



**HAL**  
open science

# Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation de cations métalliques polluants

Nicolas Leconte

► **To cite this version:**

Nicolas Leconte. Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées pour la complexation de cations métalliques polluants. Autre. Université d'Orléans, 2007. Français. NNT : . tel-00465122

**HAL Id: tel-00465122**

**<https://theses.hal.science/tel-00465122>**

Submitted on 19 Mar 2010

**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

présentée à

**L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

*Discipline : Conception, Synthèse, Analyse et Structure de Composés d'Intérêt Biologique*

par

**Nicolas Leconte**

**SYNTHESE ET CARACTERISATION  
DE MOLECULES POLYHETEROCYCLIQUES AZOTEES  
POUR LA COMPLEXATION DE CATIONS METALLIQUES  
POLLUANTS**

Soutenue publiquement le 07 Décembre 2007  
Auditorium Charles Sadron – Campus CNRS

### MEMBRES DU JURY

---

Mme F. MONGIN	Professeur – Université de Rennes I	<i>Rapporteur</i>
M. R. DODD	Directeur de recherche – ICSN	<i>Rapporteur</i>
M. J.-J. BOURGUIGNON	Directeur de recherche Faculté de Pharmacie de Strasbourg	<i>Examineur</i>
M. L. EL KAIM	Professeur – ENSTA	<i>Examineur</i>
M. G. GUILLAUMET	Professeur – Université d'Orléans	<i>Directeur de thèse</i>
Mme A. WUILLAUME	Ingénieur – CEA Le Ripault	<i>Examineur</i>
M. F. SUZENET	Docteur – Université d'Orléans	<i>Examineur</i>



*À ma mère,*

*À tous ceux qui m'ont soutenu pendant ces trois années.*



# REMERCIEMENTS

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique d'Orléans (ICOA, UMR-CNRS 6005), à l'Université d'Orléans, sous la direction du professeur Gérard Guillaumet, du docteur Franck Suzenet et de Anne Wuillaume, ingénieur chimiste au CEA Le Ripault.

Je sais gré au Commissariat à l'Energie Atomique et à la Région Centre pour leur soutien financier.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur Gérard Guillaumet pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et avoir accepté la direction de ces travaux. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance et le soutien dont il a fait preuve à mon égard.

Je souhaite remercier vivement Madame Florence Mongin, professeur à l'Université de Rennes I, ainsi que Monsieur Robert Dodd, directeur de recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Jean-Jacques Bourguignon, directeur de recherche à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, et à Monsieur Laurent El Kaim, professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, qui me font l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Ce travail n'aurait pas abouti sans l'aide de Franck Suzenet et de Anne Wuillaume qui ont suivi l'ensemble de ces travaux. Les conseils, la disponibilité et le soutien qu'ils m'ont accordés pendant ces trois années ont été précieux. Merci pour tout.

Un merci particulier à Monsieur Clément Hill, ingénieur au CEA Marcoule, pour les nombreuses questions que j'ai pu lui poser. Sans ses compétences en matière de retraitement des déchets nucléaires, la rédaction de ce manuscrit aurait été bien fastidieuse.

Je ne saurais oublier Monsieur Lionel Hairault, ingénieur au CEA Le Ripault, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire et m'a initié aux techniques de la micro-balance à quartz. Ce séjour n'aurait pas été aussi agréable sans la gentillesse et l'aide que m'ont apportées son équipe, particulièrement Pierre Montméat et Florian Veignal.

Je tiens également à remercier Madame Claire-Marie Pradier, professeur au Laboratoire de Réactivité de Surface de l'Université Paris VI, ainsi que son équipe pour tout le travail concernant les structures immobilisées chimiquement sur QCM.

Je n'oublie pas non plus d'exprimer ma gratitude à Messieurs Eric Pasquinet et Didier Poullain pour leurs conseils, leurs remarques pertinentes et leur humour intarissable lors de nos nombreux suivis de travaux.

Merci aux personnes du Laboratoire Synthèse et Formulation et plus particulièrement à Coralie.

Enfin, mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes de l'ICOA qui, au cours de ces années, m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : le labo 3 : Béa, Critel, Elodie, Greg, Laetitia, Lolo, Matthieu J., Mathieu P., Xav, Youyou ; le labo 2 : Aurélien, Eddy, Francis, Oana, Safiyat ; le labo 4 : Ahmed, Amomo, Jamal, Mélanie, Nico ; ainsi que : Rémi, Ruty, Arnaud, Mimi, Ana, Sandrina, Romain, Jérôme, Elise, Matteo, Jean-Marie, Alain-Michel, Sylvestre, Virginie, Jojo, Cyril, Stéphane, Nouara, Pascal, Sylvain, Isabelle, Abdel, Mael, Zack, Valérie B., Valérie D., Chrystel, Jean-Claude, Aude, Rafi, Marie, Patrick R.

# SIGLES, ABBREVIATIONS

aq.	Phase aqueuse
AM	Actinides mineurs
An(III)	Cation de la famille des actinides à l'état d'oxydation +III
ANDRA	Agence Nationale pour la gestion des Déchets RadioActifs
Ar	Aryle
BTP	2,6-Bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine
conc.	Concentré
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CuMeSal	3-Méthylsalicylate de cuivre(I)
CuTC	Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEA	<i>N,N</i> -Diéthylaniline
DIAMEX	Extraction par les diamides, de l'anglais DIAMides EXtraction
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
équiv.	Equivalent
EP	Ether de pétrole
Et	Ethyle
GANEX	Extraction groupée des actinides, de l'anglais Grouped ActiNides EXtraction
h	Heure
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée, de l'anglais Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
JohnPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)biphényle
L	Ligand
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante, de l'anglais Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Ln(III)	Cation de la famille des lanthanides à l'état d'oxydation +III

M	Métal
Me	Méthyle
min	Minute
MM	Masse molaire
Na <sub>4</sub> EDTA	Ethylènediaminetétraacétate de sodium
NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -Méthylpyrrolidinone
NpsCl	Chlorure de 2-nitrophénylsulfanyle
OM	Orbitale moléculaire
p.a.	Pour analyse
Pd/C	Palladium sur charbon
Ph	Phényle
PMB	4-Méthoxybenzyle
PF	Produits de fission
Pr	Propyle
PUREX	Extraction du plutonium et de l'uranium, de l'anglais Plutonium Uranium Refining by EXtraction
QCM	Micro-balance à quartz, de l'anglais Quartz Crystal Microbalance
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SAMs	Monocouches auto-assemblées, de l'anglais Self-Assembled Monolayers
SM	Spectrométrie de Masse
SN <sub>Ar</sub>	Substitution Nucléophile Aromatique
t.a.	Température ambiante
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFP	Tri-(2-furyl)-phosphine
THF	Tétrahydrofurane
TPH	Tétrapropylène hydrogéné
XantPhos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

# SOMMAIRE

<i>Introduction générale</i> .....	15
------------------------------------	----

## *Partie I : Synthèse de BTP appliquée à la séparation poussée An(III)/Ln (III)*

---

### **Chap. I : Notions préalables**

I. LE RETRAITEMENT DES DECHETS NUCLEAIRES .....	23
I.1. Le problème des actinides.....	24
I.2. Les déchets nucléaires dans le cadre de la loi .....	25
II. QUELQUES PROPRIETES DES ACTINIDES ET DES LANTHANIDES .....	27
II.1. Structure électronique et états d'oxydation.....	27
II.2. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases).....	28
II.2.1. Définition .....	28
II.2.2. Cas des éléments f .....	28
II.2.3. Compétition ligand dur (eau) / ligand mou (molécule extractante) .....	29
III. STRUCTURES EXTRACTANTES .....	30
III.1. Ligands O-donneurs et S-donneurs.....	30
III.2. Ligands N-donneurs .....	31
III.2.1. Structures testées au CEA-Marcoule .....	31
III.2.2. Propriétés complexantes.....	33
IV. EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE.....	36
V. CHOIX DES STRUCTURES.....	39

### **Chap. II : Synthèse de BTP alkoxyées sur la pyridine centrale**

I. ANALYSE RETRO-SYNTHETIQUE .....	41
I.1. Formation du noyau 1,2,4-triazinique .....	41
I.1.1. 1,2,4-triazine non substituée sur les positions 5 et 6.....	41
I.1.2. 1,2,4-triazine substituée sur les positions 5 et/ou 6.....	42
I.2. Voie d'accès à des 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines .....	43
I.3. Bilan.....	44
II. SYNTHESSES DE 4-ALKOXY-2,6-BIS(TRIAZIN-3-YL)-PYRIDINES .....	45
II.1. Synthèses des 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines <b>3</b> et <b>4</b> .....	45
II.2. Synthèses des BTP <b>1</b> et <b>2</b> .....	47
II.3. Conclusion.....	48

## Chap. III : Tests d'extraction liquide-liquide en milieu actif

I. PARTIE EXPERIMENTALE .....	49
I.1. Cations métalliques étudiés.....	49
I.2. Protocole expérimental d'extraction.....	49
I.3. Spectrométrie gamma .....	50
I.4. Titroprocesseur.....	50
II. RESULTATS ET DISCUSSION .....	50
II.1. Cas de la BTP-OC <sub>4</sub> <b>1</b> .....	50
II.2. Cas de la BTP-OC <sub>12</sub> <b>2</b> .....	51
II.3. Discussion et réorientations.....	52
III. SYNTHÈSE ET EVALUATION DES LIGANDS <b>13</b> ET <b>14</b> .....	52
III.1. Synthèse.....	52
III.2. Résultats et interprétation des tests d'extraction .....	53
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	54

### *Partie II : Synthèse de BTP appliquée à la détection par QCM*

---

## Chap. I : Outils bibliographiques

I. LA MICROBALANCE A QUARTZ .....	59
I.1. Principe de fonctionnement.....	59
I.2. Relation entre masse déposée et variation de fréquence.....	60
I.3. Utilisation de la QCM en milieu liquide .....	60
II. COUCHES MINCES ET MATERIAUX SENSIBLES .....	61
II.1. Formation de couches minces.....	61
II.1.1. Immobilisation physique.....	61
II.1.2. Immobilisation par voie chimique .....	63
II.2. Matériaux sensibles.....	64
II.2.1. Matériaux déposés physiquement.....	64
II.2.2. Matériaux greffés chimiquement.....	64
III. OBJECTIFS ET CHOIX DES STRUCTURES.....	66

## Chap. II : Elaboration et caractérisation de dépôts sur QCM

I. DEPOT PHYSIQUE DE LIGANDS AZOTES .....	67
I.1. Ligands étudiés .....	67
I.2. Mode opératoire .....	68
I.3. Matériel.....	68
I.4. Résultats.....	69
II. DEPOT DE LIGANDS AZOTES PAR VOIE CHIMIQUE.....	69
II.1. Structures étudiées.....	69

II.2. Méthode d'étude .....	70
II.2.1. Formation de la SAM .....	70
II.2.2. Greffage de l'amine .....	70
II.2.3. Tests de résistance à l'eau .....	71
II.2.4. Caractérisation .....	71
II.3. Résultats .....	71
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	73

## **Chap. III : Synthèse des mercapto- et amino-BTP**

I. SCHEMA RETRO-SYNTHETIQUE .....	74
II. VOIE A : CHOIX DU NUCLEOFUGE .....	75
II.1. Nucléofuge présent sur le noyau pyridinique (R = X) .....	76
II.2. Nucléofuge présent en bout de chaîne alkoxy (R = -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -X) .....	78
III. VOIE A : SYNTHESSES .....	79
III.1. Synthèse de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-chloropyridine <b>17</b> .....	79
III.2. Synthèse de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(bromobut-1-yl)oxypyridine <b>18</b> .....	81
IV. VOIE B : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE .....	83
IV.1. BTP-OC <sub>4</sub> -SH <b>15</b> .....	83
IV.2. BTP-OC <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> <b>16</b> .....	84
IV.3. Bilan .....	85
V. VOIE B : SYNTHESSES .....	86
V.1. Synthèse de la BTP-OC <sub>4</sub> -SH <b>15</b> .....	86
V.2. Synthèse de la BTP-OC <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> <b>16</b> .....	88
VI. BILAN .....	90

## **Chap. IV : Synthèse et fonctionnalisation de dérivés BTP hydroxylés**

I. NOUVELLES STRATEGIES DE SYNTHESE .....	91
I.1. Rétro-synthèse .....	91
I.2. Stratégies adoptées .....	91
I.2.1. Sans protection .....	91
I.2.2. Avec protection .....	92
II. SYNTHESE DE LA BTP-OH <b>39</b> .....	93
II.1. En conservant la fonction alcool libre .....	93
II.2. Protection de la fonction alcool .....	94
II.3. Déprotection de la BTP-OPMB <b>46</b> .....	95
III. LA BTP-OH <b>39</b> : REACTIVITE ET DISCUSSION .....	96
III.1. Réactivité .....	96
III.1.1. Validation de la stratégie .....	96
III.1.2. Application à la synthèse des composés soufré <b>16</b> et aminé <b>15</b> .....	96
III.2. Discussion : problèmes relatifs à la purification de la BTP <b>39</b> .....	97
IV. SYNTHESE ET REACTIVITE DE ME-BTP-OH <b>49</b> .....	98
IV.1. Synthèse de la Me-BTP-OH <b>49</b> .....	98

IV.2. Synthèse de la Me-BTP-OC <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 50 .....	99
V. BILAN.....	100

*Partie III : Méthodologie – Synthèse de BTP par réaction de couplage croisé pallado-catalysée*

---

**Chap. I : La recherche de nouvelles voies de synthèse**

I. RETRO-SYNTHESE .....	105
II.VOIE A .....	106
II.1. Dérivés pyridiniques 2,6-bis-métallés : éléments bibliographiques.....	106
II.2. Dérivés 1,2,4-triaziniques substitués en position 3.....	107
II.2.1. 3-Chloro-1,2,4-triazines.....	107
II.2.2. 3-Méthylsulfanyl-1,2,4-triazines.....	108
II.3. Réactions de couplage pallado-catalysé sur une triazine 3-thiométhylée.....	109
II.3.1. Création d'une liaison carbone-carbone avec un dérivé boronique.....	110
II.3.2. Création d'une liaison carbone-carbone avec un dérivé stannique.....	111
III.VOIE B .....	112
III.1. Choix du diène.....	113
III.2. Choix du diénophile .....	115

**Chap. II : Réactions de couplages pallado-catalysées entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine et diverses pyridines métallées.**

I. INFLUENCE DE LA NATURE DU METALOÏDE .....	119
I.1. Dérivés boroniques.....	119
I.1.1. Trifluoro-organoborates de potassium .....	119
I.1.2. Ester N-phényl-diéthanamine-2-pyridylboronique .....	121
I.2. Dérivés organo-stanniques.....	122
I.2.1. Réaction de la 2-tributylstannylpyridine 56.....	123
I.2.2. Réaction de la 2-triméthylstannylpyridine 62.....	124
II. REACTIONS DE COUPLAGE DE PYRIDINES 2-STANNYLEES DIVERSEMENT SUBSTITUEES .....	125
II.1. Synthèse et réactivité de la 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine ...	125
II.2. Synthèse et réactivité des pyridines 2-stannylées 66 et 67 .....	126
II.3. Synthèse et réactivité des pyridines 2-stannylées 71, 72 et 73 .....	129
III. ETUDE DE DIFFERENTS PARAMETRES REACTIONNELS.....	132
III.1. Influence du couple palladium-ligand .....	133
III.2. Influence du co-facteur au cuivre(I) .....	134
III.3. Influence du solvant.....	135
III.4. Influence du mode de chauffage .....	136
IV. CONCLUSION, DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	137

## Chap. III : Contribution à la chimie des 1,2,4,5-tétrazines

I. VERIFICATION PAR LA CHIMIE THEORIQUE .....	139
II. REACTION DE COUPLAGE DE LA 3-METHYLSULFANYL-6-METHOXY-1,2,4,5-TETRAZINE .....	140
II.1. Synthèse et réactivité de la 3-méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine <b>79</b> .	140
II.2. Synthèse et réactivité de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-N-yl)-1,2,4,5-tétrazine <b>83</b> .....	142
II.2.1. Optimisation du couplage de la tétrazine <b>83</b> .....	142
II.2.2. Réactivité de la tétrazine <b>83</b> vis-à-vis des acides boroniques .....	144
II.2.3. Réactivité de la tétrazine <b>83</b> vis-à-vis de dérivés organo-stanniques.....	146
III. APPLICATION DE LA REACTION DE COUPLAGE A UN SUBSTRAT APPROPRIE	149
III.1. Synthèse et réactivité de la 3- <i>i</i> -propylsulfanyl-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine.....	149
III.2. Synthèse de la 3-méthylsulfanyl-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine.....	150
III.3. Synthèse et réactivité d'un dérivé morpholinium.....	152
IV. CONCLUSION .....	154

*Conclusion générale* .....157

### *Partie expérimentale*

---

I. INDICATIONS GENERALES .....	165
I.1. Réactifs et solvants .....	165
I.2. Appareillage et outils d'analyses.....	165
II. MODES OPERATOIRES .....	167

### *Annexe*

---

LA PIEZOELECTRICITE.....	265
--------------------------	-----

*Références bibliographiques*.....267



## *Introduction générale*



En France, le procédé actuel de retraitement du combustible nucléaire usé permet de récupérer les matières valorisables (uranium et plutonium) et de minimiser le volume des déchets ultimes. Les actinides dit mineurs (AM) sont responsables, après l'uranium et le plutonium, de la radiotoxicité à long terme des déchets nucléaires. Leur récupération est un enjeu majeur et fait l'objet de recherches dans le monde depuis plus de vingt ans. A terme, ceci permettra de refermer le cycle du combustible selon la stratégie séparation et transmutation.

Par ailleurs, les actinides sont strictement contrôlés puisqu'ils sont émetteurs alpha ( $\alpha$ ) et classés parmi les éléments les plus radiotoxiques du fait du caractère très ionisant de la particule  $\alpha$ . Leur détermination qualitative et quantitative s'est faite très longtemps par spectrométrie  $\alpha$ <sup>1</sup>, mais cette méthode est petit à petit remplacée par des techniques reposant par exemple sur une détection par spectrométrie de masse.<sup>2</sup> Ces nouveaux systèmes de mesure affichent des limites de détection toujours plus basses (de  $10^{-6}$  à  $10^{-8}$  M, voire  $10^{-9}$  M) mais un pré-traitement de l'échantillon à analyser (de quelques minutes à plusieurs jours) est nécessaire. Malgré toutes ces techniques d'analyse de traces d'actinides, aucune recherche ne semble s'intéresser à la conception d'un détecteur mobile et utilisable sur le terrain, susceptible d'effectuer avec précision, en temps réel et à échelle normale, des mesures en milieu aqueux.<sup>3</sup>

Ces deux problématiques justifient le développement de molécules complexantes sélectives des actinides. Ainsi, l'utilisation de ligands originaux pourrait permettre :

- de séparer les actinides contributeurs de la radioactivité dans les déchets nucléaires,
- de concevoir des outils d'analyse en temps réel pour le contrôle de zones à risques.

En terme de retraitement, la séparation des AM (neptunium, américium et curium...) est rendue difficile, surtout dans le cas de l'américium et du curium, à cause de la présence d'autres produits de fission (PF) : les lanthanides, éléments aux propriétés chimiques proches de celles des actinides.

La séparation poussée apparaît comme l'une des solutions les plus prometteuses pour surmonter cette difficulté. Elle repose sur un procédé d'extraction liquide-liquide dans lequel interviennent des molécules complexantes sélectives des actinides. Dans ce cadre, l'architecture 2,6-bis(triazin-3-yl)-pyridine (BTP) fait l'objet de recherches intensives depuis une dizaine d'années (Figure 1). Certaines structures testées ont affiché des résultats remarquables, en terme de performances d'extraction et de sélectivité vis-à-vis des AM au degré d'oxydation +III.<sup>4,5</sup>

---

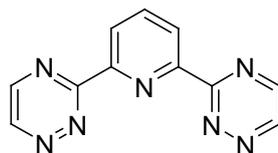
<sup>1</sup> Mariet, C. "Préparation de sources minces d'émetteurs alpha à l'aide de films de polypyrrole fonctionnalisés par un ligand chélatant", *Thèse de doctorat*, Université Paris VI, **1999**.

<sup>2</sup> Toulhoat, P. *Oil & Gas Science and Technology – Rev. IFP* **2005**, 60, 967-977.

<sup>3</sup> Récemment, un système portatif pour la détection des actinides en phase aqueuse a été décrit : Minskoff, N.; Russell, D.D. "Field portable electrochemical sensor for uranium and other actinides in aqueous samples", *NORM 2007 Abstracts Juin 2007*.

<sup>4</sup> (a) Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, 17, 23-32. (b) Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, 17, 1155.

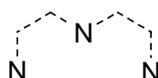
<sup>5</sup> (a) Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.S.J.; Hill, C.; Hudson, M.J.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 239-241. (b) Hudson, M.J.; Boucher, C.E.; Braekers, D.; Desreux, J.F.; Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.S.J.; Harwood, L.M.; Hill, C.; Madic, C.; Marken, F.; Youngs, T.G.A. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1171-1183.



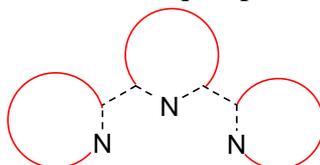
**Figure 1** : 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (BTP).

Le motif structural des BTP répond à des critères spécifiques :

- un site de coordination caractérisé par l'enchaînement

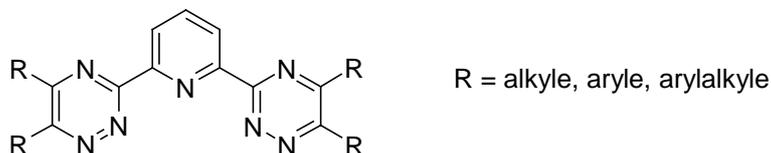


- trois hétérocycles azotés faiblement basiques pour chaque site de complexation



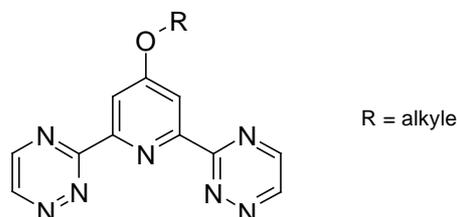
- une structure ouverte permettant la complexation puis la décomplexation des cations actinides(III) [An(III)].

Jusqu'à présent, la littérature a rapporté la synthèse de dérivés de la BTP fonctionnalisés principalement sur les positions 5 et 6 des triazines latérales par des groupements alkyles, aryles ou arylalkyles (Figure 2). Cependant, leur grande sensibilité à l'hydrolyse acide et à la radiolyse ne permet pas actuellement de les utiliser dans l'application envisagée.



**Figure 2** : Analogues de la BTP testés dans le procédé d'extraction liquide-liquide.

D'après des études de vieillissement, la dégradation de telles structures provient en grande partie de l'oxydation des carbones benzyliques.<sup>6</sup> Pour y remédier, nous proposons de synthétiser des BTP originales, fonctionnalisées en position 4 de la pyridine centrale par un groupement alkoxy (Figure 3).



**Figure 3** : Ligands BTP modifiés envisagés pour la détection par QCM.

<sup>6</sup> Hill, C.; Guillauneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. *J. Nucl. Techn.* **2002**, 3, 309-312.

La présence d'un atome d'oxygène en position  $\alpha$  de la pyridine pourrait contribuer à réduire le processus de dégradation en milieu actif. D'autre part, l'ajout d'une chaîne grasse participerait à accroître le caractère lipophile des molécules afin d'assurer de bonnes performances d'extraction. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier l'influence électronique de ce groupement alkoxy sur l'azote du noyau pyridine puisqu'il pourrait avoir un effet sur le mécanisme de complexation des An(III).

Mais les problèmes associés aux actinides ne se limitent pas au retraitement des déchets nucléaires : le contrôle et la détection de ces radioéléments en milieu liquide pourraient bénéficier de la mise en œuvre d'outils supplémentaires tels que les capteurs chimiques. Ils permettraient ainsi d'assurer un contrôle en temps réel :

- des effluents liquides à la sortie des procédés de retraitement,
- des déchets liquides entreposés sur les sites industriels.

Le fonctionnement d'un capteur chimique repose sur l'enchaînement de deux étapes : la reconnaissance moléculaire et la transduction du signal. C'est pourquoi il est constitué de deux parties fondamentales :

- un récepteur capable de complexer sélectivement l'analyte en subissant une modification physico-chimique,
- un transducteur qui convertit la modification physico-chimique en une modification électrique plus facilement exploitable.

Parmi la grande variété de systèmes existants, une technique a particulièrement retenu notre attention pour la détection de cations métalliques polluants en solution aqueuse : la micro-balance à quartz (QCM, de l'anglais Quartz Crystal Microbalance).

Dans le cas d'une détection en milieu liquide, l'utilisation d'une QCM nécessite la mise en place d'une interface air-solution, la face en contact avec le liquide devant être préalablement recouverte d'un récepteur spécifique (molécule sensible/complexante) des ions à analyser.

Dans le présent travail, nous proposons de mettre en place puis de valider la faisabilité d'un détecteur d'actinides en solution aqueuse, basé sur la technique de la QCM. La difficulté majeure du projet repose sur la conception d'un matériau sensible sélectif des actinides. Pour ce faire, nous envisageons d'utiliser des dérivés de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (Figure 4).

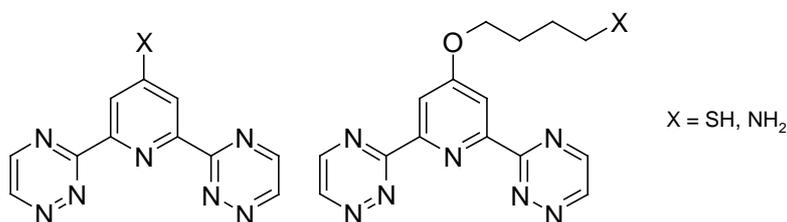


Figure 4

Nous verrons par la suite que la fonctionnalisation des structures par des groupements soufré ou aminé pourrait être utile pour l'adsorption des molécules à la surface de la QCM.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à la séparation poussée des An(III) au sein d'un mélange actinides(III)/lanthanides(III) [An(III)/Ln(III)]. Ainsi, des outils bibliographiques présenteront les enjeux actuels du retraitement des déchets nucléaires, les

propriétés des cations métalliques concernés et les structures extractantes ayant apporté des avancées majeures dans le domaine. Ensuite, la synthèse de dérivés de la BTP porteurs de chaînes grasses en position 4 de la pyridine sera abordée avant de terminer par les résultats obtenus à l'issu des tests d'extraction à forte acidité.

Dans un second temps, nous nous concentrerons sur la conception d'un matériau sensible destiné à recouvrir un capteur chimique pour la détection des actinides en milieu aqueux. Après avoir rappelé le principe de fonctionnement d'une microbalance à quartz et la notion de couche mince, la synthèse des composés d'intérêt suivie d'une étude de faisabilité du système de détection seront discutées.

Enfin, la dernière partie s'intéressera au développement d'une méthodologie de synthèse originale de BTP par création d'une liaison carbone-carbone entre des dérivés 1,2,4-triaziniques ou 1,2,4,5-tétraziniques et des dérivés pyridiniques métallés.

*Partie I : Synthèse de BTP appliquée à  
la séparation poussée  $An(III)/Ln(III)$*



## Chap. I : Notions préalables

### I. LE RETRAITEMENT DES DECHETS NUCLEAIRES

Si la production d'électricité par le nucléaire contribue à limiter les émissions de CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère de manière significative, tout en garantissant des coûts de production bas et stables, il reste néanmoins des enjeux capitaux à surmonter afin de pérenniser l'option nucléaire pendant plusieurs centaines d'années, dont la gestion des déchets.

L'essentiel des déchets nucléaires de haute activité (0,04% des déchets industriels) est issu de l'irradiation d'oxyde d'uranium enrichi (UOX, Uranium OXide) et d'oxydes mixtes d'uranium et de plutonium (MOX, Mixed OXide).<sup>7</sup> Après son passage dans un réacteur électrogène, le combustible à oxyde d'uranium, initialement enrichi à 3,5% en <sup>235</sup>U, présente la composition massique moyenne de 96% d'uranium résiduel, 1% de plutonium, 3% de produits de fission (dont : lanthanides, césium, strontium, etc.), et 0,1% d'actinides dits mineurs (neptunium, américium, curium).<sup>8</sup>

Grâce au procédé PUREX, le plutonium est isolé en vue d'être recyclé pour produire de nouveaux combustibles MOX. Quant à l'uranium, il contient encore quelques traces de produits de fission (PF) au sortir de PUREX. Il est donc inconcevable de ré-enrichir cet uranium par diffusion gazeuse, la technique industrielle actuellement utilisée en France. Par conséquent, il est conservé comme matière valorisable pour le futur (Figure 5).

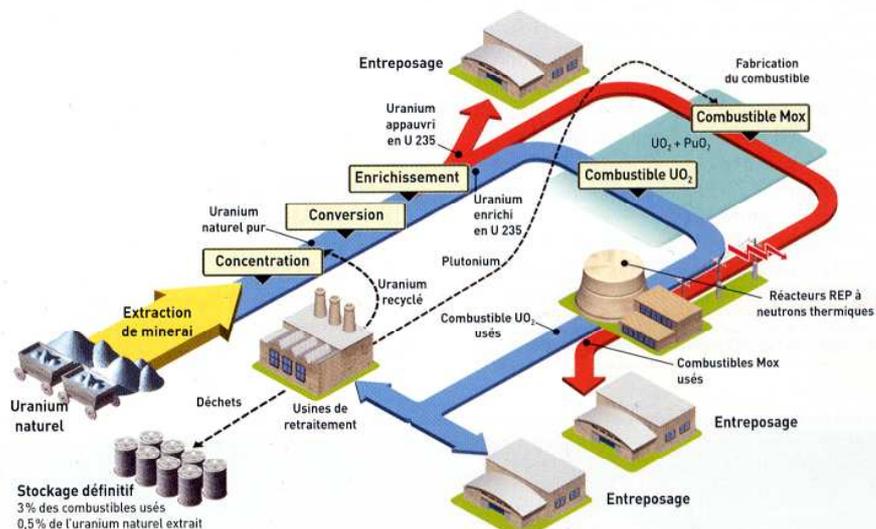


Figure 5 : Cycle simplifié actuel du combustible nucléaire en France.

90% des produits générés lors du retraitement sont de faible activité et ont une durée de vie courte : en moins de 300 ans, leur radioactivité sera revenue au niveau de la radioactivité naturelle. Ils sont donc stockés. Les 10% restants ont une durée de vie longue (>10000 ans) et

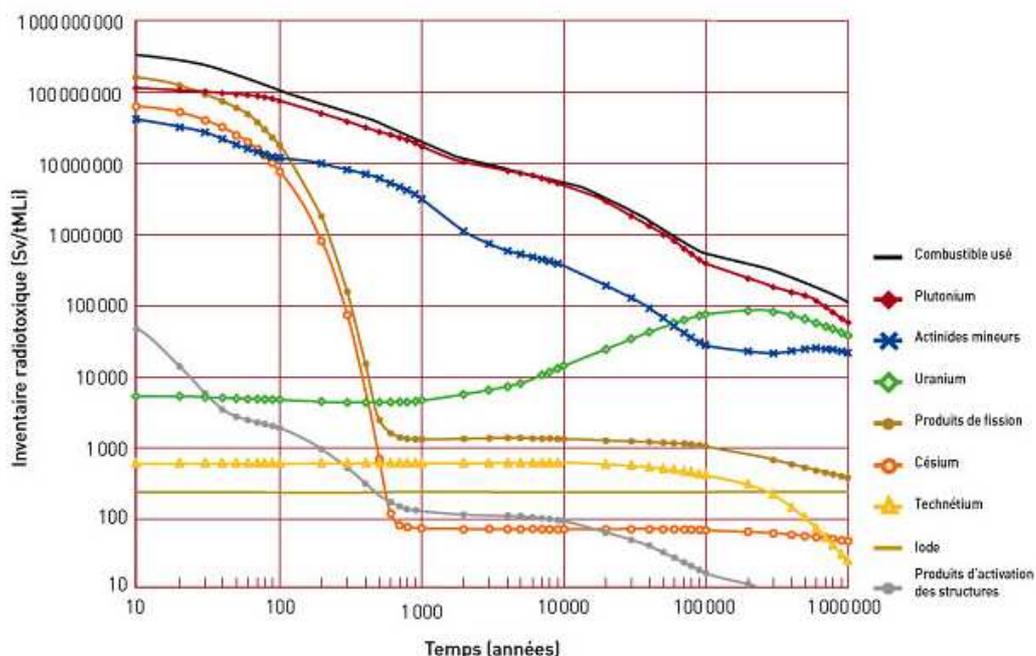
<sup>7</sup> Durret, L.F.; Capus, G. *Revue Générale Nucléaire* 1998, 4, 38-57.

<sup>8</sup> Schapira, J.P. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* ; Turlay, R., Ed. ; Les Editions de Physique, 1997, 3-24.

sont actuellement confinés dans des matrices vitreuses, entreposées sur les sites de production, en attente de solutions techniques efficaces et sûres.<sup>9</sup>

### I.1. Le problème des actinides

Une fois le plutonium séparé, les actinides mineurs "AM" (l'américium tout d'abord, puis le curium et le neptunium) contribuent majoritairement à l'inventaire radiotoxique d'un combustible UOX utilisé (Figure 6). Ils apparaissent donc comme les radioéléments qu'il est indispensable de gérer en priorité. Pour réduire utilement et efficacement cet inventaire radiotoxique de déchets à long terme, la séparation-transmutation est, à ce jour, l'option vers laquelle toutes les recherches convergent.<sup>10</sup>



**Figure 6 :** évolution de l'inventaire radiotoxique, exprimé en sieverts par tonne de métal lourd (uranium) initial (Sv/tMLi) d'un combustible utilisé UOX déchargé à 60 GWj/t.

La transmutation des AM en isotopes à vie courte a été scientifiquement démontrée en laboratoire.<sup>11</sup> Cependant, quand un mélange An(III)/Ln(III) est soumis à un bombardement de neutrons en vue de leur transmutation, certains lanthanides(III) agissent comme de véritables pièges à neutrons en absorbant ces derniers. Ce type d'interférence empêche le processus de transmutation des actinides. Une séparation poussée de ces deux familles d'éléments très proches serait alors nécessaire pour faciliter le processus de transmutation et, *in fine*, réduire

<sup>9</sup> Hinfray, J. "Du sur-mesure pour les actinides mineurs", *Les Défis du CEA Décembre 2002-Janvier 2003*, 94, 6-7.

<sup>10</sup> Boullis, B. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* (Ed.: Turlay, R.), Les Editions de Physique, 1997, 69-92.

<sup>11</sup> Zaetta, A. "Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires - Les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain...", *Clefs n°46 2002, ISSN 0298-9248*, 34-39.

au maximum le volume des déchets radioactifs à vie longue, à stocker en formations géologiques profondes.<sup>12</sup>

## I.2. Les déchets nucléaires dans le cadre de la loi

Le nucléaire est au cœur du débat politique français. L'implication du gouvernement dans la gestion des déchets radioactifs de haute activité et à vie longue a été initiée par la Loi "Bataille",<sup>13</sup> votée le 30 décembre 1991 et incluse en 2000 dans le Code de l'environnement (article L542).

Après seize années de recherche<sup>14,15</sup> et avec de nouvelles considérations apportées par le développement des systèmes nucléaires de 4<sup>ème</sup> génération (recherches initiées par la création du Forum International Génération IV en 2000),<sup>16</sup> le gouvernement a élaboré une nouvelle loi le 28 Juin 2006.<sup>17</sup> Elle définit un programme de recherche sur l'ensemble des matières et des déchets radioactifs. Pour les déchets de haute et de moyenne activité à vie longue (qui avaient été spécifiquement couverts par la loi de 1991), les objectifs sont les suivants :

- pour le premier axe, relatif à la séparation et la transmutation des éléments radioactifs à vie longue, un bilan sera dressé en 2012 entre les différentes filières de transmutation. En fonction des résultats qui seront obtenus dans le cadre de ce bilan, des prototypes d'installation pourraient être construits à partir de 2020 et une mise en service industrielle envisagée à l'horizon 2040 ;
- pour le second axe, relatif aux possibilités de stockage des déchets en couche géologique profonde, la demande d'autorisation de stockage sera instruite en 2015 et la mise en exploitation du centre de stockage interviendra en 2025 (naturellement dans le cas où l'instruction préalable serait favorable) ;
- pour le troisième axe, concernant l'étude de procédés de conditionnement et d'entreposage de longue durée en surface, la loi prévoit, au plus tard en 2015, la création de nouvelles installations ou la modification des installations existantes.

Le CEA s'est vu confié l'axe 1 des recherches et l'ANDRA (Agence Nationale pour la gestion des Déchets RadioActifs) les axes 2 et 3.

Le recyclage des AM apparaît donc comme un élément incontournable du développement du nucléaire. Si, dans le cadre de la loi "Bataille", les investigations ont été menées de manière à séparer chacun des éléments de haute activité pour l'ultime transmutation, les recherches actuelles s'orientent également vers un concept de l'extraction liquide-liquide groupée des actinides. Un tel procédé, baptisé Ganex (de l'anglais Grouped ActiNides Extraction), prévoit

---

<sup>12</sup> Madic, C.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J.O.; Glatz, J.P.; Nannicini, A.; Kolarik, Z.; Odoj, R. "New partitioning techniques for minor actinides", *EUR 19149EN* **2000**, 286 p.

<sup>13</sup> "Loi n° 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs", *J. O. R. F.* **1<sup>er</sup> Janvier 1992**.

<sup>14</sup> C.N.E. des recherches sur la gestion des déchets radioactifs, *Rapport global d'évaluation des recherches conduites dans le cadre de la loi du 30 décembre 1991* **13 Janvier 2006**, 38 p.

<sup>15</sup> Boullis, B. "Déchets radioactifs - Des solutions en progrès continu", *Clefs n°53* **2006**, ISSN 0298-6248, 80-87.

<sup>16</sup> Bouchard, J. "Systèmes nucléaires du futur Génération IV", *Clefs n°55*, **2007**, ISSN 0298-6248, 4-9.

<sup>17</sup> "Loi n°2006-739 du 28 juin 2006 de programme relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs", *J. O. R. F.* **29 Juin 2006**.

une étape de séparation préliminaire de l'uranium suivie d'une extraction groupée des transuraniens et de l'uranium résiduel du raffinat (Figure 7).

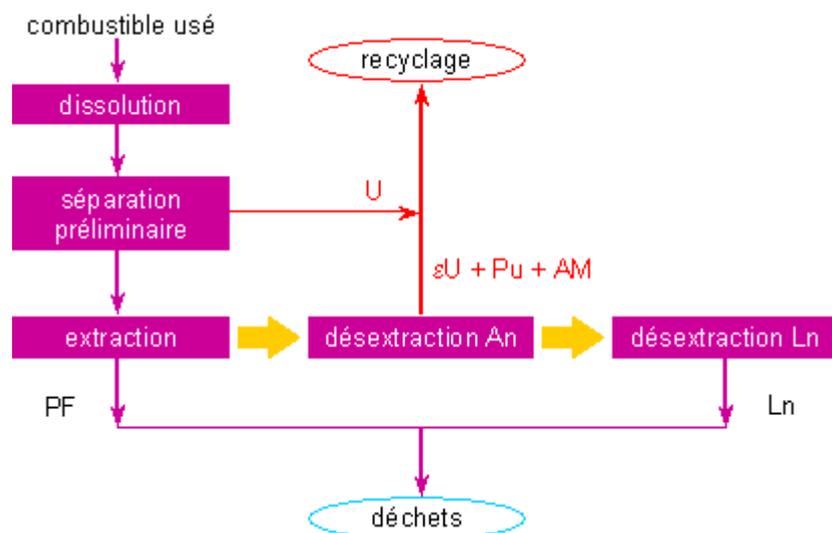


Figure 7 : Schéma de principe du procédé Ganex.

Pour cette séparation, deux voies sont examinées : l'aménagement du procédé existant pour la séparation poussée des AM et la recherche de nouvelles molécules extractantes.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Boullis, B.; Lecomte, M. "Systèmes nucléaires du futur Génération IV", *Clefs* n°55 2007, ISSN 0298-6248, 118-122.

## II. QUELQUES PROPRIETES DES ACTINIDES ET DES LANTHANIDES

Les lanthanides et les actinides, "éléments  $f$ " du tableau périodique de Mendeleïev possèdent des propriétés physico-chimiques très proches, tant au niveau électronique que du point de vue de leur comportement en solution.<sup>19</sup>

### II.1. Structure électronique et états d'oxydation

Les "éléments  $f$ " se caractérisent par le remplissage des couches électroniques  $4f$  et  $5f$  respectivement (Tableau 1). Ce remplissage se fait régulièrement même si certains éléments sont davantage stabilisés dans des configurations dans lesquelles les couches  $5d$  et  $6d$  se remplissent partiellement au détriment, respectivement, des couches  $4f$  et  $5f$  (Exemples : Gd, Ce, U...).

Les états d'oxydation possibles dépendent directement de la structure électronique et présentent ainsi des similitudes pour les deux familles (Tableau 1). Ainsi, l'état +III prédomine pour toute la famille des lanthanides et à partir de l'américium pour les actinides.

<b>Z</b>	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
<b>Lanthanides</b>	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Configuration électronique	$5d^1$	$4f^1$	$4f^3$	$4f^4$	$4f^5$	$4f^6$	$4f^7$	$4f^7$	$4f^9$	$4f^{10}$	$4f^{11}$	$4f^{12}$	$4f^{13}$	$4f^{14}$	$4f^{14}$
	$6s^2$	$5d^1$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$5d^1$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$6s^2$	$5d^1$
		$6s^2$						$6s^2$							$6s^2$
Etats d'oxydation	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	(2)	(2)	2	2	<b>3</b>	<b>3</b>	(2)	(2)	<b>3</b>	<b>3</b>	(2)	2
		4	4	4				<b>3</b>	<b>3</b>	4	(4)	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Z</b>	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
<b>Actinides</b>	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
Configuration électronique	$7s^2$	$6d^1$	$5f^2$	$5f^3$	$5f^4$	$5f^6$	$5f^7$	$5f^7$	$5f^9$	$5f^{10}$	$5f^{11}$	$5f^{12}$	$5f^{13}$	$5f^{14}$	$5f^{14}$
		$7s^2$	$6d^1$	$6d^1$	$6d^1$	$7s^2$	$7s^2$	$6d^1$	$7s^2$	$7s^2$	$7s^2$	$7s^2$	$7s^2$	$7s^2$	$6d^1$
		$7s^2$	$7s^2$	$7s^2$			$7s^2$							$7s^2$	$7s^2$
Etats d'oxydation	<b>3</b>	2?	(3)	3	3	3	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	(2)	(2)	(2)	(2)	2	<b>3</b>
		<b>4</b>	4	4	4	<b>4</b>	4	4	4	(4)	4?	<b>3</b>	<b>3</b>	3	<b>3</b>
		<b>5</b>	5	5	<b>5</b>	5	5	5	5						
			<b>6</b>	6	6	6	6	6?							
				7	7										

**Tableau 1** : Configuration électronique et états d'oxydation des lanthanides et des actinides.

Dans un procédé d'extraction liquide-liquide, la coextraction d'actinides portés à des degrés d'oxydation différents doit être prise en compte. Ainsi, en milieu acide nitrique  $> 1M$ , les espèces seront présentes aux états d'oxydation suivants : U(+VI), Pu(+IV), Np(+V), Am(+III) et Cm(+III). En revanche, les lanthanides seront exclusivement à l'état d'oxydation +III.

<sup>19</sup> Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K.A.; Eyring, J.L.; Choppin, G.R.; Lander, G.H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol.18 – Lanthanides/Actinides: Chemistry, 159-193.

## II.2. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases)

### II.2.1. Définition

Le concept de dureté chimique a été défini par Pearson en 1963,<sup>20</sup> en relation avec une étude de la réaction générale acide-base de Lewis :



où **A** est un acide de Lewis (accepteur d'électrons) et **B** est une base (donneur d'électrons).

Selon leur polarisabilité, ces espèces vont être classées en deux catégories :

- acides durs ou bases dures quand ils sont difficilement polarisables ;
- acides mous ou bases molles quand ils sont facilement polarisables.

Pearson postule que les acides de Lewis vont avoir tendance à former des liaisons de coordination avec des ligands de même nature : "les acides durs interagissent plus fortement avec les bases dures, les acides mous avec les bases molles".

Les interactions acide dur-base dure sont de nature principalement électrostatique (ou ionique) et les interactions acide mou-base molle sont de nature principalement covalentes (ou orbitale).

### II.2.2. Cas des éléments f

Les lanthanides et actinides de degré d'oxydation +III possèdent une densité de charge élevée et sont peu polarisables. Ils sont donc considérés comme des acides durs.<sup>21</sup> Ils interagissent préférentiellement avec des bases dures, comme des ions fluorure ou des entités oxygénées, pour former des liaisons à caractère ionique. Mais aucune sélectivité n'est observée avec ces ligands oxygénés.<sup>22</sup>

Cependant, les actinides sont un peu moins durs que les lanthanides : la polarisabilité des orbitales *5f* est plus élevée que celle des orbitales *4f*. D'où une différence d'énergie d'interaction entre des atomes donneurs mous, comme l'azote et le soufre, et ces deux familles de cations métalliques.<sup>23</sup> L'équipe d'Ephritikhine a montré cette différence en étudiant des complexes de lanthanides (M= Ce, Nd) et d'actinide (M= U). Une sélectivité totale des ligands azotés tridentates utilisés a été observée et les données cristallographiques et RMN <sup>1</sup>H ont révélé des distances M-azote plus courtes dans le cas des complexes d'actinide.<sup>24</sup>

---

<sup>20</sup> Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.

<sup>21</sup> Marcus, Y. *Ion Properties*, Marcel Dekker: New York, **1997**.

<sup>22</sup> Kolarik, Z.; Müllich, U. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1997**, *15*, 361-379.

<sup>23</sup> Nash, K.L. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1993**, *11*, 729-768.

<sup>24</sup> (a) Iveson, P.B.; Rivière, C.; Guillauneux, D.; Nierlich, M.; Thuéry, P.; Ephritikhine, M.; Madic, C. *Chem. Commun.* **2001**, 1512-1513. (b) Berthet, J.-C.; Rivière, C.; Miquel, Y.; Nierlich, M.; Madic, C.; Ephritikhine, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1439-1446.

De même, une étude de modélisation moléculaire réalisée par l'équipe de Maldivi illustre bien la différence des interactions M-azote observée sur des complexes de lanthane (La) et d'uranium (U) avec l'acétonitrile (Figure 8).<sup>25</sup>



**Figure 8** : Orbitale moléculaire de valence pour la liaison M-acétonitrile. A gauche : M=La, pas d'interaction de l'orbitale 4f avec le ligand acétonitrile. A droite : M=U, recouvrement 5f - orbitale antiliante  $\pi^*(\text{CN})$ .

La liaison An(III)-L (avec L = N ou S) formée pourrait ainsi avoir un certain caractère covalent (interpénétration partielle des cortèges électroniques de l'ion métallique et de l'atome donneur du ligand).

Ce caractère de covalence devrait favoriser la complexation préférentielle des ions An(III).<sup>26</sup> De nombreux exemples de la littérature montrent l'augmentation du caractère covalent de la liaison atome mou-An dans le cas d'acides polyaminocarboxyliques,<sup>27</sup> de ligands azotés,<sup>24,28</sup> d'ions chlorures comparativement aux ions perchlorates...<sup>29</sup>

### II.2.3. Compétition ligand dur (eau) / ligand mou (molécule extractante)

En solution aqueuse, tous les cations métalliques interagissent fortement avec les molécules d'eau. Les ions An(III) se comportant comme des acides durs et l'eau étant une base dure, ils sont très hydratés. Cependant, deux phénomènes favorisent l'interaction des bases molles (ligand) avec les ions :

- La diminution de l'entropie observée (chélation plus stable) quand on passe de la formation du complexe ion métallique - molécules d'eau à la formation du complexe ion métallique - atomes donneurs mous (ligand). En effet, le nombre de ligands polydentates requis pour la chélation de l'ion métallique est bien inférieur à celui des molécules d'eau. De plus, alors que les molécules d'eau créent une sphère de solvation désordonnée autour de l'ion métallique, les ligands s'organisent en structure ordonnée.<sup>30</sup>
- Plus la densité de charge est forte sur l'atome donneur mou, plus le complexe avec l'ion actinide est stable (orbitale 5f étendue). Ce résultat est attribué au caractère covalent de la liaison atome mou - actinide.<sup>31</sup> Dans ce cas, plus l'enthalpie est faible, plus la réaction de complexation est favorable.

<sup>25</sup> Maldivi, P. "Les électrons f au secours du retraitement du combustible nucléaire irradié", *Faits marquants du DRFMC*, **1999**, 457, 1-2.

<sup>26</sup> Hay, B.P.; Hancock, R.D. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 212, 61.

<sup>27</sup> Choppin, G.R.; Rizkalla, E.N. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K.A.; Eyring, J.L.; Choppin, G.R.; Lander, G.H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol.18 – Lanthanides/Actinides: Chemistry, 559-590.

<sup>28</sup> Musikas, C. *Am and Cm Chemistry and Technology*, Edelstein, N.M.; Navratil, J.D.; Schulz, W.W. Eds., **1985**, 19-30.

