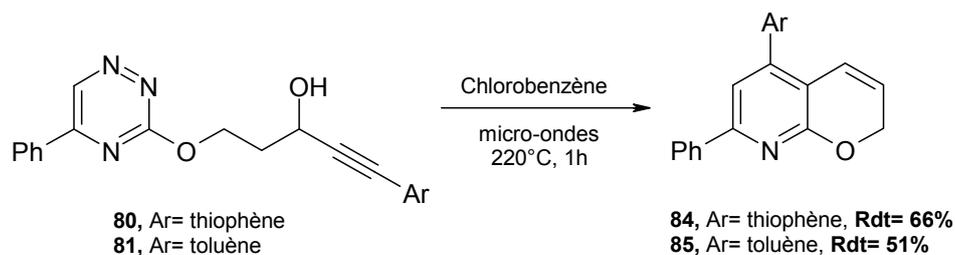
Tableau 16 : Réaction de couplage de Sonogashira entre l'alcynol **14b** et différents groupements aryles.

Essais	ArX	Produits	Temps	Rendement %
1		80	3h	70
2		81	3h	81
3		82	1h	60
4		83	4h	47

Nous constatons d'après ces résultats que l'application de la même réaction de couplage de Sonogashira sur l'alcynol **14** conduit aux produits de couplage **80**, **81**, **82** et **83** avec des rendements meilleurs (70%, 81%, 60% et 47% respectivement) que ceux obtenus avec l'alcynol **9b**.

III.2 – Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse :

Pour achever la séquence, les produits de couplage **80** et **81** sont engagés dans une réaction de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse mettant en jeu les conditions optimales déjà utilisées (220°C pour la formation des cycles à six chaînons). Dans ce cas, la formation des produits de cyclisation désirés n'a pas été observée, les produits de déshydratation **84** et **85** sont isolés avec des rendements respectifs de 66% et 51% (Schéma 103).

*Schéma 103*

Afin de limiter cette réaction de déshydratation, nous avons pensé qu'il serait judicieux de diminuer la température de cyclisation. Ainsi, le chauffage par micro-ondes des composés **80-82** au sein du chlorobenzène à 200°C (conditions optimales) génère les produits cyclisés souhaités **86-88**, mais donne également naissance aux produits de déshydratation **89-91** (Schéma 104). A noter cependant que dans le cas du composé **83** aucune trace du produit de cyclisation n'a pu être isolé seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée avec la récupération de 10% du produit de départ. Les différents résultats obtenus sont représentés dans le tableau 17.

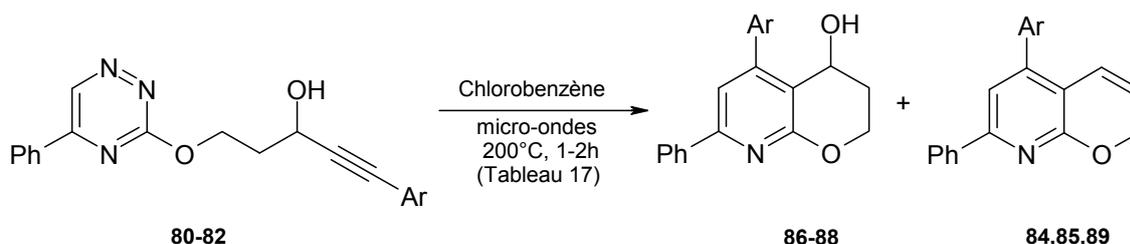
*Schéma 104*

Tableau 17 : Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols **80-83**.

Essais	ArX	Température /Temps	Produits de cyclisation (Rendement)	Produits de déshydratation (Rendement)
1		200°C/1,5h	86 (33%)	84 (16%)
2		200°C/1,5h	87 (39%)	85 (14%)
3		200°C/1h	88 (64%)	89 (14%)
4		200°C/2h	dégradation (Pdt de départ 10%)	----

Ces résultats (essai 1-3), quasi identiques à ceux observés précédemment (paragraphe II.2), permettent d'avancer que la nature électronique des groupements aryles portés par les

alcynols **72-74** influe sur les rendements de l'étape de cyclisation de Diels-Alder à demande électronique inverse favorisant la formation de produits de déshydratation à la différence de la réaction réalisée avec l'alcynol **14b**. De surcroît, la dégradation observée lors de la réaction de cyclisation du composé **83** (essai 4) pourrait s'expliquer par des considérations électroniques. En effet, le diénophile n'est pas électroniquement favorable à la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse puisque ce dernier est substitué par un groupement nitrobenzène qui, attracteur d'électrons, appauvrit donc le système diénophile.

Par conséquent, afin d'améliorer le rendement de la réaction de cycloaddition et de limiter la formation de produits de déshydratation, la température de cyclisation a été abaissée. Ainsi, en chauffant les composés **80** et **82** dans le chlorobenzène au moyen du micro-ondes à 180°C, les produits de cyclisation sont isolés avec des rendements respectifs de 21% et 31% (essais 1-2, Tableaux 18), bien inférieurs à ceux obtenus lors de la cyclisation à 200°C (essais 1 et 3, tableau 17). Encore une fois, des traces de produits de déshydratation **84** et **89** sont observées (Schéma 105, tableau 18).

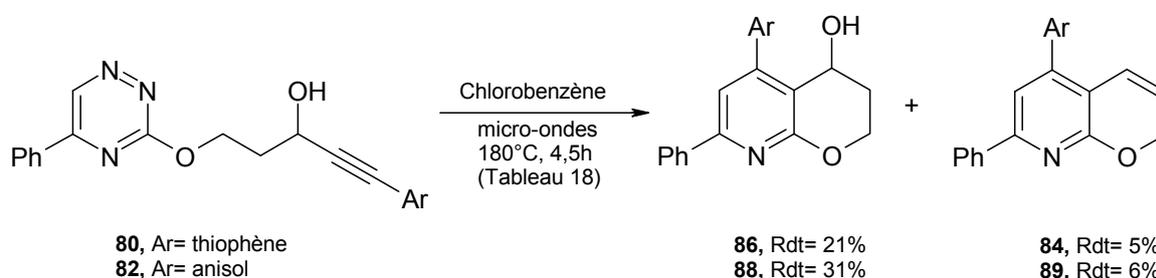


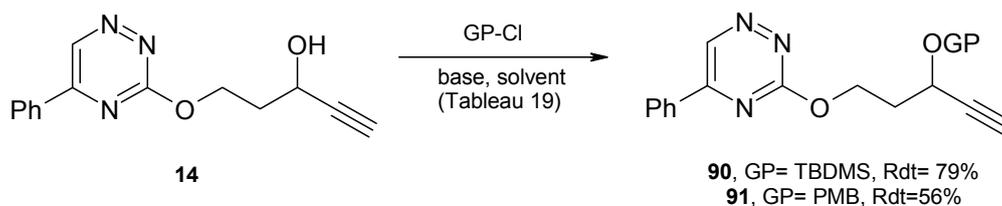
Schéma 105

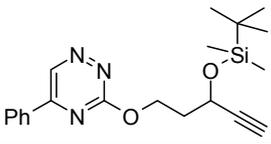
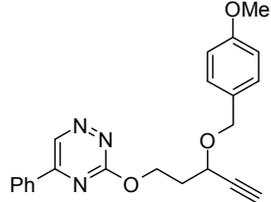
Tableau 18 : Conditions de réaction utilisées pour la cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les composés **80** et **82**.

Essais	ArX	Température /Temps	Produits de cyclisation (Rendement)	Produits de déshydratation (Rendement)	Produits de départ (Rendement)
1		180°C/4,5h	86 (21%)	84 (5%)	26%
2		180°C/4,5h	88 (31%)	89 (6%)	51%

● Protection de l'hydroxyle :

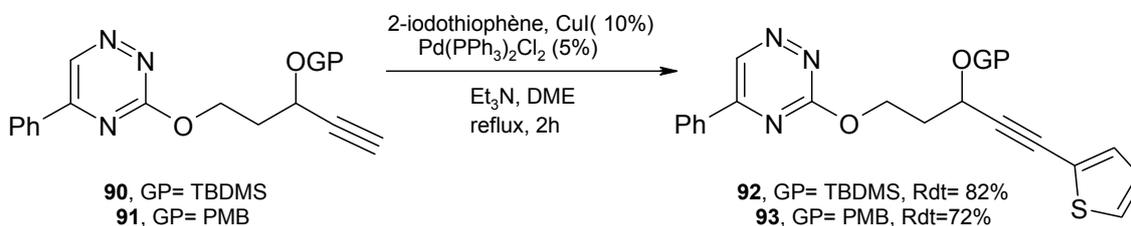
Finalement, nous nous sommes proposés de protéger le groupement hydroxyle lors d'une étape préliminaire afin d'éviter toute réaction secondaire de déshydratation. A cet effet, le composé **14** est engagé dans différentes conditions de protection avant de procéder au couplage de Sonogashira (Schéma 106, tableau 19).

*Schéma 106***Tableau 19** : Conditions de réaction de protection de l'hydroxyle.

Essais	Groupe protecteur	Conditions	Produit attendu	Rendement
1	TBDMS-Cl (2 éq.),	imidazole (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ (Solvant) TA, 10 min		90 (79%)
2	PMB-Cl (2 éq.)	NaH (2 éq.), DMF (Solvant) TA, 1h30min		91 (56%)

L'utilisation du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (TBDMS-Cl) ou de *para*-méthoxybenzyle (PMB-Cl) (essais 1-2) comme agents de protection a permis d'isoler les produits souhaités **90** et **91** avec des rendements respectifs de 79% et 56%.

Par la suite, les composés **90** et **91** ont été couplés avec la 2-iodothiophène selon les conditions de réaction de couplage de Sonogashira pour donner les produits **92** et **93** avec respectivement 82% et 72% de rendement (Schéma 107).

*Schéma 107*

D'après les résultats obtenus nous constatons que la protection du groupement hydroxyle a rendu le système plus réactif permettant d'augmenter considérablement le rendement de la réaction de couplage de Sonogashira.

Enfin, l'application des conditions de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse n'ayant pas porté leurs fruits que ce soit sur le dérivé **92** ou sur le composé **93**. Seuls les produits de départ ont été isolés ($\approx 20\%$) doublés de la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 108).

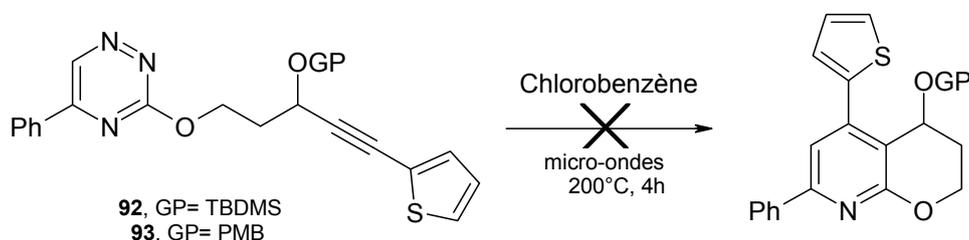
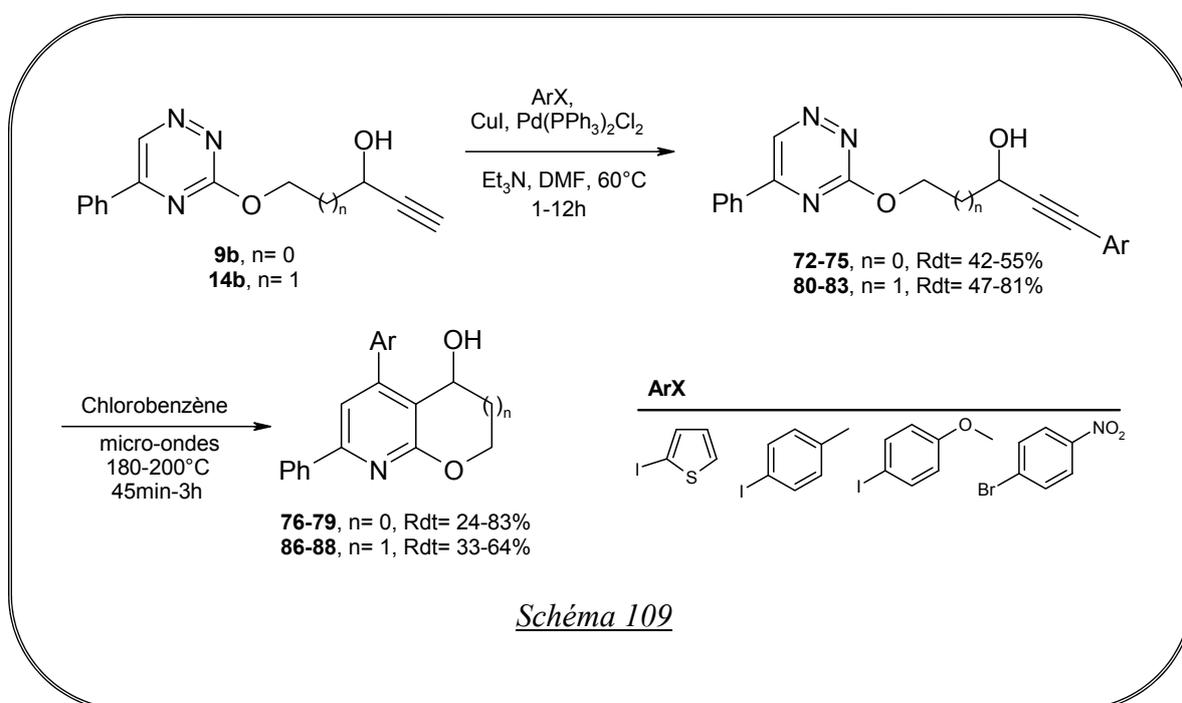


Schéma 108

IV – CONCLUSION :

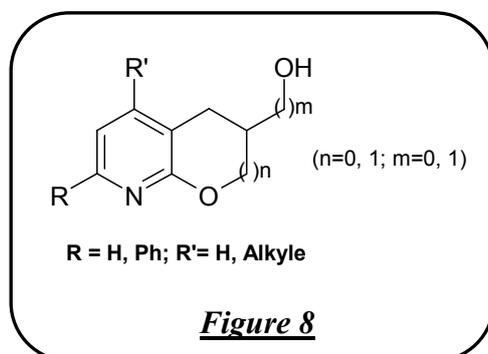
La synthèse des dérivés furo- et pyranopyridiniques trisubstitués s'est donc avérée possible puisque ces composés sont obtenus en deux étapes respectivement à partir du 1-(5-phényl-[1,2,4]-triazin-3-yloxy)-but-3-yn-2-ol **9b** et du 5-(5-phényl-[1,2,4]-triazin-3-yloxy)-pent-1-yn-3-ol **14b** avec des rendements globaux compris entre 11 et 34% (Schéma 109).



CHAPITRE V

SYNTHESE DE DERIVES DIHYDROFURO- ET
DIHYDROPYRANOL2,3-*b*IPYRIDINIQUES
SUBSTITUES RESPECTIVEMENT EN POSITION
2, 4 ET 3, 5

Le deuxième objectif de ce travail de thèse réside dans l'élaboration de dérivés furo[2,3-*b*]pyridiniques et pyrano[2,3-*b*]pyridiniques substitués respectivement en position 2 et 3 par un groupement hydroxyle ou hydroxyméthyle (*Figure 8*).



I-SYNTHESE DE DERIVES DIHYDROFURO[2,3-*b*]PYRIDINIQUES :

I.1 – Fonctionnalisation en position 2, 4 et 6 :

I.1.1 – Rétrosynthèse :

Le schéma rétrosynthétique est résumé ci-dessous (Schéma 110).

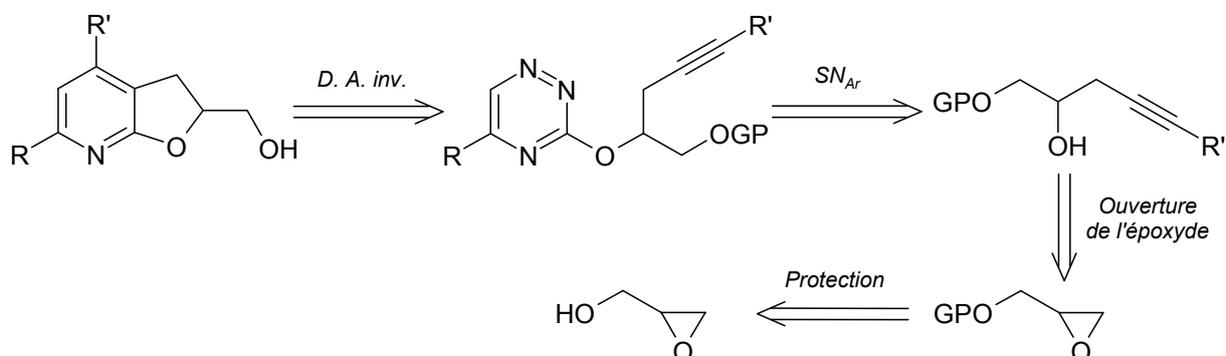


Schéma 110

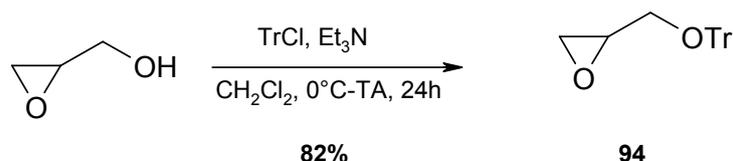
Quatre étapes sont nécessaires dans cette rétrosynthèse, à savoir :

- 1- La réaction de protection du groupement hydroxyle du glycidol.
- 2- La réaction d'ouverture nucléophile de l'époxyde par différents alcynures.
- 3- La réaction de substitution nucléophile aromatique de la sulfone de la 1,2,4-triazine **4** et/ou **5** par le produit d'ouverture de l'époxyde.
- 4- La réaction de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse permettant la formation du squelette furopyridinique souhaité.

I.1.2 – Réaction de protection de la fonction hydroxyle par un groupement trityle :

Plusieurs groupements protecteurs sont utilisables pour protéger la fonction hydroxyle. Parmi ceux-ci, notre choix s'est porté vers le groupement trityle, un choix adéquat puisque sa déprotection a lieu aisément en milieu acide. A noter par ailleurs que le précurseur **94** est commercialisé sous ses deux formes énantiomères.

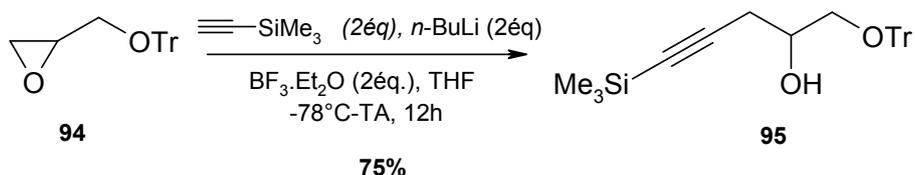
Le 2-trityloxyméthoxyirane **94** a ainsi été obtenu à partir du glycidol avec un rendement de 82% par traitement avec le chlorure de triphénylméthyle (trityle) en présence de la triéthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 111).¹⁶⁴

Schéma 111**I.1.3 – Réaction d'ouverture nucléophile de l'époxyde :**

Afin d'introduire une grande diversité de fonctionnalités sur le squelette furo[2,3-*b*]pyridinique, nous avons essayé l'ouverture de l'époxyde **94** par différents alcynures de lithium.

I.1.3.1- ouverture par le triméthylsilylacétylène :

L'époxyde **94** a été traité par deux équivalents de triméthylsilylacétylène de lithium préparé au préalable et deux équivalents d'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.Et₂O) à -78°C jusqu'à température ambiante selon une méthode décrite dans la littérature.^{165,166} Le produit d'ouverture **95** est ainsi obtenu avec 75% de rendement (Schéma 112).

Schéma 112**I.1.3.2- ouverture par l'éthynyltributylétain :**

L'utilisation de l'éthynyltributylétain comme agent d'ouverture nucléophile du composé **94** devant conduire à des furo[2,3-*b*]pyridines stannylés en position *para* de l'azote,

¹⁶⁴ E. Kate Dorling ; E. Öhler ; Johanne Mulzer, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6323

¹⁶⁵ Z. P. Mincheva ; Y. Gao ; F. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7947

¹⁶⁶ M. Yamaguchi ; I. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 391

permettant ainsi d'envisager des fonctionnalisations ultérieures variées sur cette position (couplage de Stille). Cependant, le traitement de l'époxyde **94** par l'éthynyltributylétain, selon les conditions opératoires précédentes, n'a pas conduit au composé désiré mais au produit **96** avec 41% de rendement (Schéma 113).

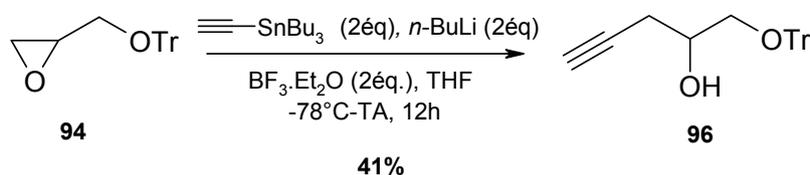


Schéma 113

Ce résultat surprenant pourrait être expliqué par une transmétallation de l'éthynyltributylétain par le *n*-butyllithium suivi d'une ouverture nucléophile de l'époxyde selon le schéma 114.

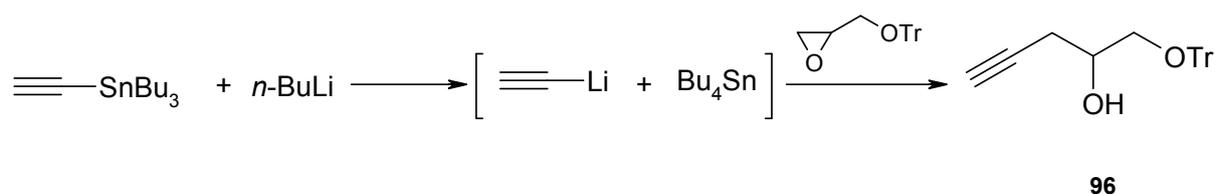


Schéma 114

I.1.3.3- ouverture par l'éthoxyéthine :

En reprenant les conditions précédentes, l'addition de deux équivalents d'éthoxyacétylène de lithium sur l'époxyde **94** en présence du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -78°C jusqu'à température ambiante pendant une nuit, permet d'obtenir le 5-éthoxy-1-trityloxy-pent-4-yn-2-ol **97**, avec un rendement non optimisé de 35% (Schéma 115).

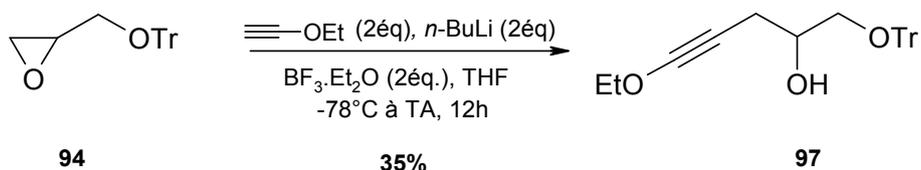
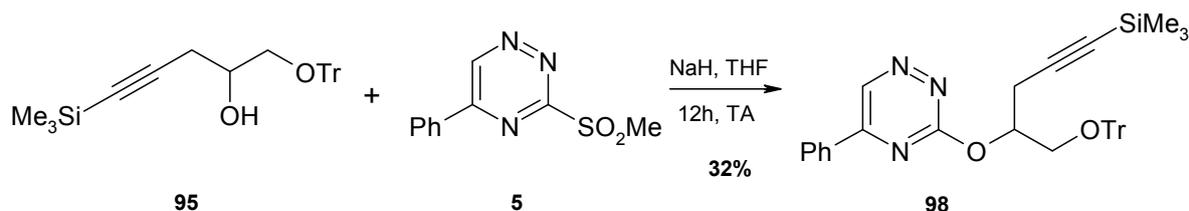


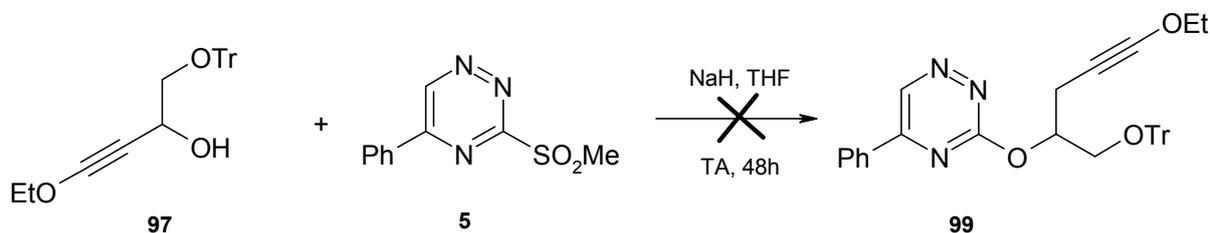
Schéma 115

I.1.4 – Réaction de substitution nucléophile aromatique :**I.1.4.1 – Substitution nucléophile de la 5-phényl-3-méthylsulfonyl-1,2,4- triazine 5 :**

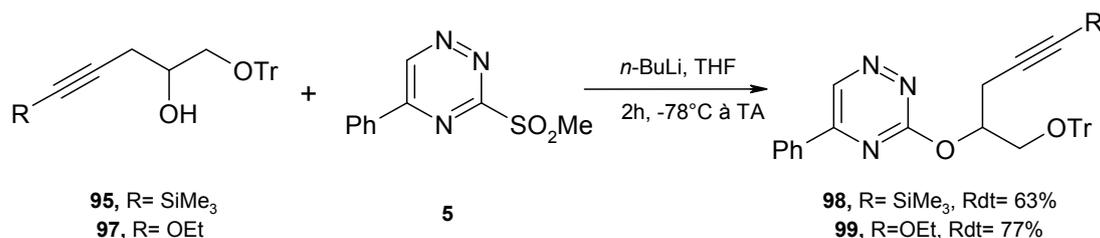
Tout d'abord, nous avons essayé la substitution nucléophile aromatique sur la triazine **5** par le 2-triméthylsilanyl-1-trityloxy-pent-4-yn-2-ol **95**. Le traitement de ce dernier par l'hydruire de sodium génère l'alcoolate correspondant qui par condensation sur le composé **5** conduit au produit souhaité **98** avec 32% de rendement. Ce faible rendement se justifie par la récupération de 42% de triazine de départ (Schéma 116).

*Schéma 116*

Nous avons également essayé la substitution nucléophile de la sulfone **5** par l'alcoolate généré en milieu basique (hydruire de sodium) à partir de l'alcynol **97** et ce, dans le tétrahydrofurane à température ambiante. Malheureusement, cette séquence nous a conduit à la récupération de 62% de la triazine de départ **5** (Schéma 117).

*Schéma 117*

Devant cet échec, nous nous sommes proposés de changer la nature de la base. En effet, le traitement des alcynols **95** et **97** par le *n*-butyllithium à -78°C suivi de la sulfone **5** permet d'isoler respectivement les composés **98** et **99** avec des bons rendements (Schéma 118).

*Schéma 118*

I.1.4.2 – Substitution nucléophile de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4- triazine **4** :*a) – Réaction de substitution nucléophile :*

Selon les conditions décrites dans le paragraphe (I.1.4.1), le traitement de la sulfone **4** par les alcynols **95** et **97**, en présence du *n*-butyllithium dans le tétrahydrofurane anhydre, conduit respectivement, après purification par chromatographie sur gel de silice, aux produits de substitution nucléophile aromatique **100** et **101** avec des rendements de l'ordre de 70% (Schéma 119).

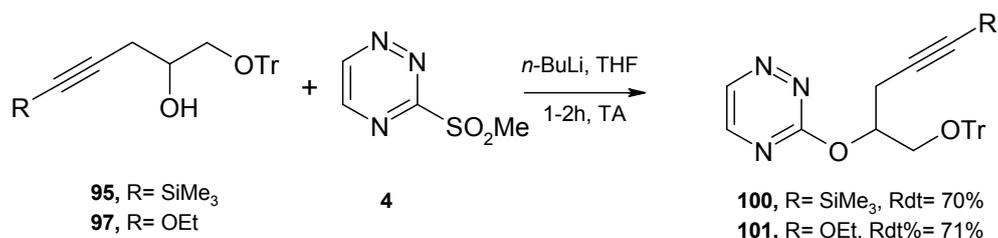


Schéma 119

b) – Réaction de déprotection :

L'un des objectifs de ce chapitre était d'obtenir des composés furo[2,3-*b*]pyridiniques non substitués en position 7. Pour ce faire, nous avons envisagé une déprotection des alcynes **98** et **100**. Ainsi, le traitement de ces derniers par le fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane anhydre, conduit respectivement aux alcynes déprotégés **102** et **103** avec de très bons rendements (Schéma 120).¹⁶⁷

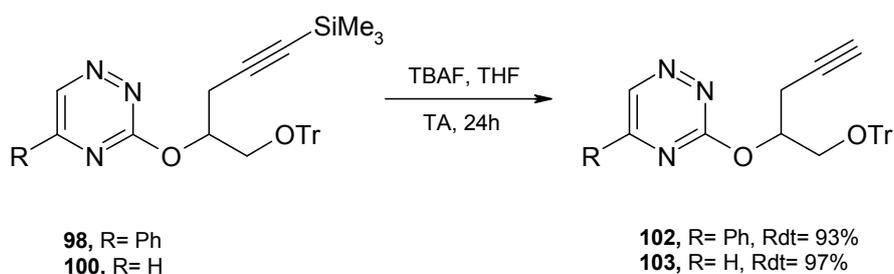


Schéma 120

I.1.5- Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse :

Ayant en main les alcynes désirés **98-103**, nous avons ensuite, réalisé l'étape de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse. Ainsi, le chauffage par micro-ondes de ces derniers dans le chlorobenzène à 170°C nous a permis

¹⁶⁷ C. M. Lincoln ; J. D. White ; A. F. T. Yokochi, *Chem. Commun.*, **2004**, 2846

d'isoler les composés attendus avec des rendements s'échelonnant de 83% à 95% (Schéma 121, tableau 20).

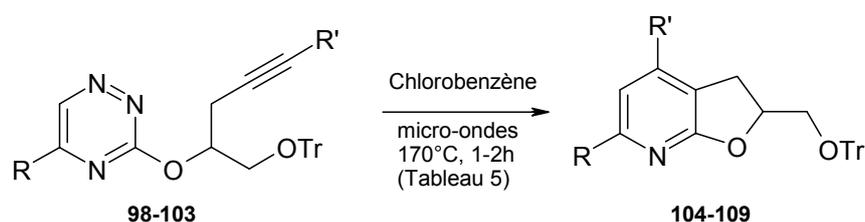


Schéma 121

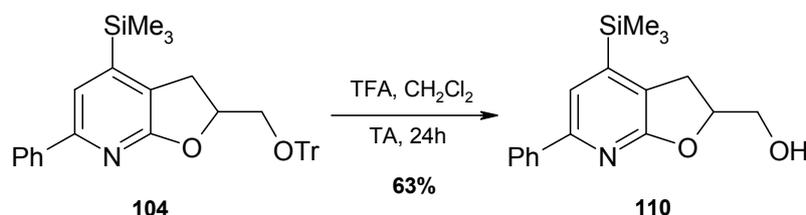
Tableau 20 : Cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse des alcynols **98-103**.

Essais	Alcynol	R	R'	Produit obtenu	Rendement %
1	98	Ph	SiMe ₃	 104	89
2	99	Ph	OEt	 105	95
3	100	H	SiMe ₃	 106	90
4	101	H	OEt	 107	93
5	102	H	H	 108	90
6	103	Ph	H	 109	83

Les résultats obtenus nous indiquent clairement que la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur les alcynols **98-103** est efficace et a permis la synthèse des furo[2,3-*b*]pyridines diversement fonctionnalisées en position 2, 4 et/ou 6.

I.1.6- Réaction de déprotection du groupement trityle :

Nous avons réalisé un seul essai de déprotection du groupement trityle sur le composé **104** selon les conditions décrites dans la littérature.¹⁶⁸ Ainsi le traitement de ce dernier par l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane génère le dérivé souhaité **110** avec un rendement de 63% (Schéma 122).

*Schéma 122*

La fonction hydroxyle libérée devant permettre d'introduire différents groupements pharmacophores. Malheureusement, le temps nous a manqué durant ce travail de thèse pour développer cette étude.

I.2 – Conclusion :

Les rendements obtenus confirment la validité de la méthodologie puisqu'elle a permis d'isoler différents dérivés furo[2,3-*b*]pyridiniques diversement substitués. La présence de la fonction hydroxyle sur ces bicycles permet d'envisager une fonctionnalisation ultérieure pour conférer aux composés synthétisés une activité pharmacologique intéressante.

II- SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DIHYDROPYRANO[2,3-*b*]-PYRIDINIQUES :

Parallèlement aux travaux présentés au début de ce chapitre, nous avons voulu réaliser la synthèse de certains dérivés pyranopyridiniques, cette fois-ci, substitués en position 3 par un groupement hydroxyle tout en fonctionnalisant la position 5.

II.1 – Fonctionnalisation en position 3 et 5 :**II.1.1 – Rétrosynthèse :**

Afin d'obtenir des dérivés dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques substitués en position 3 par un groupement hydroxyle, nous avons choisi le glycidol comme agent de substitution nucléophile de la sulfone **5**.

¹⁶⁸ H. B. Lee ; M. Pattarawarapan ; S. Roy ; K. Burgess, *Chem. Commun.*, **2003**, 1674

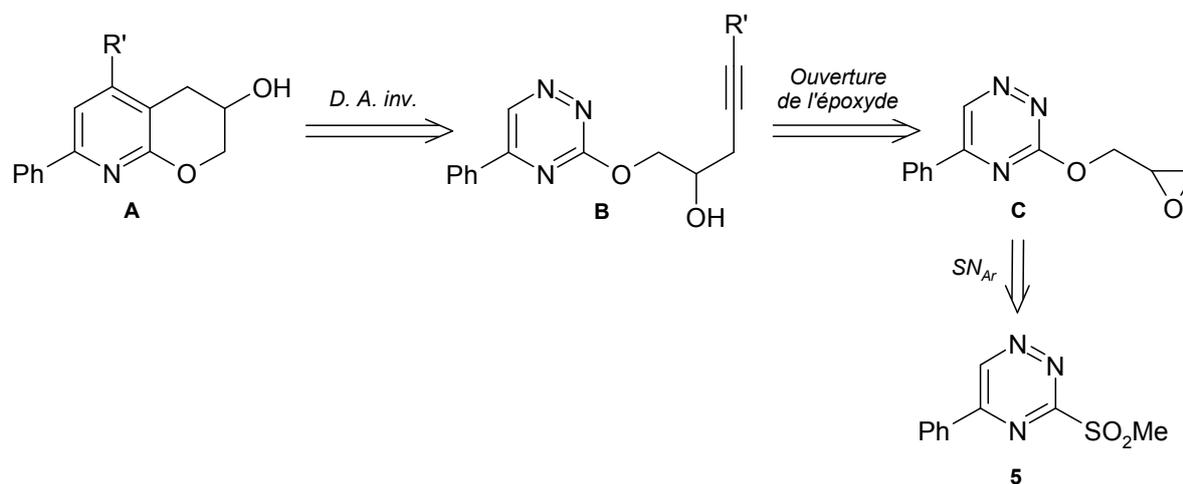


Schéma 123

D'après le schéma rétrosynthétique les dihydropyrano[2,3-*b*]pyridin-3-ol (**A**) pourraient être obtenus par ouverture de l'époxyde de la 3-oxiranylméthoxy-1,2,4-triazine (**C**) par différents alcynes, elle-même issue de la 3-méthanesulfonyl-1,2,4-triazine **5** par substitution nucléophile aromatique (schéma 123).

II.1.2 – Synthèse de la 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine **111** :

Devant le succès rencontré pour introduire les différents alcoolates sur la position 3 de la triazine, nous nous sommes intéressés au glycidol comme agent de substitution nucléophile de la sulfone **5**. Au cours de cette séquence, nous avons pu préparer la 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine **111** avec 81% de rendement (Schéma 124).

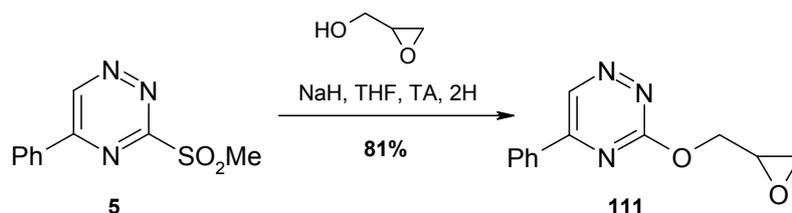


Schéma 124

II.1.3 – Ouverture nucléophile de l'époxyde :

Différents schémas de synthèse ont été envisagés. Dans chaque cas, il s'agit d'une attaque nucléophile sur l'oxirane pour donner un système bifonctionnalisé.

II.1.3.1 - Ouverture par des alcynures de lithium :

Dans un premier temps, nous avons essayé l'ouverture de l'époxyde **111** par le triméthylsilylacétylène de lithium en présence d'un acide de Lewis, en l'occurrence l'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.Et₂O) selon les conditions décrites précédemment.

Contrairement à nos attentes, seul le produit de départ (41%) doublés de la dégradation du milieu réactionnel a été observé (Schéma 125).

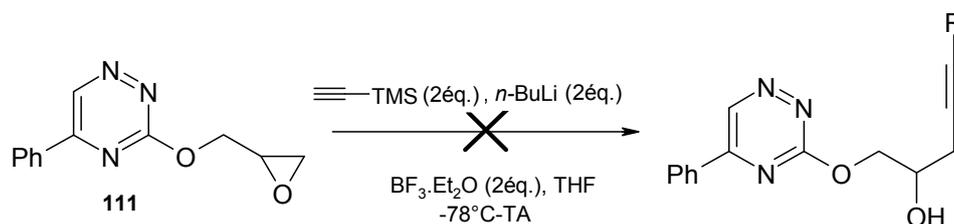


Schéma 125

Des essais portant sur les modifications de la nature de l'alcyne utilisé et le nombre d'équivalents de réactifs (*n*-BuLi, BF₃.Et₂O) ont été entrepris (Tableau 21).

Tableau 21 : Essais d'ouverture de l'époxyde **111** par différents alcynures de lithium.

Essais	R	Conditions	Temps	Résultats
1	CH ₂ C ₆ H ₅	Alcyne (2éq.), <i>n</i> -BuLi (2éq.), BF ₃ .Et ₂ O (2éq.) THF	12h	Pdt de départ 60%
2	CH ₂ OTHP		2h	Pdt de départ 28%
3	CH ₂ OTHP	Alcyne (2éq.), <i>n</i> -BuLi (2éq.), BF ₃ .Et ₂ O (5éq.)* THF	2h	Dégradation
4		Alcyne (5éq.), <i>n</i> -BuLi (5éq.), BF ₃ .Et ₂ O (5éq.)* THF	2h	Dégradation
5	CH ₂ C ₆ H ₅	Alcyne (4éq.), <i>n</i> -BuLi (3,7éq.), BF ₃ .Et ₂ O (5éq.)* THF	4h	Dégradation

* A noter que l'utilisation de 5 équivalents de BF₃.Et₂O a pour but d'éviter toutes complexations avec les autres hétéroatomes présents sur la molécule.

Les deux premiers essais (1-2) de la réaction d'ouverture de l'époxyde **111** ont été effectués avec différents alcynes selon les conditions décrites précédemment (paragraphe I.1.3). Malheureusement, outre le composé de départ **111**, seuls des produits de dégradations sont récupérés. L'augmentation du nombre d'équivalents de réactifs (alcyne, *n*-BuLi, BF₃.Et₂O) n'a mené qu'à la dégradation de l'ensemble du produit de départ à l'issue de la réaction.

Face à ces résultats décevants, nous avons alors décidé de changer l'acide de Lewis. L'éthérate de trifluorure de bore a été remplacé par le chlorure d'antimoine (SbCl₃), qui est

plus oxophile qu'azophile, en reprenant les conditions décrites dans le schéma 85 (Schéma 126).

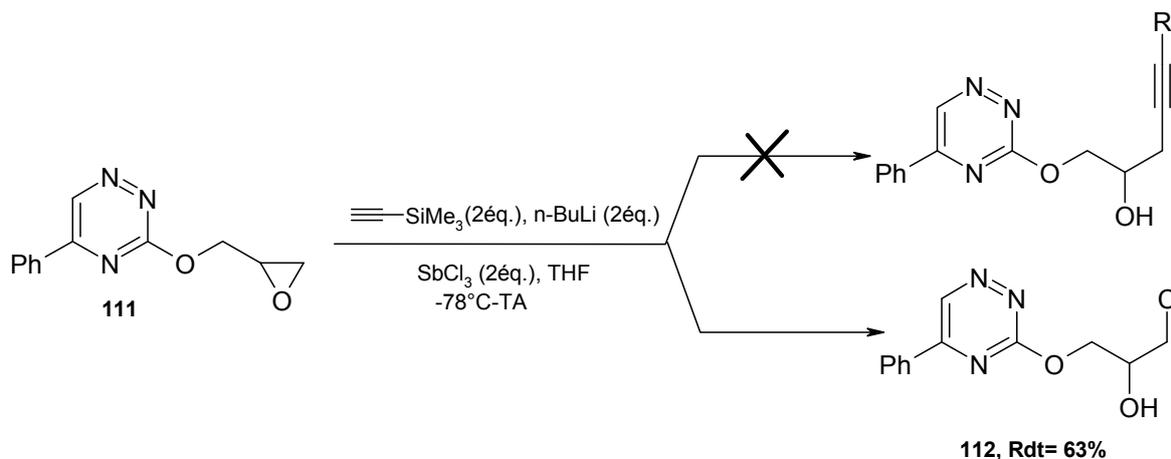


Schéma 126

Cet essai ne permet pas d'accéder au composé désiré mais conduit au produit chloré **112** avec 63% de rendement. Ce dernier provient d'une ouverture de l'oxirane par l'anion issu du chlorure d'antimoine.

Suite à ces échecs, nous avons envisagé l'ouverture de l'époxyde par des alcynures de magnésium.

II.1.3.2 - Ouverture par des alcynures de magnésium :

Les magnésiens dérivant des alcynes sont des nucléophiles très réactifs permettant l'ouverture des époxydes.¹⁶⁹ De ce fait, nous avons traité le composé **111** par le bromure d'éthynylmagnésium au sein du tétrahydrofurane. Cette séquence n'a conduit qu'à la récupération de 50% de produit de départ **111**, aucune trace du composé attendu n'étant observée (Schéma 127).

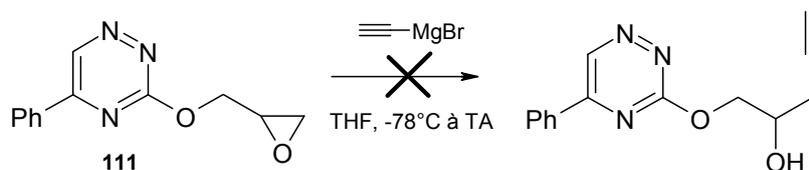


Schéma 127

Le changement de solvant (toluène à la place du tétrahydrofurane) n'a malheureusement pas permis d'isoler le produit d'ouverture attendu. Seule la dégradation du milieu réactionnel est observée.

Face à ce nouvel échec, la réactivité de l'époxyde **111** est remise en question. C'est pour ce faire que nous avons testé l'ouverture de ce dernier par des amines.

¹⁶⁹ B. M. Trost ; Z. T. Ball ; E. -J. Kang, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4911

II.1.3.4 - Ouverture par une amine primaire :

De nombreux travaux sur l'ouverture de l'époxyde par des amines sont décrits dans la littérature.¹⁷⁰ Pour notre part, nous avons opté pour la méthode décrite par Guillaumet et ses collaborateurs qui rapportent l'ouverture d'un époxyde possédant un motif pyridinique par différentes amines (Schéma 128).¹⁷¹

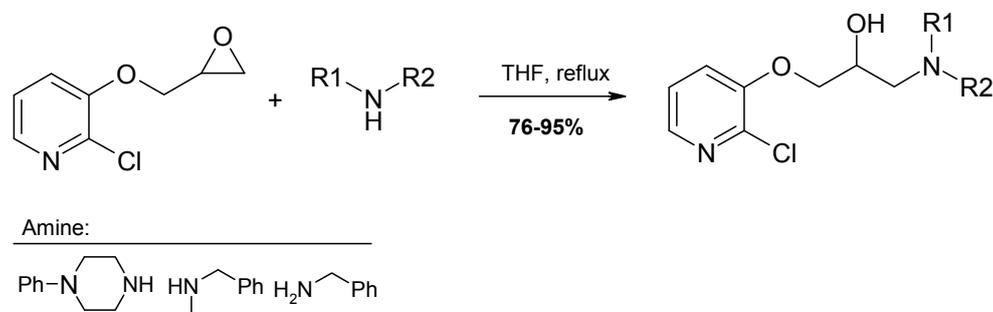


Schéma 128

Dans notre cas, le traitement du composé **111** par la benzylamine, dans le tétrahydrofurane à 60°C, ne conduit pas au produit attendu, mais à l'aminotriazine **113** avec 43% de rendement doublés de la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 129). La formation du composé **113** peut s'expliquer aisément par la substitution nucléophile aromatique du groupement méthoxyoxirane par la benzylamine.

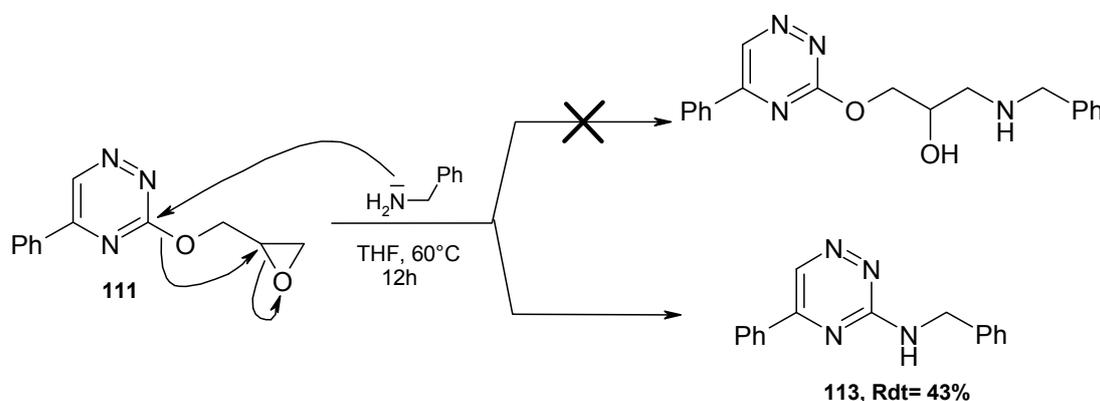


Schéma 129

Devant ce résultat, il semblerait qu'en présence d'un nucléophile de type amine, le carbone en position 3 de la 1,2,4-triazine **111** est plus électrophile que les deux carbones de l'oxiran.

¹⁷⁰ Santiago Conde ; Carlos Corral ; Jaime Lissavetzky, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 937

¹⁷¹ S. Lazar ; M. Soukri ; J. M. Leger ; C. Jarry ; M. Akssira ; R. Chirita ; I. C. Grig-Alexa ; A. Finaru ; G. Guillaumet, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6461

II.1.3.5 - Ouverture par des organoaluminiques :

Pour cette séquence, nous nous sommes inspirés des travaux de Alexakis et Jachiet¹⁷² qui utilisent l'alcynure d'aluminium comme réactif, additionné d'éthérate de trifluorure de bore au sein de l'éther diéthylique. Dans notre cas la mise en œuvre de ce milieu réactionnel s'est soldée par un échec car seule est observée la dégradation du milieu réactionnel (Schéma 130).

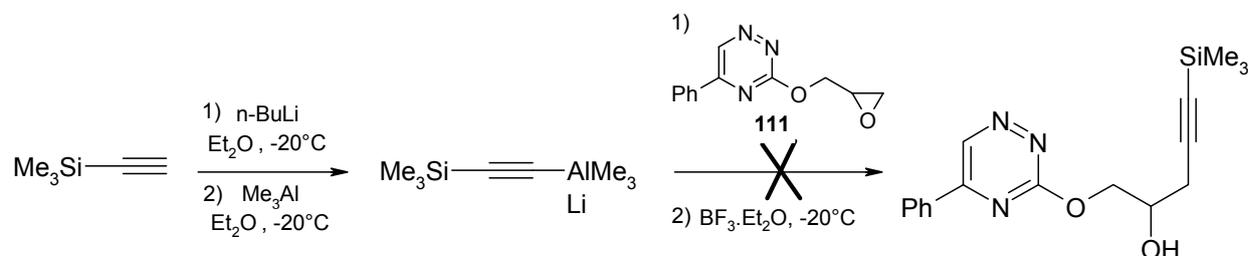


Schéma 130

Au cours de l'analyse bibliographique, une publication de Laurent Micouin et ses collaborateurs a particulièrement attiré notre attention.¹⁷³ En effet, les auteurs rapportent la formation directe des alcynures organoaluminiques par le triméthylaluminium, en présence de triéthylamine en quantité catalytique dans le toluène (Figure 9).

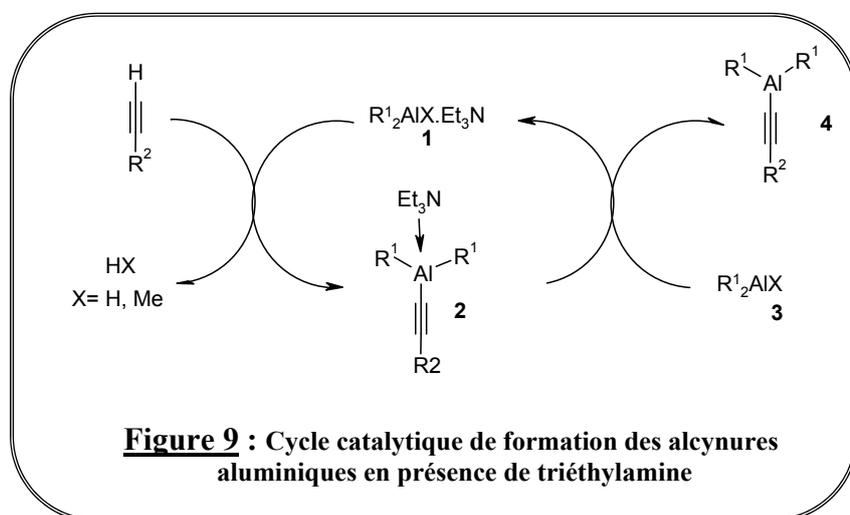


Figure 9 : Cycle catalytique de formation des alcynures aluminiques en présence de triéthylamine

En se référant aux travaux de ces derniers, nous avons tout d'abord préparé l'alcynure organométallique par une addition de la triéthylamine et du triméthylaluminium sur le 1-heptyne. L'alane ainsi formé est ensuite additionné sur l'époxyde **111** ce qui nous permet d'obtenir enfin l'alcynol **114** tant attendu avec un rendement de 36% (Schéma 131).

¹⁷² A. Alexakis ; D. Jachiet, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6197

¹⁷³ C. Feuvrie ; J. Blanchet ; M. Bonin ; L. Micouin, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2333

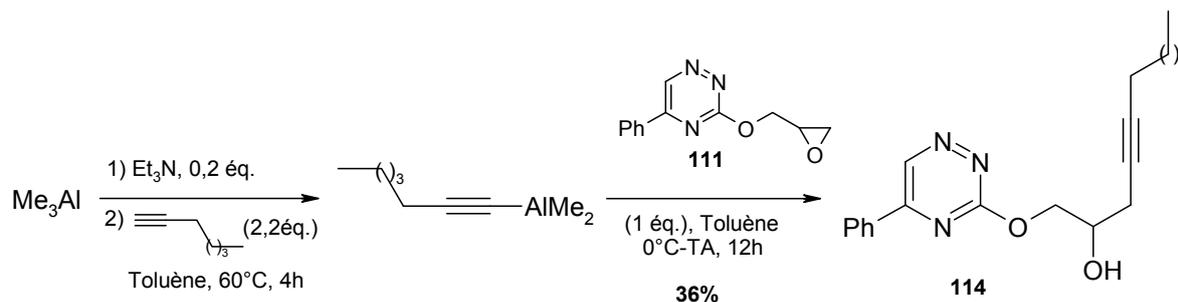
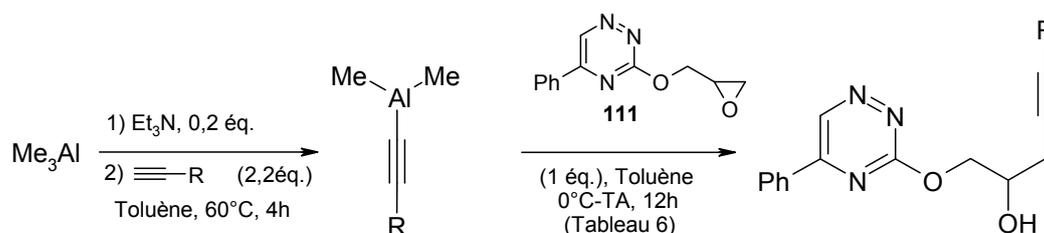
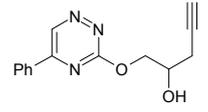


Schéma 131

Cependant, cette étape reste problématique car, difficilement reproductible, les rendements observés oscillant entre 25% et 36%.

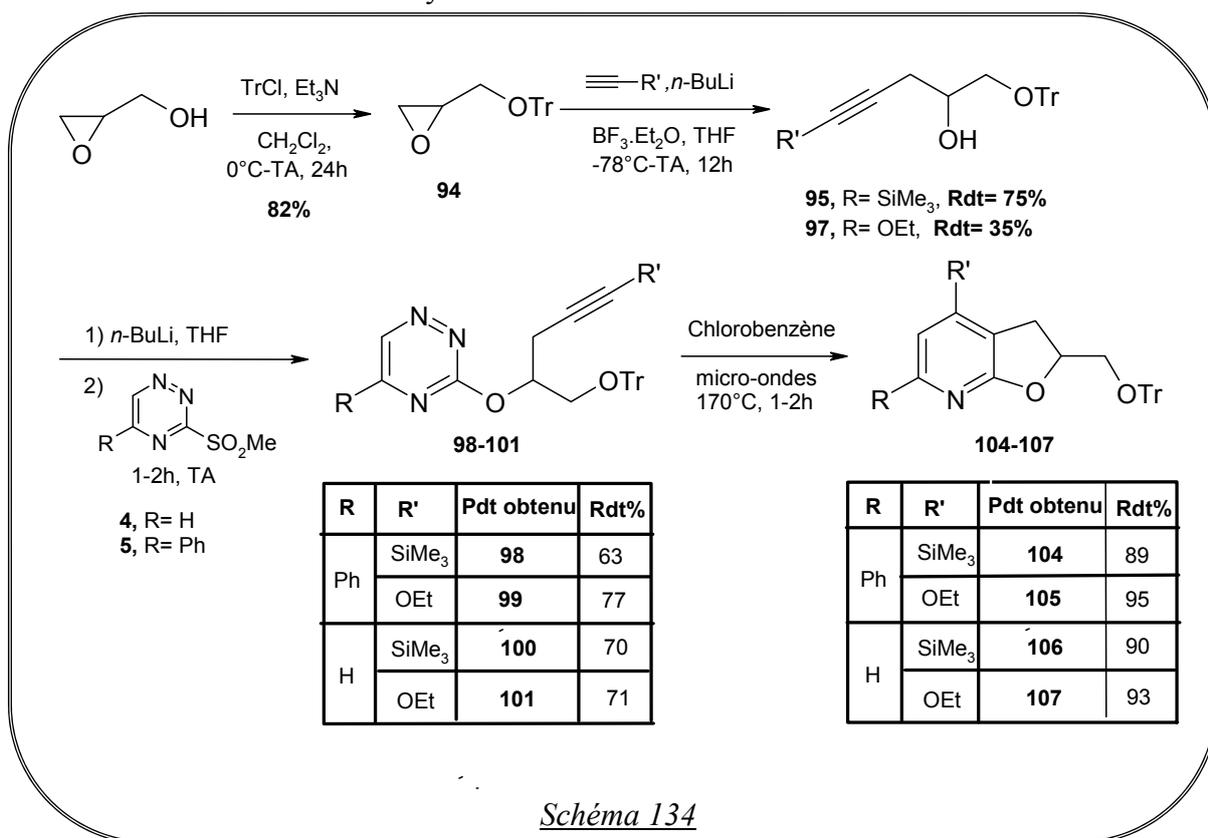
Néanmoins, nous avons décidé de reprendre cette étape avec d'autres alcynes. Les différents essais sont reportés dans le Tableau 22.


Tableau 22 : Ouverture de l'époxyde 111 par différents alcynures organoaluminiques.

Essais	R	Résultats
1	TMS	Pdt de départ 53%
2	OEt	Pdt de départ 62%
3	CH ₂ OTHP	Pdt de départ 43%
4	SnBu ₃	 115, Rdt= 41%

En dépit des essais effectués (essais 1-3), aucune trace de produits issus de l'ouverture de l'époxyde 111 n'a pu être détectée. Dans ces conditions, nous avons récupéré, outre le produit de départ, des produits de dégradation.

dérivés recherchés **104-107** à partir du glycidol, avec des rendements globaux compris entre 23% et 47%. L'ensemble de la synthèse est résumé sur le schéma 134.



➤ Nous avons aussi pu développer une nouvelle voie de synthèse du 7-phényl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-3-ol **116**, sous forme racémique, en 3 étapes à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **5**, avec un rendement global de l'ordre de 28%. La séquence employée est résumée sur le schéma 135.

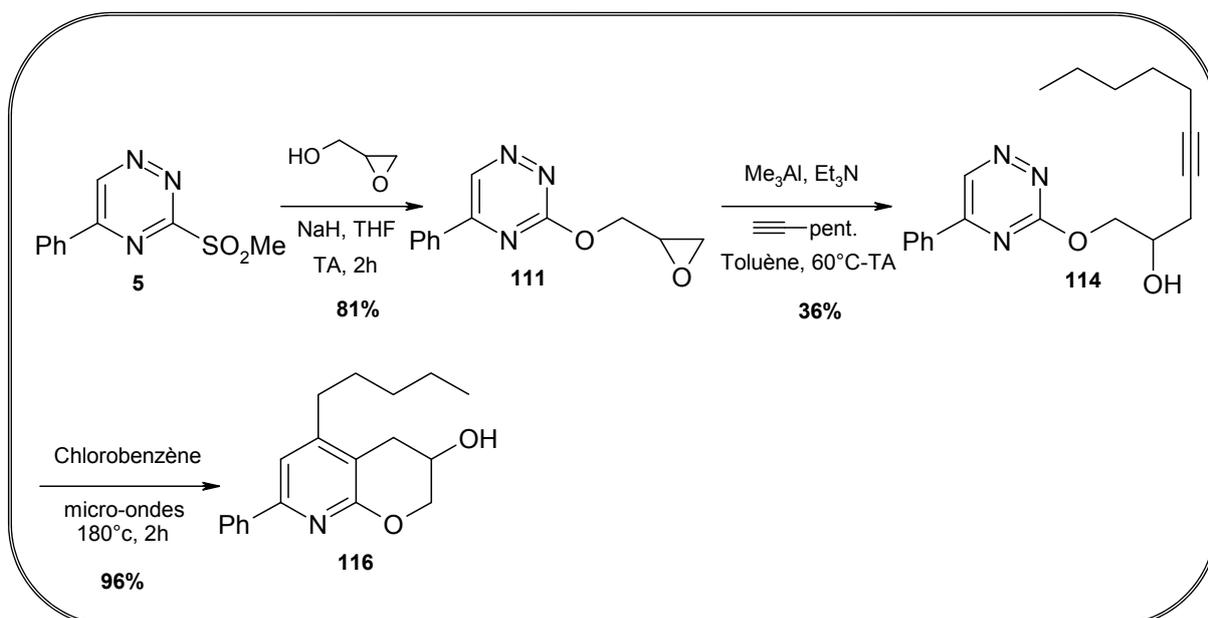


Schéma 135

Comme nous pouvons le voir, les perspectives de ces deux nouvelles séquences sont variées. Des études complémentaires devraient permettre d'en accroître encore le potentiel et d'envisager, à terme, la synthèse de produits susceptibles de présenter des activités pharmacologiques.

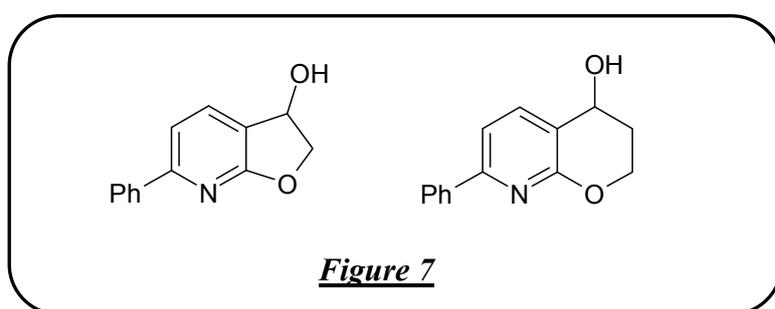
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

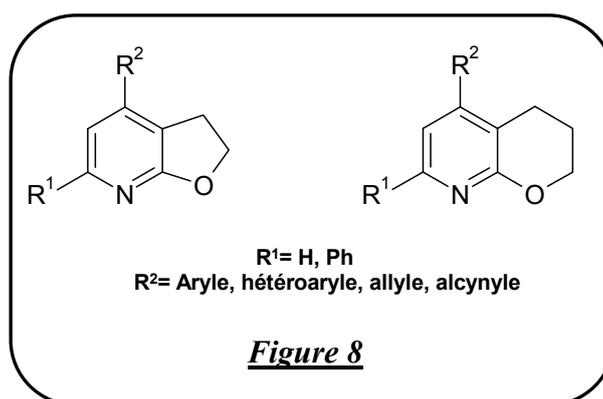
Les objectifs de ce travail s'attachaient essentiellement à la préparation de dérivés 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et 3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridiniques diversement fonctionnalisés. Pour cela une stratégie utilisant une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse à partir de la 1,2,4-triazine s'est avérée très efficace.

Au cours de notre travail, nous avons tout d'abord étudié un nouvel accès à des furopyridines et pyranopyridines fonctionnalisées sur le cycle oxygéné par un groupement hydroxyle en position 3 et 4 respectivement (Figure 7).

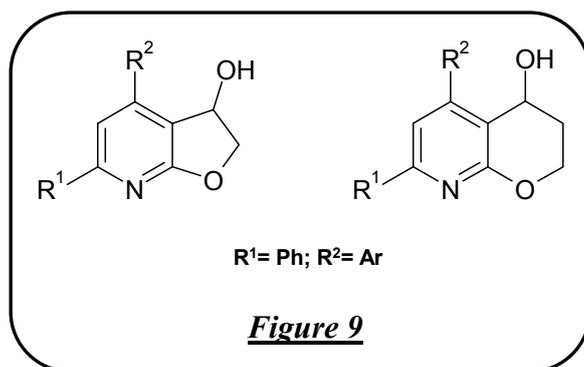
De surcroît, nous avons mis en évidence l'apport de l'activation par micro-ondes dans le bon fonctionnement de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.



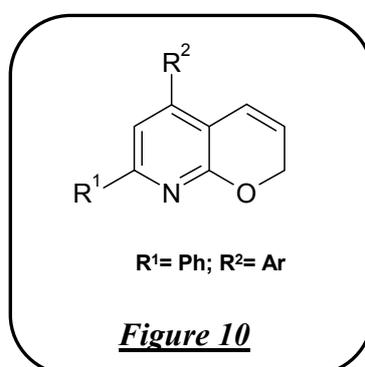
Par la suite, la fonctionnalisation des dérivés furo- et pyranopyridiniques en position *para* de l'azote du cycle pyridinique *via* des réactions de couplage pallado-catalysées de type Sonogashira, Stille et Suzuki a permis, après optimisation, de diversifier la nature des substituants sur ces hétérocycles (Figure 8).



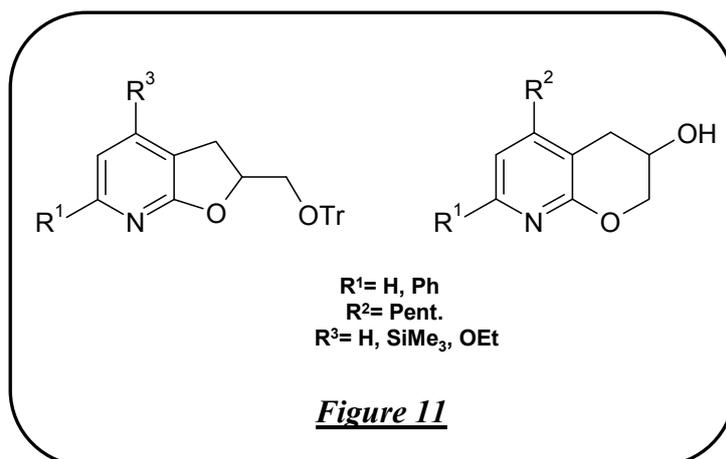
En s'appuyant sur l'ensemble des résultats précédents, nous avons réalisé, dans la quatrième partie de ce manuscrit, la synthèse de dérivés dihydrofuropyridiniques et dihydropyranopyridiniques fonctionnalisés à la fois sur le cycle azoté par différents groupements aryles et sur le cycle oxygéné par un groupement hydroxyle (Figure 9).



Malheureusement, cette voie de synthèse conduit dans la série pyranopyridiniques à des quantités non négligeables de produits de déshydratation (Figure 10).



Enfin, une dernière approche mettant en jeu l'ouverture d'un motif époxydique a permis d'accéder avec succès à des dérivés furo- et pyranopyridiniques trisubstitués en position 2,4 et/ou 6 et 3,5 et/ou 7 respectivement (Figure 11).



Ce travail apporte donc aux chimistes médicaux un outil d'une importance majeure pour la synthèse de composés d'intérêt biologique. Cette voie d'accès vient combler une lacune dans la synthèse de composés dihydrofuro[2,3-*b*]pyridiniques et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridiniques.

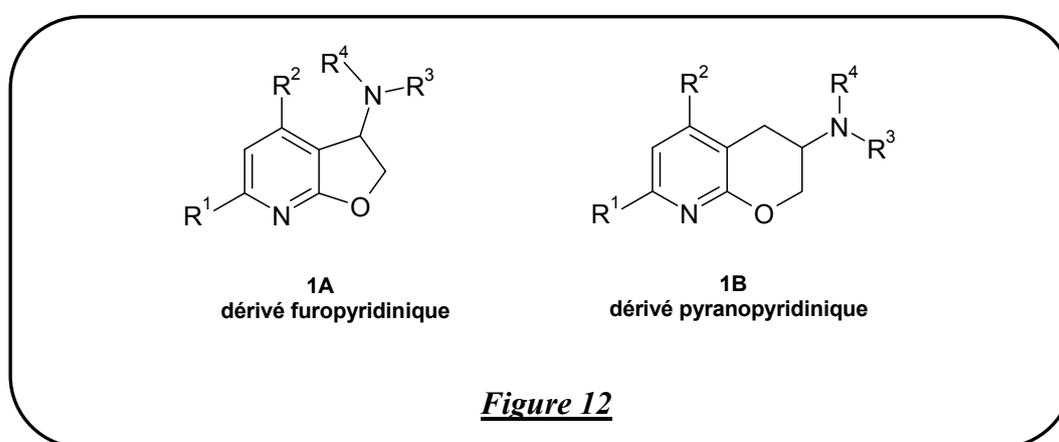
Les perspectives de ces travaux sont nombreuses et se situent à plusieurs niveaux.

↳ Au niveau de la pureté énantiomérique :

L'utilisation du glycidol donne accès à des dérivés furo- et pyranopyridiniques diversement fonctionnalisés sous forme d'un mélange racémique. Cette méthodologie pourrait évoluer vers des molécules énantiomériquement pures *via* l'utilisation des énantiomères du glycidol.

↳ Au niveau des substituants sur les squelettes furo- et pyranopyridiniques :

Nous envisageons de compléter la synthèse dans ces deux familles de façon à obtenir des composés aminés de type **1A** et **1B**, à noyau furo- et pyranopyridinique (Figure 12), porteurs de motifs susceptibles de leur conférer une activité potentielle en tant qu'agonistes des sites 5-HT_{1A}.



↳ Au niveau du système diénique :

L'application de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur la 1,2,4-triazine montre l'efficacité de cette cyclisation sur les diènes pauvres en électrons. Cette séquence pourrait être étendue à d'autres hétérocycles comme les tétrazines qui comportent quatre atomes d'azote dans le cycle (Schéma 136).

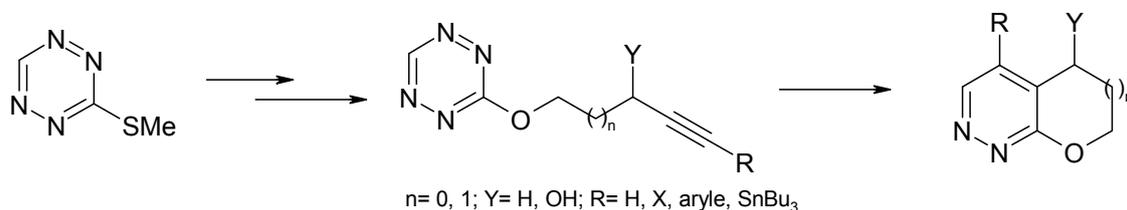


Schéma 136

↳ Au niveau du diénoophile :

Il a été envisagé d'étendre cette méthodologie aux différents diénoophiles comme les nitriles dans le but d'obtenir des furo- et pyranopyridazines (Schéma 137)

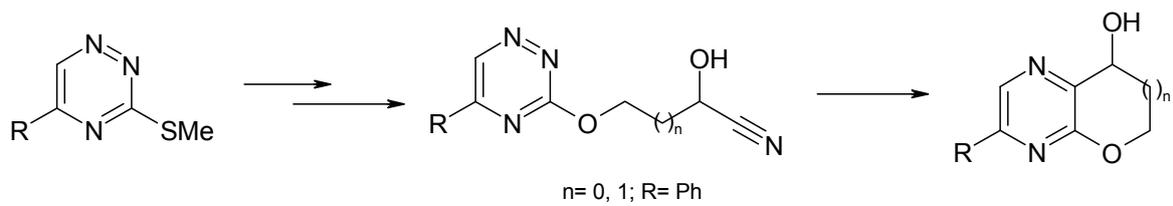


Schéma 137



PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES

I-TECHNIQUES D'ANALYSE :

I.1 – La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz).

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions (ppm) sur l'échelle δ avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS) qui apparaît sous forme de singulet à 0 ppm pour les spectres ^1H .

La légende concernant la multiplicité lors de la description des caractéristiques spectrales en RMN ^1H des produits est la suivante : s (singulet), d (doublet), t (triplet), (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublé), dt (doublet de triplet). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (62,9 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au solvant utilisé (CDCl_3 ou CD_3OD) tous les spectres sont enregistrés découplés du proton. Dans le cas des composés organostanniques, les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hz et elles sont données respectivement pour $J_{117\text{Sn-X}}$ et $J_{119\text{Sn-X}}$ lorsqu'elles sont toutes les deux mesurables.

Remarque : La numérotation des attributions ne correspond en rien aux règles du système IUPAC

I.2 – La Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil Perkin Elmer Sciex de type AOI 300. Les échantillons sont ionisés par la technique du spray ionique.

I.3 – La Spectroscopie Infrarouge (IR) :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer PARAGON 1000 PC. Tous les produits liquides purs ont été analysés sous forme de films déposés entre deux cellules de chlorure de sodium, les produits solides purs, eux, sous forme d'une pastille de bromure de potassium. Ces analyses ont été réalisées dans une gamme de fréquence variant de 600 à 4000 cm^{-1} . Les spectres ont été relevés en mode absorbance en fonction du nombre d'onde (ν) exprimé en cm^{-1} .

I.4 – Les analyses élémentaires (AE) :

Les analyses élémentaires sont réalisées par les laboratoires Greenpharma et sont en accord avec les valeurs calculées. Une marge d'erreur de +/-0,3% est tolérée.

I.5 – La spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) :

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été effectués au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) de l'université de Rennes 1.

I.6 – Les points de fusion :

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

I-TECHNIQUES EXPERIMENTALES :

I.1 – La chromatographie :

Les *chromatographies analytiques sur couche mince* (CCM) ont été effectuées sur plaques commerciales de silice Merck 60 PF₂₅₄ (aluminium recouvert d'une couche de silice de 0,2 mm d'épaisseur et contenant un indicateur fluorescent sensible aux UV ayant une longueur d'onde de 254 nm).

La révélation se réalise au moyen d'une lampe ultra-violet à 254 nm puis par une solution de permanganate de potassium et chauffage.

Les *chromatographies sur colonnes humides* ont été menées au moyen de silice Merck 60 (40-63 mesh) en suspension dans le solvant approprié pour la purification à réaliser. Les conditions classiques pour une séparation normale requièrent environ 30 g de silice par 1 g de produit brut.

I.2 – Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles :

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (ballon baudruche gonflé à l'argon), un matériel et des réactifs parfaitement anhydres. La verrerie séjourne au moins trois heures dans une étuve à 120°C et est refroidie dans un dessiccateur.

Les solvants utilisés sont de qualité *pour analyse* sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydre sont distillés selon les procédés ci-dessous :

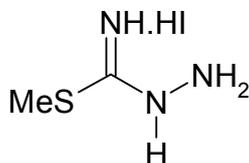
- Le dichlorométhane : distillé sur hydrure de calcium
- Le *N,N*-diméthylformamide : séché sur hydrure de calcium, filtré puis distillé sous pression réduite.
- L'éther diéthylique : distillé sur sodium et benzophénone
- L'éthylène glycol diméthyléther : distillé sur sodium et benzophénone
- Le tétrahydrofurane : distillé sur sodium et benzophénone
- la triéthylamine : distillé sur potasse
- Le toluène : distillé sur hydrure de calcium

Les réactifs et les solvants sont introduits à l'aide de seringues séchées à travers d'un bouchon en caoutchouc. Le chauffage des mélanges réactionnels s'effectue à l'aide d'un bain d'huile.

I.3 – Appareil à micro-ondes :

Les expériences sous micro-ondes sont effectuées sur un appareil Biotage Initiator™, avec les paramètres suivants : absorbance normale, agitation durant toute la durée de l'expérience et décompte du temps de réaction après avoir atteint le palier de température fixé. La température est mesurée par une sonde infrarouge.

Iodohydrate de S-méthylthiosemicarbazide 1



Formule brute : C₂H₈IN₃S. **Masse moléculaire :** 233.08 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution de thiosemicarbazide (commercial) (50 g, 0,55 mol) dans l'éthanol absolu (500 mL) du iodométhane est ajouté (34,1 mL, 0,55 mol). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 3 heures puis refroidi pendant une nuit au réfrigérateur. Les cristaux formés sont filtrés sur Büchner, lavés à l'éthanol et séchés sous vide sur pentoxide de phosphore pour donner une poudre beige (123 g).

Rendement : 96 %

Aspect : Solide beige

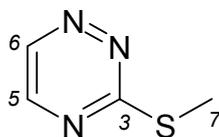
RMN ¹H (CD₃OD) : δ (ppm) 2.63 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm) 167.7 (SCN), 13.2 (CH₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2987, 1406, 1056

Spectre de masse (IS) : m/z = 234 (M+1)

Point de fusion : 136-138 °C

3-Méthylsulfanyl-1,2,4-triazine 2*

Formule brute : C₄H₅N₃S. **Masse moléculaire :** 127.17 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Une solution d'iodohydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide **1** (20 g, 85,8 mmol) dans l'eau (200 mL) est ajoutée à une solution aqueuse (120 mL) de glyoxal à 40 % (12 mL, 103 mmol) et de bicarbonate de sodium (10 g, 94,4 mmol) à 5 °C. La température est maintenue à 5 °C pendant 6 heures puis le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, traitées par du charbon actif pendant 15 minutes, filtrées sur célite puis évaporées sous pression réduite pour donner une huile jaune qui cristallise à froid (10,5 g)

Rendement : 96 %

Aspect : Solide cristallin marron

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.91 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H₆), 8.30 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H₅), 2.63 (s, 3H, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 177.6 (C₃), 148.2 (C₅), 145.3 (C₆), 13.8 (C₇)

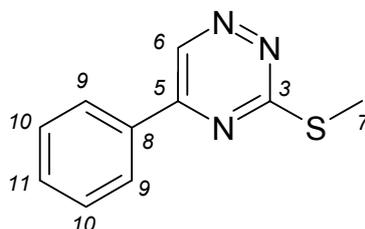
IR : ν (cm⁻¹) 3445, 1537, 1510, 1373, 1317

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 128 (M+1)

Point de fusion : 31-33 °C

* Paudler, w.w. ; Chem, T-k. *J. Heterocyclic Chemistry*. **1970**, 7, 767

3-Méthylsulfanyl-5-phényl-1,2,4-triazine 3



Formule brute : C₁₀H₉N₃S. **Masse moléculaire :** 203.27 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Une solution aqueuse (200 mL) d'iodohydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide **1** (20 g, 85,8 mmol) est ajoutée à une solution aqueuse (120 mL) de phényl glyoxal (15,65 g, 103 mmol) et de bicarbonate de sodium (10 g, 94,4 mmol) à 5 °C. La température est maintenue à 5 °C pendant 6 heures puis le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner de la 3-méthylsulfanyl-5-phényl-1,2,4-triazine **3** (13,95 g).

Rendement : 82 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.16 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J*' = 7.2 Hz, H₉), 7.62-7.26 (m, 3H, H₁₀, H₁₁), 2.72 (s, 3H, H₇)

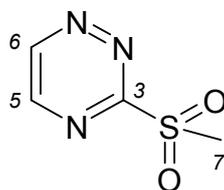
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 174.8 (C₃), 155.6 (C₅), 143.0 (C₆), 134.2 (C₁₁), 133.7 (C₈), 130.4 (C₁₀), 128.7 (C₉), 14.9 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1537, 1510, 1318, 1215, 758

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 204 (M+1)

Point de fusion : 97-99 °C

3-Méthylsulfonyl-1,2,4-triazine 4



Formule brute : C₄H₅N₃O₂S. **Masse moléculaire :** 159.17 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution de 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **2** (1 g, 7,9 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (30 mL) refroidie à 0 °C sous argon, est ajouté par portions l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70-75 % tech. solide, 3,72 g, 16,7 mmol) dans un intervalle de 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure et ensuite concentré à froid sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle (20 mL). L'éther de pétrole est additionné au mélange jusqu'à formation d'un précipité (≈ 30 mL). Le mélange est refroidi, filtré sur Büchner et séché sous vide pour donner le composé attendu **4** (0,96 g).

Rendement : 76 %

Aspect : Solide jaune clair

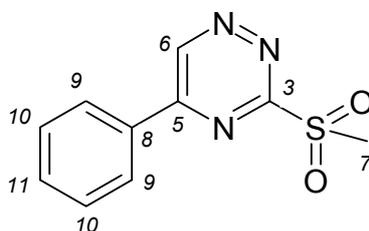
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.52 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₆), 8.92 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₅), 3.52 (s, 3H, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.6 (C₃), 152.6 (C₅), 152.2 (C₆), 30.4 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3019, 1334, 1215, 1139, 771

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 160 (M+1)

Point de fusion : 85-87 °C

3-Méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine 5

Formule brute : C₁₀H₉N₃O₂S. **Masse moléculaire :** 235.27 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Dans un ballon de 500 mL, sous atmosphère inerte, la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **3** (10 g, 49,26 mmol) est solubilisée dans du dichlorométhane anhydre (200 mL). L'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70-75 % tech. solide, 18 g, 104,9 mmol) est ajouté par petites portions pendant 5 minutes à 0 °C. Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant une heure. Celui-ci est ensuite filtré sur Büchner et concentré à froid sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est placé dans un ballon contenant 20 mL d'éthanol bouillant, le solide insoluble est filtré sur Büchner, rincé à l'éther et séché sous vide en présence de pentoxide de phosphore pour donner le composé attendu **5** (10,1 g).

Rendement : 87 %

Aspect : Solide jaune

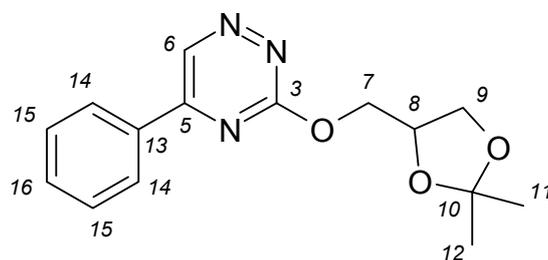
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.85 (s, 1H, H₆), 8.27 (dd, 2H, *J* = 1.3 Hz, *J*' = 7.1 Hz, H₉), 7.73-7.58 (m, 3H, H₁₀, H₁₁), 3.55 (s, 3H, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.9 (C₃), 159.7 (C₅), 150.0 (C₆), 136.4 (C₁₀), 133.5 (C₁₁), 133.5 (C₉), 131.9 (C₈), 41.8 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1538, 1320, 1140, 757

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 236 (M+1)

Point de fusion : 145-147 °C

3-(2,2-Diméthyl-[1,3]-dioxolan-4-ylméthoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 6

Formule brute : C₁₅H₁₇N₃O₃. **Masse moléculaire :** 287.32 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A 0°C le solketal (3,45 mL, 27,66 mmol) est ajouté goutte à goutte, sous argon, à une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 1,06 g, 26,59 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL). Après 10 minutes à 0 °C, une solution du composé 5 (5 g, 21,27 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est agité pendant deux heures puis hydrolysé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 60/40) pour donner la composé 6 (6 g)

Rendement : 98 %

Aspect : Solide jaunâtre

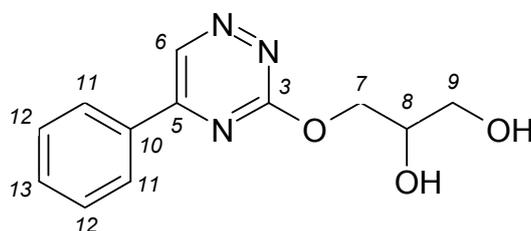
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.17 (dd, 2H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 6.7 Hz, H₁₄), 7.53-7.41 (m, 3H, H₁₅, H₁₆), 4.60-4.48 (m, 3H, H₈, H₇), 4.13 (dd, 1H, *J* = 5.3 Hz, *J'* = 3.3 Hz, H_{9A}), 3.96 (dd, 1H, *J* = 5.5 Hz, *J'* = 3.3 Hz, H_{9B}), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 164.8 (C₃), 157.6 (C₅), 141.4 (C₆), 132.6 (C₁₆), 132.5 (C₁₃), 129.0 (C₁₅), 128.2 (C₁₄), 109.6 (C₁₀), 73.1 (C₈), 68.4 (C₇), 66.4 (C₉), 26.5 (CH₃), 25.0 (CH₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1544, 1518, 1430, 1288, 1111, 914, 764

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 288 (M+1)

Point de fusion : 94-96 °C

3-(5-Phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)-propane-1,2-diol 7

Formule brute : C₁₂H₁₃N₃O₃. **Masse moléculaire :** 247.26 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **6** (5 g, 17,6 mmol) est traité à température ambiante par un mélange d'acide acétique/eau (80/20, 25 mL) et ensuite chauffé à 50 °C pendant une nuit. Les solvants sont évaporés sous vide. L'acide acétique résiduel est co-évaporé avec du toluène. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle) pour donner le composé **7** sous la forme d'un solide blanchâtre (3,5 g) avec un rendement de 80 %

Rendement : 80 %

Aspect : Solide blanchâtre

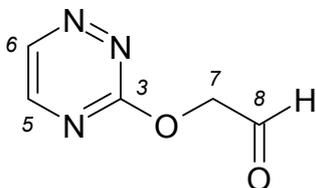
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.16 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, H₁₁), 7.65-7.52 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.67 (dd, 2H, *J* = 1.9 Hz, *J*' = 5.8 Hz, H₇), 4.22 (quint, 1H, *J* = 5.4 Hz, H₈), 4.10-3.75 (m, 2H, H₉), 3.15 (s, 1H, OH), 2.39 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.8 (C₃), 158.6 (C₅), 142.1 (C₆), 133.4 (C₁₃), 133.1 (C₁₀), 129.8 (C₁₂), 128.2 (C₁₁), 70.6 (C₈), 70.1 (C₇), 63.7 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3384, 3019, 1518, 1370, 1223, 1170, 813, 777

Spectre de masse (IS) : m/z = 248 (M+1)

Point de fusion : 91-93 °C

1,2,4-triazin-3-yloxyacétaldéhyde 8a

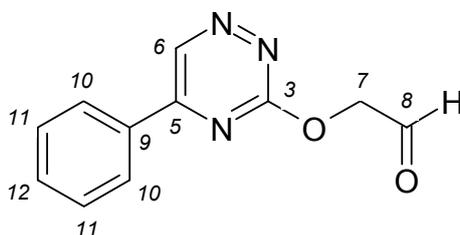
Formule brute : C₅H₅N₃O₂. **Masse moléculaire :** 139.11 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Sous atmosphère inerte, le composé **11** (200 mg, 1,46 mmol) est dissout dans un mélange de dichlorométhane (12 mL) et de méthanol (1 mL) anhydres. Cette solution de teinte jaune est refroidie à -78 °C et vire au bleu foncé après avoir été portée sous un flux d'ozone pendant 10 minutes. La diméthylsulfure est ensuite ajoutée (4 mL). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 minutes. Après évaporation, le produit brut obtenu est engagé sans purification dans l'étape suivante.

Aspect : Huile marron

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.84 (s, 1H, H₈), 8.96 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₆), 8.45 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₅), 5.18 (s, 2H, H₇)

(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-acétaldéhyde 8b

Formule brute : $C_{11}H_9N_3O_2$. **Masse moléculaire :** $215.21 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :A partir du composé 7 :

A une solution du composé 7 (100 mg, 0,4 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane/eau (3/1, 4 mL) à -10°C , est ajouté par portions le périodate de sodium (100 mg, 0,49 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à -10°C . Celui-ci est ensuite hydrolysé avec de l'eau, puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide au Büchi. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 60/40) pour donner le composé attendu 8 (49 mg) avec 57 % de rendement.

A partir du composé 10 :

Sous atmosphère inerte, le composé 10 (200 mg, 0,94 mmol) est dissout dans un mélange de dichlorométhane (12 mL) et de méthanol (1 mL) anhydres. Cette solution de teinte jaune est refroidie à -78°C et vire au bleu foncé après avoir été portée sous un flux d'ozone pendant 10 minutes. La diméthylsulfure est ensuite ajoutée (4 mL). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 minutes. Après évaporation, le produit brut obtenu est engagé sans purification dans l'étape suivante.

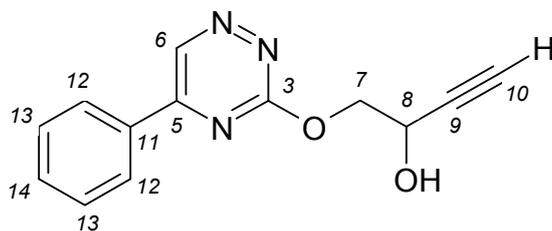
Aspect : Huile marron

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 9.84 (s, 1H, H_8), 9.47 (s, 1H, H_6), 8.18-8.09 (dd, 2H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H_{10}), 7.65-7.49 (m, 3H, H_{11} , H_{12}), 5.18 (s, 2H, H_7)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 194.6 (C_8), 169.5 (C_3), 163.0 (C_5), 140.0 (C_6), 131.2 (C_{12}), 131.0 (C_9), 127.8 (C_{11}), 126.2 (C_{10}), 70.2 (C_7)

IR : ν (cm^{-1}) 3018, 2820, 1714, 1544, 1216, 996, 776

Spectre de masse (IS) : $m/z = 216$ ($\text{M}+1$)

1-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-but-3-yn-2-ol 9b

Formule brute : C₁₃H₁₁N₃O₂. **Masse moléculaire :** 241.25 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

À -30 °C, sous atmosphère inerte, le bromure d'éthynylmagnésium (0,5M, 45 mL, 22,79 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension du composé **8** (3,26 g, 15,19 mmol) dans du toluène distillé (45 mL). Après une heure d'agitation à -30 °C, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extrait au dichlorométhane plusieurs fois. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour donner le composé **9b** (1,39 g).

Rendement : 61 % sur deux étapes

Aspect : Solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.44 (s, 1H, H₆), 8.19-8.15 (dd, 2H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, H₁₂), 7.65-7.51 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 4.95-4.76 (m, 1H, H₈), 4.76 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 2.56 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₁₀)

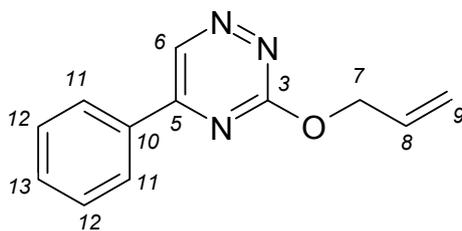
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 164.8 (C₃), 157.9 (C₅), 141.6 (C₆), 132.7 (C₁₄), 132.4 (C₁₁), 129.1 (C₁₃), 127.6 (C₁₂), 80.3 (C₉), 74.4 (C₇), 71.0 (C₁₀), 60.7 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3260, 3019, 2881, 2121, 1598, 1470, 1412, 1215, 669

Spectre de masse (IS) : m/z = 242 (M+1)

Point de fusion : 130-132 °C

HRMS : *Masse calculée :* 241.0851
Masse mesurée : 241.0859

3-Allyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine 10

Formule brute : C₁₂H₁₁N₃O. **Masse moléculaire :** 213.24 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une suspension d'hydruure de sodium (60 %, 0,22 g, 5,53 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) est ajouté goutte à goutte, à 0 °C et sous atmosphère inerte, l'alcool allylique (378 µL, 5,53 mmol). Après 10 minutes d'agitation à 0 °C, le composé **5** (1 g, 4,25 mmol) est alors additionné. Une fois revenu à température ambiante, le mélange réactionnel est agité pendant une heure. Après hydrolyse avec de l'eau et extraction plusieurs fois au dichlorométhane, les différentes phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour conduire au composé **10** (0,73 g) avec un rendement de 81 %.