<sup>29</sup> Choppin, G.R. *J. Alloys Compd.* **1995**, 223, 174-179.

<sup>30</sup> Martell, A.E.; Hancock, R.D. *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press: New York, **1996**.

<sup>31</sup> Smith, B.F.; Jarninen, G.D.; Jones, M.M.; Hay, P.J. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1989**, 7, 749-765.

Il convient désormais de s'intéresser à la nature et aux propriétés des molécules complexantes.

### III. STRUCTURES EXTRACTANTES

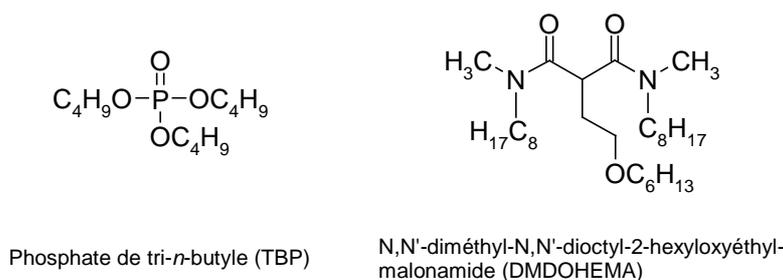
Les conditions opératoires du procédé d'extraction liquide-liquide envisagé pour la séparation poussée des An(III) sont celles du raffinat du procédé PUREX. La phase aqueuse est une solution d'acide nitrique 3 mol.L<sup>-1</sup>. La forte acidité du milieu est donc un paramètre essentiel dont il faut tenir compte pour la conception de ligands efficaces.

Les études réalisées au CEA préconisent une séparation en deux étapes. Dans un premier temps, une co-extraction des An(III) et des Ln(III) serait réalisée à partir du raffinat PUREX, à l'aide d'un extractant de type malonamide (procédé DIAMEX). Le mélange An(III)/Ln(III) ainsi obtenu serait plus aisément séparable : il contiendrait une quantité moindre de PF et l'étape de récupération des An(III) pourrait être effectuée dans un milieu moins acide ([HNO<sub>3</sub>] < 1mol.L<sup>-1</sup>).

Dans la mesure du possible, les architectures élaborées pour l'extraction des An(III) doivent respecter le principe CHNO afin de réduire les déchets secondaires : les ligands composés de carbone, d'hydrogène, d'azote et d'oxygène sont privilégiés puisque les produits issus de leur combustion seront peu nocifs.<sup>32</sup>

#### III.1. Ligands O-donneurs et S-donneurs

Au sein des ligands oxygénés, de nombreuses fonctions oxygénées sont englobées : les phosphates (TBP utilisé dans le procédé PUREX, Figure 9), les diamides,<sup>33</sup> les malonamides (DMDOHEMA utilisé dans le procédé DIAMEX, Figure 9), les acides carboxyliques...



**Figure 9** : Ligands oxygénés validés dans le cadre de la loi "Bataille".

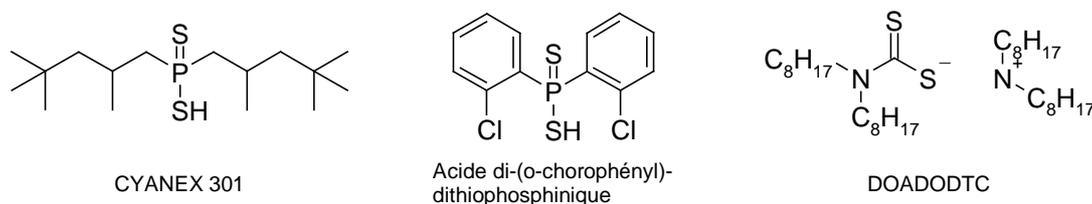
Etant donné le caractère dur de l'atome d'oxygène, les ligands de ce type sont généralement de bons extractants.<sup>34</sup> Cependant, cet excès de dureté conduit également à un manque de sélectivité (cf § II.2.2.).

<sup>32</sup> Madic, C. ; Hill, C. "Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain..." ; *Clefs n°46*, **2002**, ISSN 0298-9248, 24-27.

<sup>33</sup> Pour un exemple récent : Ansari, S.A.; Mohapatra, P.K.; Prabhu, D.R.; Manchanda, V.K. *J. Membr. Sci.* **2007**, 298, 169-174.

<sup>34</sup> Dam, H.H.; Reinhoudt, D.N.; Verboom, W. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 367-377.

Les meilleures discriminations An(III)/Ln(III) ont été obtenues avec des ligands soufrés selon des expériences qui se sont déroulées à des pH compris entre 3 et 6. Cependant, les ligands soufrés étant très sensibles à l'oxydation, leur application à tout procédé industriel en milieu fortement acide est inévitablement compromise. On citera tout de même l'acide bis(2,4,4-triméthylpentyl)-dithiophosphinique (Cyanex 301),<sup>35</sup> l'acide di-(*o*-chlorophényl)-dithiophosphinique<sup>36</sup> et, récemment, le dioctyldithiocarbamate de dioctylammonium (DOADODTC)<sup>37</sup> (Figure 10).



**Figure 10** : Principaux ligands S-donneurs étudiés pour l'extraction des An(III).

### III.2. Ligands N-donneurs

De nombreux ligands azotés multidentates impliqués dans la complexation d'actinides ont été décrits et il serait difficile d'en dresser une liste exhaustive.<sup>38</sup>

#### III.2.1. Structures testées au CEA-Marcoule

Durant ces deux dernières décennies, les diverses études menées sur l'extraction sélective des An(III) ont montré la grande efficacité des molécules aromatiques polyazotées dans la complexation sélective et la séparation des ions An(III) d'un mélange An(III) / Ln(III).<sup>11,39,40</sup> A titre d'exemple, citons les terpyridines (Tpy),<sup>41</sup> les amino-bis-pyridinyl-triazines (ADPTZ), les tris-pyridinyl-triazines (TPTZ),<sup>39a,41a</sup> les pyrazinyl-triazines (Pyr-TZ),<sup>39a</sup> les pyrimidinyl-triazinines (Pym-TZ),<sup>39a</sup> les oligoamines tripodes<sup>39c,42</sup> et tétrapodes<sup>43</sup>.

<sup>35</sup> (a) Zhu, Y.; Chen, J.J.; Jiao, R. *Solv. Extr. Ion Exch.* **1996**, *14*, 61. (b) Jensen, M.P.; Bond, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9870.

<sup>36</sup> (a) Modolo, G.; Odoj, R. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 33. (b) Ionova, G.; Ionov, S.; Rabbe, C.; Hill, C.; Madic, C.; Guillaumont, R.; Modolo, G.; Krupa, J.-C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 491-501.

<sup>37</sup> Miyasita, S.; Yanaga, M.; Satoh, I.; Suganuma, H. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 236-237.

<sup>38</sup> Revue récente : Sessler, J.L.; Melfi, P.J.; Pantos, G.D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 816-843.

<sup>39</sup> (a) Vitorge, P. "Complexation de lanthanides et d'actinides trivalents par la tripyridyl-triazine – Application en extraction liquide-liquide", *Thèse de doctorat*, Université Paris VI, **1984**. (b) Wietzke, R. "Complexation des éléments *f* par des ligands tripodes azotés. Application à l'extraction sélective des actinides(III)", *Thèse de doctorat*, Université Grenoble I, **1999**. (c) François, N.; "Vers une interprétation des mécanismes de la séparation actinides(III)/lanthanides(III) par extraction liquide-liquide synergique impliquant des ligands polyazotés", *Thèse de doctorat*, Université Nancy I, **1999**. (d) Alphonse, F.A. "Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées utilisables en tant que complexants sélectifs de cations métalliques", *Thèse de doctorat*, Université d'Orléans, **2003**.

<sup>40</sup> (a) Musikas, C. in *Proc. Int. Symp. Actinide/Lanthanide Separations*, Honolulu, Hawaiï, USA, August 24-25, **1984**, World Sci., Singapore, 1985, p.19.

<sup>41</sup> (a) Cordier, P.Y.; Hill, C.; Baron, P.; Madic, C.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J. O. *J. Alloys Compds.*, **1998**, *271-273*, 738-741. (b) Hagström, I.; Spjuth, L.; Enarsson, Å.; Liljenzin, J.O.; Skalberg, M.; Hudson, M.J.; Iveson, P. B.; Madic, C.; Cordier, J.Y.; Hill, C.; François, N. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 221-242. (b) Drew, M.G.B.; Iveson, P.B.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J.O.; Spjuth, L.; Cordier, P.Y.; Enarsson, Å.; Hill, C.; Madic, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 821-830.

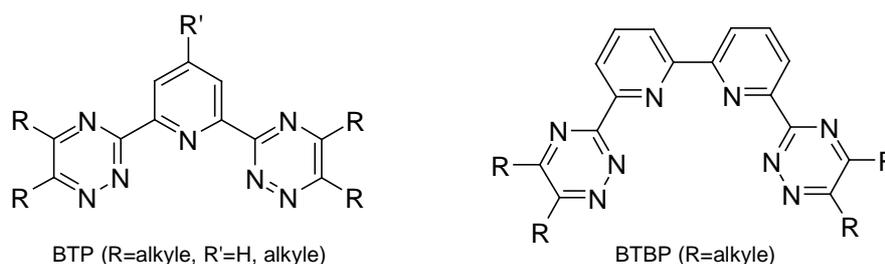
<sup>42</sup> (a) Wietzke, R.; Mazzanti, M.; Latour, J.M.; Pécaut, J.; Cordier, P.Y.; Madic, C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6690-6697. (b) Mazzanti, M.; Wietzke, R.; Pécaut, J.; Latour, J.M.; Maldivi, P.; Remy, M. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*,

Pour la plupart, ces structures répondent à deux exigences :

- Posséder un squelette de base contenant l'enchaînement N-C-C-N-C-C-N (site de complexation).
- Être substituées de chaînes alkyles (solubilité/lipophilie).

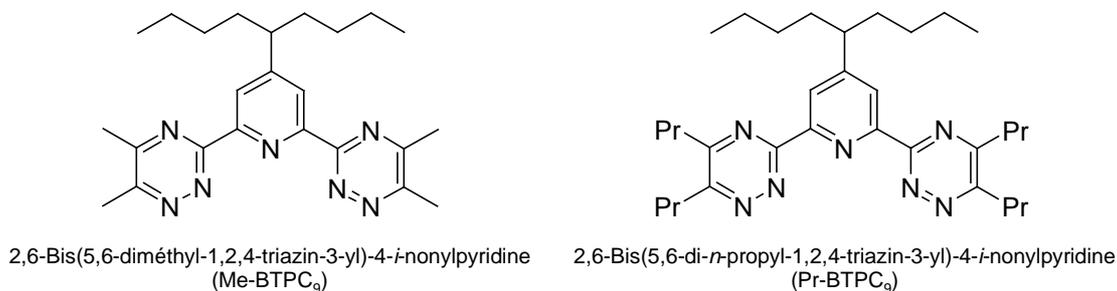
Ces ligands ont affiché une sélectivité moyenne pour les actinides et des performances d'extraction à améliorer.

A ce jour, les seules architectures azotées ayant montré des résultats encourageants sont les *bis*-triazinyl-pyridines (BTP)<sup>4</sup> et les *bis*-triazinyl-bipyridines (BTBP)<sup>5</sup> (Figure 11).



**Figure 11** : structures des *bis*-triazinyl-pyridines (BTP) et des *bis*-triazinyl-bipyridines (BTBP).

Seules deux structures fonctionnalisées en position 4 de la pyridine centrale, Me-BTPC<sub>9</sub> et Pr-BTPC<sub>9</sub>, ont été décrites (Figure 12).<sup>12</sup> Ces dérivés très lipophiles ont révélé des sélectivités satisfaisantes mais des cinétiques d'extraction lentes.



**Figure 12** : Dérivés de la BTP fonctionnalisés en position 4 de la pyridine centrale.

Le défaut majeur des BTP et BTBP alkylées (Figure 11) est leur sensibilité à la rudesse du milieu d'extraction (acidité et radioactivité). Lors des tests de vieillissement, ceci se traduisait par une oxydation des positions benzyliques.<sup>6</sup>

La référence actuelle est la 2,6-bis-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (Figure 13), rapportée récemment par l'équipe de Hudson,<sup>5b</sup> qui fait preuve non seulement d'une sélectivité et d'une capacité d'extraction inégalées mais qui montre une résistance remarquable à l'hydrolyse acide grâce à la présence d'un carbone quaternaire en

2389. (c) Ishimori, K.; Watanabe, M.; Kimura, T.; Yaita, T.; Yamada, T.; Kataoka, Y.; Shinoda, S.; Tsukube, H. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1112-1113.

<sup>43</sup> (a) Karmazin, L.; Mazzanti, M.; Gateau, C.; Hill, C.; Pécaut, J. *Chem. Commun.* **2002**, 2892-2893. (b) Karmazin, L.; Mazzanti, M.; Bezombes, J.-P.; Gateau, C.; Pécaut, J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5147-5158.

position benzylique.<sup>44</sup> Toutefois, sa résistance à la radiolyse n'est pas encore satisfaisante. En outre, la dés extraction des An(III) complexés est quasi impossible, ce qui rend cette molécule inapplicable au développement d'un procédé d'extraction liquide-liquide à contre-courant.

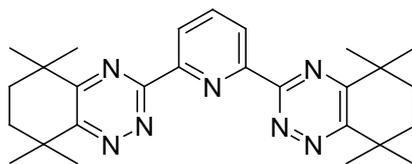


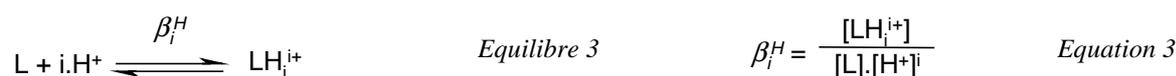
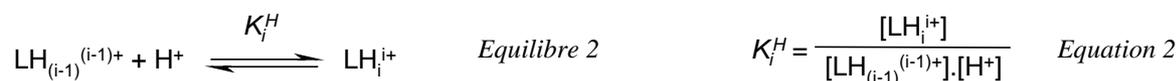
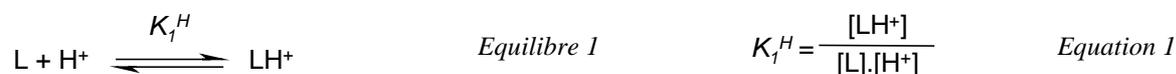
Figure 13 : 2,6-bis-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine.

### III.2.2. Propriétés complexantes

La présence d'électrons non liés sur les atomes d'azote confère aux molécules extractantes azotées un caractère de base de Lewis. Elles peuvent dès lors prendre part à deux types de réactions : la protonation et la complexation avec les cations métalliques. Les deux phénomènes entreront indubitablement en concurrence.

#### - Protonation du ligand

En milieu acide, les atomes d'azote hétérocycliques peuvent se protoner. Les équilibres mis en jeu sont les suivants :



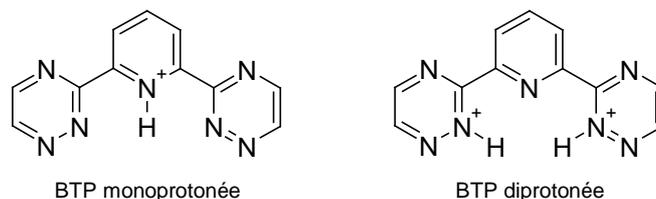
où  $K_i^H$  et  $\beta_i^H$  sont appelées constantes apparentes de protonation, selon la nomenclature de Martell et Hancock.<sup>30</sup>

A l'équilibre, les constantes apparentes de protonation  $K_1^H$  et  $K_i^H$  expriment, respectivement, la capacité du ligand à se protoner une fois et la capacité du ligand protoné (i-1) fois à se protoner une fois de plus. Le produit de ces constantes  $\beta_i^H$  définit la capacité d'un ligand à se protoner "i" fois. Ainsi, plus la concentration en acide est élevée, plus le ligand pourra se protoner et ce, en fonction du nombre d'atomes d'azote et de leur disponibilité électronique.

En effet, la protonation totale d'une molécule polyhétérocyclique polyazotée, c'est-à-dire la fixation d'un proton sur chaque atome d'azote, n'est observée que rarement, probablement en raison d'une distribution de charge défavorable résultant de la proximité des

<sup>44</sup> Foreman, M.R.S.; Hudson, M.H.; Drew, M.G.B.; Hill, C.; Madic, C. *Dalton Trans.* **2006**, 1645.

atomes d'azote. Dans le cas de la BTP, la localisation des mono- et diprotonations ainsi que leurs conformations ont été déterminées par des calculs de mécanique quantique (Figure 14).<sup>4b</sup>

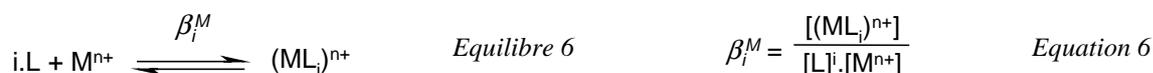
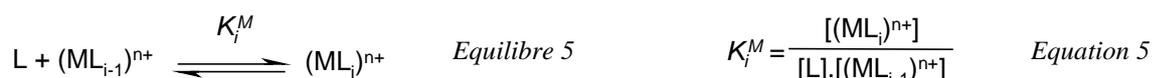
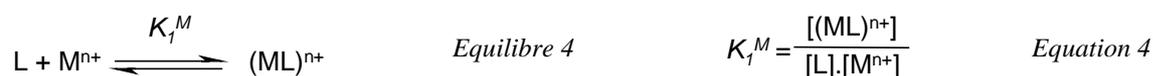


**Figure 14** : Conformations stables de la BTP mono- et diprotonée en solution aqueuse.

### - Complexation de cations métalliques

Le caractère "base de Lewis" des hétérocycles azotés induit la formation de complexes en présence de cations métalliques (acides de Lewis).

Les équilibres impliquant un métal et un ou plusieurs ligands sont les suivants :



où  $K_i^M$  et  $\beta_i^M$  sont appelées constantes apparentes de complexation, selon la nomenclature de Martell et Hancock.<sup>30</sup>

Par analogie avec les constantes apparentes de protonation  $K_i^H$  à l'équilibre, les constantes apparentes de complexation  $K_i^M$  expriment la capacité du métal complexé (i-1) fois à se complexer une fois de plus avec un ligand. Le produit de ces constantes  $\beta_i^M$  définit la capacité d'un ion métallique  $M^{n+}$  à se complexer avec "i" ligands. Ainsi, plus la concentration en ligand est élevée, plus la quantité de complexe  $(ML_i)$  formé sera importante. Le nombre "i" sera fonction de l'affinité du ligand pour l'ion métallique.

La libre rotation autour des liaisons intercycles et l'enchaînement NCCNCCN confèrent aux ligands azotés polydentates la possibilité de former une cavité où les An(III) viennent se fixer.

Dans le cas des BTP, différentes études cristallographiques, RMN et théoriques ont montré que l'azote triazinique impliqué dans la complexation était l'azote  $N_d$  (Figure 15). Les différents complexes formés sont du type  $[ML_2]$ ,<sup>45</sup>  $[M_2L_2]$ <sup>46</sup> et  $[ML_3]$ .<sup>24,47</sup>

<sup>45</sup> Boucher, C.; Drew, M.G.B.; Giddings, P.; Harwood, L.M.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B., Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, 5, 596-599.

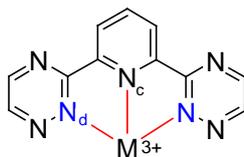


Figure 15 : Complexation d'un actinide(III) avec la BTP.

- *Compétition protonation - complexation*

Lors de l'extraction des An(III), initialement présents en milieu acide nitrique aqueux, une compétition entre protonation et complexation des cations métalliques a lieu. Ainsi, une baisse des performances d'extraction est observée lorsque la concentration en acide nitrique de la phase aqueuse augmente : le ligand une fois protoné peut se solubiliser dans la phase aqueuse et ne plus jouer son rôle d'extractant. Pour éviter cela, il faut que :

**$K^H$  soit le plus faible possible (constante apparente de protonation du ligand)**  
 **$K^{An(III)}$  soit supérieur à  $K^{Ln(III)}$  (constante apparente de complexation du ligand)**

Dans le cas des 2,6-bis(5,6-dialkyl-1,2,4-triazin-3-yl)pyridines, des études ont montré que ce type de ligand était plus enclin à la complexation qu'à la protonation, quelque soit le pH du milieu.<sup>48</sup> Ces observations confirment les propriétés exceptionnelles des BTP.

<sup>46</sup> Drew, M.G.; Guillaneux, D.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B.; Russell, M.L.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 12-15.

<sup>47</sup> Denecke, M.A.; Rossberg, A.; Panak, P.J.; Weigl, M.; Schimmelpfennig, B.; Geist, A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8418-8425.

<sup>48</sup> (a) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 7031-7041. (b) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2215-2226. (c) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6745-6751.

#### IV. EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE

L'extraction liquide-liquide est l'une des méthodes proposées par le CEA pour la séparation industrielle des AM du mélange An(III)/Ln(III).<sup>11</sup> Cette technique, basée sur des équilibres de distribution liquide - liquide, permet de transférer un ou plusieurs solutés d'un solvant à un autre.<sup>49</sup>

- Coefficient de distribution, facteur de sélectivité, rapport C/N

Le coefficient de distribution  $D_M$  d'un cation métallique entre une phase aqueuse et une phase organique à l'équilibre est défini par la relation :

$$D_M = \frac{[M]_{\text{org}}}{[M]_{\text{aq}}} \quad \text{Equation 7}$$

où  $[M]_{\text{org}}$  est la concentration du cation métallique en phase organique et  $[M]_{\text{aq}}$  est la concentration du cation métallique en phase aqueuse.

Lorsque deux cations métalliques  $M_1$  et  $M_2$  sont présents dans le milieu, il est possible de définir un facteur de séparation (ou sélectivité) FS qui s'exprime en fonction des coefficients de distribution  $D_{M1}$  et  $D_{M2}$  :

$$FS_{(M1/M2)} = \frac{D_{M1}}{D_{M2}} \quad \text{Equation 8}$$

Le but de la séparation poussée étant d'extraire sélectivement les An(III) du mélange An(III)/Ln(III), le ligand est donc caractérisé par un facteur de séparation  $FS_{\text{An(III)/Ln(III)}}$  :

$$FS_{\text{An(III)/Ln(III)}} = \frac{D_{\text{An(III)}}}{D_{\text{Ln(III)}}} \quad \text{Equation 9}$$

Pour établir un procédé viable d'extraction en continu sélectif des An(III), les grandeurs thermodynamiques D et FS doivent répondre à deux conditions :

$$D_{\text{An(III)}} > 1 \text{ (extractibilité)} \text{ et } FS_{\text{An(III)/Ln(III)}} > 2 \text{ (sélectivité)}$$

La lipophilie des ligands utilisés en extraction est caractérisée par la grandeur C/N, qui représente le rapport entre le nombre d'atomes de carbone et le nombre d'atomes d'azote constituant la molécule.

Pour  $C/N > 3$ , on considère que la molécule complexante est suffisamment lipophile pour être utilisée en tant qu'extractant (elle sera majoritairement présente dans la phase organique du procédé).

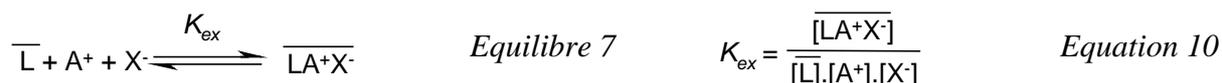
En revanche, pour  $C/N < 3$ , le caractère lipophile n'est pas assez prononcé et les ligands seront localisés davantage dans la phase aqueuse. Dans ce cas, on dit qu'ils jouent le rôle de "désextractants".

<sup>49</sup> Trémillon, B. *Electrochimie Analytique et Réactions en Solution* (Ed. :Masson), Paris, **1993**, vol. 1, 139-185.

## - Coextraction par solvation

L'équilibre entre les deux phases (aqueuse et organique) n'est possible que si chacune est électriquement neutre. Par conséquent, un ion ne peut être transféré d'une phase à l'autre sans qu'une autre espèce chargée ne soit transférée en même temps ou en retour.<sup>49</sup>

Les espèces chargées sont initialement présentes dans la phase aqueuse, dans des proportions stœchiométriques. Dans un système contenant un cation  $A^+$ , un co-anion  $X^-$  et un agent de transfert de phase ou ligand  $L$ , l'équilibre est le suivant :



où  $K_{ex}$  est la constante d'équilibre d'extraction et  $\overline{X}$  les espèces dans la phase organique.

Le solvant d'extraction possédant en général une constante diélectrique plus faible que l'eau, les ions extraits ( $A^+$  et  $X^-$ ) s'associent pour former des groupes électriquement neutres (paires d'ions). Le ligand  $L$  se chélate au couple ( $A^+, X^-$ ) dans la phase aqueuse (ou à l'interface) et le complexe formé  $[ALX]$  passe dans la phase organique grâce aux propriétés lipophiles du ligand. Le schéma 1 illustre ce type d'extraction.

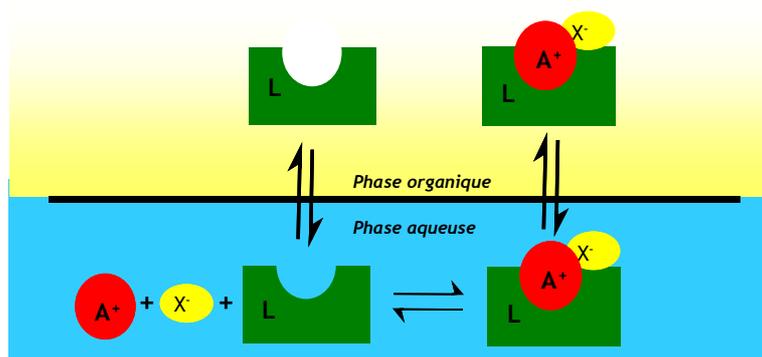


Schéma 1 : Extraction d'un anion et d'un cation par solvation.

## - "Désextraction assistée"

L'extraction liquide-liquide peut être réalisée par combinaison de deux ligands. Considérons un système contenant le mélange de cations  $A^+$  et  $B^+$  et leurs co-anions  $X^-$  ainsi que les complexants  $L_1$  et  $L_2$  (Schéma 2).  $L_1$  est hydrophobe (donc localisé dans la phase organique) et non sélectif de  $A^+$  ou de  $B^+$ . En revanche,  $L_2$  est hydrophile (donc présent en phase aqueuse) et discrimine les cations  $B^+$ . Dans ce cas,  $L_2$  joue le rôle de "désextractant". On peut s'attendre à ce que  $L_2$  se chélate sélectivement au couple ( $B^+, X^-$ ) pour former le complexe  $[BL_2X]$  dans la phase aqueuse. Dès lors, le couple ( $A^+, X^-$ ), majoritaire devant l'espèce  $B^+$ , se chélatent à  $L_1$  et le complexe formé  $[AL_1X]$  passe dans la phase organique grâce aux propriétés lipophiles du ligand.

A l'équilibre, le cation  $A^+$  est présent dans la phase organique sous sa forme complexée tandis que le complexe du cation  $B^+$  est localisé dans la phase aqueuse (Schéma 2).

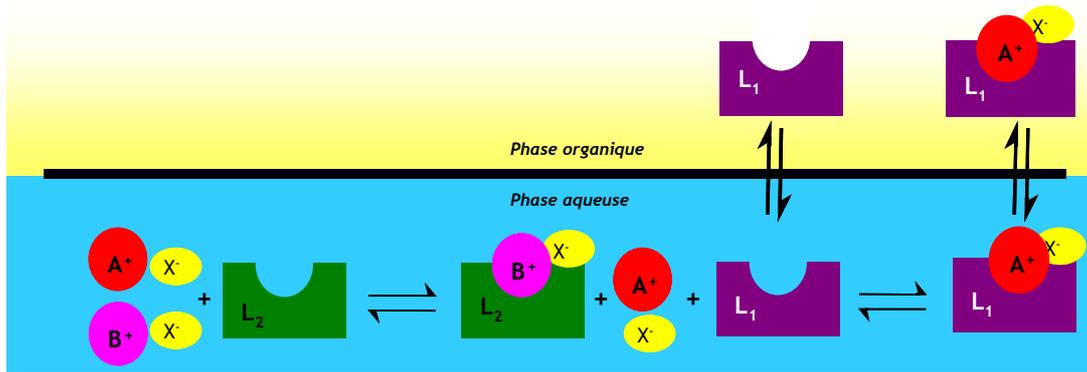
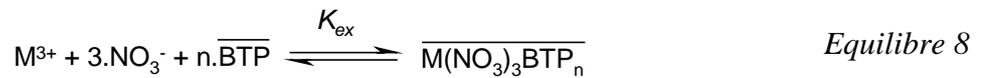


Schéma 2 : Principe de la "désextraction assistée".

- Cas des dérivés de la BTP

L'étude cristallographique des complexes formés entre les nitrates de lanthanides(III) et la BTP révèle que les ligands sont tridentates et qu'ils forment des complexes du type  $\text{Ln}(\text{BTP})_2(\text{NO}_3)_3$ .<sup>45</sup> Dans le cas de la 2,6-bis-(5,6-di-*n*-propyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (Pr-BTP) et des An(III), des complexes de la forme  $\text{An}(\text{Pr-BTP})_3(\text{NO}_3)_3$  sont observés.<sup>4</sup> En présence de nitrates d'actinides(III), on peut donc s'attendre à la réaction d'extraction suivante (rappel équilibre 7) :



$$K_{\text{ex}} = \frac{[\overline{\text{M}(\text{NO}_3)_3\text{BTP}_n}]}{[\text{M}^{3+}].[\overline{\text{NO}_3^-}]^3.[\overline{\text{BTP}}]^n} \quad \text{Equation 11}$$

où  $K_{\text{ex}}$  est la constante d'équilibre d'extraction,  $\overline{X}$  les espèces dans la phase organique et  $n$  le nombre de ligands nécessaires à la formation du complexe.

D'après l'équation 11 qui découle de l'équilibre 8, la formation du complexe  $\overline{\text{ML}_3(\text{NO}_3)_3}$  dépend de la concentration du ligand **BTP** dans la phase organique et de celle des ions nitrate dans la phase aqueuse. La concentration en ions  $\text{H}^+$  n'a plus d'influence sur l'extraction des ions  $\text{M}^{3+}$  avec les **BTP**.

Sachant que le coefficient de distribution  $D_{\text{An(III)}}$  s'écrit :

$$D_{\text{An(III)}} = \frac{[\overline{\text{An}(\text{NO}_3)_3\text{BTP}_n}]}{[\text{An}^{3+}]} \quad \text{Equation 12}$$

Nous pouvons déduire l'expression du coefficient de distribution  $D_{\text{An(III)}}$ :

$$D_{\text{An(III)}} = K_{\text{ex}} \cdot [\overline{\text{NO}_3^-}]^3 \cdot [\overline{\text{BTP}}]^n \quad \text{Equation 13}$$

L'équation 13 montre que l'extraction du cation An(III) sera d'autant plus performante que les concentrations en ion nitrate et en ligand seront élevées en phases aqueuse et organique, respectivement.

## V. CHOIX DES STRUCTURES

Bien que les dérivés de la BTP aient largement prouvé leur efficacité à complexer sélectivement les An(III) dans un mélange An(III)/Ln(III), l'origine de cette sélectivité n'est pas élucidée. Pour cela, de nombreuses études théoriques ont été réalisées.

Le mécanisme de complexation de la BTP est différent de celui d'autres ligands azotés. Des recherches effectuées sur des complexes de Ln(III) avec la BTP ont montré que leur géométrie et leurs propriétés conformationnelles sont des facteurs déterminants.<sup>50</sup> Ceci met l'accent sur le rôle prédominant de l'entropie dans la formation du complexe.

Depuis, différentes études théoriques tentent d'élucider le processus qui explique la grande sélectivité des dérivés de la BTP vis-à-vis des An(III).<sup>47,51,52,53</sup> En revanche, peu de travaux s'intéressent à l'influence de la position et de la nature des substituants sur la BTP. Grâce à l'expérience, il est acquis que la présence de chaînes grasses est utile pour accroître le caractère lipophile des molécules : une étude comparative des propriétés extractantes de diverses BTP hydrocarbonées a pu mettre en évidence l'influence positive de la lipophilie sur l'efficacité d'extraction (BTP-éthyl < BTP-*n*-propyl < BTP-*i*-butyl).<sup>4</sup> Cependant, les réactions d'oxydation dues aux conditions dures du milieu induisent une dégradation au niveau des carbones occupant les positions benzyliques des triazines. Dès lors, on est amené à penser que la présence d'un atome d'oxygène, élément non oxydable, contribuerait à réduire significativement ce phénomène. Par conséquent, l'introduction d'une (ou plusieurs) chaîne(s) alkoxy sur le motif BTP devrait aider à surmonter les problèmes qui ont fait que, à ce jour, ce type de ligand n'a pu être retenu dans un quelconque procédé industriel.

En 2006, Guillaumont rapporte les résultats de travaux théoriques orientés notamment sur les effets des substituants du ligand sur la liaison métal-ligand.<sup>54</sup> Parmi les ligands étudiés figurent la BTP, la 2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (Me-BTP), la 2,6-bis-(5,6-diméthoxy-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (MeO-BTP) et la 2,6-bis-(5,6-dicyano-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (CN-BTP) (Figure 16).

<sup>50</sup> Ionova, G.; Rabbe, C.; Guillaumont, R.; Ionov, S.; Madic, C.; Krupa, J.-C.; Guillaneux, D. *New J. Chem.* **2002**, 26, 234-242.

<sup>51</sup> (a) Drew, M.G.B.; Hudson, M.J.; Youngs, T.G.A. *J. Alloys Compd.* **2004**, 374, 408-415. (b) Guillaumont, D. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 6893-6900.

<sup>52</sup> (a) Miguiditchian, M.; Guillaneux, D.; Guillaumont, D.; Moisy, P.; Madic, C.; Jensen, M.P.; Nash, K.L. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 1404-1412. (b) Gutierrez, F.; Rabbe, C.; Poteau, R.; Daudey, J.P. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 4325-4330.

<sup>53</sup> Petit, L.; Adamo, C.; Maldivi, P. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 8517-8522.

<sup>54</sup> Guillaumont, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2006**, 771, 105-110.

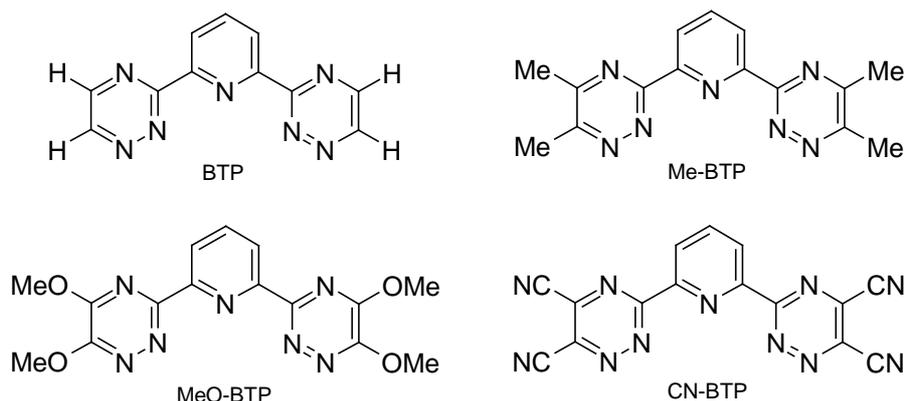


Figure 16 : Dérivés de la BTP étudiés par Guillaumont.<sup>54</sup>

Dans le cas de l'américium (Am) et du curium (Cm), il semblerait que la présence de substituants sur les triazines latérales n'influence que légèrement la différence entre les distances An(III)-L et Ln(III)-L ; la liaison An(III)-L étant bien sûr la plus courte.

Cependant, la présence des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs étudiés n'a d'effet que sur les atomes d'azotes latéraux  $N_d$  (Figure 15, p.35) et, à ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur l'influence d'un substituant sur le noyau pyridinique de la BTP.

Les observations de Rabbe puis de Guillaumont vont dans le sens où l'enrichissement en électrons de l'atome d'azote  $N_c$  ( $N_c$  étant l'azote pyridinique) contribuerait également à réduire la distance métal-ligand. Ce renforcement électronique pourrait être induit par la présence d'un groupement électro-donneur en position 4 de la pyridine centrale et aurait pour conséquence directe d'accroître la participation du doublet de l'atome d'azote  $N_c$  dans le mécanisme de complexation. Ces remarques purement théoriques n'ont pas encore été illustrées par des expériences pratiques.

Nos travaux vont donc s'orienter vers la synthèse de deux molécules comportant chacune une chaîne alkoxy de longueur différente en position 4 de la pyridine centrale : la 4-butyloxy-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (BTP-OC<sub>4</sub>) et la 4-dodécyloxy-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (BTP-OC<sub>12</sub>) (Figure 17).

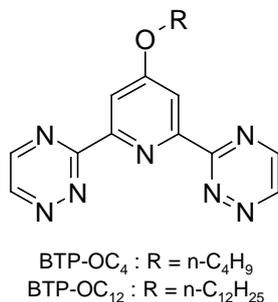
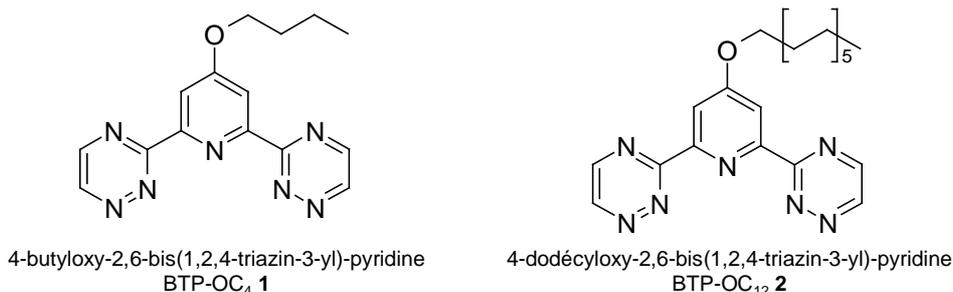


Figure 17 : structures extractantes envisagées.

## Chap. II : Synthèse de BTP alkoxyées sur la pyridine centrale

### I. ANALYSE RETRO-SYNTHETIQUE

Les BTP-OC<sub>4</sub> et -OC<sub>12</sub> **1** et **2** ne diffèrent entre elles que par leurs chaînes grasses. Par conséquent, ces deux analogues pourront être obtenus par une voie de synthèse identique. Celle-ci devra être simple, rapide et efficace.



A ce jour, il n'existe qu'une méthode pour construire le motif BTP : elle consiste à construire les deux cycles triaziniques latéraux à partir de la pyridine centrale.

#### I.1. Formation du noyau 1,2,4-triazinique

##### I.1.1. 1,2,4-triazine non substituée sur les positions 5 et 6

La procédure la plus employée pour former le noyau 1,2,4-triazinique est la préparation d'une amidrazone judicieusement choisie à partir d'un nitrile, suivie de sa condensation sur du glyoxal.<sup>55</sup> Ainsi, l'addition nucléophile d'hydrazine hydratée sur la 2,6-dicyanopyridine commerciale conduit à la pyridine-2,6-biscarbamidrazone<sup>56</sup> avec un rendement de 87% (Schéma 3). Après détrimérisation par chauffage,<sup>57</sup> le glyoxal est condensé sur l'amidrazone dans du méthanol pendant trois heures à température ambiante, ce qui permet d'isoler la BTP avec un rendement de 67% (Schéma 3).<sup>58</sup>

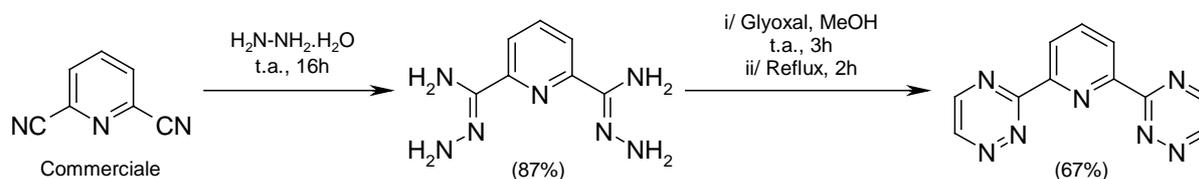


Schéma 3

<sup>55</sup> (a) Neunhoeffer, H. "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 3, 385-456. (b) Neunhoeffer, H. "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 507-574.

<sup>56</sup> Case, F. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, 8, 1043-1046.

<sup>57</sup> (a) Neunhoeffer, H.; Weischedel, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 16-23. (b) Case, F. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 1001-1005. (c) Harries, C.; Tempe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 165-172.

<sup>58</sup> Sauer, J.; Heldmann, D. K.; Pabst, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313-321.

L'emploi de glyoxal aqueux a également été rapporté pour la synthèse de la 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine (Schéma 4).<sup>59</sup>

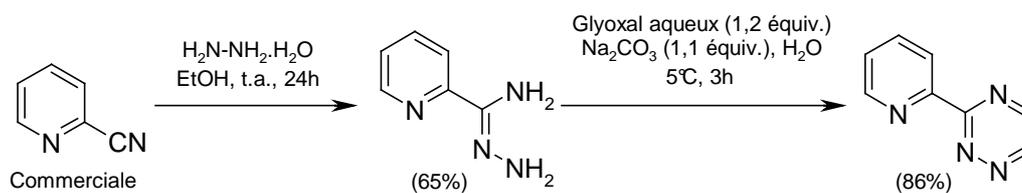
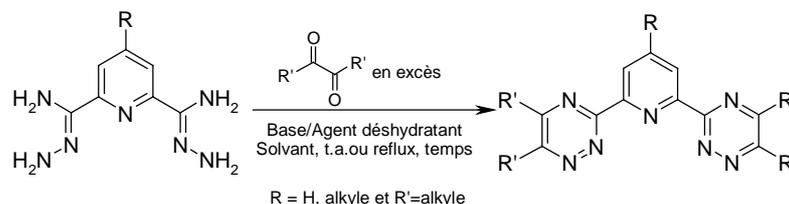


Schéma 4

Dans un premier temps, la pyridine-2-carbamidrazone est préparée par addition nucléophile de l'hydrazine sur la 2-cyanopyridine commerciale avec un rendement de 65%.<sup>60</sup> Dans l'étape suivante, en essayant de condenser 1,1 équivalents de glyoxal monomère (gaz nocif et difficilement manipulable), la dégradation du dérivé pyridinique est observée.<sup>59</sup> Finalement, l'utilisation de 1,2 équivalents de glyoxal aqueux (40% dans l'eau) a permis d'obtenir la pyridyltriazine désirée avec un rendement de 86%.

### 1.1.2. 1,2,4-triazine substituée sur les positions 5 et/ou 6

Le raisonnement suivi pour synthétiser des composés porteurs de chaînes grasses est le même que précédemment. Toutefois, les conditions réactionnelles (solvant, base, température) peuvent différer pour faciliter l'étape de purification (Tableau 2).<sup>5b,12,46,61</sup>



R	R'	Conditions	Produit	Rendement
H	Me	Et <sub>3</sub> N, THF, Reflux, 2-3h	Me-BTP	55%
H	Et		Et-BTP	69%
H	<i>n</i> -Pr	MgSO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux	Pr-BTP	81%
H	<i>i</i> -Pr	EtOH, Reflux, 3h	<i>i</i> Pr-BTP	42%
<i>i</i> -nonyl <sup>62</sup>	Me		Me-BTPC <sub>9</sub>	63%
<i>i</i> -nonyl <sup>62</sup>	<i>n</i> -Pr		Pr-BTPC <sub>9</sub>	49%
H			MeCy-BTP	100%
H		PhCy-BTP	100%	

Tableau 2 : Différentes conditions de formation de 2,6-bis(5,6-dialkyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridines.

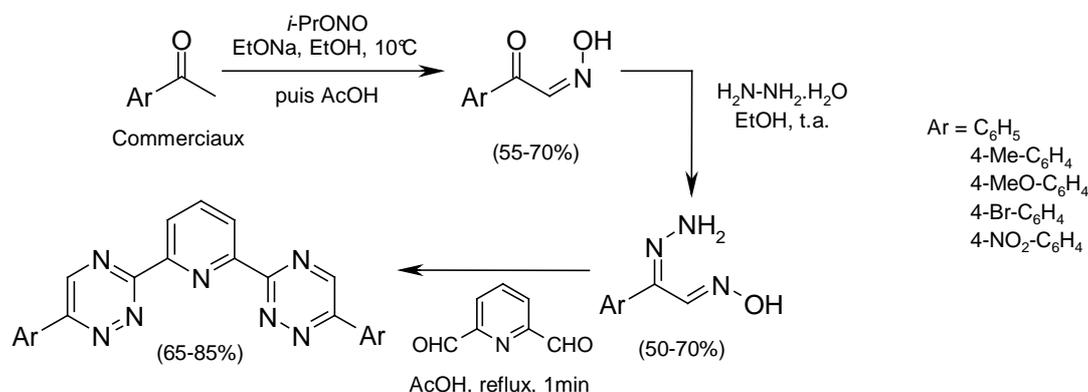
<sup>59</sup> Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J.G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1389-1395.

<sup>60</sup> Case, F.H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 931-933.

<sup>61</sup> Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.St.J.; Geist, A.; Hudson, M.J.; Marken, F.; Norman, V.; Weigl, M. *Polyhedron* **2006**, *25*, 888-900.

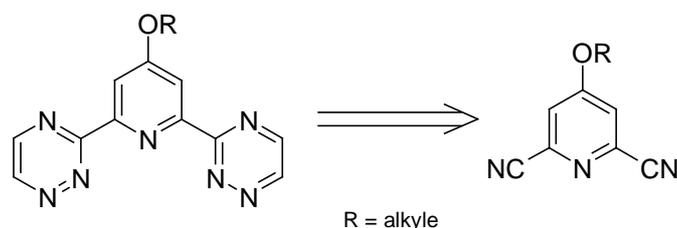
<sup>62</sup> Pour la synthèse de la 4-*iso*-nonylpyridine-2,6-biscarbamidrazone **11**, voir réf. 12.

Récemment, l'équipe de Chupakhin a rapporté une méthode originale donnant accès à des 2,6-bis(6-aryl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridines à partir de la pyridine-2,6-dicarboxaldéhyde commerciale.<sup>63</sup> Une première réaction de nitrosation d'acylarènes commerciaux avec le nitrite d'*iso*-propyle permet de former les oximes correspondants (Schéma 5). Ils sont ensuite transformés en dérivés 1-aryl-1-hydrano-2-oximinoéthanes par condensation de l'hydrazine hydratée.



Les aryl-BTP sont finalement obtenues par condensation des hydrazones sur la pyridine-2,6-dicarboxaldéhyde suivie d'une déshydratation grâce à l'acide acétique présent.

Cet exemple illustre un cas particulier et ne s'applique pas aux structures envisagées. Les recherches s'orienteront donc vers la stratégie classique, à savoir l'utilisation d'une pyridine dicyanée appropriée (Schéma 6). Désormais, il convient de s'intéresser aux méthodes d'obtention de 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines.



## 1.2. Voie d'accès à des 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines

A notre connaissance, la seule 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridine décrite dans la littérature est la 2,6-dicyano-4-méthoxypyridine. Celle-ci est synthétisée en 4 étapes à partir de l'acide chélidamique monohydraté commercial (Schéma 7).<sup>64</sup>

<sup>63</sup> Kozhevnikov, V.N.; Kozhevnikov, D.N.; Shabunina, O.V.; Rusinov, V.L.; Chupakhin, O.N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1521-1523.

<sup>64</sup> Wagenen, B.V.; Stormann, T.M.; Moe, S.T.; Sheehan, S.M.; McLeod, D.A.; Smith, D.L.; Isaac, M.B.; Slassi, A. *Brevet US20030055085* **2003**, 124 p.

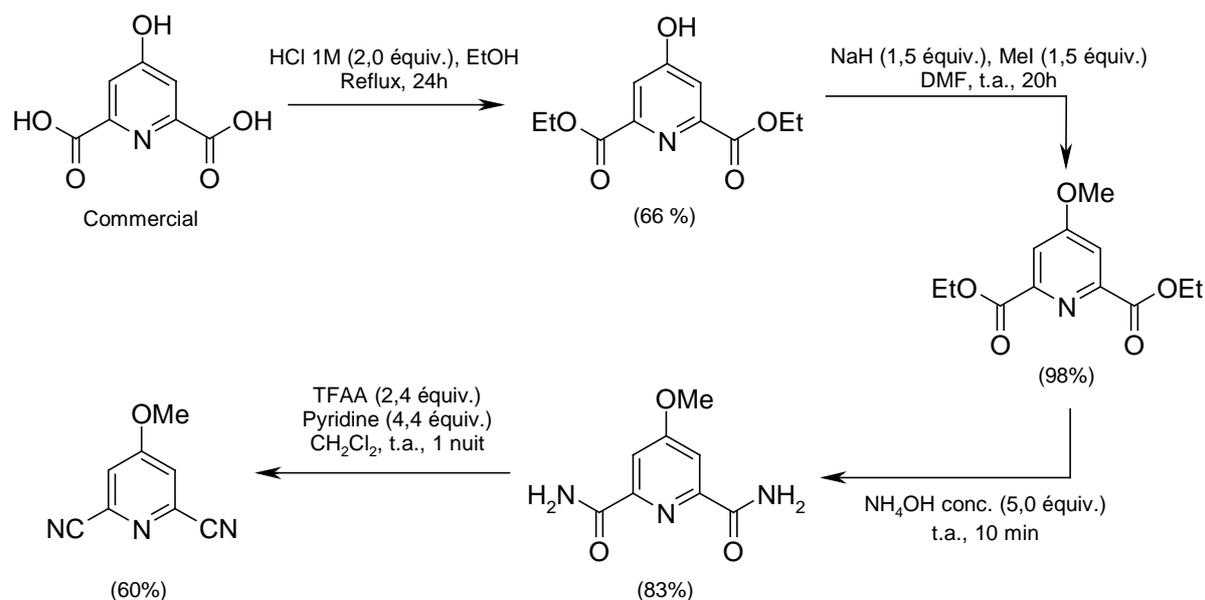


Schéma 7

Dans un premier temps, la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxy-pyridine est obtenue par estérification de l'acide chélidamique avec un rendement de 66%. Le pyridol est ensuite engagé dans une réaction de *O*-alkylation dans le DMF en présence d'un excès d'hydruire de sodium et de iodométhane pour donner la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-méthoxy-pyridine avec un rendement de 98%.