Rendement : 81 %

Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.15 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 6.6 Hz, H₁₁), 7.42-7.35 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 6.13-5.97 (m, 1H, H₈), 5.49 (dd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J'* = 16.3 Hz, H_{9A}), 5.33 (dd, 1H, *J* = 1.4 Hz, *J'* = 10.3 Hz, H_{9B}), 5.13 (d, 2H, *J* = 1.4 Hz, *J'* = 5.6 Hz, H₇)

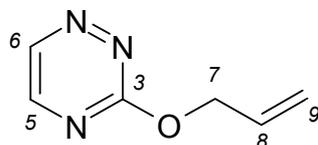
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 164.0 (C₃), 156.6 (C₅), 140.4 (C₆), 132.0 (C₈), 131.6 (C₁₃), 131.0 (C₁₀), 128.2 (C₁₂), 127.0 (C₁₁), 117.8 (C₉), 67.9 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3062, 1914, 1648, 1550, 1188, 693

Spectre de masse (IS) : m/z = 214 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 213.0902
Masse mesurée : 213.0894

3-Allyloxy-1,2,4-triazine 11



Formule brute : C₆H₇N₃O. **Masse moléculaire :** 137.14 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **11** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** (4 g, 25,13 mmol) et l'alcool allylique (2 mL, 32,67 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour la préparation du composé **10**, en deux heures de réaction. La 3-allyloxy-1,2,4-triazine **11** (2,34 g) est obtenue après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60).

Rendement : 68 %

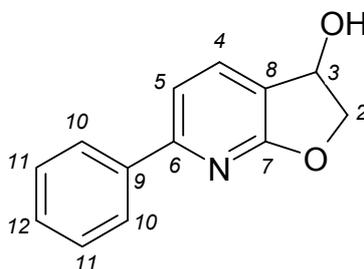
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.99 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₆), 8.47 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₅), 6.21-6.06 (m, 1H, H₈), 5.53 (dd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J'* = 14.4 Hz, H_{7A}), 5.36 (dd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J'* = 8.2 Hz, H_{7B}), 5.04 (dd, 2H, *J* = 1.3 Hz, *J* = 5.6 Hz, H₉)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 150.9 (C₅), 144.9 (C₆), 131.7 (C₈), 117.9 (C₉), 69.1 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3019, 1648, 1550, 1188, 771

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 138 (M+1)

6-Phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-3-ol 12b

Formule brute : C₁₃H₁₁NO₂. **Masse moléculaire :** 213.24 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Une solution du composé **9** (100 mg, 0,41 mmol) dans le chlorobenzène (2 mL) est chauffée au micro-ondes à 220 °C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : éther de pétrole puis acétate d'éthyle/éther de pétrole, 60/40) pour donner le produit **12** (81 mg)

Rendement : 93 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.98 (dd, 2H, *J* = 1.9 Hz, *J*' = 7.8 Hz, H₁₀), 7.78 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H₄), 7,75-7.39 (m, 3H, H₁₁, H₁₂), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H₅), 5.38-5.31 (m, 1H, H₃), 4.56 (dd, 1H, *J* = 6.9 Hz, *J*' = 10.7 Hz, H_{2A}), 4.43 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J*' = 10.7 Hz, H_{2B}), 3.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, OH)

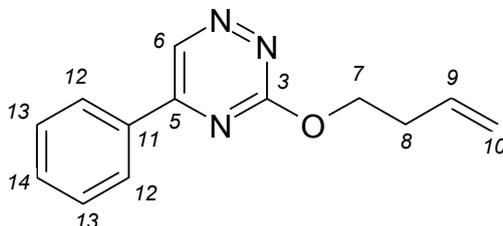
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.1 (C₇), 157.7 (C₆), 138.4 (C₉), 135.8 (C₄), 129.3 (C₁₂), 128.7 (C₁₁), 127.1 (C₁₀), 119.5 (C₈), 114.0 (C₅), 78.2 (C₂), 70.1 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3258, 3017, 1605, 1576, 1413, 1214, 1012, 810, 771, 697

Spectre de masse (IS) : m/z = 214 (M+1)

Point de fusion : 111-113 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 71.71, H : 5.32, N : 6.43
Mesurée : C : 71.72, H : 4.94, N : 6.46

3-But-3-ényloxy-5-phényl-1,2,4-triazine 13

Formule brute : C₁₃H₁₃N₃O. **Masse moléculaire :** 227.27 g.mol⁻¹

Mode Opératoire :

Le composé **13** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (4 g, 17,02 mmol) et du 3-butén-1-ol (1,92 mL, 22,12 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en deux heures de réaction. La 3-but-3-ényloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **13** (3,21 g) est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 83 %

Aspect : Huile jaune

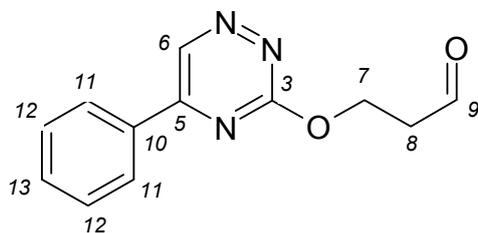
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.25 (s, 1H, H₆), 8.01 (dd, 2H, *J* = 1.4 Hz, *J'* = 7.5 Hz, H₁₂), 7.98-7.42 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 5.88-5.71 (m, 1H, H₉), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J'* = 17.6 Hz, H_{10A}), 5.17 (dd, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J'* = 10.3 Hz, H_{10B}), 4.65 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₇), 2.67 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.6 (C₃), 158.0 (C₅), 141.7 (C₆), 134.1 (C₉), 133.4 (C₁₁), 132.9 (C₁₄), 129.6 (C₁₃), 128.1 (C₁₂), 117.8 (C₁₀), 68.0 (C₇), 33.5 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1640, 1518, 1446, 1218, 1078, 767

Spectre de masse (IS) : m/z = 228 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 227.1058
Masse mesurée : 227.1044

3-(5-Phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)-propionaldéhyde 13'

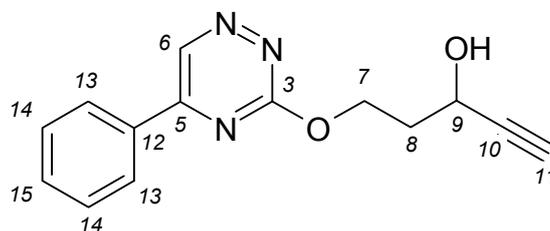
Formule brute : C₁₂H₁₁N₃O₂. **Masse moléculaire :** 229.24 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Sous atmosphère inerte, le composé **13** (1 g, 4,40 mmol) est dissout dans un mélange de dichlorométhane (60 mL) et de méthanol (5 mL) anhydres. Cette solution de teinte jaune est refroidie à -78 °C et vire au bleu foncé après avoir été portée sous un flux d'ozone pendant 10 minutes. Le diméthylsulfure est ensuite ajoutée (20 mL). Le mélange réactionnel est remonté doucement à température ambiante puis laissé sous agitation pendant 30 minutes. Après évaporation, le produit brut obtenu est engagé sans purification dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.89 (s, 1H, H₉), 9.40 (s, 1H, H₆), 8.14 (m, 2H, H₁₁), 8.10-7.47 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.91 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.90 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₈)

Spectre de masse (IS) : m/z = 230 (M+1)

5-(5-Phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)-pent-1-yn-3-ol 14b

Formule brute : C₁₄H₁₃N₃O₂. **Masse moléculaire :** 255.28 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A -30°C, sous atmosphère inerte, le bromure d'éthynylmagnésium (0,5M, 25 mL, 12,44 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension du composé **13'** (1,9 g, 8,29 mmol) dans du toluène distillé (25 mL). Après retour à température ambiante, la réaction est laissée une heure sous agitation puis hydrolysée par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est alors extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour donner le composé **14** (0,81 g).

Rendement : 72 % sur deux étapes

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.40 (s, 1H, H₆), 8.16 (m, 2H, H₁₃), 7.60-7.51 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 4.89-4.76 (m, 3H, H₇, H₉), 2.79 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, OH), 2.50 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁₁), 2.36 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₈)

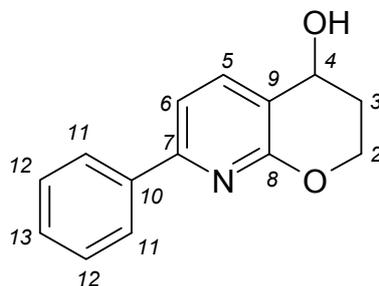
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 163.9 (C₃), 156.6 (C₅), 140.1 (C₆), 131.5 (C₁₂), 131.4 (C₁₅), 127.9 (C₁₄), 126.4 (C₁₃), 82.7 (C₁₀), 72.0 (C₁₁), 63.5 (C₇), 57.7 (C₉), 35.3 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3304, 3013, 2891, 2220, 1542, 1420, 1177, 771, 666

Spectre de masse (IS) : m/z = 256 (M+1)

Point de fusion : 92-94°C

HRMS : *Masse calculée :* 255.1007
Masse mesurée : 255.0999

7-Phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol 15b

Formule brute : $C_{14}H_{13}NO_2$. **Masse moléculaire :** $227.27 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opératoire :

La triazine **14** (100 mg, 0,39 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée par micro-ondes à 220°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) pour donner le composé **15** (82 mg)

Rendement : 93 %

Aspect : Huile bordeaux

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 7.98 (d, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H_{11}), 7.63 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H_5), 7.45-7.36 (m, 3H, H_{12} , H_{13}), 7.27 (d, 1H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H_6), 5.43 (t, 1H, $J = 4.4 \text{ Hz}$, H_4), 4.48 (m, 2H, H_2), 3.40 (s, 1H, OH), 2.14-1.91 (m, 2H, H_3)

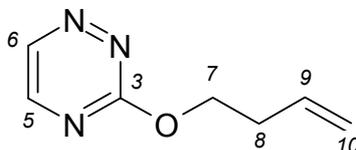
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 160.4 (C_8), 156.4 (C_7), 139.7 (C_5), 138.3 (C_{10}), 129.2 (C_{13}), 128.6 (C_{12}), 127.0 (C_{11}), 118.1 (C_9), 114.1 (C_6), 63.3 (C_4), 63.0 (C_2), 30.7 (C_3)

IR : ν (cm^{-1}) 3405, 2960, 1734, 1599, 1473, 1060, 816, 696

Spectre de masse (IS) : $m/z = 228$ (M+1)

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 73.99, H : 5.77, N : 6.16
Mesurée : C : 73.60, H : 5.59, N : 6.24

3-But-3-ényloxy-1,2,4-triazine 16



Formule brute : C₇H₉N₃O. **Masse moléculaire :** 151.17 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **16** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** (2 g, 12,56 mmol) et du 3-butèn-1-ol (1 mL, 15,07 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en deux heures de réaction. La 3-but-3-ényloxy-1,2,4-triazine **16** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 71 %

Rendement : 71 %

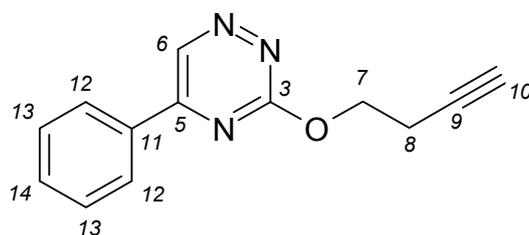
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.04 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H₆), 8.53 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H₅), 6.00-5.84 (m, 1H, H₉), 5.23 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 15.7 Hz, H_{10A}), 5.16 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 11.2 Hz, H_{10B}), 4.63 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₇), 2.67 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 150.8 (C₅), 144.7 (C₆), 133.4 (C₉), 117.4 (C₁₀), 67.6 (C₇), 32.8 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1625, 1518, 1446, 1165, 925, 863, 767

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 152 (M+1)

3-But-3-ynoxy-5-phényl-1,2,4-triazine 17

Formule brute : C₁₃H₁₁N₃O. **Masse moléculaire :** 225.25 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **17** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (940 mg, 4 mmol) et du 3-butyn-1-ol (400 μL, 5,53 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en une heure de réaction. La triazine **17** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 86 %.

Rendement : 86 %

Aspect : Solide jaune

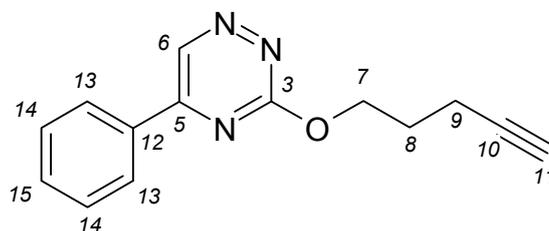
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.19-8.16 (m, 2H, H₁₂), 7.61-7.53 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 4.74 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₇), 2,83 (dt, 2H, *J* = 2.9 Hz, *J'* = 7.0 Hz, H₈), 2,50 (t, 1H, *J* = 2.9 Hz, H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 158.1 (C₅), 141.8 (C₆), 133.1 (C₁₁), 132.9 (C₁₄), 129.5 (C₁₃), 127.9 (C₁₂), 79.9 (C₉), 70.4 (C₇), 66.3 (C₁₀), 19.5 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3227, 3096, 2980, 2241, 1597, 1413, 1337, 1011, 820, 694

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 226 (M+1)

Point de fusion : 103-105 °C

3-Pent-4-ynoxy-5-phényl-1,2,4-triazine 18

Formule brute : C₁₄H₁₃N₃O. **Masse moléculaire :** 239.28 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **18** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (940 mg, 4 mmol) et du 4-pentyn-1-ol (460 µL, 4,99 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en une heure de réaction. La triazine **18** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 74 %.

Rendement : 74 %

Aspect : Solide jaune

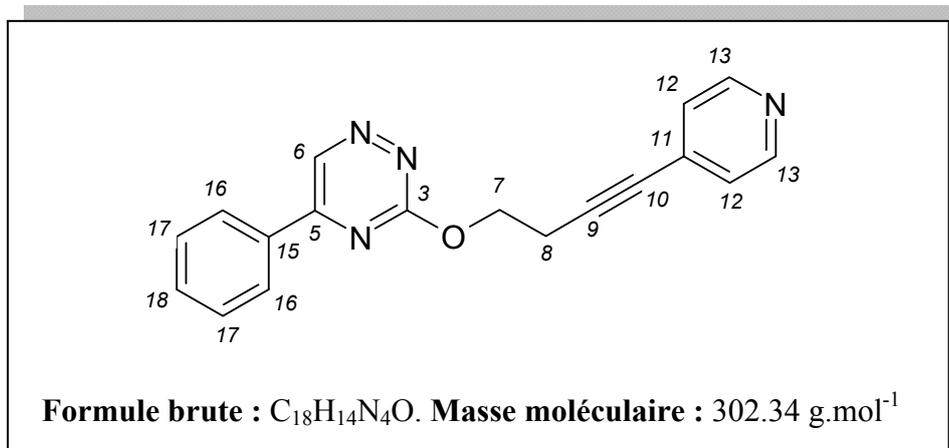
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.19-8.15 (m, 2H, H₁₃), 7.63-7.52 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 4.72 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.51-2.45 (m, 2H, H₉), 2.20-2.09 (m, 2H, H₈), 2.01 (t, 1H, *J* = 2.9 Hz, H₁₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.5 (C₃), 158.0 (C₅), 141.6 (C₆), 133.9 (C₁₂), 132.9 (C₁₅), 129.4 (C₁₄), 127.9 (C₁₃), 83.2 (C₁₀), 69.2 (C₁₁), 67.2 (C₇), 27.8 (C₈), 15.3 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3065, 2911, 2115, 1600, 1447, 1221, 1017, 710

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 240 (M+1)

Point de fusion : 85-87 °C

5-Phényl-3-(4-pyrid-4-ylbut-3-ynoxy)-1,2,4-triazine 19**Mode Opérateur :**

A une solution du chlorhydrate de 4-bromopyridine (2,46 g, 12,66 mmol) dans 10 mL d'eau est ajoutée goutte à goutte une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH = 10. Le dérivé bromé libre est ensuite extrait au dichlorométhane et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sans chauffer le bain d'eau du Büchi (produit volatil). La 4-bromopyridine est obtenue avec un rendement de 74 %.

Dans un bicol sous atmosphère inerte, une solution de 4-bromopyridine (175 mg, 1,11 mmol) dans 2 mL de diméthoxyéthane anhydre est préparée. Le mélange réactionnel est dégazé à froid puis l'alcyne **17** (250 mg, 1,11 mmol) et 3 mL de triéthylamine sont additionnés sous agitation. La solution est dégazée à nouveau avant de rajouter l'iodure de cuivre (21 mg, 0,11 mmol, 10 %) et le palladium dichlorobistriphénylphosphine (40 mg, 0,055 mmol, 5 %). Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant une heure puis filtré sur célite, hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 79 %

Aspect : Solide blanchâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.45 (s, 1H, H₆), 8.53 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H₁₃), 8.20-8.17 (m, 2H, H₁₆), 7.62-7.52 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.27 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H₁₂), 4.83 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, H₇), 3,09 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₈)

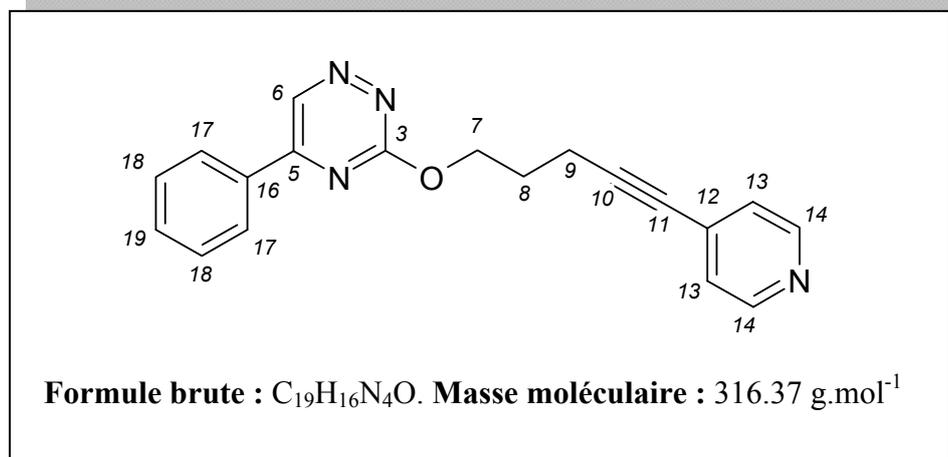
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165,0 (C₃), 158.0 (C₅), 149.6 (C₁₃), 141.8 (C₆), 132.8 (C₁₈), 131.5 (C₁₅), 129.3 (C₁₇), 127.8 (C₁₆), 127.7 (C₁₁), 125.8 (C₁₂), 90.8 (C₉), 80.0 (C₁₀), 65.9 (C₇), 20.1 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3392, 3015, 2200, 1598, 1366, 1214, 1071, 914, 821, 768

Spectre de masse (IS) : $m/z = 303$ (M+1)

Point de fusion : 118-120 °C

HRMS : *Masse calculée :* 302.1167
Masse mesurée : 302.1176

5-Phényl-3-(4-pyrid-4-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine 20**Mode Opérateur :**

Le composé **20** est préparé à partir de la 3-pent-4-ynyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **18** (120 mg, 0,5 mmol) et de la 4-bromopyridine (79 mg, 0,5 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **19**, en une heure de réaction. La 5-phényl-3-(4-pyrid-4-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **20** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 74 %.

Rendement : 74 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.51 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H₁₄), 8.18-8.16 (m, 2H, H₁₇), 7.64-7.51 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.27 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H₁₃). 4.79 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.73 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₉), 2.19 (tt, 2H, *J* = 6.4 Hz, *J'* = 7.0 Hz, H₈)

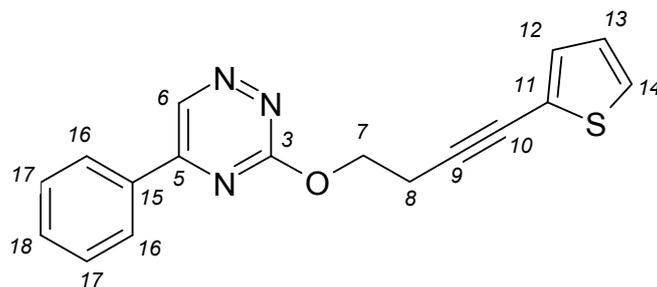
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.0 (C₅), 149.5 (C₁₄), 141.6 (C₆), 133.1 (C₁₉), 132.8 (C₁₆), 129.4 (C₁₈), 128.6 (C₁₇), 128.4 (C₁₂), 127.8 (C₁₃), 94.8 (C₁₀), 79.2 (C₁₁), 67.1 (C₇), 27.7 (C₈), 16.4 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3390, 3025, 2212, 1614, 1461, 1214, 1012, 898, 764

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 317 (M+1)

Point de fusion : 120-122 °C

HRMS : *Masse calculée :* 317.1402 ([M + H]⁺)
Masse mesurée : 317.1405 ([M + H]⁺)

5-Phényl-3-(4-thién-2-ylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 21

Formule brute : C₁₇H₁₃N₃OS. **Masse moléculaire :** 307.38 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Dans un bicol, sous atmosphère inerte, une solution de 2-iodothiophène (127 µL, 0,98 mmol) dans 2 mL de diméthoxyéthane anhydre est préparée. Le mélange réactionnel est dégazé à froid puis l'alcyne **17** (220 mg, 0,98 mmol) et 3 mL de triéthylamine sont additionnés sous agitation. La solution est dégazée à nouveau avant de rajouter l'iodure de cuivre (19 mg, 0,098 mmol, 10 %) et le palladium dichlorobistriphénylphosphine (35 mg, 0,049 mmol, 5 %). Le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant une heure puis filtré sur célite, hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour donner le composé **21** avec un rendement de 78 %.

Rendement : 78 %

Aspect : Huile bordeaux

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.19-8.16 (m, 2H, H₁₆), 7.61-7.55 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.55-7.35 (m, 2H, H₁₄, H₁₂), 6.80 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J'* = 5.1 Hz, H₁₃), 4.80 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₇), 3.08 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₈)

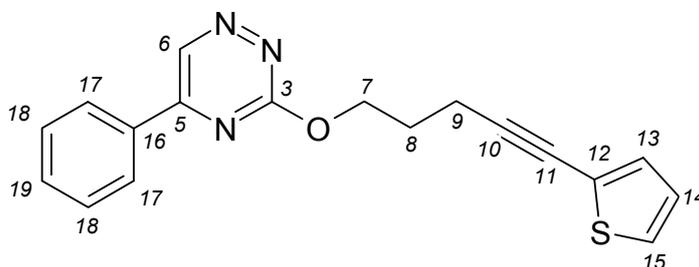
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 158.1 (C₅), 141.8 (C₆), 133.1 (C₁₅), 132.9 (C₁₄), 131.7 (C₁₂), 129.4 (C₁₇), 127.9 (C₁₆), 126.9 (C₁₈), 126.5 (C₁₃), 123.4 (C₁₁), 89.4 (C₉), 75.3 (C₁₀), 66.3 (C₇), 20.5 (C₈)

IR: ν (cm⁻¹) 3417, 3015, 2060, 1542, 1022, 915, 667

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 308 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 307.0779

Masse mesurée : 307.0764

5-Phényl-3-(5-thién-2-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine 22

Formule brute : C₁₈H₁₅N₃OS. **Masse moléculaire :** 321.40 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **22** est préparé à partir de la 3-pent-4-ynyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **18** (120 mg, 0,5 mmol) et du 2-iodothiophène (43 µL, 0,5 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 5-phényl-3-(5-thién-2-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **22** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 97 %.

Rendement : 97 %

Aspect : Huile jaune

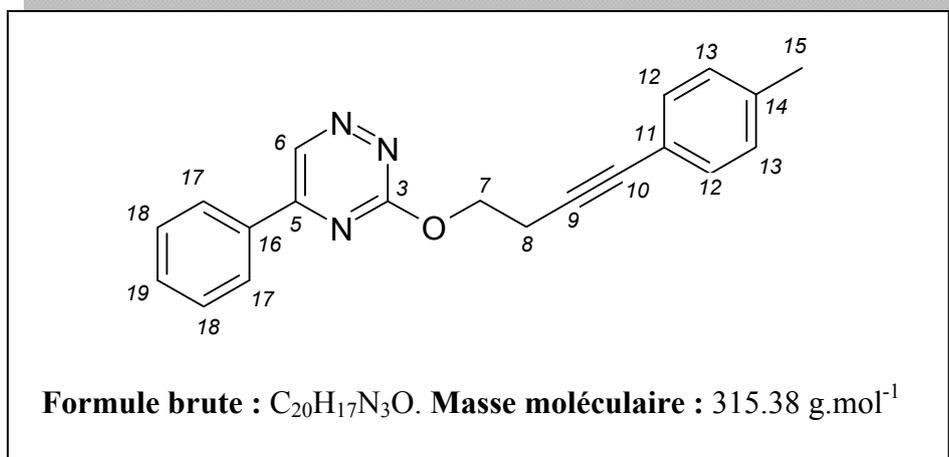
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.19-8.15 (m, 2H, H₁₇), 7.60-7.51 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.16 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J'* = 5.1 Hz, H₁₅), 7.11 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J'* = 3.8 Hz, H₁₃), 6.92 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J'* = 5.1 Hz, H₁₄), 4.77 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₉), 2.16 (tt, 2H, *J* = 6.4 Hz, *J'* = 7.0 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.5 (C₃), 158.0 (C₅), 141.6 (C₆), 133.2 (C₁₆), 132.8 (C₁₅), 131.3 (C₁₃), 129.4 (C₁₈), 127.9 (C₁₇), 126.8 (C₁₉), 126.2 (C₁₄), 123.8 (C₁₂), 92.8 (C₁₀), 74.6 (C₁₁), 67.3 (C₇), 28.2 (C₈), 16.8 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3430, 3022, 2211, 1646, 1224, 1110, 816, 754, 666

Spectre de masse (IS) : m/z = 322 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 321.0935
Masse mesurée : 321.0928

5-Phényl-3-(4-*p*-tolylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 23**Mode Opérateur :**

Le composé **23** est préparé à partir de la 3-but-3-ynyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **17** (250 mg, 1,11 mmol, 1 éq.) et du 4-iodotoluène (0.24 g, 1.11 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 15 minutes de réaction. La 5-phényl-3-(4-*p*-tolylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **23** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 81 %.

Rendement : 81 %

Aspect : Solide rouge

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.19-8.16 (m, 2H, H₁₇), 7.61-7.54 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₂), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₃), 4.80 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H₇), 3.05 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H₈), 2.32 (s, 3H, H₁₅)

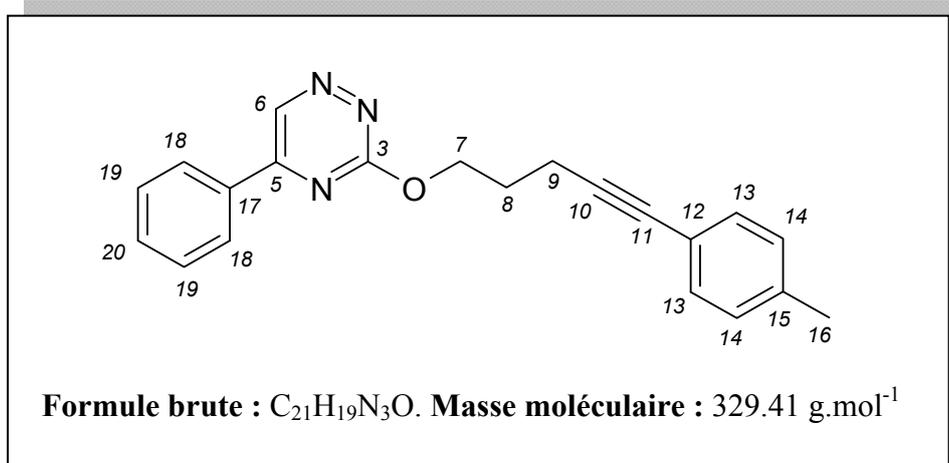
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 158.1 (C₅), 141.7 (C₆), 138.0 (C₁₄), 133.1 (C₁₆), 132.9 (C₁₉), 131.6 (C₁₂), 129.4 (C₁₈), 129.0 (C₁₃), 127.9 (C₁₇), 120.3 (C₁₁), 84.4 (C₉), 82.5 (C₁₀), 66.6 (C₇), 21.5 (C₁₅), 20.2 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3000, 2241, 1620, 1599, 1542, 1470, 1215, 1021, 771, 689

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 316 (M+1)

Point de fusion : 177-179 °C

HRMS : *Masse calculée :* 315.1371
Masse mesurée : 315.1343

5-Phényl-3-(5-*p*-tolylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine 24**Mode Opérateur :**

Le composé **24** est préparé à partir de la 3-pent-4-ynyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **18** (120 mg, 0,5 mmol) et du 4-iodotoluène (110 mg, 0,5 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 5-phényl-3-(5-*p*-tolylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **24** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 76 %.

Rendement : 76 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.18-8.14 (m, 2H, H₁₈), 7.59-7.50 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₃), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₄), 4.79 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₉), 2.31 (s, 3H, H₁₆), 2.19 (tt, 2H, *J* = 6.4 Hz, *J*' = 7.0 Hz, H₈)

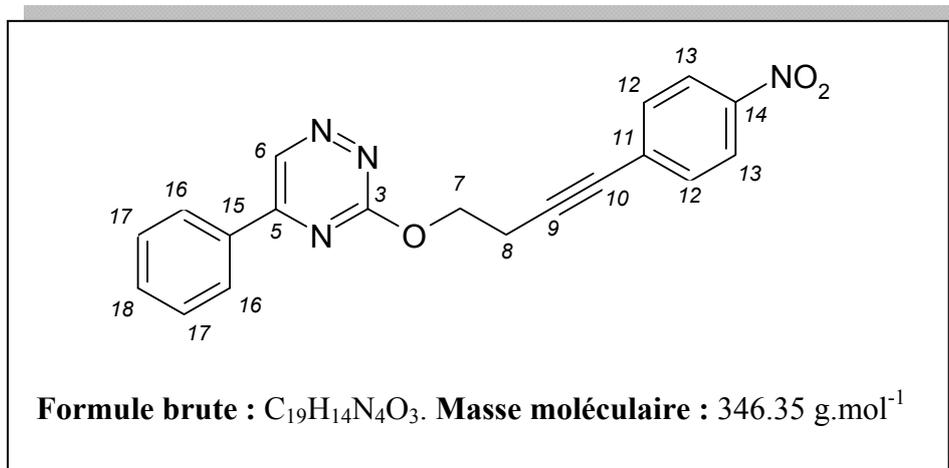
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 157.9 (C₅), 141.5 (C₆), 137.7 (C₁₅), 133.2 (C₁₇), 132.7 (C₂₀), 131.5 (C₁₃), 129.4 (C₁₉), 129.0 (C₁₄), 127.9 (C₁₈), 120.6 (C₁₂), 87.9 (C₁₀), 81.5 (C₁₁), 67.4 (C₇), 28.1 (C₈), 21.4 (C₁₆), 16.3 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3425, 3018, 2194, 1620, 1541, 1241, 1100, 991, 714, 668

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 330 (M+1)

Point de fusion : 97-99 °C

HRMS : *Masse calculée :* 329.1528
Masse mesurée : 329.1524

3-(4-(4-Nitrophényl)but-3-ynoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 25**Mode Opérateur :**

Le composé **25** est préparé à partir de la triazine **17** (200 mg, 0,85 mmol) et du 1-bromo-4-nitrobenzène (0,17 g, 0,85 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 3-(4-(4-nitrophényl)but-3-ynoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **25** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 71 %.

Rendement : 71 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.45 (s, 1H, H₆), 8.20-8.14 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, H₁₆), 8.12 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H₁₃), 7.62-7.57 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.54 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H₁₂), 4.84 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₇), 3.11 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₈)

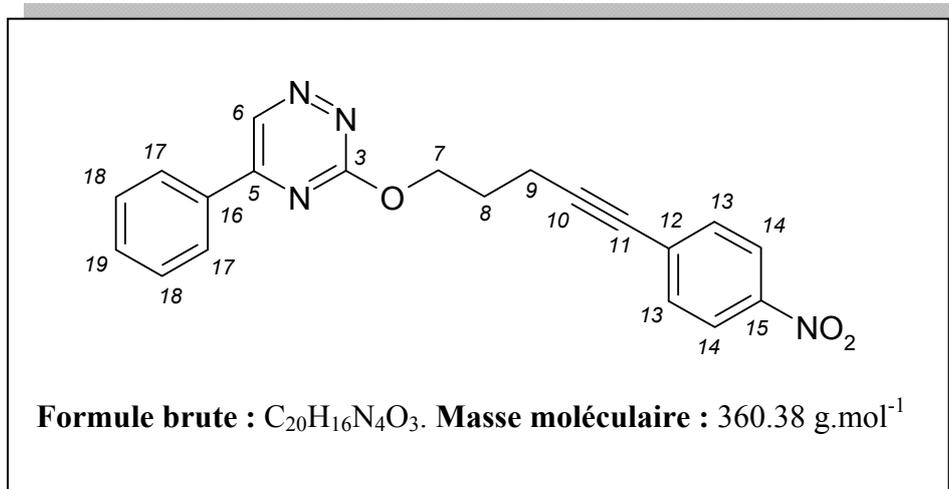
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 158.2 (C₅), 147.0 (C₁₄), 142.0 (C₆), 133.0 (C₁₈), 133.0 (C₁₁), 132.5 (C₁₂), 130.4 (C₁₅), 129.5 (C₁₇), 128.0 (C₁₆), 123.6 (C₁₃), 91.5 (C₉), 80.9 (C₁₀), 66.1 (C₇), 20.4 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3165, 2256, 1537, 1463, 1339, 1201, 1015, 964, 774

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 347 (M+1)

Point de fusion : 154-156 °C

HRMS : *Masse calculée :* 345.0987 ([M - H⁺])
Masse mesurée : 345.0995 ([M - H⁺])

3-(5-(4-Nitrophényl)pent-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 26**Mode Opérateur :**

Le composé **26** est préparé à partir de la triazine **18** (300 mg, 1,25 mmol, 1 éq.) et du 1-bromo-4-nitrobenzène (0.25 g, 1,25 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 3-(5-(4-nitrophényl)pent-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **26** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 62 %.

Rendement : 62 %

Aspect : Solide verdâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.18-8.11 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 7.8 Hz, H₁₇), 8.09 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₁₄), 7.64-7.50 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₁₃), 4.80 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₇), 2.76 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₉), 2.31-2.20 (tt, 2H, *J* = 6.2 Hz, *J'* = 6.9 Hz, H₈)

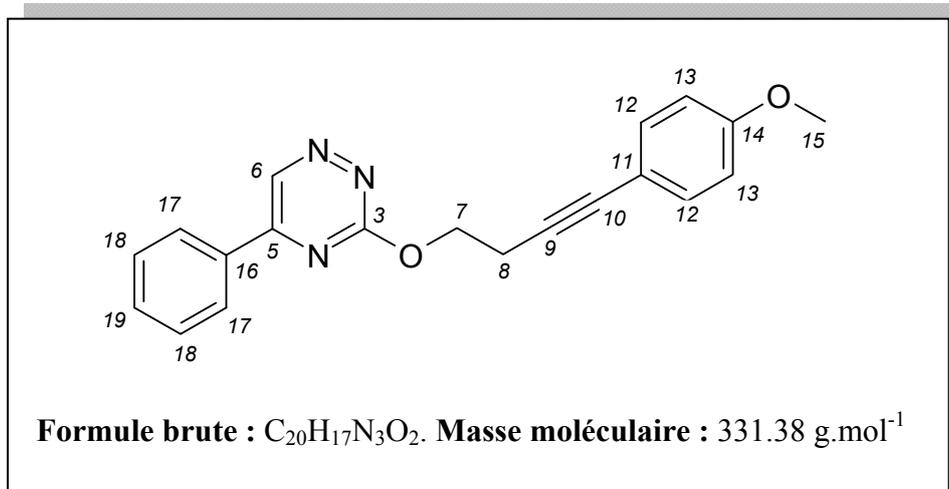
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.0 (C₅), 146.7 (C₁₅), 141.6 (C₆), 133.0 (C₁₆), 132.8 (C₁₂), 132.3 (C₁₃), 130.7 (C₁₉), 129.4 (C₁₈), 127.8 (C₁₇), 123.5 (C₁₄), 94.9 (C₁₀), 80.0 (C₁₁), 67.1 (C₇), 27.7 (C₈), 16.5 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3429, 3009, 2229, 1788, 1596, 1541, 1215

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 361 (M+1)

Point de fusion : 112-114 °C

HRMS : *Masse calculée :* 360.1222
Masse mesurée : 360.1214

3-[4-(4-Méthoxyphényl)but-3-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 27**Mode Opérateur :**

Le composé **27** est préparé à partir de la triazine **17** (250 mg, 1,11 mmol) et du 4-iodoanisole (260 mg, 1,11 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 3-[4-(4-méthoxyphényl)but-3-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine **27** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60) avec un rendement de 73 %.

Rendement : 73 %

Aspect : Solide jaune-orangé

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.16 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 7.8 Hz, H₁₇), 7.62-7.50 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₁₂), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₁₃), 4.79 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₇), 3.77 (s, 3H, H₁₅), 3.04 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₈)

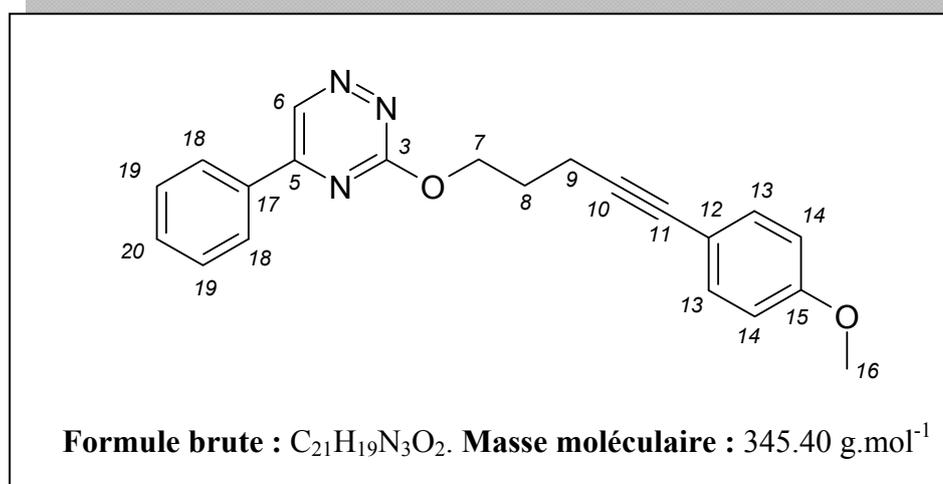
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 159.3 (C₁₄), 157.9 (C₅), 141.7 (C₆), 133.0 (C₁₂), 132.8 (C₁₉), 132.3 (C₁₆), 129.3 (C₁₈), 127.8 (C₁₇), 115.4 (C₁₁), 113.8 (C₁₃), 83.6 (C₉), 82.1 (C₁₀), 66.6 (C₇), 55.2 (C₁₅), 20.1 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3020, 2248, 1325, 1214, 1154, 1012, 689

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 332 (M+1)

Point de fusion : 114-116 °C

HRMS : *Masse calculée* : 330.1242 ([M - H]⁺)
Masse mesurée : 330.1210 ([M - H]⁺)

3-[5-(4-Méthoxyphényl)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 28**Mode Opérateur :**

Le composé **28** est préparé à partir de la triazine **18** (120 mg, 0,5 mmol) et du 4-iodoanisole (120 mg, 0,5 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 3-[5-(4-méthoxyphényl)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine **28** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 70 %.

Rendement : 70 %

Aspect : Huile marron

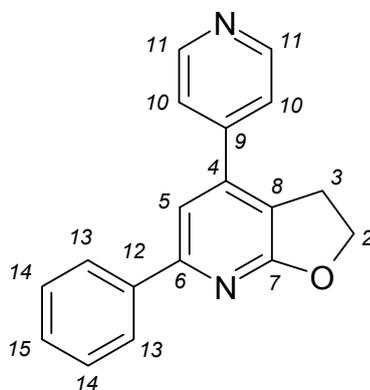
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.19-8.16 (m, 2H, H₁₈), 7.60-7.50 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₁₃), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₁₄), 4.78 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₇), 3.76 (s, 3H, H₁₆), 2.67 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₉), 2.15 (tt, 2H, *J* = 5.9 Hz, *J'* = 6.9 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 159.9 (C₁₅), 157.5 (C₅), 141.4 (C₆), 133.1 (C₁₇), 132.9 (C₁₃), 132.7 (C₂₀), 129.3 (C₁₉), 127.8 (C₁₈), 115.8 (C₁₂), 113.8 (C₁₄), 87.1 (C₁₀), 81.1 (C₁₁), 67.3 (C₇), 55.2 (C₁₆), 28.1 (C₈), 14.2 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3444, 3068, 2214, 1425, 1213, 1014, 812, 697

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 346 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 345.1477
Masse mesurée : 345.1494

6-Phényl-4-pyrid-4-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 29

Formule brute : $C_{18}H_{14}N_2O$. **Masse moléculaire :** $274.33 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(4-pyrid-4-ylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **19** (100 mg, 0,33 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 3,5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 94 %

Aspect : Solide blanc

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 8.98 (d, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, H_{11}), 8.03 (m, 2H, H_{13}), 7.45-7.40 (m, 5H, H_{10} , H_{14} , H_{15}), 7.33 (s, 1H, H_5), 5.69 (t, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, H_2), 3.37 (t, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, H_3)

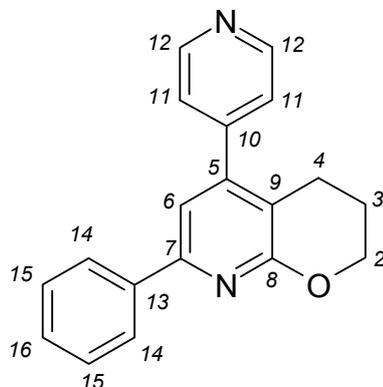
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 169.5 (C_7), 156.2 (C_6), 150.5 (C_{11}), 145.8 (C_4), 144.6 (C_9), 138.5 (C_{12}), 129.1 (C_{15}), 128.7 (C_{14}), 126.8 (C_{13}), 122.3 (C_{10}), 115.8 (C_8), 112.5 (C_5), 69.2 (C_2), 28.1 (C_3)

IR : ν (cm^{-1}) 3017, 1612, 1595, 1498, 1210, 670

Spectre de masse (IS) : $m/z = 275$ ($\text{M}+1$)

Point de fusion : 180-182 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 78.81, H : 5.14, N : 10.21
Mesurée : C : 77.95, H : 5.07, N : 10.02

7-Phényl-5-pyrid-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 30

Formule brute : C₁₉H₁₆N₂O. **Masse moléculaire :** 288.35 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(4-pyrid-4-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **20** (50 mg, 0,16 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 240 °C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60).

Rendement : 72 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.72 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, H₁₂), 8.03-8.00 (m, 2H, H₁₄), 7.43-7.27 (m, 6H, H₆, H₁₁, H₁₅, H₁₆), 4.43 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz, H₂), 2.68 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₄), 2.03-1.94 (m, 2H, H₃)

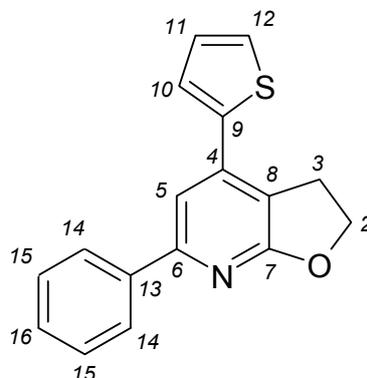
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.3 (C₈), 154.3 (C₇), 150.1 (C₁₂), 149.6 (C₅), 146.8 (C₁₀), 138.2 (C₁₃), 129.1 (C₁₆), 128.7 (C₁₅), 126.8 (C₁₄), 123.4 (C₁₁), 114.2 (C₆), 113.0 (C₉), 67.3 (C₂), 23.6 (C₃), 21.9 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3056, 2942, 1968, 1678, 1592, 1371, 1114, 915, 713

Spectre de masse (IS) : m/z = 289 (M+1)

Point de fusion : 170-172 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 79.14, H : 5.59, N : 9.71
Mesurée : C : 78.60, H : 5.43, N : 9.71

6-Phényl-4-thién-2-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 31

Formule brute : C₁₇H₁₃NOS. **Masse moléculaire :** 279.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(4-thién-2-ylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **21** (100 mg, 0,32 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 2,5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 82 %

Aspect : Huile bordeaux

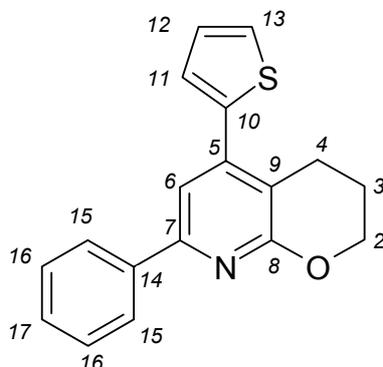
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03-7.99 (m, 2H, H₁₄), 7.48-7.37 (m, 6H, H₅, H₁₁, H₁₂, H₁₅, H₁₆), 7.16 (dd, 1H, *J* = 3.8 Hz, *J'* = 5.1 Hz, H₁₀), 4.69 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂), 3.45 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.7 (C₇), 155.5 (C₆), 140.5 (C₄), 139.7 (C₉), 138.8 (C₁₃), 128.8 (C₁₆), 128.6 (C₁₅), 128.1 (C₁₁), 127.3 (C₁₂), 126.8 (C₁₀), 126.8 (C₁₄), 113.5 (C₈), 110.9 (C₅), 68.9 (C₂), 29.3 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3090, 1718, 1592, 1413, 1214, 1015, 912, 698

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 280 (M+1)

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 73.09, H : 5.77, N : 4.69, S : 11.48
Mesurée : C : 73.56, H : 5.13, N : 4.83, S : 11.66

7-Phényl-5-thién-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 32

Formule brute : $C_{18}H_{15}NOS$. **Masse moléculaire :** $293.39 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(5-thién-2-ylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **22** (70 mg, 0,22 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 240 °C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60).