Dans l'aminolyse d'ester suivante, l'action de l'ammoniaque concentré fournit la 2,6-dicarboxamido-4-méthoxy-pyridine avec un bon rendement de 83%. Enfin, une réaction de déshydratation par action de l'anhydride trifluoroacétique sur le diamide conduit à la 2,6-dicyano-4-méthoxy-pyridine avec un rendement de 60%.

Cette synthèse ne semble pas montrer de difficulté particulière et les rendements obtenus sont satisfaisants. Par conséquent, la préparation des 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines désirées suivra une démarche identique.

### I.3. Bilan

En résumé, le schéma rétro-synthétique envisagé pour synthétiser les BTP-OC<sub>4</sub> et -OC<sub>12</sub> **1** et **2** est détaillé ci-dessous (Schéma 8).

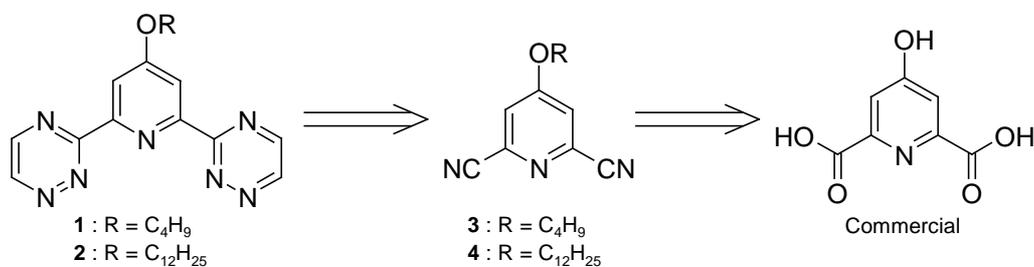


Schéma 8

## II. SYNTHÈSES DE 4-ALKOXY-2,6-BIS(TRIAZIN-3-YL)-PYRIDINES

Dans ce point, la synthèse des BTP-OC<sub>4</sub> **1** et BTP-OC<sub>12</sub> **2** est présentée. Au fur et à mesure de l'avancée des travaux, les difficultés rencontrées et les choix effectués seront discutés.

### II.1. Synthèses des 4-alkoxy-2,6-dicyanopyridines **3** et **4**

L'équipe de Wagenen décrit la réaction d'estérification de l'acide chélidamique monohydraté dans l'éthanol en présence de deux équivalents d'une solution 1M d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.<sup>64</sup> Dans notre cas, une simple quantité catalytique d'acide sulfurique (20mol%) suffit à former la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxy-pyridine **5** avec un rendement de 86% (Schéma 9). Notons la présence d'un sous-produit : la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-éthoxy-pyridine **6**. Ce composé a déjà été décrit par réaction de l'éthanolate de sodium sur la 4-chloropyridine correspondante.<sup>65</sup>

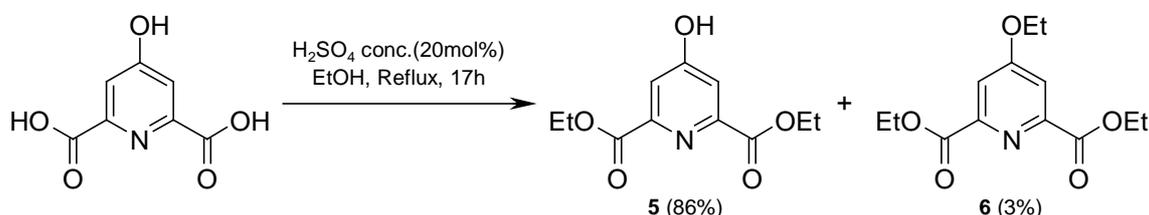


Schéma 9

Dans l'étape suivante, nous souhaitons réaliser les diesters *O*-alkylés **7** et **8** par la méthode de Williamson (Schéma 10). Contrairement aux réactions d'alkylation sur de nombreux sels alcalins de 2- et 4-hydroxypyridines, qui conduisent à des *N*-alkylpyridinones,<sup>66</sup> une étude de Markees a vérifié que cette méthode appliquée à la 4-hydroxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **5** conduit à la formation des produits de *O*-alkylation désirés.<sup>67</sup> Dans notre cas, une comparaison des données RMN des composés **7** et **8** avec celles du dérivé **6** ont abouti aux mêmes conclusions.

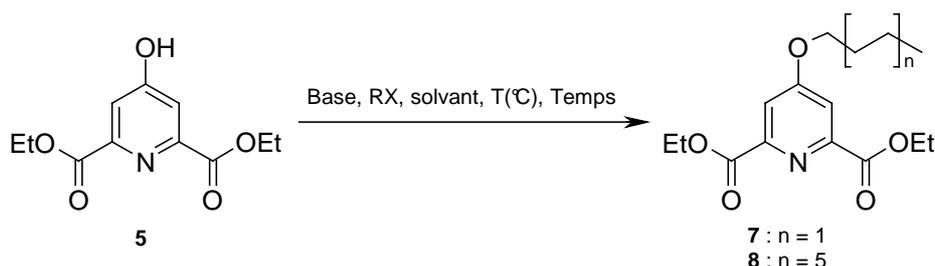


Schéma 10

<sup>65</sup> Markees, D.G.; Kidder, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4130-4135.

<sup>66</sup> (a) Scriven, E.F.V. "Pyridines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 2, 165-314. (b) Comins, D.L.; Joseph, S.P. "Pyridines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 5, 37-90.

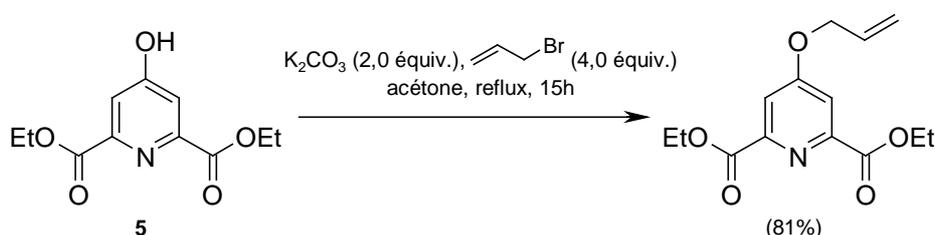
<sup>67</sup> Markees, D.G.; Dewey, V.C.; Kidder, G.W. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 126-129.

Plusieurs essais, résumée dans le tableau 3, ont été réalisés avant d'obtenir les diesters *O*-alkylés **7** et **8** avec des rendements acceptables.

Dans le DMF, les meilleurs résultats ont été obtenus lors de l'alkylation du pyridol **5** en présence de quantités équimolaires d'hydrure de sodium et d'halogénoalcane. Ainsi, avec le iodobutane et le bromododécane, la 4-butyloxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **7** et la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-dodécyloxy-pyridine **8** sont isolées avec des rendements de 64% et 23%, respectivement (Tableau 3, essais 1 et 2).

En utilisant un excès de carbonate de potassium, les réactions du pyridol **5** avec le bromododécane et le bromobutane, au reflux de l'acétonitrile, permettent d'isoler les pyridines **7** et **8** avec des rendements respectifs de 99% et 95% (Tableau 3, essais 4 et 5).

Ce résultat est en accord avec les travaux de l'équipe de Kim<sup>68</sup> : le carbonate de potassium a été choisi pour la synthèse de la 4-alkoxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine (Schéma 11).



Il faut également noter que l'emploi du iodobutane dans ces conditions ne permet de former que le composé **7** avec un rendement de 44% (Tableau 3, essai 3). Ce résultat pourrait s'expliquer par l'hydrolyse des esters éthyliques par les ions iodures libérés au cours de la réaction.<sup>69</sup>

Essai	RX	Conditions	Produit (Rdt)
1	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (1,0 équiv.)	NaH (1,0 équiv.), DMF, t.a., 24h	<b>7</b> (64%)
2	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> Br (1,0 équiv.)		<b>8</b> (23%)
3	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> I (1,0 équiv.)		<b>7</b> (44%)
4	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br (1,0 équiv.)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5,0 équiv.), CH <sub>3</sub> CN, reflux, 18h	<b>8</b> (99%)
5	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> Br (1,0 équiv.)		<b>7</b> (95%)

**Tableau 3** : Réactions de *O*-alkylation du diester **5**.

Notre synthèse se poursuit par l'étape d'aminolyse d'ester : la réaction, dans le méthanol, d'un large excès d'ammoniaque concentré sur les diesters **7** et **8** conduit, après trois jours, à la formation des 4-butyloxy-2,6-dicarboxamido-pyridine **9** et 2,6-dicarboxamido-4-dodécyloxy-pyridine **10** avec des rendements quantitatifs (Schéma 12).

<sup>68</sup> Kim, I.; Han, B.H.; Ha, C.-S.; Kim, J.-K.; Suh, H. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6689-6691.

<sup>69</sup> Smith, M.B.; March, J. in *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **2001**, 521-522.

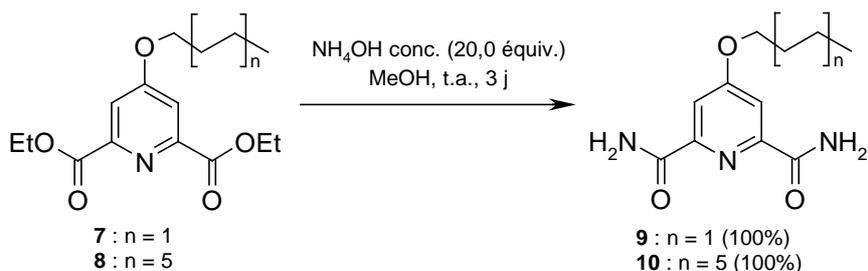


Schéma 12

Enfin, selon la procédure décrite,<sup>64</sup> l'action de l'anhydride trifluoroacétique sur les diamides **9** et **10**, dans le dichlorométhane et en présence de pyridine, conduit aux produits de déshydratation **3** et **4** avec des rendements respectifs de 85% et 89% (Schéma 13).

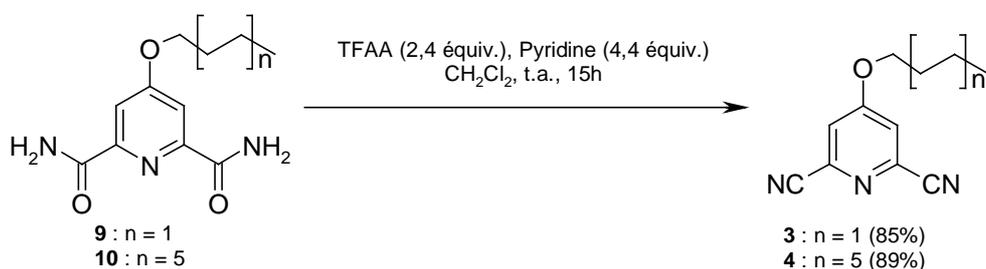


Schéma 13

## II.2. Synthèses des BTP **1** et **2**

Conformément aux considérations précédentes (cf § I.1.1.), la réaction dans l'éthanol d'un excès d'hydrazine hydratée sur les pyridines dicyanées **3** et **4** permet d'obtenir les produits d'addition correspondants **11** et **12** avec des rendements respectifs de 79 et 86% (Schéma 14). Ces composés sont difficilement manipulables et une optimisation de la réaction a dû être réalisée pour faciliter le traitement.

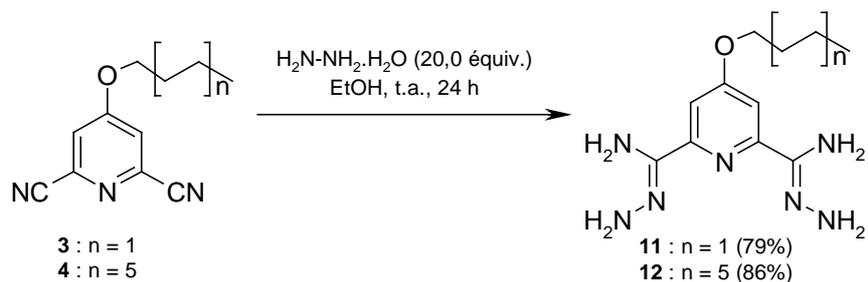


Schéma 14

Dans l'étape finale, par souci de simplicité, le glyoxal aqueux (à 40% dans l'eau) a été préféré au glyoxal trimérique. Ainsi, à 40°C, le glyoxal se condense sur les amidrazones **11** et **12**, en présence de carbonate de sodium dans un mélange éthanol/eau, pour former les produits souhaités **1** et **2** avec des rendements de 79% et 69%, respectivement (Schéma 15).

Lors du traitement, les tentatives de précipitation des BTP-OC<sub>4</sub> **1** et -OC<sub>12</sub> **2** ont échoué et une purification par colonne de gel de silice a dû être effectuée au détriment du rendement.

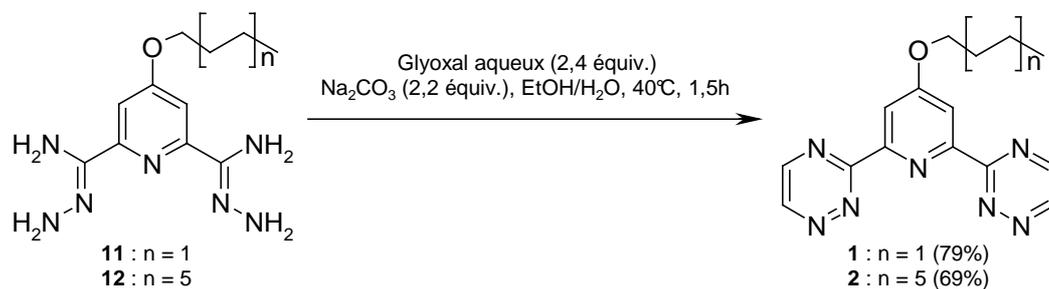


Schéma 15

### II.3. Conclusion

La 4-butyloxy-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **1** (BTP-OC<sub>4</sub>) et la 4-dodécyloxy-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **2** (BTP-OC<sub>12</sub>) ont été synthétisées avec succès à partir de l'acide chélidamique commercial (Schéma 16). Des tests d'extraction en milieu actif ont été entrepris afin d'évaluer la sélectivité de chaque ligand vis-à-vis des An(III).

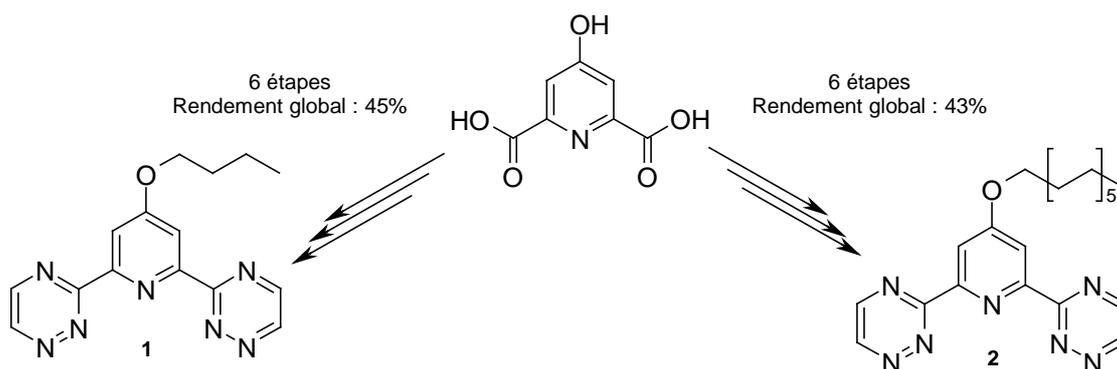


Schéma 16

## Chap. III : Tests d'extraction liquide-liquide en milieu actif

*Les ligands BTP-OC<sub>4</sub> 1 et BTP-OC<sub>12</sub> 2 ont été testés au CEA/Marcoule en extraction liquide-liquide de cations métalliques (actinides(III) et lanthanides(III)) à l'état de traceurs en solution. Dans un premier temps, la préparation des échantillons ainsi que les méthodes d'analyses seront présentées. Les résultats d'extraction seront ensuite commentés.*

Les essais d'extraction permettent de déterminer les coefficients de distribution ( $D_M$ ) des différents cations métalliques en solution ainsi que la sélectivité (FS) des systèmes d'extraction étudiés vis-à-vis des ions actinides(III). Dans notre cas, ces grandeurs sont représentatives, respectivement, de l'influence des chaînes grasses sur l'efficacité d'extraction et de l'effet que peut exercer un groupement en position 4 de la pyridine sur la complexation des An(III).

### I. PARTIE EXPERIMENTALE

#### I.1. Cations métalliques étudiés

Les deux cations métalliques testés en extraction sont l'euporium(III), représentant la famille des lanthanides, et l'américium(III), représentant la famille des actinides mineurs de degré d'oxydation (+III). Ce couple d'éléments, homologues dans leurs séries  $4f$  et  $5f$  respectives, est couramment utilisé en extraction pour simuler la séparation An(III)/Ln(III). A noter que les isotopes  $^{152}\text{Eu(III)}$  et  $^{241}\text{Am(III)}$  sont émetteurs  $\gamma$ .

Les solutions aqueuses acides contenant les ions  $\text{Eu}^{3+}$  et  $\text{Am}^{3+}$  sont préparées à partir de solutions mères d' $^{152}\text{Eu(III)}$  et d' $^{241}\text{Am(III)}$  par dilution dans l'acide nitrique molaire. Les quantités d' $^{152}\text{Eu(III)}$  et d' $^{241}\text{Am(III)}$  introduites sont calculées afin d'obtenir une solution dont l'activité avoisine  $8000\text{kBq.L}^{-1}$ , soit une concentration en europium  $[\text{Eu}^{3+}] \approx 10^{-8}\text{mol.L}^{-1}$  et en américium  $[\text{Am}^{3+}] \approx 3.10^{-7}\text{mol.L}^{-1}$ .

#### I.2. Protocole expérimental d'extraction

La manipulation de matières ionisantes exige que les expériences d'extraction soient réalisées en boîte à gants.

Dans un microtube EPPENDORF de 2 mL, sont mélangés :

- 200 $\mu\text{L}$  de phase aqueuse contenant des traces de radioéléments  $^{152}\text{Eu}$  et  $^{241}\text{Am}$  ainsi que le désextractant, si nécessaire.
- 200 $\mu\text{L}$  de phase organique constituée de l'extractant solubilisé dans un diluant organique de type octan-1-ol, TPH ou 1,1,2,2-tétrachloroéthane.

Les deux phases sont agitées pendant 1 heure à l'aide d'un agitateur vortex IKA de type Vibrax VXR, muni d'un porte-tubes thermostaté. Puis, les échantillons sont centrifugés. 40 $\mu\text{L}$  de chaque phase sont alors prélevés et dilués dans 560 $\mu\text{L}$  du solvant approprié (diluant organique pour la phase organique et solution d'acide nitrique pour la phase aqueuse).

Les différents échantillons sont ensuite analysés par spectrométrie  $\gamma$ . L'acidité des solutions aqueuses à l'équilibre est déterminée par titrage à la soude  $0,1\text{mol.L}^{-1}$ .

### I.3. Spectrométrie gamma

La spectrométrie gamma est une technique d'analyse qui permet de déterminer l'activité respective de différents noyaux émetteurs  $\gamma$ , présents dans un échantillon donné, et de discriminer chacun de ces noyaux *via* les énergies de leurs pics d'émission.

Les mesures ont été effectuées sur un spectromètre CAMBERRA-EURISYS, constitué d'un détecteur de germanium coaxial de type P.

Le temps de comptage varie de cinq minutes pour les solutions les plus radioactives à dix heures pour les échantillons d'activités les plus faibles. Le nombre de coups (désintégrations par seconde) est déterminé par intégration sur un intervalle de  $\pm 2$  keV autour de l'énergie d'émission de chaque isotope. Un bilan de concentration d'activité est réalisé après comptage des deux phases et comparaison avec l'activité initiale :

$$[\text{Activité}]_{\text{initiale}} = [\text{Activité}]_{\text{aqueuse}} + [\text{Activité}]_{\text{organique}}$$

### I.4. Titroprocesseur

La mesure de l'acidité des phases aqueuses à l'équilibre a été effectuée par dosage en boîte à gants. L'appareil utilisé est un titroprocesseur de la marque METROHM 751 GPD Titrino. L'électrode est une électrode en verre combinée Ag/AgCl METROHM.

## II. RESULTATS ET DISCUSSION

### II.1. Cas de la BTP-OC<sub>4</sub> **1**

La BTP-OC<sub>4</sub> **1** ne justifie pas d'un rapport C/N supérieur à 3 ( $C/N = 2,1$ ). Par conséquent, c'est dans un procédé de désextraction assistée qu'elle sera examinée.

La spectrométrie  $\gamma$  a été appliquée à l'étude de l'extraction des ions europium(III) et américium(III), à différentes acidités, par un système contenant le ligand **1** (désextractant des An(III)) et le *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-dioctyl-2-hexyloxyéthylmalonamide (DMDOHEMA, coextractant des An(III) et des Ln(III)).

Le tableau 4 rassemble les coefficients de distribution (D) et les facteurs de sélectivité (FS) de  $\text{Eu}^{3+}$  et de  $\text{Am}^{3+}$ . A titre de comparaison, les mêmes grandeurs sont mentionnées dans le cas d'un système d'extraction contenant le DMDOHEMA seul.

Procédé	[HNO <sub>3</sub> ] (mol.L <sup>-1</sup> )	D <sub>Eu</sub>	D <sub>Am</sub>	FS <sub>Am/Eu</sub>
Dés extraction en présence de BTP-OC <sub>4</sub> <b>1</b>	0,86	0,09	0,17	0,5
	1,7	0,6	1,2	0,5
	2,6	2,0	4,2	0,5
Extraction par le DMDOHEMA seul	0,9	0,11	0,22	0,5
	1,8	0,9	1,9	0,5
	2,6	3,0	6,1	0,5

- Solution organique : [DMDOHEMA]<sub>ini</sub> = 0,65 mol.L<sup>-1</sup> dans le TPH.  
 - Solutions aqueuses : Am<sup>241</sup> et Eu<sup>152</sup> présents à l'état de traces dans HNO<sub>3</sub>. [BTP-OC<sub>4</sub>]<sub>ini</sub> = 0,1 mol.L<sup>-1</sup> dans HNO<sub>3</sub> avec 0,9mol.L<sup>-1</sup> < [HNO<sub>3</sub>] < 2,6mol.L<sup>-1</sup>.

**Tableau 4** : Variation des coefficients de distribution et des facteurs de sélectivité de Eu<sup>3+</sup> et Am<sup>3+</sup> en fonction de l'acidité, en présence ou non de BTP-OC<sub>4</sub> **1**.

D'après les résultats obtenus, il semblerait que le ligand **1** n'ait aucune influence sur l'extraction de l'américium et de l'euporium par le DMDOHEMA. En effet, dans les deux systèmes étudiés, les coefficients de distribution sont identiques pour une acidité donnée. Il en est de même pour les facteurs de sélectivité puisque, avec ou sans **1**, le DMDOHEMA affiche des résultats similaires.

Dans ces conditions, la BTP-OC<sub>4</sub> **1** ne dés extrait ni l'américium, ni l'euporium.

## II.2. Cas de la BTP-OC<sub>12</sub> **2**

La BTP-OC<sub>12</sub> **2** bénéficie d'un rapport C/N suffisamment important (C/N = 3,3) pour l'engager dans un procédé d'extraction simple à partir d'une solution d'acide nitrique molaire.

Le tableau 5 rassemble les résultats obtenus. Les performances de la 2,6-bis(5,6-dipropyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (Pr-BTP), molécule de référence, sont également indiquées.

Ligand	Solvant	[Ligand] (mol.L <sup>-1</sup> )	D <sub>Eu</sub>	D <sub>Am</sub>	FS <sub>Am/Eu</sub>
BTP-OC <sub>12</sub> <b>2</b> (C/N=3,3)	<i>n</i> -octanol	2.10 <sup>-3</sup>	2,6.10 <sup>-4</sup>	6,9.10 <sup>-4</sup>	2,7
	1,1,2,2-tétrachloroéthane	10 <sup>-2</sup>	6,4.10 <sup>-4</sup>	1,4.10 <sup>-3</sup>	2,2
Pr-BTP (C/N=3,3)	TPH/ <i>n</i> -octanol ; 7:3,v:v	2.10 <sup>-2</sup>	2,4.10 <sup>-2</sup>	3,4	140
	1,1,2,2-tétrachloroéthane	10 <sup>-2</sup>	4,0.10 <sup>-2</sup>	2,1	53

Solutions aqueuses : Am<sup>241</sup> et Eu<sup>152</sup> présents à l'état de traces dans HNO<sub>3</sub>. [HNO<sub>3</sub>]<sub>ini</sub> = 1,0 mol.L<sup>-1</sup>.  
 T = 25 °C, agitation vortex pendant 60 min.

**Tableau 5** : Coefficients de distribution et facteurs de sélectivité de Eu<sup>3+</sup> et Am<sup>3+</sup> lors de l'extraction simple avec les ligands **2** et Pr-BTP.

Les faibles coefficients de distribution obtenus avec le ligand **2** laissent penser que la molécule n'extrait ni l'américium, ni l'euporium.

### II.3. Discussion et réorientations

Les informations recueillies à l'issue des tests d'extraction montrent clairement que les BTP *O*-alkylées **1** et **2** ne complexent aucun des deux cations métalliques présents. Mais les éléments demeurent insuffisants pour interpréter ces résultats.

Jusqu'à maintenant, seuls des dérivés de la BTP possédant des triazines latérales substituées sur les positions 5 et 6 avaient été testés. Il est difficile de penser que le simple ajout d'une chaîne alkoxy sur la pyridine centrale inhibe complètement les capacités de complexation des BTP.

Ne serait-ce pas plutôt l'absence de substituants en position 5 et 6 des triazines latérales qui contribuerait à ces mauvais résultats ? D'après les résultats d'extraction obtenus avec les composés **1** et **2**, on peut supposer que la substitution des triazines latérales est nécessaire pour que la complexation des An(III) ait lieu. Pour vérifier cette hypothèse, les molécules cibles ont été révisées.

Désormais, l'élaboration de structures substituées sur les positions 5 et 6 des triazines latérales est requise. Mais attention, l'expérience a montré qu'un caractère lipophile démesuré était responsable de cinétiques d'extraction ralenties, entraînant des baisses de performances.<sup>12</sup> Par conséquent, les triazines latérales seront substituées par des chaînes alkyles d'autant plus longues que la chaîne alkoxy de la pyridine sera courte. Les composés **13** et **14**, respectivement analogue tétra-*n*-propylé de la BTP-OC<sub>4</sub> **1** et analogue tétraméthylé de la BTP-OC<sub>12</sub> **2**, seront synthétisés (Figure 18).

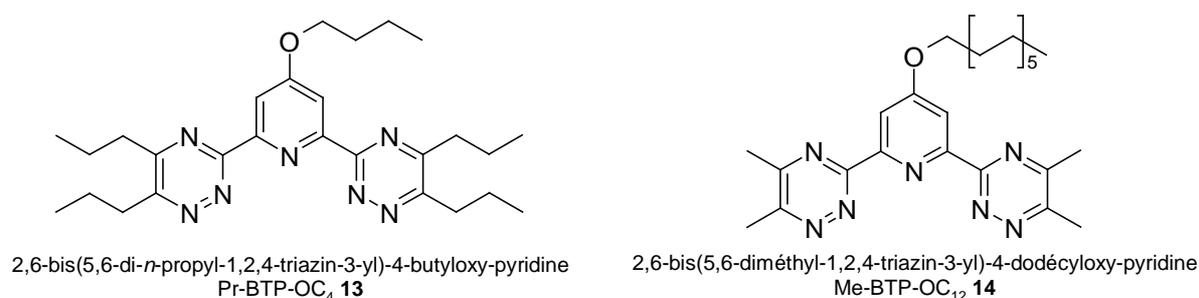


Figure 18 : Nouvelles structures extractantes envisagées.

## III. SYNTHÈSE ET EVALUATION DES LIGANDS **13** ET **14**

### III.1. Synthèse

Conformément aux considérations précédentes (Chap. II, § I.1.2.), les dérivés de la BTP **13** et **14** sont réalisés à partir des biscarbamidrazones **11** et **12**, respectivement, par condensation de la dicétone appropriée, d'après une procédure décrite.<sup>61</sup>

Ainsi, un excès de 4,5-octanedione en présence de triéthylamine réagit sur le dérivé **11** pour donner, après 5 heures au reflux du THF, la 2,6-bis(5,6-di-*n*-propyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-butyloxy-pyridine **13** (Pr-BTP-OC<sub>4</sub>) avec un rendement de 64% (Schéma 17).

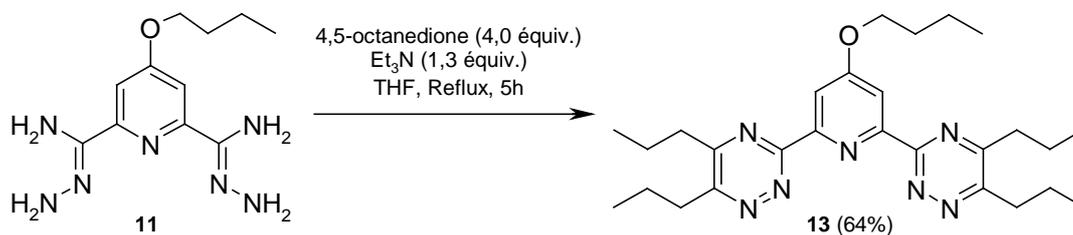


Schéma 17

Un mode opératoire similaire appliqué à la pyridine **12** avec une quantité équimolaire de 2,3-butanedione permet d'isoler la 2,6-bis(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-dodécyloxy-pyridine **14** (Me-BTP-OC<sub>12</sub>) avec un rendement de 76% (Schéma 18).

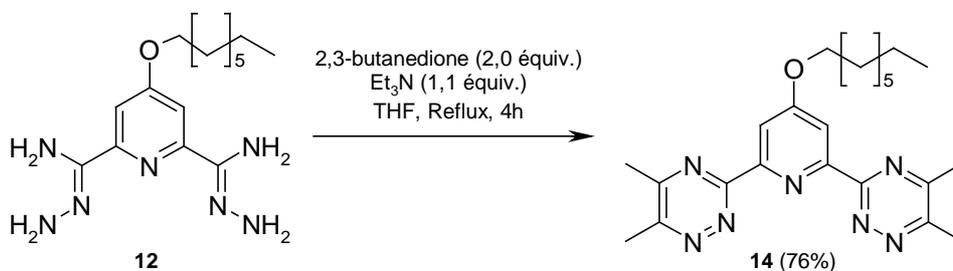


Schéma 18

Les deux ligands **13** et **14** ont été envoyés au CEA de Marcoule pour être testés en milieu actif.

### III.2. Résultats et interprétation des tests d'extraction

De la même manière que les BTP-OC<sub>4</sub> et -OC<sub>12</sub> **1** et **2**, les ligands **13** et **14** ont été testés en extraction simple à partir d'une solution d'acide nitrique molaire. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 6 ci-dessous. La Pr-BTP fait figure de référence.

Dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (TCE), les facteurs de sélectivité obtenus avec les molécules **13** et **14** sont comparables à ceux de la Pr-BTP. Les ligands **13** et **14** extraient donc sélectivement Am<sup>3+</sup> à partir d'une solution d'acide nitrique molaire.

En revanche, les valeurs des coefficients de distribution soulignent que l'efficacité d'extraction de chacun des ligands alkoxylés est nettement inférieure à celle de la référence.

Les valeurs obtenues dans le *n*-octanol ne peuvent être comparées avec celles de la Pr-BTP mesurées dans le mélange TPH/octanol car la nature du solvant d'extraction exerce une influence non négligeable sur les performances d'extraction des ligands.<sup>12</sup>

Ligand	Solvant	[Ligand] (mol.L <sup>-1</sup> )	D <sub>Eu</sub>	D <sub>Am</sub>	FS <sub>Am/Eu</sub>
<b>Pr-BTP-OC<sub>4</sub> 13</b> (C/N=3,9)	<i>n</i> -octanol	6,7.10 <sup>-2</sup>	4,0.10 <sup>-3</sup>	0,3	82
	1,1,2,2-tétrachloroéthane	6,7.10 <sup>-2</sup>	4,3.10 <sup>-2</sup>	1,6	38
<b>Me-BTP-OC<sub>12</sub> 14</b> (C/N=3,9)	<i>n</i> -octanol	5.10 <sup>-2</sup>	7,9.10 <sup>-3</sup>	0,8	101
	1,1,2,2-tétrachloroéthane	10 <sup>-2</sup>	3,4.10 <sup>-3</sup>	0,17	52
<b>Pr-BTP</b> (C/N=3,3)	TPH/ <i>n</i> -octanol ; 7:3,v:v	2.10 <sup>-2</sup>	2,4.10 <sup>-2</sup>	3,4	140
	1,1,2,2-tétrachloroéthane	10 <sup>-2</sup>	4,0.10 <sup>-2</sup>	2,1	53

Solutions aqueuses : Am<sup>241</sup> et Eu<sup>152</sup> présents à l'état de traces dans HNO<sub>3</sub>. [HNO<sub>3</sub>]<sub>ini</sub> = 1,0 mol.L<sup>-1</sup>.  
T = 25 °C, agitation vortex pendant 60 min.

**Tableau 6 :** Coefficients de distribution et facteurs de sélectivité de Eu<sup>3+</sup> et Am<sup>3+</sup> lors de l'extraction simple avec les ligands **13**, **14** et Pr-BTP.

Ces dernières informations valident l'hypothèse selon laquelle la présence d'un groupement alkoxy, en position 4 de la pyridine centrale, ne compromet pas le mécanisme de complexation de l'architecture BTP. De plus, ce groupement ne semble pas exercer un effet négatif sur la sélectivité vis-à-vis des An(III).

Concernant la faible efficacité d'extraction, les résultats à l'issue des tests réalisés sur la Pr-BTP-OC<sub>4</sub> **13** excluent un manque de lipophilie des structures. Cependant, la présence d'un groupement alkoxy pourrait renforcer le caractère basique de l'azote pyridinique favorisant ainsi le phénomène de protonation au détriment de la complexation. Une étude pHmétrique sur le dérivé **13** permettrait d'étayer cette hypothèse.

Enfin, la différence entre les résultats des ligands **1/2** et **13/14** confirme que la présence de groupements sur les positions 5 et 6 des triazines latérales est nécessaire pour qu'une extraction ait lieu en milieu acide nitrique molaire.

#### IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans le but de développer des molécules extractantes sélectives des An(III) efficaces et stables, la conception d'architectures originales a été envisagée à partir du motif BTP.

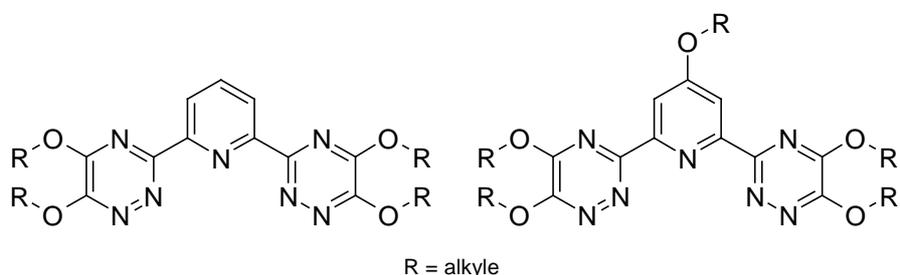
Afin d'assurer aux ligands de bonnes performances d'extraction tout en limitant la dégradation des composés dans les conditions drastiques du milieu d'extraction, l'introduction de chaînes grasses ainsi que d'un atome d'oxygène en position benzylique a été tentée afin d'accroître les propriétés lipophiles des structures tout en limitant les réactions d'oxydation dues à la radiolyse. Le choix s'est fait d'introduire des groupements alkoxy en position 4 de la pyridine centrale de la BTP. De cette manière, l'effet de l'atome d'oxygène sur l'atome d'azote coordonnant de la pyridine centrale, et donc sur la sélectivité des BTP vis-à-vis des An(III), pourra être évalué.

Ainsi, la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-butyloxy pyridine **1** et la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-dodécyloxy pyridine **2** ont été synthétisées mais l'absence d'extraction observée lors des tests n'a pas permis de répondre à nos attentes.

Des structures alkylées analogues des ligands **1** et **2**, la 2,6-bis(5,6-di-*n*-propyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-butyloxy-pyridine **13** et la 2,6-bis(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-dodécyloxy-pyridine **14** ont été élaborées. Suite à l'analyse des résultats d'extraction de ces composés, il est apparu qu'une chaîne alkoxy sur la pyridine centrale ne défavorisait pas la sélectivité du motif BTP.

Sur la base de ces résultats, la présence de chaînes alkyles sur les triazines latérales est apparue nécessaire pour opérer une extraction dans une solution d'acide nitrique molaire. En revanche, les propriétés complexantes des ligands **1** et **2** ainsi que leurs sélectivités vis-à-vis des An(III) restent à établir. L'étude cristallographique de complexes de Ln(III) ainsi que des études théoriques pourraient répondre efficacement à ces attentes.

D'après ces considérations, il serait intéressant d'orienter les recherches pour la séparation poussée des An(III) vers la synthèse de BTP alkoxylées sur les triazines latérales (Figure 19).



**Figure 19**



*Partie II : Synthèse de BTP appliquée à  
la détection par QCM*



## Chap. I : Outils bibliographiques

Après une étude du principe de fonctionnement de la micro-balance à quartz, une partie sera consacrée à la réalisation de couches minces et présentera, à travers des exemples, l'intérêt de la micro-balance à quartz dans le domaine de la détection. Enfin, différentes solutions seront envisagées pour étudier la faisabilité d'un détecteur sur lequel la BTP (ou des dérivés) jouerait le rôle de matériau sensible/complexant.

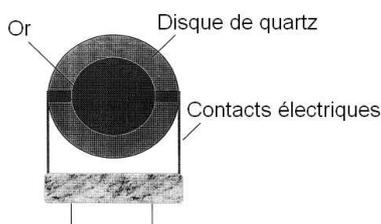
### I. LA MICROBALANCE A QUARTZ

La micro-balance à quartz (QCM, de l'anglais Quartz Crystal Microbalance) est un dispositif de détection de masse haute résolution, simple et peu coûteux, basé sur l'effet piézoélectrique.<sup>70</sup> La QCM est devenue un outil de détection largement utilisé dans la chimie analytique<sup>71</sup> et pour les applications en électrochimie<sup>72,73</sup> du fait de sa capacité à conduire une mesure précise à l'interface solution-surface. La technique opère dans une grande échelle de mesure. A la limite inférieure, il est possible de détecter le recouvrement monocouche de petites molécules ou de films polymère. A la limite supérieure, on peut détecter des masses beaucoup plus grosses liées à la surface.

Les dernières décennies ont été témoin d'une croissance extraordinaire des applications de la technique QCM pour l'étude d'une large gamme de systèmes moléculaires à l'interface solution-surface, notamment dans le domaine de la détection. Par ailleurs, la littérature récente est la preuve de l'intérêt porté à la QCM.<sup>74</sup>

#### I.1. Principe de fonctionnement

La QCM est constituée d'un disque de quartz dont les faces sont recouvertes par deux électrodes métalliques, généralement de l'or (Figure 20). L'application d'un champ électrique alternatif au niveau des électrodes produit une oscillation mécanique de fréquence caractéristique  $f$ .



**Figure 20** : Représentation schématique d'une micro-balance à quartz.

<sup>70</sup> Un rappel sur la piézoélectricité est fourni dans l'annexe 1.

<sup>71</sup> Konash, P.L.; Bastiaans, G.J. *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 1929-1931.

<sup>72</sup> (a) King, W.H., Jr. *Anal. Chem.* **1964**, *36*, 1735-1739. (b) Guilbault, G.G. *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 1682-1684.

<sup>73</sup> Guilbault, G.G.; Jordan, J. *CRC Rev.* **1988**, *19*, 1-28.

<sup>74</sup> (a) O'Sullivan, C.K.; Guilbault, G.G. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 663-670. (b) Janshoff, A.; Galla, H.-J.; Steinem, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004-4032. (c) Marx, K.A. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1099-1120. (d) Mecea, V.M. *Anal. Lett.* **2005**, *38*, 753-767.

L'échelle de fréquence  $f$  varie de 5 à 20 MHz, faisant de la QCM un outil de détection dont la sensibilité avoisine  $10^{-16}$  kg.<sup>74d</sup> La plupart des applications a recours à des dispositifs commerciaux ayant un domaine de travail de 5 à 10 MHz.

## I.2. Relation entre masse déposée et variation de fréquence

En 1959, Sauerbrey a montré que, pour un oscillateur fonctionnant dans l'air ou dans le vide, le dépôt d'une couche idéale à la surface de la QCM provoque une baisse de fréquence  $\Delta f$  proportionnelle à la masse ajoutée  $\Delta m$ .<sup>75</sup> Si la densité de la couche mince est égale à celle du quartz, l'équation 18 peut être appliquée :

$$\Delta f = \frac{-2\Delta m \cdot f^2}{A(\mu\rho_q)^{0,5}} = -C_f \cdot \Delta m \quad \text{Equation 14}$$

Cette équation exprime la réponse de la fréquence d'un oscillateur au dépôt d'une couche mince, rigide et uniforme.  $\Delta f$  est la baisse de fréquence mesurée (Hz),  $f$  est la fréquence intrinsèque du cristal,  $\Delta m$  est le changement de masse élastique (g),  $A$  représente l'aire de l'électrode ( $0,196 \text{ cm}^2$  dans la plupart des applications),  $\rho_q$  est la densité du quartz ( $2,65 \text{ g.cm}^{-3}$ ) et  $\mu$  est le module de cisaillement ( $2,95 \cdot 10^{11} \text{ dyn.cm}^2$ ). Le terme  $C_f$  résultant représente la sensibilité intégrée de la QCM, d'une valeur de  $0,903 \text{ Hz/ng}$  pour un cristal d'environ 9 MHz.<sup>74c</sup> Etant donné ce niveau de sensibilité, la technique a aussi eu le nom de nanobalance à quartz.

## I.3. Utilisation de la QCM en milieu liquide

Lorsqu'une des faces du quartz est en contact avec un liquide, les valeurs de sa fréquence  $f$  et de sa résistance  $R$  sont affectées par la densité et la viscosité du liquide. Mais, indépendamment, des changements de fréquence d'une QCM peuvent être provoqués par :

- 1/ un corps pur élastique étroitement lié à la surface. Dans ce cas,  $R$  est constant et l'équation 18 peut s'appliquer.
- 2/ un changement de viscosité ou de densité de la solution en contact avec la QCM, provoquant une modification à la fois de la fréquence et de la résistance, qu'il y ait liaison ou non d'un corps.
- 3/ l'inélasticité du corps lié à la surface, qui dissipe l'énergie. Il y aura une baisse de la fréquence, due aussi bien à la liaison du corps qu'à son comportement viscoélastique responsable de la dissipation de l'énergie, et une augmentation de la résistance.

---

<sup>75</sup> Sauerbrey, G. Z. Phys. **1959**, 155, 206-222.

En phase liquide, la difficulté est donc de déterminer la cause du changement de fréquence. Pour cela, des graphiques sont établis, exprimant la variation de résonance  $\Delta R$  en fonction de la variation de fréquence  $\Delta f$ .<sup>76</sup>

En résumé, dans le cas d'une application QCM en solution, la décroissance totale de la fréquence  $f$  ne peut pas être décomposée en une contribution d'une masse liée distinguable de la contribution de la solution.

## II. COUCHES MINCES ET MATERIAUX SENSIBLES

L'enjeu principal dans l'élaboration d'un capteur chimique réside dans la formation d'une très fine couche de matériau sensible à la surface de l'électrode ou du quartz, appelée couche mince. C'est par son intermédiaire que l'analyte d'intérêt sera détecté.

Dans le cas d'une détection de cations métalliques polluants, on cherchera à complexer les cations d'intérêt à la surface de la QCM dont la fréquence sera affectée en raison d'une modification de la masse à sa surface. Par conséquent, le revêtement de la QCM devra être constitué de molécules complexantes. Etant donné l'expérience acquise par le CEA et l'ICOA dans la synthèse de molécules polyazotées complexantes de cations métalliques, il est envisagé de réaliser des couches minces à partir de la BTP ou d'une molécule dérivée.

### II.1. Formation de couches minces

*Il ne s'agit pas ici de réaliser un descriptif des différentes techniques de dépôts de couches minces existantes. Par conséquent, seules les techniques courantes, à notre disposition, seront abordées de façon précise.*

Les études sur le transfert de monocouches à la surface d'un solide ont été initiées par Langmuir et Blodgett.<sup>77</sup> Depuis, différentes techniques d'immobilisation sont apparues en un laps de temps très court.<sup>78,79</sup>

Le dépôt d'une couche mince à la surface d'un quartz peut être envisagé selon deux voies. Certaines méthodes sont basées sur des procédés d'immobilisation physique alors que d'autres sont purement chimiques.

#### II.1.1. Immobilisation physique

Dans une immobilisation physique, il n'y a pas d'interaction forte entre le substrat et le dépôt. Seules des liaisons de type hydrogène, polaire ou de Van der Waals existent.

<sup>76</sup> Pour exemple : Muramatsu, H.; Egawa, A.; Ataka, T. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *388*, 89-92.

<sup>77</sup> (a) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 1848-1906. (b) Blodgett, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1007-1022.

<sup>78</sup> Vossen, J.L.; Kern, W. *Physics Today*, **Mai 1980**, 26-33.

<sup>79</sup> Davis, F.; Higson, S.P.J. *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *21*, 1-20.

- Dépôt par spray

Le dépôt d'une couche par spray est une méthode envisagée pour notre étude (Figure 21). Au moyen d'une buse, une solution contenant le composé à déposer est pulvérisée sur le substrat sous forme de fines gouttelettes. Le substrat fraîchement recouvert est ensuite séché de manière à évaporer le solvant de la solution.

L'obtention d'un dépôt de faible épaisseur et uniforme dépend de la distance de pulvérisation, du diamètre d'ouverture de la valve et du temps de pulvérisation.

Cette technique a l'avantage d'être simple et rapide à mettre en œuvre. La méthode a d'autant plus d'intérêt que les solvants utilisés ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOH...) offrent des temps d'évaporation relativement courts. Bien évidemment, des composés insolubles dans les solvants classiques constituent une limitation majeure à l'utilisation du spray.

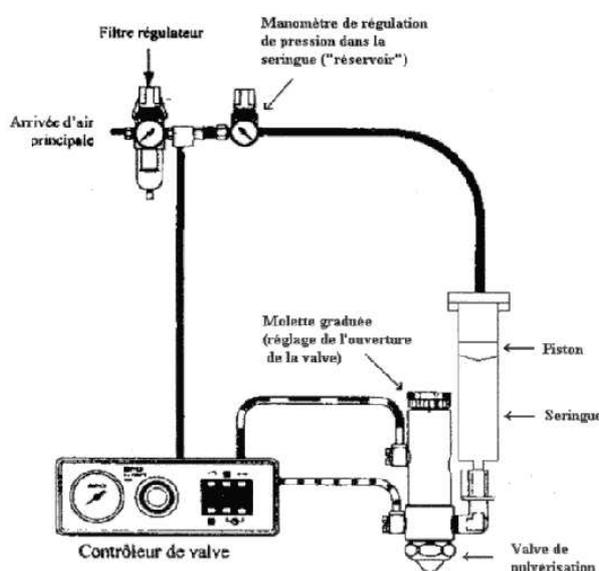


Figure 21 : Représentation schématique d'un appareil de dépôt par spray.

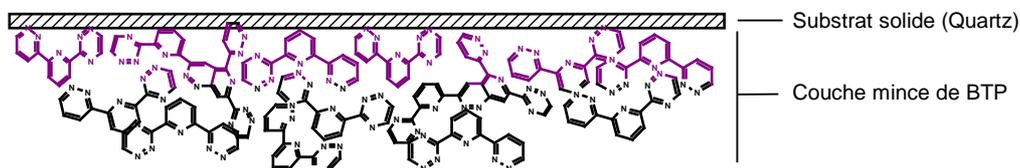
- Evaporation thermique

L'évaporation thermique est l'un des procédés les plus employés (et l'un des plus anciens). Fondamentalement, trois étapes sont mises en jeu : 1/ la vaporisation ou la sublimation du composé à déposer pour former une vapeur ; 2/ le transport de cette vapeur de la source au substrat (le quartz) ; 3/ la condensation de la vapeur sur le substrat.