Rendement : 72 %

Aspect : Huile jaunâtre

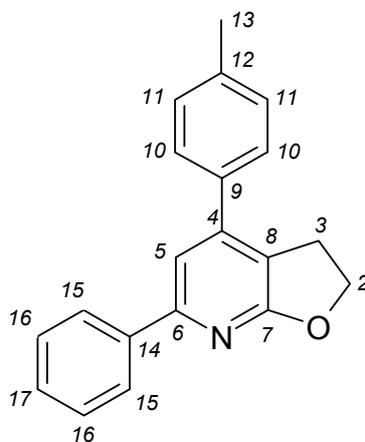
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 8.04-7.99 (m, 2H, H_{15}), 7.45-7.36 (m, 6H, $H_6, H_{12}, H_{13}, H_{16}, H_{17}$), 7.14 (dd, 1H, $J = 3.8 \text{ Hz}, J' = 5.1 \text{ Hz}, H_{11}$), 4.41 (t, 2H, $J = 5.1 \text{ Hz}, H_2$), 2.93 (t, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}, H_4$), 2.06-1.97 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 161.6 (C_8), 153.9 (C_7), 144.6 (C_5), 139.9 (C_{10}), 138.5 (C_{14}), 128.9 (C_{17}), 128.6 (C_{16}), 127.9 (C_{12}), 127.6 (C_{13}), 126.9 (C_{15}), 126.8 (C_{11}), 115.0 (C_6), 113.3 (C_9), 67.0 (C_2), 24.4 (C_3), 22.1 (C_4)

IR : ν (cm^{-1}) 2955, 2886, 1592, 1550, 1371, 1211, 1021, 981, 855, 716

Spectre de masse (IS) : $m/z = 294$ (M+1)

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 73.69, H : 5.15, N : 4.77, S : 10.93
Mesurée : C : 73.19, H : 5.33, N : 4.74, S : 10.91

6-Phényl-4-*p*-tolyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 33

Formule brute : C₂₀H₁₇NO. **Masse moléculaire :** 287.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(4-*p*-tolylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **23** (100 mg, 0,32 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 2,5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 99 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03-8.00 (m, 2H, H₁₅), 7.46-7.24 (m, 8H, H₅, H₁₀, H₁₁, H₁₆, H₁₇), 4.64 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂), 3.36 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₃), 2.31 (s, 3H, H₁₃)

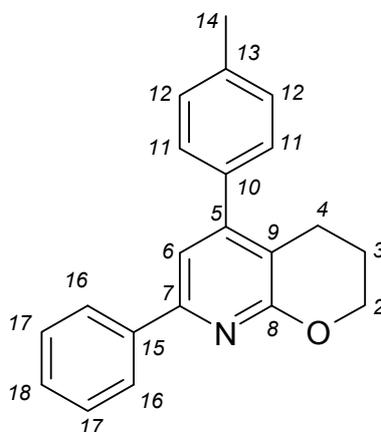
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.4 (C₇), 155.5 (C₆), 147.4 (C₄), 139.1 (C₁₄), 138.8 (C₁₂), 135.3 (C₉), 129.6 (C₁₁), 128.7 (C₁₇), 128.6 (C₁₆), 127.7 (C₁₅), 126.9 (C₁₀), 115.3 (C₈), 113.2 (C₅), 69.1 (C₂), 28.4 (C₃), 21.3 (C₁₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3017, 1612, 1599, 1514, 1414, 1213, 1005, 914, 809, 696

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 288 (M+1)

Point de fusion : 118-120 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 83.60, H : 5.96, N : 4.87
Mesurée : C : 83.70, H : 5.77, N : 4.93

7-phényl-5-*p*-tolyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridine 34

Formule brute : C₂₁H₁₉NO. **Masse moléculaire :** 301.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(5-*p*-tolylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **24** (100 mg, 0,30 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 240 °C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 84 %

Aspect : Huile jaune

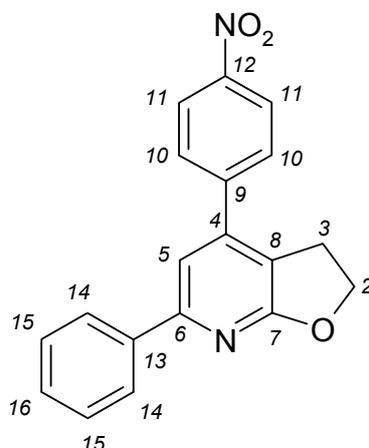
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03 (m, 2H, H₁₆), 7.44-7.35 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.28-7.26 (m, 5H, H₆, H₁₁, H₁₂), 4.40 (t, 2H, *J* = 5.1 Hz, H₂), 2.71 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₄), 2.41 (s, 3H, H₁₄), 1.99-1.90 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.2 (C₈), 153.7 (C₇), 152.6 (C₅), 138.7 (C₁₅), 138.0 (C₁₃), 136.1 (C₁₀), 129.2 (C₁₂), 128.8 (C₁₈), 128.5 (C₁₆), 128.5 (C₁₇), 126.8 (C₁₁), 115.1 (C₆), 113.5 (C₉), 67.2 (C₂), 23.9 (C₃), 22.3 (C₄), 21.3 (C₁₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3414, 2936, 1602, 1514, 1311, 1028, 754, 696

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 302 (M+1)

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 83.69, H : 6.35, N : 4.65
Mesurée : C : 83.76, H : 6.96, N : 4.64

4-(4-Nitrophényl)-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 35

Formule brute : C₁₉H₁₄N₂O₃. **Masse moléculaire :** 318.34 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 3-(4-(4-nitrophényl)but-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **25** (100 mg, 0,29 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 74 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.35 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₁), 8.02 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J*' = 8.1 Hz, H₁₄), 7.71 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₀), 7.33 (m, 3H, H₁₅, H₁₆), 7.34 (s, 1H, H₅), 4.71 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.38 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

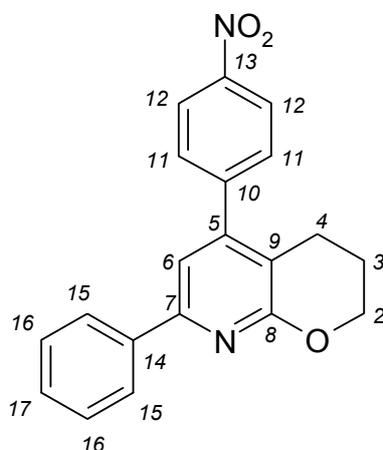
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.5 (C₇), 156.4 (C₆), 147.9 (C₁₂), 145.2 (C₄), 144.8 (C₉), 138.5 (C₁₃), 129.3 (C₁₆), 128.8 (C₁₅), 128.8 (C₁₀), 126.9 (C₁₄), 124.2 (C₁₁), 115.8 (C₈), 112.8 (C₅), 69.2 (C₂), 28.2 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1596, 1511, 1344, 1220, 1056, 754

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 319 (M+1)

Point de fusion : 160-162 °C

HRMS : *Masse calculée :* 318.10044
Masse mesurée : 318.0994

5-(4-Nitrophényl)-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 36

Formule brute : C₂₀H₁₆N₂O₃. **Masse moléculaire :** 332.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 3-(5-(4-nitrophényl)pent-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **26** (100 mg, 0,28 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 240 °C pendant 8 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 67 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.33 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₁₅), 8.03 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₂), 7.71 (dd, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₁), 7.58-7.38 (m, 3H, H₁₆, H₁₇), 7.26 (s, 1H, H₆), 4.44 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₂), 2.67 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₄), 2.05-1.96 (m, 2H, H₃)

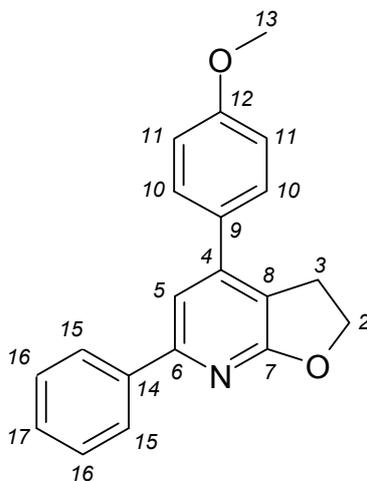
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.4 (C₈), 154.4 (C₅), 150.2 (C₇), 147.8 (C₁₃), 145.7 (C₁₀), 138.2 (C₇), 129.7 (C₁₆), 129.3 (C₁₇), 128.7 (C₁₁), 126.8 (C₁₅), 123.9 (C₁₂), 114.4 (C₆), 113.1 (C₉), 67.3 (C₂), 23.8 (C₃), 21.9 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1596, 1344, 1220

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 333 (M+1)

Point de fusion : 121-123 °C

HRMS : *Masse calculée :* 333.12392 ([M + H]⁺)
Masse mesurée : 333.1244 ([M + H]⁺)

4-(4-Méthoxyphényl)-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 37

Formule brute : $C_{20}H_{17}NO_2$. **Masse moléculaire :** $303.36 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

La 3-[4-(4-méthoxyphényl)but-3-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine **27** (100 mg, 0,32 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 83 %

Aspect : Solide blanc

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 8.03-8.00 (m, 2H, H_{15}), 7.52-7.24 (m, 6H, H_5 , H_{10} , H_{16} , H_{17}), 6.96 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$, H_{11}), 4.63 (t, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_2), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.40 (t, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 169.4 (C_7), 160.0 (C_{12}), 155.4 (C_4), 147.0 (C_6), 139.0 (C_{14}), 130.5 (C_9), 129.1 (C_{16}), 128.7 (C_{17}), 128.6 (C_{10}), 126.8 (C_{15}), 115.0 (C_8), 114.3 (C_{11}), 112.9 (C_5), 69.0 (C_2), 55.4 (C_{13}), 28.4 (C_3)

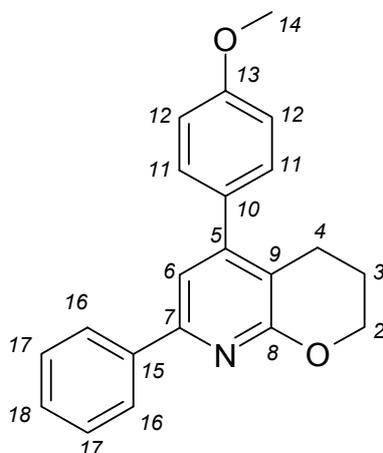
IR : ν (cm^{-1}) 3032, 1595, 1414, 1228, 1052, 700

Spectre de masse (IS) : $m/z = 304$ ($\text{M}+1$)

Point de fusion : 136-138 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 79.19, H : 5.65, N : 4.62

Mesurée : C : 78.88, H : 5.57, N : 4.61

5-(4-Méthoxyphényl)-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 38

Formule brute : C₂₁H₁₉NO₂. **Masse moléculaire :** 317.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 3-[5-(4-méthoxyphényl)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine **28** (100 mg, 0,29 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 240 °C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 79 %

Aspect : Solide orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03 (m, 2H, H₁₆), 7.38-7.25 (m, 6H, H₆, H₁₁, H₁₇, H₁₈), 6.98-7.26 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₁₂), 4.40 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 3.85 (s, 3H, H₁₄), 2.72 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₄), 1.99-1.90 (m, 2H, H₃)

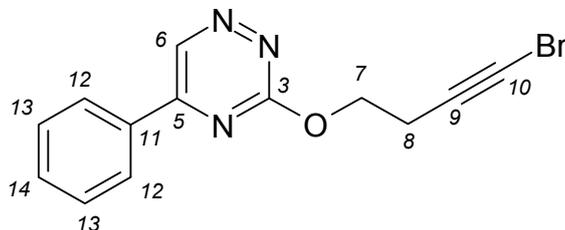
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.2 (C₁₃), 159.5 (C₈), 153.6 (C₅), 152.2 (C₇), 138.7 (C₁₅), 131.3 (C₁₀), 129.8 (C₁₇), 128.8 (C₁₈), 128.5 (C₁₁), 126.8 (C₁₆), 115.1 (C₆), 113.9 (C₁₂), 113.5 (C₈), 67.2 (C₂), 55.4 (C₁₄), 24.0 (C₃), 22.2 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3387, 3004, 2401, 1600, 1447, 1315, 1271, 1141, 998, 690

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 318 (M+1)

Point de fusion : 126-128 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 79.47, H : 6.03, N : 4.41
Mesurée : C : 79.54, H : 5.85, N : 4.44

3-(4-Bromobut-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 39

Formule brute : C₁₃H₁₀BrN₃O. **Masse moléculaire :** 304.15 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :A partir de l'alcyne 17 :

A une solution de l'alcyne **17** (600 mg, 2,66 mmol) dans 12 mL d'acétone distillé, 180 mg (1,06 mmol) de nitrate d'argent sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation, 950 mg (5,33 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont additionnés et la solution est agitée à température ambiante pendant deux heures. Le brut réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée une fois avec une solution saturée de bicarbonate de potassium et deux fois avec de l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) pour conduire à la 3-(4-bromobut-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **39** (323 mg) avec un rendement de 40 %.

A partir de l'alcyne 41 :

Le composé **39** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (1,3 g, 5,50 mmol) et du 4-bromo-but-3-yn-1-ol **41** (1 g, 6,60 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en 2 heures de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) puis recristallisé dans l'éthanol pour donner la 3-(4-bromobut-3-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **68** (1,03 g) avec un rendement de 62 %.

Aspect : Solide jaune

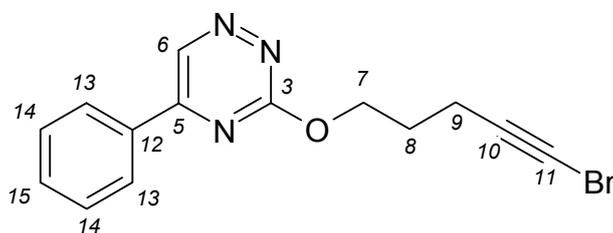
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.18 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 7.5 Hz, H₁₂), 7.64-7.52 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 4.72 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₇), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.1 (C₃), 158.2 (C₅), 141.9 (C₆), 133.1 (C₁₁), 132.9 (C₁₄), 129.5 (C₁₃), 128.0 (C₁₂), 75.9 (C₉), 66.0 (C₇), 40.7 (C₁₀), 20.5 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3431, 3018, 2366, 1678, 1513, 1471, 1351, 1254, 1012, 756

Spectre de masse (IS) : $m/z = 304$ (M+1 pour ⁷⁹Br) et 306 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 90-92°C

3-(5-Bromopent-4-ynoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 40

Formule brute : C₁₄H₁₂BrN₃O. **Masse moléculaire :** 318.18 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :A partir de l'alcyne 18 :

Le composé **40** est préparé à partir de la 3-pent-4-ynyloxy-5-phényl-1,2,4-triazine **18** (100 mg, 0,42 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **39**, en deux heures de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour donner la 3-(5-bromopent-4-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **40** (64 mg) avec un rendement de 48 %.

A partir de l'alcyne 42 :

Le composé **40** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (480 mg, 2,06 mmol) et du 5-bromo-pent-4-yn-1-ol **42** (336 mg, 2,06 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **39**, en 2 heures de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) pour donner 70 mg de la 3-(5-bromopent-4-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **40**, soit un rendement de 11 %.

Aspect : Cristaux jaunes

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.19-8.15 (dd, 2H, J = 1.2 Hz, J' = 7.5 Hz, H₁₃), 7.61-7.55 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 4.71 (t, 2H, J = 6.2 Hz, H₇), 2.50 (t, 2H, J = 6.9 Hz, H₉), 2.16-2.11 (m, 2H, H₈)

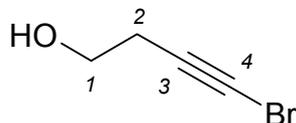
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.0 (C₅), 141.6 (C₆), 133.2 (C₁₂), 132.8 (C₁₅), 129.4 (C₁₄), 127.9 (C₁₃), 79.0 (C₁₀), 67.1 (C₇), 38.9 (C₁₁), 27.7 (C₈), 16.6 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3425, 3004, 2334, 1514, 1279, 1183

Spectre de masse (IS) : m/z = 318 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 320 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 71-73 °C

4-Bromobut-3-yn-1-ol 41



Formule brute : C₄H₅BrO. **Masse moléculaire :** 148.99 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution de 3-butyn-1-ol (1 mL, 13,21 mmol) dans 40 mL d'acétone distillée, 224 mg (1,32 mmol) de nitrate d'argent sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation, 2,58 g (14,51 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont additionnés et la solution est agitée à température ambiante pendant une heure. Le brut réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée une fois avec une solution saturée de bicarbonate de potassium et deux fois avec de l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90 puis 20/80) pour donner le 4-bromobut-3-yn-1-ol **41** (1,59 g) avec un rendement de 80 %.

Rendement : 80 %

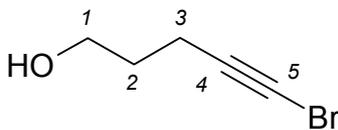
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 4.44 (s, 1H, OH), 3.67 (t, 2H, *J* = 3.7 Hz, H₁), 2.44 (t, 2H, *J* = 3.7 Hz, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 76.2 (C₃), 59.1 (C₁), 38.3 (C₄), 22.3 (C₂)

IR : ν (cm⁻¹) 3367, 2952, 2220, 1643

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 149 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 151 (M+1 pour ⁸¹Br)

5-Bromopent-4-yn-1-ol 42

Formule brute : C₅H₇BrO. **Masse moléculaire :** 163.01 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **42** est préparé à partir du 4-pentyn-1-ol (2 mL, 21,63 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **41**, en 3 heures de réaction. Le 5-bromo-pent-4-yn-1-ol **42** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90 puis 20/80) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 30 %.

Rendement : 30 %

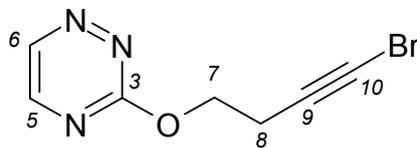
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : 3.67 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁), 3.55 (s, 1H, OH), 2.32 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₃), 1.74 (dt, 2H, *J* = 6.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 79.5 (C₁), 60.8 (C₄), 38.1 (C₅), 30.8 (C₂), 16.0 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3367, 2952, 2220, 1443, 1050, 955, 751, 668

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 163 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 165 (M+1 pour ⁸¹Br)

3-(4-Bromobut-3-ynoxy)-1,2,4-triazine 43

Formule brute : C₇H₆BrN₃O. **Masse moléculaire :** 228.05 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **43** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **5** (560 mg, 3,50 mmol) et du 4-bromo-but-3-yn-1-ol **41** (532 mg, 3,50 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en une heure de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Un solide jaune est obtenu avec un rendement de 62 %.

Rendement : 62 %

Aspect : Solide jaune

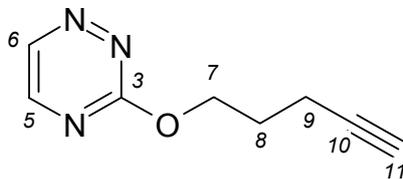
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.03 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₆), 8.50 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₅), 4.66 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₇), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.1 (C₃), 151.0 (C₆), 145.1 (C₅), 75.7 (C₉), 65.9 (C₇), 40.5 (C₁₀), 20.1 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3431, 3009, 2394, 1431, 1357, 765, 665

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 228 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 230 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 53-55 °C

3-Pent-4-ynyloxy-1,2,4-triazine 44

Formule brute : C₈H₉N₃O. **Masse moléculaire :** 163.18 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **44** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** (2 g, 12,56 mmol) et du 4-pentyn-1-ol (1,4 mL, 15,08 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10**, en une heure de réaction. La 3-pent-4-ynyloxy-1,2,4-triazine **44** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 59 %.

Rendement : 59 %

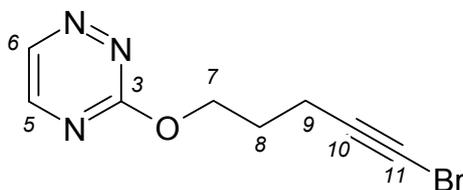
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.04 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₆), 8.54 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₅), 4.67 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H₇), 2.57-2.38 (m, 2H, H₉), 2.26-1.96 (m, 3H, H₈, H₁₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 150.4 (C₆), 144.5 (C₅), 82.6 (C₁₀), 68.8 (C₇), 66.8 (C₁₁), 27.4 (C₈), 14.7 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3100, 3040, 2210, 2154, 1469, 1214, 1089, 912, 771, 630

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 164 (M+1)

3-(5-Bromopent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine 45

Formule brute : C₈H₈BrN₃O. **Masse moléculaire :** 242.08 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **45** est préparé à partir de la 3-pent-4-ynyloxy-1,2,4-triazine **44** (1 g, 6,13 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **41**, en trois heures de réaction. La 3-(5-bromo-pent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **45** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 20/80) avec un rendement de 52 %.

Rendement : 52 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.98 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₆), 8.44 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₅), 4.64 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₇), 2.48 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₉), 2.51-2.45 (dt, 2H, *J* = 6.3 Hz, *J*' = 6.9 Hz, H₈)

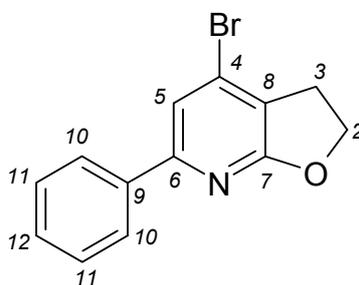
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.5 (C₃), 151.0 (C₅), 145.0 (C₆), 78.9 (C₁₀), 67.3 (C₇), 39.0 (C₁₁), 27.5 (C₈), 16.5 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 2997, 1551, 1432, 1366, 1212, 751, 668

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 242 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 244 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 74-76 °C

4-Bromo-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 46



Formule brute : C₁₃H₁₀BrNO. **Masse moléculaire :** 276.13 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Une solution du composé **39** (300 mg, 0,98 mmol) dans du chlorobenzène (5 mL) est chauffée par micro-ondes à 180 °C pendant une heure. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Un solide jaune est obtenu avec un rendement de 75 %.

Rendement : 75 %

Aspect : Solide jaune

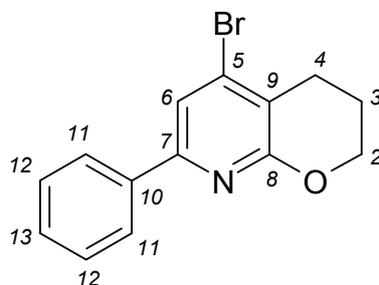
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.92 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J*' = 8.1 Hz, H₁₀), 7.44-7.35 (m, 4H, H₅, H₁₁, H₁₂), 4.65 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.23 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.4 (C₇), 156.2 (C₆), 137.7 (C₉), 130.4 (C₄), 129.2 (C₁₂), 128.6 (C₁₁), 126.8 (C₁₀), 119.7 (C₈), 116.4 (C₅), 68.6 (C₂), 29.2 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2972, 1766, 1587, 913, 733, 692, 641

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 276 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 278 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 92-94 °C

5-Bromo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 47

Formule brute : C₁₄H₁₂BrNO. **Masse moléculaire :** 290.16 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 3-(5-bromopent-4-ynyloxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **40** (100 mg, 0,31 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 200 °C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 71%.

Rendement : 71 %

Aspect : Solide blanc

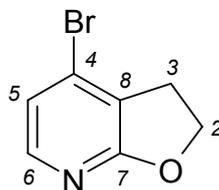
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.97 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 8.1 Hz, H₁₁), 7.94 (s, 1H, H₆), 7.58-7.37 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.36 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.81 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₄), 2.12-2.05 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.5 (C₈), 154.5 (C₇), 137.5 (C₅), 137.1 (C₁₀), 129.3 (C₁₃), 128.7 (C₁₂), 126.8 (C₁₁), 117.9 (C₆), 116.3 (C₉), 67.4 (C₂), 25.5 (C₃), 22.0 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 2934, 2253, 1584, 1545, 1357, 906, 735, 652

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 290 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 292 (M+1 pour ⁸¹Br)

Point de fusion : 110-112 °C

4-Bromo-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 48

Formule brute : C₇H₆BrNO. **Masse moléculaire :** 200.04 g.mol⁻¹

Mode Opératoire :

Une solution de **43** (400 mg, 1,76 mmol) dans du chlorobenzène (5 mL) est chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Une huile incolore est obtenue avec un rendement de 82 %.

Rendement : 82 %

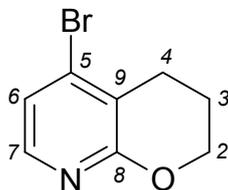
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.78 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₆), 6.91 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₅), 4.64 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H₂), 3.23 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.4 (C₇), 147.2 (C₆), 129.9 (C₈), 121.6 (C₄), 119.8 (C₅), 68.4 (C₂), 29.2 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3000, 2908, 1577, 945, 713, 698, 614

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 200 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 202 (M+1 pour ⁸¹Br)

5-Bromo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 49

Formule brute : C₈H₈BrNO. **Masse moléculaire :** 214.06 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

3-(5-bromopent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **45** (400 mg, 1,65 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (5 mL) et chauffée au micro-ondes à 200 °C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Une huile orange est obtenue avec un rendement de 68 %.

Rendement : 68 %

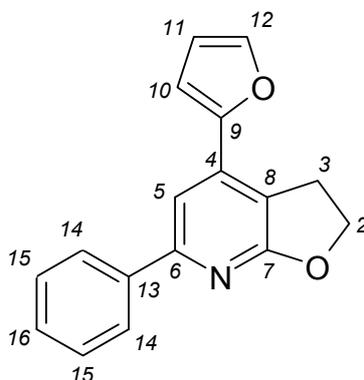
Aspect : Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.88 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 7.10 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₆), 4.32 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.79 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₄), 2.09-2.00 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.1 (C₈), 146.3 (C₇), 136.5 (C₅), 121.5 (C₆), 118.2 (C₉), 67.3 (C₂), 25.7 (C₃), 21.9 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 2937, 1756, 1570, 898, 728, 680

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 214 (M+1 pour ⁷⁹Br) et 216 (M+1 pour ⁸¹Br)

4-Fur-2-yl-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 50

Formule brute : $C_{17}H_{13}NO_2$. **Masse moléculaire :** $263.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

Dans un bicol, sous atmosphère inerte, un mélange de 4-bromo-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **46** (200 mg, 0,73 mmol) et d'acide 2-furylboronique (104 mg, 0,87 mmol) dans 5 mL de diméthoxyéthane est préparé. Le mélange réactionnel est dégazé à froid puis une solution de bicarbonate de sodium (154 mg, 1,45 mmol) dans 2,5 mL d'eau distillé est additionnée. La solution est dégazée à nouveau avant d'ajouter le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (42 mg, 0,036 mmol, 5 %). Le mélange réactionnel est chauffé à 75 °C pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 64 %

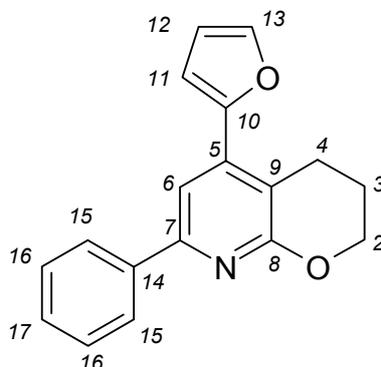
Aspect : Huile jaune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 8.03 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H_{14}), 7.55-7.39 (m, 2H, H_5 , H_{12}), 7.45-7.36 (m, 3H, H_{15} , H_{16}), 6.74 (d, 1H, $J = 3.1 \text{ Hz}$, H_{10}), 6.56-6.52 (dd, 1H, $J = 1.1 \text{ Hz}$, $J = 3.1 \text{ Hz}$, H_{11}), 4.67 (t, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_2), 3.40 (t, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 169.6 (C_7), 155.4 (C_9), 151.2 (C_6), 143.6 (C_{12}), 138.9 (C_4), 135.6 (C_{13}), 128.8 (C_{16}), 128.5 (C_{14}), 128.4 (C_8), 126.8 (C_{15}), 112.1 (C_5), 110.4 (C_{10}), 108.2 (C_{11}), 69.0 (C_2), 29.0 (C_3)

IR : ν (cm^{-1}) 2979, 2908, 2238, 1595, 1410, 1243, 1133, 1023, 909, 777, 697

Spectre de masse (IS) : $m/z = 264$ ($\text{M}+1$)

5-Fur-2-yl-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 51

Formule brute : C₁₈H₁₅NO₂. **Masse moléculaire :** 277.33 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **51** est préparé à partir de la 5-bromo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **47** (100 mg, 0,34 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **50**, en 48 heures de réaction. La 5-fur-2-yl-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **51** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 75 %.

Rendement : 75 %

Aspect : Solide jaune clair

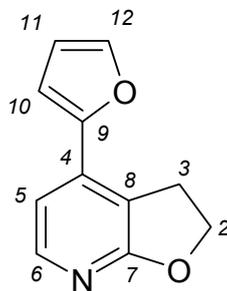
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.07 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 8.5 Hz, H₁₅), 7.74 (s, 1H, H₆), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₁₃), 7.47-7.36 (m, 3H, H₁₆, H₁₇), 6.74 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H₁₁), 6.55 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 3.4 Hz, H₁₂), 4.39 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.93 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₄), 2.11-2.01 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.6 (C₈), 153.8 (C₁₀), 151.1 (C₇), 143.2 (C₁₃), 139.7 (C₅), 138.7 (C₁₄), 128.8 (C₁₇), 128.5 (C₁₆), 126.8 (C₁₅), 112.0 (C₁₁), 111.9 (C₆), 111.4 (C₉), 111.2 (C₁₂), 66.7 (C₂), 24.5 (C₃), 22.0 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 2979, 2238, 1595, 1459, 124, 1111, 1045, 921, 776, 692

Spectre de masse (IS) : m/z = 278 (M+1)

Point de fusion : 130-132 °C

4-Fur-2-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 52

Formule brute : C₁₁H₉NO₂. **Masse moléculaire :** 187.20 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **52** est préparé à partir de la 4-bromo-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **48** (200 mg, 0,73 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **50**, en 2 heures de réaction. La 4-fur-2-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **52** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 74 %.

Rendement : 74 %

Aspect : Solide jaune

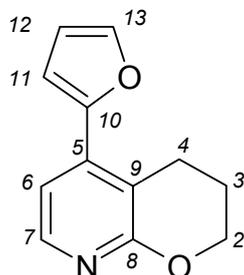
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.97 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₆), 7.56 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz, H₁₂), 7.05 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₅), 6.74 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H₁₀), 6.56 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 3.4 Hz, H₁₁), 4.65 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.42 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.5 (C₇), 151.0 (C₉), 146.8 (C₆), 143.7 (C₁₂), 135.1 (C₄), 113.4 (C₈), 112.0 (C₅), 111.5 (C₁₀), 110.5 (C₁₁), 68.8 (C₂), 29.1 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2971, 1605, 1451, 1229, 1125, 1025, 807

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 188 (M+1)

Point de fusion : 93-95 °C

5-Fur-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 53

Formule brute : C₁₂H₁₁NO₂. **Masse moléculaire :** 201.23 g.mol⁻¹

Mode Opératoire :

Le composé **53** est préparé à partir de la 5-bromo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **49** (100 mg, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **50**, en 6 heures de réaction. La 5-fur-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **53** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 71 %.

Rendement : 71 %

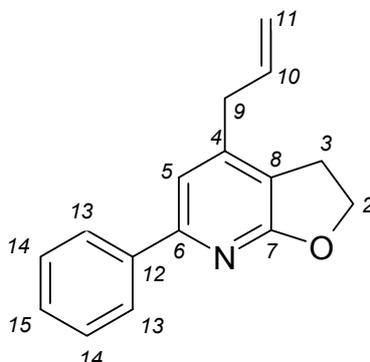
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.09 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₇), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H₁₃), 7.23 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₆), 6.72 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H₁₁), 6.54 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J*' = 3.5 Hz, H₁₂), 4.39 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.96 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₄), 2.10-2.00 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 162.0 (C₈), 151.0 (C₁₀), 146.1 (C₇), 143.3 (C₁₃), 139.0 (C₅), 114.6 (C₉), 112.9 (C₁₁), 112.0 (C₁₂), 111.9 (C₆), 66.7 (C₂), 24.6 (C₃), 22.0 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 2979, 2238, 1595-598

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 202 (M+1)

4-Allyl-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine 54

Formule brute : C₁₆H₁₅NO. **Masse moléculaire :** 237.30 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution de Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,018 mmol, 5 %) et de chlorure de lithium (42 mg, 0,99 mmol) dans du DMF distillé (3 mL), est additionnée à l'aide d'une canule de transfert un mélange du composé **46** (100 mg, 0,36 mmol) et d'allyltributylétain (169 µL, 0,54 mmol) dans 3 mL du DMF distillé. Le mélange réactionnel est chauffé à 90 °C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle (2 × 20 mL), les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de fluorure de potassium, puis avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90).

Rendement : 98 %

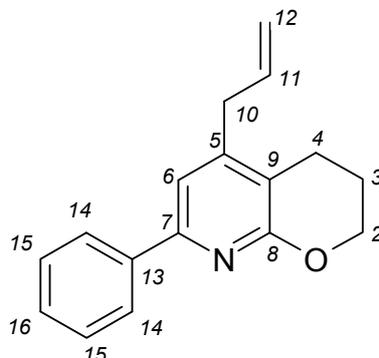
Aspect : Huile verdâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃), 7.43-7.34 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 7.09 (s, 1H, H₅), 6.00-5.84 (m, 1H, H₁₀), 5.17-5.08 (m, 2H, H₁₁), 4.67 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.35 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₉), 3.19 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.0 (C₇), 155.4 (C₆), 146.7 (C₄), 139.1 (C₁₂), 134.2 (C₁₀), 128.7 (C₁₃), 128.6 (C₁₅), 126.8 (C₁₄), 117.3 (C₁₁), 116.9 (C₈), 114.0 (C₅), 69.1 (C₂), 37.7 (C₉), 26.8 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3082, 2990, 1642, 1610, 952, 851, 765, 692

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 238 (M+1)

5-Allyl-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 55

Formule brute : C₁₇H₁₇NO. **Masse moléculaire :** 251.33 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **55** est préparé à partir de la 5-bromo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **47** (100 mg, 0,34 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **54**, en 3 heures de réaction. La 5-allyl-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **55** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 10/90 puis 20/80) avec un rendement de 79 %.

Rendement : 79 %

Aspect : Huile verdâtre

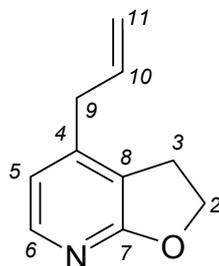
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.01 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, H₁₄), 7.98-7.33 (m, 3H, H₁₅, H₁₆), 7.21 (s, 1H, H₆), 6.01-5.85 (m, 1H, H₁₁), 5.17-5.03 (m, 2H, H₁₂), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 3.35 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₁₀), 2.73 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₄), 2.07-1.98 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.1 (C₈), 153.6 (C₇), 150.1 (C₅), 138.8 (C₁₃), 134.6 (C₁₁), 128.6 (C₁₆), 128.5 (C₁₅), 126.7 (C₁₄), 117.1 (C₁₂), 114.7 (C₆), 114.3 (C₈), 66.8 (C₂), 36.6 (C₁₀), 21.9 (C₃), 21.8 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3080, 2978, 1637, 1612, 1214, 918, 690

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 252 (M+1)

4-Allyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 56



Formule brute : C₁₀H₁₁NO. **Masse moléculaire :** 161.21 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **56** est préparé à partir de la 4-bromo-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **48** (100 mg, 0,50 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **54**, en 2 heures de réaction. La 4-allyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **56** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 10/90 puis 20/80) avec un rendement de 62 %.

Rendement : 62 %

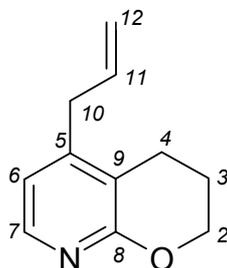
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.90 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₆), 6.62 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₅), 5.95-5.79 (m, 1H, H₁₀), 5.16-5.03 (m, 2H, H₁₁), 4.60 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.30 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₉), 3.17 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.8 (C₇), 146.7 (C₆), 146.3 (C₄), 134.0 (C₁₀), 118.3 (C₈), 117.2 (C₁₁), 117.1 (C₅), 68.8 (C₂), 37.3 (C₉), 26.8 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2976, 2906, 1639, 1608, 1588, 1227

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 162 (M+1)

5-Allyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 57

Formule brute : C₁₁H₁₃NO. **Masse moléculaire :** 175.23 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **57** est préparé à partir de la 5-bromo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **49** (100 mg, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **54**, en 2 heures de réaction. La 5-allyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **57** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 10/90) avec un rendement de 67 %.

Rendement : 67 %

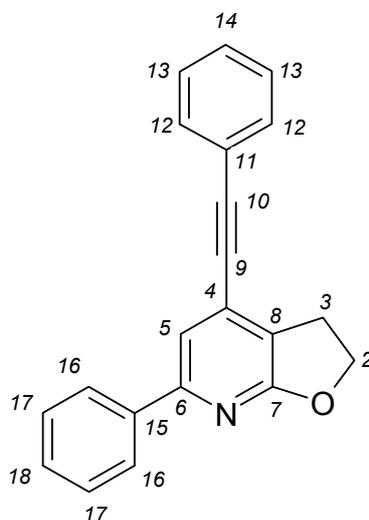
Aspect : huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.90 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 6.62 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₆), 5.95-5.79 (m, 1H, H₁₁), 5.16-5.03 (m, 2H, H₁₂), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 3.35 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₁₀), 2.73 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₄), 2.07-1.98 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.8 (C₈), 146.7 (C₇), 146.3 (C₅), 134.0 (C₁₀), 118.3 (C₉), 117.2 (C₁₁), 117.1 (C₆), 68.8 (C₂), 36.6 (C₁₀), 21.9 (C₃), 21.8 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 2978, 1637, 1612, 1214, 918, 690

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 176 (M+1)

6-Phényl-4-(2-phényléthynyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 58

Formule brute : C₂₁H₁₅NO. **Masse moléculaire :** 297.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **58** est préparé à partir de la 4-bromo-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **46** (120 mg, 0,47 mmol) et du phénylacétylène (52 µL, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 24 heures de réaction. La 6-phényl-4-(2-phényléthynyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **58** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 52 %.

Rendement : 52 %

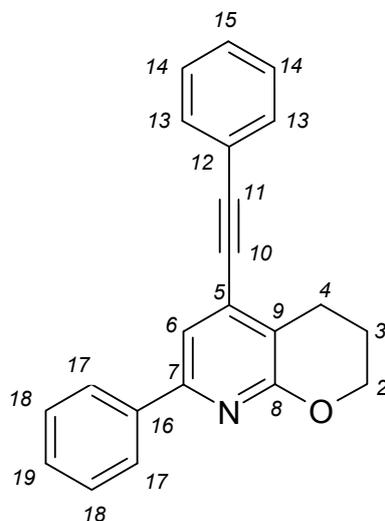
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₁₆), 7.58 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H₁₂), 7.49-7.39 (m, 7H, H₅, H₁₃, H₁₄, H₁₇, H₁₈), 4.72 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3,19 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.8 (C₇), 155.4 (C₆), 138.5 (C₁₅), 131.9 (C₁₂), 129.4 (C₄), 129.3 (C₁₄), 129.0 (C₁₈), 128.6 (C₁₇), 128.6 (C₁₃), 126.8 (C₁₆), 122.2 (C₈), 119.9 (C₁₁), 115.1 (C₅), 96.0 (C₁₀), 85.4 (C₉), 69.2 (C₂), 28.0 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3055, 2215, 1603, 1428, 1235, 909, 734

Spectre de masse (IS) : m/z = 298 (M+1)

7-Phényl-5-(2-phényléthynyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 59

Formule brute : C₂₂H₁₇NO. **Masse moléculaire :** 311.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **59** est préparé à partir de la 5-bromo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **47** (100 mg, 0,34 mmol) et du phénylacétylène (39 µL, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 24 heures de réaction. La 7-phényl-5-(2-phényléthynyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **59** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) sous la forme d'un solide beige, avec un rendement de 48 %.

Rendement : 48 %

Aspect : Solide beige

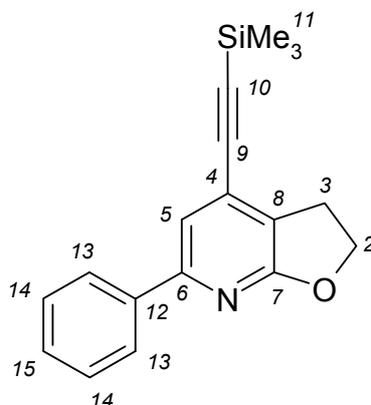
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₁₇), 7.58 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H₁₃), 7.50 (s, 1H, H₆), 7.45-7.37 (m, 6H, H₁₄, H₁₅, H₁₈, H₁₉), 4.38 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz, H₂), 2.99 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₄), 2.12-2.06 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.2 (C₈), 153.8 (C₇), 138.2 (C₁₆), 133.7 (C₅), 131.9 (C₁₃), 129.2 (C₁₅), 129.0 (C₁₉), 128.6 (C₁₈), 128.6 (C₁₄), 126.7 (C₁₇), 122.4 (C₉), 117.1 (C₁₂), 116.2 (C₆), 97.6 (C₁₁), 85.6 (C₁₀), 67.3 (C₂), 23.6 (C₃), 21.8 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 2211, 1590, 1444, 1215, 1065, 775

Spectre de masse (IS) : m/z = 312 (M+1)

Point de fusion : 129-131 °C

6-Phényl-4-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 60

Formule brute : C₁₈H₁₉NOSi. **Masse moléculaire :** 293.44 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **60** est préparé à partir de la 4-bromo-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **46** (200 mg, 0,78 mmol) et du triméthylsilylacétylène (220 µL, 1,56 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 24 heures de réaction. La 6-phényl-4-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **60** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 46 %.

Rendement : 46 %

Aspect : Solide brun

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.97 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₁₃), 7.44-7.35 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 7.34 (s, 1H, H₅), 4.65 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3,30 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₃), 0.27 (s, 9H, H₁₁)

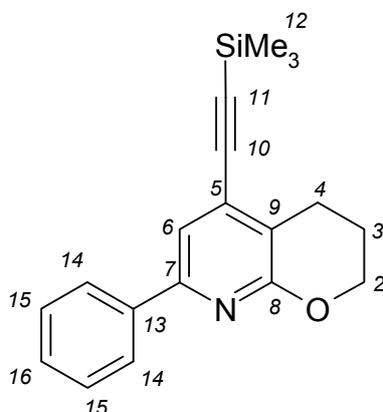
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.8 (C₇), 155.3 (C₆), 138.4 (C₁₂), 129.2 (C₄), 128.9 (C₁₅), 128.6 (C₁₄), 126.8 (C₁₃), 120.5 (C₈), 115.3 (C₅), 102.1 (C₁₀), 100.6 (C₉), 69.2 (C₂), 27.9 (C₃), -0.08 (C₁₁)

IR : ν (cm⁻¹) 3051, 2248, 2172, 1580, 1428, 1352, 1233, 1038, 742

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 294 (M+1)

Point de fusion : 84-86 °C

7-Phényl-4-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 61



Formule brute : C₁₉H₂₁NOSi. **Masse moléculaire :** 307.47 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **61** est préparé à partir de la 5-bromo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **47** (200 mg, 0,69 mmol) et du triméthylsilylacétylène (196 µL, 1,36 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 24 heures de réaction. La 7-phényl-4-(2-(triméthylsilyl)éthynyl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **61** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 48 %.

Rendement : 44 %

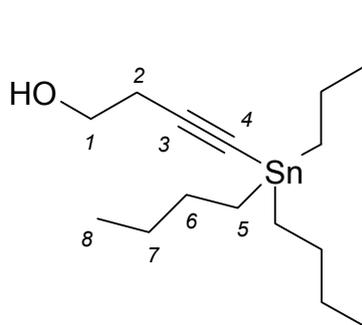
Aspect : Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.96 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₁₄), 7.43-7.33 (m, 4H, H₆, H₁₅, H₁₆), 4.34 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz, H₂), 3,30 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₄), 2.06 (m, 2H, H₃), 0.26 (s, 9H, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.1 (C₈), 153.8 (C₇), 138.2 (C₁₃), 133.5 (C₅), 129.0 (C₁₆), 128.6 (C₁₅), 126.7 (C₁₄), 117.6 (C₉), 116.4 (C₆), 103.7 (C₁₁), 100.9 (C₁₀), 67.3 (C₂), 23.6 (C₃), 21.8 (C₄), -0.01 (C₁₂)

IR : ν (cm⁻¹) 3049, 2248, 1580, 1428, 1352, 1233, 904, 742

Spectre de masse (IS) : m/z = 308 (M+1)

4-Tributylstannanylbut-3-yn-1-ol 62

Formule brute : C₁₆H₃₂OSn. **Masse moléculaire :** 359.12 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution de 3-butyn-1-ol (0,5 mL, 6,60 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) sous argon et refroidie à -78 °C, est additionnée lentement du *n*-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 9 mL, 14,52 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78 °C. Le chlorure de tributylétain (3,94 mL, 14,52 mmol) est alors ajouté en une fois et le mélange est agité pendant 3 heures à -78 °C. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est hydrolysé avec 10 mL d'une solution saturée de fluorure de potassium mélangée à 10 mL d'acétone. L'ensemble est agité vigoureusement pendant 30 minutes puis filtré sur célite en rinçant à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée une fois avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et deux fois avec de l'eau. Ensuite, elle séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) le composé stannylé **62** est isolé sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 66 %.

Rendement : 66 %

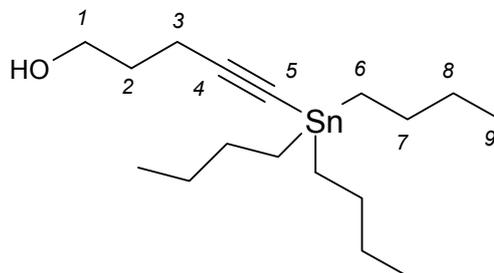
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3.68 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₁), 2.51 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₂), 2.07 (t, 1H, *J* = 6.3 Hz, OH), 1.61-1.49 (dt, 6H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₆), 1.40-1.26 (sext, 6H, *J* = 7.2 Hz, H₇), 0.97 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₅), 0.90 (t, 9H, *J* = 7.2 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 107.4 (C₃), 84.8 (C₄), 61.3 (C₁), 28.9 (C₇, ³*J*_(Sn-C) = 23.1 Hz), 27,0 (C₆, ²*J*_(Sn-C) = 59.4 Hz), 24.6 (C₂), 13.7 (C₈), 11.0 (C₅, ¹*J*_(Sn-C) = 375.3 Hz)

IR : ν (cm⁻¹) 3590, 3352, 2958, 2929, 2859, 2175, 1615, 1022

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 361 (M^{Sn120}+1)

4-Tributylstannanylpent-4-yn-1-ol 63

Formule brute : $C_{17}H_{34}OSn$. **Masse moléculaire :** $373.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

Le composé **63** est préparé à partir du 5-pentyn-1-ol (2 mL, 21,6 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **62**, en trois heures de réaction. La 4-tributylstannanylpent-4-yn-1-ol **63** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 82 %.

Rendement : 82 %

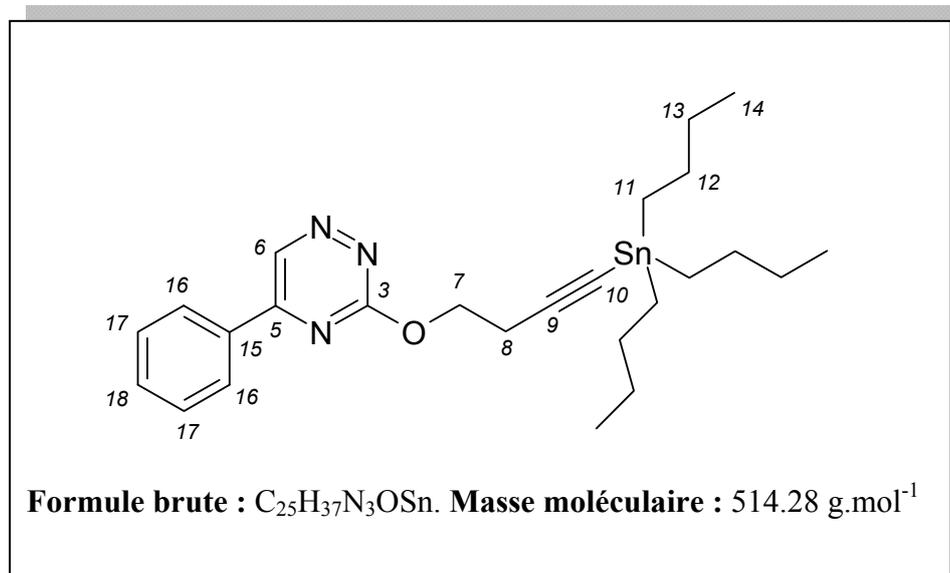
Aspect : Huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3) : 3.67 (t, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, H_1), 3.52 (s, 1H, OH), 2.12 (t, 2H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_3), 1.74 (dt, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_2), 1.48 (dt, 6H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H_7), 1.49-1.28 (sext, 6H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H_8), 0.99 (t, 6H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H_6), 0.89 (t, 9H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H_9)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 102.4 (C_4), 74.5 (C_5), 60.7 (C_1), 28.9 (C_8 , $^3J_{(\text{Sn}-\text{C})} = 23.3 \text{ Hz}$), 27.0 (C_7 , $^2J_{(\text{Sn}-\text{C})} = 57.5 \text{ Hz}$), 24.6 (C_3), 16.0 (C_2), 13.7 (C_9), 11.0 (C_6 , $^1J_{(\text{Sn}-\text{C})} = 372.1 \text{ Hz}$)

IR : ν (cm^{-1}) 3587, 3350, 2968, 2914, 2833, 2170, 1610, 999

Spectre de masse (IS) : $m/z = 375$ ($\text{M}^{\text{Sn}120+1}$)

5-Phényl-3-(4-tributylstannanylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 64**Mode Opérateur :**

Le composé **64** est préparé à partir de la triazine **5** (300 mg, 1,27mmol) et de la 4-tributylstannanylbut-3-yn-1-ol **62** (550 mg, 1,53 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10** en quatre heures de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) pour donner 510 mg de la 5-phényl-3-(4-tributylstannanylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **64**, soit un rendement de 78 %.

Rendement : 78 %

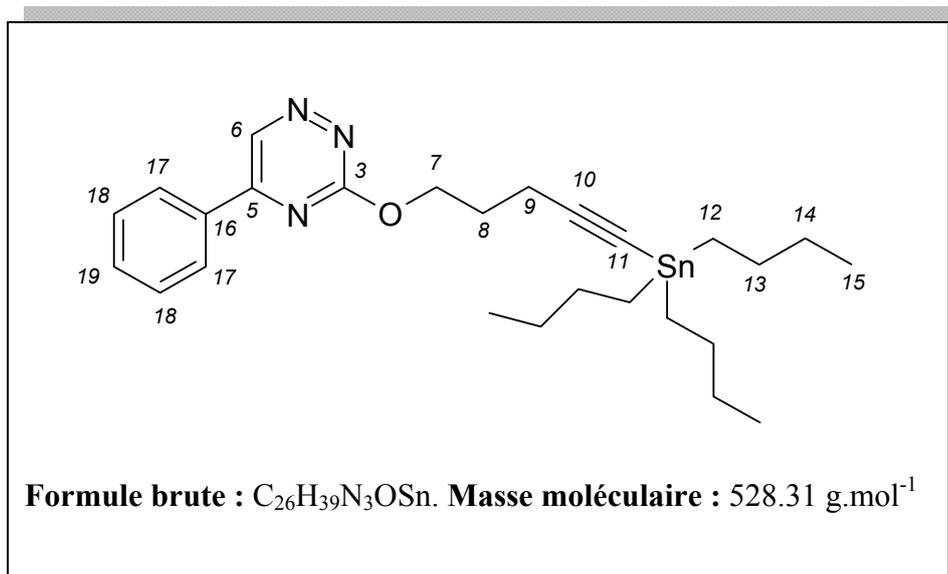
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.19 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₆), 7.63-7.51 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 4.72 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₇), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₈), 1.61-1.49 (dt, 6H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, H₁₂), 1.40-1.26 (sext, 6H, *J* = 7.2 Hz, H₁₃), 0.97 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, H₁₁), 0.89 (t, 9H, *J* = 7.2 Hz, H₁₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 157.9 (C₅), 141.6 (C₆), 133.1 (C₁₅), 132.8 (C₁₈), 129.4 (C₁₇), 127.8 (C₁₆), 105.9 (C₉), 84.6 (C₁₀), 66.9 (C₇), 28.9 (C₁₃, ³*J*_(Sn-C) = 23.2 Hz), 27.0 (C₁₂, ²*J*_(Sn-C) = 59.4 Hz), 20.9 (C₈), 13.7 (C₁₄), 11.0 (C₁₁, ¹*J*_(Sn-C) = 375.0 Hz)

IR : ν (cm⁻¹) 3421, 3014, 2341, 1508, 1270, 1181

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 516 (M^{Sn120}+1)

5-Phényl-3-(5-tributylstannanylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine 65**Mode Opérateur :**

Le composé **65** est préparé à partir de la triazine **5** (2 g, 8,51 mmol) et de la 4-tributylstannanylpent-4-yn-1-ol **63** (3,8 g, 10,20 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **10** en quatre heures de réaction. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) pour donner 3,05 g de la 5-phényl-3-(5-tributylstannanylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **65**, soit un rendement de 68 %.

Rendement : 68 %

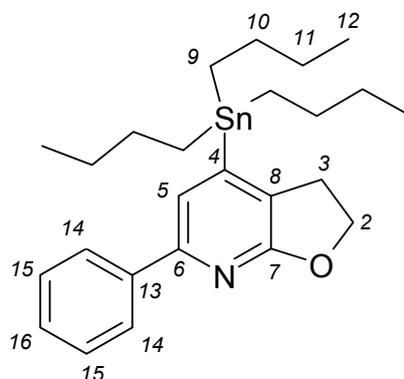
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.42 (s, 1H, H₆), 8.15 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₁₇), 7.61-7.51 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 4.70 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₇), 2.84 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H₉), 2.16-2.11 (m, 2H, H₈), 1.64-1.48 (dt, 6H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, H₁₃), 1.40-1.26 (sext, 6H, *J* = 7.2 Hz, H₁₄), 0.96 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, H₁₂), 0.87 (t, 9H, *J* = 7.2 Hz, H₁₅)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 158.0 (C₅), 141.6 (C₆), 133.2 (C₁₆), 132.8 (C₁₉), 129.4 (C₁₈), 127.9 (C₁₇), 106.1 (C₁₀), 85.0 (C₁₁), 85.0 (C₇), 28.7 (C₁₃), 27.7 (C₈, ⁴*J*_(Sn-C) = 24.0 Hz), 27.5 (C₁₄, ³*J*_(Sn-C) = 58.2 Hz), 20.9 (C₉), 13.5 (C₁₅), 11.1 (C₁₂, ¹*J*_(Sn-C) = 371.1 Hz)

IR : ν (cm⁻¹) 3425, 3004, 2343, 1504, 1277, 1108

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 530 (M^{Sn120}+1)

6-Phényl-4-tributylstannanyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 66

Formule brute : C₂₅H₃₇NOSn. **Masse moléculaire :** 486.27 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(4-tributylstannanylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **64** (1,5 mg, 2,91 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (5 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant une heure. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Une huile incolore est obtenue avec un rendement de 50 %.

Rendement : 50 %

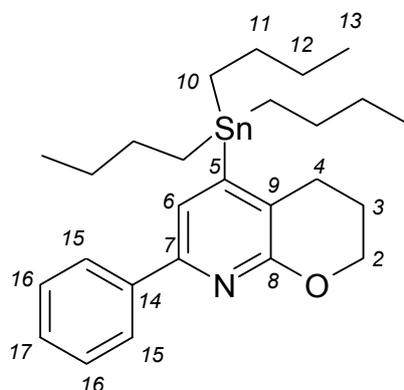
Aspect : Huile incolore

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.98 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, H₁₄), 7.95-7.34 (m, 3H, H₁₅, H₁₆), 7.31 (s, 1H, H₅), 4.62 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3.21 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₃), 1.59-1.49 (m, 6H, H₁₀), 1.42-1.27 (sext, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₁₁), 1.14 (t, 6H, *J* = 7.8 Hz, H₉), 0.90 (t, 9H, *J* = 6.9 Hz, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.7 (C₇), 153.3 (C₄), 150.8 (C₆), 139.5 (C₁₃), 128.5 (C₁₅), 128.4 (C₁₆), 126.9 (C₁₄), 125.6 (C₈, ²*J*_(Sn-C) = 25.4 Hz), 120.8 (C₅, ²*J*_(Sn-C) = 26.0 Hz), 68.5 (C₂), 30.2 (C₃), 29.1 (C₁₁, ³*J*_(Sn-C) = 20.6 Hz), 27.4 (C₁₀, ²*J*_(Sn-C) = 58.1 Hz), 13.7 (C₁₂), 9.7 (C₉, ¹*J*_(Sn-C) = 336.0 Hz)

IR : ν (cm⁻¹) 2935, 2889, 1577, 1490, 1243, 1192

Spectre de masse (IS) : m/z = 488 (M^{Sn120}+1)

7-Phényl-5-tributylstannanyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 67

Formule brute : C₂₆H₃₉NOSn. **Masse moléculaire :** 500.30 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 5-phényl-3-(5-tributylstannanylpent-4-ynyloxy)-1,2,4-triazine **65** (210 mg, 0,40 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (5 mL) et chauffée au micro-ondes à 200 °C pendant six heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Une huile jaune est obtenue avec un rendement de 40 %.

Rendement : 40 %

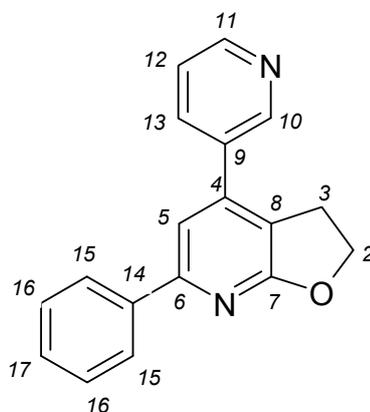
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.01 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, H₁₅), 7.97-7.33 (m, 4H, H₆, H₁₆, H₁₇), 4.36 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.75 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₄), 2.08 (dt, 2H, *J* = 5.0 Hz, *J*' = 6.3 Hz, H₃), 1.59-1.49 (m, 6H, H₁₁), 1.42-1.27 (sext, 6H, *J* = 7.2 Hz, H₁₂), 1.14 (t, 6H, *J* = 7.8 Hz, H₁₀), 0.90 (t, 9H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 160.1 (C₈), 157.2 (C₅), 152.6 (C₇), 139.2 (C₁₄), 128.5 (C₁₆), 126.9 (C₁₅), 122.1 (C₉), 121.5 (C₁₇), 66.9 (C₆), 29.18 (C₂), 29.1 (C₁₂, ³*J*_(Sn-C) = 20 Hz), 28.1 (C₃), 27.3 (C₁₁, ²*J*_(Sn-C) = 58.4 Hz), 22.7 (C₄), 13.7 (C₁₃), 10.2 (C₁₀, ¹*J*_(Sn¹¹⁹-C) = 341.1 Hz, ¹*J*_(Sn¹¹⁷-C) = 326.3 Hz)

IR : ν (cm⁻¹) 2990, 2247, 1729, 1449, 1371, 1247, 1045, 908, 844

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 502 (M^{Sn120}+1)

6-Phényl-4-pyrid-3-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 68

Formule brute : C₁₈H₁₄N₂O. **Masse moléculaire :** 274.33 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **68** est préparé à partir de la 6-phényl-4-tributylstannanyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **66** (150 mg, 0,31 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **54**, en 4 heures de réaction. La 6-phényl-4-pyrid-3-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **68** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 20/80 puis 40/60) sous la forme d'un solide jaune clair avec un rendement de 71 %.

Rendement : 71 %

Aspect : Solide jaune clair

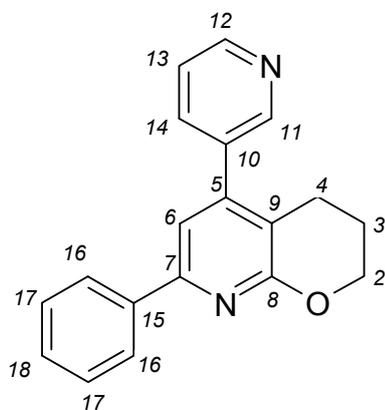
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.83 (s, 1H, H₁₀), 8.68 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H₁₁), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H₁₅), 8.03 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J'* = 6.0 Hz, H₁₂), 7.47-7.40 (m, 4H, H₁₃, H₁₆, H₁₇), 7.38 (s, 1H, H₅), 4.69 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3.38 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.5 (C₇), 156.2 (C₆), 149.8 (C₁₀), 148.7 (C₁₁), 144.1 (C₄), 138.6 (C₁₄), 135.1 (C₁₃), 134.0 (C₉), 129.0 (C₁₇), 128.7 (C₁₆), 126.8 (C₁₅), 123.7 (C₁₂), 115.8 (C₈), 112.9 (C₅), 69.1 (C₂), 28.1 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3168, 2368, 2253, 1598, 1498, 1011, 744

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 275 (M+1)

Point de fusion : 137-139 °C

7-Phényl-5-pyrid-3-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 69

Formule brute : C₁₉H₁₆N₂O. **Masse moléculaire :** 288.35 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **69** est préparé à partir de la 7-phényl-5-tributylstannanyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **67** (150 mg, 0,30 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **54**, en 4 heures de réaction. La 7-phényl-5-pyrid-3-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **69** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 20/80 puis 40/60) sous la forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 68 %.

Rendement : 68 %

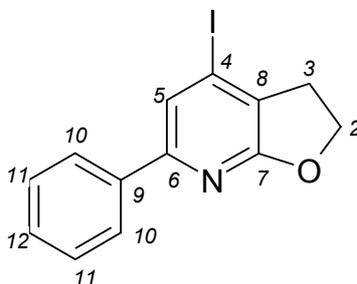
Aspect : Huile jaune clair

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.64 (s, 1H, H₁₁), 8.63 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H₁₂), 8.00 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₁₆), 7.68 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 5.7 Hz, H₁₃), 7.43-7.23 (m, 4H, H₁₄, H₁₇, H₁₈), 7.23 (s, 1H, H₆), 4.40 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.67 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₄), 2.00-1.94 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.3 (C₈), 154.3 (C₇), 149.5 (C₁₁), 149.3 (C₁₂), 148.8 (C₅), 138.3 (C₁₅), 136.0 (C₁₄), 134.7 (C₁₀), 129.1 (C₁₈), 128.7 (C₁₇), 126.8 (C₁₆), 123.4 (C₁₃), 114.9 (C₉), 113.6 (C₆), 67.3 (C₂), 23.8 (C₃), 22.0 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3160, 2970, 2253, 1574, 1444, 1002, 906, 740

Spectre de masse (IS) : m/z = 289 (M+1)

4-Iodo-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 70

Formule brute : C₁₃H₁₀INO. **Masse moléculaire :** 323.14 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Dans un bicol de 50 mL surmonté d'un réfrigérant et sous argon, la 6-phényl-4-tributylstannanyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine **66** (200 mg, 0,41 mmol) est mise en suspension dans 5 mL de dichlorométhane distillé. Une solution d'iode (114 mg, 0,45 mmol) dans 5 mL de dichlorométhane est alors additionnée goutte à goutte. Après 45 min d'agitation à température ambiante, un mélange d'une solution saturée de fluorure de potassium (5 mL) et d'acétone (5 mL) est rajouté. Le mélange est agité vigoureusement et le fluorure de tributylétain est éliminé par filtration sur célite en rinçant à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée une fois avec une solution saturée de thiosulfate de sodium et deux fois avec de l'eau. Ensuite elle est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) le composé iodé **70** est isolé sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 98 %.

Rendement : 98 %

Aspect : Solide jaune

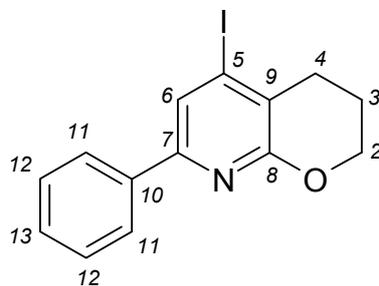
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.93 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₁₀), 7.60 (s, 1H, H₅), 7.45-7.34 (m, 3H, H₁₁, H₁₂), 4.67 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 3.21 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.7 (C₇), 155.9 (C₆), 137.6 (C₉), 129.3 (C₁₂), 128.7 (C₁₁), 126.9 (C₁₀), 124.7 (C₈), 122.3 (C₅), 104.4 (C₄), 67.8 (C₂), 32.4 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2990, 2247, 1591, 1559, 1412, 1339, 1233

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 324 (M+1)

Point de fusion : 113-115 °C

5-Iodo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridine 71

Formule brute : C₁₄H₁₂INO. **Masse moléculaire :** 337.16 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **71** est préparé à partir de la 7-phényl-5-tributylstannanyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridine **67** (95 mg, 0,19 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **70** en une heure de réaction. La 5-iodo-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*b*]pyridine **71** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement quantitatif.

Rendement : 100 %

Aspect : Solide blanc

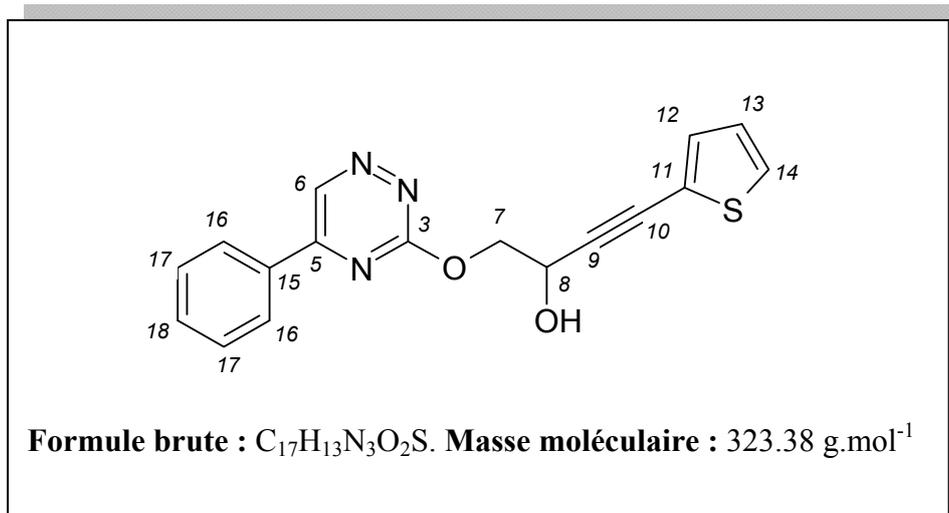
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.97 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₁₁), 7.94 (s, 1H, H₆), 7.83-7.37 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₂), 2.81 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₄), 2.11-2.02 (dt, 2H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 6.6 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 160.6 (C₈), 154.5 (C₇), 137.3 (C₅), 129.3 (C₆), 128.7 (C₁₂), 126.8 (C₁₁), 124.5 (C₁₃), 119.7 (C₁₀), 115.1 (C₉), 67.5 (C₂), 30.7 (C₃), 22.8 (C₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3017, 2888, 1576, 1539, 1496, 1274

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 338 (M+1)

Point de fusion : 104-106 °C

1-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-thién-2-ylbut-3-yn-2-ol 72**Mode Opératoire :**

Le composé **72** est préparé à partir de la 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **9** (120 mg, 0,49 mmol) et du 2-iodothiophène (67 µL, 0,49 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. La 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-thién-2-ylbut-3-yn-2-ol **72** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) avec un rendement de 53 %.

Rendement : 53 %

Aspect : Solide jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.44 (s, 1H, H₆), 8.18-8.14 (m, 2H, H₁₆), 7.63-7.50 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.27-7.21 (m, 2H, H₁₄, H₁₂), 6.94 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₃), 5.18 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₈), 4.85 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 3.58 (s, 1H, OH)

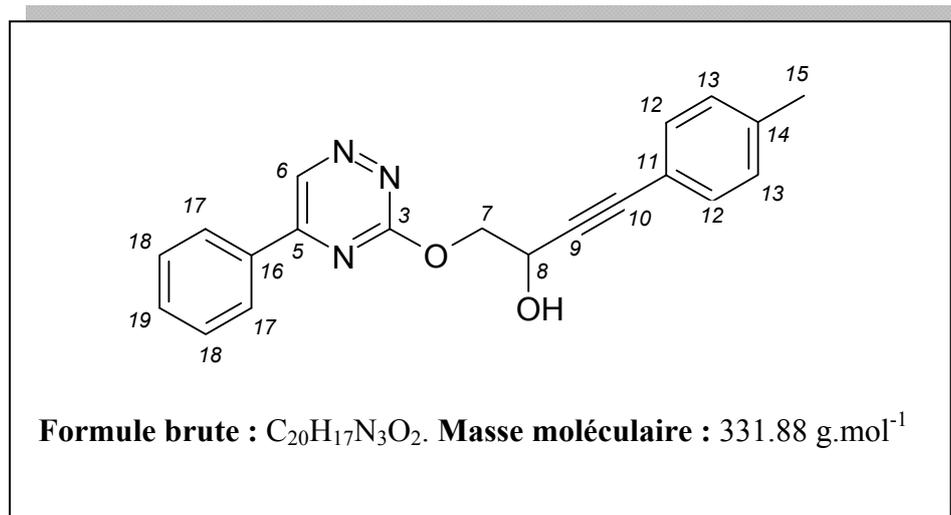
RMN ¹³C (CDCl₃) : 165.3 (C₃), 158.3 (C₅), 141.9 (C₆), 133.0 (C₁₈), 132.9 (C₁₃), 129.5 (C₁₇), 128.0 (C₁₆), 127.7 (C₁₂), 127.1 (C₁₅), 127.0 (C₁₄), 122.0 (C₁₁), 89.8 (C₉), 79.8 (C₁₀), 71.4 (C₇), 61.8 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3417, 3017, 1681, 1518, 1215, 1121, 1089, 763, 668

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 324 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 324.08067 ([M + H]⁺)
Masse mesurée : 324.0808 ([M + H]⁺)

Point de fusion : 122-124 °C

1-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-*p*-tolylbut-3-yn-2-ol 73**Mode Opérateur :**

Le composé **73** est préparé à partir du 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **9** (200 mg, 0,83 mmol) et du 4-iodotoluène (45 mg, 0,83 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. Le 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-*p*-tolylbut-3-yn-2-ol **73** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 49 %.

Rendement : 49 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.44 (s, 1H, H₆), 8.17 (m, 2H, H₁₇), 7.61-7.51 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₁₂), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₁₃), 5.15 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₈), 4.85 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₇), 2.34 (s, 3H, H₁₅)

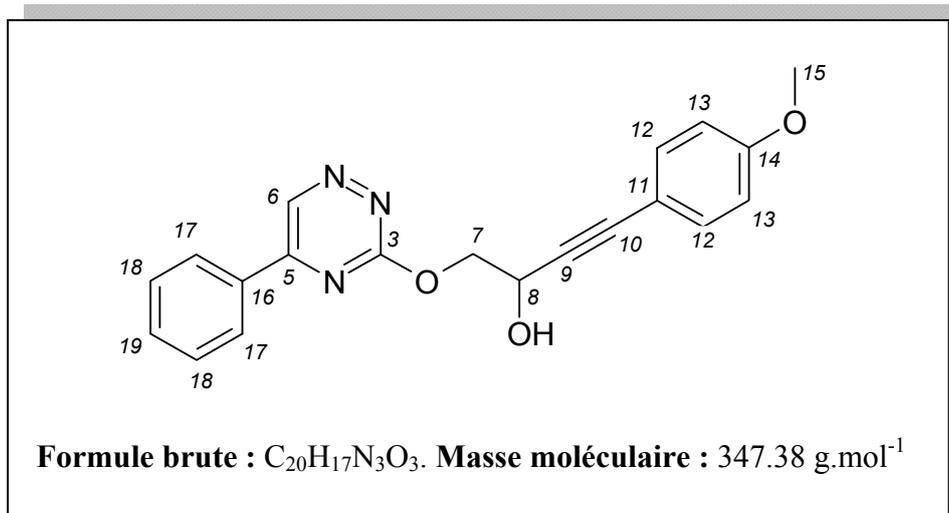
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 158.2 (C₅), 141.9 (C₆), 138.9 (C₁₄), 133.0 (C₁₉), 132.9 (C₁₆), 131.8 (C₁₂), 129.4 (C₁₈), 129.1 (C₁₃), 128.0 (C₁₇), 119.0 (C₁₁), 86.6 (C₉), 85.2 (C₁₀), 71.7 (C₇), 61.7 (C₈), 21.5 (C₁₅)

IR : ν (cm⁻¹) 3460, 1670, 1524, 1411, 1278, 1127, 784, 684

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 332 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 332.1399 ([M + H]⁺)
Masse mesurée : 332.1399 ([M + H]⁺)

Point de fusion : 132-134 °C

4-(4-Méthoxyphényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol 74**Mode Opérateur :**

Le composé **74** est préparé à partir du 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **9** (120 mg, 0,5 mmol) et du 4-iodoanisole (120 mg, 0,5 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. Le 4-(4-méthoxyphényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **74** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 55 %.

Rendement : 55 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.17 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₇), 7.63-7.50 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.37 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₂), 6.81 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₃), 5.15 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₈), 4.85 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₇), 3.79 (s, 3H, H₁₅)

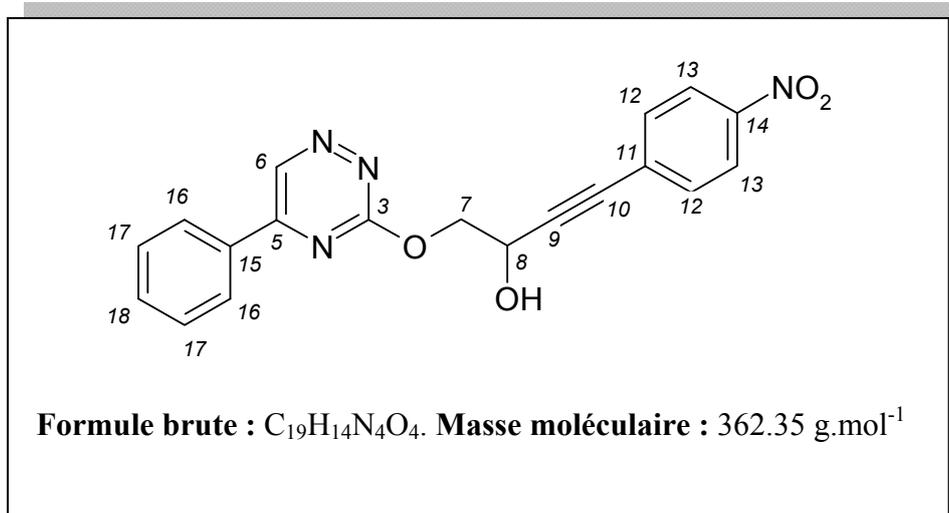
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 159.9 (C₁₄), 158.2 (C₅), 141.9 (C₆), 133.4 (C₁₂), 133.0 (C₁₉), 132.9 (C₁₆), 129.4 (C₁₈), 128.0 (C₁₇), 114.2 (C₁₁), 114.0 (C₁₃), 86.5 (C₉), 84.5 (C₁₀), 71.7 (C₇), 61.7 (C₈), 55.3 (C₁₅)

IR : ν (cm⁻¹) 3244, 3004, 1671, 1509, 1471, 1217, 1014, 671

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 348 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 347.1269
Masse mesurée : 347.1272

Point de fusion : 120-122 °C

4-(4-Nitrophényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol 75**Mode Opérateur :**

Le composé **75** est préparé à partir du 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **9** (120 mg, 0,50 mmol) et du 1-bromo-4-iodotoluène (120 mg, 0,50 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. Le 4-(4-nitrophényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **75** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 42 %.

Rendement : 42 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.47 (s, 1H, H₆), 8.17 (m, 4H, H₁₃, H₁₆), 7.63-7.54 (m, 5H, H₁₂, H₁₇, H₁₈), 5.18 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₈), 4.88 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 3.28 (s, 1H, OH)

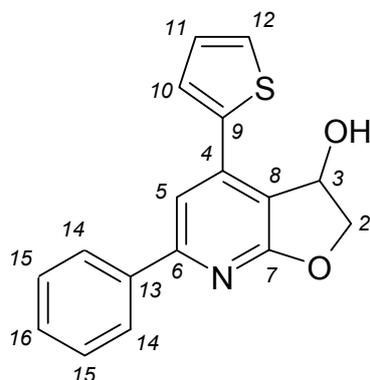
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 158.5 (C₅), 147.5 (C₁₄), 142.2 (C₆), 133.2 (C₁₈), 132.8 (C₁₂), 132.7 (C₁₁), 129.6 (C₁₇), 129.0 (C₁₅), 128.0 (C₁₆), 123.7 (C₁₃), 91.1 (C₉), 84.6 (C₁₀), 71.3 (C₇), 61.8 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3330, 2270, 1822, 1579, 1518, 1365, 1318, 1087

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 363 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 362.1015
Masse mesurée : 362.0998

Point de fusion : 152-154 °C

6-Phényl-4-thién-2-yl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-3-ol 76

Formule brute : C₁₇H₁₃NO₂S. **Masse moléculaire :** 295.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-thién-2-yl-but-3-yn-2-ol **72** (100 mg, 0,32 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 180 °C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Une mousse bordeau est obtenue avec un rendement de 40 %.

Rendement : 40 %

Aspect : Mousse bordeau

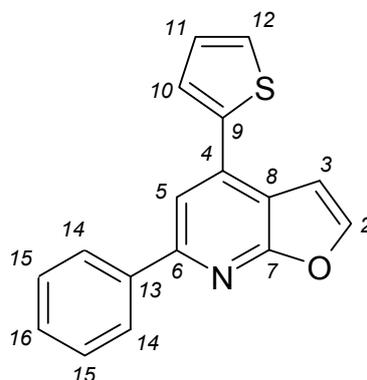
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.82 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₁₄), 7.71 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 3.7 Hz, H₁₂), 7.34 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₀), 7.44-7.32 (m, 4H, H₅, H₁₅, H₁₆), 7.07 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₁), 5.44 (dd, 1H, *J* = 2.2 Hz, *J'* = 5.6 Hz, H₃), 4.62 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 169.1 (C₇), 158.2 (C₆), 142.1 (C₄), 139.0 (C₉), 138.1 (C₁₃), 129.4 (C₁₆), 129.2 (C₁₁), 128.7 (C₁₂), 128.6 (C₁₅), 128.0 (C₁₀), 127.1 (C₁₄), 114.4 (C₈), 112.2 (C₅), 77.9 (C₂), 70.1 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3416, 3033, 1585, 1457, 1317, 1221, 1017, 747

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 296 (M+1)

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 69.13, H : 4.44, N : 4.74, S : 10.86
Mesurée : C : 69.18, H : 4.46, N : 4.69, S : 10.36

6-Phényl-4-thiën-2-ylfuro[2,3-*b*]pyridine 76'

Formule brute : C₁₇H₁₁NOS. **Masse moléculaire :** 277.35 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 6-phényl-4-thiën-2-yl-furo[2,3-*b*]pyridine **76'** est obtenue selon le mode opératoire suivi pour obtenir le composé **76**, avec un rendement de 6 %.

Rendement : 6 %

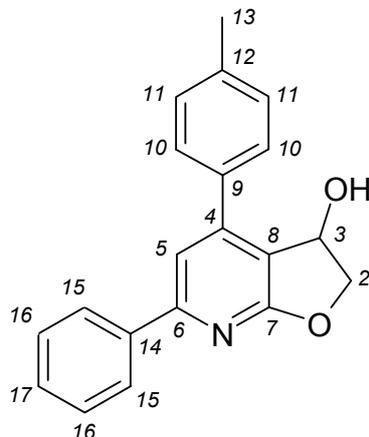
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.00 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₁₄), 7.77 (s, 1H, H₅), 7.66 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₂), 7.53 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J*' = 3.7 Hz, H₁₂), 7.41-7.30 (m, 4H, H₁₁, H₁₅, H₁₆), 7.10 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J*' = 5.0 Hz, H₁₀), 7.05 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 163.3 (C₆), 153.3 (C₄), 145.2 (C₂), 140.4 (C₉), 139.0 (C₁₃), 137.0 (C₇), 129.1 (C₁₁), 128.9 (C₁₅), 128.4 (C₁₂), 127.6 (C₁₀), 127.3 (C₁₄), 127.0 (C₁₆), 114.6 (C₈), 114.0 (C₅), 106.0 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3019, 2397, 2253, 1612, 1467, 1217, 1041, 909, 759, 645

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 278 (M+1)

6-Phényl-4-*p*-tolyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-3-ol 77

Formule brute : C₂₀H₁₇NO₂. **Masse moléculaire :** 303.36 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-4-*p*-tolylbut-3-yn-2-ol **73** (100 mg, 0,30 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 180 °C pendant une heure. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40 /60). Un solide beige est obtenu avec un rendement de 57 %.

Rendement : 57 %

Aspect : Solide beige

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.96-7.92 (m, 2H, H₁₅), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₁₀), 7.43-7.34 (m, 4H, H₅, H₁₆, H₁₇), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₁₁), 5.41 (dd, 1H, *J* = 3.1 Hz, *J'* = 4.7 Hz, H₃), 4.58 (t, 2H, *J* = 3.1 Hz, H₂), 2.41 (s, 3H, H₁₃)

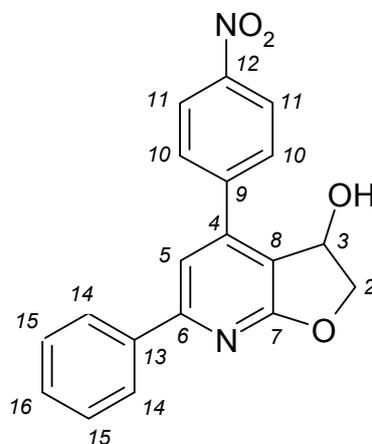
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.9 (C₇), 158.2 (C₄), 149.9 (C₆), 139.3 (C₁₂), 138.6 (C₁₄), 134.3 (C₉), 129.8 (C₁₁), 129.3 (C₁₇), 128.7 (C₁₆), 128.3 (C₁₅), 127.2 (C₁₀), 116.5 (C₈), 114.0 (C₅), 77.7 (C₂), 69.9 (C₃), 21.4 (C₁₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3444, 3034, 1598, 1435, 1278, 1114, 1014, 767, 684

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 304 (M+1)

Point de fusion : 155-157 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 79.19, H : 5.65, N : 4.62
Mesurée : C : 79.52, H : 5.47, N : 4.69

4(4-Nitrophényl)-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-3-ol 78

Formule brute : C₁₉H₁₄N₂O₄. **Masse moléculaire :** 334.33 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 4-(4-nitrophényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **75** (150 mg, 0,41 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 180 °C pendant trois heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Une huile brune est obtenue avec un rendement de 24 %.

Rendement : 24 %

Aspect : Huile brune

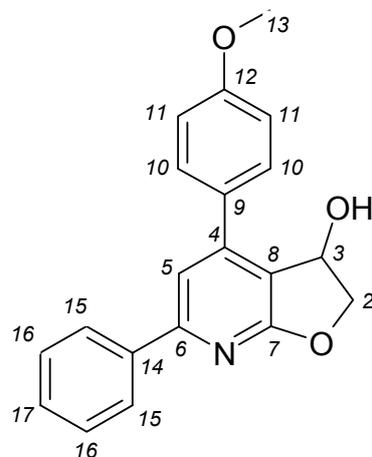
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.33 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₁₁), 7.98-7.88 (m, 4H, H₁₄, H₁₀), 7.44-7.41 (m, 3H, H₁₅, H₁₆), 7.36 (s, 1H, H₅), 5.35 (dd, 1H, *J* = 3.1 Hz, *J'* = 4.7 Hz, H₃), 4.67 (t, 2H, *J* = 3.1 Hz, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.9 (C₇), 156.9 (C₆), 145.5 (C₄), 141.4 (C₁₂), 135.8 (C₉), 135.8 (C₁₃), 127.7 (C₁₆), 127.4 (C₁₅), 126.7 (C₁₀), 125.1 (C₁₄), 122.0 (C₁₁), 114.7 (C₈), 111.7 (C₅), 75.2 (C₂), 67.6 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3444, 3230, 2170, 1820, 1590, 1335, 1267, 1017, 684

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 335 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 334.09536
Masse mesurée : 334.0937

4-(4-Méthoxyphényl)-6-phényl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-3-ol 79

Formule brute : $C_{20}H_{17}NO_3$. **Masse moléculaire :** $319.36 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

Le 4-(4-méthoxyphényl)-1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)but-3-yn-2-ol **74** (100 mg, 0,29 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 180 °C pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Un solide jaune orangé est obtenu avec un rendement de 83 %.

Rendement : 83 %

Aspect : Solide jaune orangé

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 7.92 (d, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, H_{15}), 7.68 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H_{10}), 7.43-7.35 (m, 4H, H_5 , H_{16} , H_{17}), 6.97 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H_{11}), 5.39 (dd, 1H, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $J' = 4.7 \text{ Hz}$, H_3), 4.60 (t, 2H, $J = 3.1 \text{ Hz}$, H_2), 3.86 (s, 3H, H_{13}), 3.08 (s, 1H, OH)

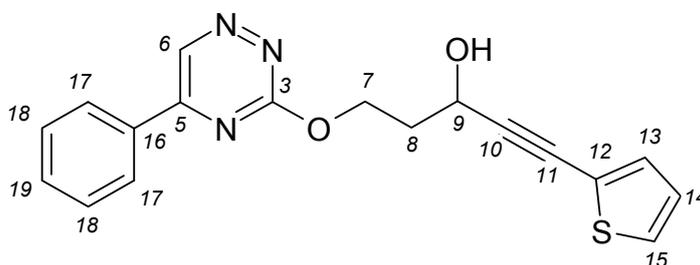
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 169.0 (C_7), 160.5 (C_{12}), 158.1 (C_4), 149.5 (C_6), 138.6 (C_{14}), 129.8 (C_{16}), 129.6 (C_9), 129.5 (C_8), 129.3 (C_{17}), 128.7 (C_{10}), 127.2 (C_{15}), 114.5 (C_{11}), 113.8 (C_5), 77.8 (C_2), 70.0 (C_3), 55.5 (C_{13})

IR : ν (cm^{-1}) 3444, 3014, 1604, 1514, 1441, 1265, 1041, 778, 666

Spectre de masse (IS) : $m/z = 320$ ($\text{M}+1$)

Point de fusion : 170-172 °C

Analyse élémentaire : *Calculée :* C : 73.83, H : 5.47, N : 4.30
Mesurée : C : 73.95, H : 5.19, N : 4.41

5-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-(thièn-2-yl)pent-1-yn-3-ol 80

Formule brute : C₁₈H₁₅N₃O₂S. **Masse moléculaire :** 337.40 g.mol⁻¹

Mode Opératoire :

Le composé **80** est préparé à partir du 5-(5-phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **14** (120 mg, 0,47 mmol) et du 2-iodothiophène (45 µL, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 3 heures de réaction. Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-(thièn-2-yl)pent-1-yn-3-ol **80** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) avec un rendement de 70 %.

Rendement : 70 %

Aspect : Solide marron

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.40 (s, 1H, H₆), 8.16-8.12 (m, 2H, H₁₇), 7.59-7.49 (m, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.22 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₅), 7.17 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 3.7 Hz, H₁₃), 6.92 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₄), 4.99 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, H₉), 4.89 (m, 2H, H₇), 3.13 (s, 1H, OH), 2.42 (q, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₈)

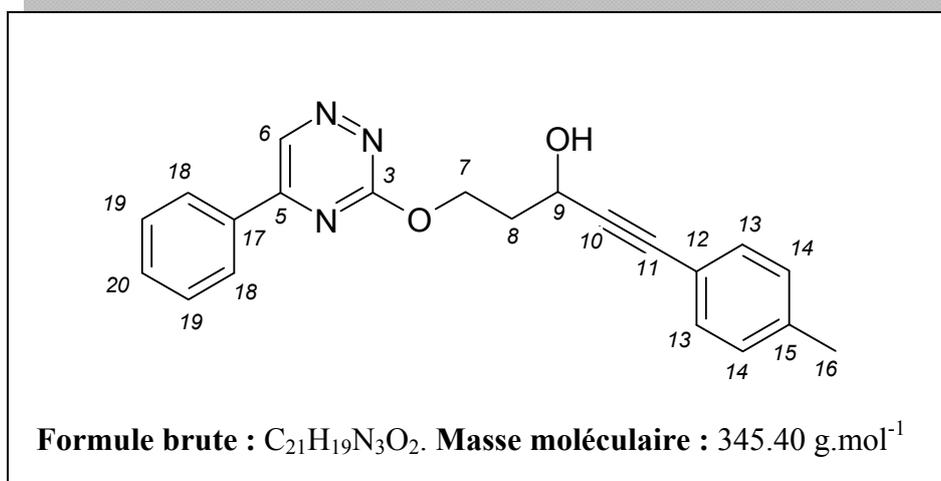
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.1 (C₅), 141.5 (C₆), 133.0 (C₁₆), 132.9 (C₁₃), 132.4 (C₁₄), 129.4 (C₁₈), 127.9 (C₁₇), 127.4 (C₁₉), 127.0 (C₁₅), 122.3 (C₁₂), 93.3 (C₁₀), 78.6 (C₁₁), 65.1 (C₇), 60.0 (C₉), 36.8 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3356, 2968, 2230, 1672, 1541, 1475, 1256, 1074, 692

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 338 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 338.09632 ([M + H]⁺)
Masse mesurée : 338.0972 ([M + H]⁺)

Point de fusion : 94-96 °C

5-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-*p*-tolylpent-1-yn-3-ol 81**Mode Opérateur :**

Le composé **81** est préparé à partir du 5-(5-phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **14** (120 mg, 0,47 mmol) et du 4-iodotoluène (100 mg, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 3 heures de réaction. Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-*p*-tolylpent-1-yn-3-ol **81** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) avec un rendement de 81 %.