En raison des interactions existantes entre le composé d'intérêt et son confinement, de multiples précautions sont nécessaires comme le travail sous vide poussé ou la nécessité de calorifier le substrat et de lui garantir un mouvement précis (une rotation, par exemple) pour assurer un dépôt uniforme.

### - Caractéristiques du dépôt

En terme d'efficacité, la disposition de la couche mince ainsi obtenue sur le quartz reste assez aléatoire. En effet, l'immobilisation physique de composés organiques pourra conduire à l'enchevêtrement des molécules les unes sur les autres, créant ainsi un ensemble de sous-couches (Figure 22).



**Figure 22** : Représentation de l'immobilisation physique aléatoire de la BTP sur un substrat solide.

Dès lors, l'orientation des molécules de la couche mince par rapport au milieu à analyser n'est pas contrôlée.<sup>80</sup>

Pour faire face à ces problèmes, divers groupes ont décidé d'orienter leurs recherches vers la formation de monocouches auto-assemblées (SAMs, de l'anglais self-assembled monolayers). La réalisation de telles couches ne peut avoir lieu sans la conception et la synthèse de molécules correctement fonctionnalisées, en vue d'un dépôt par greffage chimique des récepteurs.

### II.1.2. Immobilisation par voie chimique

Il s'agit ici de lier de façon covalente les récepteurs à la surface du substrat solide. Dans le cas d'une application avec la QCM, la couche sensible est généralement déposée chimiquement à la surface des électrodes recouvrant le quartz.

Le type de dépôt le plus prometteur est basé sur la forte adsorption du soufre à la surface d'un métal.<sup>81</sup> En effet, les composés soufrés (thiols, sulfures, disulfures) sont connus pour leur forte affinité vis-à-vis des métaux nobles et, bien qu'un grand nombre de substrats soient propices à l'immobilisation de composés soufrés, l'or est le plus couramment utilisé pour plusieurs raisons.<sup>79</sup> En premier lieu, l'interaction Au-S repose sur une liaison entre deux atomes mous alors que la plupart des groupements fonctionnels existants sont relativement durs et n'interagissent pas avec une surface d'or. Le greffage de molécules polyfonctionnelles n'interférera donc pas avec la liaison Au-S. Ensuite, l'or se nettoie facilement et ne s'oxyde pas dans les conditions standards. Enfin, les espèces soufrées déplacent les impuretés faiblement adsorbées à la surface de l'or.

Cette technique de dépôt conduit à la formation de SAMs, observées pour la première fois au milieu du siècle dernier.<sup>79</sup> L'étude des monocouches formées par des thiols aliphatiques sur l'or a été initiée par les travaux de Nuzzo.<sup>82</sup> Il en est ressorti que l'adsorption de molécules telles que l'hexadécane-thiol conduit à des monocouches quasi-cristallines alors

<sup>80</sup> Lu, B.; Smyth, M.R.; O'Kennedy, R. *Analyst* **1996**, *121*, 29R-32R.

<sup>81</sup> Wink, T.; van Zuilen, S.J.; Bult, A.; van Bennekom, W.P. *Analyst* **1997**, *122*, 43R-50R.

<sup>82</sup> (a) Nuzzo, R.G.; Zegarski, B.R.; Dubois, L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 733-740. (b) Bain, C.D.; Troughton, E.B.; Tao, Y.-T.; Evall, J.; Whitesides, G.M.; Nuzzo, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 321-335.

que des thiols plus court, comme l'hexanethiol, aboutissent à des monocouches ressemblant à un liquide.

Idéalement, les SAMs sont décrites comme ayant un alignement parfait, en présence ou non de chaînes alcanes compactées et attachées à une surface lisse.<sup>81</sup> La stabilité et la finesse de ces couches, ajoutées à la polyvalence d'un substrat d'or, en font un outil de choix dans les applications QCM, notamment en apportant une meilleure stabilité et une meilleure sélectivité aux systèmes sensibles étudiés.

## II.2. Matériaux sensibles

La littérature fait état de travaux intéressants sur la détection par QCM de divers analytes en solution. Les différents systèmes mis en jeu ont inspiré largement nos recherches.

### II.2.1. Matériaux déposés physiquement

Malgré les inconvénients évoqués précédemment, la simplicité de mise en œuvre des techniques d'immobilisation physique offrent un accès quasi-immédiat à un solide recouvert d'une couche mince. Leur intérêt est d'ailleurs largement illustré dans la littérature.

Par exemple, l'équipe de Ng et Zhou a développé un dispositif de détection en solution aqueuse sélectif des cations mercuriques.<sup>83</sup> La QCM utilisée est recouverte d'un film de type Langmuir-Blodgett de polythiophènes fonctionnalisés.

Le dépôt physique a également été employé avec des dérivés de calixarènes, notamment pour la détection d'hydrocarbures chlorés et aromatiques en phase liquide<sup>84</sup> ou en phase gazeuse<sup>85</sup> et d'amines organiques.<sup>86</sup>

### II.2.2. Matériaux greffés chimiquement

L'influence de la nature du dépôt (physique ou chimique) a été étudiée. Les résultats montrent une meilleure sélectivité et une sensibilité accrue en faveur des QCM recouvertes d'une SAM.<sup>86,87</sup> Ceci serait lié à une diminution de la viscoélasticité de la couche mince, due à une rigidité plus importante ainsi qu'à une épaisseur moindre.

De plus, en vue de créer des capteurs performants, il paraît important de générer une orientation optimale du matériau sensible par rapport au milieu à analyser (§ II.1.1.). Cette stratégie a d'ailleurs été expérimentée par l'équipe de Cygan<sup>87</sup> avec des dérivés de calixarènes (Figure 23).

---

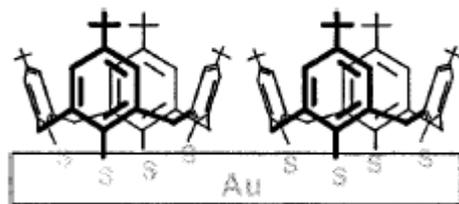
<sup>83</sup> Ng, S.C.; Zhou, X.C.; Chen, Z.K.; Miao, P.; Chan, H.S.O.; Li, S.F.Y.; Fu, P. *Langmuir* **1998**, *14*, 1748-1752.

<sup>84</sup> Dalcanale, E.; Hartmann, J. *Sens. Actuators B* **1995**, *24-25*, 39-42.

<sup>85</sup> Dickert, F.L.; Bäuml, U.P.A.; Stathopoulos, H. *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1000-1005.

<sup>86</sup> Zhou, X.C.; Ng, S.C.; Chan, H.S.O.; Li, S.F.Y. *Sens. Actuators B* **1997**, *42*, 137-144.

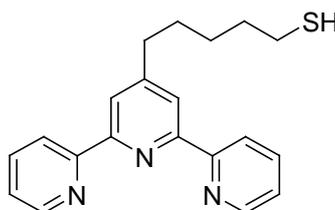
<sup>87</sup> Cygan, M.T.; Collins, G.E.; Dunbar, T.D.; Allara, D.L.; Gibbs, C.G.; Gutsche, C.D. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 142-148.



**Figure 23** : Représentation d'une monocouche de dérivés soufrés de calixarènes réalisée par l'équipe de Cygan.<sup>87</sup>

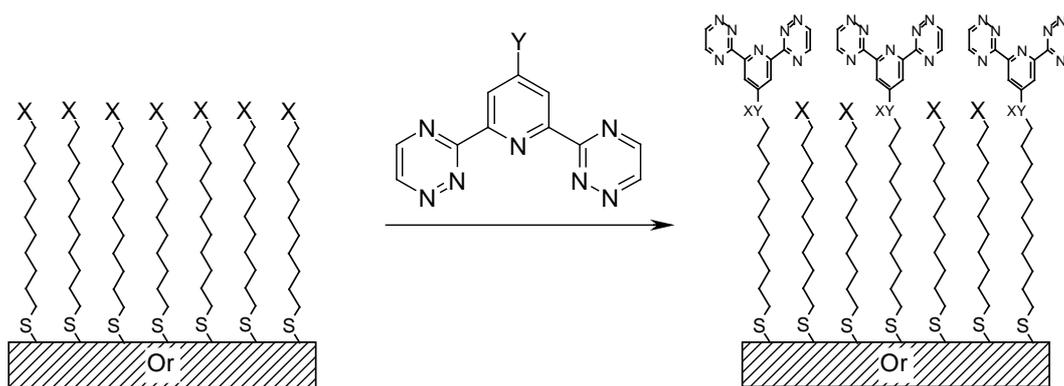
Dans certains dispositifs, le matériau sensible n'est pas relié à la QCM directement mais par l'intermédiaire d'un bras espaceur (généralement des chaînes hydrocarbonées). Sa longueur a été étudiée pour évaluer son influence sur la sensibilité du système de détection.<sup>88</sup> Ainsi, la formation de monocouches ordonnées compactes serait favorisée par la présence de chaînes grasses sur le matériau sensible adsorbé. Dans certains cas, la stabilité et la sensibilité du système piézoélectrique seraient renforcées.

L'idée a d'ailleurs été appliquée à des terpyridines. En 1996, l'équipe d'Abruña a décrit la synthèse de la 4'-(5-mercaptopentyl)-2,2':6':2''-terpyridine (Figure 24).<sup>89</sup> Le ligand ainsi que ses complexes de cobalt, de chrome et d'osmium ont été adsorbés à la surface d'une électrode d'or.



**Figure 24**: Structure de la 4'-(5-mercaptopentyl)-2,2':6':2''-terpyridine.

Une autre stratégie consiste à fixer le matériau sensible à des SAMs fonctionnalisées de longueur choisie, immobilisées au préalable sur de l'or (Figure 25). Cette méthode permet de moduler plus facilement la longueur du bras espaceur.



**Figure 25** : Stratégie d'immobilisation d'un matériau sensible sur une monocouche préalablement formée. X et Y sont des fonctions chimiques susceptibles de réagir ensemble pour créer la liaison XY.

<sup>88</sup> (a) Huisman, B.-H.; Thoden van Velzen, E.U.; van Veggel, F.C.J.M.; Engbersen, J.F.J.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3273-3276. (b) Davis, F.; Stirling, C.J.M. *Langmuir* **1996**, *12*, 5365-5374.

<sup>89</sup> Maskus, M.; Abruña, H.D. *Langmuir* **1996**, *12*, 4455-4462.

Dans notre cas, on peut imaginer le greffage préalable de thiols aliphatiques terminés par des fonctions acides. La fixation en bout de chaîne de dérivés aminés de la BTP par formation d'une fonction amide constituerait l'étape clé pour la création de la couche sensible.<sup>90</sup>

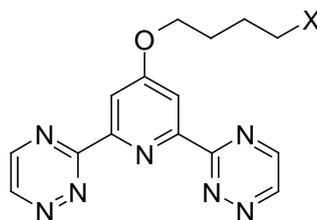
L'adsorption, sur une surface d'or, d'acides mercaptocarboxyliques ne devrait pas poser de problème.<sup>91</sup> En revanche, la fonctionnalisation de la couche mince à l'aide de structures hétéroaromatiques aminées devra se prévaloir d'une étude de faisabilité.

### III. OBJECTIFS ET CHOIX DES STRUCTURES

Sur la base des considérations précédentes, l'immobilisation des structures par voie physique devrait offrir rapidement des systèmes de détection. Il est donc envisagé, dans un premier temps, de déposer par spray ou par sublimation des structures facilement accessibles (commerciales ou disponibles au laboratoire). La tenue des dépôts en solution aqueuse sera alors évaluée. Afin de procéder à des comparaisons, différents ligands polyazotés, parmi lesquels la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)pyridine (BTP), seront choisis.

En outre, puisque l'expérience montre que la conception de couches minces par greffage chimique conduit souvent à des dispositifs plus performants, il conviendra d'orienter nos efforts vers la conception de dérivés de la BTP diversement fonctionnalisés sur la position 4 de la pyridine.

Deux types de fonction ont retenu notre attention. Une fonction thiol permettrait de greffer directement le matériau sensible sur une électrode en or alors qu'une fonction amine offrirait la possibilité d'être accrochée à des SAMs de longueurs variables. Nous avons envisagé que ces deux fonctions soient rattachées à la BTP *via* une chaîne alkoxy car la présence de chaînes grasses aide à l'organisation spatiale des molécules à la surface de la QCM (Figure 26).



2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(4-mercaptobut-1-yl)oxy-pyridine : X = SH  
4-(aminobut-1-yl)oxy-2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine : X = NH<sub>2</sub>

**Figure 26** : Dérivés de la BTP envisagés pour le greffage chimique.

Par conséquent, la synthèse et la caractérisation de ces composés, ainsi que leur greffage chimique à la surface d'une QCM, seront effectués en parallèle des essais d'immobilisation physique mentionnés précédemment.

<sup>90</sup> Park, T.; Choo, J.; Lee, M.; Kim, Y.S.; Lee, E.K.; Lee, H.S. *Anal. Sci.* **2004**, *20*, 1255-1258.

<sup>91</sup> Thery-Merland, F.; Méthivier, C.; Pasquinet, E.; Hairault, L.; Pradier, C.M. *Sens. Actuators B* **2006**, *114*, 223-228.

## Chap. II : Elaboration et caractérisation de dépôts sur QCM

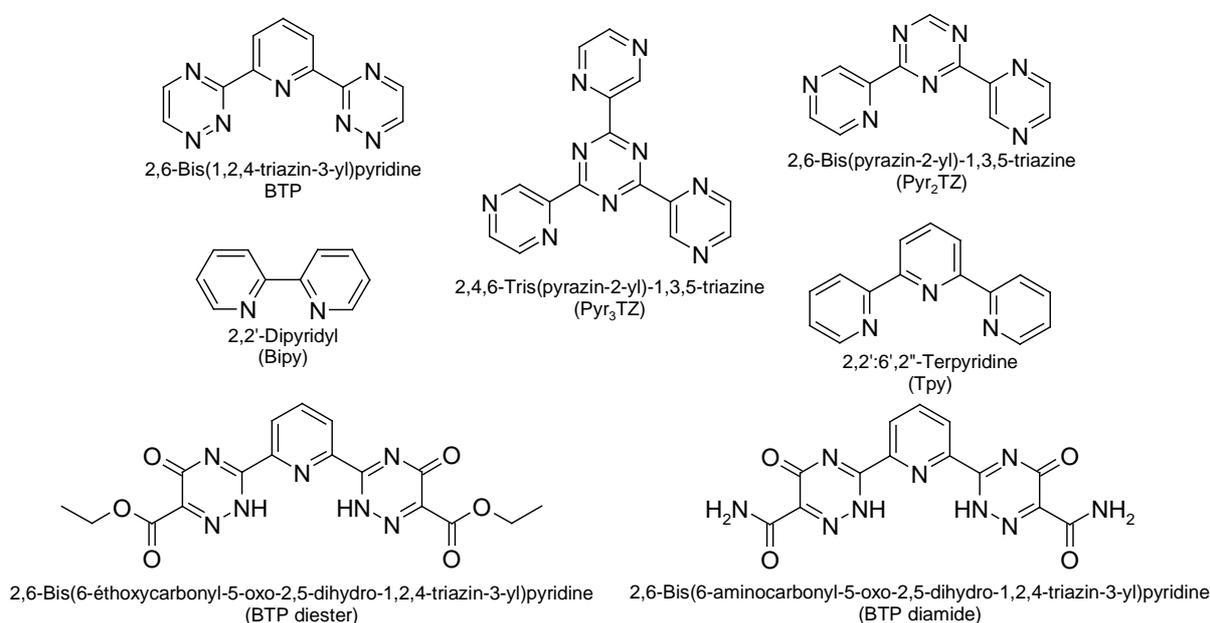
Dans un premier temps, le comportement du dépôt physique de ligands polyhétérocycliques azotés, vis-à-vis du milieu d'étude (liquide), a été évalué. Les essais ont été menés au CEA Le Ripault dans le Laboratoire de Synthèse et Formulation – Activité Capteurs dirigé à l'époque par Lionel Hairault.

D'autre part, cette même analyse a été envisagée dans le cas de molécules fixées par voie chimique à la surface du quartz. Ces opérations ont été possibles grâce au savoir-faire développé au Laboratoire de Réactivité de Surface dirigé par le Prof. Claire-Marie Pradier à l'université Paris VI.

### I. DEPOT PHYSIQUE DE LIGANDS AZOTES

#### I.1. Ligands étudiés

L'immobilisation physique de molécules ne demande pas de fonctionnalisation préalable. Aussi, la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (BTP) est au centre de cette étude. Comme éléments de comparaison, d'autres molécules azotées facilement accessibles au laboratoire ont été choisies (Figure 27).<sup>92</sup>



**Figure 27** : Structures polyazotées choisies pour un dépôt sur QCM par immobilisation physique.

Dans la mesure du possible, chaque ligand a été déposé sur QCM par spray et par sublimation.

La première technique nécessite la préparation de solutions. Suivant les limites de solubilités de chaque molécule, des solutions de concentration et de nature (solvant) différentes ont été

<sup>92</sup> Bipy et Tpy sont commerciales. Pour la synthèse des autres structures, consulter la référence 43d.

obtenues (Tableau 7). Les structures BTP-diester et BTP-diamide se sont révélées insolubles et n'ont pas fait l'objet d'un dépôt par spray.

La deuxième technique nécessite que le ligand azoté choisi présente un point de sublimation sans dégradation préalable.

Ligand	Solvant	Concentration (mol.L <sup>-1</sup> )
BTP	EtOH	4.10 <sup>-3</sup>
Pyr <sub>3</sub> TZ	H <sub>2</sub> O	2.10 <sup>-4</sup>
Pyr <sub>2</sub> TZ	H <sub>2</sub> O	3.10 <sup>-4</sup>
Bipy	EtOH	6.10 <sup>-3</sup>
Tpy	EtOH	1.10 <sup>-3</sup>

**Tableau 7** : caractéristiques des solutions de chaque ligand pour le dépôt par spray.

## 1.2. Mode opératoire

Dans un premier temps, pour chaque ligand, un dépôt de 10 kHz<sup>93</sup> sur micro-balance à quartz est réalisé par spray et/ou par sublimation.

L'immobilisation par spray est suivie d'une période de séchage de 24 heures à pression et température ambiantes.

Chaque lame de quartz fonctionnalisée est ensuite immergée dans 10 mL d'eau distillée pendant 1 heure. Après retrait de la solution, un temps de séchage de 24 heures est de nouveau imposé à chaque lame de quartz. A l'issue de cette période, une nouvelle mesure de fréquence est réalisée pour évaluer la tenue du dépôt.

## 1.3. Matériel

Les cristaux piézoélectriques utilisés pour cette étude sont des cristaux de quartz de coupe AT d'une fréquence fondamentale de 9 MHz dont chaque face est recouverte d'une électrode d'or. Ils sont commercialisés par Ametek Precision Instruments, modèle QA9RA-50.

La masse des dépôts a été quantifiée à l'aide d'un fréquencemètre spécifique à la QCM. Le prototype a été fabriqué au sein du laboratoire.

L'immobilisation par spray est réalisée avec un dispositif VALVEMATE<sup>TM</sup> 7040. Le sublimateur sous vide de type AUTO 306 est commercialisé par EDWARDS.

---

<sup>93</sup> Pour des raisons pratiques, la masse de ligand déposé est évaluée à l'aide d'un fréquencemètre. Dans ce cas, elle n'est donc pas quantifiée en grammes mais en hertz.

## I.4. Résultats

La mesure de la fréquence des QCM après chaque dépôt a révélé que seule la Bipy ne s'adsorbait pas à la surface du quartz/de l'électrode, quel que soit la méthode d'immobilisation utilisée.

Aucun comportement particulier n'a été décelé avec les autres ligands. Par conséquent, ils ont tous fait l'objet d'un test d'immersion.

Une fois le séchage réalisé, il est apparu qu'aucun des dépôts n'avait résisté à l'immersion en phase aqueuse.

Par mesure de précaution, le même test a été effectué avec une QCM fonctionnalisée par une phthalocyanine de zinc.<sup>94</sup> Le dépôt, immobilisé par sublimation, a montré une résistance parfaite au milieu aqueux.

Ces résultats ont permis de montrer que la BTP ainsi que les autres ligands affichent clairement un comportement hydrophile. Par conséquent, la mise au point de ligands fonctionnalisés, en vue d'un greffage chimique, trouve ici toute son utilité.

## II. DEPOT DE LIGANDS AZOTES PAR VOIE CHIMIQUE

L'instabilité des QCM observée dans le cas de structures déposées par voie physique justifie parfaitement l'intérêt de recourir à une technique de dépôt dite "chimique". Comme nous l'avons déjà évoqué, celle-ci repose sur le greffage de molécules fonctionnalisées (généralement des amines ou des thiols). Dans le cas de dérivés de la BTP, un travail de synthèse préalable devra être réalisé pour introduire de telles fonctions sur ce motif. Pour la fonction amine, la technique d'immobilisation par voie chimique a d'abord été validée par l'utilisation de molécules simples facilement accessibles.

### II.1. Structures étudiées

Les conditions de greffage de molécules sur une SAM fonctionnalisée par des fonctions acides ont été mises au point avec deux amines hétéroaromatiques facilement accessibles : la 3-amino-1,2,4-triazine et la 4-aminopyridine (Figure 28), les deux molécules étant disponibles commercialement.

La monocouche auto-assemblée utilisée pour notre étude a été formée à partir de l'acide 11-mercapto-undécanoïque (Figure 28). Aussi, l'influence de la longueur de la chaîne n'a pas été étudiée.

---

<sup>94</sup> Cette molécule fait l'objet de recherche dans le cadre d'une autre étude au CEA Le Ripault. Par souci de confidentialité, il n'est pas possible de décrire la structure exacte du composé.

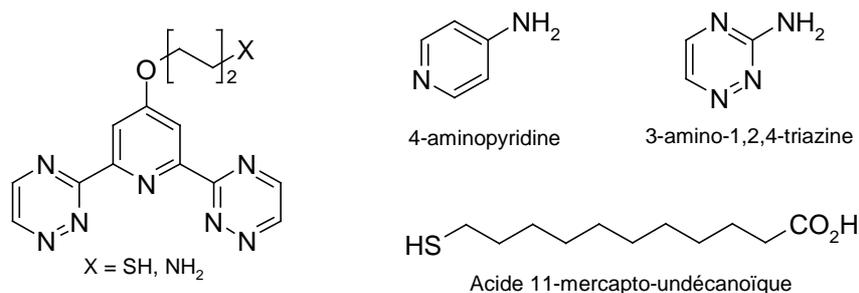


Figure 28 : molécules étudiées dans le cadre d'un dépôt sur QCM par voie chimique.

## II.2. Méthode d'étude

### II.2.1. Formation de la SAM

Les lames de quartz recouvertes d'une couche d'or d'une épaisseur de 200 Å ont été achetées chez Arrandee (Werther, Allemagne). Avant adsorption du thiol, chaque lame est nettoyée par un bref passage à la flamme afin d'assurer une bonne cristallinité des couches supérieures.

Le substrat est immergé sous agitation pendant 3 heures dans une solution d'acide 11-mercapto-undécanoïque à 10 mmol.L<sup>-1</sup> dans l'éthanol ou le DMSO. Cette opération est suivie d'un rinçage à l'éthanol et d'un séchage à l'air. A ce stade, la couche mince auto-assemblée est formée (Figure 29).



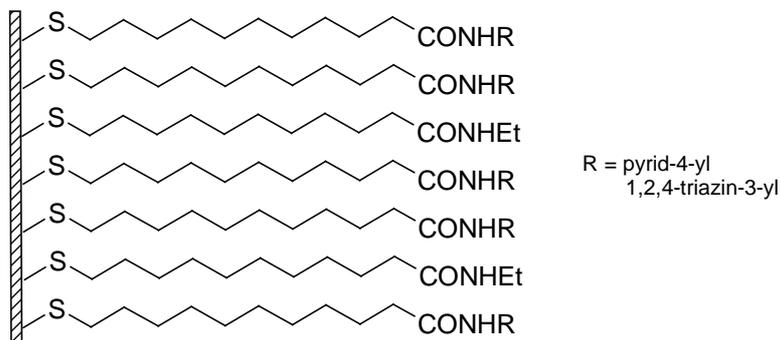
Figure 29 : SAM d'acide 11-mercapto-undécanoïque.

### II.2.2. Greffage de l'amine

L'introduction d'une amine sur la SAM est réalisée selon trois étapes :

- L'activation des fonctions acides : la lame est plongée dans une solution aqueuse de *N*-hydroxy-succinimide (0,1 mol.L<sup>-1</sup>) et de *N*-[3-(diméthylamino)-propyl]-*N'*-éthyl-carbodiimide (0,07 mmol.L<sup>-1</sup>) pendant 1,5 heures.
- le greffage de la molécule : la lame est immergée dans une solution aqueuse de l'hétéroarylamine à 0,02 mmol.L<sup>-1</sup> pendant 3 heures.
- la désactivation des sites résiduels non greffés : les substrats sont mis en présence d'une solution aqueuse d'éthylamine à 0,9 mol.L<sup>-1</sup> pendant 1 heure.

Chaque étape est suivie d'une phase de rinçage avec le solvant approprié puis d'une phase de séchage. Au final, la couche auto-assemblée est fonctionnalisée (Figure 30).



**Figure 30** : SAM d'acide 11-mercapto-undécanoïque fonctionnalisée.

### II.2.3. Tests de résistance à l'eau

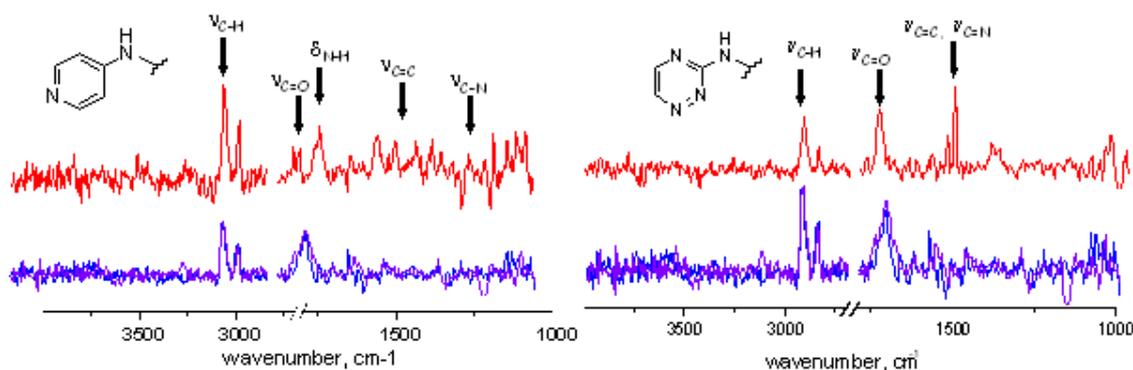
Chacun des deux systèmes (pyridine et 1,2,4-triazine) est introduit totalement dans de l'eau ultrapure. A l'issue de différentes périodes d'immersion et après séchage, les lames de quartz fonctionnalisées sont caractérisées.

### II.2.4. Caractérisation

Les couches minces sont caractérisées par spectrométrie infrarouge d'absorption à modulation de polarisation (PM-IRRAS). Cette technique d'analyse de surface est sensible à la monocouche d'espèces adsorbées à la surface d'un matériau réflecteur.

## II.3. Résultats

Avant d'étudier la tenue des monocouches formées dans le milieu aqueux, celles-ci ont été caractérisées par PM-IRRAS (Figure 31).

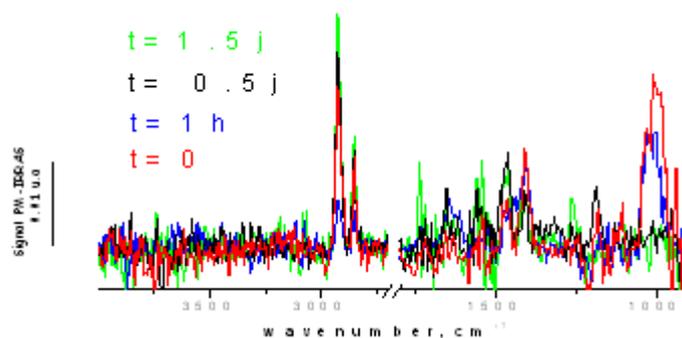


**Figure 31** : Spectres PM-IRRAS des quartz recouverts d'or après immersion dans la solution de thiol (en bleu) et après greffage des amines hétéroaromatiques commerciales (en rouge). A gauche : la 4-aminopyridine. A droite : la 3-amino-1,2,4-triazine.

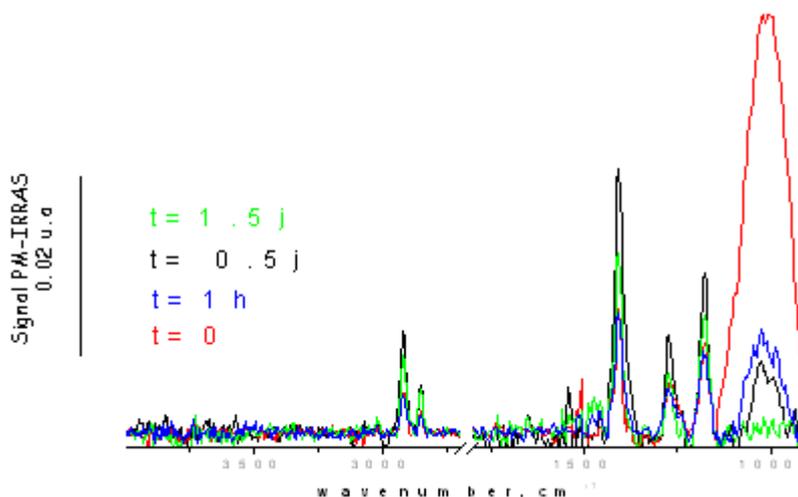
Dans le cas de la 4-aminopyridine (Figure 31, à gauche), l'apparition d'une bande amide ( $\delta_{\text{NH}} = 1654 \text{ cm}^{-1}$ ) ainsi que des bandes caractéristiques des élongations C=C ( $\nu = 1485, 1466 \text{ cm}^{-1}$ ) et C-N ( $\nu = 1275 \text{ cm}^{-1}$ ) indiquent la présence de l'amide sur le quartz. Par conséquent, le greffage s'est déroulé comme attendu.

Il en est de même pour le quartz sur lequel la 3-amino-1,2,4-triazine a été greffée (Figure 31, à droite). La déformation N-H n'est pas visible mais les élongations C=C et C=N ( $\nu = 1530, 1520 \text{ cm}^{-1}$ ) confirment le succès de l'opération.

Les mêmes mesures ont été réalisées pour l'évaluation de la tenue du dépôt dans l'eau, après différentes durées d'immersion (Figure 32 et Figure 33).<sup>95</sup>



**Figure 32** : Spectres PM-IRRAS du quartz fonctionnalisé par la 4-aminopyridine réalisés avant immersion et après 1 heure, 12 heures et 36 heures d'immersion dans l'eau.



**Figure 33** : Spectres PM-IRRAS du quartz fonctionnalisé par la 3-amino-1,2,4-triazine réalisés avant immersion et après 1 heure, 12 heures et 36 heures d'immersion dans l'eau.

Après 1,5 jours dans l'eau, on remarque que les signaux caractéristiques des deux structures apparaissent toujours sur les spectres. Il semble donc que chacune des couches minces a résisté à une immersion prolongée.

<sup>95</sup> La bande large à environ  $1000 \text{ cm}^{-1}$  est caractéristique du DMSO. Ce solvant, utilisé pour la formation de la SAM, est difficile à éliminer.

Des tests supplémentaires ont montré que les couches minces formées avec les amines hétéroaromatiques ne s'étaient pas dégradées après 8 jours d'immersion dans l'eau.

Ces résultats sont de bonne augure pour les essais à venir avec des dérivés de la BTP. Les QCM recouvertes d'une couche mince fonctionnalisée par une BTP devront également faire l'objet de test de complexation en solution aqueuse afin d'évaluer la sensibilité du dispositif.

### III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'immobilisation physique de sept ligands polyhétérocycliques azotés a été réalisée sur des QCM. Il est apparu, après séchage, que seule la bipyridine ne s'adsorbait pas à la surface or/quartz.

Les autres dépôts ont consécutivement subi un test d'immersion en phase aqueuse auquel aucune couche mince n'a résisté. La comparaison avec un système recouvert d'une phtalocyanine de zinc a conclu à une hydrophilie trop importante des ligands azotés complexants.

Ces résultats mettent en évidence l'utilité de la synthèse organique pour élaborer des structures dérivées de la BTP fonctionnalisées de manière adéquate en vue d'un greffage par voie chimique.

La faisabilité de l'immobilisation chimique d'un ligand porteur d'une fonction amine a été montrée *via* le greffage d'amines commerciales. La tenue des SAMs fonctionnalisées a été étudiée en milieu aqueux. Celles-ci ont affiché une résistance remarquable à l'hydrolyse puisqu'une période d'immersion de 8 jours n'a pas suffi à détériorer les dépôts.

Ces résultats encourageants laissent entrevoir une issue positive à l'application de cette technique aux dérivés BTP soufré et aminé.

## Chap. III : Synthèse des mercapto- et amino-BTP

*Afin de valider la conception d'un dispositif de détection en phase aqueuse, il est prévu d'immobiliser par voie chimique des dérivés de la BTP à la surface d'une QCM. Avant toute chose, la synthèse d'une BTP thiolée ou aminée est envisagée.*

### I. SCHEMA RETRO-SYNTHETIQUE

La 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(mercaptobut-1-yl)oxy-pyridine **15** (BTP-OC<sub>4</sub>-SH) et la 4-(aminobut-1-yl)oxy-2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **16** (BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>) peuvent être synthétisées selon deux voies différentes (Schéma 19).

- L'avantage de la voie A est d'offrir la possibilité d'accéder à un intermédiaire commun. Celui-ci pourrait porter soit directement un nucléofuge, soit une chaîne grasse fonctionnalisée par un groupement nucléofuge, permettant la substitution nucléophile adéquate aux deux composés d'intérêt.
- Le principe de la voie B consiste quant à lui à introduire, dès le début de la synthèse, les fonctions thiol et amine protégées sur le pyridol **5** (Voie B). Le schéma synthétique serait identique à celui des BTP-OC<sub>4</sub> **1** et -OC<sub>12</sub> **2** (Partie I, Chap.II). Cette stratégie présente l'avantage d'offrir à l'issue de chaque étape un ligand potentiel, exploitable pour une application QCM.

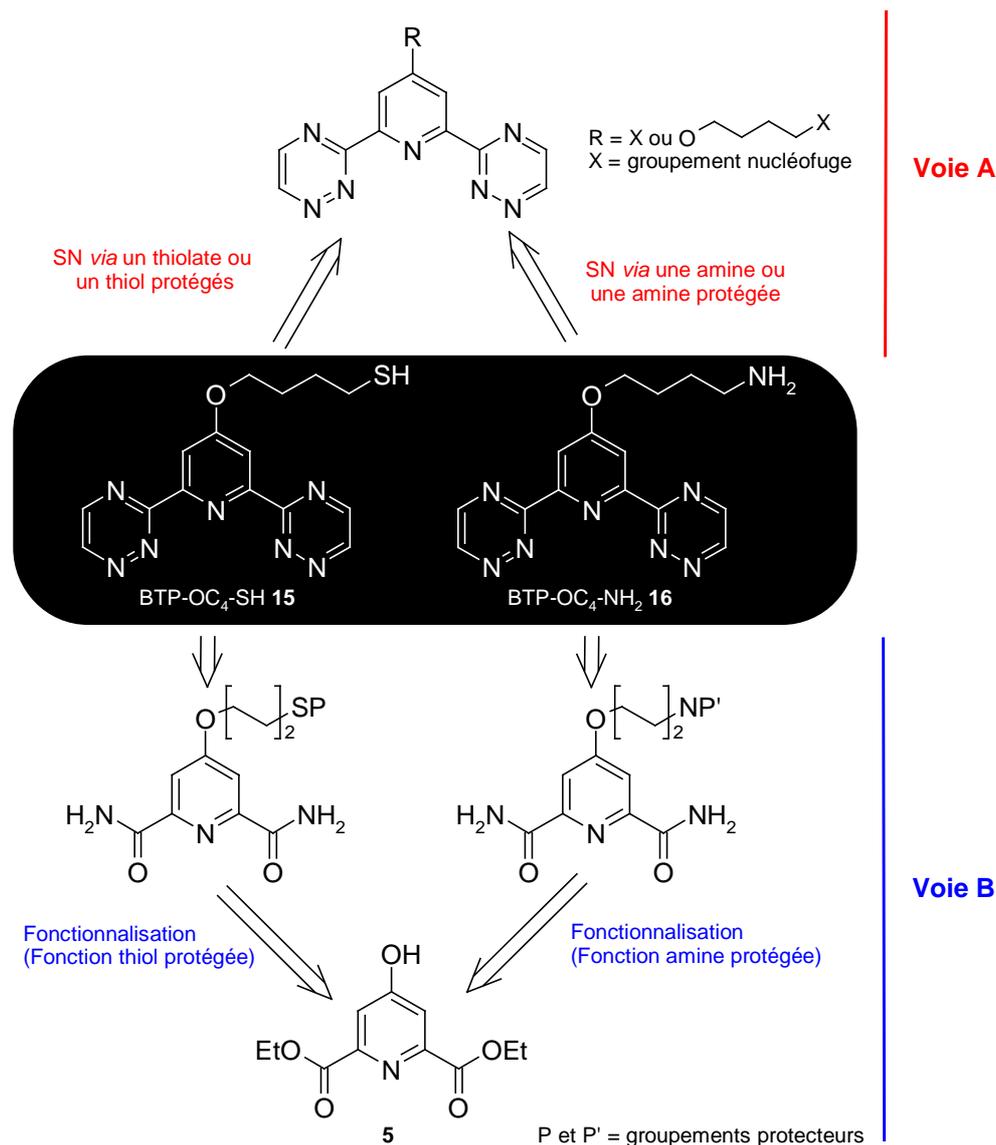


Schéma 19

Dans la suite de ce chapitre, il convient de s'intéresser aux éléments bibliographiques qui permettront de choisir le nucléofuge le plus approprié et d'évaluer l'adéquation entre la nature de ce nucléofuge et la stratégie de synthèse à adopter.

## II. VOIE A : CHOIX DU NUCLEOFUGE

A ce jour, il n'existe pas dans la littérature de travaux sur les dérivés de la BTP susceptibles de répondre à nos attentes. En revanche, la famille des 2,2':6',6''-terpyridines fait l'objet de recherches depuis plusieurs décennies et les dérivés fonctionnalisés en position 4' sont nombreux.<sup>96</sup> La transposition de ces travaux à nos dérivés de la BTP devrait être possible.

<sup>96</sup> Pour une revue récente, consulter : Fallahpour, R.-A. *Synthesis* **2003**, 2, 155-184.

## II.1. Nucléofuge présent sur le noyau pyridinique (R = X)

Conformément aux considérations apportées dans la première partie (Partie I, Chap. II), la construction des cycles triaziniques latéraux à partir de la pyridine dicyanée correspondante est envisagée (Schéma 20).

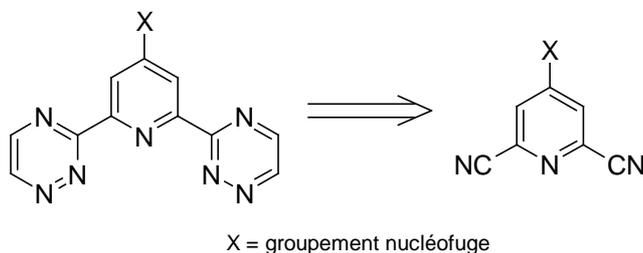


Schéma 20

Parmi les dérivés terpyridiniques susceptibles de nous intéresser, la 4'-chloro-2,2':6,6''-terpyridine est de loin le composé le plus étudié pour l'introduction de chaînes grasses fonctionnalisées.<sup>97,98</sup> Celle-ci est préparée à partir de la 4'-hydroxy-2,2':6,6''-terpyridine par réaction d'un excès de pentachlorure de phosphore au reflux de l'oxychlorure de phosphore (Schéma 21).<sup>99</sup>

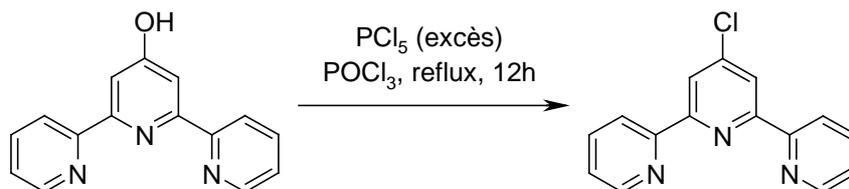


Schéma 21

La substitution nucléophile aromatique avec un amino-alcool ou un diol à longue chaîne hydrocarbonée se déroule généralement dans le DMSO en présence de potasse (Schéma 22).<sup>97,98</sup>

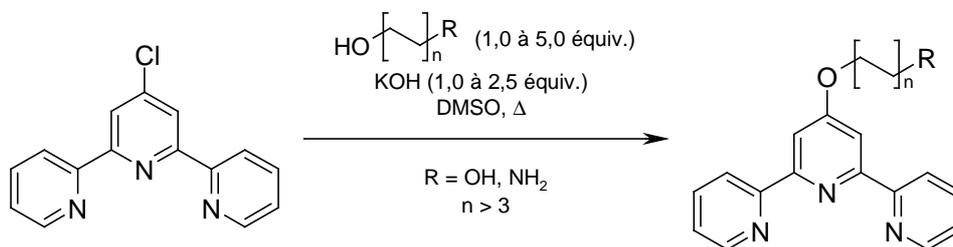


Schéma 22

<sup>97</sup> Sampath, U.; Putnam, W.C.; Osiek, T.A.; Touami, S.; Xie, S.; Cohen, D.; Cagnolini, A.; Droegge, P.; Klug, D.; Barnes, C.L.; Modak, A.; Bashkin, J.K.; Jurisson, S.S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2049-2058.

<sup>98</sup> Andres, P.R.; Lunkwitz, R.; Pabst, G.R.; Böhn, K.; Wouters, D.; Schmatloch, S.; Schubert, U.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3769-3776.

<sup>99</sup> Constable, E.C.; Ward, M.D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 1405-1409.

Au vu de cette étude bibliographique, la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-chloropyridine **17** (BTP-Cl) pourrait être choisie en tant que précurseur des composés aminé **16** et soufré **15**.

Une substitution nucléophile du dérivé **17** avec le 4-amino-butan-1-ol devrait fournir la BTP **16** désirée (Schéma 23).

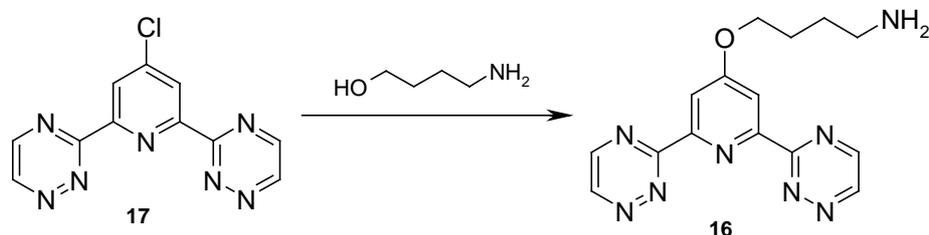


Schéma 23

La synthèse de la BTP soufrée **15** serait un peu plus longue puisqu'elle nécessiterait la formation préalable d'un intermédiaire alcool à longue chaîne généré par la réaction de la BTP-Cl **17** sur le butan-1,4-diol. Cet alcool serait ensuite transformé en un bon groupement partant (tosylate, halogène...) pour permettre l'introduction subséquente la fonction thiol (Schéma 24).

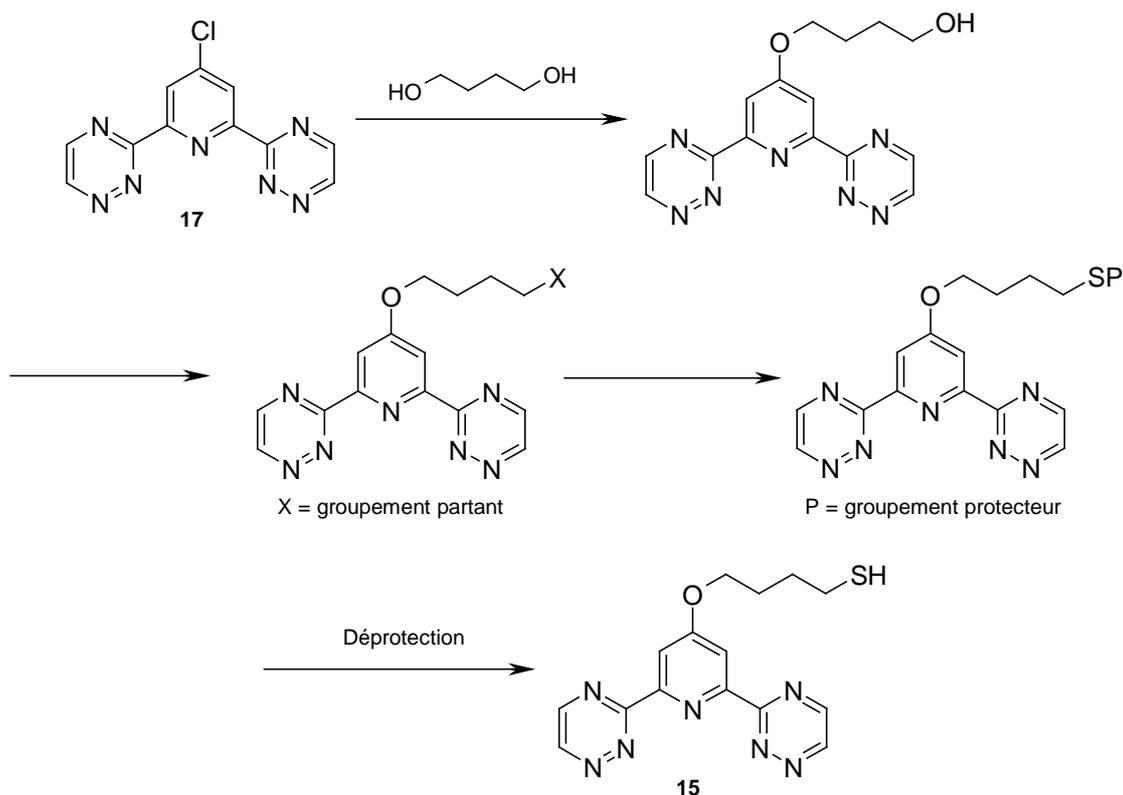


Schéma 24

Pour l'introduction du thiol masqué, nous envisageons d'utiliser la méthode décrite par l'équipe d'Abruña pour la synthèse de la 4'-(5-mercaptopentyl)-2,2':6:2''-terpyridine (Schéma 25).<sup>89</sup>

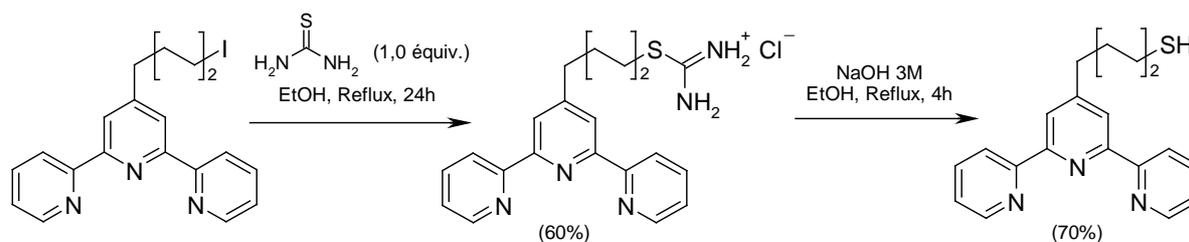
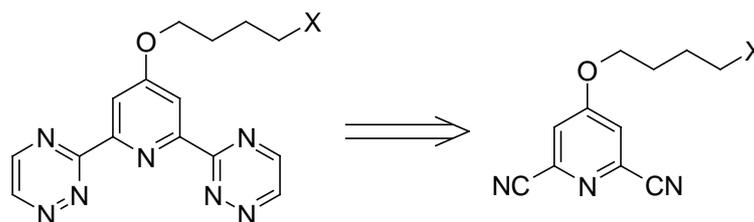


Schéma 25

Les rendements rapportés sont satisfaisants et les conditions réactionnelles utilisées devraient être compatibles avec les fonctions chimiques des dérivés de la BTP.

## II.2. Nucléofuge présent en bout de chaîne alkoxy (R = -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-X)

Comme précisé au paragraphe II.1., le dérivé de la BTP choisi sera synthétisé à partir de la pyridine dicyanée appropriée (Schéma 26).