Rendement : 81 %

Aspect : Solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.37 (s, 1H, H₆), 8.13-8.09 (m, 2H, H₁₈), 7.57-7.47 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₃), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₄), 4.98 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, H₉), 4.89 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₇), 2.43 (q, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₈), 2.29 (s, 3H, H₁₆)

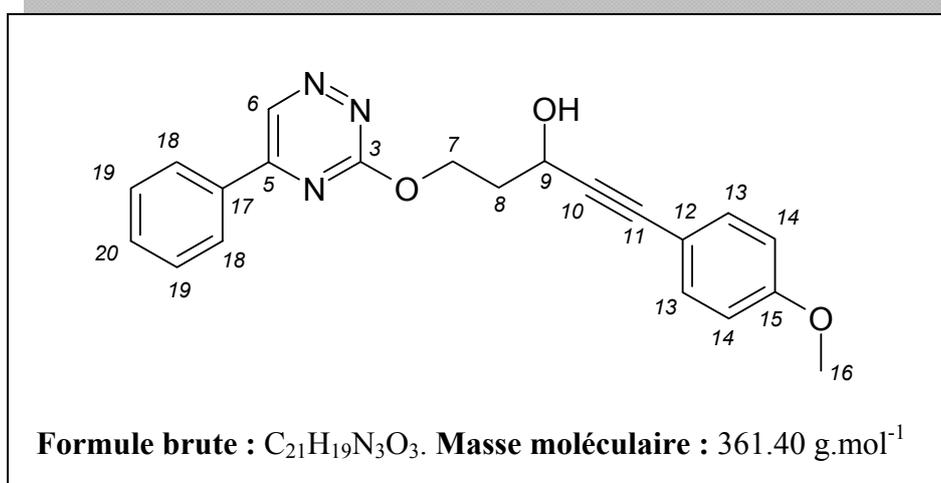
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.0 (C₅), 141.5 (C₆), 138.5 (C₁₅), 132.9 (C₁₇), 132.8 (C₂₀), 131.6 (C₁₃), 129.3 (C₁₉), 129.0 (C₁₄), 127.8 (C₁₈), 119.4 (C₁₂), 88.8 (C₁₀), 85.3 (C₁₁), 65.2 (C₇), 59.8 (C₉), 37.0 (C₈), 21.4 (C₁₆)

IR : ν (cm⁻¹) 3400, 3018, 1644, 1542, 1398, 1214, 1012, 765

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 346 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 345.1477
Masse mesurée : 345.1460

Point de fusion : 74-76 °C

1-(4-Méthoxyphényl)-5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol 82**Mode Opérateur :**

Le composé **82** est préparé à partir du 5-(5-phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **14** (120 mg, 0,47 mmol) et du 4-iodoanisole (110 mg, 0,47 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en une heure de réaction. Le 1-(4-méthoxyphényl)-5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **82** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60) avec un rendement de 60 %.

Rendement : 60 %

Aspect : Huile jaune

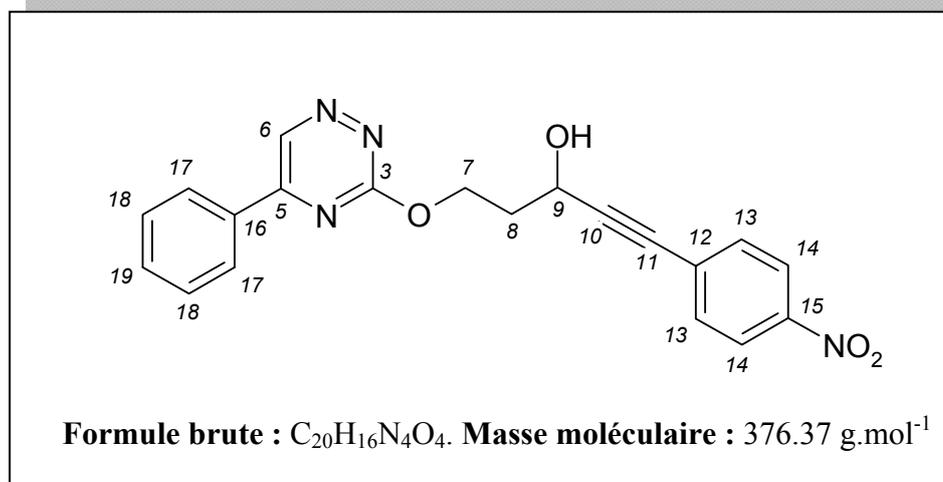
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.13 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 6.5 Hz, H₁₈), 7.61-7.47 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 7.33 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₃), 7.80 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H₁₄), 4.97 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₉), 4.87 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₇), 3.76 (s, 3H, H₁₆), 3.20 (s, 1H, OH), 2.42 (q, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 159.7 (C₁₅), 158.0 (C₅), 141.4 (C₆), 133.2 (C₁₃), 133.0 (C₁₇), 132.8 (C₂₀), 129.3 (C₁₉), 127.8 (C₁₈), 114.5 (C₁₂), 113.9 (C₁₄), 88.1 (C₁₀), 85.2 (C₁₁), 65.2 (C₇), 59.9 (C₉), 55.2 (C₁₆), 37.0 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3387, 2947, 2220, 1738, 1609, 1412, 1241, 1097, 774, 633

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 362 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 384.13241 ([M + Na]⁺)
Masse mesurée : 384.1322 ([M + Na]⁺)

1-(4-Nitrophényl)-5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol 83**Mode Opérateur :**

Le composé **83** est préparé à partir du 5-(5-phényl-1,2,4-triazine-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **14** (200 mg, 0,78 mmol) et du 1-bromo-4-iodotoluène (160 mg, 0,78 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en 4 heures de réaction. Le 1-(4-Nitrophényl)-5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **83** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) avec un rendement de 47 %.

Rendement : 47 %

Aspect : Solide blanchâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.16-8.10 (m, 4H, H₁₄, H₁₇), 7.61-7.52 (m, 5H, H₁₃, H₁₈, H₁₉), 5.04-4.86 (m, 3H, H₇, H₉), 2.86 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, OH), 2.49-2.41 (m, 2H, H₈)

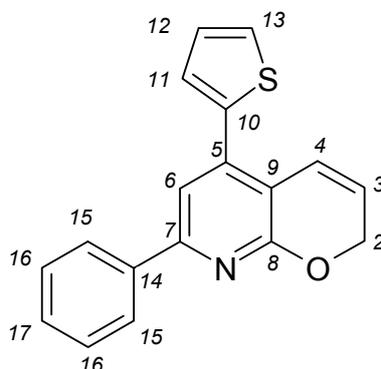
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.3 (C₅), 147.3 (C₁₅), 141.8 (C₆), 133.1 (C₁₆), 132.9 (C₁₂), 132.6 (C₁₃), 129.5 (C₁₈), 129.3 (C₁₉), 127.9 (C₁₇), 123.6 (C₁₄), 94.6 (C₁₀), 83.5 (C₁₁), 64.9 (C₇), 60.0 (C₉), 36.8 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3440, 3230, 2235, 1810, 1530, 1120, 1055, 692

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 377 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 376.1171
Masse mesurée : 376.1166

Point de fusion : 144-146 °C

7-Phényl-5-thién-2-yl-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 84

Formule brute : C₁₈H₁₃NOS. **Masse moléculaire :** 291.37 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-(thién-2-yl)pent-1-yn-3-ol **80** (70 mg, 0,21 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 220 °C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Une huile jaune marron est obtenue avec un rendement de 66 %.

Rendement : 66 %

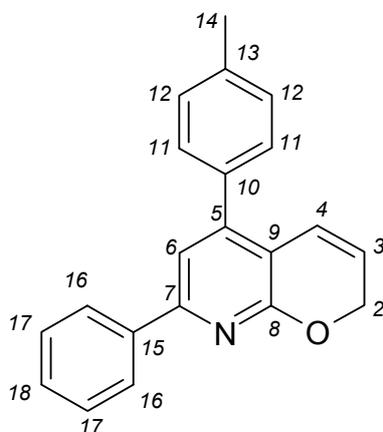
Aspect : huile jaune marron

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.04 (m, 2H, H₁₅), 7.51-7.40 (m, 5H, H₆, H₁₂, H₁₆, H₁₇), 7.24 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 4.0 Hz, H₁₃), 7.17 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₁), 6.80 (dt, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 3.4 Hz, H₄), 5.90 (dt, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J'* = 7.2 Hz, H₃), 5.15 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 7.2 Hz, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.6 (C₈), 154.8 (C₇), 140.6 (C₅), 139.1 (C₁₀), 138.3 (C₁₄), 129.2 (C₁₂), 128.7 (C₁₇), 128.5 (C₁₆), 127.9 (C₁₁), 127.4 (C₁₃), 126.8 (C₁₅), 122.8 (C₃), 122.2 (C₉), 115.6 (C₆), 112.8 (C₉), 66.6 (C₂)

IR : ν (cm⁻¹) 1684, 1591, 1441, 1371, 1254, 1111, 1012, 774, 696

Spectre de masse (IS) : m/z = 292 (M+1)

7-phényl-5-*p*-tolyl-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridine 85

Formule brute : C₂₁H₁₇NO. **Masse moléculaire :** 299.38 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-*p*-tolylpent-1-yn-3-ol **81** (140 mg, 0,40 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (4 mL) et chauffée au micro-ondes à 220 °C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Une huile marron est obtenue avec un rendement de 51 %.

Rendement : 51 %

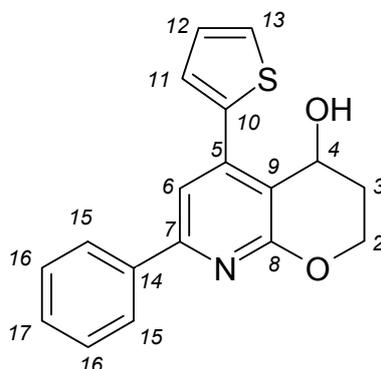
Aspect : Huile marron

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.95 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 8.1 Hz, H₁₆), 7.39-7.32 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.31-7.18 (m, 5H, H₆, H₁₁, H₁₂), 6.45-6.40 (dt, 1H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 9.6 Hz, H₄), 5.74-5.67 (dt, 1H, *J* = 3.4 Hz, *J'* = 9.6 Hz, H₃), 5.03 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 3.4 Hz, H₂), 2.36 (s, 3H, H₁₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.3 (C₈), 154.5 (C₇), 148.4 (C₅), 138.5 (C₁₅), 138.5 (C₁₃), 134.8 (C₁₀), 129.4 (C₁₇), 129.1 (C₁₆), 129.1 (C₁₈), 128.7 (C₁₂), 126.3 (C₁₁), 126.0 (C₃), 122.2 (C₄), 115.7 (C₆), 112.9 (C₉), 66.8 (C₂), 21.4 (C₁₄)

IR : ν (cm⁻¹) 1577, 1431, 1100, 908, 733

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 300 (M+1)

7-Phényl-5-thién-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol 86

Formule brute : C₁₈H₁₅NO₂S. **Masse moléculaire :** 309.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-(thién-2-yl)pent-1-yn-3-ol **80** (100 mg, 0,29 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 200 °C pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60). Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 33 %.

Rendement : 33 %

Aspect : Solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.04 (m, 2H, H₁₅), 7.60 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 3.7 Hz, H₁₃), 7.58-7.41 (m, 5H, H₆, H₁₂, H₁₆, H₁₇), 7.15 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.3 Hz, H₁₁), 4.97 (m, 1H, H₄), 4.68-4.49 (m, 2H, H₂), 2.31 (s, 1H, OH), 2.10-2.03 (m, 2H, H₃)

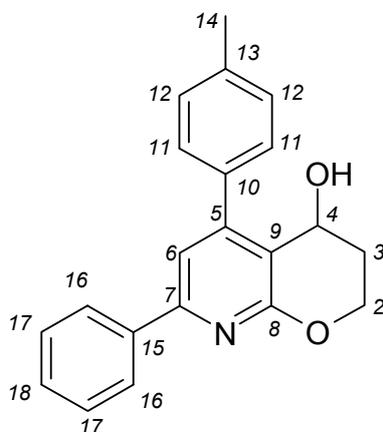
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.1 (C₈), 156.4 (C₇), 146.2 (C₅), 138.7 (C₁₀), 138.1 (C₁₄), 129.5 (C₁₂), 128.9 (C₁₇), 128.7 (C₁₆), 128.1 (C₁₁), 127.5 (C₁₃), 127.1 (C₁₅), 115.7 (C₆), 114.0 (C₉), 62.0 (C₂), 60.7 (C₄), 30.2 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3390, 3034, 1684, 1471, 1241, 1012, 774, 696

Spectre de masse (IS) : m/z = 310 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 309.08235
Masse mesurée : 309.0808

Point de fusion : 187-189 °C

7-Phényl-5-*p*-tolyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*]pyridin-4-ol 87

Formule brute : C₂₁H₁₉NO₂. **Masse moléculaire :** 317.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)-1-*p*-tolylpent-1-yn-3-ol **81** (78 mg, 0,22 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 200 °C pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60) pour donner un solide blanchâtre avec un rendement de 39 %.

Rendement : 39 %

Aspect : Solide blanchâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.02 (dd, 2H, *J* = 1.6 Hz, *J*' = 7.5 Hz, H₁₆), 7.43-7.38 (m, 5H, H₁₁, H₁₇, H₁₈), 7.27 (m, 3H, H₆, H₁₂), 4.83 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₄), 4.64-4.45 (m, 2H, H₂), 2.43 (s, 3H, H₁₄), 2.06-1.99 (m, 2H, H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 160.8 (C₈), 155.9 (C₅), 154.1 (C₇), 138.5 (C₁₃), 138.4 (C₁₅), 135.3 (C₁₀), 129.4 (C₁₂), 129.3 (C₁₈), 128.7 (C₁₇), 128.5 (C₁₁), 127.1 (C₁₆), 115.8 (C₆), 115.0 (C₉), 62.1 (C₂), 60.5 (C₄), 30.1 (C₃), 21.3 (C₁₄)

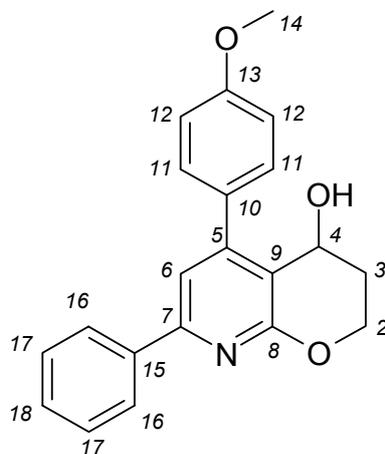
IR : ν (cm⁻¹) 3438, 2939, 1592, 1515, 1397, 1211, 1014, 765, 696

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 318 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 317.1415
Masse mesurée : 317.1423

Point de fusion : 175-177 °C

5-(4-Méthoxyphényl)-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-4-ol
88



Formule brute : C₂₁H₁₉NO₃. **Masse moléculaire :** 333.39 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 1-(4-méthoxyphényl)-5-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-1-yn-3-ol **82** (80 mg, 0,22 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffé au micro-ondes à 200 °C pendant une heure. Le mélange réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Une huile jaune est obtenue avec un rendement de 64 %.

Rendement : 64 %

Aspect : Huile jaune

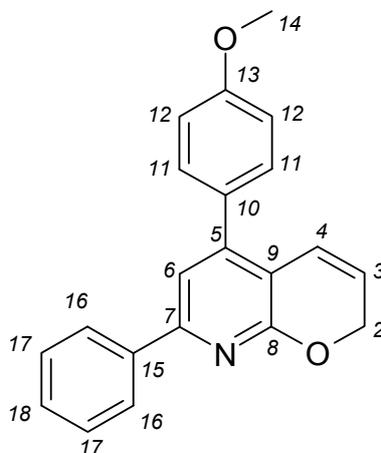
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.02 (dd, 2H, *J* = 1.9 Hz, *J'* = 8.1 Hz, H₁₆), 7.49-7.40 (m, 5H, H₁₁, H₁₇, H₁₈), 7.30 (s, 1H, H₆), 6.99 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₁₂), 4.85 (t, 1H, *J* = 3.1 Hz, H₄), 4.65-3.87 (m, 2H, H₂), 3.87 (s, 3H, H₁₄), 2.04-2.01 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 160.8 (C₁₃), 159.9 (C₈), 156.0 (C₅), 153.8 (C₇), 138.4 (C₁₅), 130.5 (C₁₀), 130.0 (C₁₇), 129.4 (C₁₈), 128.7 (C₁₁), 127.1 (C₁₆), 115.9 (C₆), 115.0 (C₉), 114.1 (C₁₂), 62.1 (C₂), 60.6 (C₄), 55.5 (C₁₄), 30.2 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3368, 3014, 1604, 1519, 1414, 1256, 1013, 671

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 334 (M+1)

HRMS : *Masse calculée :* 333.1364
Masse mesurée : 333.1351

5-(4-Méthoxyphényl)-7-phényl-2H-pyrano[2,3-b]pyridine 89

Formule brute : $C_{21}H_{17}NO_2$. **Masse moléculaire :** $315.38 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode Opérateur :

La 5-(4-Méthoxyphényl)-7-phényl-2H-pyrano[2,3-b]pyridine **89** est obtenue selon le mode opératoire suivi pour accéder au composé **88** avec un rendement de 14 %.

Rendement : 14 %

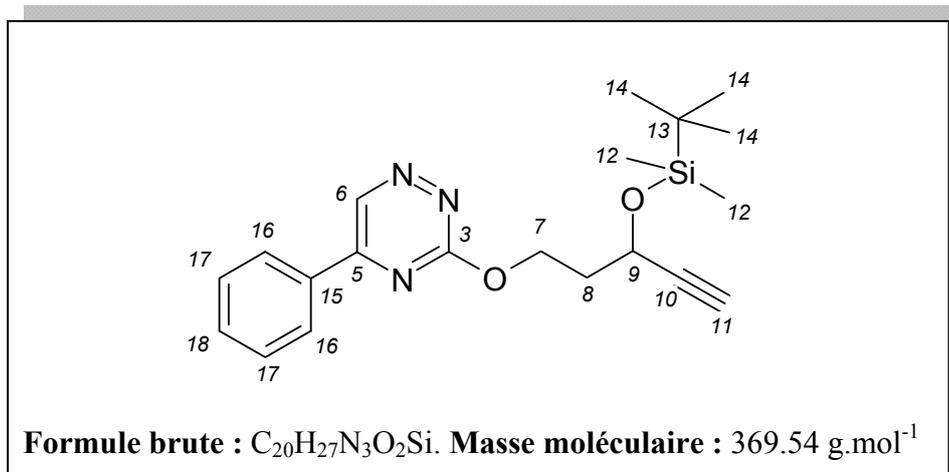
Aspect : Huile jaune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) 8.04 (dd, 2H, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J' = 8.2 \text{ Hz}$, H_{16}), 7.46-7.25 (m, 6H, H_6 , H_{11} , H_{17} , H_{18}), 6.99 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H_{12}), 6.50 (dt, 1H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J' = 9.8 \text{ Hz}$, H_4), 5.79 (dt, 1H, $J = 3.4 \text{ Hz}$, $J' = 9.8 \text{ Hz}$, H_3), 5.11 (dd, 2H, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J' = 3.4 \text{ Hz}$, H_2), 3.87 (s, 3H, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) 161.4 (C_8), 160.0 (C_{13}), 154.5 (C_7), 148.1 (C_5), 138.6 (C_{15}), 130.5 (C_{11}), 130.0 (C_{10}), 129.1 (C_3), 128.7 (C_{17}), 126.8 (C_{16}), 122.3 (C_{18}), 122.1 (C_6), 115.6 (C_4), 114.1 (C_{12}), 112.9 (C_9), 66.7 (C_2), 55.5 (C_{14})

IR : ν (cm^{-1}) 3014, 1628, 1500, 1452, 1280, 1247, 1038, 757

Spectre de masse (IS) : $m/z = 316$ (M+1)

3-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 90**Mode Opératoire :**

A un mélange de **14** (200 mg, 0,78 mmol), de chlorure de tributyl diméthylsilane (240 mg, 1,56 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL), sous argon, est ajouté de l'imidazole (100 mg, 1,56 mmol). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement à température ambiante pendant 10 minutes. Le milieu est ensuite hydrolysé et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) pour donner 228 mg du composé **90**.

Rendement : 79 %

Aspect : Solide jaune

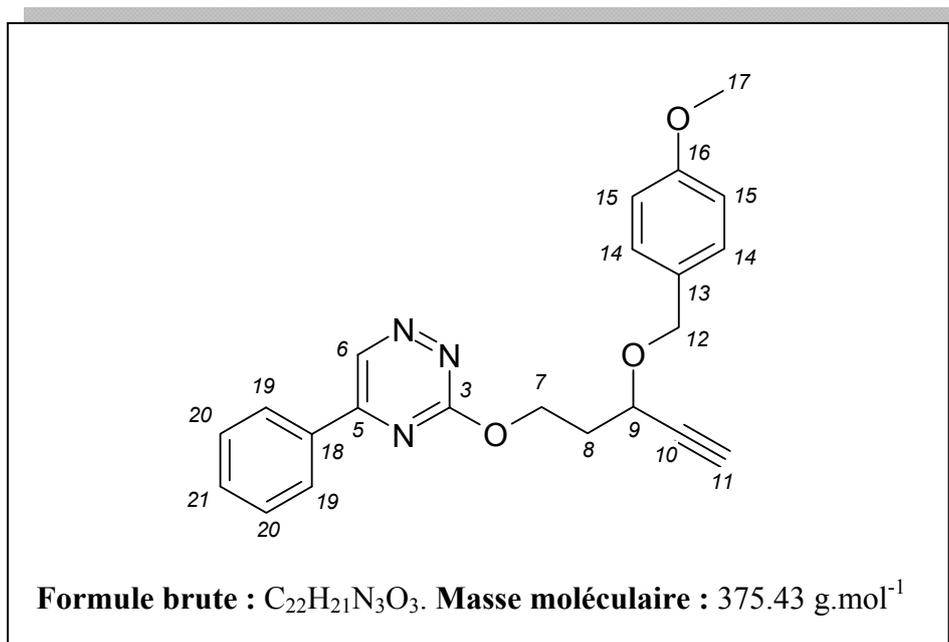
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.11 (dd, 2H, *J* = 1.6 Hz, *J'* = 7.8 Hz, H₁₆), 7.56-7.47 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 4.74-4.67 (m, 3H, H₇, H₉), 2.41 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₁₁), 2.30-2.22 (m, 2H, H₈), 0.85 (s, 9H, H₁₄), 0.12 (s, 3H, H₁₂), 0.06 (s, 3H, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 163.9 (C₃), 156.6 (C₅), 140.1 (C₆), 131.5 (C₁₅), 131.4 (C₁₈), 127.9 (C₁₇), 126.4 (C₁₆), 82.7 (C₁₀), 72.0 (C₁₁), 63.5 (C₇), 57.7 (C₉), 35.3 (C₈), 27,8 (C₁₄), 20.3 (C₁₂), -3.3 (C₁₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3013, 2210, 2090, 1433, 1420, 1251, 1012, 776, 670

Spectre de masse (IS) : m/z = 370 (M+1)

Point de fusion : 70-72 °C

3-[3-(4-Méthoxybenzyloxy)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 91**Mode Opérateur :**

A 0 °C, le composé **90** (200 mg, 0,78 mmol) est ajouté en une fois, sous argon, à une suspension d'hydrure de sodium (60 %, 38 mg, 0,94 mmol) dans du *N,N*-diméthylformamide (10 mL). Après 10 minutes à 0 °C, le chlorure de 4-méthoxybenzyle (128 µL, 0,94 mmol) est ajouté goutte à goutte. Une fois revenu à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant deux heures puis hydrolysé avec une solution saturée de chlorure de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

Rendement : 56 %

Aspect : Huile jaune

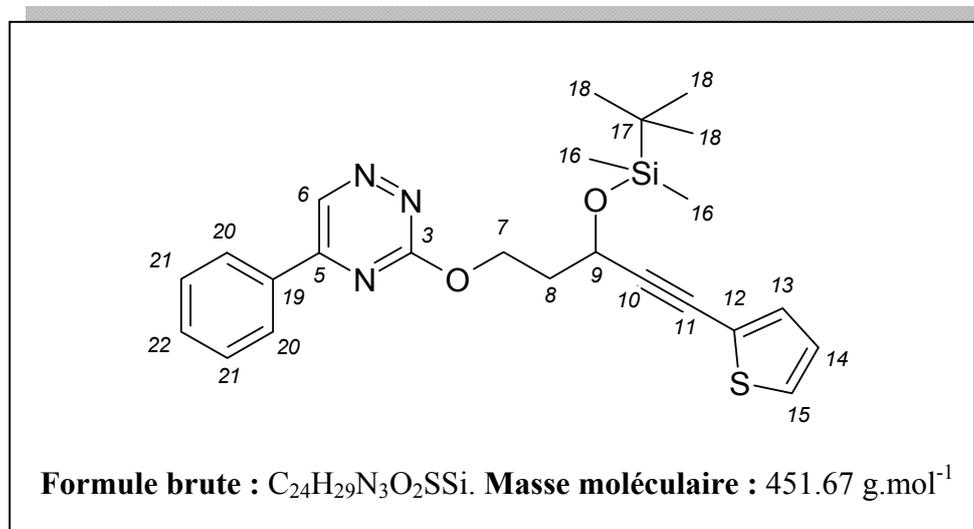
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.39 (s, 1H, H₆), 8.13 (dd, 2H, *J* = 1.3 Hz, *J*' = 8.0 Hz, H₁₉), 7.62-7.50 (m, 3H, H₂₀, H₂₁), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₄), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁₅), 4.84-4.68 (m, 3H, H₇, H₉), 4.41 (d, 2H, *J* = 3.2 Hz, H₁₂), 3.69 (s, 3H, H₁₇), 2.52 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁₁), 0.06 (m, 2H, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 159.2 (C₁₆), 157.8 (C₅), 141.4 (C₆), 133.1 (C₂₁), 132.7 (C₁₈), 129.8 (C₂₀), 129.5 (C₁₃), 129.3 (C₁₄), 127.8 (C₁₉), 113.7 (C₁₅), 82.2 (C₁₀), 74.4 (C₁₁), 70.4 (C₁₂), 64.7 (C₇), 64.6 (C₉), 55.1 (C₁₇), 35.0 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3015, 2840, 2053, 1543, 1423, 1233, 1070, 828, 760

Spectre de masse (IS) : m/z = 376 (M+1)

3-[3-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-5-(thièn-2-yl)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 92



Mode Opérateur :

Le composé **92** est préparé à partir de la triazine **90** (200 mg, 0,54 mmol) et du 2-iodothiophène (60 µL, 0,54 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en deux heures de réaction. Le produit de couplage **92** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 82 %.

Rendement : 82 %

Aspect : Huile jaunâtre

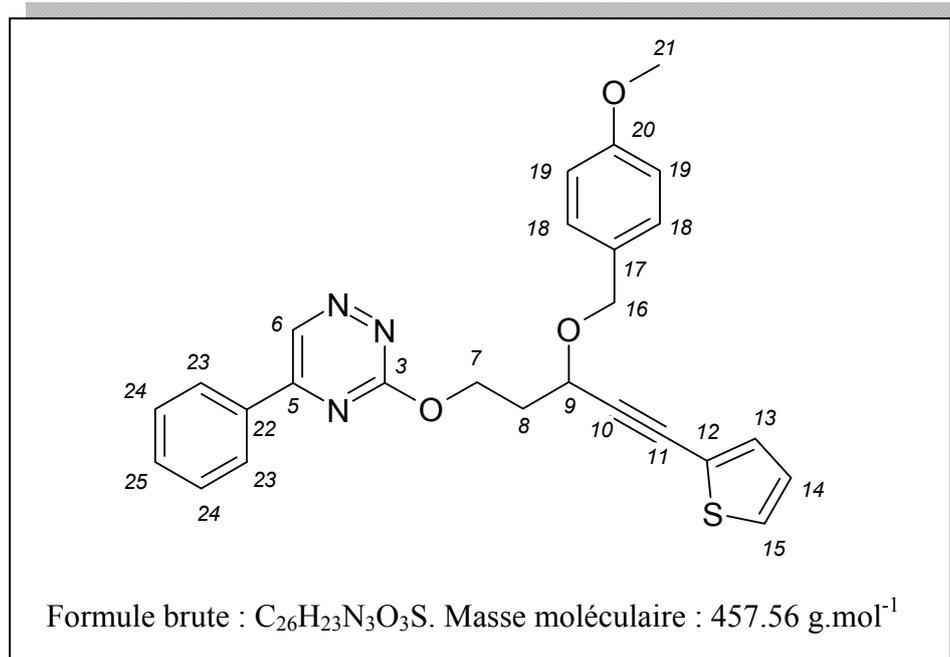
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.41 (s, 1H, H₆), 8.15 (dd, 2H, *J* = 1.3 Hz, *J'* = 7.8 Hz, H₂₀), 7.60-7.54 (m, 3H, H₂₁, H₂₂), 7.22 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₃), 7.17 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, *J'* = 3.7 Hz, H₁₅), 6.93 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₄), 4.93 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₉), 4.78 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₇), 2.42-2.33 (m, 2H, H₈), 0.91 (s, 9H, H₁₈), 0.19 (s, 3H, H₁₆), 0.14 (s, 3H, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.5 (C₃), 157.9 (C₅), 141.5 (C₆), 133.2 (C₁₉), 132.8 (C₁₃), 132.0 (C₂₂), 129.4 (C₂₁), 127.9 (C₂₀), 127.1 (C₁₄), 127.0 (C₁₅), 122.8 (C₁₂), 94.0 (C₁₀), 78.2 (C₁₁), 65.0 (C₇), 60.4 (C₉), 37.6 (C₈), 25,9 (C₁₈), 18,3 (C₁₇), -4.2 (C₁₆)-4,8 (C₁₆)

IR : ν (cm⁻¹) 2950, 2248, 1758, 1538, 1454, 1244, 1050, 908, 734

Spectre de masse (IS) : m/z = 452 (M+1)

3-[3-(4-Méthoxybenzyloxy)-5-(thièn-2-yl)pent-4-ynyloxy]-5-phényl-1,2,4-triazine 93



Mode Opérateur :

Le composé **9** est préparé à partir de la triazine **91** (120 mg, 0,35 mmol) et du 2-iodothiophène (39 µL, 0,54 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21**, en trois heures de réaction. Le produit de couplage **93** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80) avec un rendement de 72 %.

Rendement : 72 %

Aspect : Huile brune

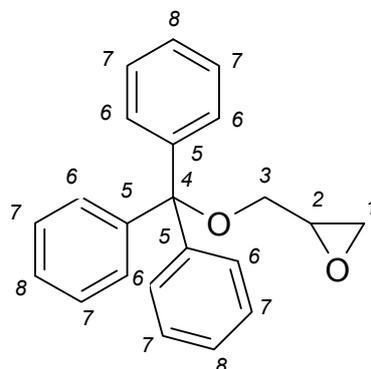
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.11 (dd, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 8.0 Hz, H₂₃), 7.58-7.48 (m, 3H, H₂₄, H₂₅), 7.28-7.22 (m, 4H, H₁₃, H₁₅, H₁₈), 6.92 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 5.0 Hz, H₁₄), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H₁₉), 4.83-4.71 (m, 3H, H₇, H_{16a}), 4.61 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, H₉), 4.46 (dd, 1H, *J* = 3.2 Hz, *J'* = 14.5 Hz, H_{16b}), 3.69 (s, 3H, H₂₁), 2.52 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.1 (C₃), 159.8 (C₂₀), 155.8 (C₅), 141.4 (C₆), 133.1 (C₂₂), 131.7 (C₁₃), 129.8 (C₁₇), 129.3 (C₂₄), 128.8 (C₂₅), 128.5 (C₁₈), 127.5 (C₂₃), 127.1 (C₁₄), 125.8 (C₁₅), 122.3 (C₁₂), 114.2 (C₁₉), 82.2 (C₁₀), 74.4 (C₁₁), 68.7 (C₁₆), 64.6 (C₉), 61.8 (C₇), 55.9 (C₂₁), 35.0 (C₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3080, 2917, 2860, 2353, 2219, 1609, 1542, 1433, 1238, 1076, 819, 766

Spectre de masse (IS) : m/z = 458 (M+1)

2-Trityloxyméthoxyirane 94



Formule brute : C₂₂H₂₀O₂. **Masse moléculaire :** 316.40 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Dans un ballon bicol de 50 mL, une solution de glycidol (1 mL, 15 mmol) dans du dichlorométhane anhydre est refroidie à 0 °C. Le chlorure de trityle (5 g, 18,06 mmol) et de la triéthylamine (2,52 mL, 18,06 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec une solution saturée de carbonate de sodium puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90), le produit **94** est isolé sous forme d'une huile blanche qui se solidifie à froid.

Rendement : 82 %

Aspect : Solide blanc

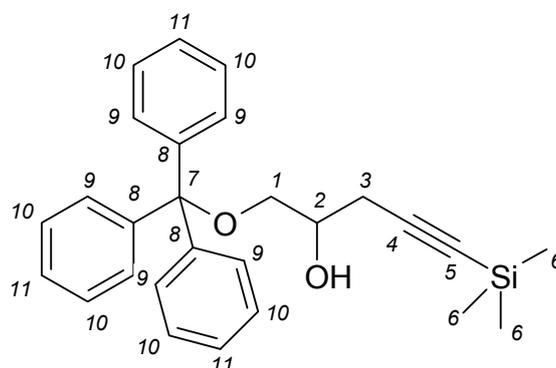
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.49-7.45 (m, 6H, H₆), 7.34-7.22 (m, 9H, H₇, ₈), 4.03-3.93 (m, 1H, H₂), 3.78-3.41 (m, 2H, H₃), 3.39-3.27 (m, 2H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 145.6 (C₅), 130.6 (C₇), 129.8 (C₆), 129.2 (C₈), 88.9 (C₄), 72.7 (C₂), 66.3 (C₃), 48.7 (C₁)

IR : ν (cm⁻¹) 3061, 3018, 1448, 1212, 1145, 1017, 912, 774, 668

Spectre de masse (IS) : m/z = 317 (M+1)

Point de fusion : 72-74 °C

2-Triméthylsilyl-1-trityloxy-pent-4-yn-2-ol 95

Formule brute : C₂₇H₃₀O₂Si. **Masse moléculaire :** 414.62 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A -78 °C, sous atmosphère inerte, du butyllithium (1,6 M, 61,31 mL, 98,22 mmol) est additionné à une solution de triméthylsilylacétylène (13,88 mL, 98,22 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (310 mL). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78 °C. De l'éthérate de trifluorure de bore (12,45 mL, 98,22 mmol) est alors ajouté. Le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes à -78 °C. Le composé **94** (15,5 g, 49,11 mmol) est alors ajouté en une fois et le mélange est agité de -78 °C jusqu'à température ambiante pendant une nuit. Le brut réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de carbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60), le composé désiré est isolé avec un rendement de 75 %.

Rendement : 75 %

Aspect : Solide blanc

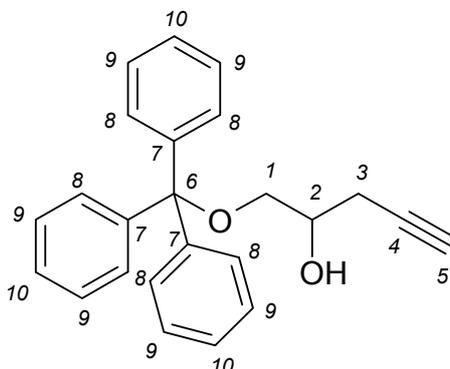
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.53 (d, 6H, *J* = 7.3 Hz, H₉), 7.46-7.27 (m, 9H, H₁₀, H₁₁), 4.02-3.91 (m, 1H, H₂), 3.34-3.22 (m, 2H, H₁), 2.55-2.48 (m, 3H, H₃, OH), 0.16 (s, 9H, H₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 143.2 (C₈), 128.6 (C₁₀), 127.8 (C₉), 127.5 (C₁₁), 102.5 (C₇), 87.1 (C₅), 86.7 (C₄), 69.2 (C₂), 66.0 (C₁), 25.2 (C₃), -0.45 (C₆)

IR : ν (cm⁻¹) 3260, 3019, 2150, 1596, 1417, 1212, 911, 756

Spectre de masse (IS) : m/z = 415 (M+1)

Point de fusion : 82-84°C

1-trityloxypent-4-yn-2-ol 96

Formule brute : C₂₄H₂₂O₂. **Masse moléculaire :** 342.44 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **96** est préparé à partir de la 2-trityloxyméthylloxirane **94** (500 mg, 1,58 mmol) et de l'éthynyltributylétain (916 µL, 3,16 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **95**, en 12 heures de réaction. Le 1-trityloxypent-4-yn-2-ol **96** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 05/95) avec un rendement de 41 %.

Rendement : 41 %

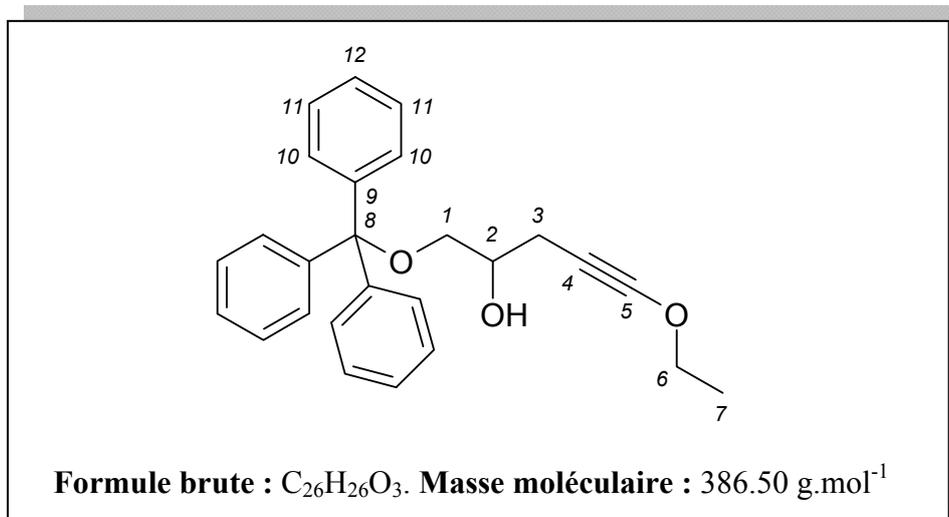
Aspect : Huile jaune clair

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.44 (dd, 6H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 8.5 Hz, H₈), 7.36-7.23 (m, 9H, H₉, H₁₀), 3.99-3.88 (sext, 1H, *J* = 5.8 Hz, H₂), 3.32-3.22 (m, 2H, H₁), 2.47 (dd, 2H, *J* = 2.4 Hz, *J'* = 5.8 Hz, H₃), 2.40 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, OH), 1.97 (t, 1H, *J* = 2.4, H₅)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 143.2 (C₇), 128.5 (C₉), 127.8 (C₈), 127.5 (C₁₀), 86.9 (C₆), 86.0 (C₄), 68.9 (C₂), 66.2 (C₁), 65.4 (C₅), 29.5 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3019, 2956, 2241, 2187, 1465, 1177, 1020, 770, 690

Spectre de masse (IS) : m/z = 343 (M+1)

5-Ethoxy-1-trityloxy-pent-4-yn-2-ol 97**Mode Opérateur :**

Le composé **97** est préparé à partir de la 2-trityloxyméthoxyirane **94** (900 mg, 2,85 mmol) et de l'éthoxyéthyne (1,36 mL, 5,69 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **95**, en 12 heures de réaction. Le 5-éthoxy-1-trityloxy-pent-4-yn-2-ol **97** est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90 puis 40/60) avec un rendement de 35 %.

Rendement : 35 %

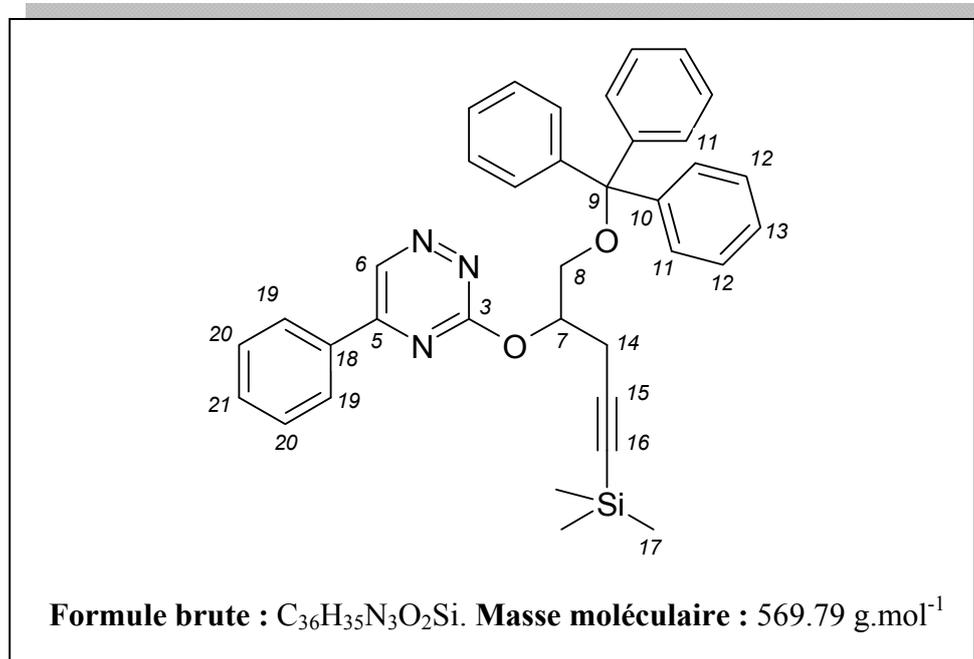
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.46-7.42 (m, 6H, H₁₀), 7.42-7.16 (m, 9H, H₁₁, H₁₂), 3.92-3.79 (m, 3H, H₂, H₆), 3.20 (dd, 2H, *J* = 1.9 Hz, *J'* = 4.3 Hz, H₁), 2.49 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, OH), 2.40 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₃), 1.21 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 143.9 (C₉), 128.7 (C₁₁), 127.8 (C₁₀), 127.0 (C₁₂), 91.0 (C₅), 86.6 (C₈), 74.0 (C₆), 69.9 (C₂), 66.2 (C₁), 33.0 (C₄), 22.8 (C₃), 14.3 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3454, 3052, 2267, 1723, 1447, 1211, 771

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 387 (M+1)

5-Phényl-3-(4-triméthylsilyl-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine**98****Mode Opérateur :**

A -78 °C, sous atmosphère inerte, du *n*-butyllithium (1,6M, 5,14 mL, 8,22 mmol) est additionné à une solution du composé **95** (2,83 g, 6,85 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à 0 °C. Le composé **5** (1,60 g, 6,85 mmol) est alors ajouté en une fois et le mélange est agité à température ambiante pendant deux heures. Le brut réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90), le composé désiré est isolé avec un rendement de 63 %.

Rendement : 63 %**Aspect :** Solide blanc

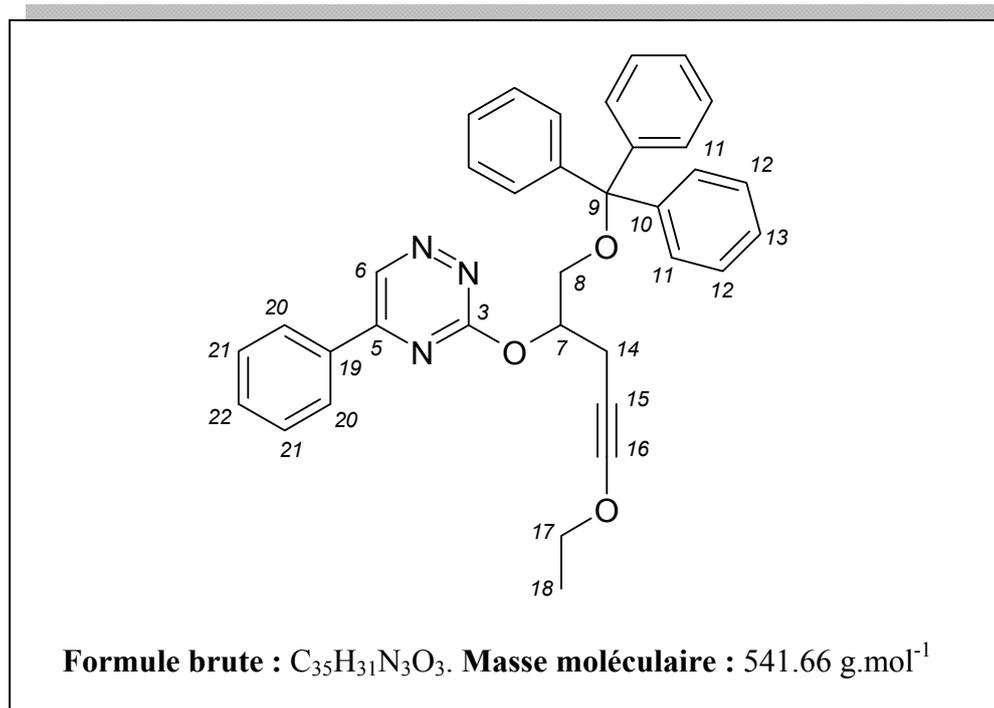
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.18-8.15 (m, 2H, H₁₉), 7.56-7.43 (m, 3H, H₂₀, H₂₁), 7.23-7.25 (m, 6H, H₁₁), 7.22-7.16 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.79-5.70 (quint, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₇), 3.55-3.67 (m, 2H, H₈), 3.06-2.28 (m, 2H, H₁₄), 0.06 (s, 9H, H₁₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.2 (C₃), 157.7 (C₅), 143.7 (C₁₀), 141.3 (C₆), 133.1 (C₁₈), 132.7 (C₂₁), 129.3 (C₂₀), 128.7 (C₁₂), 127.8 (C₁₁), 127.1 (C₁₉), 127.0 (C₁₃), 101.7 (C₉), 87.3 (C₁₆), 86.7 (C₁₅), 75.2 (C₇), 63.4 (C₈), 14.2 (C₁₄), -0.03 (C₁₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3260, 3019, 2210, 1541, 1413, 1212, 1015, 776, 668

Spectre de masse (IS) : $m/z = 570$ (M+1)

Point de fusion : 65-67 °C

3-(4-Ethoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine 99**Mode Opérateur :**

Le composé **99** est préparé à partir de la 2-trityloxyméthoxyirane **94** (900 mg, 2,85 mmol) et de l'éthoxyéthyne (1,36 mL, 5,69 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **98**, en deux heures de réaction. Le 3-(4-éthoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynoxy)-5-phényl-1,2,4-triazine **99** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 77 %.

Rendement : 77 %

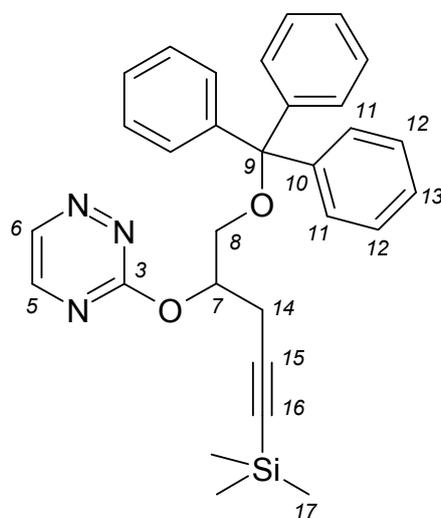
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.30 (s, 1H, H₆), 8.10-8.07 (m, 2H, H₂₀), 8.07-7.43 (m, 3H, H₂₁, H₂₂), 7.37-7.33 (m, 6H, H₁₁), 7.23-7.05 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.61-5.52 (m, 1H, H₇), 3.80 (qd, 2H, *J* = 6.9 Hz, *J'* = 14.1 Hz, H₁₇), 3.48 (m, 2H, H₈), 2.84-2.65 (m, 2H, H₁₄), 1.17 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 157.7 (C₅), 143.9 (C₁₀), 141.3 (C₆), 133.3 (C₁₉), 132.7 (C₂₂), 129.4 (C₁₃), 128.8 (C₁₁), 127.9 (C₂₁), 127.8 (C₁₂), 127.0 (C₂₀), 90.8 (C₁₆), 86.7 (C₉), 76.3 (C₇), 74.0 (C₁₇), 63.6 (C₈), 32.7 (C₁₅), 20.2 (C₁₄), 14.4 (C₁₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3444, 3004, 2296, 1533, 1474, 1302, 1210, 1021, 752

Spectre de masse (IS) : m/z = 542 (M+1)

3-(4-triméthylsilyl-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 100

Formule brute : C₃₀H₃₁N₃O₂Si. **Masse moléculaire :** 493.69 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **100** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** (200 mg, 1,25 mmol) et du 2-triméthylsilyl-1-trityloxypent-4-yn-2-ol **95** (520 mg, 1,25 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **98**, en deux heures de réaction. La 3-(4-éthoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **100** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90).

Rendement : 70%

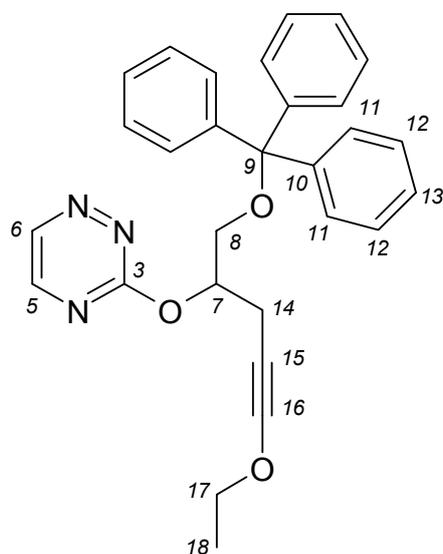
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.89 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₆), 8.33 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₅), 7.48 (dd, 6H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 8.4 Hz, H₁₁), 7.31-7.18 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.70 (quint, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₇), 3.64-3.52 (m, 2H, H₈), 3.01-2.83 (m, 2H, H₁₄), 0.08 (s, 9H, H₁₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 150.7 (C₅), 144.6 (C₆), 143.6 (C₁₀), 128.6 (C₁₂), 127.7 (C₁₁), 126.9 (C₁₃), 101.4 (C₁₆), 87.2 (C₁₅), 86.6 (C₉), 75.3 (C₇), 63.3 (C₈), 22.4 (C₁₄), -0.09 (C₁₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3055, 2944, 2183, 1527, 1399, 1206, 1012, 787, 637

Spectre de masse (IS) : m/z = 494 (M+1)

3-(4-Ethoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 101

Formule brute : C₂₉H₂₇N₃O₃. **Masse moléculaire :** 465.56 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **101** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-1,2,4-triazine **4** (200 mg, 1,25 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **98**, en une heure de réaction. La 3-(4-éthoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **101** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90 puis 20/80) avec un rendement de 71 %.

Rendement : 71 %

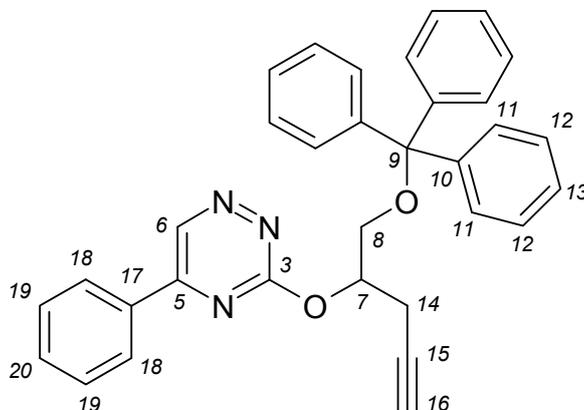
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.84 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₆), 8.29 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₅), 7.44 (dd, 6H, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 8.4 Hz, H₁₁), 7.26-7.16 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.56 (quint, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₇), 3.84 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₇), 3.57-3.46 (m, 2H, H₈), 2.86-2.68 (m, 2H, H₁₄), 1.89 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 150.7 (C₅), 144.6 (C₆), 143.7 (C₁₀), 128.6 (C₁₂), 127.7 (C₁₁), 126.9 (C₁₃), 90.7 (C₁₆), 86.5 (C₁₅), 76.3 (C₉), 73.9 (C₇), 63.4 (C₈), 32.4 (C₁₇), 19.8 (C₁₄), 14.2 (C₁₈)

IR : ν (cm⁻¹) 3073, 2908, 2266, 1545, 1411, 1221, 697

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 466 (M+1)

5-Phényl-3-(1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine 102

Formule brute : C₃₃H₂₇N₃O₂. **Masse moléculaire** : 497.60 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **102** est préparé à partir de la 5-phényl-3-(4-triméthylsilanyl-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **98** (100 mg, 0,17 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **103**, en 24 heures de réaction. La 5-phényl-3-(1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **102** est obtenue, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90) avec un rendement de 93 %.

Rendement : 93 %

Aspect : Solide jaunâtre

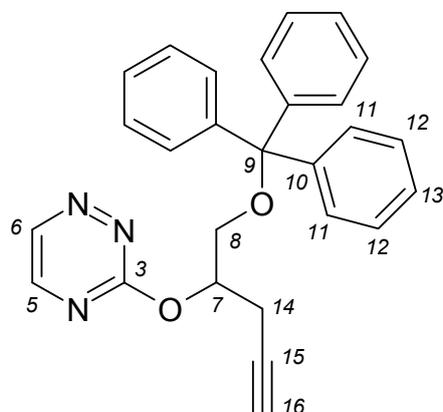
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.38 (s, 1H, H₆), 8.17-8.14 (m, 2H, H₁₈), 7.59-7.51 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 7.44-7.42 (m, 6H, H₁₁), 7.25-7.16 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.68 (m, 1H, H₇), 3.57 (d, 2H, J = 4,0 Hz, H₈), 2.98-2.85 (m, 2H, H₁₄), 1.92 (s, 1H, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.7 (C₃), 158.4 (C₅), 144.2 (C₁₀), 142.5 (C₆), 133.6 (C₁₇), 133.3 (C₂₀), 129.9 (C₁₉), 129.2 (C₁₂), 129.0 (C₁₁), 128.1 (C₁₈), 127.6 (C₁₃), 87.3 (C₁₅), 80.0 (C₁₆), 75.6 (C₉), 71.3 (C₇), 63.8 (C₈), 21.4 (C₁₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3263, 3019, 2215, 2014, 1542, 1441, 1282, 1015, 998, 764, 668

Spectre de masse (IS) : m/z = 498 (M+1)

Point de fusion : 65-67 °C

3-(1-trityloxyméthylbut-3-ynoxy)-1,2,4-triazine 103

Formule brute : C₂₇H₂₃N₃O₂. **Masse moléculaire :** 421.50 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution du composé **100** (180 mg, 0,30 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (4 mL), du fluorure de tétrabutylammonium (628 µL, 0,63 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, hydrolysé, puis extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80), le produit désiré est isolé avec un rendement de 97 %.

Rendement : 97 %

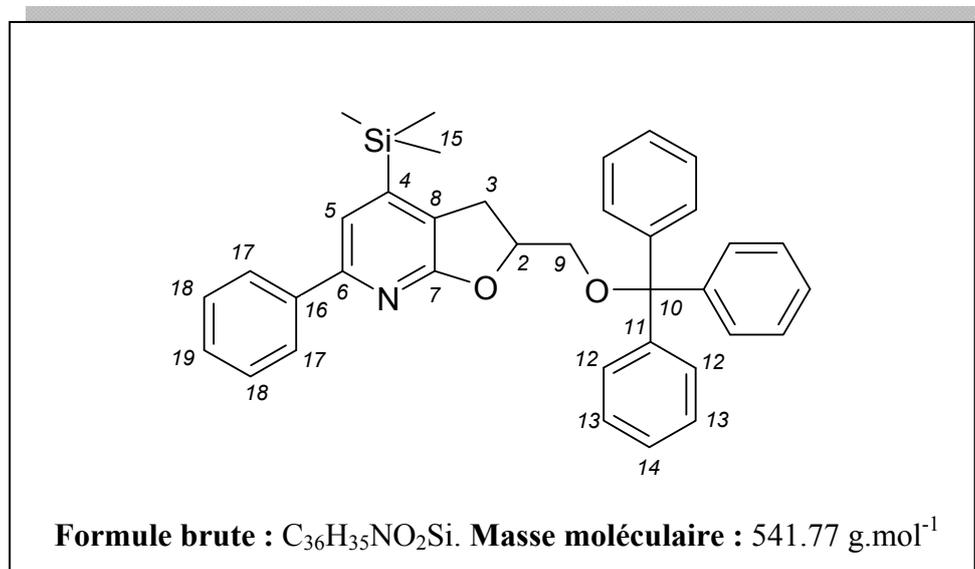
Aspect : Huile bordeaux

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.93 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₆), 8.39 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₅), 7.42 (dd, 6H, *J* = 1.5 Hz, *J*' = 8.4 Hz, H₁₁), 7.29-7.19 (m, 9H, H₁₂, H₁₃), 5.60 (quint, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₇), 3.58-3.46 (m, 2H, H₈), 2.95-2.76 (m, 2H, H₁₄), 1.89 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 150.9 (C₅), 144.9 (C₆), 143.7 (C₁₀), 128.7 (C₁₂), 127.9 (C₁₁), 127.1 (C₁₃), 86.8 (C₁₅), 80.3 (C₁₆), 79.2 (C₉), 70.8 (C₇), 63.2 (C₈), 21.2 (C₁₄)

IR : ν (cm⁻¹) 3036, 2917, 2238, 1729, 1633, 1414, 1210, 778, 637

Spectre de masse (IS) : m/z = 422 (M+1)

6-Phényl-4-triméthylsilyl-2-trityloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine**104****Mode Opérateur :**

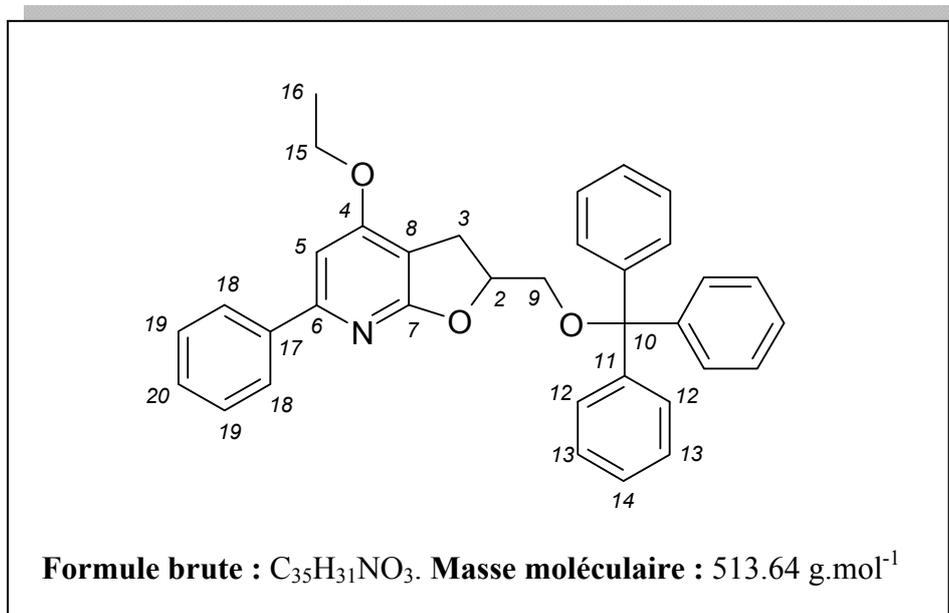
La triazine **98** (200 mg, 0,35 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (5 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant 2 heures. L'excès de chlorobenzène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Le produit souhaité **104** est isolé avec un rendement de 89 %.

Rendement : 89 %**Aspect :** Solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.07 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H₁₇), 7.46-7.17 (m, 19H, H₅, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₈, H₁₉), 5.01-4.95 (m, 1H, H₂), 3.46 (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J'* = 10.0 Hz, H_{9A}), 3.36-3.23 (m, 2H, H₃), 3.07 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz, *J'* = 10.0 Hz, H_{9B}), 0.30 (s, 9H, H₁₅)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 167.9 (C₇), 154.6 (C₄), 147.7 (C₆), 147.4 (C₁₁), 144.3 (C₁₆), 140.0 (C₈), 129.0 (C₁₃), 128.9 (C₁₈), 128.4 (C₁₄), 127.4 (C₁₇), 127.5 (C₁₂), 123.9 (C₁₉), 118.1 (C₅), 87.0 (C₁₀), 82.5 (C₂), 66.5 (C₉), 32.2 (C₃), -0.9(C₁₅)

IR : ν (cm⁻¹) 3019, 1614, 1596, 1215, 1072, 921, 774, 668**Spectre de masse (IS) :** m/z = 542 (M+1)**Point de fusion :** 145-147°C

4-Ethoxy-6-phényl-2-trityloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 105**Mode Opérateur :**

La triazine **99** (100 mg, 0,18 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant 2 heures. L'excès de chlorobenzène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Le produit souhaité **105** est isolé avec un rendement de 95 %.

Rendement : 95 %

Aspect : Solide blanc

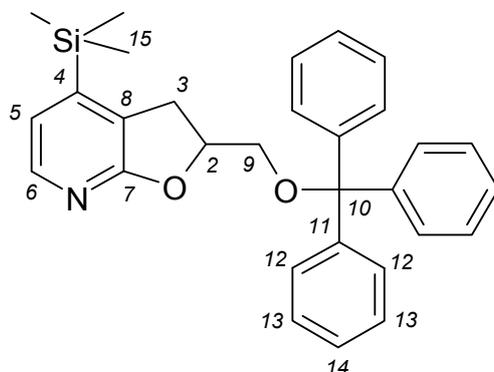
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.90 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, H₁₈), 7.87-7.10 (m, 19H, H₅, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₉, H₂₀), 4.96-4.85 (m, 1H, H₂), 3.46 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₅), 3.28 (dd, 2H, *J* = 2.8 Hz, *J'* = 5.3 Hz, H₉), 3.15 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J'* = 16.0 Hz, H_{3A}), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J'* = 16.0 Hz, H_{3B}), 1.36 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 170.1 (C₄), 163.1 (C₇), 157.4 (C₆), 143.9 (C₁₁), 139.6 (C₁₇), 128.8 (C₁₃), 128.6 (C₁₉), 127.9 (C₁₂), 127.1 (C₁₄), 127.0 (C₁₇), 126.8 (C₁₈), 126.5 (C₂₀), 103.7 (C₈), 99.2 (C₅), 86.7 (C₁₀), 80.2 (C₂), 66.0 (C₉), 64.0 (C₁₅), 28.9 (C₃), 14.9 (C₁₆)

IR : ν (cm⁻¹) 3033, 1961, 1600, 1574, 1398, 1210, 1098, 939, 817, 761

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 514 (M+1)

Point de fusion : 174-176 °C

4-Triméthylsilyl-2-trityloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 106

Formule brute : C₃₀H₃₁NO₂Si. **Masse moléculaire :** 465.67 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La triazine **100** (100 mg, 0,20 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant une heure. L'excès de chlorobenzène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Le produit souhaité **106** est isolé avec un rendement de 90 %.

Rendement : 90 %

Aspect : Solide blanc

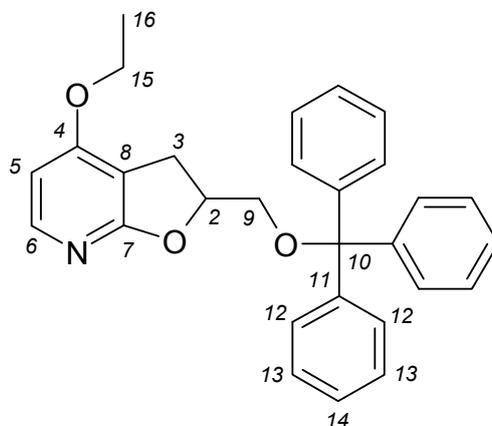
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.00 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H₆), 7.38 (dd, 6H, *J* = 1.5 Hz, *J*' = 6.6 Hz, H₁₂), 7.34-7.19 (m, 9H, H₁₃, H₁₄), 6.87 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H₅), 4.96-4.87 (m, 1H, H₂), (dd, 1H, *J* = 3.7 Hz, *J*' = 10.0 Hz, H_{9A}), 3.28 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, *J*' = 16.0 Hz, H_{3A}), 3.19 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J*' = 10.0 Hz, H_{9B}), 3.06 (dd, 1H, *J* = 5.9 Hz, *J*' = 16.0 Hz, H_{3B}), 0.26 (s, 9H, H₁₅)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 167.3 (C₇), 146.9 (C₄), 145.6 (C₆), 143.8 (C₁₁), 128.7 (C₁₃), 127.7 (C₁₂), 127.0 (C₁₄), 124.9 (C₈), 120.8 (C₅), 86.5 (C₁₀), 79.0 (C₂), 66.3 (C₉), 31.9 (C₃), -1.4 (C₁₅)

IR : ν (cm⁻¹) 3012, 2910, 1450, 1378, 1214, 1065, 941, 822, 761, 680

Masse (IS) : m/z = 466 (M+1)

Point de fusion : 93-95 °C

4-Ethoxy-2-trityloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 107

Formule brute : C₂₉H₂₇NO₃. **Masse moléculaire :** 437.54 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

La 3-(4-éthoxy-1-trityloxyméthylbut-3-ynyloxy)-1,2,4-triazine **101** (200 mg, 0,43 mmol) est mise en suspension dans le chlorobenzène (5 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant deux heures. L'excès de chlorobenzène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60).

Rendement : 93 %

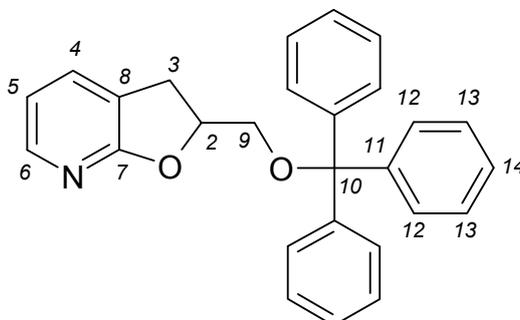
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.93 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₆), 7.40 (dd, 6H, *J* = 1.6 Hz, *J*' = 8.1 Hz, H₁₂), 7.31-7.17 (m, 9H, H₁₃, H₁₄), 6.37 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₅), 4.99-4.89 (m, 1H, H₂), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₁₅), 3.30 (d, 2H, *J* = 4.7 Hz, H₉), 3.13 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J*' = 16.3 Hz, H_{3A}), 2.95 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J*' = 16.3 Hz, H_{3B}), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.4 (C₄), 165.6 (C₇), 145.1 (C₆), 143.8 (C₁₁), 129.1 (C₁₃), 127.6 (C₁₂), 126.3 (C₁₄), 120.8 (C₈), 106.7 (C₂), 86.5 (C₅), 78.7 (C₉), 65.5 (C₁₅), 48.9 (C₁₀), 32.0 (C₃), 14.8 (C₁₆)

IR : ν (cm⁻¹) 3008, 2933, 1465, 1348, 1315, 1214, 1078, 935, 802, 764, 664

Spectre de masse (IS) : m/z = 438 (M+1)

2-Tritylloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 108

Formule brute : C₂₇H₂₃NO₂. **Masse moléculaire :** 393.49 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **102** (100 mg, 0,24 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant une heure. L'excès de chlorobenzène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90).

Rendement : 90 %

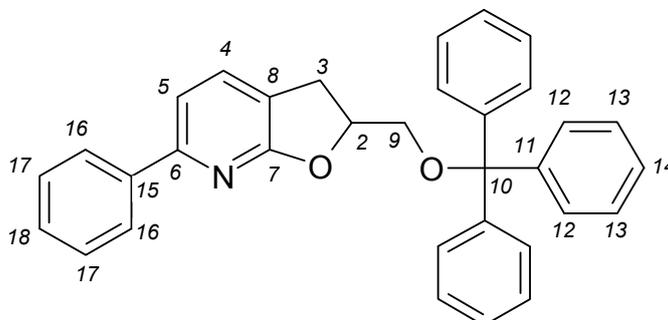
Aspect : Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.90-7.82 (m, 2H, H₄, H₆), 7.28 (dd, 6H, *J* = 1.4 Hz, *J'* = 7.9 Hz, H₁₂), 7.21-7.09 (m, 9H, H₁₃, H₁₄), 6.37-6.29 (m, 1H, H₅), 4.90-4.81 (m, 1H, H₂), 3.28 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, H₉), 3.11 (dd, 1H, *J* = 10.0 Hz, *J'* = 16.1 Hz, H_{3A}), 2.95 (dd, 1H, *J* = 9.8 Hz, *J'* = 16.0 Hz, H_{3B})

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₇), 144.1 (C₆), 143.2 (C₁₁), 136.5 (C₄), 130.9 (C₈), 127.6 (C₁₂), 129.1 (C₁₃), 128.7 (C₁₂), 126.7 (C₁₄), 112.4 (C₅), 106.4 (C₂), 68.5 (C₉), 48.9 (C₁₀), 32.0 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 2927, 1435, 1248, 1202, 1054, 917, 842, 768, 672

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 394 (M+1)

6-Phényl-2-trityloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridine 109

Formule brute : C₃₃H₂₇NO₂. **Masse moléculaire :** 469.59 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **103** (47 mg, 0,094 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 170 °C pendant une heure. Le solvant résiduel est évaporé et le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60), le produit **109** est isolé sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 83 %

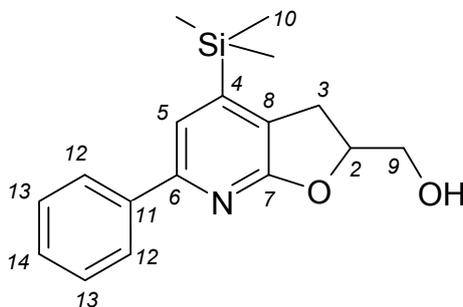
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 8.03-7.97 (m, 2H, H₁₆), 7.38-7.20 (m, 20H, H₄, H₅, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₇, H₁₈), 5.03-4.93 (ddd, 1H, *J* = 4.7 Hz, *J'* = 5.9 Hz, *J''* = 9.7 Hz, H₂), 3.43 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz, *J'* = 10.0 Hz, H_{9A}), 3.33 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J'* = 10.0 Hz, H_{9B}), 3.26 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J'* = 16.3 Hz, H_{3A}), 3.05 (dd, 1H, *J* = 5.9 Hz, *J'* = 16.3 Hz, H_{3B})

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 168.5 (C₇), 155.2 (C₆), 143.8 (C₁₁), 139.1 (C₁₅), 133.9 (C₄), 129.6 (C₁₃), 128.8 (C₁₈), 128.6 (C₁₇), 127.9 (C₁₂), 127.1 (C₁₄), 126.9 (C₁₆), 118.4 (C₈), 113.3 (C₅), 86.7 (C₂), 79.9 (C₁₀), 65.9 (C₉), 30.8 (C₃)

IR : ν (cm⁻¹) 3018, 1606, 1437, 1337, 1214, 1015, 984, 764, 680

Spectre de masse (IS) : m/z = 470 (M+1)

6-Phényl-4-triméthylsilyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridin-2-ol 110

Formule brute : C₁₇H₂₁NO₂Si. **Masse moléculaire :** 299.45 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution du composé **104** (155 mg, 0,29 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane, est ajouté de l'acide trifluoroacétique (110 µL, 1,43 mmol) à température ambiante. Après 48 heures d'agitation, le mélange est hydrolysé avec de l'eau puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90), le produit **110** est isolé sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 63 %

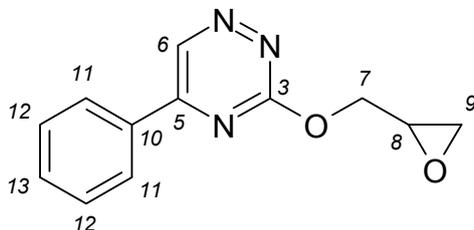
Aspect : Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.92 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 8.3 Hz, H₁₂), 7.46-7.34 (m, 3H, H₁₃, H₁₄), 7.32 (s, 1H, H₅), 5.02-4.91 (m, 1H, H₂), 3.92 (dd, 1H, *J* = 3.2 Hz, *J'* = 5.7 Hz, H_{9A}), 3.73 (dd, 1H, *J* = 5.7 Hz, *J'* = 12.3 Hz, H_{9B}), 3.26 (dd, 1H, *J* = 9.5 Hz, *J'* = 16.3 Hz, H_{3A}), 3.07 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, *J'* = 16.3 Hz, H_{3B}), 0.34 (s, 9H, H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 166.8 (C₇), 154.2 (C₄), 148.3 (C₆), 139.2 (C₁₁), 128.7 (C₁₃), 128.6 (C₁₄), 126.9 (C₁₂), 123.1 (C₈), 118.1 (C₅), 80.9 (C₂), 64.9 (C₉), 30.7 (C₃), -1.31 (C₁₀)

IR : ν (cm⁻¹) 3440, 3360, 3254, 3010, 1466, 1438, 1315, 1208, 1025, 981, 763, 682

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 300 (M+1)

3-Oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine 111

Formule brute : C₁₂H₁₁N₃O₂. **Masse moléculaire :** 229.24 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **111** est préparé à partir de la 3-méthylsulfonyl-5-phényl-1,2,4-triazine **5** (1 g, 4,25 mmol) et du glycidol (367 µL, 5,53 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour la préparation du composé **6**, en deux heures de réaction. La 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine **111** est obtenue après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 60/40).

Rendement : 81 %

Aspect : Solide jaune

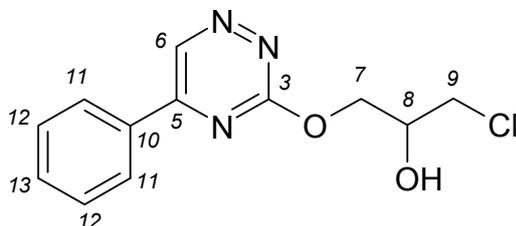
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.44 (s, 1H, H₆), 8.16-8.20 (m, 2H, H₁₁), 7.56-7.59 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.87 (dd, 1H, *J* = 3,5 Hz, *J'* = 12.3 Hz, H_{7A}), 4.51 (dd, 1H, *J* = 6.0 Hz, *J'* = 12.3 Hz, H_{7B}), 3.49-3.53 (m, 1H, H₈), 2.90 (t, 1H, *J* = 4.6 Hz, H_{9A}), 2.83 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, *J'* = 4.6 Hz, H_{9B})

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.4 (C₅), 142.2 (C₁₀), 133.2 (C₁₃), 129.7 (C₁₂), 128.2 (C₁₁), 126.2 (C₆), 69.5 (C₇), 49.7 (C₈), 45.2 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3019,1571, 1414, 1382, 1215, 998, 748, 668

Spectre de masse (IS) : m/z = 230 (M+1)

Point de fusion : 74-76 °C

1-Chloro-3-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)propan-2-ol 112

Formule brute : C₁₂H₁₂ClN₃O₂. **Masse moléculaire :** 265.70 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A -78 °C, sous atmosphère inerte, du *n*-butyllithium (1,6M, 1,09 mL, 1,75 mmol) est additionné à une solution de triméthylsilylacétylène (250 µL, 1,75 mmol) dans du tétrahydrofur anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78 °C. Le chlorure d'antimoine (0,40 g, 1,75 mmol) ainsi que le composé **111** (200 mg, 0,87 mmol) sont alors ajoutés et le mélange est agité de -78 °C jusqu'à température ambiante pendant une nuit. Le brut réactionnel est hydrolysé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60), le composé **112** est isolé avec un rendement de 63 %.

Rendement : 63 %

Aspect : Solide jaune-marron

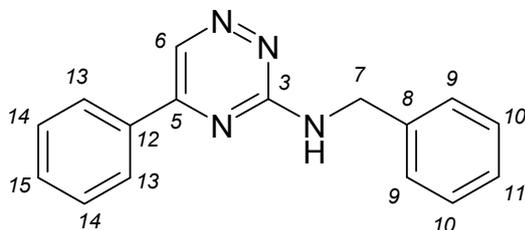
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.15-8.09 (m, 2H, H₁₁), 7.62-7.52 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 4.75 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₇), 4.43-4.34 (m, 1H, H₈), 3.81 (dd, 2H, *J* = 2.2 Hz, *J*' = 5.3 Hz, H₉), 3.62 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, OH)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.3 (C₃), 158.2 (C₅), 141.8 (C₆), 133.0 (C₁₃), 132.7 (C₁₀), 129.4 (C₁₂), 127.9 (C₁₁), 69.6 (C₈), 69.2 (C₇), 42.0 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3384, 3222, 1884, 1530, 779, 754, 714, 697

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 266 (M+1)

Point de fusion : 95-97 °C

N-Benzyl-5-phényl-1,2,4-triazin-3-amine 113

Formule brute : C₁₆H₁₄N₄. **Masse moléculaire :** 262.32 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

A une solution du 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine **111** (100 mg, 0,44 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (2 mL), est additionnée de la benzylamine (143 µL, 1,31). Le mélange réactionnel est alors porté à 60 °C sous argon pendant douze heures. La solution obtenue est hydrolysée avec de l'eau et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80 puis 40/60), le composé **113** est isolé avec un rendement de 43 %.

Rendement : 43 %

Aspect : Solide jaunâtre

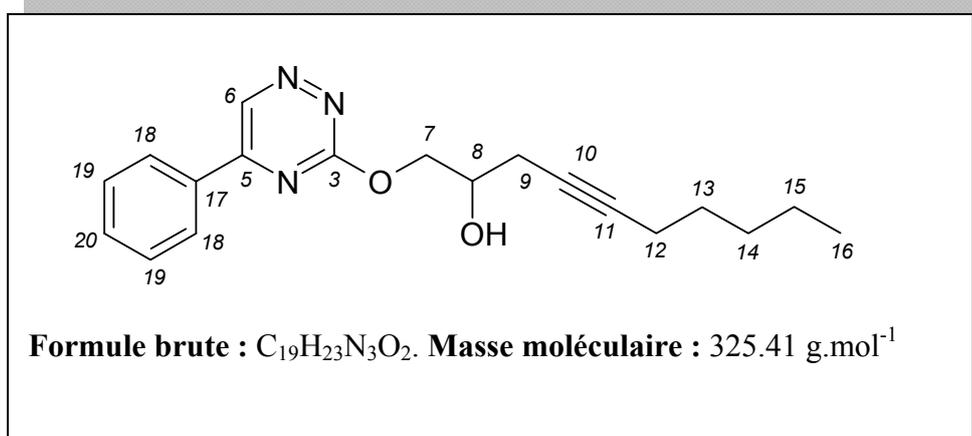
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.06 (s, 1H, H₆), 8.05 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, *J'* = 7.9 Hz, H₁₃), 7.55-7.46 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 7.42-7.27 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁), 4.78 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 161.0 (C₃), 155.2 (C₅), 141.8 (C₈), 137.4 (C₆), 133.1 (C₁₂), 129.4 (C₁₄), 128.9 (C₁₀), 128.6 (C₁₅), 127.5 (C₁₃), 127.0 (C₉), 126.5 (C₁₁), 46.0 (C₇)

IR : ν (cm⁻¹) 3364, 3160, 1884, 1430, 1020, 770, 751, 687

Spectre de masse (IS) : *m/z* = 263 (M+1)

Point de fusion : 144-146 °C

1-(5-Phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)dec-4-yn-2-ol 114**Mode Opérateur :**

A une solution de triméthylaluminium dans le toluène (2M, 873 μ L, 1,75 mmol) sous argon et à température ambiante, est additionnée lentement de la triéthylamine (24 μ L, 0,17 mmol). Le milieu est agité pendant 5 minutes à température ambiante avant d'ajouter le 1-heptyne (253 μ L, 1,92 mmol). Ensuite, le mélange réactionnel est chauffé à 60 °C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, une solution du composé **111** (200 mg, 0,87 mmol) dans du toluène anhydre (10 mL) est ajoutée goutte à goutte par canule de transfert. L'ensemble est agité vigoureusement pendant une heure à 0 °C puis une heure à température ambiante. La réaction est hydrolysée à 0 °C avec une solution de bicarbonate de sodium (2M). L'ensemble est agité pendant 30 minutes et extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80), le composé désiré **114** est isolé sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 36 %

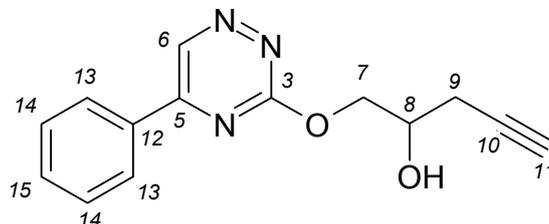
Aspect : Huile jaunâtre

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.43 (s, 1H, H₆), 8.18-8.15 (m, 2H, H₁₈), 7.64-7.51 (m, 3H, H₁₉, H₂₀), 4.79-4.63 (ddd, 2H, $J = 3.9$ Hz, $J' = 6.4$ Hz, $J'' = 11.2$ Hz, H₇), 4.27 (s, 1H, H₈ (effet de toit)), 3.07 (s, 1H, OH), 2.62 (dd, 2H, $J = 2.2$ Hz, $J' = 8.6$ Hz, H₉), 2.13 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz, H₁₂), 1.52-1.46 (m, 2H, H₁₃), 1.39-1.25 (m, 4H, H₁₅, H₁₂), 0.87 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.5 (C₃), 158.2 (C₅), 141.8 (C₆), 133.0 (C₁₇), 133.0 (C₂₀), 129.5 (C₁₉), 128.0 (C₁₈), 83.8 (C₁₁), 74.8 (C₁₀), 71.4 (C₇), 68.7 (C₈), 31.2 (C₁₄), 28.7 (C₁₃), 24.1 (C₁₅), 22.3 (C₉), 18.8 (C₁₂), 14.0 (C₁₆)

IR : ν (cm⁻¹) 3422, 2954, 2187, 1666, 1542, 1425, 1256, 1014, 796, 668

Spectre de masse (IS) : $m/z = 326$ (M+1)

1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ol 115

Formule brute : C₁₄H₁₃N₃O₂. **Masse moléculaire :** 255.28 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le composé **115** est préparé à partir de la 3-oxiranylméthoxy-5-phényl-1,2,4-triazine **111** (200 mg, 0,87 mmol) et du éthynyltributylstannane (418 µL, 1,92 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **95**. Le 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)pent-4-yn-2-ol est obtenu, après purification sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 50/50).

Rendement : 41 %

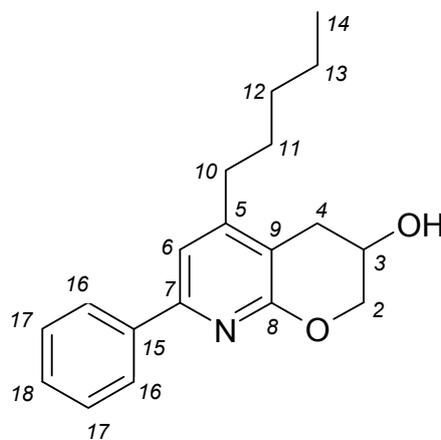
Aspect : Gomme jaune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 9.45 (s, 1H, H₆), 8.19-8.16 (m, 2H, H₁₃), 7.66-7.53 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 4.81-4.65 (m, 2H, H₇), 4.34 (s, 1H, OH), 2.88-2.84 (m, 2H, H₈), 2.65 (dd, 2H, *J* = 2.5, *J'* = 6.3 Hz, H₉), 2.10 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₁₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 165.4 (C₃), 158.3 (C₅), 142.0 (C₆), 133.1 (C₁₅), 133.0 (C₁₂), 129.5 (C₁₄), 128.0 (C₁₃), 79.6 (C₁₀), 71.4 (C₈), 71.2 (C₇), 68.4 (C₁₁), 23.7 (C₉)

IR : ν (cm⁻¹) 3404, 3015, 2890, 2241, 1678, 1518, 1414, 1214, 1018, 774, 667

Spectre de masse (IS) : m/z = 256 (M+1)

5-Pentyl-7-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-3-ol 116

Formule brute : C₁₉H₂₃NO₂. **Masse moléculaire :** 297.40 g.mol⁻¹

Mode Opérateur :

Le 1-(5-phényl-1,2,4-triazin-3-yloxy)dec-4-yn-2-ol **114** (100 mg, 0,33 mmol) est mis en suspension dans le chlorobenzène (2 mL) et chauffée au micro-ondes à 180 °C pendant 2 heures. Le solvant résiduel est évaporé et le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 50/50). Une huile jaune-orangé est obtenue.