X = groupement nucléofuge

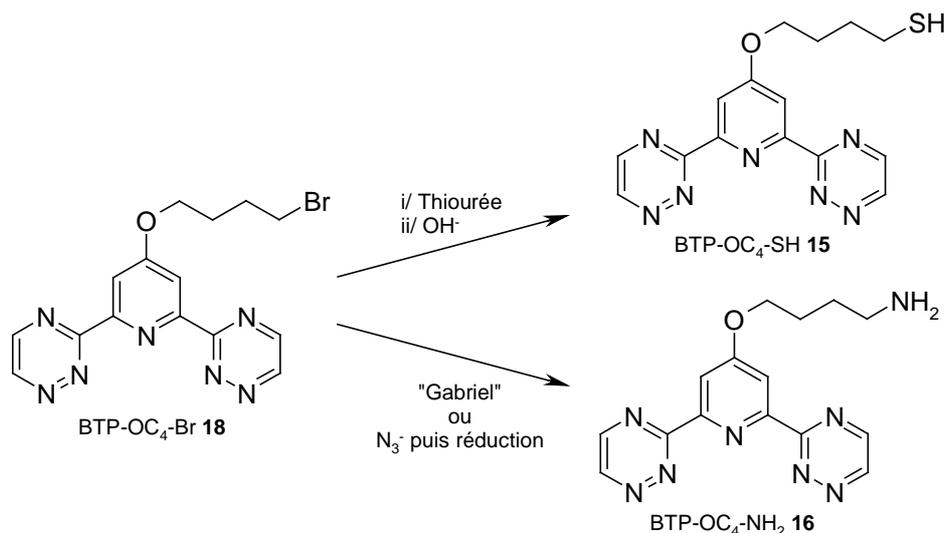
Schéma 26

D'après les travaux d'Abruña (Schéma 25), la BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15** peut être obtenue à partir d'une BTP-OC<sub>4</sub>-X où X est un halogène.

En ce qui concerne la BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16**, différentes méthodes sont connues pour permettre l'introduction d'une fonction amine à partir d'un halogénoalcane. Par exemple, la substitution nucléophile avec le phthalimide de potassium suivie d'une hydrolyse ou la substitution nucléophile par l'ion azoture suivie d'une réduction.<sup>100</sup>

D'après l'ensemble de ces considérations, la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(bromobut-1-yl)oxypyridine **18** (BTP-OC<sub>4</sub>-Br) est un bon candidat pour accéder aux BTP **15** et **16** désirées (Schéma 27).

<sup>100</sup> (a) Smith, M.B.; March, J. in *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **2001**. (b) Li, J.J. in *Name Reactions*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer-Verlag : Berlin, **2003**.

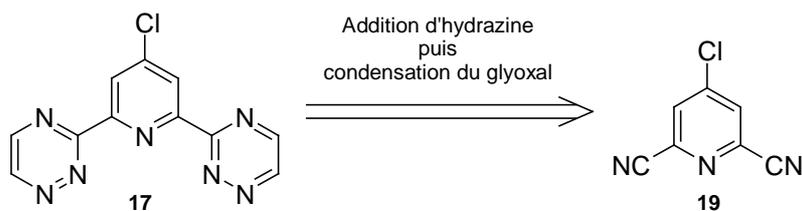


Intéressons-nous désormais à la synthèse des intermédiaires communs BTP-Cl **17** et BTP-OC<sub>4</sub>-Br **18** choisis.

### III. VOIE A : SYNTHÈSES

#### III.1. Synthèse de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-chloropyridine **17**

D'après nos critères, le dérivé de la BTP chloré **17** proviendrait de la pyridine dicyanée **19** (Schéma 28). L'utilisation d'hydrazine hydratée en large excès prévue dans cette stratégie ne devrait pas poser de problème de substitution sur l'atome de chlore. En effet, une telle S<sub>N</sub>Ar se déroule généralement à des températures élevées.<sup>101</sup>



Bien qu'il semble que la 4-chloro-2,6-dicyanopyridine **19** ait déjà fait l'objet d'investigations,<sup>102</sup> aucune donnée n'est accessible quant à sa synthèse.

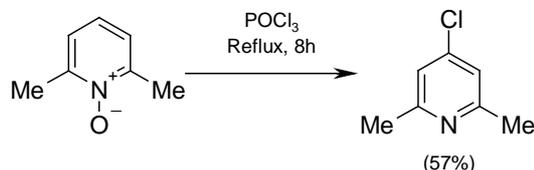
D'après l'expérience acquise par le laboratoire, l'accès au dérivé **19** devrait être possible à partir de la 2,6-dicyanopyridine commerciale.

<sup>101</sup> (a) Koenigs, E.; Wiess, W.; Zscharn, A. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 326-321. (b) Clinton, R.O.; Suter, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 704-705.

<sup>102</sup> (a) Matsumoto, I.; Kubo, K. *Brevet JP49040473* **1974**, 3p. (b) Sun, M.; Zhao, C.; Gfesser, G.A.; Thiffault, C.; Miller, T.R.; Marsh, K.; Wetter, J.; Curtis, M.; Faghih, R.; Esbenshade, T.A.; Hancock, A.A.; Cowart, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6482-6490.

La réaction des *N*-oxydes de pyridine avec l'oxychlorure de phosphore (synthèse de Meisenheimer) conduit généralement aux dérivés 2- et/ou 4-chlorés.<sup>66</sup> Dans le cas d'un dérivé pyridinique 2,6-disubstitué, comme par exemple la 2,6-lutidine-*N*-oxyde, seul le produit chloré en position 4 est obtenu (Schéma 29).<sup>103</sup>

#### Réaction de Meisenheimer



#### Mécanisme

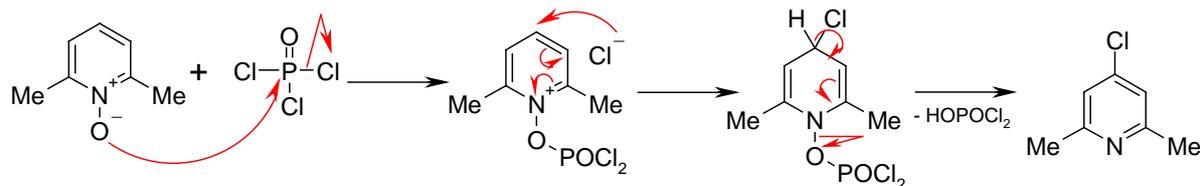


Schéma 29

Cette procédure nous convient d'autant plus que la synthèse de la 2,6-dicyanopyridine-*N*-oxyde **20** est décrite<sup>104</sup> : l'oxydation de la 2,6-dicyanopyridine grâce à un large excès d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 90% dans l'acide trifluoroacétique<sup>105</sup> fournit, après 7 heures à 50°C, la pyridine **20** avec un rendement de 83% (Schéma 30).

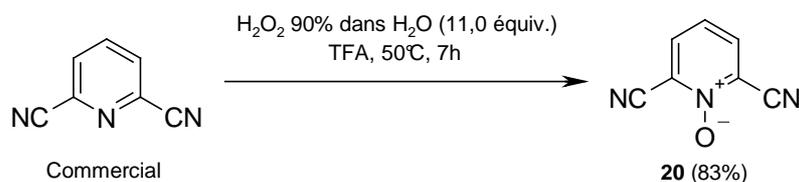


Schéma 30

Cependant, l'utilisation de peroxyde d'hydrogène à une telle concentration n'étant pas possible au laboratoire pour des raisons de sécurité, nous avons utilisé une solution diluée.

Ainsi, une solution aqueuse à 30%, dans le TFA à 80°C, suffit à isoler le composé **20** avec un rendement moindre de 58% (Schéma 31). La réaction de Meisenheimer a ensuite été appliquée à la 2,6-dicyanopyridine-*N*-oxyde **20**. La méthode s'effectue classiquement au reflux de l'oxychlorure de phosphore. Pourtant, l'utilisation de POCl<sub>3</sub> seul n'a eu aucun effet sur le composé **20** et l'addition de pentachlorure de phosphore a été nécessaire pour mener à bien la réaction (Schéma 31). Dans ces conditions, après 15 heures de réaction au reflux de POCl<sub>3</sub> en présence de 1,5 équivalents de PCl<sub>5</sub>, le composé chloré **19** souhaité est isolé avec un rendement encourageant de 57%.

A noter également la présence de l'isomère de position **21**, chloré en position 3. La formation de ce dérivé pourrait s'expliquer par l'addition 1,4 d'un ion chlorure sur le dérivé pyridinique dicyané.

<sup>103</sup> (a) Singh, B.; Leshner, G.Y.; Pennock, P.O. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1841-1842. (b) Evans, R.F.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1329-1336.

<sup>104</sup> Ishikawa, M.; Kaneko, C.; Yokoe, I.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 295-300.

<sup>105</sup> Ochiai, E. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534.

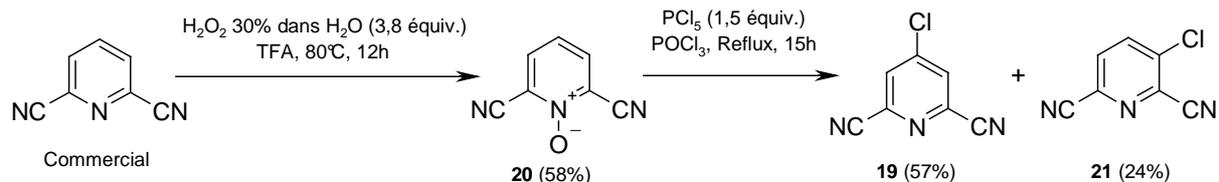


Schéma 31

Malgré ce premier résultat satisfaisant, la réaction n'a jamais été reproduite. Les essais ultérieurs ont toujours abouti à la formation de 2,6-dicyanopyridine. La petite quantité isolée du composé **19** n'a pas suffi à poursuivre cette voie de synthèse.

Le temps accordé à cette réaction ainsi que les impératifs apportés par les autres stratégies de synthèse ne nous ont pas encouragé à expérimenter d'autres solutions pour la synthèse de la BTP-Cl **17**.

### III.2. Synthèse de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(bromobut-1-yl)oxypyridine **18**

Le dérivé bromé **18** devrait être synthétisé à partir de la 4-bromobutyloxy-2,6-dicyanopyridine **22** (Schéma 32). Celle-ci serait obtenue en utilisant la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine **5** comme produit de départ (Schéma 32) et en suivant une procédure semblable à celle des BTP-OC<sub>4</sub> **1** et -OC<sub>12</sub> **2** (Partie I, Chap. II).

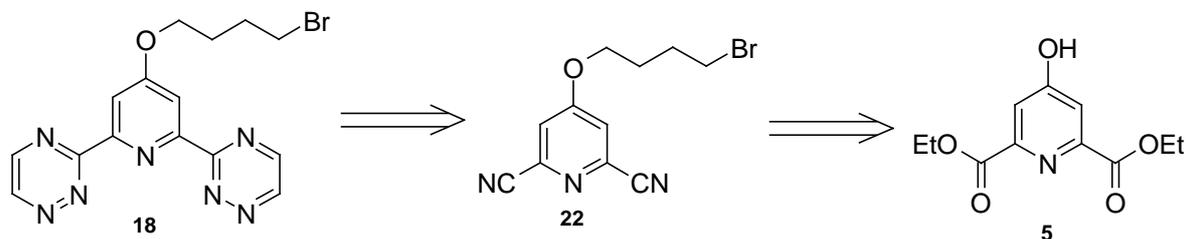


Schéma 32

L'emploi de 1,4-dibromobutane lors de l'étape de *O*-alkylation du composé **5** devrait permettre d'introduire la chaîne bromobutyle désirée.

Ceci se vérifie avec l'expérience puisque la 4-(4-bromobut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonylpyridine **23** est obtenue avec un rendement de 86% par une réaction de *O*-alkylation du pyridol **5** avec le dihalogénoalcane en question (Schéma 33).

Une quantité optimale de 5 équivalents de 1,4-dibromobutane s'est révélée nécessaire pour limiter la formation du produit de di-*O*-alkylation **24**. Dans ces conditions, il est isolé avec un rendement de 14% (Schéma 33).

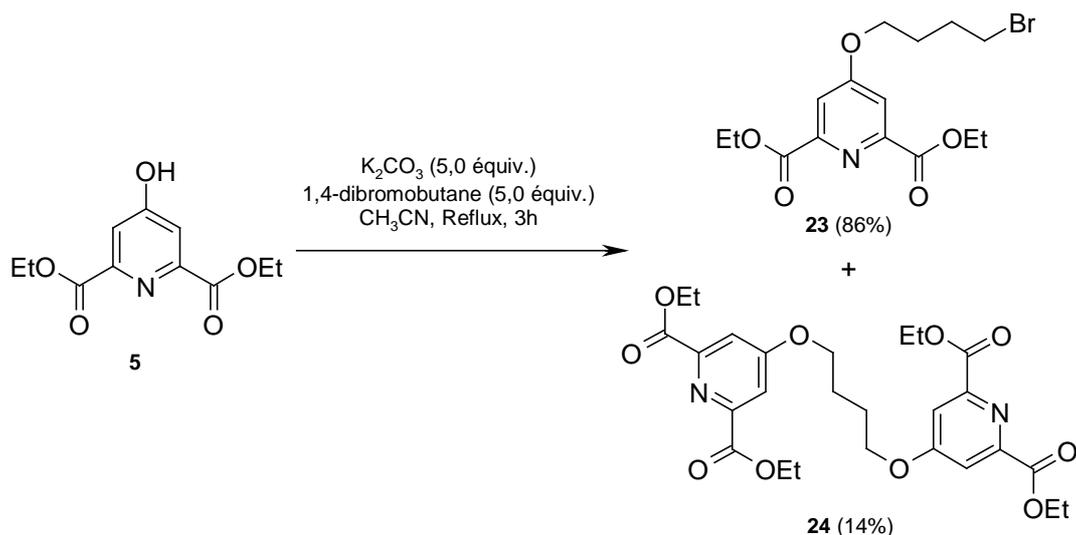


Schéma 33

L'aminolyse d'ester réalisée sur le composé **23** par action d'un excès d'ammoniaque concentré dans le méthanol conduit à la 4-(4-bromobut-1-yl)oxy-2,6-dicarboxamido-pyridine **25** avec un rendement de 75% (Schéma 34). Ensuite, dans les conditions optimisées par l'équipe de Wagenen,<sup>64</sup> le diamide **25** est déshydraté en présence de TFAA et conduit à la 4-(4-bromobut-1-yl)oxy-2,6-dicyanopyridine **26** avec un rendement de 88% (Schéma 34).

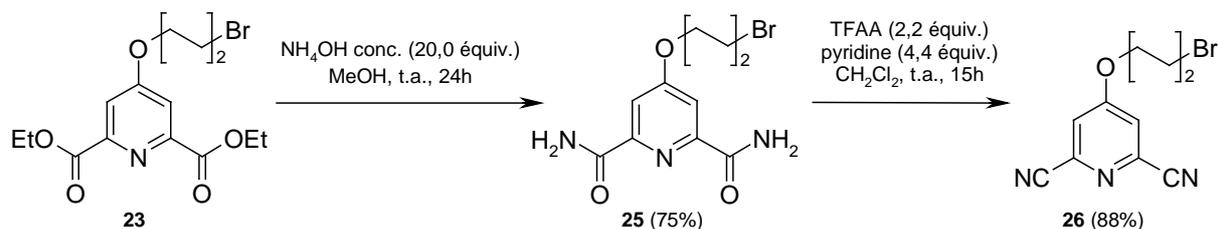


Schéma 34

Malheureusement et en dépit de tous nos essais, aucun produit n'a été isolé lors de la réaction de l'hydrazine hydratée sur le composé dicyané **26** (Schéma 35).

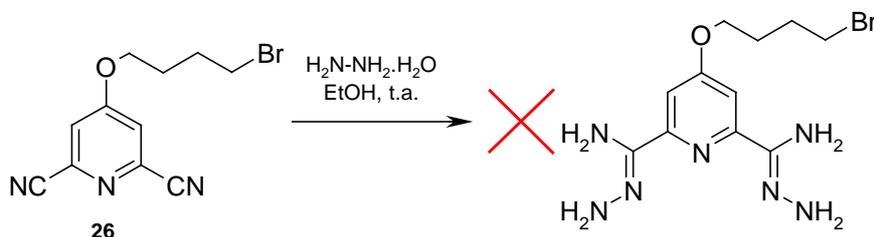


Schéma 35

En général, la purification des biscarbamidrazones est difficile si elles ne cristallisent pas au cours de la réaction. Dans le cas présent, les analyses conventionnelles (RMN, SM, IR) ont conclu à la dégradation du milieu après chaque tentative. Les réactions usuelles impliquant l'hydrazine ne permettent pas d'expliquer ce résultat, même en considérant la substitution de l'atome de brome.

Une nouvelle fois, la stratégie envisagée n'a pu être menée à terme. La conception d'un intermédiaire BTP commun aux BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15** et -OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16** est fortement compromise.

Parallèlement à ces travaux, la méthode envisageant une fonctionnalisation en début de synthèse avec des groupements thiol ou amine protégés (Voie B, Chap. II, II.2.2.) a été étudiée.

## IV. VOIE B : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Il s'agit ici d'introduire dès le début du schéma synthétique les fonctions thiol et amine protégées. Par conséquent, en se référant à la stratégie adoptée pour l'obtention des BTP-OC<sub>4</sub> **1** et -OC<sub>12</sub> **2**, le choix de protections adaptées à chacune des étapes de construction du motif BTP doit être étudié.

### IV.1. BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15**

Un rapide parcours bibliographique montre qu'il existe une multitude de méthodes pour introduire une fonction thiol masquée sur un substrat,<sup>106</sup> notamment grâce au développement de la chimie des peptides où la protection de la fonction thiol de la cystéine s'est avérée nécessaire.<sup>106b</sup>

Dans notre cas, le groupement d'intérêt pourrait être introduit en réalisant la substitution nucléophile d'un halogène par un dérivé thiol. Le point crucial résiderait dans l'étape de déprotection qui doit libérer la BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15**. Réalisée en fin de synthèse, cette réaction doit présenter certains avantages : douce, propre et, si possible, sans employer des métaux susceptibles d'être complexés par un dérivé de la BTP.

La protection de la fonction thiol sous forme de thioester est à proscrire puisque le groupement est notamment connu pour sa sensibilité à l'hydrolyse basique.<sup>106</sup> Il serait donc inapproprié pour les étapes d'aminolyse d'ester et d'addition de l'hydrazine hydratée puisque des nucléophiles y sont utilisés en large excès. En revanche, l'utilisation d'un thioéther est à considérer. C'est pourquoi les récents travaux de l'équipe de Prodi ont retenu notre attention.<sup>107</sup> En effet, les auteurs se servent d'un groupement *tert*-butyle comme protection permanente d'un dérivé de l'anthracène et libèrent la fonction thiol par un traitement au TFA et à l'acide triflique dans le thioanisole (Schéma 36).

---

<sup>106</sup> (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 454-493. (b) Cavelier, F.; Dauris, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 210-225.

<sup>107</sup> Bolleta, F.; Garelli, A.; Montalti, M.; Prodi, L.; Romano, S.; Zaccheroni, N.; Canovese, L.; Chessa, G.; Santo, C.; Visentin, F. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 4078-4084 et références citées.

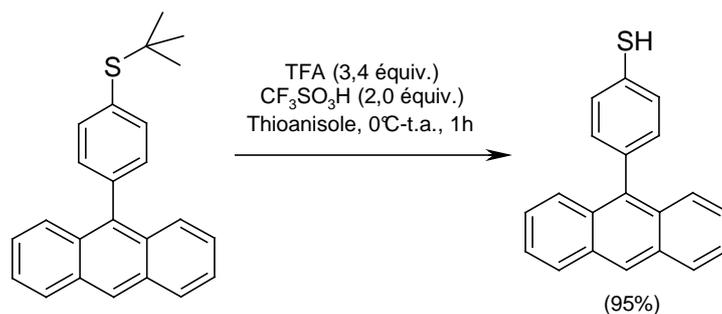


Schéma 36

D'après ces considérations, la synthèse de la BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15** pourrait être initiée par la formation de la 4-(4-*t*-butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **27** à partir du diester **5** (Schéma 37).

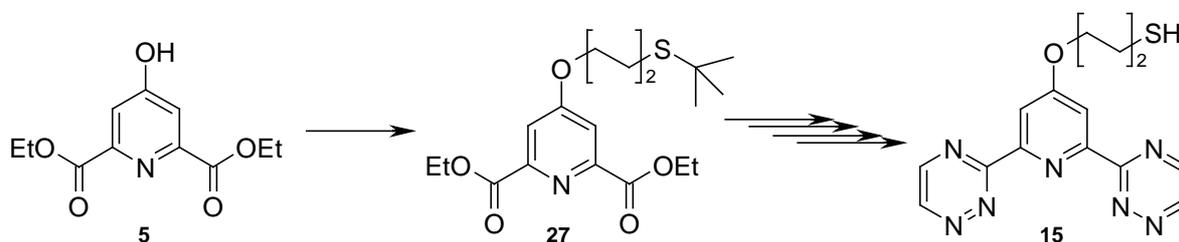


Schéma 37

## IV.2. BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16**

Les moyens de protection et de déprotection des amines primaires sont au moins aussi abondants que ceux des thiols.<sup>108</sup> Toutefois, conformément à nos critères, le groupement phthalimide devrait à nouveau convenir à la stratégie de synthèse adoptée. Ce choix a été conforté par la possibilité de cliver ce groupe protecteur en utilisant de l'hydrazine hydratée.<sup>100a,109</sup>

Ainsi, au cours de la voie de synthèse du motif BTP, la déprotection de la fonction amine primaire s'effectuerait lors de l'étape d'addition nucléophile de l'hydrazine hydratée sur les fonctions nitriles.

Pour concrétiser cette idée, on cherchera donc à isoler la 2,6-dicyano-4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxypyridine **28** (Schéma 38).

<sup>108</sup> Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 494-653.

<sup>109</sup> Ing, H.R.; Manske, R.H.F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348.

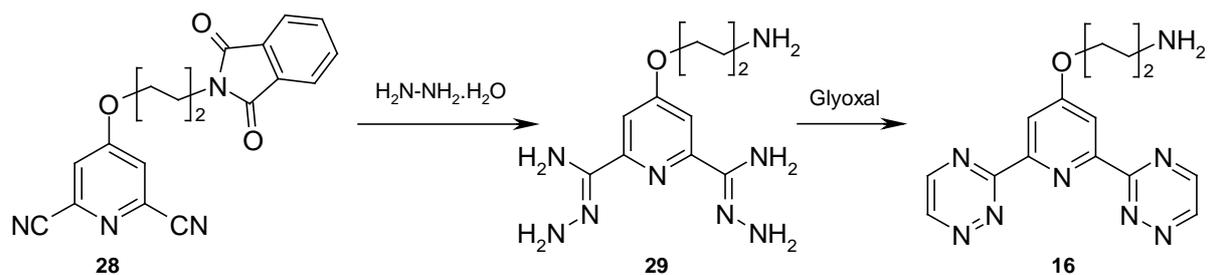


Schéma 38

### IV.3. Bilan

L'accès aux BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15** et BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16** peut être résumé par le schéma rétro-synthétique suivant (Schéma 39).

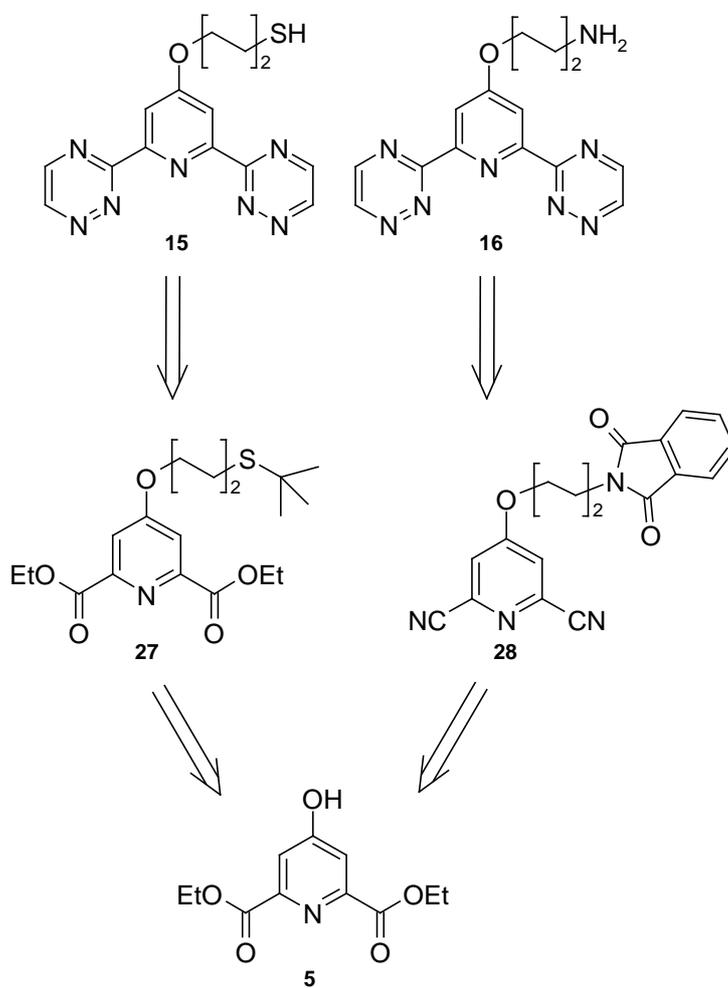


Schéma 39

## V. VOIE B : SYNTHÈSES

V.1. Synthèse de la BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15**

Dans un premier temps, afin d'obtenir la 4-(4-*t*butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **27**, une substitution nucléophile avec le sel de potassium du composé **5** sur le 4-(*tert*butylthio)-1-bromobutane **29** est envisagée (Schéma 40).

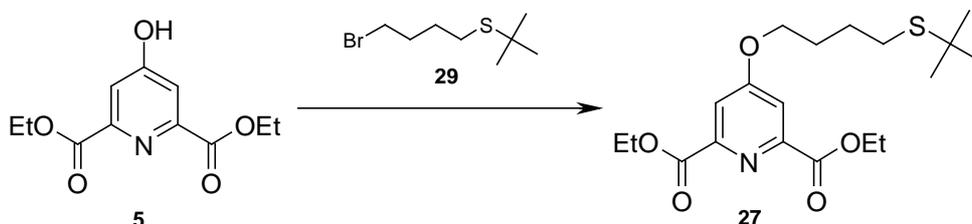


Schéma 40

Le composé **29** n'étant pas commercial, nous nous sommes proposés de le synthétiser grâce à la réaction du *tert*butanethiolate de sodium, généré par action de la soude sur le thiol, avec le 1,4-dibromobutane. Cependant, cela n'a pas conduit au dérivé **29** souhaité mais au bromure de sulfonium **30**, avec un rendement de 74% (Schéma 41).

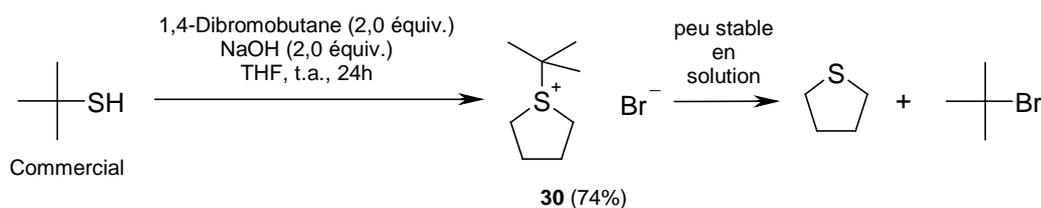


Schéma 41

Les analyses RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) ont montré que le composé **30** est peu stable en solution puisqu'il se décompose en tétrahydrothiophène et en bromure de *tert*-butyle (Schéma 41).

Ce résultat n'étant pas exploitable pour la suite de la synthèse, la voie d'accès au diester **27** a été révisée : une réaction de substitution nucléophile sur la 4-(4-bromobut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **23** avec le *tert*butanethiolate de sodium suffit à former le dérivé **27** avec un rendement de 63% (Schéma 42).

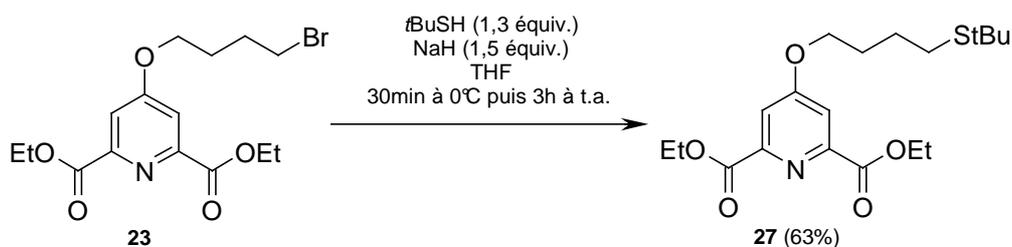


Schéma 42

La synthèse se poursuit avec l'aminolyse d'ester du dérivé **27** en présence d'ammoniaque dans le méthanol. Un temps de réaction prolongé (60 heures) a été nécessaire en raison d'une mauvaise solubilité du diester **27** dans le milieu. De cette manière, la 4-(4-*t*butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-dicarboxamido-pyridine **31** est isolée avec un rendement de 72% (Schéma 43). La déshydratation du diamide **31** à l'aide de TFAA en présence de pyridine conduit, après purification, à la 4-(4-*t*butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-dicyanopyridine **32** avec un excellent rendement (Schéma 43). L'addition de l'hydrazine sur le composé **32** permet d'obtenir la 4-(4-*t*butylsulfanylbut-1-yl)oxypyridine-2,6-biscarbamidrazone **33**, qui précipite dans le milieu. La condensation du glyoxal aqueux en présence de carbonate de sodium sur le dérivé **33** conduit à la formation de la 4-(4-*t*butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **34** avec un rendement de 42% (Schéma 43).

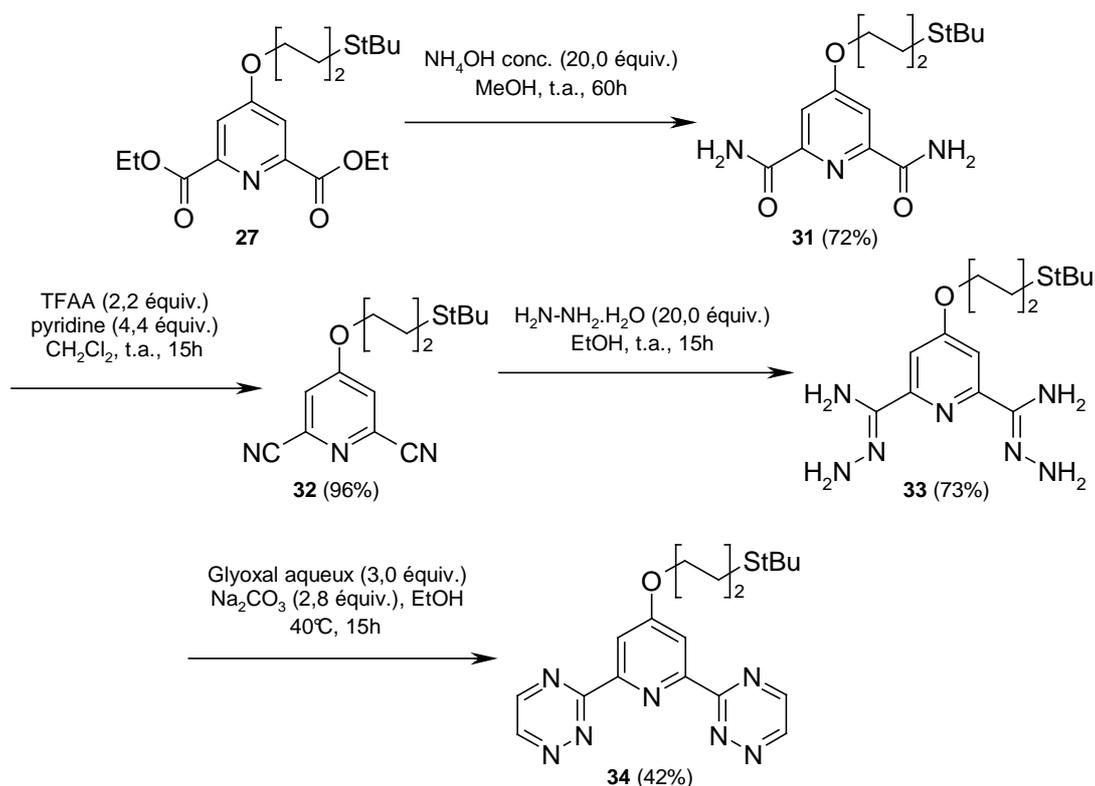


Schéma 43

Afin de libérer le thiol **15**, la BTP **34** est engagée dans une réaction de déprotection à l'acide triflique, en présence de TFA, dans le thioanisole (Schéma 44).

Dans les conditions initialement décrites par l'équipe de Prodi<sup>107</sup> (1,7 équivalents de TFA et 1 équivalent d'acide triflique), aucune évolution du milieu réactionnel n'est observée.

L'utilisation de quantités de réactifs en large excès (jusqu'à 5,1 équivalents de TFA et 3 équivalents d'acide triflique, par ajouts progressifs) et un temps de réaction prolongé (15 heures) n'ont jamais permis d'observer la formation de la BTP **15** désirée mais la dégradation du milieu.

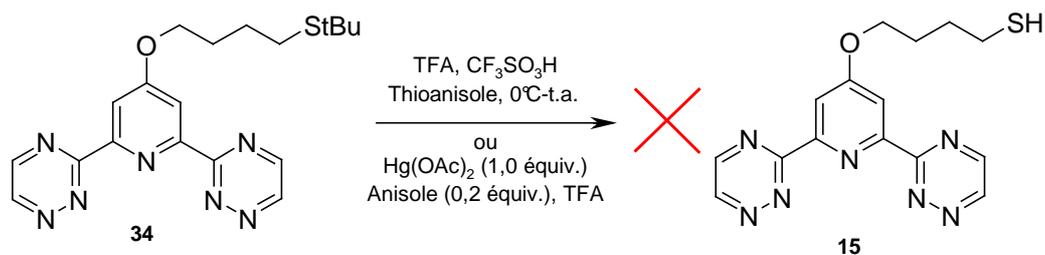


Schéma 44

Le clivage du groupement *tert*-butyle ne se limite pas à cette méthode puisque la littérature rapporte des variantes avec l'utilisation de sels d'argent(I) ou de mercure(II) en présence de TFA.<sup>106,110</sup> Un essai avec l'acétate de mercure(II) en présence d'anisole dans le TFA n'a pas apporté d'amélioration (Schéma 44). En plus de la dégradation, la présence d'un métal de transition dans le milieu réactionnel a probablement engendré la formation d'un complexe.<sup>61</sup>

Une alternative pourrait être le traitement avec le chlorure de (2-nitrophényl)sulfanyle (NpsCl) suivi d'une réduction au borhydruure de sodium.<sup>106,111</sup> Il s'agit de former un disulfure, dans un premier temps, par réaction du NpsCl sur le thioéther de *tert*-butyle puis de le réduire en thiol avec le NaBH<sub>4</sub> (Schéma 45).

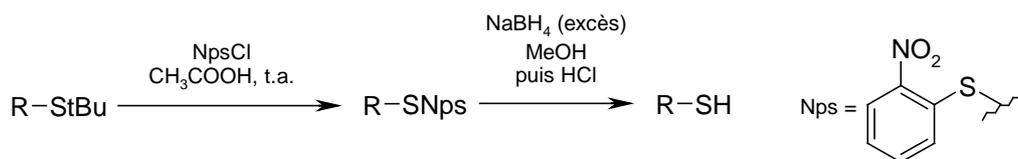


Schéma 45

Malheureusement, le temps et les résultats à venir n'ont pas permis d'expérimenter cette approche.

## V.2. Synthèse de la BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> 16

Cette stratégie prévoit l'utilisation du phthalimide comme groupement protecteur de la fonction amine primaire (§ IV.2.).

Celui-ci est introduit lors de la réaction de *O*-alkylation entre le pyridol **5** et le *N*-(4-bromobutyl)phthalimide commercial, en présence d'un excès de carbonate de potassium (Schéma 46). Après purification, la 4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **35** est isolée avec un rendement de 87%. Contrairement à nos espérances, la réaction de l'ammoniaque sur la pyridine **35** n'a pas conduit à la 4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxy-2,6-dicarboxamido-pyridine **36** mais au composé **37**, produit de l'ouverture partielle du phthalimide suite à l'attaque d'une molécule d'ammoniac (Schéma 46). Le groupement phthalimide est connu pour être sensible vis-à-vis des nucléophiles.<sup>108</sup> Cependant, on pouvait espérer qu'il ne soit pas touché par l'ammoniaque à température ambiante car la plupart des réactions de déprotection ont lieu à des températures élevées. De

<sup>110</sup> Nishimura, O.; Kitada, C.; Fujino, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1576-1585.

<sup>111</sup> Pastuszak, J.J.; Chimiak, C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1868-1873.

plus, d'après nos observations, l'aminolyse d'ester est cinétiquement plus favorable que la réaction d'ouverture du phthalimide. Dès lors, on pouvait s'attendre à ce que le diamide désiré **36** précipite dans le milieu.

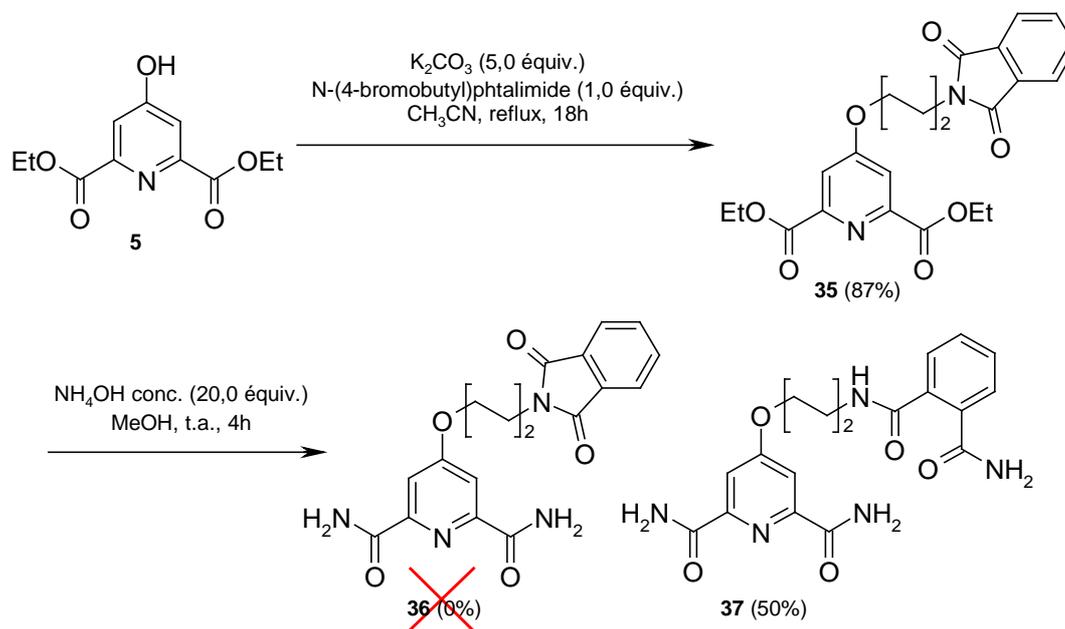


Schéma 46

Pour contourner ce problème, l'inversion des étapes de *O*-alkylation et d'aminolyse devrait suffire. Ainsi, l'aminolyse d'ester réalisée sur la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine **5** avec un très large excès d'ammoniaque concentré, dans le méthanol, conduit à la 2,6-dicarboxamido-4-hydroxypyridine **38** avec un rendement de 90% (Schéma 47). La pyridine hydroxylée **38** est immédiatement engagée dans une réaction de substitution nucléophile du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide afin d'obtenir le dérivé **36** (Schéma 47). Après 24 heures au reflux de l'acétonitrile, en présence d'un excès de carbonate de potassium, le composé *O*-alkylé **36** est isolé avec un faible rendement de 21%.

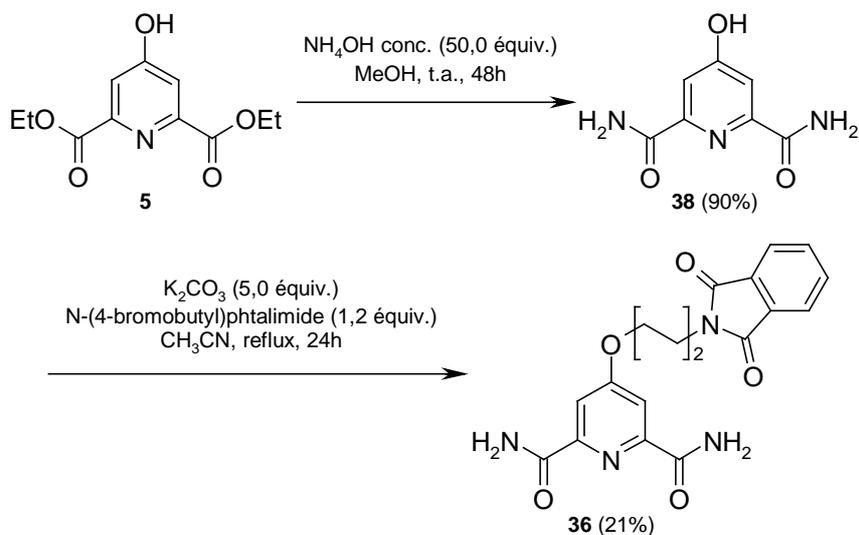


Schéma 47

Le diamide **36** est ensuite déshydraté à l'aide du couple TFAA/pyridine dans le dichlorométhane. La 4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxy-2,6-dicyanopyridine **28** est isolée avec un rendement de 80% (Schéma 48).

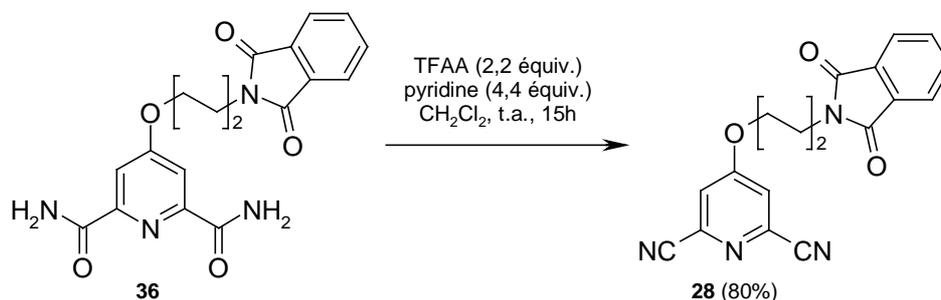


Schéma 48

Dans l'étape suivante, l'action de l'hydrazine hydratée sur le dérivé **28** devrait permettre la formation de la 4-aminobut-1-yloxy-2,6-biscarbamidrazone **29** suite à deux réactions successives (Schéma 49) : l'addition nucléophile sur les fonctions nitriles et le clivage du groupement phthalimide. Au cours des essais réalisés, la précipitation du phthalhydrazide a été observée. Pourtant, bien qu'une quantité majoritaire ait été éliminée par filtration, la purification des eaux mères n'a pas permis d'isoler l'amine **29**. Ce résultat décevant met un terme à cette stratégie de synthèse de la BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16**.

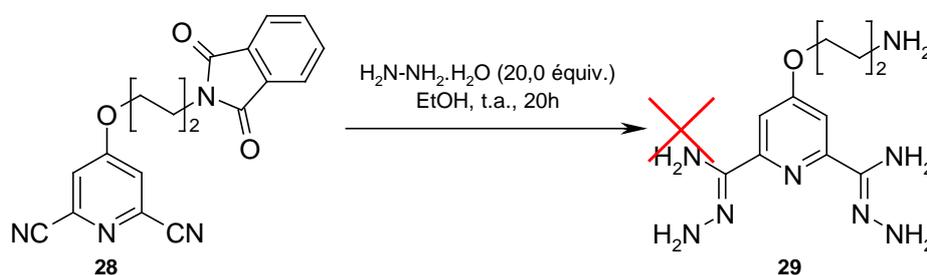


Schéma 49

## VI. BILAN

La mise en application des stratégies rétro-synthétiques développées précédemment pour la synthèse des BTP soufrée et aminée **15** et **16** a rencontré de nombreux problèmes. Pour diverses raisons, ils n'ont pas été résolus :

- Incapacité à reproduire la réaction de Meisenheimer dans la synthèse de la BTP-Cl **17** (§ III.1.).
- Dégradation de la BTP **34** lors de la déprotection du groupement *tert*-butyle (§ V.1.).
- Purifications inefficaces et dégradation dans le cas des amidrazones bromée (§ III.2.) et aminée **29** (§ V.2.).

A ce stade des recherches, il convient de revoir les méthodes d'obtention des dérivés **15** et **16**

## Chap. IV : Synthèse et fonctionnalisation de dérivés BTP hydroxylés

### I. NOUVELLES STRATEGIES DE SYNTHÈSE

Nous venons de voir que la synthèse des BTP **15** et **16** à partir de composés préalablement fonctionnalisés par des fonctions thiol ou amine masquées n'a pas abouti. La stratégie qui prévoyait l'utilisation d'un intermédiaire commun (BTP chlorée **17** ou bromée **18**) s'est également révélée infructueuse. Cependant, l'élaboration d'un intermédiaire commun aux composés désirés mérite d'être approfondie à nouveau.

#### I.1. Rétro-synthèse

Si la synthèse d'un précurseur hydroxylé n'avait pas été jugée utile auparavant, l'expérience suggère qu'une issue possible à la conception des BTP **15** et **16** serait d'élaborer la 4-hydroxy-BTP **39** (BTP-OH, Schéma 50).

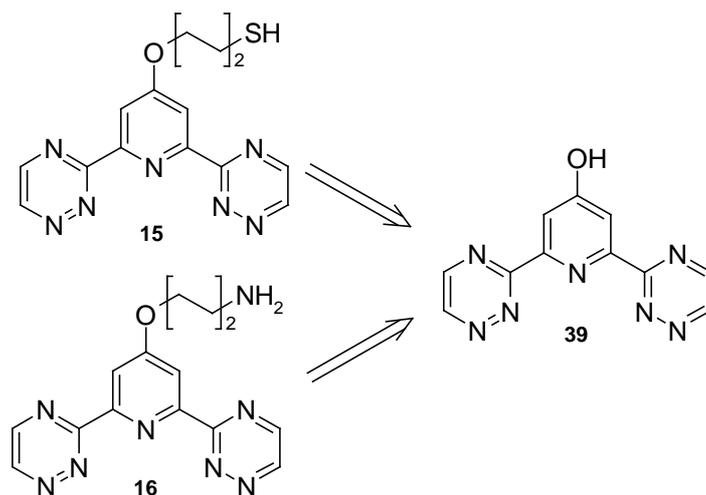


Schéma 50

#### I.2. Stratégies adoptées

##### I.2.1. Sans protection

A première vue, le composé **39** pourrait provenir de la 2,6-dicarboxamido-4-hydroxypyridine **38** via la procédure habituelle de déshydratation, addition d'hydrazine, condensation du glyoxal (Schéma 51).

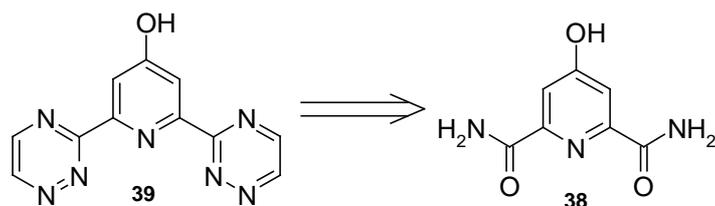


Schéma 51

La protection de l'hydroxyle ne semble pas nécessaire puisque il n'est pas susceptible de réagir dans les conditions réactionnelles utilisées. Cette voie sera donc logiquement explorée de prime abord.

Néanmoins, les difficultés expérimentales rencontrées aux cours des précédents travaux nous incitent à considérer une seconde approche.

### 1.2.2. Avec protection

Il s'agit ici de protéger préalablement la fonction phénol pour construire le motif BTP afin de faciliter les traitements des réactions. Au vu du résultat médiocre de la réaction de *O*-alkylation du diamide **38** (§ V.2.), l'introduction du groupement protecteur se ferait dès le départ de la séquence sur la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine **5** (Schéma 52).

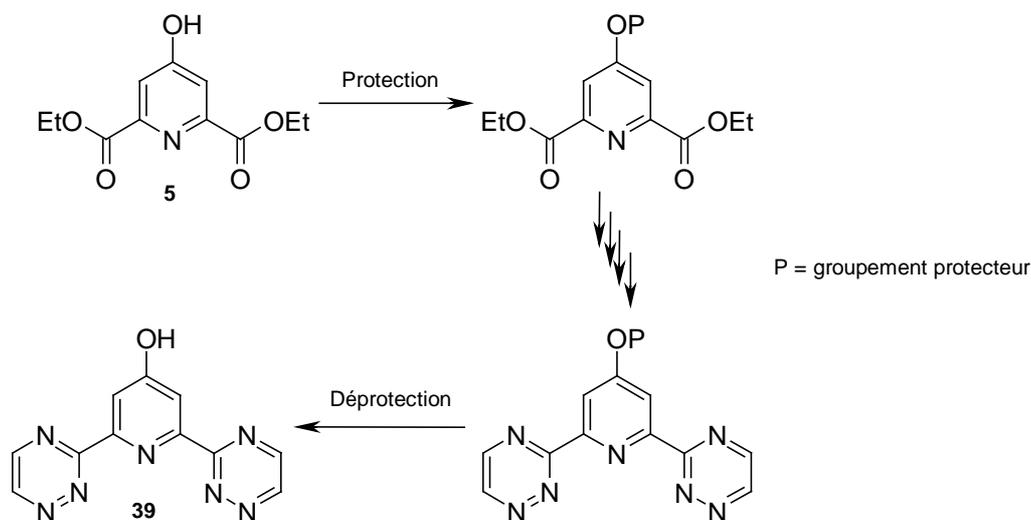


Schéma 52

Les groupements protecteurs de phénol les plus employés sont sans conteste les esters et les éthers.<sup>112</sup> D'abord, nul doute que le groupement *ester* n'est pas adapté en raison de sa grande sensibilité à l'hydrolyse.