Rendement : 96 %

Aspect : Huile jaune-orangé

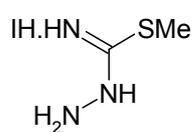
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 7.93-7.90 (m, 2H, H₁₆), 7.43-7.33 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.07 (s, 1H, H₆), 5.01-4.91 (m, 1H, H₃), 3.92 (dd, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J*' = 11.9 Hz, H_{2A}), 3.75 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J*' = 11.9 Hz, H_{2B}), 3.20 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J*' = 16.3 Hz, H_{4A}), 3.02 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz, *J*' = 16.3 Hz, H_{4B}), 2.91 (s, 1H, OH), 2.52 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₁₀), 1.64-1.56 (m, 2H, H₁₁), 1.36-1.32 (m, 4H, H₁₂, H₁₃), 0.90 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 167.9 (C₈), 155.0 (C₅), 150.2 (C₇), 139.0 (C₁₅), 128.6 (C₁₈), 128.5 (C₁₇), 126.7 (C₁₆), 116.8 (C₉), 114.1 (C₆), 81.2 (C₃), 64.8 (C₂), 33.2 (C₄), 31.6 (C₁₂), 28.8 (C₁₁), 28.5 (C₁₀), 22.5 (C₁₃), 14.0 (C₁₄)

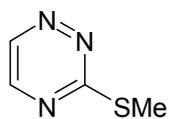
IR : ν (cm⁻¹) 3400, 3260, 2960, 1730, 1680, 1458, 1284, 1215, 1098, 1022, 964, 784

Spectre de masse (IS) : m/z = 298 (M+1)

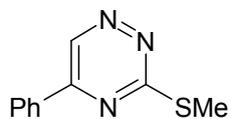
*MOLECULES CITEES DANS LA PARTIE
EXPERIMENTALE*



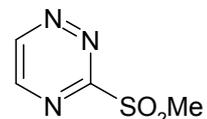
1



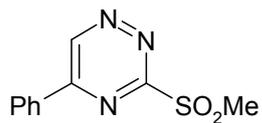
2



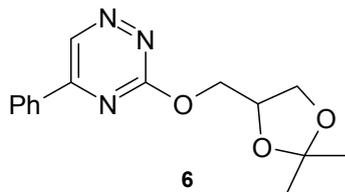
3



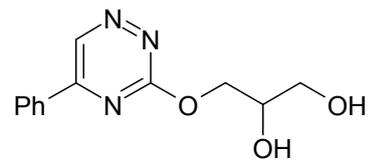
4



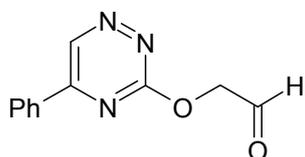
5



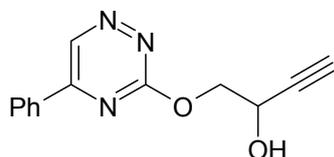
6



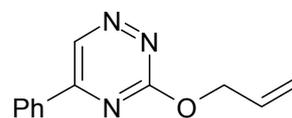
7



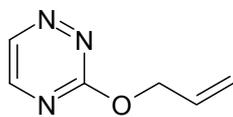
8



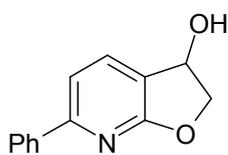
9



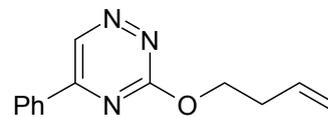
10



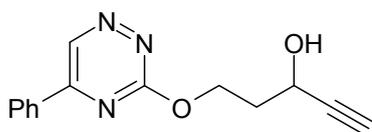
11



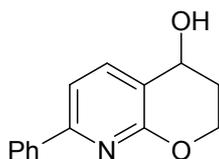
12



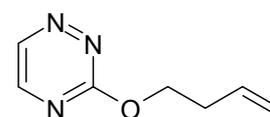
13



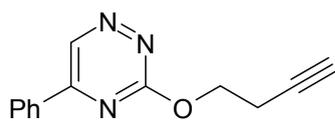
14



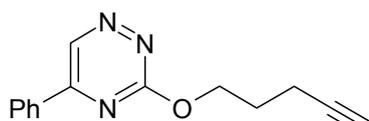
15



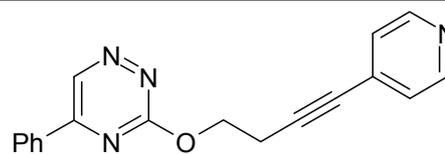
16



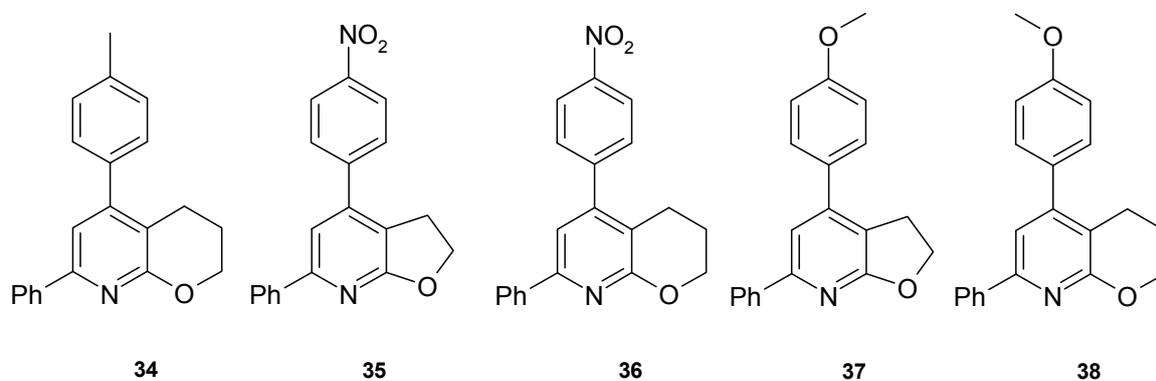
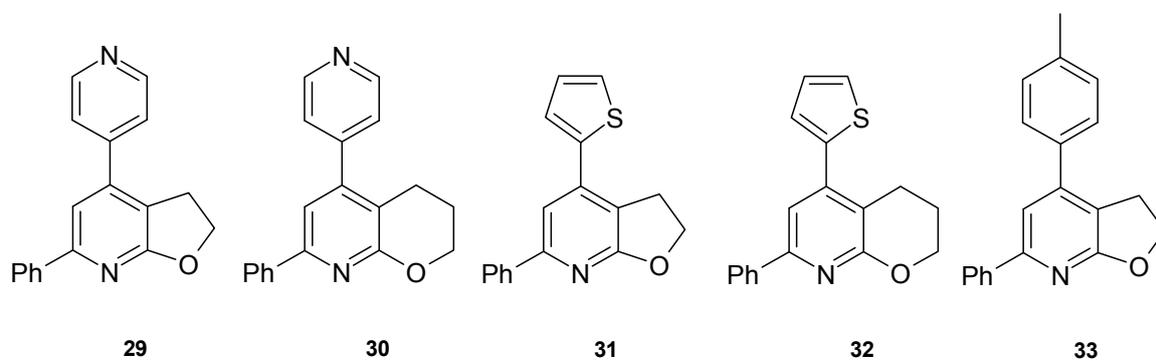
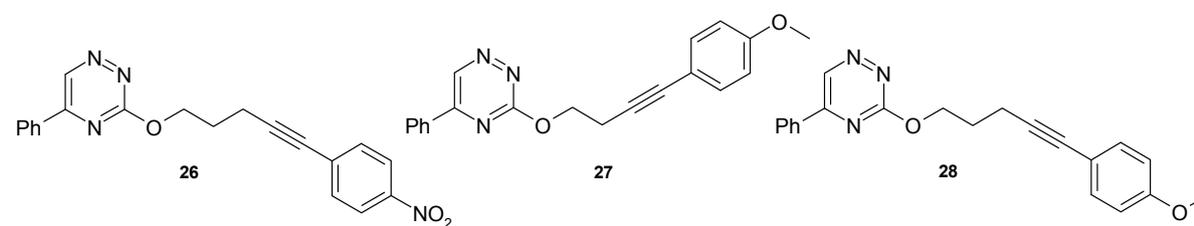
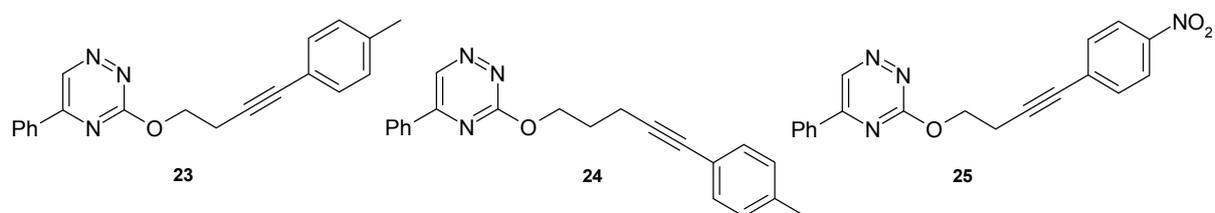
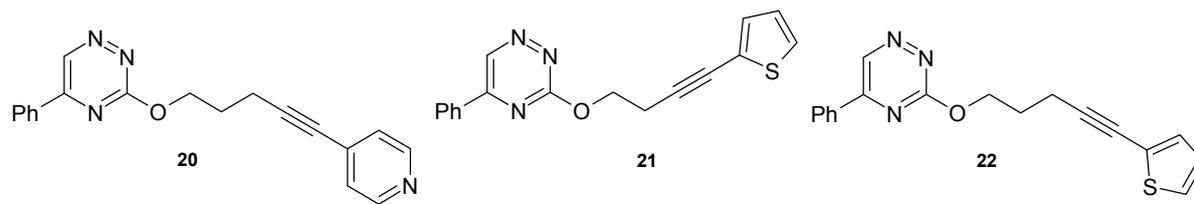
17

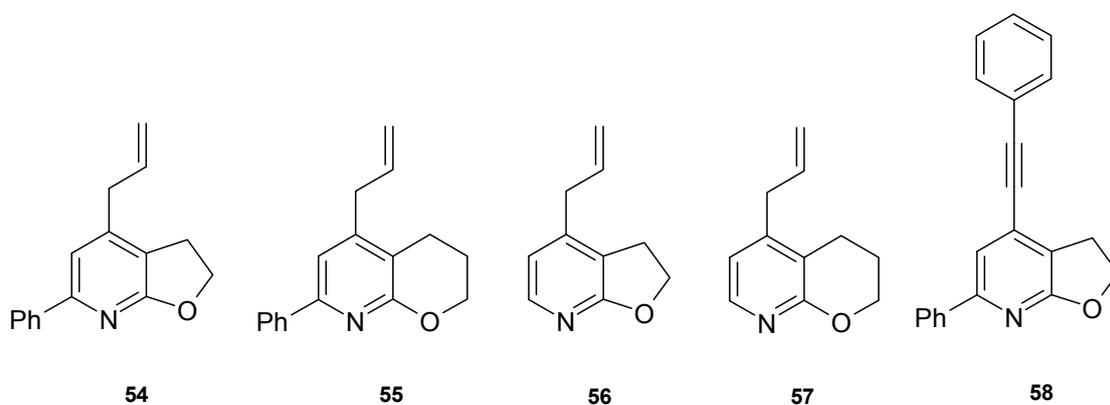
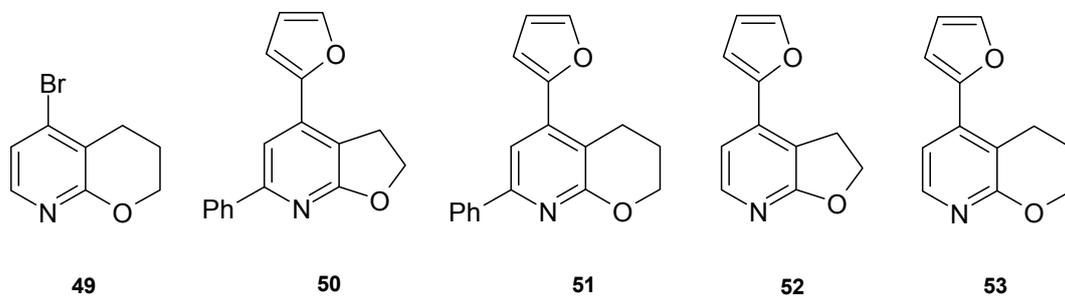
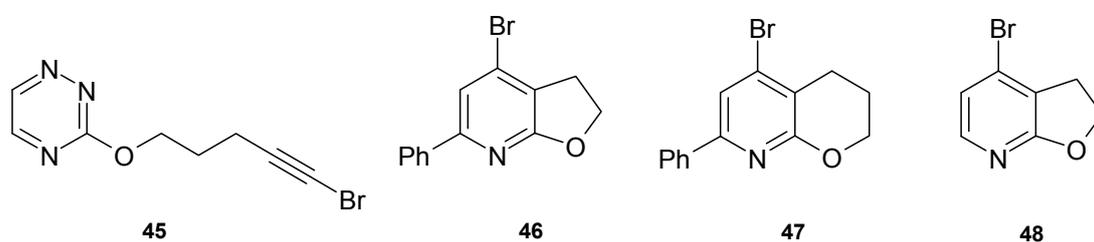
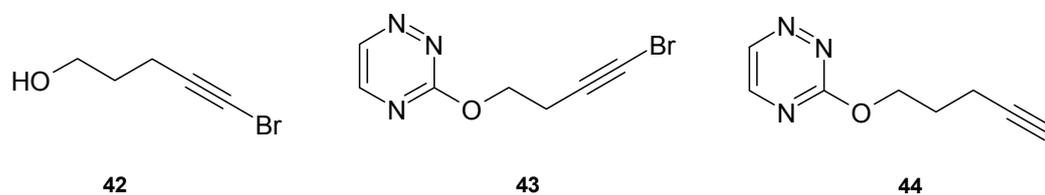
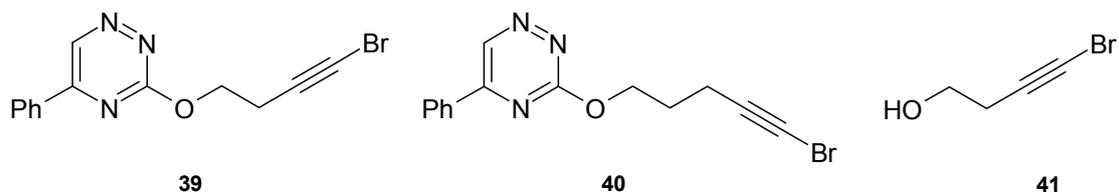


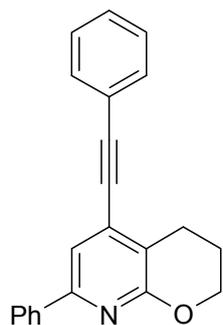
18



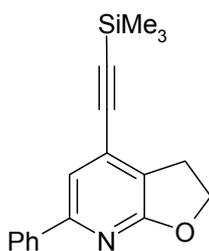
19



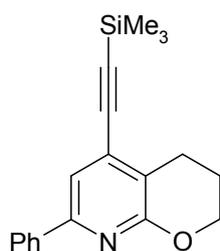




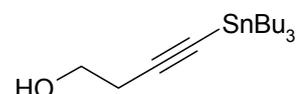
59



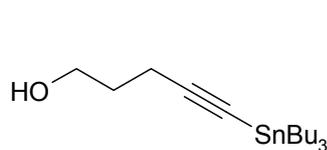
60



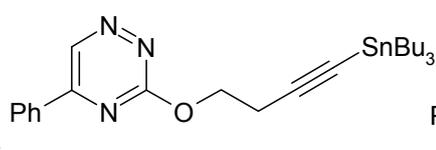
61



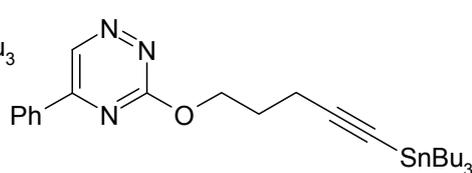
62



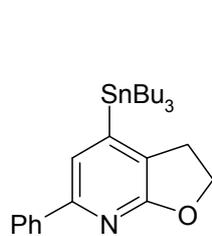
63



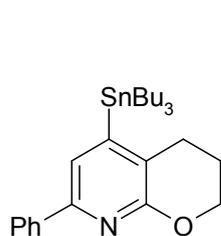
64



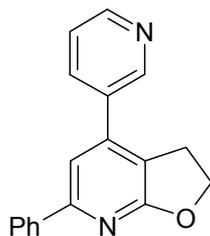
65



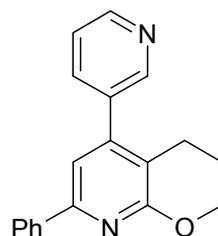
66



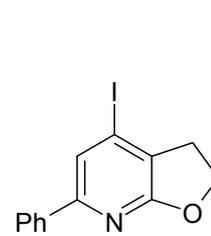
67



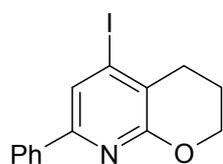
68



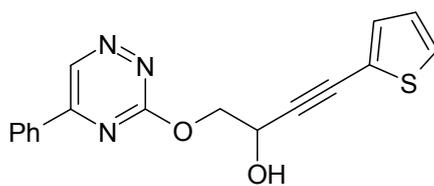
69



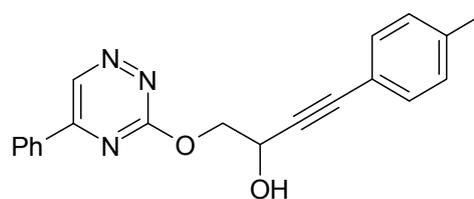
70



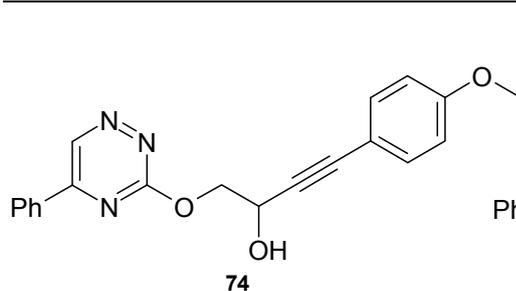
71



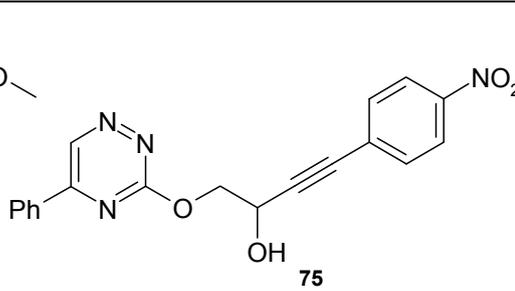
72



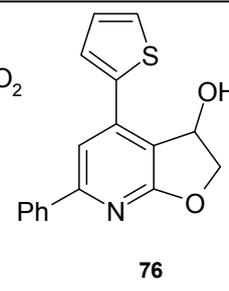
73



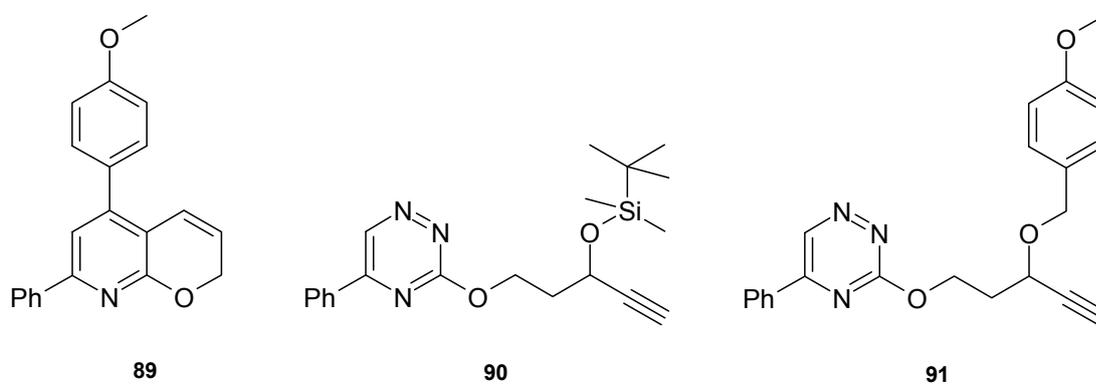
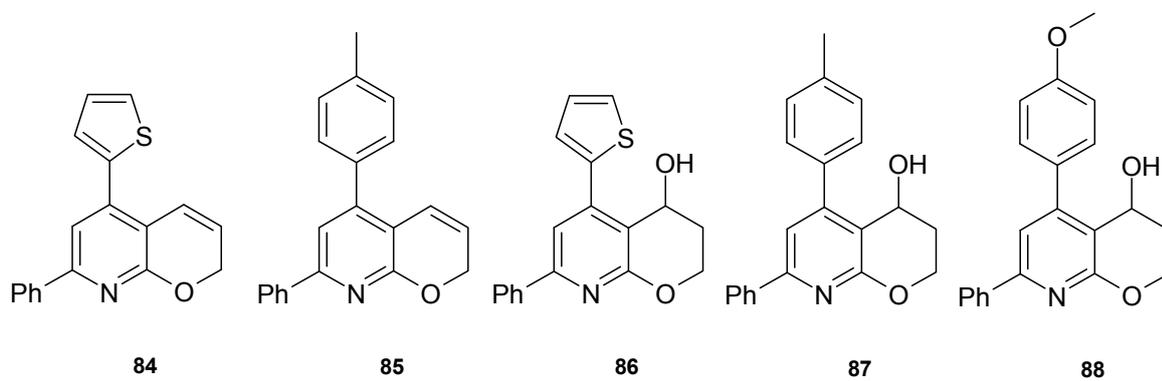
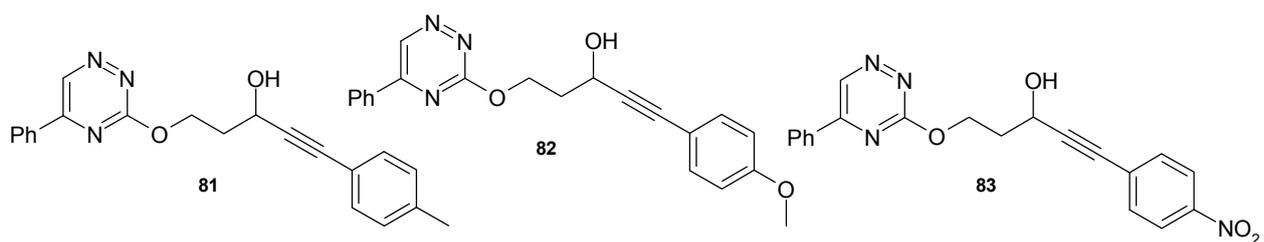
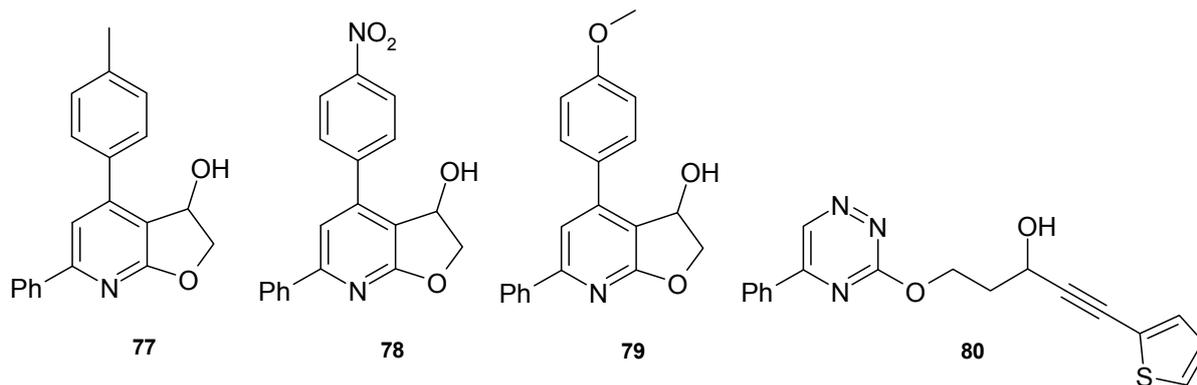
74

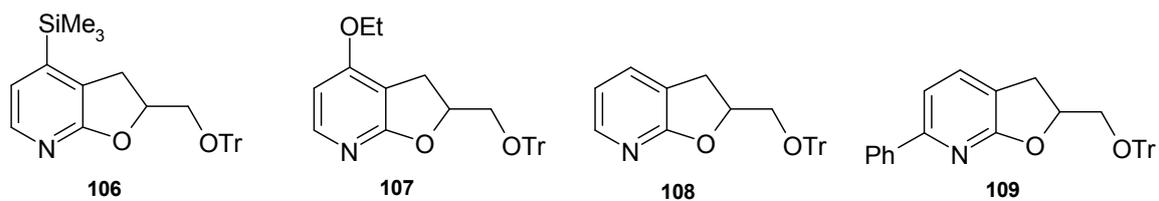
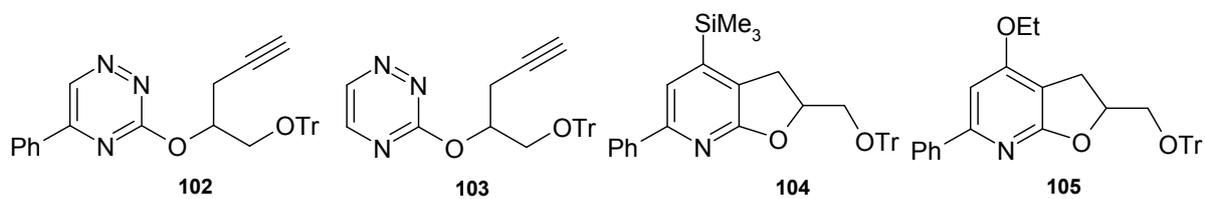
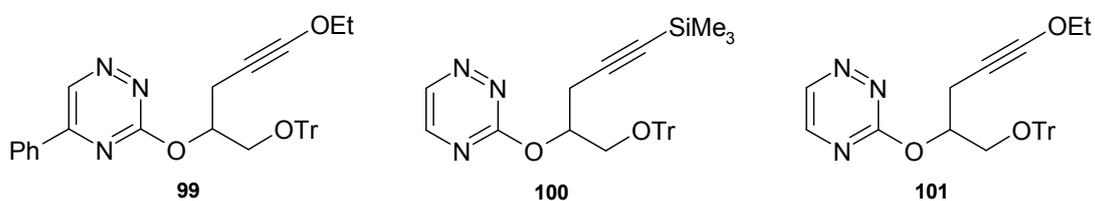
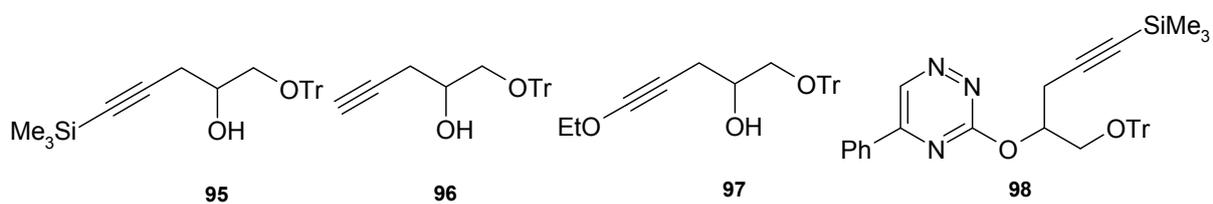
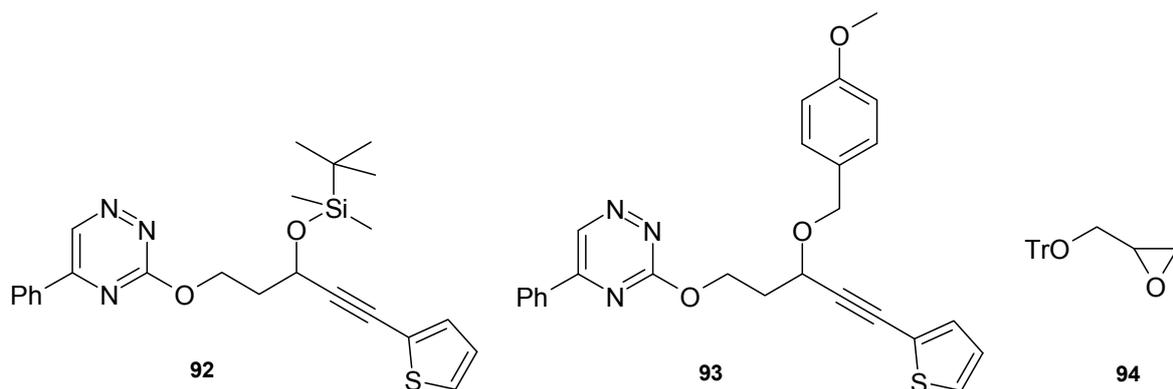


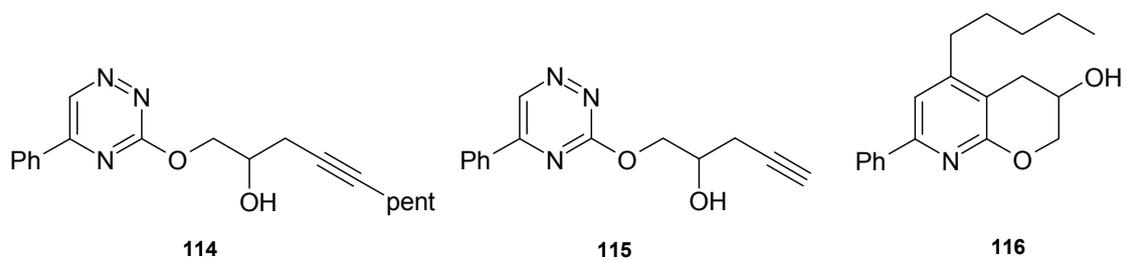
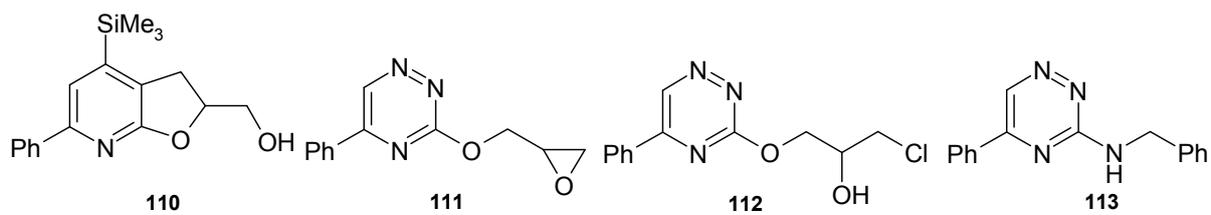
75



76







REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 M. Vialli ; V. Erspamer, *Z. Zelforsch. Mikrosk. Anat.*, **1933**, 19, 743
- 2 V. Erspamer ; B. Aseo, *Nature*, **1952**, 169, 800.
- 3 M. M. Rapport ; A. A. Green ; H. I. Page, *J. Biol. Chem.*, **1948**, 176, 1243
- 4 M. M. Rapport ; A. A. Green ; H. I. Page, *Sciences*, **1948**, 108, 329
- 5 M. M. Rapport, *J. Biol. Chem.*, **1949**, 180, 329
- 6 B. Twerog ; H. I. Page, *J. Physiol.*, **1953**, 175, 157
- 7 D. F. Bogdanski ; A. Pletcher ; B. B. Bordie, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1956**, 117, 88
- 8 R. A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1
- 9 S. J. Peroutka ; S. H. Snider, *Mol. Pharmacol.*, **1979**, 16, 687.
- 10 J. Gaddum ; Z. P. Picarelli, *Br. Pharmacol. Chemother.*, **1957**, 12, 323
- 11 P. B. Bradley ; G. Engel ; W. Fenwik ; J. R. Fozard ; P. P. A. Humphrey ; D. N. Middlemiss ; E. J. Mylecharane ; B. P. Ricardson ; P. R. Saxena, *Neuropharmacol.*, **1986**, 25, 563
- 12 A. Dumuis ; M. Sebben ; J. Bockaert, *Mol. Pharmacol.*, **1988**, 33, 178
- 13 H. Matthes ; U. Boschert ; N. Amlaicky ; R. Grailhe ; J. L. Plassat ; F. Muscatelli ; M. G. Mattei ; R. Hen, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 313
- 14 L. E. Arvidsson ; U. Hacksell ; J. Lars ; G. Nilsson, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 921
- 15 D. N. Middlemiss ; J. R. Fozard, *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 78, 1071
- 16 D. N. Middlemiss ; J. R. Fozard, *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 90, 151
- 17 C. Comoy ; C. Marot ; T. Podona ; M. L. Baudin ; L. Morin-Allory ; G. Guillaumet ; B. Pfeiffer ; D. H. Caignard ; P. Renard ; M. C. Rettori ; G. Adam ; B. Guardiola-Lemaître, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4285
- 18 T. Podona ; B. Guardiola-Lemaître ; D. H. Caignard ; G. Adam ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1779
- 19 R. Rezaie ; B. Joseph ; J. B. Bremner ; P. Delagrange ; C. Kopp ; R. Misslin ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2001**, 53, 959
- 20 S. Boye ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; M.-C. Rettori ; G. Guillaumet ; M.-C. Viaud, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 335.
- 21 C. Comoy ; V. Guerin ; B. Pfeiffer ; M.-C. Rettori ; P. Renard ; G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 483
- 22 G. Griebel ; R. Misslin ; M. Pawlowski ; B. Guardiola-Lemaître ; G. Guillaumet ; J. Bizot-Espiard, *Neuroreport*, **1992**, 49, 216
- 23 a) B. Joseph ; A. Benarab ; G. Guillaumet, *Heterocycles*, **1994**, 38, 1355. b) B. Joseph ; A. Benarab ; G. Guillaumet, *Heterocycles*, **1995**, 41, 2769
- 24 C. Marot ; C. Comoy ; M.-C. Viaud ; M.-C. Rettori ; B. Pfeiffer ; L. Morin-Allory ; G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 1077
- 25 M. Soukri ; S. Lazar ; M. D. Pujol ; M. Akssira ; J. M. Leger ; C. Jarry ; G. Guillaumet, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3665
- 26 R. Rezaie ; B. Joseph ; J. B. Bremner ; P. Delagrange ; C. Kopp ; R. Misslin ; B. Pfeiffer ; P. Renard ; G. Guillaumet, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2001**, 53, 959
- 27 H. Neunhoefffer in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky ; C. W. Rees ; E. F. V. Scriven ; Eds., *Pergamon Press, Oxford*, **1996**, 6, 507
- 28 T. Hundsdorf ; H. Neunhoefffer, *Synthesis*, **2001**, 1800
- 29 N. Plé ; A. Turck ; G. Queguiner ; B. Glass1 ; H. Neunhoefffer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 583
- 30 B. Glass1 ; U. Sinks ; H. Neunhoefffer, *Heterocyclic Chem.*, **1996**, 513
- 31 E. Garnier ; J. Guillard ; E. Pasquinet ; F. Suzenet ; D. Poullain ; C. Jarry ; J. -M. Leger ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4595
- 32 F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Synthesis*, **2004**, 2893

- ³³ E. Garnier ; J. Guillard ; E. Pasquinet ; F. Suzenet ; D. Poullain ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7809
- ³⁴ F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 803
- ³⁵ F. A. Alphonse ; F. Suzenet ; A. Keromnes ; B. Lebert ; G. Guillaumet, *Synlett*, **2002**, 447
- ³⁶ S. Yamaguchi ; H. Saitoh ; M. Kurosaki ; H. Yokoyama ; Y. Hirai ; S. Shiotani, *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 1
- ³⁷ H. Morita ; S. Shiotani, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1465
- ³⁸ D. R. McKean; G. Parrinello; A. F. Renaldo; J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 422
- ³⁹ A. R. Hunt; S. K. Stewart; A. Whiting, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3599
- ⁴⁰ W. -B. Choi ; I. N. Houppis ; H. R. O. Churchill ; A. Molina ; J. E. Lynch ; R. P. Volante ; P. J. Reider ; A. O. King, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4571
- ⁴¹ W. -T. Li ; F. -C. Lai ; G. -H. Lee ; S. -M. Peng ; R. -S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4520
- ⁴² G. Seitz ; L. Görge ; S. Dietrich, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4355
- ⁴³ C. E. Taylor ; J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 431
- ⁴⁴ C. W. Murtiashaw ; R. Breitenbach ; S. W. Goldstein ; S. L. Pezzullo ; G. J. Quallich ; R. Sarges, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1930
- ⁴⁵ R. Sarges ; S. W. Goldstein ; W. M. Welch ; A. C. Swindell ; T. W. Siegel ; T. A. Beyer, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1859
- ⁴⁶ F. Haenel ; R. John ; G. Seitz, *Arch. Pharm.*, (Weinheim), **1992**, 325, 349
- ⁴⁷ K. J. Buysens ; D. M. Vandenberghe ; S. M. Toppet ; G. J. Hoornaert, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12463
- ⁴⁸ O. Diels ; K. Alder, *Ann.*, **1928**, 468, 98
- ⁴⁹ a) R. B. Woodward ; R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 395. b) C. Spino ; H. Rezaei ; Y. L. Dory, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 757
- ⁵⁰ D. L. Boger, *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 781
- ⁵¹ a) D. L. Boger ; R. S. Coleman ; J. S. Panek ; D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4405. b) A. Hamasaki ; R. Ducray ; D. L. Boger, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 185
- ⁵² D. L. Boger ; S. E. Wolkenberg, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9120
- ⁵³ G. Seitz ; S. Dietrich ; L. Görge ; J. Richter, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2747
- ⁵⁴ a) J. Balear ; G. Chrisam ; F. X. Huber ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1481. b) J. Sauer ; D. K. Heldmann ; J. Hetzenegger ; J. Krauthan ; H. Sichert ; J. Schuster, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2885
- ⁵⁵ K. Muller ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2541
- ⁵⁶ M. Richter ; G. Seitz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)*, **1994**, 327, 365
- ⁵⁷ U. Pinder ; Y. S. Kim ; D. Schollmeyer, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 2267
- ⁵⁸ a) N. Haider ; R. Wanko, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1805. b) Z.-K. Wan ; G. H. C. Woo ; J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5497
- ⁵⁹ N. Haider ; K. Mereiter ; R. Wanko, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1805
- ⁶⁰ H. Neunhoeffler ; G. Werner, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1517
- ⁶¹ G. Fülep ; N. Haider, *Molecules*, **1998**, *3*, 10
- ⁶² D. L. Boger ; R. S. Coleman, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2240
- ⁶³ H. Neunhoeffler ; G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1190
- ⁶⁴ J. C. Martin, *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 1111
- ⁶⁵ H. C. Van der Plas ; V. N. Charushin, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3965
- ⁶⁶ H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2667
- ⁶⁷ A. E. Frissen ; A. T. M. Marcelis ; G. Guertsen; D. A. de Bie ; H. C. Van der Plas, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5162
- ⁶⁸ A. E. Frissen ; A. T. M. Marcelis ; H. C. Van der Plas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1589

- 69 M. Wijtmans ; D. A. Pratt ; J. Brinkhorst ; R. Serwa ; L. Valgimigli ; G. F. Pedulli ; N. A. Porter, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9215
- 70 H. Neunhoeffer ; G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, *761*, 39
- 71 N. Kaval ; J. D. Eycken ; J. Caroen ; W. Dehaen ; G. A. Strohmeier ; C. O. Kappe ; E. Van der Eycken, *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 560
- 72 D. L. Boger ; J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2179
- 73 D. L. Boger ; S. R. Duff ; J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5782
- 74 D. L. Boger ; J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5745
- 75 D. L. Boger ; J. S. Panek ; M. M. Meier, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 895
- 76 Y. F. Sainz ; S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10086
- 77 S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, **2004**, 508
- 78 S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12260
- 79 a) S. C. Benson ; J. L. Gross ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3257. b) Z.-K. Wan ; J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2487
- 80 W. H. Fan ; M. Parikh ; J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *37*, 6591
- 81 S. C. Benson ; J. -H. Li ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5285
- 82 C. W. Lindsley ; D. D. Wisnoski ; W. Y. Wang ; W. H. Leister ; Z. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4495
- 83 S. C. Benson ; L. Lee ; L. Yang ; J. K. Snyder, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1165
- 84 C. E. Neipp ; P. B. Ranslow ; Z. Wan ; J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7499
- 85 a) B. R. Lahue ; S. -M. Lo ; Z. -K. Wan ; G. H. C. Woo ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7171. b) B.-R. Lahue ; Z.-K. Wan ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4345
- 86 J. -H. Li ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 516
- 87 a) B. R. Lahue ; Z. -K. Wan ; J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4345. b) A. Rykowski ; D. Branowska ; J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3657. c) D. Branowska, *Molecules*, **2005**, *10*, 274
- 88 S. A. Raw ; R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8607
- 89 A. Rykowski ; D. Branowska ; J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3657
- 90 M. Makosza ; P. van Ly, *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1567
- 91 V. N. Kozhevnikov ; D. N. Kozhevnikov ; O. V. Shabunina ; V. L. Rusinov ; O. N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1791
- 92 H. Neunhoeffer ; H.-W. Fruhauf, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3151
- 93 H. Neunhoeffer ; H.-W. Fruhauf, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3355
- 94 A. Steigel ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3357
- 95 H. Reim ; A. Steigel ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2901
- 96 E. C. Taylor ; J. Pont ; J. C. Warner, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5159
- 97 E. C. Taylor ; L. G. French, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1245
- 98 T. Lipińska ; D. Branowska ; A. Rykowski, *Chem. of Heterocyclic Comp.*, **1999**, *35*, 334
- 99 A. Rykowski ; E. Olender ; D. Branowska ; H. C. van der Plas, *Organic Preparations and Procedures Int.*, **2001**, *33*, 501.
- 100 O. C. Pfüller ; J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8821
- 101 G. R. Pabst ; K. Schmid, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6691
- 102 G. R. Pabst ; K. Schmid, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6687
- 103 D. N. Kozhevnikov ; V. N. Kozhevnikov ; A. M. Prokhorov ; M. M. Ustinova ; V. L. Rusinov ; O. N. Chupakhin ; G. G. Aleksandrov ; B. König, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 869
- 104 M. Altuna-Urquijo ; S. P. Stanforth ; B. Tarbit, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6111
- 105 Y. Ibrahim ; B. Al-Saleh ; A. A. A. Mahmoud, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8489
- 106 E. C. Taylor ; J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4280
- 107 E. C. Taylor ; J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4984

- 108 E. C. Taylor, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, 97, 599
- 109 E. C. Taylor ; J. L. Pont, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 379
- 110 E. C. Taylor ; J. L. Pont, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4287
- 111 D. Branowska ; S. Ostrowski ; A. Rykowski, *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, 50, 463
- 112 E. C. Taylor ; J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2107
- 113 E. C. Taylor ; J. E. Macor ; L. G. French, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1807
- 114 A. M. A. Roch Gonsalves ; T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6821
- 115 W. Paudler ; T. Chen, *J. Heterocyclic Chem.*, **1970**, 7, 767
- 116 H. J. Emilsson, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1077
- 117 F.C. Schaefer ; G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2778
- 118 E. C. Taylor ; J. E. Macor ; J. L. Pont, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5145
- 119 J. E. Macor, Ph D University Microfilms International, **1986**
- 120 M. H. Ali ; J. B. Gary, *Synthesis*, **1998**, 1238
- 121 K. E. Torraca ; X. Huang ; C. A. Parrish and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10770
- 122 (a) M. Wolter ; G. Nordmann ; G. E. Job ; S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 973; (b) C. A. Parrish ; S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2498
- 123 (a) M. Palucki ; J. P. Wolfe ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10333; (b) K. E. Torraca ; S. Kuwabe ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12907; (c) S. Kuwabe ; K. E. Torraca ; S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12202
- 124 G. Mann ; J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 13109
- 125 Q. Shelby ; N. Kataoka ; G. Mann ; J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10718
- 126 J. Cossy ; C. Willis ; V. Bellosta ; *Synlett.*, **2001**, 1578
- 127 F. Douglass Taber ; Ming Xu ; C. Jhon Hartnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13121
- 128 K. C. Nicolaou ; K. C. Fylaktakidou ; H. Monenschein ; Yiwei Li ; Bernd Weyershausen ; H. J. Mitchell ; Heng-xu Wei ; P. Guntupalli ; D. Hepworth ; K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15433
- 129 I. Okamoto ; K. I. Shohda ; K. Seio ; M. Sekine, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9971
- 130 S. Konno ; M. Sagi ; N. Yoshida ; H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1987**, 26, 3111
- 131 Y. Wengsheng ; M. Yan ; K. Ying ; H. Zhengmao ; Zhendong, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3217
- 132 R. A. Bunce ; D. M. Herron ; L. B. Johnson ; S. V. Kotturi, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2822
- 133 J. K. Whitesell ; Chi-Ling Liu ; C. M. Buchanan ; Hwang-Hsing Chen ; M. A. Minton, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 551
- 134 J. J. Pappas ; W. P. Keaveney ; E. Gancher ; M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4273
- 135 E. C. Taylor and J. E. Macor, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1245
- 136 E. C. Taylor and J. E. Macor, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2419
- 137 D. L. Boger, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2869
- 138 K. Sonogashira ; Y. Thoda ; N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467
- 139 K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost B. M. ; I. Fleming ; G. Pattenden (éds.) ; Pergamon, Oxford, **1991**, 3, 2632
- 140 V. Kumar ; J. A. Dority ; E. R. Bacon ; B. Singh ; G. Y. Leshner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6995
- 141 R. A. Batey ; M. Shen ; A. J. Lough, *Org. Lett.*, **2002**, 2, 1411
- 142 A. Numata ; Y. Kondo ; T. Sakamoto, *Synthesis*, **1999**, 306
- 143 R. S. Coleman ; R. Garg, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3487
- 144 T. Jeffery, *J. Chem. Soc.*, **1988**, 14, 909
- 145 L.-S. Li ; Y.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2427
- 146 N. Miyaura ; T. Yanagi ; A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513
- 147 Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 419
- 148 N. Miyaura ; K. Yamada ; H. Sugimone ; A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 972

- ¹⁴⁹ J. M. Campagne, D. Prim, *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**
- ¹⁵⁰ Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636
- ¹⁵¹ T. N. Mitchell, *Synthesis*, **1992**, 803,
- ¹⁵² J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *108*, 25, 508
- ¹⁵³ P. Espinet ; A. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 4704
- ¹⁵⁴ R. Lerebours ; A. Camacho-Soto ; C. Xolf, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8601
- ¹⁵⁵ V. Farina; B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585
- ¹⁵⁶ A. Roglans ; A. Pla-Quintana ; M. Moreno-Mañas, *Chemical Reviews*, **2006**.
- ¹⁵⁷ V. Farina, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 73
- ¹⁵⁸ V. Farina ; S. Kapadia ; B. Krishnan ; C. Wang ; L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5905
- ¹⁵⁹ A. L. Casado ; P. Espinet, *Organometallics*, **2003**, *22*, 1305
- ¹⁶⁰ B. Joseph ; H. Da Costa ; J. -Y. Mérour ; S. Léonce, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3189
- ¹⁶¹ J. Sauer ; D. K. Heldmann, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2549
- ¹⁶² M. Pereyre ; J. P. Quintard ; A. Rahm, « Tin in Organic Synthesis » Butterworths, London **1987**
- ¹⁶³ E. Kate Dorling ; E. Öhler ; Johanne Mulzer, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6323
- ¹⁶⁴ Z. P. Mincheva ; Y. Gao ; F. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7947
- ¹⁶⁵ M. Yamaguchi ; I. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 391
- ¹⁶⁶ C. M. Lincoln ; J. D. White ; A. F. T. Yokochi, *Chem. Commun.*, **2004**, 2846
- ¹⁶⁷ H. B. Lee ; M. Pattarawarapan ; S. Roy ; K. Burgess, *Chem. Commun.*, **2003**, 1674
- ¹⁶⁸ B. M. Trost ; Z. T. Ball ; E. -J. Kang, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4911
- ¹⁶⁹ Santiago Conde ; Carlos Corral ; Jaime Lissavetzky, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 937
- ¹⁷⁰ S. Lazar ; M. Soukri ; J. M. Leger ; C. Jarry ; M. Akssira ; R. Chirita ; I. C. Grig-Alexa ; A. Finaru ; G. Guillaumet, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6461
- ¹⁷¹ A. Alexakis ; D. Jachiet, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6197
- ¹⁷² C. Feuvrie ; J. Blanchet ; M. Bonin ; L. Micouin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2333

RESUME

Cette thèse s'inscrit dans une volonté de développer de nouvelles architectures hétéroaromatiques susceptible de montrer un potentiel thérapeutique. Pour cela la synthèse de dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines et dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines hautement et diversement fonctionnalisées est apparue particulièrement intéressante notamment en vue de l'obtention de nouveaux analogues sérotoninergiques. L'accès à ces nouveaux squelettes a été réalisé *via* une réaction intramoléculaire de Diels-Alder à demande électronique inverse avec des 1,2,4-triazines.

Pour ce faire, des 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazines ont été mis à réagir avec différents nucléophiles permettant l'introduction d'alcynes convenablement substitués. La réactivité de ces alcynes selon une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a été explorée. L'activation par micro-ondes de la réaction de cycloaddition s'est avérée très efficace. Des dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines diversement substituées en position 2, 3, 4, et/ou 6 et des dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines substituées en position 3, 4, 5 et/ou 7 ont été synthétisées avec de bons rendements.

Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions study for the synthesis of new oxygenated and nitrogenated compounds for a therapeutic use.

ABSTRACT

This work falls under a desire to develop new heteroaromatic architectures likely to show therapeutic potentials. For that the synthesis of dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines and dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines highly and variously functionalized appeared particularly interesting especially in obtaining new serotonergic analogues. The access to these new structures was carried out *via* an intramolecular inverse electron demand Diels-Alder reaction with 1,2,4-triazines.

For this purpose, 3-methylsulfanyl-1,2,4-triazines were reacted with different nucleophiles allowing the introduction suitably substituted alkynes. The reactivity of such alkynes according to inverse electron demand Diels-Alder reaction was explored. Microwave activation of the cycloaddition reaction proved to be very efficient. Dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines variously substituted in position 2, 3, 4, and/or 6 and dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines substituted in position 3, 4, 5 and/or 7 were synthesized in good yields.

DISCIPLINE

Chimie organique

MOTS-CLES

Récepteurs sérotoninergiques, dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines, dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines, Diels-Alder à demande électronique inverse, 1,2,4-triazines, activation micro-ondes.

*Institut de Chimie Organique et Analytique (I.C.O.A) – Université d'Orléans
Rue de Chartres, B.P. 6759
45067 Orléans Cedex 2 - France*