En ce qui concerne les *éthers silylés*, la littérature rapporte peu d'exemples illustrant un 4-pyridol. Il semblerait cependant qu'ils soient sensibles à l'eau.<sup>113</sup> Etant donné les conditions

<sup>112</sup> Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 246-292.

<sup>113</sup> Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9543-9558.

réactionnelles à venir (aminolyse d'ester, addition d'hydrazine hydratée, condensation de glyoxal), nous ne nous intéresserons pas davantage à ce type de protection.

Les éthers de *n*-alkyles nécessitent des conditions de déprotection assez fortes. En revanche, des méthodes de clivage plus douces se sont développées avec les éthers de benzyle et plus particulièrement les éthers de 4-méthoxybenzyle (-OPMB). C'est ce dernier groupement qui a retenu notre attention puisque différentes conditions réactionnelles seraient susceptibles de l'éliminer (hydrogénation, DDQ, TFA, acides de Lewis...), tout en restant suffisamment douces pour ne pas détériorer le reste de la molécule.

## II. SYNTHÈSE DE LA BTP-OH **39**

### II.1. En conservant la fonction alcool libre

La réaction de l'anhydride trifluoroacétique sur la 2,6-dicarboxamido-4-hydroypyridine **38**, en présence de pyridine, n'a pas conduit directement au produit dicyané **40** mais à son sel de pyridinium **41** avec un rendement quantitatif (Schéma 53).

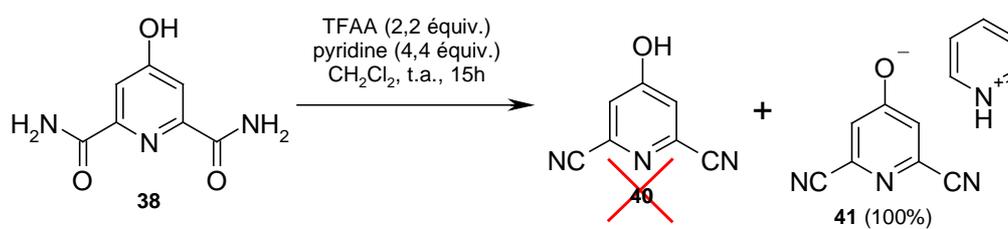


Schéma 53

Le composé **41** est engagé dans l'étape suivante et l'addition nucléophile d'un excès d'hydrazine hydratée, à 40°C dans l'éthanol, conduit à la précipitation de plusieurs produits (Schéma 54). Dans ce mélange inséparable, les analyses RMN et SM n'ont pas permis d'identifier clairement les constituants mais il semblerait qu'un produit de mono-addition soit présent majoritairement.

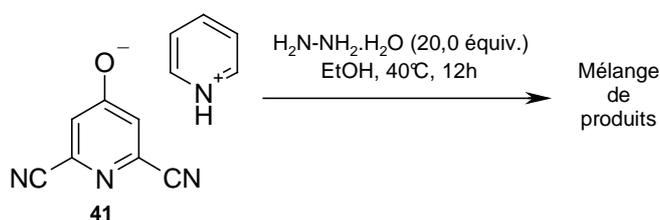


Schéma 54

La répétition de cette procédure à des températures plus élevées (60°C puis 80°C) n'a pas fourni de meilleurs résultats.

Cet échec met fin à toute tentative de synthèse de la BTP-OH **39** en l'absence d'un groupement protecteur.

## II.2. Protection de la fonction alcool

Outre sa fonction protectrice, le groupement *p*-méthoxybenzyle devrait contribuer à améliorer la solubilité des différents composés étudiés.

La réaction de *O*-alkylation du composé **5** en présence de chlorure de *p*-méthoxybenzyle (PMB-Cl) permet, après purification, d'isoler quantitativement la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-pyridine **42** (Schéma 55). L'aminolyse des esters permet d'obtenir la 2,6-dicarboxamido-4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-pyridine **43** avec un rendement de 80% (Schéma 55). Celle-ci est déshydratée avec le TFAA et conduit sans difficultés au dérivé dicyané **44** avec un rendement de 85% (Schéma 55).

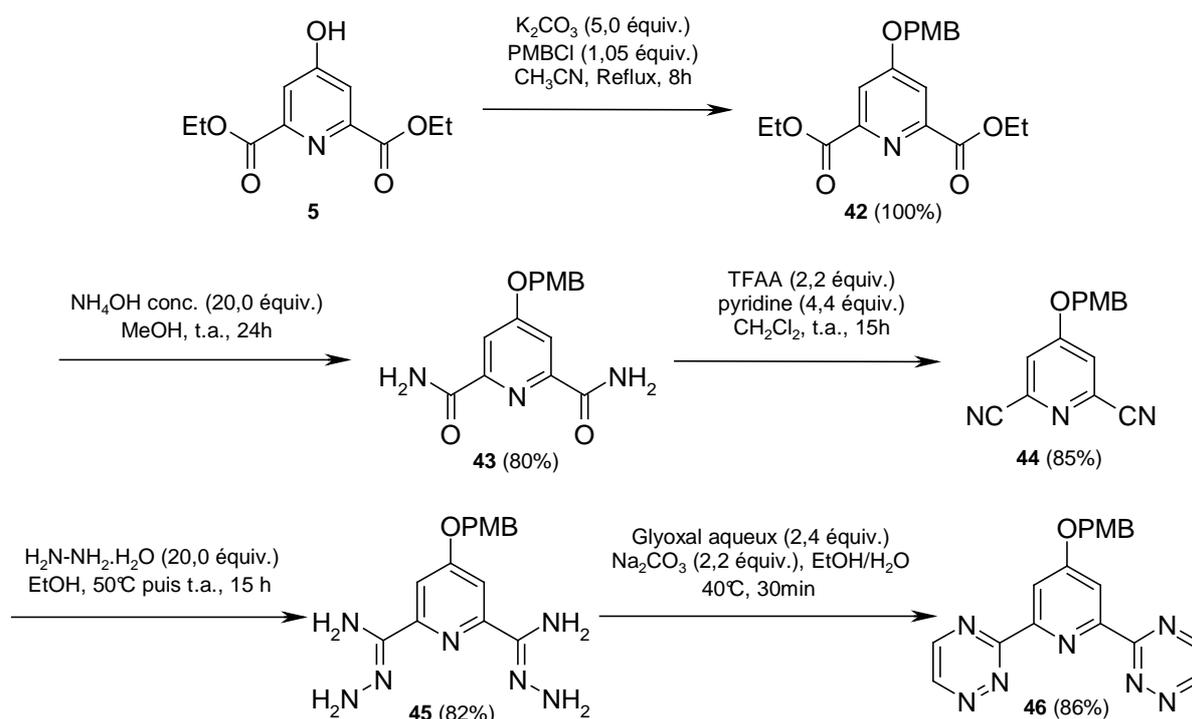


Schéma 55

L'addition d'hydrazine hydratée sur la 2,6-dicyano-4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-pyridine **44** donne, après précipitation, le dérivé **45** avec un rendement de 82% (Schéma 55). A noter que la réaction a dû être effectuée à 50°C pour éviter la cristallisation du produit de départ **44** dans l'éthanol. La condensation du glyoxal aqueux en présence de carbonate de sodium sur la 4-(4-méthoxybenzyloxy)pyridine-2,6-biscarbamidrazone **45**, préalablement solubilisée dans l'éthanol, conduit à la BTP-OPMB **46** avec un rendement de 86% après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 55).

Ainsi, la 4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **46** a été synthétisée sans difficultés en 5 étapes à partir du diester **5** avec un rendement global de 48%.

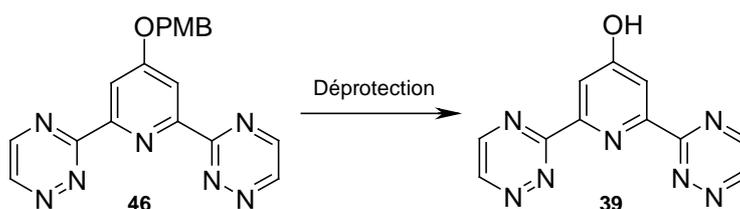
II.3. Déprotection de la BTP-OPMB **46**

Parmi les nombreuses conditions réactionnelles disponibles pour libérer l'alcool en position 4 de la pyridine, nos recherches se sont intéressées aux méthodes compatibles avec la présence d'une molécule complexante (Tableau 8).

L'hydrogénation catalytique présente l'avantage d'être une méthode douce et propre. La littérature rapporte son utilisation pour la réduction d'un groupement nitro en position 4' d'une terpyridine.<sup>114</sup> Il semblerait donc que le caractère complexant du substrat ne gêne pas au bon déroulement de la réaction. Pourtant, les tentatives menées à différentes pressions (jusqu'à 9,5 atm.) et dans divers solvants (DMF et THF) sur le dérivé **39**, pendant des temps prolongés, n'ont eu aucun effet (Tableau 8, essais 1 et 2).

L'utilisation de la DDQ, en revanche, a clivé le groupement PMB avec succès (Tableau 8, essai 3). Cependant, les conditions de traitement nécessaires à la réaction n'ont pas permis de séparer la BTP-OH **39** des sous-produits de réduction de la DDQ. Cette méthode n'est donc pas utilisable.

La déprotection du composé **46** avec le TFA dans le dichlorométhane a ensuite été étudiée (Tableau 8, essais 4 et 5). Il est apparu que 5 équivalents d'acide étaient nécessaires pour convertir totalement le produit de départ. Comparée aux méthodes précédentes, cette réaction offre les résultats les plus exploitables malgré la présence de produits de dégradation. Par ailleurs, des difficultés de purification subsistent. Différents moyens ont été mis en œuvre sans parvenir à isoler le composé **39**.



Essai	Méthode de clivage	Conditions	39 (%)	46 (Conversion %)
1	Hydrogénation catalytique	H <sub>2</sub> (1 atm.), Pd/C (5%mol), DMF ou THF, t.a., 6 jours	0%	0%
2		H <sub>2</sub> (9,5 atm.), Pd/C (5%mol), THF, t.a., 48h	0%	0%
3	DDQ	DDQ (3,0 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O, 3 jours à t.a puis 17h à 40°C	n.d.*	100%
4	TFA	TFA (5,0 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3h	n.d.*	100%
5		TFA (4,0 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 15h	n.d.*	Traces de <b>46</b>

\* n.d. : rendement non déterminé.

**Tableau 8** : Réactions de déprotection de la BTP-OPMB **46**.

<sup>114</sup> Fallahpour, R.-A.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *New J. Chem.* **1999**, 23, 53-61.

Après de nombreuses tentatives, ne voyant pas d'issue possible, le choix est fait d'engager la 4-hydroxy-2,6-bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine **39** brute dans la suite de la synthèse.

### III. LA BTP-OH **39** : REACTIVITE ET DISCUSSION

#### III.1. Réactivité

##### III.1.1. Validation de la stratégie

Afin de vérifier la faisabilité de notre approche, une *O*-alkylation modèle avec le *n*-bromobutane a été envisagée, en vue d'obtenir la BTP-OC<sub>4</sub> **1**, parfaitement caractérisée lors de travaux antérieurs (Partie I, Chap.2, § II.2.2).

Ainsi, l'utilisation de larges excès de carbonate de potassium et d'halogénoalcane au reflux de l'acétonitrile a conduit à la formation de la BTP **1** avec un rendement satisfaisant de 60% sur deux étapes (Schéma 56).

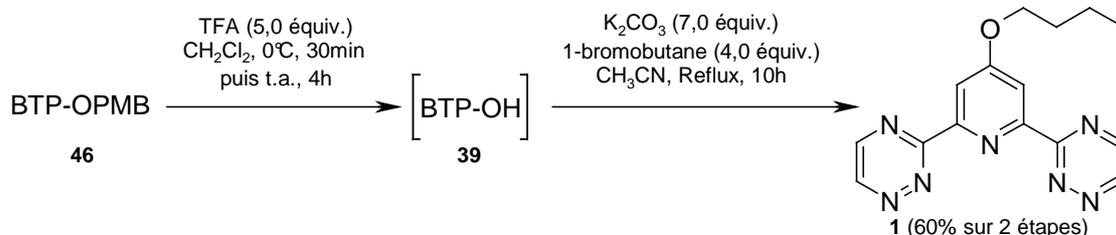


Schéma 56

Ce résultat encourageant nous incite à continuer dans cette voie pour synthétiser, dans l'ordre de priorité, les BTP **16** et **15**.

##### III.1.2. Application à la synthèse des composés soufré **16** et aminé **15**

Désormais, notre attention se porte sur la synthèse de la 4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxy-BTP **47**, précurseur direct de la BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **16**.

De la même manière que précédemment (Chap. III, § V.2.), la réaction du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide commercial sur la BTP-OH **39** conduit au composé **47** avec un rendement décevant de 13% sur deux étapes (Schéma 57).

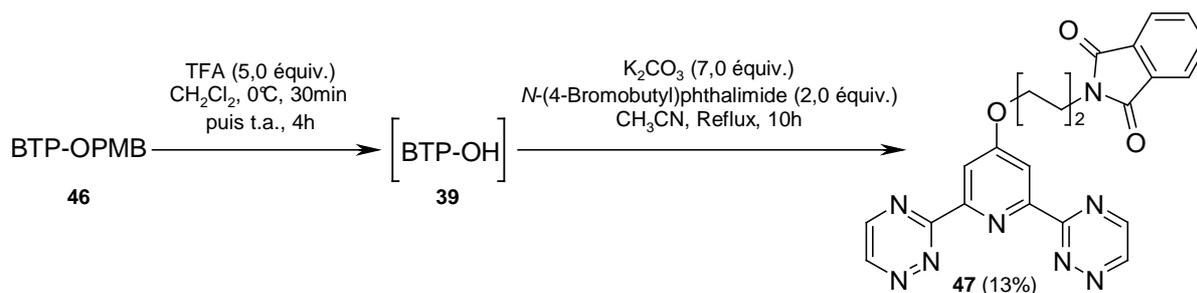


Schéma 57

Malheureusement, ce résultat est le meilleur obtenu parmi toute une série de tentatives. Lors de la réaction de *O*-alkylation, la nature du solvant et de la base ainsi que différentes méthodes de purification ont été étudiées sans percevoir la moindre amélioration. La quantité de BTP **47** isolée est insuffisante pour tenter l'étape de déprotection avec l'hydrazine hydratée.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'obtention de la BTP bromée **18**, précurseur de la BTP-OC<sub>4</sub>-SH **15**. Malheureusement, l'action du 1,4-dibromobutane sur l'intermédiaire hydroxylé **39** s'est avérée infructueuse (Schéma 58). D'après l'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, le produit **18** était bien présent à l'issue de la réaction mais il n'a pas pu être séparé du reste des impuretés.

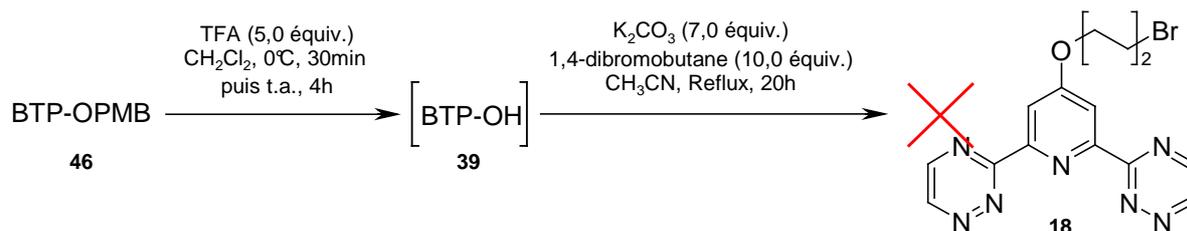


Schéma 58

Excepté pour le *n*-bromobutane, l'ensemble des réactions de *O*-alkylation de la BTP hydroxylée brute a conduit à des bruts réactionnels très sales et impossible à purifier. Dès lors, il apparaît crucial d'isoler le composé **39**.

### III.2. Discussion : problèmes relatifs à la purification de la BTP **39**

La méthode d'obtention de la 4-hydroxy-BTP **39** à partir de la BTP-OPMB **46** ne sera pas remise en question puisque les recherches antérieures ont montré que seul l'acide trifluoroacétique permettait le clivage du groupement 4-méthoxybenzyle.

Cependant, d'après la littérature,<sup>55</sup> un noyau triazinique non substitué en position 5 subit, dans le TFA et en présence d'eau, une réaction d'hydratation *via* une addition covalente sur la liaison N4-C5 (Schéma 59). Ce phénomène, directement proportionnel à la quantité d'eau présente dans le milieu, est cependant réversible puisque l'action d'une base ramène le processus à son état initial.

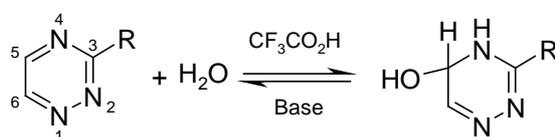


Schéma 59

Si ce phénomène se produit dans notre cas, la présence de groupement méthyles sur les triazines latérales du motif BTP devrait permettre de le surmonter.

Nos recherches pour la synthèse d'un dérivé de la BTP 4-hydroxylé vont donc s'orienter vers la conception d'un analogue tétra-méthylé de la BTP-OH **39**.

IV. SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE ME-BTP-OH **49**

En respectant la stratégie de synthèse du paragraphe II., il est envisagé de synthétiser la 2,6-bis(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-hydroxypyridine **49** (Me-BTP-OH) à partir du dérivé tétraméthylé protégé **48** (Schéma 60).

Si cette voie se concrétise, nos travaux se poursuivront avec la réalisation de l'analogue aminé tétraméthylé **50** (Schéma 60).

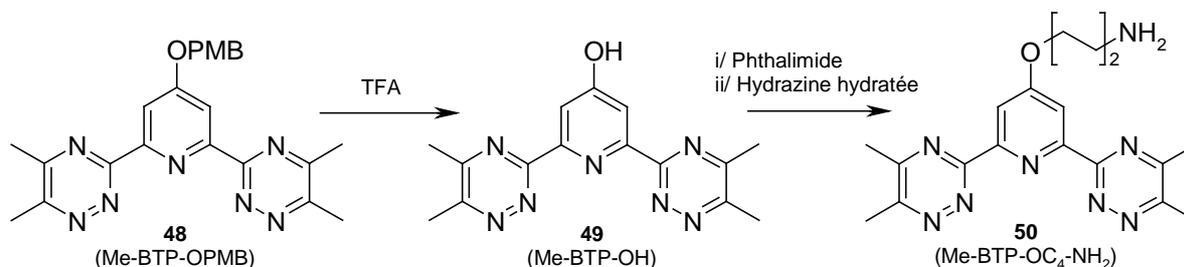


Schéma 60

IV.1. Synthèse de la Me-BTP-OH **49**

La Me-BTP-OPMB **48** est synthétisée à partir de la 4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-pyridine-2,6-biscarbamidrazone **45** avec un rendement de 88% (Schéma 61).

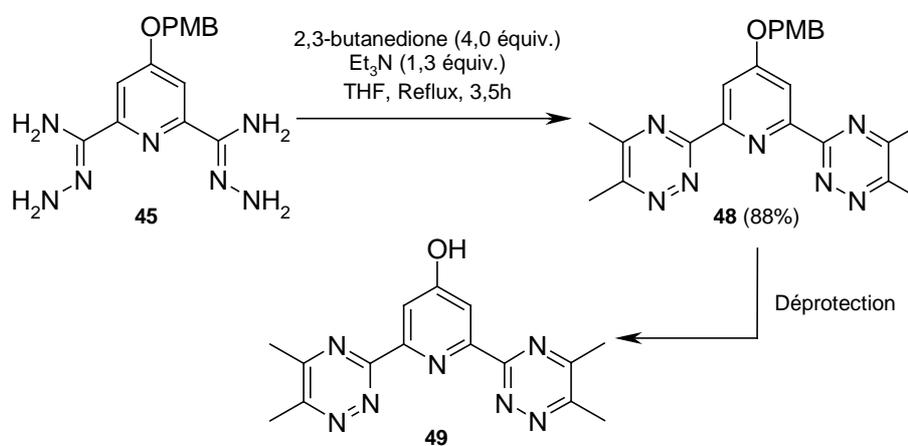


Schéma 61

La réaction de déprotection du composé **48** (Schéma 61), réalisée dans les mêmes conditions que pour la BTP-OH **46** (§ II.2.3.), a permis de former le produit **49** attendu (Tableau 9, essai 1). Cependant, bien que la réaction semble moins sujette à la dégradation, la Me-BTP-OH **49** pure n'a malheureusement pas pu être isolée.

Dans le même temps, nous avons eu connaissance de travaux de l'équipe de Couture où la libération d'une fonction amine protégée par un groupement PMB est effectuée dans le TFA et en présence d'anisole.<sup>115</sup> Ce dernier y joue le rôle de piège à cations, limitant ainsi les réactions secondaires et de dégradations. Un essai de déprotection de la molécule **48** avec 10

<sup>115</sup> Lamblin, M. ; Couture, A. ; Deniau, E. ; Grandclaudeon, P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1466-1471.

équivalents d'anisole dans le milieu réactionnel a eu un effet spectaculaire : la réaction s'est opérée proprement, sans dégradation, et la Me-BTP-OH **49** a pu être isolée avec un rendement de 79% (Tableau 9, essai 2).

Essai	Conditions	49 (%)	48 (Conversion %)
1	TFA (5,0 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3h	n.d.*	100%
2	TFA (5,0 équiv.), Anisole (10,0 équiv.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3h	79%	100%

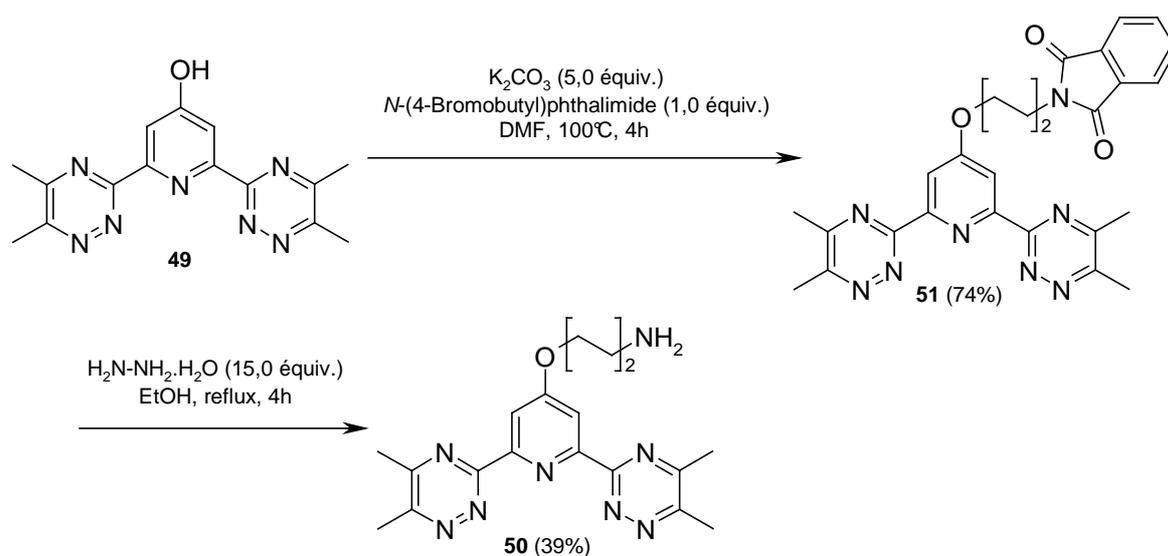
\* n.d. : rendement non déterminé.

**Tableau 9** : Réactions de déprotection de la Me-BTP-OPMB **48**.

Bien évidemment, la procédure a été expérimentée sur la BTP-OPMB **48** mais n'a pas empêché la formation de produits de dégradation. Ainsi, ce résultat met en évidence la grande sensibilité des ligands BTP non substitués sur les positions 5 et 6 des triazines latérales. Les travaux sur ce type de structure ne seront pas davantage approfondis pour la conception d'un système de détection.

#### IV.2. Synthèse de la Me-BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **50**

La BTP hydroxylée **49** est engagée dans la réaction de *O*-alkylation avec le *N*-(4-bromobutyl)phthalimide. Après 4 heures à 100°C dans le DMF en présence d'un excès de carbonate de sodium, le produit désiré **51** est obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 62). Celui-ci est alors engagé dans une réaction d'hydrazinolyse. Ainsi, la libération de l'amine primaire fournit la BTP aminée **50** avec un rendement de 39% (Schéma 62).



**Schéma 62**

Conformément à nos objectifs, la Me-BTP-OC<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> **50** sera fixée à la surface d'une QCM pour continuer l'étude puis valider la faisabilité d'un dispositif de détection en solution aqueuse.

Faute de temps, les recherches n'ont pas permis de réaliser un dérivé tétraméthylé soufré.

## V. BILAN

Ce chapitre avait pour objectif de présenter les travaux de synthèse relatifs aux structures d'intérêt soufrée **15** et aminée **16** à partir de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-4-hydroxypyridine **39**.

Une première voie a permis d'évaluer la faisabilité synthétique du composé **39** en utilisant la 2,6-dicarboxamido-4-hydroxypyridine **38**, sans protection préalable. Des problèmes de solubilité et une tendance à la dégradation, particulièrement affichés lors de l'étape d'addition nucléophile d'hydrazine hydratée, n'ont pas permis de mener la séquence synthétique à terme (Schéma 63).

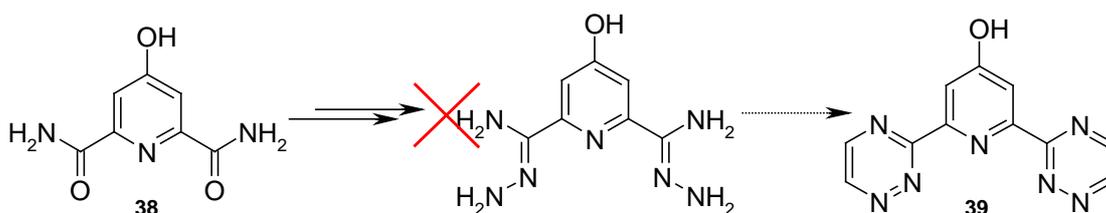


Schéma 63

Ces événements ont conduit à la synthèse de la BTP-OPMB **46**, précurseur protégé de la BTP-OH **39**. La structure **46** peut être facilement obtenue à partir de la 2,6-diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine **5** en 5 étapes avec un rendement global de 48%. Malheureusement, les réactions de déprotection explorées n'ont jamais conduit à la molécule **39** propre, empêchant ainsi la poursuite de la stratégie développée (Schéma 64).

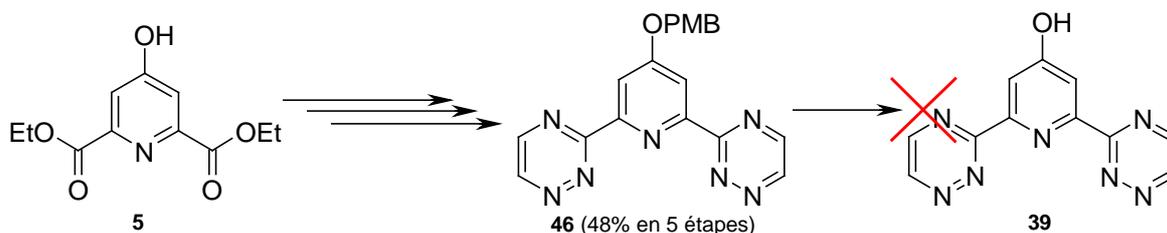


Schéma 64

Finalement, l'étude de l'analogue tétra-méthylé **49** de la BTP-OH **39** a été proposée. Le composé **49** est isolé avec un rendement de 39% sur 6 étapes, selon un schéma réactionnel identique au précédent (Schéma 65). L'introduction du bras aminé a pu se faire en deux étapes avec un rendement de 29% (Schéma 65).

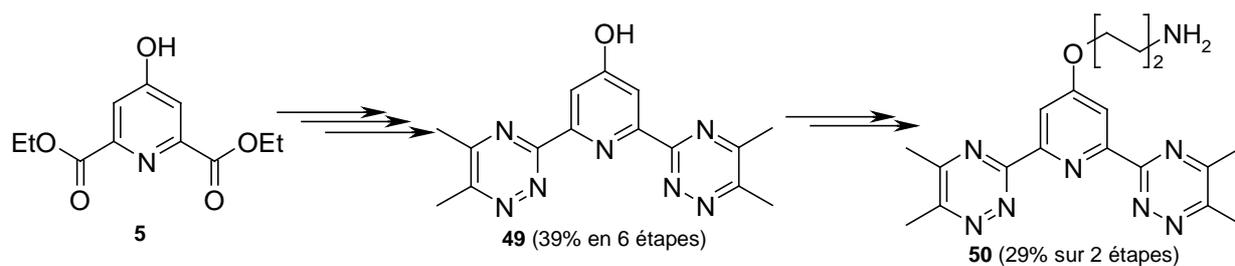


Schéma 65

Ce résultat met en évidence la sensibilité des structures non substituées sur les triazines latérales. Grâce à la fonctionnalisation de la Me-BTP-OH **49**, le dérivé aminé **50** a pu être isolé. Celui-ci a été envoyé au Laboratoire de Réactivité de Surface, dirigé par le Prof. Pradier, pour être greffé sur QCM. Le système de détection ainsi créé sera étudié de manière approfondie.



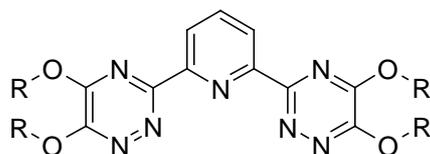
*Partie III : Méthodologie – Synthèse de BTP  
par réaction de couplage croisé pallado-catalysée*



## Chap. I : La recherche de nouvelles voies de synthèse

Dans les deux parties précédentes, la conception de dérivé de la BTP originaux s'est justifiée à travers deux sujets étroitement liés et pourtant très différents. La synthèse des molécules cibles a fait face à de nombreuses difficultés, en raison de la sensibilité des intermédiaires réactionnels mais également à cause des problèmes de purification rencontrés.

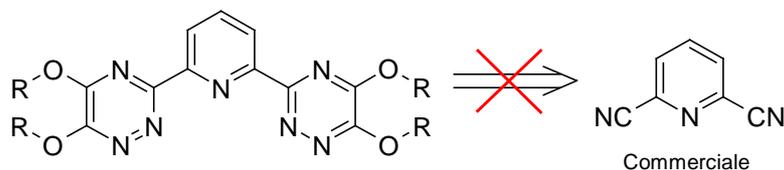
Jusqu'à présent, nos travaux se sont intéressés, avec succès, à la fonctionnalisation du noyau pyridinique de la BTP. Cependant, certaines structures BTP, comme par exemple une molécule tétra-alkoxylée (Figure 34), sont très difficiles d'accès par la stratégie habituelle, à savoir la formation des deux cycles triaziniques latéraux. Par conséquent, le développement de nouvelles approches apparaît nécessaire.



**Figure 34** : BTP alkoxyées sur les triazines latérales.

### I. RETRO-SYNTHESE

La synthèse de BTP alkoxyées a été initiée au laboratoire par le Dr. France-Aimée Alphonse.<sup>39d</sup> Dans ces recherches, la méthode classique de construction des cycles triaziniques latéraux à partir de la 2,6-dicyanopyridine s'est avérée inefficace (Schéma 66).



**Schéma 66**

Plusieurs voies permettant d'accéder au motif BTP par création d'une liaison carbone-carbone entre les positions C-2 et C-6 de la pyridine et la position C-3 des triazines ont alors été explorées en vain.

A ce jour, parmi les différentes approches toujours envisageables, deux grandes stratégies de synthèses sont retenues (Schéma 67) :

- Le précurseur triazinique préalablement fonctionnalisé en position 5 et 6 par des groupements alkoxy serait branché à la pyridine centrale *via* un couplage pallado-catalysé (voie A).
- La BTP tétra-alkoxylée pourrait également être obtenue à partir d'une 2,6-bis(3-alkoxy-1,2,4,5-tétrazin-6-yl)-pyridine (RO-BTZP) *via* une réaction de Diels-Alder appropriée (voie B).

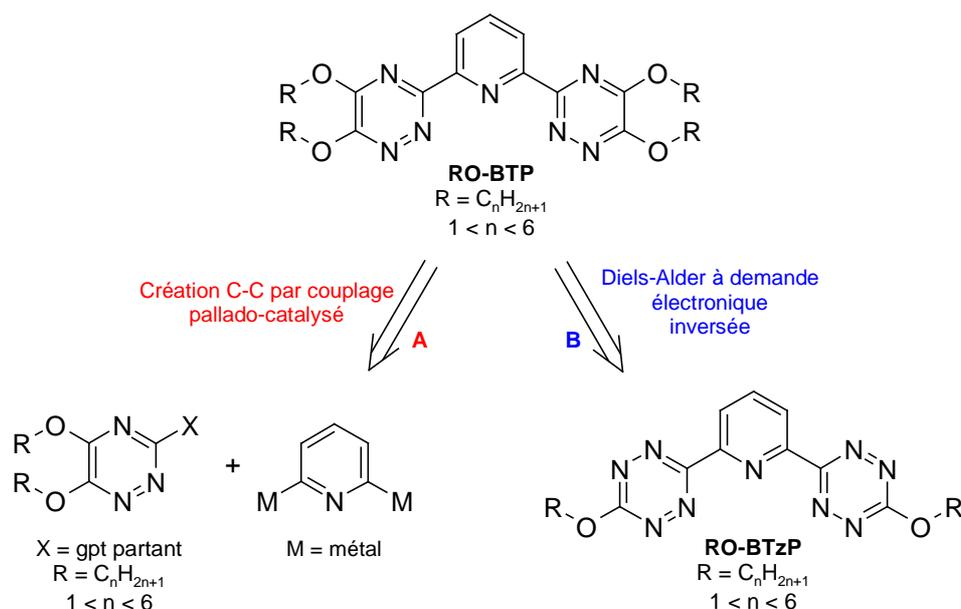


Schéma 67

## II.VOIE A

L'idée est d'accéder aux 2,6-bis-(5,6-dialkoxy-1,2,4-triazin-3-yl)pyridines (RO-BTP) par création d'une liaison carbone-carbone entre une pyridine 2,6-bismétablée et le carbone C-3 d'une triazine 5,6-dialkoxy par couplage pallado-catalysé.<sup>116</sup>

### II.1. Dérivés pyridiniques 2,6-bis-métablés : éléments bibliographiques

La littérature présente deux dérivés de la pyridine 2,6-bismétablés adaptés à d'éventuels couplages palladiés.

Une synthèse de la 2,6-bis(triméthylstannyl)-pyridine **52** est décrite pour la première fois par Yamamoto et Yanagi.<sup>117</sup> Celle-ci est obtenue à partir de la 2,6-dichloropyridine commerciale, grâce à une réaction de substitution nucléophile par action du triméthylstannate de sodium, avec un rendement de 83% (Schéma 68).

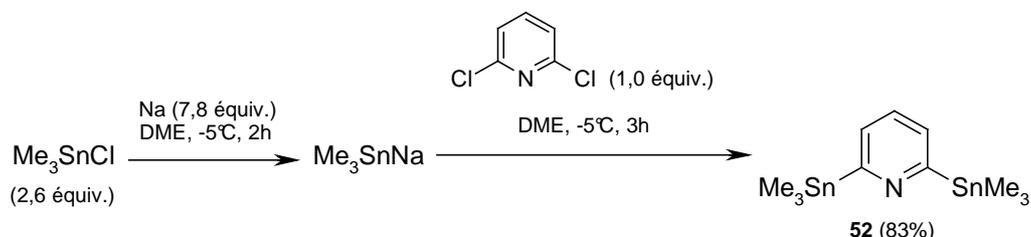


Schéma 68

<sup>116</sup> Pour des revues récentes sur les réactions de couplage croisé catalysé au palladium, consulter : (a) Littke, A.F.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211. (b) Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>117</sup> Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1731-1737.

Par ailleurs, l'utilité de la pyridine stannylée **52** peut s'illustrer par les travaux de l'équipe de Schubert pour la synthèse de dérivés de terpyridine (Tpy).<sup>118</sup> Ainsi, une double réaction de couplage avec la 2-bromo-5-méthylpyridine permet d'obtenir la 5,5''-diméthyl-2,2':6',6''-terpyridine avec un rendement de 68% (Schéma 69).

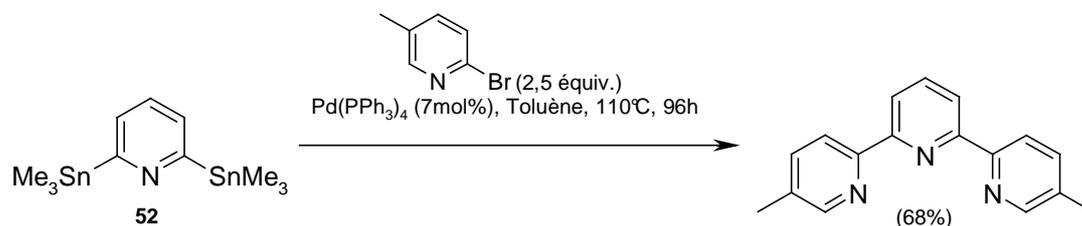


Schéma 69

Dans le cas des dérivés boroniques, le diacide pyridine-2,6-diboronique ainsi que le diester de pinacol correspondant ont fait l'objet de recherches.<sup>119</sup> Le premier est isolé avec un rendement de 79% après une réaction de transmétallation de la pyridine bistriméthylstannylée **52** avec du borane dans le THF, suivie d'une hydrolyse (Schéma 70). Ensuite, la réaction du diacide sur le pinacol permet d'obtenir le diester avec un rendement de 74% (Schéma 70).

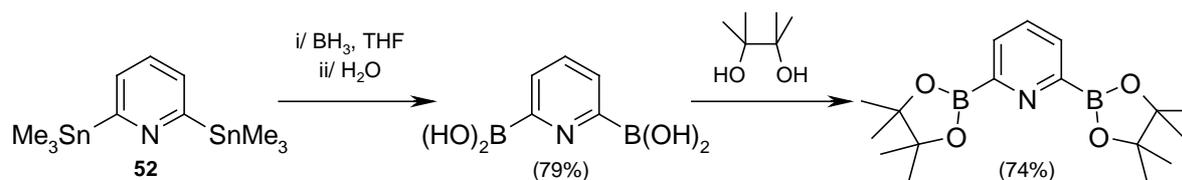


Schéma 70

L'existence de dérivés pyridiniques bis-boroné et bis-stannylé a orienté nos recherches vers la réalisation d'une réaction de Suzuki<sup>120</sup> ou de Stille<sup>121</sup> à partir d'un dérivé triazinique convenablement fonctionnalisé. Cependant, nous allons voir qu'il existe peu de dérivés triaziniques judicieusement substitués en position C-3 pour réaliser un couplage pallado-catalysé.

## II.2. Dérivés 1,2,4-triaziniques substitués en position 3

### II.2.1. 3-Chloro-1,2,4-triazines

La littérature est extrêmement pauvre en ce qui concerne la synthèse de 5,6-dialkoxy-1,2,4-triazines. Toutefois, l'équipe de Neunhoeffer rapporte la synthèse de la 5,6-diméthoxy-1,2,4-triazine et de la 3,5-diméthoxy-1,2,4-triazine en deux étapes à partir de la 3,5,6-

<sup>118</sup> Schubert, U.S.; Eschbaumer, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1027-1029.

<sup>119</sup> Mandolesi, S.D.; Vaillard, S.E.; Podesta, J.C.; Rossi, R.A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4886-4888.

<sup>120</sup> (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Pour une revue récente sur les applications de la réaction, consulter : Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.

<sup>121</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Pour une revue récente sur les mécanismes de la réaction, consulter : Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

trichloro-1,2,4-triazine.<sup>122</sup> En effet, celle-ci est engagée dans une réaction de substitution nucléophile aromatique avec deux équivalents de méthanolate de sodium (Schéma 71). Sans tentative de purification, les intermédiaires 3-chlorés et 6-chlorés formés sont alors réduits pour donner les deux dérivés souhaités (Schéma 71).

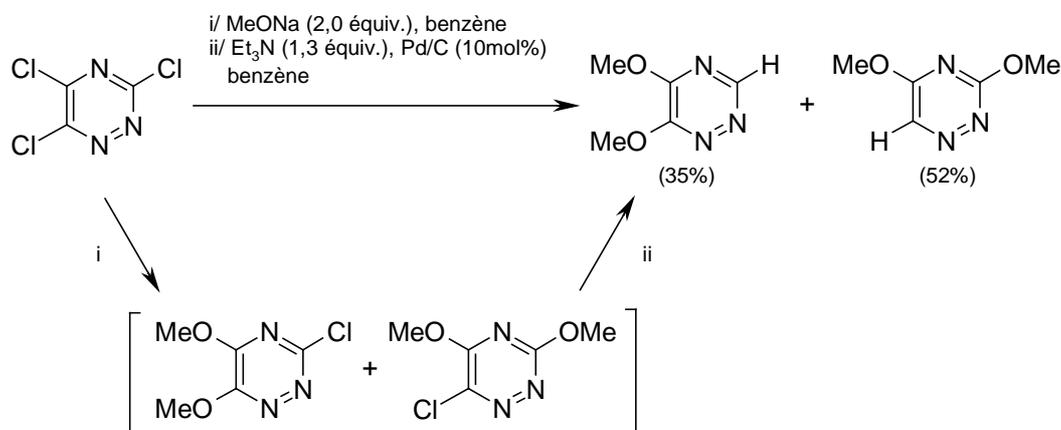


Schéma 71

Les intermédiaires mono-chlorés ne sont pas isolés, or l'expérience acquise au laboratoire laisse supposer une grande sensibilité à l'hydrolyse de la position chlorée. De plus, le précurseur 1,2,4-triazinique trichloré est particulièrement difficile d'accès.<sup>123</sup> Par conséquent, les recherches se sont orientées vers la conception de dérivés triaziniques 5,6-dialkoxylés plus accessibles.

### II.2.2. 3-Méthylsulfanyl-1,2,4-triazines

A notre connaissance, l'unique voie d'accès à une 5,6-dialkoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine a été développée au laboratoire par le Dr. France-Aimée Alphonse. Ainsi, la 5,6-diméthoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine a pu être obtenue à partir de la 6-chloro-5-cyano-3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine, décrite par Huang.<sup>124</sup>

Dans un premier temps, d'après la procédure de Emilsson,<sup>125</sup> l'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide **53** est obtenu à partir du thiosemicarbazide commercial avec un rendement de 85% (Schéma 72). Ensuite, la condensation en milieu basique aqueux de l'oxomalonate de diéthyle sur le dérivé **53** permet, après une séparation particulièrement difficile, d'isoler deux régioisomères, chacun avec un rendement de 30% (Schéma 72).

Dans l'étape suivante, seule la 1,6-dihydro-5-éthoxycarbonyl-3-méthylsulfanyl-6-oxo-1,2,4-triazine est utilisée. Son régioisomère est en effet décrit pour conduire à des produits instables dans les étapes ultérieures.<sup>124</sup> Ainsi, grâce à une aminolyse d'ester réalisée dans une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol, la 5-carboxamido-1,6-dihydro-3-méthylsulfanyl-6-oxo-1,2,4-triazine est obtenue avec un rendement quantitatif. Celle-ci subit ensuite une réaction de chloration/déshydratation au reflux du POCl<sub>3</sub> en présence d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthylaniline pour donner la 6-chloro-5-cyano-3-méthylsulfanyl-1,2,4-

<sup>122</sup> Neunhoeffer, H.; Lehmann, B. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1113-1119.

<sup>123</sup> (a) Chang, P.K. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1118-1120. (b) Loving, B.A.; Snyder, C.E.; Whittier, G.L.; Fountain, K.R. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 1095-1096.

<sup>124</sup> Huang, J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2293-2298.

<sup>125</sup> Emilsson, H.J. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 3783-3787.

triazine avec un rendement de 56%. Malgré ce rendement satisfaisant, il semblerait que l'issue de cette étape soit assez incertaine en raison de la sensibilité à l'hydrolyse du dérivé chloré obtenu.

Enfin, la substitution nucléophile des deux nucléofuges par un excès de méthanolate de sodium conduit à la formation de la 5,6-diméthoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine avec un rendement de 60% (Schéma 72).

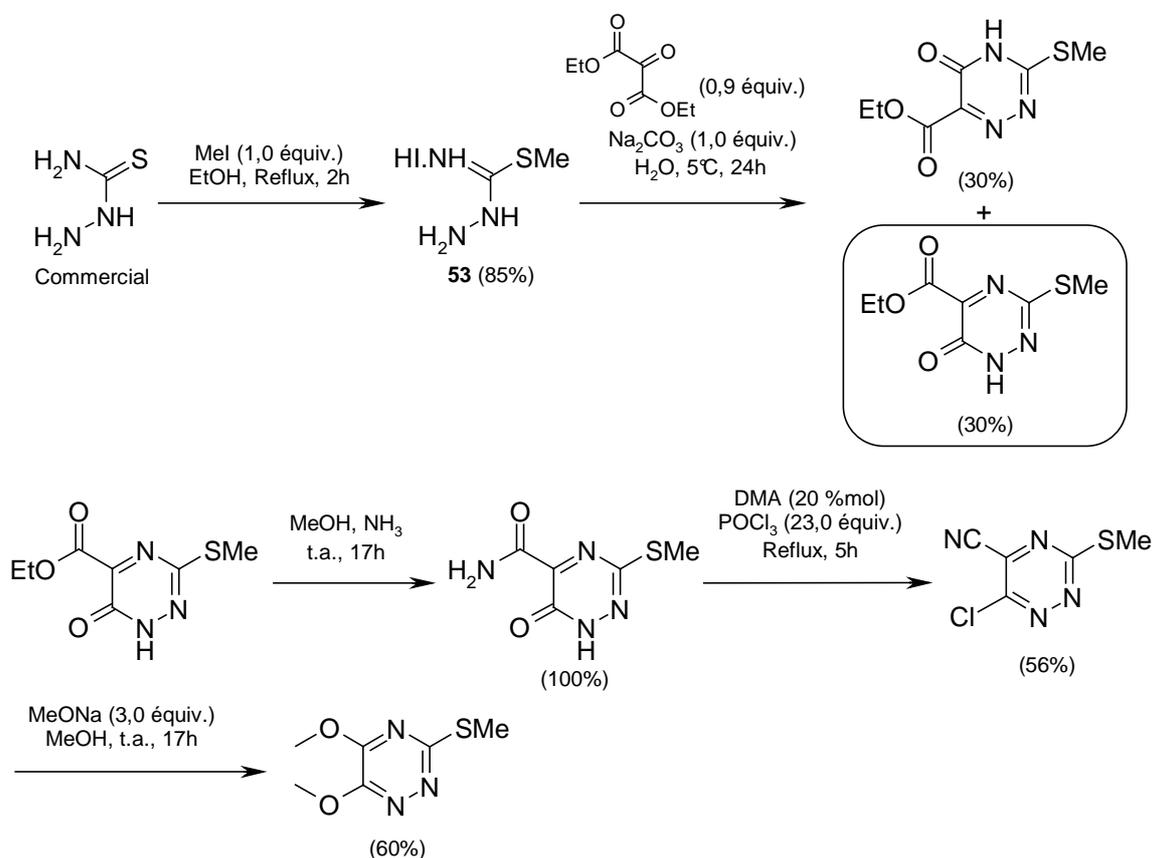


Schéma 72

Il faut noter que cette méthode pourrait présenter un avantage supplémentaire. En effet, en faisant varier la nature de l'alcoolate lors de la dernière étape, différents dérivés triaziniques 5,6-dialkoxylés pourraient être isolés.

Si la synthèse de la 5,6-diméthoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine est encourageante grâce à la mise au point d'une stratégie originale, nous allons voir qu'elle ne suffit pas à justifier notre enthousiasme vis-à-vis des triazines 3-thiométhylées.

### II.3. Réactions de couplage pallado-catalysé sur une triazine 3-thiométhylée

D'après les recherches de Liebeskind qui a développé en 2000 des réactions de couplage croisé entre des méthylthioalcynes ou des thioesters et des acides boroniques,<sup>126</sup> le Dr. France-Aimée Alphonse a développé au sein du laboratoire une méthode de création de

<sup>126</sup> (a) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3229-3231. (b) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 91-93.

liaison C-C par couplage palladié entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54**, facilement accessible depuis l'iodhydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide **53**,<sup>127</sup> et divers composés organométalliques<sup>128,129</sup> (Schéma 73).

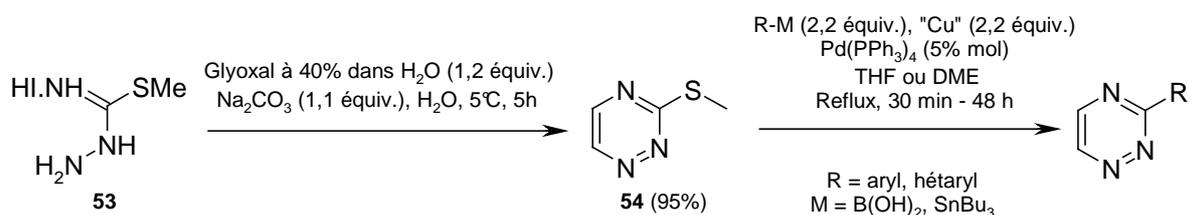


Schéma 73

### II.3.1. Création d'une liaison carbone-carbone avec un dérivé boronique

Dans le cas où l'espèce organo-métallique est un dérivé boronique (acide, ester ou trifluoroborate), ce couplage pallado-catalysé a la particularité de faire intervenir un cofacteur à base de cuivre(I) utilisé en quantités stoechiométriques, le 3-méthylsalicylate de cuivre(I) (CuMeSal). Celui-ci est indispensable pour coupler les dérivés du bore (acides ou esters boroniques) avec la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** (Schéma 74).

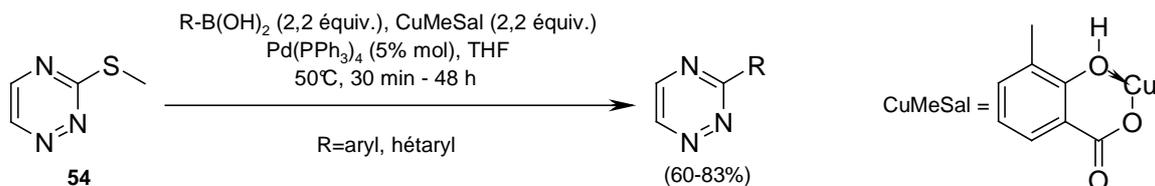


Schéma 74

Ces couplages de "pseudo-Suzuki" se font en milieu non basique. En effet, l'anion carboxylate se complexé au bore pour former le "complexe ate" indispensable à l'étape de transmétallation du cycle catalytique.

D'un point de vue mécanistique (Schéma 75), Liebeskind propose dans un premier temps la chélation du CuMeSal à l'espèce organo-palladée (**I**) au niveau du soufre (état (**II**)). Lors de l'étape de transmétallation, l'anion carboxylate forme un "complexe ate" du bore et lui permet un rapprochement physique de l'intermédiaire (**II**) (état (**III**)). Par un mécanisme concerté, le cuivre assiste le départ du groupement thiométhyle pour permettre la formation de l'espèce organo-palladée (**IV**).

<sup>127</sup> Paudler, W.W.; Chen, T.-K. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 767-771.

<sup>128</sup> Alphonse, F.A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett* **2002**, 447-450.

<sup>129</sup> Alphonse, F.A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.

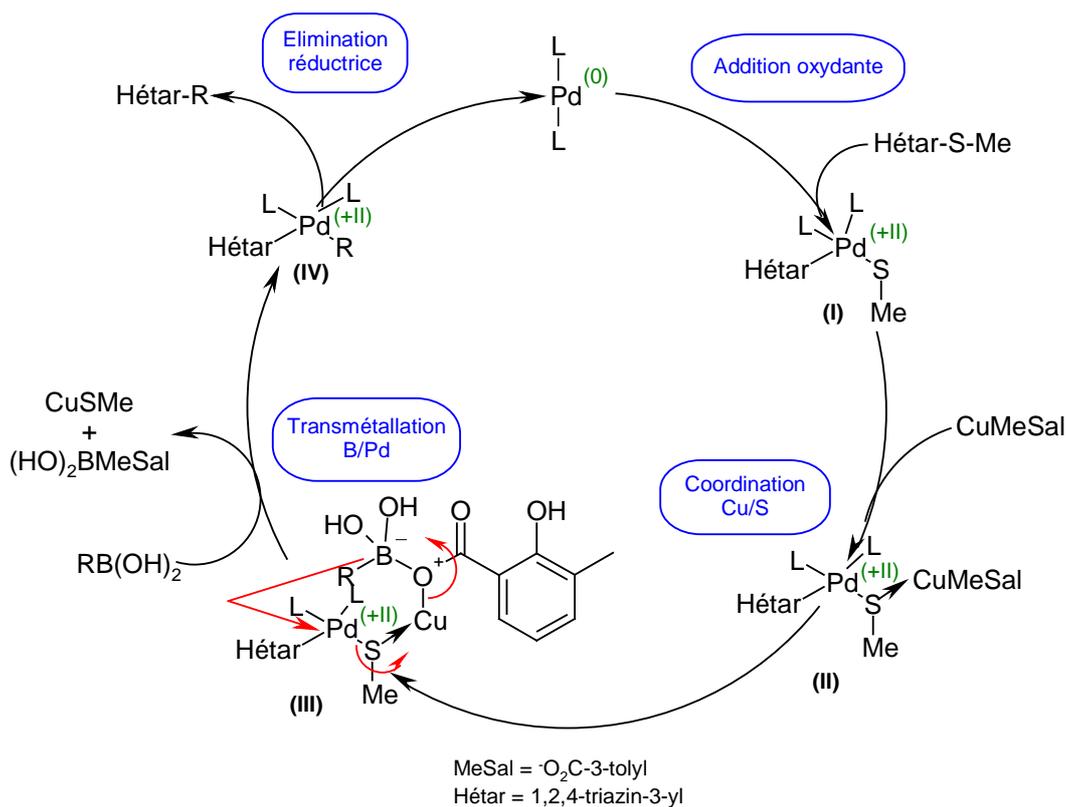


Schéma 75

Parallèlement aux travaux réalisés par F.A. Alphonse,<sup>128</sup> Liebeskind a généralisé la méthode de couplage à des thioéthers hétéroaromatiques<sup>130</sup> ainsi qu'à des thioamidines.<sup>131</sup>

### II.3.2. Création d'une liaison carbone-carbone avec un dérivé stannique

Des recherches ont également permis de mettre au point des couplages au palladium entre des composés hétéroaromatiques thiométhylés, dont la triazine **54**, et des dérivés organostanniques (on parlera ici de réaction de "pseudo-Stille"). Si Liebeskind propose l'emploi de CuMeSal pour mener à bien la réaction,<sup>132</sup> nous avons démontré, dans le cas des triazines thiométhylées, que l'emploi d'un carboxylate de cuivre n'est pas nécessaire avec les dérivés de l'étain : en effet, l'utilisation du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (CuBr.Me<sub>2</sub>S) suffit pour la bonne marche de la réaction<sup>129</sup> (Schéma 76).

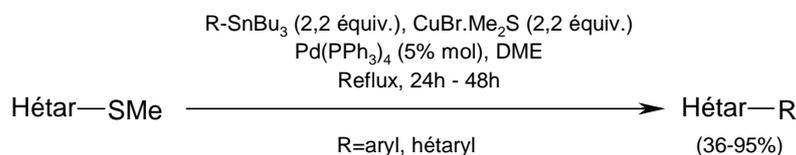


Schéma 76

<sup>130</sup> Liebeskind, L.S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.

<sup>131</sup> Kusturin, C.L.; Liebeskind, L.S.; Neumann, W.L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983-985.

<sup>132</sup> Egi, M.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802.

Dans l'idée de construire des structures dérivées de la BTP comportant un enchaînement NCCNCCN, les travaux du laboratoire se sont orientés vers la création d'une liaison C-C entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et une pyridine métallée en position 2. Cette étude fait l'objet du chapitre II.

### III.VOIE B

Dans cette stratégie originale, nous envisageons de synthétiser la BTP tétra-alkoxylée à partir d'une 2,6-bis-(3-alkoxy-1,2,4,5-tétrazin-6-yl)-pyridine (RO-BTzP). L'étape clé repose sur la mise au point d'une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse avec le(s) réactif(s) approprié(s). Cependant, le dérivé 2,6-bis-tétrazinyl-pyridine ne semble pas avoir fait l'objet de travaux dans la littérature et, par conséquent, son obtention représente à elle seule un enjeu du point de vue synthétique.

Les 1,2,4,5-tétrazines sont le point de départ de la synthèse de nombreux hétérocycles à cinq ou six chaînons et notamment de 1,2,4-triazines obtenues par cycloaddition de nitriles (Schéma 77).<sup>133,134</sup>

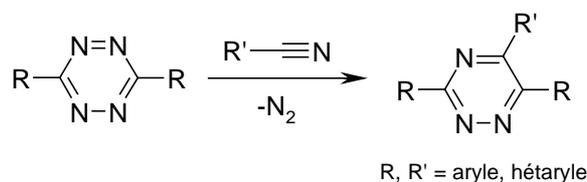


Schéma 77

D'un point de vue mécanistique, la réaction de cycloaddition peut être assimilée à une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.<sup>133</sup> La réaction entre la tétrazine déficiente en électrons et le diénophile (ici le dérivé nitrile) riche en électrons passe par un intermédiaire bicyclique non isolable (Schéma 78) qui constitue l'étape déterminante, immédiatement suivie d'une rétro-Diels-Alder avec perte rapide d'azote.

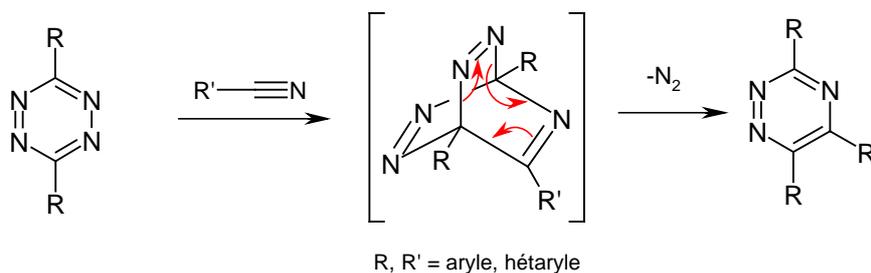


Schéma 78

<sup>133</sup> Sauer, J. "1,2,4,5-tetrazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 901-965.

<sup>134</sup> Boger, D.L. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781-793.

## III.1. Choix du diène

A notre connaissance, aucune publication ne fait état de l'obtention de 1,2,4-triazines 5,6-dialkoxyées à partir de 1,2,4,5-tétrazines. Notre choix s'est alors porté sur l'utilisation d'une tétrazine asymétrique possédant un groupement alkoxy.

Pour synthétiser la RO-BTP, le motif tétrazinyl-pyridine sera préalablement formé pour subir la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (Schéma 79). Il faut toutefois garder à l'esprit qu'une telle stratégie pourrait conduire à la formation de deux régioisomères A et B. Cependant, la gêne stérique engendrée par le noyau pyridinique en position 6 de la tétrazine pourrait augmenter la régiosélectivité de la cycloaddition en faveur de la BTP de type A souhaitée (Schéma 79).

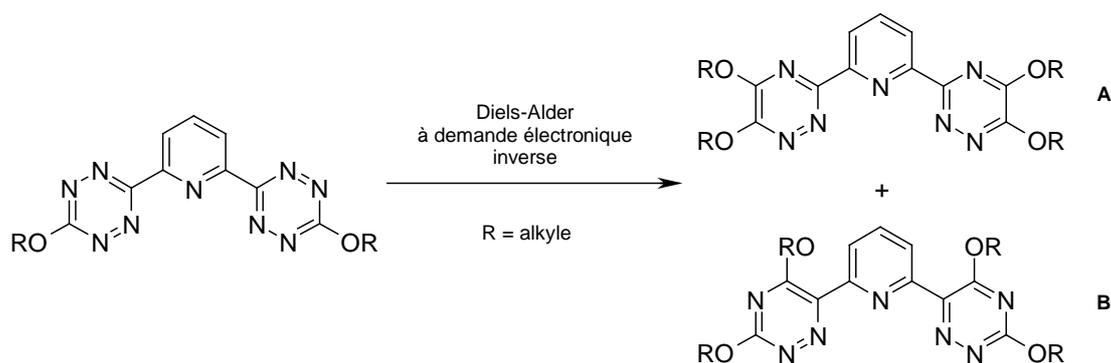


Schéma 79

Afin de construire la RO-BTzP, nous nous sommes intéressés aux différentes stratégies permettant d'accéder à des dérivés 1,2,4,5-tétraziniques alkoxyés non symétriques.

Il apparaît que ces composés résultent généralement de la succession de deux réactions de substitution nucléophile aromatique, l'une impliquant l'utilisation d'un alcoolate approprié. Parmi les substrats les plus appropriés à ce type de réaction, on trouve les 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** ainsi que les 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)- et 3,6-dichloro-1,2,4,5-tétrazines (Schéma 80).

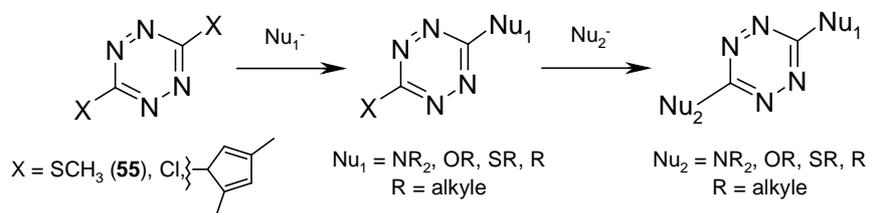


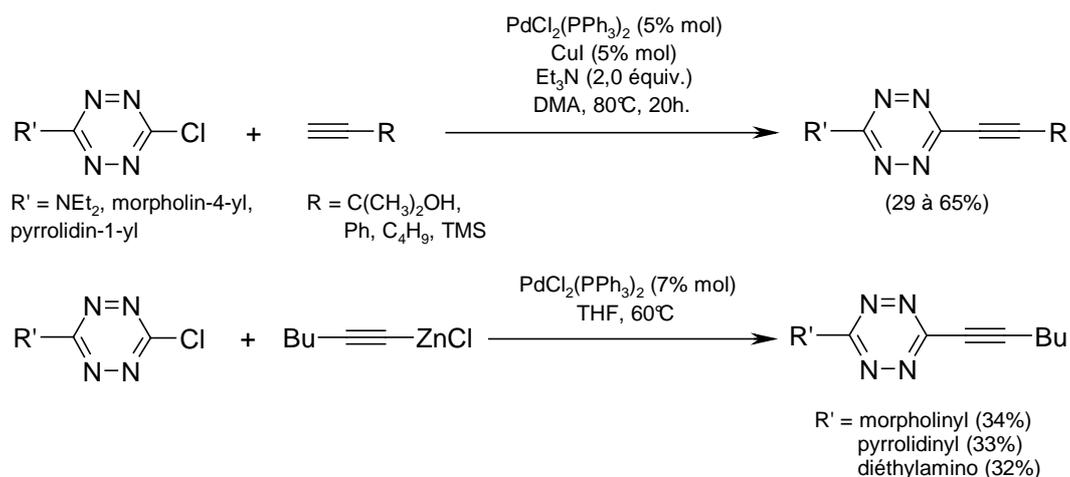
Schéma 80

L'emploi de nucléophiles tels que les amines, les thiols et les alcoolates permet souvent d'aboutir aux produits désirés avec de bons rendements.<sup>135</sup> En revanche, il existe peu

<sup>135</sup> (a) Sakya, S.M.; Groskopf, K.K.; Boger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3805-3808. (b) Novak, Z.; Bostai, B.; Csekei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycles* **2003**, 60, 2653-2668. (c) Huynh, M.H.V.; Hiskey, M.A.; Chavez, D.E.; Naud, D.L.; Gilardi, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12537-12543 et références citées. (d)

d'alternatives pour créer une liaison C-C à partir du noyau tétrazinique et les réactions impliquant des carbones nucléophiles se limitent à l'emploi de dérivés maloniques<sup>136</sup> ou d'ions cyanure.<sup>137</sup>

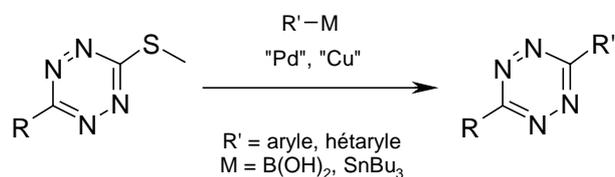
Récemment, le groupe de Kotschy a rapporté la synthèse de 1,2,4,5-tétrazines non symétriques grâce à une réaction de couplage croisé entre des 3-chloro-1,2,4,5-tétrazines 6-substituées et différents dérivés acétyléniques, avec de bons rendements (Schéma 81).<sup>138</sup> Il rapporte cependant un essai infructueux de réaction de Suzuki entre la 3-chloro-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine et un acide boronique. Cet échec serait attribué à des réactions indésirables provoquées par les conditions basiques associées au couplage de Suzuki.



Sch\u00e9ma 81

Ces informations sont d'autant plus int\u00e9ressantes que la r\u00e9action de couplage crois\u00e9 pallado-catalys\u00e9 et assist\u00e9 au cuivre(I), d\u00e9velopp\u00e9e au laboratoire pour la cr\u00e9ation de liaison C-C entre la 3-m\u00e9thylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et des d\u00e9riv\u00e9s boroniques, se d\u00e9roule en milieu neutre. D\u00e8s lors, on peut esp\u00e9rer que la m\u00e9thode soit applicable \u00e0 des 6-alkoxy-3-m\u00e9thylsulfanyl-1,2,4,5-t\u00e9trazines.

Nous avons donc concentr\u00e9 nos efforts vers le d\u00e9veloppement d'une r\u00e9action permettant la cr\u00e9ation d'une liaison C-C entre une 1,2,4,5-t\u00e9trazine thiom\u00e9thyl\u00e9e et divers d\u00e9riv\u00e9s organoboroniques et organostanniques (Sch\u00e9ma 82).



Sch\u00e9ma 82

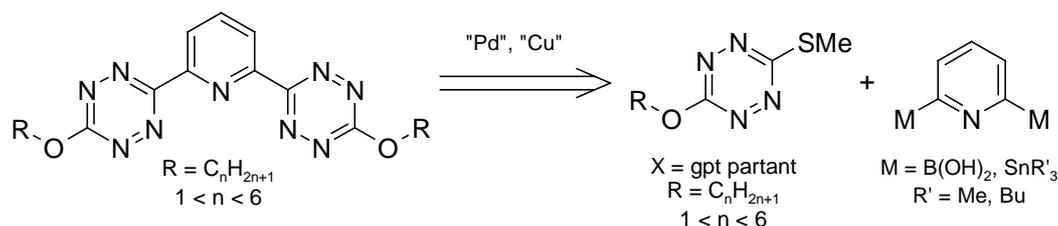
Rusinov, G.L.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I.I.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K.; Chupakhin, O.N. *Russian J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 757-765.

<sup>136</sup> (a) Mangia, A.; Bartesi, F.; Amendola, U. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 587-593. (b) Yang, X.-G.; Seitz, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 559-561.

<sup>137</sup> Benson, S.C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J.K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165-1180.

<sup>138</sup> Novak, Z.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3495-3497.

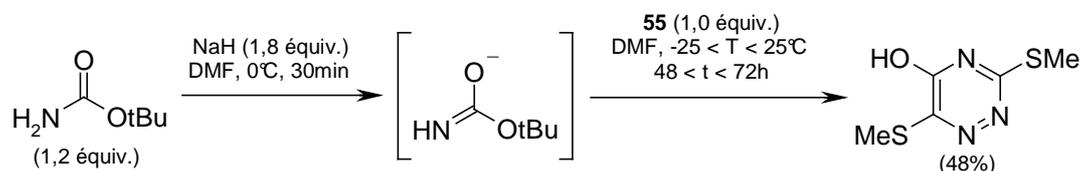
A terme, le dérivé RO-BTzP souhaité pourrait provenir d'un couplage croisé entre une 3-alkoxy-6-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine et une pyridine bis-métallée (Schéma 83).



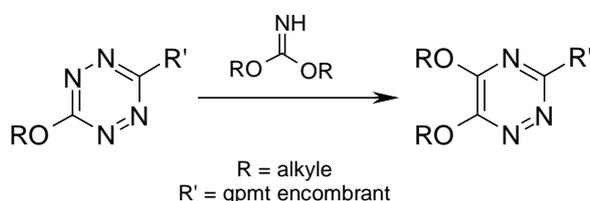
### III.2. Choix du diénophile

A notre connaissance, la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur une 1,2,4,5-tétrazine n'a jamais été appliquée à la synthèse de 5-alkoxy-1,2,4-triazines. Cependant, certains travaux ont permis d'orienter nos choix quant à la nature du diénophile à utiliser.

Ainsi, l'équipe de Boger a pu observer la formation de la 5-hydroxy-3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4-triazine grâce à une réaction indésirable sur la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55**.<sup>139</sup> En effet, la réaction du carbamate de *t*butyle, en milieu basique, sur le composé **55** conduit, dans les conditions décrites, au produit de cycloaddition correspondant (Schéma 84).



Ce résultat nous amène à penser que l'utilisation d'un imidocarbonate de dialkyle dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur une 3-alkoxy-1,2,4,5-tétrazine devrait fournir la 5,6-dialkoxy-1,2,4-triazine correspondante (Schéma 85).



Les recherches du groupe de Seitz ont également retenu notre attention. A travers une série de publications, les auteurs rapportent, entre autre, la synthèse de diverses 5-

<sup>139</sup> Boger, D.L.; Schaum, R.P.; Garbaccio, R.M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6329-6337.

dialkylamino-1,2,4-triazines.<sup>140</sup> Ces composés résultent de l'action de *N,N*-dialkylcyanamides sur des 1,2,4,5-tétrazines (Schéma 86).

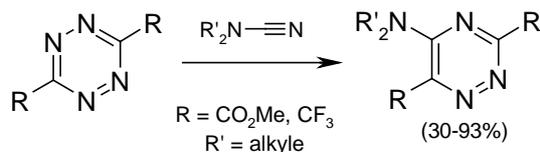


Schéma 86

En adaptant cette démarche à notre problématique, il est légitime de penser que l'emploi de cyanates d'alkyle pourrait répondre à nos attentes (Schéma 87).

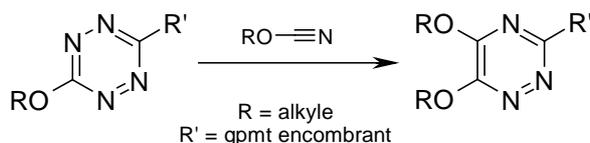


Schéma 87

Les méthodes d'obtention des deux diénophiles retenus, bien que peu nombreuses, sont étroitement liées : la réaction équimolaire d'un alcoolate sur un halogénure de cyanogène, à basse température, conduit généralement aux cyanates et l'ajout d'un deuxième équivalent d'alcoolate permet d'aboutir à un imidocarbonate (Schéma 88).<sup>141</sup>

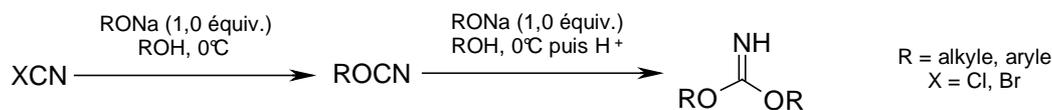


Schéma 88

Aucune mise en garde préalable n'accompagne la synthèse d'iminocarbonates. En revanche, les cyanates d'alkyle affichent une tendance à l'isomérisation, formant ainsi *in situ* des isocyanates, mais également à la trimérisation, offrant l'accès à des 2,4,6-trialkoxy-1,3,5-triazines (Schéma 89). Toutefois, l'utilisation de longues chaînes aliphatiques ou de groupements alkyles encombrés pourraient limiter ces comportements.<sup>141b,142</sup>

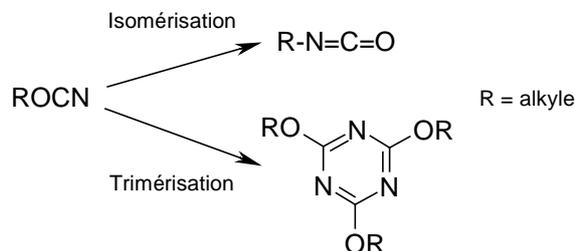


Schéma 89

<sup>140</sup> Seitz, G.; Yang, X.-G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 803-807 et références citées.

<sup>141</sup> (a) Grigat, E.; Pütter, R. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3012-3017. (b) Grigat, E.; Pütter, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, 6, 206-218. (c) Lopyrev, V.A.; Kurochkina, V.N.; Titova, I.A.; Voronkov, M.G. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1989**, 10, 2363.

<sup>142</sup> Kauer, J.C.; Henderson, W.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4732-4733.

Avant de nous lancer dans l'étude de la chimie des 1,2,4,5-tétrazines et de la réaction de Diels-Alder à demande inverse, il nous paraît nécessaire d'évaluer, par le calcul, le potentiel de cette voie de synthèse (Voie B). Ces éléments seront abordés dans le chapitre III.

## Chap. II : Réactions de couplages pallado-catalysées entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine et diverses pyridines métallées.

Dans l'idée de construire des structures variées dérivées de la BTP, France-Aimée Alphonse a tenté une réaction de couplage au palladium entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et la 2-tributylstannylypyridine **56** (Schéma 90). L'essai, dans les conditions classiques, s'est avéré infructueux puisque la formation de la 2-triazin-3-yl-pyridine **57** n'a pas été observée. Seules des traces de 2,2'-bipyridyl **58** ont été isolées.

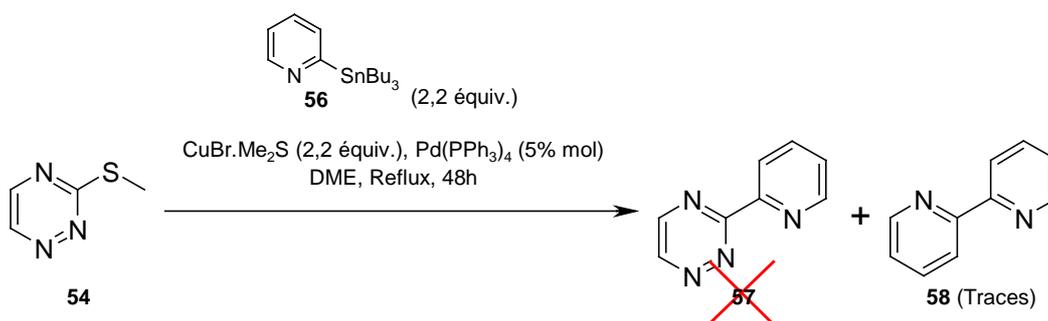


Schéma 90

La présence du dérivé **58** serait la conséquence d'une réaction d'homocouplage du dérivé organocuvreux obtenu par transmétallation Sn/Cu (Schéma 91).<sup>39d,143</sup>

Malgré l'étude de l'influence de différents facteurs de la réaction (source de palladium, nature du ligand, présence ou non d'additifs...),<sup>39d</sup> le composé **57** issu du couplage croisé n'a jamais pu être isolé. Au laboratoire, l'idée a alors été avancée que cette absence de réaction serait associée à l'étape de transmétallation Cu/Pd : une stabilisation de l'organocuvreux formé intermédiairement bloquerait cette étape (Schéma 91).

<sup>143</sup> (a) Knochel, P.; Betzemeier, B. "Transmetalation Reactions Producing Organocopper Reagents" in *Modern Organocopper Chemistry* (Ed. : Krause, N.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2002**, 45-78. (b) Piers, E.; Yee, J.G.K.; Gladstone, P.L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 481-484 et références citées.

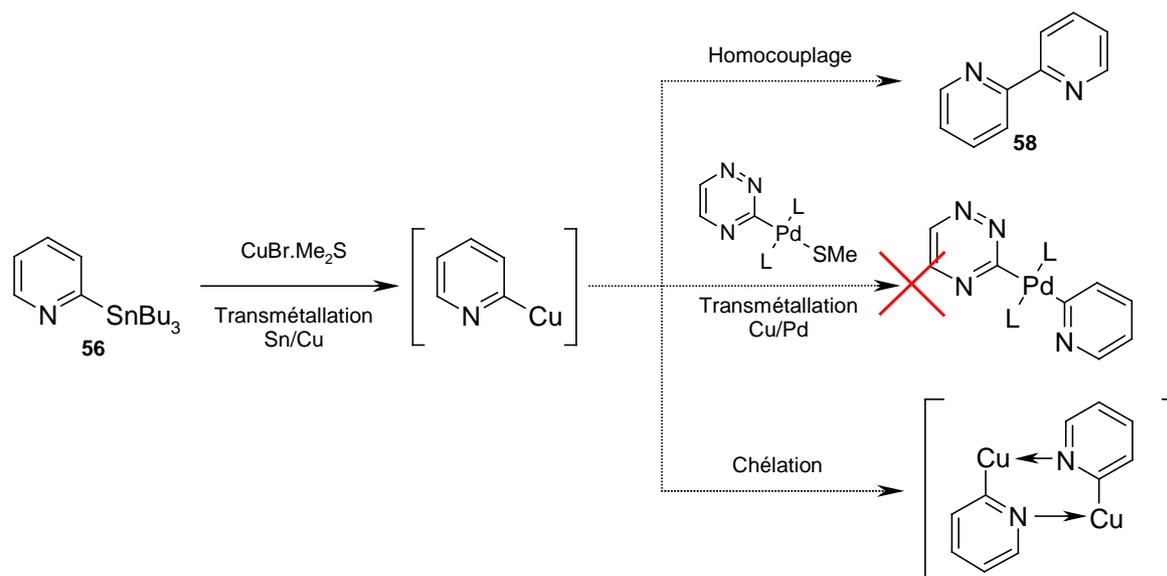


Schéma 91

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons, par la suite, cherché à déterminer l'influence de différents facteurs :

- nature du métal en position 2 de la pyridine,
- présence de substituants sur les autres positions de ce même cycle,
- certains paramètres réactionnels détaillés ultérieurement.

## I. INFLUENCE DE LA NATURE DU METALOÏDE

### I.1. Dérivés boroniques

Les recherches du Dr. France-Aimée Alphonse ont montré que la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** pouvait être couplée avec des dérivés d'acides boroniques.<sup>128</sup> Par conséquent, nous avons étudié la réaction de couplage avec des dérivés 2-pyridylboroniques.

#### I.1.1. Trifluoro-organoborates de potassium

Des acides et esters pyridin-2-ylboroniques, diversement substitués ou non sur le reste du noyau, sont rapportés dans la littérature.<sup>144</sup> Néanmoins, le manque de stabilité des espèces formées expliquerait des difficultés à reproduire les expériences.

Pour palier à ce problème, une solution est proposée dans les années 60 avec l'utilisation de trifluoroorganoborates de potassium,<sup>145</sup> dérivés du bore tétravalent. Depuis, ces

<sup>144</sup> A titre d'exemples, consulter : (a) Deshayes, K.; Broene, T.D.; Chao, I.; Knobler, C.B.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6787-6795. (b) Fuller, A.A.; Hester, H.R.; Salo, E.V.; Stevens, E.P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2935-2938. (c) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Sopkova de Oliveira Santos, J.; Collot, V.; Bovy, P.R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10043-10049. (d) Mertins, K.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *207*, 21-25.

<sup>145</sup> (a) Vedejs, E.; Chapman, R.W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

composés ont prouvé leur efficacité dans des réactions de couplage pallado-catalysé (parfois supérieure aux acides boroniques). En outre, la plupart sont stables à l'air et à l'humidité à température ambiante.

Afin de nous familiariser avec ce type de composés, nous avons d'abord étudié la réactivité du 3-pyridyltrifluoroborate de potassium **59**. Selon la procédure de Molander,<sup>146</sup> celui-ci est obtenu à partir de la 3-bromopyridine commerciale. Une réaction d'échange halogène-métal avec le butyllithium et en présence d'un léger excès de triisopropylborate permet de former *in situ* l'ester boronique correspondant. Puis, une hydrolyse avec une solution aqueuse de difluorure de potassium hydrogène fournit le dérivé **59** avec un rendement de 79% (Schéma 93).

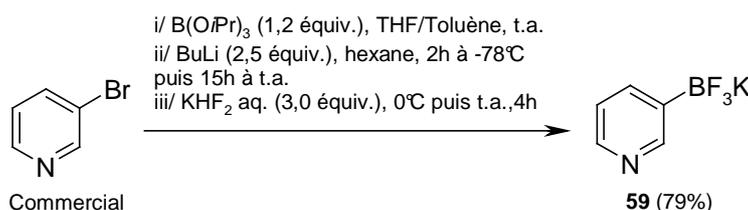
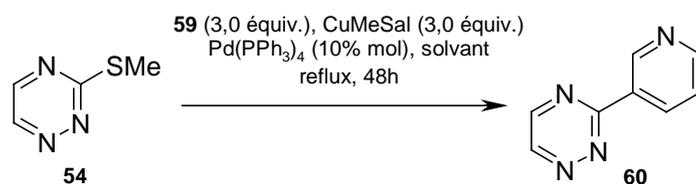


Schéma 92

Une tentative de couplage croisé pallado-catalysé et assisté au cuivre(I) entre la triazine **54** et le trifluoroborate **59** a été réalisée dans les conditions optimisées par F.A. Alphonse.<sup>39d,128</sup> Ainsi, après 48 heures au reflux du THF, la 3-(3-pyridyl)-1,2,4-triazine **60** est isolée avec un rendement de 5% (Tableau 10, essai 1).

Estimant que ce mauvais résultat est dû à une température réactionnelle trop faible, la réaction a été réalisée dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME). Après 48 heures de reflux, le composé **60** est obtenu avec un meilleur rendement de 62% (Tableau 10, essai 2).



Essai	Solvant	<b>60</b>	<b>61</b> restant
1	THF	5%	30%
2	DME	62%	Traces

Tableau 10 : Réactions de couplage entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et le 3-pyridyltrifluoroborate de potassium **59**.

Etant donné l'effet positif du DME sur le rendement de la réaction, nous conserverons ce solvant pour la réaction de couplage entre la triazine **54** et le 2-pyridyltrifluoroborate de potassium **61**.

Par analogie avec le dérivé **59**, le dérivé boronique **61** est synthétisé à partir de la 2-bromopyridine commerciale.<sup>146</sup> L'échange halogène-métal suivi d'une transmétallation avec le

<sup>146</sup> Molander, G.A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302-4314.

triméthylborate puis l'étape d'hydrolyse au  $\text{KHF}_2$  aqueux offrent le produit **61** avec un rendement de 41% (Schéma 93). Ce dérivé étant réputé pour être très instable, une attention particulière a été portée quant à sa conservation, i.e. au congélateur, à l'abri de l'humidité et sous atmosphère inerte.

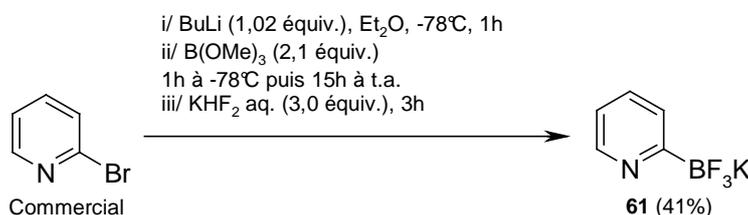


Schéma 93

Le couplage au palladium et au cuivre(I) entre la triazine **54** et l'organo-boré **61** (6 équivalents), pendant 48 heures au reflux du DME, a permis d'isoler la 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine **57** avec un faible rendement de 10%. Une seconde tentative dans l'éther diéthylique, dont le point d'ébullition est plus faible, a donné le même résultat (Schéma 94).

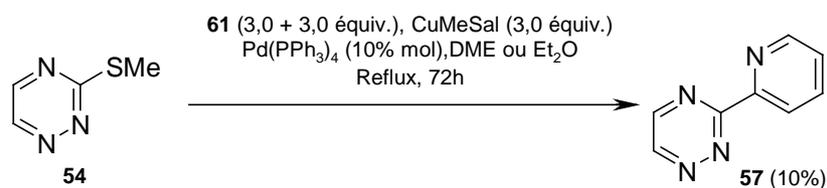


Schéma 94

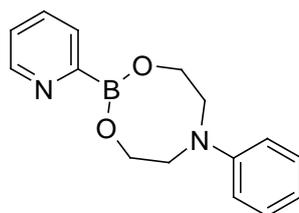
Si l'on se fie aux observations de l'équipe de Molander, ce résultat s'expliquerait par la sensibilité accrue du trifluoroborate **61** vis-à-vis de la protodéboronation.<sup>146</sup> De plus, les auteurs soulignent que, malgré les nombreuses conditions étudiées, tous leurs essais de couplage de Suzuki avec ce composé ont échoué.

En comparaison avec les travaux précédemment réalisés au laboratoire, l'utilisation du 2-pyridyl-trifluoroborate de potassium **61** apporte un résultat encourageant. Cependant, le produit est instable et cela nous dissuade de poursuivre.

### 1.1.2. Ester N-phényl-diéthanamine-2-pyridylboronique

Récemment, l'équipe de Hodgson a rapporté la synthèse du 2-pyridylboronate de N-phényl-diéthanamine (Figure 35).<sup>147</sup> Il semblerait que ce composé affiche une stabilité accrue par rapport à ses analogues boroniques et, désormais, il est commercial.

<sup>147</sup> Hodgson, P.B.; Salingue, F.H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685-687.



Ester *N*-phényl-diéthanolamine-2-pyridylboronique

Figure 35

La réaction de couplage de cet ester boronique avec la triazine **54**, selon le protocole classique dans le DME, a contribué à former le produit de couplage **57** avec un rendement de 13% (Schéma 95).

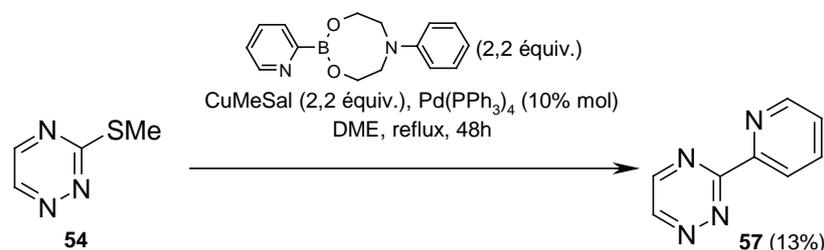


Schéma 95

On obtient donc un résultat identique au précédent mais avec des difficultés de purification supplémentaires.

A ce jour, aucun travail supplémentaire n'a été réalisé avec les dérivés boroniques, leur modeste stabilité n'étant pas propice à une étude de réactivité.

## I.2. Dérivés organo-stanniques

Au cours de la thèse de F.A. Alphonse, la réaction de couplage entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et la 2-tributylstannylpyridine **56** n'a jamais abouti à la formation du produit de couplage **57**. Or, de nouvelles considérations apportées par la littérature nous ont incité à revoir cette réaction.

F.A. Alphonse a démontré que la 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine **57** se complexe au cuivre(I) dans les conditions de couplage. Toutefois, le cation peut être décomplexé en présence d'ions cyanures.<sup>148</sup> C'est pourquoi chaque réaction était suivie d'un lavage au cyanure de potassium dans l'ammoniaque concentré (Schéma 96).

<sup>148</sup> (a) Xu, Z.; Thompson, L.K.; Matthews, C.J.; Miller, D.O.; Goeta, A.E.; Wilson, C.; Howard, J.A.K.; Ohba, M.; Okawa, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 69-77. (b) Vlad, G.; Horvath, I.T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6550-6552.

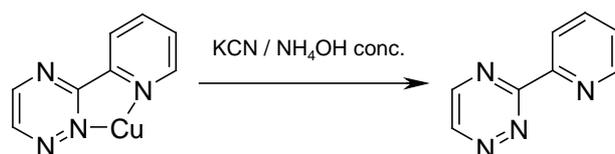


Schéma 96

Cependant, ce lavage pouvait générer des problèmes supplémentaires en raison de la réactivité de la triazine, en particulier de la position 5, vis-à-vis des ions cyanures. En effet, en présence d'ion cyanures, la position 5 non substituée d'une 1,2,4-triazine fait l'objet d'une attaque nucléophile conduisant, après hydratation ou réarrangement, à des dérivés du type 5-carboxamido-1,2,4-triazine ou des dimères du type 5,5'-bis-triazine (Schéma 97).<sup>55</sup>

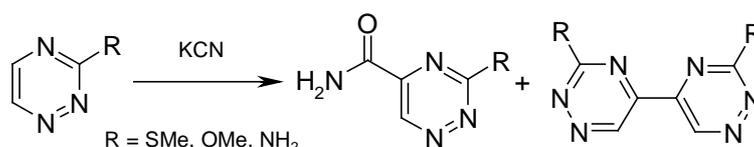


Schéma 97

En 2005, l'équipe de Rewcastle décrit l'utilisation d'une solution aqueuse d'éthylènediaminetétraacétate de sodium ( $\text{Na}_4\text{EDTA}$ ) et de chlorure de lithium pour décomplexer le cuivre des produits de couplage.<sup>149</sup> Cette méthode a donc été testée sur nos propres dérivés.

### 1.2.1. Réaction de la 2-tributylstannylpyridine **56**

En s'inspirant des procédures décrites dans la littérature,<sup>150</sup> la 2-tributylstannylpyridine **56** a été synthétisée avec un rendement de 73% à partir de la 2-bromopyridine commerciale, par échange halogène-métal en utilisant le *n*-butyllithium dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ , suivi d'un piégeage au chlorure de tributylétain (Schéma 98).

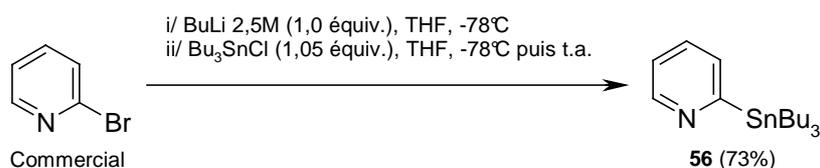


Schéma 98

Le dérivé stannique **56** est ensuite engagé dans une réaction de couplage au palladium avec la triazine **54** dans les conditions mises au point par France-Aimée Alphonse.<sup>129</sup> Après 48 heures au reflux de la DME et un traitement spécifique au  $\text{Na}_4\text{EDTA}/\text{LiCl}$ , le produit de couplage **57** est isolé avec un rendement de 8% (Schéma 99).

<sup>149</sup> Richardson, C.; Rewcastle, G.W.; Hoyer, D.; Denny, W.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7436-7438.

<sup>150</sup> (a) McWhinnie, W.R.; Poller, R.C.; Thevaraser, M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 499. (b) Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173. (c) Bolm, C.; Ewald, W.; Felder, M.; Schingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169-1190. (d) Zhang, H.; Tse, M.K.; Chan, K.S. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1129-1139.

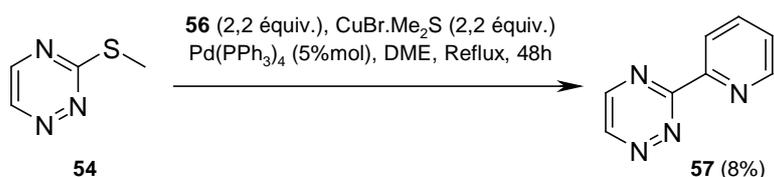


Schéma 99

Bien que le rendement soit très faible, ce résultat confirme l'efficacité et la douceur de la méthode de décomplexation puisque, jusqu'à maintenant, la formation de la 2-triazin-3-ylpyridine **57** n'a jamais été observée selon cette méthode. Le traitement post-réactionnel avec  $\text{Na}_4\text{EDTA/LiCl}$  a été validé et sera désormais utilisé systématiquement après chaque couplage entre la triazine **54** et une pyridine métallée en position 2.

Afin de vérifier qu'il n'y a pas de différence de réactivité entre un dérivé de tributylétain et un dérivé de triméthylétain, l'analogue triméthylé du composé **56** a été étudié.

*Note : la méthode de traitement au  $\text{Na}_4\text{EDTA/LiCl}$  n'a pas apporté d'amélioration dans la réaction entre la triazine **54** et l'ester N-phényldiéthanolamine-2-pyridylboronique.*

### 1.2.2. Réaction de la 2-triméthylstannylpyridine **62**

En adaptant la méthode de Yamamoto,<sup>151</sup> la triméthylstannylpyridine **62** est obtenue avec un rendement de 90% à partir de la 2-chloropyridine commerciale selon une réaction de substitution nucléophile aromatique impliquant le triméthylstannate de sodium, généré *in situ* par action du sodium sur le chlorure de triméthylétain (Schéma 100).

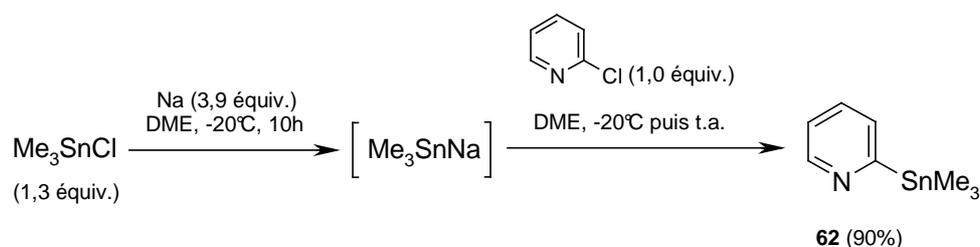
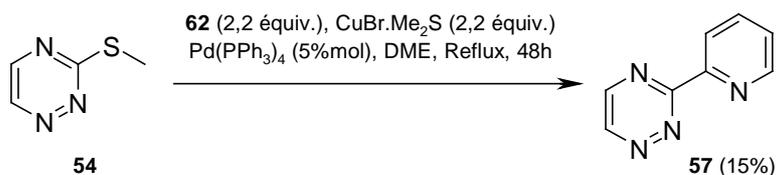


Schéma 100

Comme précédemment, la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** est mise en réaction avec le dérivé stannique **62**. Cet essai a permis d'isoler le produit de couplage **57** avec un rendement inattendu de 15% (Schéma 101).



<sup>151</sup> Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1161-1164.

### Schéma 101

L'amélioration apportée par l'utilisation de la pyridine **62** pourrait simplement s'expliquer par un facteur stérique. Au vu de ces résultats, les prochains travaux concernant le couplage de la triazine **54** se feront essentiellement avec des analogues triméthylstannylés, malgré, et ce en toute conscience, leur caractère plus nocif.

## II. REACTIONS DE COUPLAGE DE PYRIDINES 2-STANNYLEES DIVERSEMENT SUBSTITUEES

Récemment, l'équipe de Rewcastle a rapporté la synthèse d'analogues pyridiniques de la Boxazomycine C par réaction de couplage pallado-catalysé entre un benzoxazole 2-thiométhylé et la 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine, avec un bon rendement (Schéma 102).<sup>149</sup>

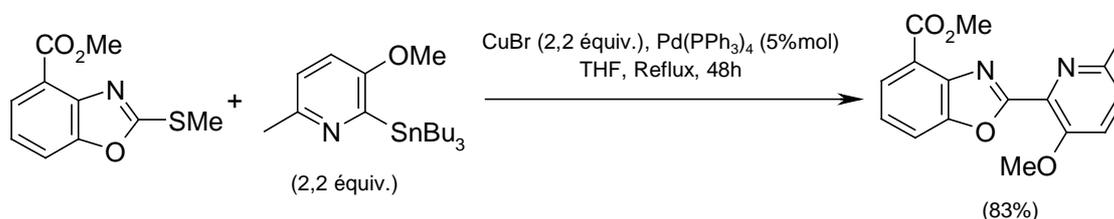


Schéma 102

Etant donné les difficultés rencontrées précédemment au cours des couplages entre la triazine thiométhylée **54** et des 2-stannylpyridines, nous nous sommes intéressés à ce dérivé organo-stannique. En effet, la présence de substituants sur la pyridine serait-elle à l'origine d'une telle réactivité ?

### II.1. Synthèse et réactivité de la 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine

La 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine est synthétisée à partir de la 2-bromo-3-méthoxy-6-méthylpyridine **63**.<sup>149</sup>

Le précurseur bromé **63** est accessible en deux étapes à partir de la 3-méthoxy-6-méthylpyridine commerciale. Dans un premier temps, une réaction de bromation, en utilisant une solution de dibrome dans la pyridine,<sup>152</sup> fournit la 2-bromo-3-hydroxy-6-méthylpyridine **64** (Schéma 103). Le produit brut est ensuite *O*-méthylé par action du iodométhane avec un excès de carbonate de potassium.<sup>153</sup> Après 12 heures au reflux de l'acétone, la pyridine bromée **63** est isolée avec un rendement de 85% sur deux étapes (Schéma 103).

<sup>152</sup> Undheim, K.; Nordal, V.; Tjonneland, K. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 1704-1714.

<sup>153</sup> Kelly, T.R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4623-4633.

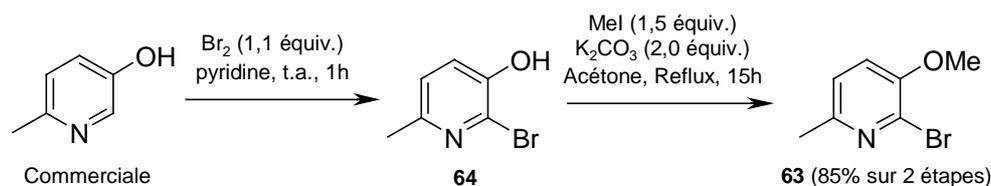


Schéma 103

En se référant aux indications de Rewcastle,<sup>149</sup> la 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine n'est pas isolée mais formée préalablement *in situ* pour la réaction de couplage avec la triazine 54. Ainsi, le dérivé bromé 63 est soumis à un échange halogène-métal à basse température, suivi d'un piégeage au chlorure de triméthylétain (Schéma 104). Dans nos conditions, le couplage au palladium avec la triazine 54 et l'intermédiaire stannylé permet, après 48 heures au reflux du THF, d'isoler la 3-(3-méthoxy-6-méthylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazine 65 avec un rendement de 43% (Schéma 104).

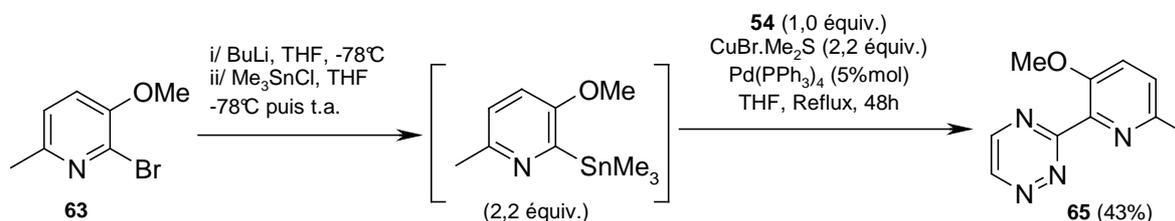


Schéma 104

Ce résultat intéressant démontre que les groupements présents sur la 3-méthoxy-6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine influent de façon positive sur l'issue de la réaction de couplage. Il convient désormais de se concentrer sur la nature de ces effets. Sont-ils d'origine électronique, stérique ou les deux à la fois ? Pour y répondre, plusieurs pyridines 2-stannylées diversement substituées ont été étudiées dans la réaction de couplage avec la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine 54.

## II.2. Synthèse et réactivité des pyridines 2-stannylées 66 et 67

Dans un premier temps, il faut évaluer l'implication des groupements méthyle et méthoxyle, respectivement en position 6 et 3.

La préparation de la 6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine 66 à partir d'un précurseur bromé est décrite dans plusieurs publications par échange halogène-métal suivi d'un piégeage au chlorure de triméthylétain.<sup>154</sup>

Pour notre part, les meilleurs résultats ont été obtenus par substitution nucléophile aromatique ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ). Ainsi, la réaction du triméthylstannate de sodium sur la 2-bromo-6-méthylpyridine commerciale conduit à la pyridine 66 avec un rendement de 92% (Schéma 105).

<sup>154</sup> (a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1552-1558. (b) Bianchini, C.; Gatteschi, D.; Giambastiani, G.; Guerrero Rios, I.; Ienco, A.; Laschi, F.; Mealli, C.; Meli, A.; Sorace, L.; Toti, A.; Vizza, F. *Organometallics* **2007**, 26, 726-739.

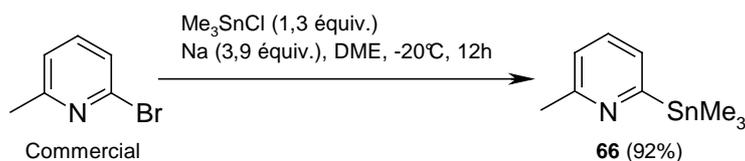


Schéma 105

Pour la synthèse de la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **67**, l'utilisation de la 2-bromo-3-méthoxypyridine **68** est envisagée. Celle-ci est préparée sans difficulté avec un rendement de 85%, par réaction du iodométhane sur la 2-bromo-3-hydroxypyridine commerciale, en présence d'un excès de carbonate de potassium et au reflux de l'acétone (Schéma 106).

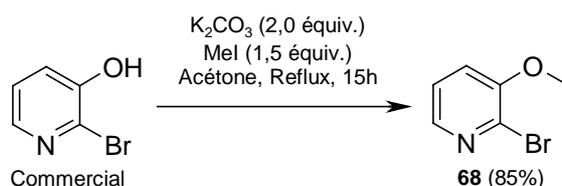
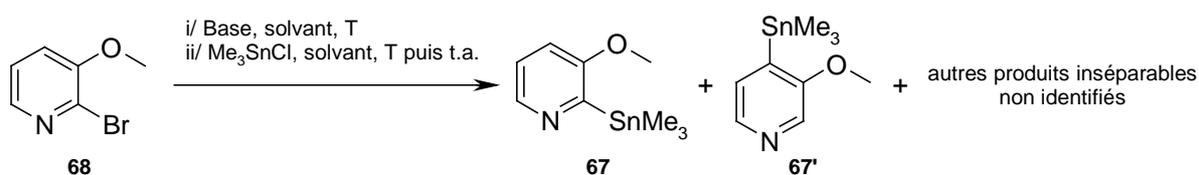


Schéma 106

Les différentes conditions de réaction d'échange halogène-métal puis le piégeage au chlorure de triméthylétain mis en œuvre sur la pyridine **68** n'ont jamais contribué à isoler la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **67** pure et avec de bons rendements. L'influence de la nature de la base lithiée (*n*-butyllithium ou *t*-butyllithium), du solvant (THF ou éther diéthylique) et de la température (-78°C ou -85°C) sur l'obtention du dérivé **67** a été examinée sans succès : des mélanges inséparables de plusieurs produits dont la 3-méthoxy-4-triméthylstannylpyridine **67'** et le produit désiré **67** ont été retrouvés dans des proportions différentes (Tableau 11). Ces résultats s'expliqueraient par les propriétés du méthoxy, groupement *ortho*-directeur de la métallation.<sup>155</sup>



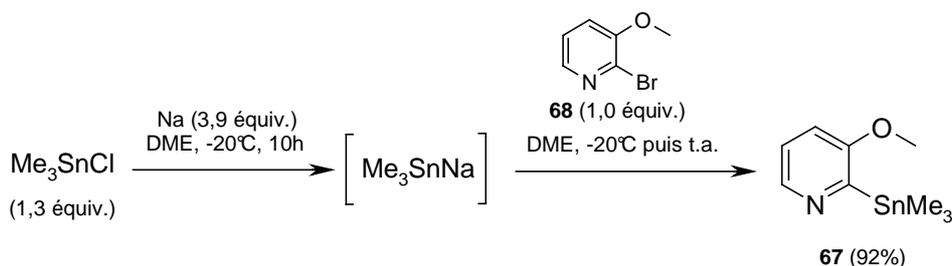
Essai	Base	Solvant	Température	Rapport 67/67'
1	BuLi (1,1 équiv.)	THF	-78°C	63/37 <sup>a</sup>
2	<i>t</i> BuLi (2,2 équiv.)	THF	-78°C	67/33 <sup>a</sup>
3	<i>t</i> BuLi (1,8 équiv.)	THF	-78°C	73/27 <sup>a</sup>
4	<i>t</i> BuLi (2,0 équiv.)	Et <sub>2</sub> O	-78°C	91/9 <sup>a</sup>
5	<i>t</i> BuLi (2,0 équiv.)	Et <sub>2</sub> O	-85°C	84/16 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rapport molaire déterminé d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 11

<sup>155</sup> Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4059-4090 et références citées.

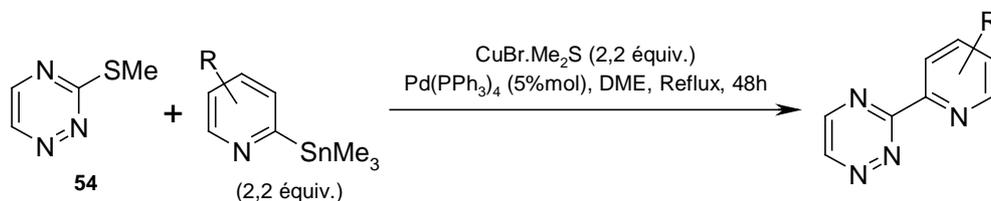
Finalement, la méthode de  $S_NAr$  s'est révélée très efficace une nouvelle fois. Ainsi, l'attaque de la pyridine bromée **68** par le triméthylstannate de sodium à  $-20^\circ\text{C}$  dans le DME conduit, après purification, à la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **67** avec un rendement de 92% (Schéma 107).



Les deux dérivés organo-stanniques **66** et **67** sont engagés dans la réaction de couplage avec la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54**, dans les conditions optimales (Tableau 12).

Après 48 heures au reflux du DME, dans le cas de la 6-méthyl-2-triméthylstannylpyridine **66**, seules des traces de produit de couplage sont observées par RMN  $^1\text{H}$  (Essai 1). Aucun élément n'indique la présence de 6,6'-diméthyl-2,2'-bipyridine, produit d'homocouplage du dérivé **66**.

En revanche, l'essai réalisé avec la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **67** a conduit à la formation de la 3-(3-méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **69** avec un bon rendement de 55% (Essai 2). La 3,3'-diméthoxy-2,2'-bipyridine **70** a également été isolée à hauteur de 27%.



Essai	Pyridine stannylée	Produit	Rendement	Observations
1	<b>66</b> (R = 6-Me)		0%	- Traces du produit observées. <sup>a</sup> - Pas de traces de produit secondaire de type bipyridine. <sup>a</sup>
2	<b>67</b> (R = 3-MeO)		55%	<b>70</b> (27%)

<sup>a</sup> D'après le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

**Tableau 12**

Il semblerait donc que la présence d'un groupement méthyle en position 6 d'une pyridine stannylée ne soit pas favorable voire défavorable à la réaction de couplage avec la triazine **54**.

Par contre, en position 3, un substituant de type méthoxy aide considérablement à la bonne marche de la réaction. En effet, la formation du produit de couplage **69** et de la bipyridine **70** soulignent le regain de réactivité du dérivé stannylé **67**.

Les effets apportés par un groupement de ce type, en position *ortho* par rapport à l'atome d'étain, pourraient aussi bien être d'origine électronique (bénéfice de l'effet mésomère +M) que stérique. Pour définitivement se prononcer sur le bénéfice des effets stérique ou électronique, trois nouvelles réactions impliquant la 3-méthyl-2-triméthylstannylpyridine (effet stérique) et les 4- et 5-méthoxy-2-triméthylstannylpyridines (effet électronique) ont été envisagées.

### II.3. Synthèse et réactivité des pyridines 2-stannylées **71**, **72** et **73**

La 3-méthyl-2-triméthylstannylpyridine **71** et la 4-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **72** ont été préparées à partir de leurs analogues bromé ou chloré commerciaux.

Pour la 5-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **73**, la 2-bromo-5-méthoxypyridine **74** a été synthétisée en deux étapes à partir de la 2,5-dibromopyridine commerciale.<sup>156</sup> Dans un premier temps, un échange brome-lithium sélectif en position 5 de la 2,5-dibromopyridine est suivi d'un piégeage au borate de triisopropyle.<sup>157</sup> L'ester boronique formé subit une réaction d'oxydation sous l'action du peroxyde d'hydrogène<sup>158</sup> pour donner la 2-bromo-5-hydroxypyridine **75** avec un rendement de 59% (Schéma 108).

Ensuite, la fonction alcool du dérivé **75** est méthylée par réaction avec de l'hydrure de sodium et du iodométhane dans le DMF, ce qui permet d'isoler le composé bromé **74** désiré avec un rendement de 94% (Schéma 108).

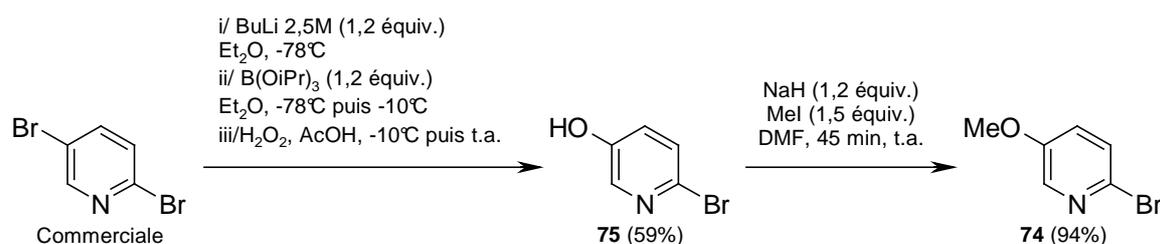


Schéma 108

Les dérivés organo-stanniques sont alors synthétisés selon une des deux méthodes classiquement utilisées au laboratoire (Tableau 13). Conformément à la littérature,<sup>159</sup> la 3-méthyl-2-triméthylstannylpyridine **71** est obtenue par échange halogène-métal, à basse

<sup>156</sup> De Angelis, M.; Katzenellenbogen, J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5835-5839.

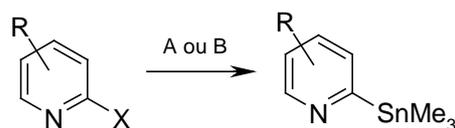
<sup>157</sup> Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P.R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2885-2890.

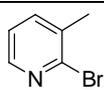
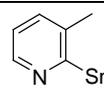
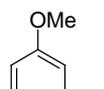
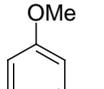
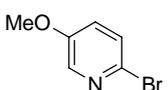
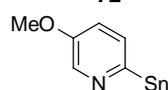
<sup>158</sup> Krow, G.R.; Xiao, Y.; Cannon, K.; Swan, S.A.; Nickel, A. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 4093-4096.

<sup>159</sup> Fan, Y.-H.; Haseltine, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 869-872.

température, avec du *n*-butyllithium sur la 2-bromo-3-méthylpyridine commerciale, avec un rendement de 73% (Essai 1).

La 4-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **72** et la 5-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **73** sont préparées par  $S_NAr$ , par réaction du triméthylstannate de sodium sur la 2-chloro-4-méthoxypyridine commerciale et sur le dérivé bromé **74** (Essais 2 et 3). Après distillation à pression réduite, **72** et **73** sont isolées avec un rendement de 32 et 79%, respectivement.



Essai	Dérivé halogéné	Méthode	Produit	Rendement
1	 Commerciale	A	 <b>71</b>	73%
2	 Commerciale	B	 <b>72</b>	32%
3	 <b>74</b>	B	 <b>73</b>	79%

- Méthode A : i / BuLi 2,5M (1,0 équiv.), THF, -78°C. ii/ Me<sub>3</sub>SnCl (1,05 équiv.), THF, -78°C puis t.a.  
- Méthode B : Me<sub>3</sub>SnCl (1,3 équiv.), Na (3,9 équiv.), DME, -20°C puis t.a.

Tableau 13

Comme prévu, la réactivité de dérivés organo-stanniques **71**, **72** et **73** est alors étudiée dans la réaction de couplage avec la triazine **54** (Schéma 109 et Tableau 14). Les produits de couplage correspondants, à savoir la 3-(3-méthylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **76**, la 3-(4-méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **77** et la 3-(5-méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **78**, sont isolés avec des rendements de 33, 8 et 16%, respectivement.

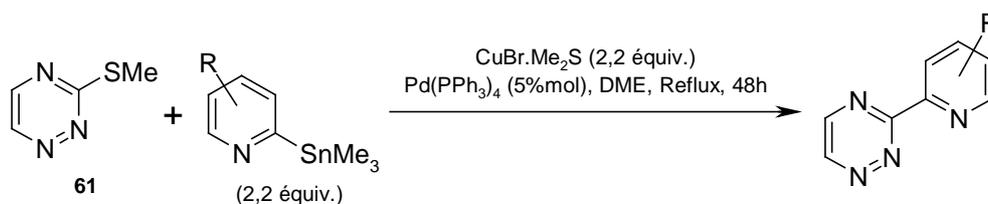


Schéma 109

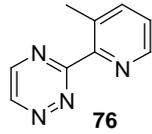
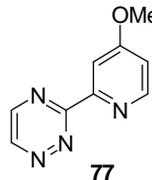
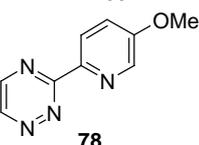
Essai	Pyridine stannylée	Produit	Rendement
1	71 (R = 3-Me)	 76	33%
2	72 (R = 4-MeO)	 77	8%
3	73 (R = 5-MeO)	 78	16%

Tableau 14

Ces trois résultats sont riches d'informations. Tout d'abord, on remarque que le rendement avec lequel a été isolé le produit de couplage **77** est comparable à celui de la synthèse de la 3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **57** utilisant la 2-triméthylstannylpyridine **62** (15%). Il faut donc comprendre ici que la simple présence d'un groupement donneur par effet mésomère sur le noyau pyridinique 2-stannylé ne suffit pas à améliorer sa réactivité dans une réaction de couplage avec la triazine thiométhylée **54**.

Remarquons ici que le méthoxy en position 4 de la pyridine n'apporte rien, voire au contraire, à la réaction.

La réaction avec le dérivé organo-stannique 3-méthylé **71** a contribué à la formation de la 3-(3-méthylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **76** avec un rendement de 33%. Ce résultat souligne l'importance de l'effet stérique dans le déroulement de la réaction. Le couplage entre le composé **54** et la 3-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **67** qui a permis d'obtenir la 3-(3-méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **69** avec un rendement de 55% (§ II.2.), met donc en valeur l'influence positive de l'effet stérique sur la réactivité du dérivé pyridinique. Si ces facteurs sont d'une telle importance, il convient d'étudier l'effet que pourraient apporter l'utilisation de ligands du palladium encombrants.

### III. ETUDE DE DIFFERENTS PARAMETRES REACTIONNELS

D'après les travaux réalisés par France-Aimée Alphonse concernant le cycle catalytique du palladium dans la réaction de couplage entre la triazine **54** et un dérivé organostannique, il semblerait que le cuivre ne soit pas essentiel à l'étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-soufre (Schéma 110, état **(I)**). Cependant, il contribuerait d'une part à l'activation de la liaison palladium-soufre (Schéma 110, état **(II)**) pour faciliter l'étape ultérieure de transmétallation dans le cycle catalytique du palladium et d'autre part à la transmétallation de l'étain (Schéma 110, état **(III)**).

Les résultats obtenus jusqu'à présent avec la réaction de couplage entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et les 2-tributyl- et 2-triméthylstannylypyridine **56** et **62** mettent en cause la transmétallation cuivre-palladium (Schéma 110, **IV**). Cette étape est souvent considérée comme limitante dans une réaction de couplage et l'utilisation de ligands du palladium au pouvoir nucléofuge et dissociant plus important, ou bien plus encombrants et plus riches en électrons, a déjà apporté des améliorations.<sup>116a,160,161</sup> Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation de ligands de différentes natures.

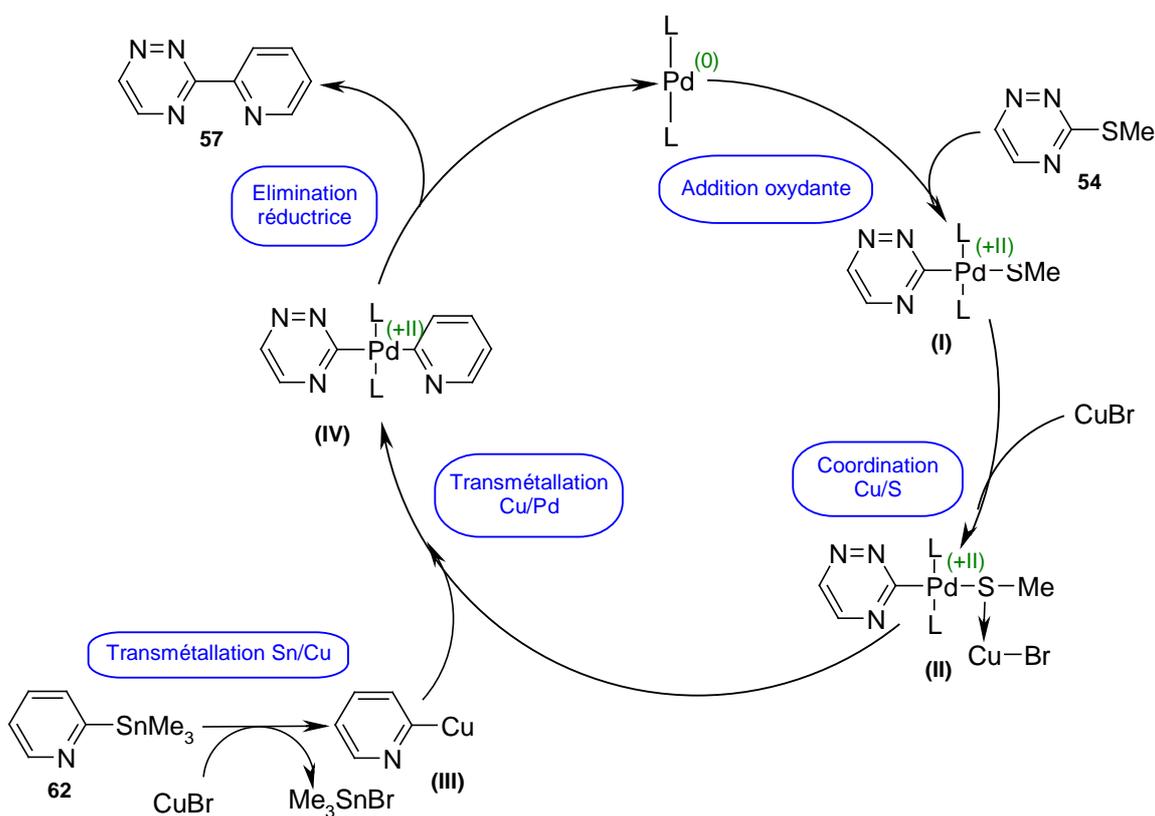


Schéma 110

<sup>160</sup> Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique – Initiation et guide pratique*, CNRS, Paris, **2001**, 127-155.

<sup>161</sup> Pour une vue d'ensemble, consulter : (a) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 515-523. (b) Mauger, C.C.; Mignani, G.A. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39(1)*, 17-24. (c) Kantchev, E.A.B.; O'Brien, C.J.; Organ, M.G. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39(4)*, 97-111. (d) Billingsley, K.L. Barern T.E.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1-6.

### III.1. Influence du couple palladium-ligand

Dans la réaction de couplage pallado-catalysé entre les composés **54** et **62**, deux sources de palladium ont été retenues : le diacétate de palladium(II) [Pd(OAc)<sub>2</sub>] et le tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium(0) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>). Des ligands plus encombrants et plus riches en électrons, dont le Xantphos, le XPhos et le JohnPhos (Figure 36), ont été testés.

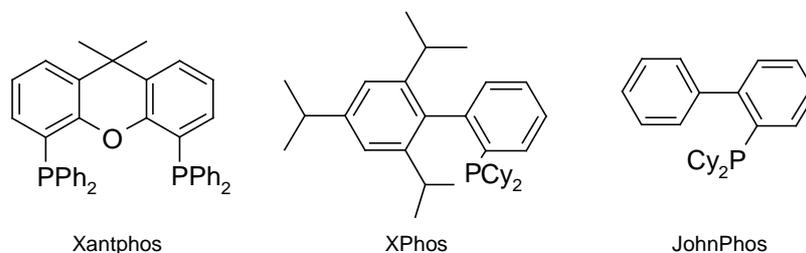


Figure 36

Quelque soit le type de palladium(II) utilisé, les résultats sont, dans l'ensemble, assez similaires (Tableau 15, essais 2 à 12). L'utilisation du ligand Xantphos (Essais 3 et 10) apporte des résultats comparables à la réaction de référence faisant intervenir le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (Essai 1). En revanche, ni les trialkylphosphines (tBu<sub>3</sub>P et Cy<sub>3</sub>P, essais 4, 5, 8 et 9), ni les biarylphosphines (Xphos et JohnPhos, essais 6, 7, 11 et 12) n'ont eu un impact positif sur la réaction.

La triphénylarsine et la tri-(2-furyl)-phosphine (TFP), dont l'utilité a été démontrée par le passé,<sup>162,163</sup> n'ont pas apporté d'amélioration (Essais 13 et 14). Le triéthylphosphite qui s'est récemment révélé très efficace dans certains exemples de la littérature,<sup>164</sup> n'a eu aucun effet positif (Essai 15).

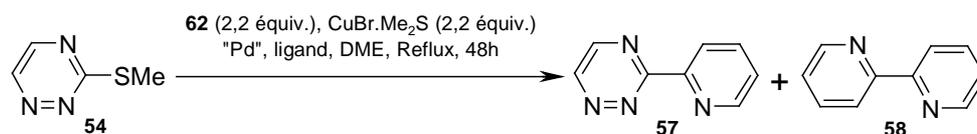
Intéressons-nous désormais à la quantité de bipyridine **58** formée (Tableau 15). Elle semble évoluer de la même façon que celle du produit de couplage **57** sauf lors de l'utilisation du ligand Xantphos (Essais 3 et 10). Cette variation, observée en fonction de la nature de l'espèce catalytique, est assez surprenante.

Cette étude du système catalytique n'a pas suffi à améliorer la réaction de couplage entre la triazine **54** et le dérivé organo-stannique **62**. Les informations recueillies ne permettent pas non plus de tirer des conclusions quant au mécanisme de la réaction car d'autres facteurs tels que la nature des sels de cuivre(I) ou du solvant sont à considérer.

<sup>162</sup> (a) Farina, V.; Baker, S.R.; Benigni, D.A.; Hauck, S.I.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5833-5847. (b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911. (c) Casado, A.L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.

<sup>163</sup> Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033-3035.

<sup>164</sup> (a) Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132-1140. (b) Yang, H.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2993-2995.



Essai	"Pd"	Ligand	Produit de couplage 57	Bipyridine 58
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	/	15% <sup>a</sup>	10% <sup>a</sup>
2		P(o-tol) <sub>3</sub> (10mol%)	5% <sup>a</sup>	5% <sup>a</sup>
3		Xantphos (10%mol)	14% <sup>a</sup>	Traces
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5mol%)	Cy <sub>3</sub> P (10%mol)	<5% <sup>b</sup>	0%
5		tBu <sub>3</sub> P(10%mol)	Traces	0%
6		XPhos (10%mol)	Traces	0%
7		JohnPhos (10%mol)	<5% <sup>b</sup>	0%
8		Cy <sub>3</sub> P (10%mol)	<5% <sup>b</sup>	0%
9		tBu <sub>3</sub> P(10%mol)	Traces	0%
10		Xantphos (5%mol)	10% <sup>a</sup>	Traces
11	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (2,5mol%)	XPhos (10%mol)	Traces	0%
12		JohnPhos (10%mol)	Traces	Traces
13		AsPh <sub>3</sub> (10%mol)	Traces	Traces
14		TFP (10%mol)	<5% <sup>b</sup>	Traces
15		P(OEt) <sub>3</sub> (10%mol)	Traces	Traces

<sup>a</sup> Produit isolé. <sup>b</sup> Estimation d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>c</sup> TFP : tri-(2-furyl)-phosphine.

Tableau 15

### III.2. Influence du co-facteur au cuivre(I)

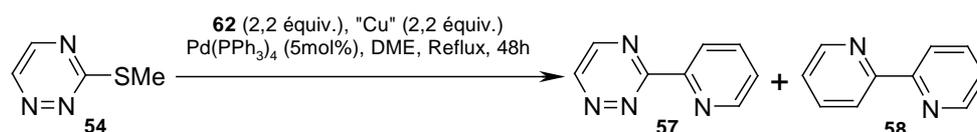
Il ne semble pas exister de règle particulière quant à la nature du co-facteur au cuivre(I) à utiliser dans une réaction de couplage entre un thioéther et un dérivé organostannique : là où certains s'avèrent particulièrement efficaces, d'autres ne le sont pas du tout et inversement. Dans notre cas, France-Aimée Alphonse a préconisé l'utilisation de CuBr.Me<sub>2</sub>S,<sup>129</sup> le CuMeSal ainsi que le iodure de cuivre(I) et le bromure de cuivre(I) n'ayant pas apporté de meilleurs résultats.<sup>39d</sup> Cependant, ces essais ont été réalisés lors de l'étude de la réaction de couplage pallado-catalysé entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et le 2-tributylstannylfurane commercial. Nous avons donc souhaité étudier à nouveau ce paramètre dans le cas de la réaction entre le thioéther **54** et la pyridine stannylée **62**.

Si l'intermédiaire pyridinique cuivré se dimérise dans le milieu réactionnel (Schéma 91, page 119), ce comportement est susceptible de compromettre le cycle catalytique de la réaction. En effet, ce dimère stable ne serait pas réactif. Par conséquent, l'utilisation d'un sel de cuivre(I) stabilisé ou stériquement encombré générerait la formation de ce dimère et laisserait la réaction se dérouler "normalement".

Ainsi, nous avons étudié l'effet du 2-thiophène-carboxylate de cuivre(I) (CuTC), du 2-picolinate de cuivre(I) (Cuπ) et de l'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile)-cuivre(I) [Cu(ACN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>] (Tableau 16).

Les carboxylates de cuivre(I) occupent une position centrale dans les réactions de couplage pallado-catalysées des thioéthers. Dans notre cas, les résultats obtenus avec le CuTC et le Cuπ sont intrigants. En effet, la formation du produit de couplage **57** est observée à l'état de traces alors que la bipyridine **58** est obtenue avec des rendements approximatifs de 65 et 25%, respectivement (Essais 2 et 3).

Par ailleurs, l'utilisation de Cu(ACN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> n'apporte aucune amélioration significative puisque les deux produits sont retrouvés à l'état de traces (Essai 4).



Essai	"Cu"	Produit de couplage <b>57</b>	Bipyridine <b>58</b>
1	CuBr.Me <sub>2</sub> S	15% <sup>a</sup>	10% <sup>a</sup>
2	<b>CuTC</b>	Traces	60 à 70% <sup>b</sup>
3	<b>Cuπ</b>	<b>Traces</b>	20 à 30% <sup>b</sup>
4	<b>Cu(ACN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub></b>	<b>Traces</b>	Traces

<sup>a</sup> Produit isolé. <sup>b</sup> Estimation d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 16

Ces résultats seront discutés en fin de partie puisque d'autres paramètres sont à prendre en compte.

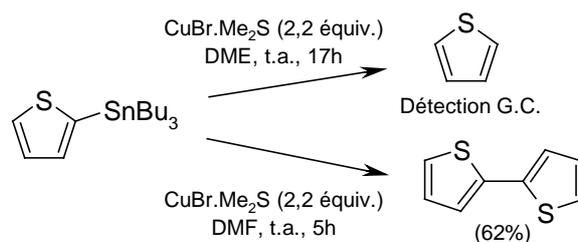
### III.3. Influence du solvant

Le type de réaction que nous sommes en train d'étudier est généralement réalisée dans des solvants coordinants (THF, DMF, NMP...). En effet, ils participeraient notamment à la stabilisation des espèces cuivrées intermédiaires, les rendant ainsi plus réactives.<sup>160,165</sup>

Le Dr. F.A. Alphonse a obtenu de meilleurs rendements dans le couplage entre la triazine **54** et divers dérivés organo-stanniques en préférant le DME au THF, justifiant d'une température de réaction plus élevée.

D'autre part, elle a pu montrer avec l'exemple du 2-tributylstannylthiophène commercial que la transmétallation Sn/Cu avait lieu aussi bien dans le DME que dans le DMF, le premier conduisant au thiophène alors que le second favorisait l'homocouplage (Schéma 111), en accord avec la littérature.<sup>143</sup>

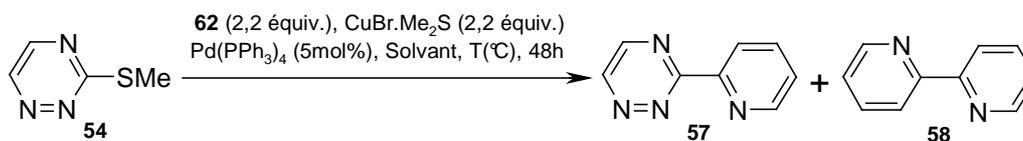
<sup>165</sup> Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.



Dans la réaction entre la triazine **54** et la pyridine stannylée **62**, nous avons étudié l'effet du DMF, solvant polaire coordinant, et celui du toluène, solvant apolaire non coordinant (Tableau 17).

Les qualités que l'on attribue au DMF semblent se vérifier une nouvelle fois. En effet, le produit d'homocouplage est isolé avec 27% de rendement (Essai 2). Ce résultat confirmerait une stabilisation de la pyridine cuivrée intermédiaire et une réactivité accrue. L'absence totale de produit de couplage contribuerait à confirmer que la transmétallation Cu/Pd n'a pas lieu.

Les propriétés du toluène se sont déjà illustrées pour des réactions de couplage au palladium appliquées à la synthèse de dérivés terpyridiniques.<sup>118,166</sup> Dans notre cas, il contribue à former le produit de couplage **57** avec un rendement inattendu de 21% (Essai 3). D'après nos estimations, le rendement de produit d'homocouplage serait similaire. Comparé aux résultats obtenus avec le DME, cette amélioration serait seulement la conséquence d'une température de réaction plus élevée.



Essai	Solvant	Température	Produit de couplage 57	Bipyridine 58
1	DME	Reflux	15% <sup>a</sup>	10% <sup>a</sup>
2	DMF	80°C	0%	27% <sup>a</sup> (45% <sup>b</sup> )
3	Toluène	105°C	21% <sup>a</sup>	20% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Produit isolé. <sup>b</sup> Estimation d'après le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Tableau 17

### III.4. Influence du mode de chauffage

L'expérience a montré que les micro-ondes pouvaient avoir un rôle déterminant sur le couplage de thioéthers hétéroaromatiques.<sup>167</sup> Dans notre cas, aucune influence bénéfique n'a été observée (Schéma 112).

<sup>166</sup> (a) Lehmann, U.; Henze, O.; Schlüter, A.D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 854-859. (b) Schubert, U.S.; Eschbaumer, C.; Hochwimmer, G. *Synthesis* **1999**, 779-782.

<sup>167</sup> Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 25-27.

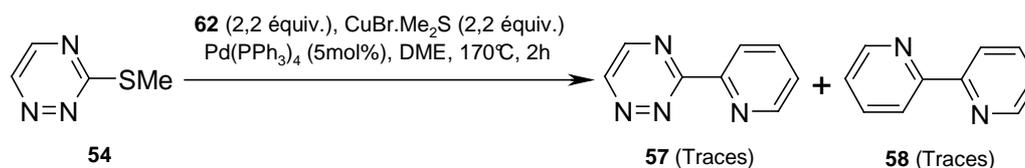


Schéma 112

#### IV. CONCLUSION, DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Dans la continuité des travaux de F.A. Alphonse, la réaction de couplage catalysée au palladium et assistée au cuivre entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine **54** et une pyridine métallée en position 2 a été étudiée intensivement.

Alors que seuls des essais infructueux avec la 2-tributylstannylpyridine **56** avaient été rapportés, il est apparu dans un premier point que l'utilisation de dérivés boroniques conduisait à la formation de la 3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazine **57** avec des rendements d'environ 10%. Ces résultats décevants ont été attribués à la sensibilité des espèces organométalliques, notamment à cause du phénomène de protodéboronation. Cette stratégie n'a pas fait l'objet de recherches supplémentaires.

Ensuite, l'étude de la réaction de couplage de la triazine **54** avec des pyridines 2-stannylées diversement substituées a permis de montrer que la présence d'un groupement méthoxy en position *ortho* par rapport à l'atome d'étain favorisait la formation du produit désiré *via* des effets stériques. De cette situation, on pourrait imaginer que l'intermédiaire pyridinique cuivré formé *in situ* est stabilisé par le groupement adjacent et donc plus réactif. Cependant, nous n'avons pas assez d'éléments pour expliquer dans quelle mesure la transmétallation Cu/Pd est favorisée.

Pour terminer, la réaction de couplage avec les dérivés organo-stanniques de la pyridine a été examinée et améliorée :

- Une procédure de traitement avec une solution aqueuse de Na<sub>4</sub>EDTA/LiCl a permis d'isoler le produit de couplage **57** à partir du dérivé stannylé **56** avec un rendement prometteur de 8%.
- L'utilisation de la 2-triméthylstannylpyridine **62** a contribué à former la pyridyltriazine **57** avec un rendement de 15%.

La réaction entre la triazine 3-thiométhylée **54** et la 2-triméthylstannylpyridine **62** a fait l'objet d'une longue étude méthodologique. Pour expliquer pourquoi la réaction ne permet pas d'isoler le produit de couplage avec de meilleurs rendements, plusieurs hypothèses ont été émises :

- Il semblerait que l'étape limitante dans le cycle catalytique de la réaction soit la transmétallation Cu/Pd au profit d'une réaction d'homocouplage de type Ullmann des espèces cuivrées, formées *in situ* par transmétallation Sn/Cu.

- Il serait également possible que l'intermédiaire pyridinique cuivré se stabilise dans le milieu réactionnel sous la forme d'un dimère peu réactif.

Pour confirmer ou infirmer ces affirmations, l'influence de nombreux paramètres a été évaluée : couple Pd/ligand, nature du co-facteur au cuivre(I), nature du solvant et mode de chauffage.

Malgré l'utilisation de ligands plus favorables à la transmétallation que la triphénylphosphine traditionnelle, les différents systèmes catalytiques étudiés (palladium + ligand) n'ont apporté aucune amélioration.

Parmi les sels de cuivre(I) étudiés, les carboxylates, et particulièrement le CuTC, ont permis de former presque uniquement de la bipyridine **58** dans des proportions élevées. Ce résultat s'expliquerait par leur capacité à stabiliser l'intermédiaire cuivreux au sein du milieu réactionnel. Dans ces conditions, on pourrait imaginer que la formation de dimères n'est pas privilégiée et que l'espèce cuivrée conserve sa réactivité. Ceci est d'ailleurs confirmé par la quantité abondante de bipyridine **58**.

Dans ces conditions, la formation de bipyridine tend à renforcer l'hypothèse selon laquelle la transmétallation Cu/Pd ne se fait pas ou n'a pas le temps de se faire.

L'étude de solvants de différentes natures à aussi apporté des informations. L'utilisation d'un solvant coordinant tel que le DMF a donné lieu à l'unique formation de bipyridine à hauteur de 20-30%. On peut penser que la pyridine cuivrée intermédiaire se stabilise grâce à la coordination de molécules de solvant sur le cuivre. Une fois de plus, la formation de dimère serait limitée et la réactivité de l'intermédiaire cuivré conservée au profit d'une réaction d'homocouplage.

En employant le toluène, une légère augmentation des rendements en produit de couplage **57** et en bipyridine **58** a pu être constatée. Un essai de réaction dans le dioxanne, solvant au point d'ébullition proche de celui du toluène, devrait confirmer s'il s'agit uniquement d'un effet thermique.

Enfin, l'utilisation de micro-ondes n'a pas eu d'effet positif sur la réaction.

Sur la base de ces résultats, il serait judicieux d'orienter les recherches sur des conditions réactionnelles utilisant le CuTC. En effet, c'est dans ce cas que les espèces cuivrées semblent les plus réactives.

Un essai de réaction de couplage combinant la pyridine stannylée **67** et le CuTC pourrait être intéressant.

Concernant les dérivés boroniques de la pyridine, l'influence d'un groupement méthoxy adjacent à l'atome de bore serait à étudier.

## Chap. III : Contribution à la chimie des 1,2,4,5-tétrazines

L'approche envisagée dans cette partie prévoit la construction d'un motif bis-tétrazinylpyridine sur lequel une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse permettrait d'obtenir des dérivés de la BTP tétra-alkoxylés.

### I. VERIFICATION PAR LA CHIMIE THEORIQUE

En général, les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse sont caractérisées par une interaction entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) d'un diénophile et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO) d'un diène, conduisant à la formation de deux nouvelles liaisons  $\sigma$  aux dépens de deux liaisons  $\pi$ . L'amplitude du trou d'énergie entre la HOMO<sub>diénophile</sub> et la LUMO<sub>diène</sub> joue un rôle clé dans l'étape déterminante de la cycloaddition. En l'occurrence, plus ce trou d'énergie sera faible, plus la cycloaddition se fera aisément.

Pour estimer si un diène et un diénophile sont susceptibles de réagir ensemble dans une réaction de cycloaddition, le calcul des orbitales frontières de chaque réactif est effectué grâce à la chimie computationnelle. Bien que chaque modèle théorique ait ses propres limites, la méthode semi-empirique AM1 a l'avantage d'être assez fiable pour de tels calculs.<sup>168</sup>

La bis-tétrazinylpyridine sur laquelle nous envisageons de travailler est symétrique. Pour avoir une bonne approximation de sa réactivité dans une réaction de Diels-Alder à demande inverse en électron, l'utilisation de la 3-méthoxy-6-(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine dans les calculs suffira. Ces derniers ont été réalisés à l'aide des logiciels PcModel 8.0 et WinMopac 7.21.

D'après le tableau 18, la valeur de la LUMO de la pyridyltétrazine est du même ordre de grandeur que celles de dérivés ayant déjà été impliqués expérimentalement dans des cycloadditions. Comme on pouvait s'y attendre, une bis-tétrazinylpyridine devrait être parfaitement réactive dans la réaction envisagée.

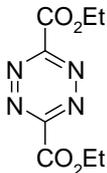
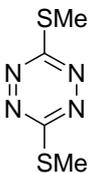
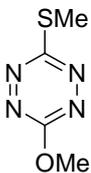
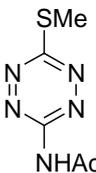
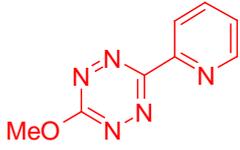
Structure					
Nom	3,6-bis(éthoxycarbonyl)-1,2,4,5-tétrazine	3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine	6-méthoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine	6-(acétylamino)-3-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine	3-méthoxy-6-(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine
LUMO (eV)	-2,165	-1,365	-1,086	-1,389	-1,374

Tableau 18 : énergies de LUMO (en eV), calculées avec la méthode AM1.

<sup>168</sup> (a) Anh, N.T. dans *Orbitales Frontières – Manuel Pratique*, 2<sup>nde</sup> ed., EDP Sciences/CNRS : Paris, 2007. (b) Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-3909.

Nous avons suivi la même démarche dans le cas des diénophiles envisagés : les cyanates d'alkyle et les imidocarbonates de dialkyle.

Les estimations des valeurs de la HOMO de ces deux types de composés ont été calculées et comparées avec celles d'autres diénophiles déjà employés dans des réactions de cycloaddition (Tableau 19). Les cyanates d'alkyle ne figurent pas parmi les diénophiles les plus favorables. En revanche, l'imidocarbonates de dialkyle possède une valeur de HOMO assez élevée et devrait se montrer très réactif en présence d'une tétrazine.

Structure				
Nom	Acétylène	Ethoxyméthylacétylène	Méthoxyacétylène	Acétonitrile
LUMO (eV)	-11,500	-10,776	-10,054	-12,464
Structure				
Nom	<i>N,N</i> -Diméthylcyanamide	Cyanate de méthyle	Cyanate de pentyle	Imidocarbonate de diéthyle
LUMO (eV)	-9,966	-11,581	-11,402	-10,346

Tableau 19 : énergies de HOMO (en eV), calculées avec la méthode AM1.

## II. REACTION DE COUPLAGE DE LA 3-METHYLSULFANYL-6-METHOXY-1,2,4,5-TETRAZINE

Comme nous l'avons expliqué précédemment (Chap.I, § III.1.), les méthodes de synthèse permettant d'accéder à des 1,2,4,5-tétrazines sont peu nombreuses. Etant donné notre expérience dans le couplage de thioéthers hétéroaromatiques et notre souhait d'obtenir une 1,2,4,5-tétrazine alkoxylée non symétrique, nous avons exploré la réactivité de la 3-méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine **79** dans une réaction de couplage au palladium.

### II.1. Synthèse et réactivité de la 3-méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine **79**

En se référant à la littérature, la 3-méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine **79** peut être obtenue à partir de la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55**.<sup>169</sup> Celle-ci est préparée en trois étapes à partir du thiocarbohydrazide commercial.<sup>170</sup> D'abord, la réaction de l'hydrazide sur le sel di-sodé de l'acide trithiocarbo-diglycolique fournit la 3,6-dithio-tétrahydro-1,2,4,5-tétrazine **80** avec un rendement de 68% (Schéma 113). Celle-ci est ensuite di-*S*-méthylée par réaction du iodométhane en milieu basique, ce qui conduit à la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine **81** avec un rendement de 74%. La 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** est obtenue quasi-quantitativement par aromatisation

<sup>169</sup> Sakya, S.M.; Groskopf, K.K.; Boger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3805-3808.

<sup>170</sup> (a) Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1575-1582. (b) Boger, D.L.; Sakya, S.M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1415-1423.

du composé **81** à l'aide d'une solution aqueuse de chlorure ferrique (Schéma 113). Enfin, la réaction prolongée, à basse température, de 10% molaire de méthanolate de sodium dans le méthanol sur la tétrazine **55**, conduit à la 6-méthoxy-3-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine **79** avec un rendement de 60% (Schéma 113).

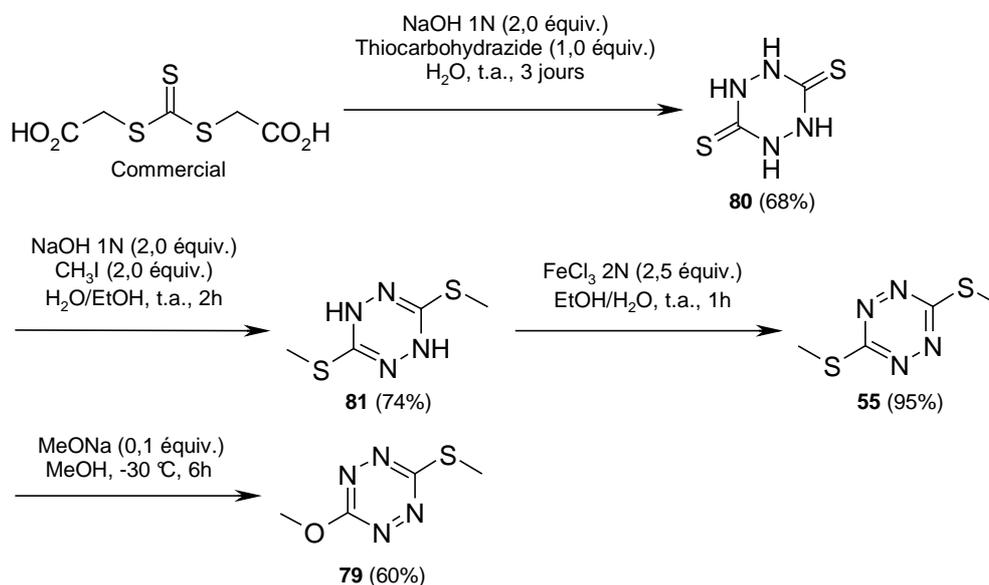


Schéma 113

A partir des conditions optimisées par F.A. Alphonse pour réaliser le couplage croisé entre une 1,2,4-triazine 3-thiométhylée et un dérivé boronique,<sup>128</sup> nous avons étudié la réaction appliquée à la tétrazine **79** et à l'acide *p*-méthoxyphénylboronique.

Après une dizaine de tentatives au cours desquelles l'influence de plusieurs facteurs a été étudiée (quantité et nature du palladium, nature du solvant et mode de chauffage), le meilleur résultat fut obtenu dans le DME en chauffant sous micro-ondes à 200°C pendant 2 heures. A notre grande déception, la 3-méthoxy-6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine **82** est isolée avec un rendement n'excédant pas 12% (Schéma 114).

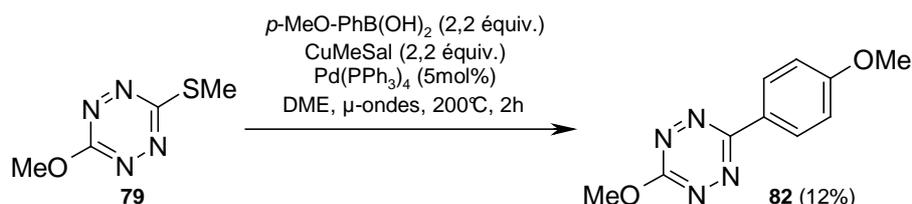


Schéma 114

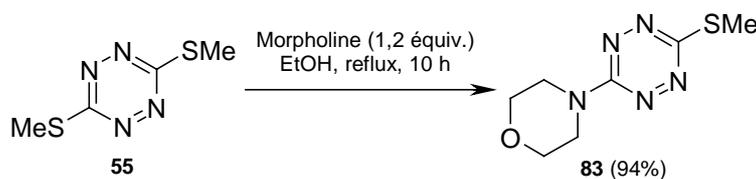
Au cours de chaque essai réalisé, une dégradation de la tétrazine **79** a été observée. Ces résultats sont en accord avec les travaux de l'équipe de Kotschy.<sup>138</sup> En effet, l'équipe hongroise rapporte des résultats similaires lors d'essais de couplages de Sonogashira sur des 3-chloro-1,2,4,5-tétrazines plus appauvries en électrons (dont la 6-méthoxy-3-chloro-1,2,4,5-tétrazine).

Afin de nous assurer que ces faibles rendements sont dus à l'instabilité de la tétrazine **79** et non à nos conditions réactionnelles, nous nous sommes intéressés à une 3-méthylsulfanyltétrazine substituée en 6 par un groupement plus stable : la

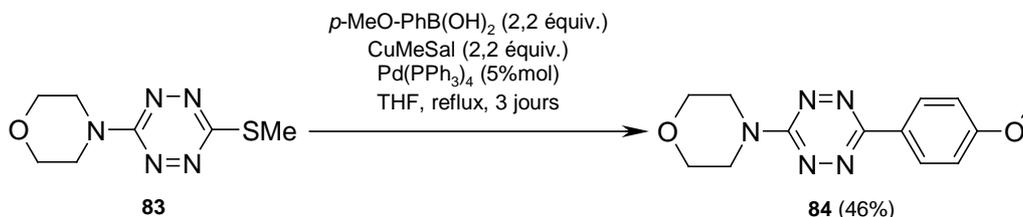
3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83**. Ce choix s'est opéré sur la base des observations du groupe de Kotschy puisque c'est avec la 3-chloro-6-morpholinyl-1,2,4,5-tétrazine qu'ils ont obtenu les meilleurs rendements de couplage.

## II.2. Synthèse et réactivité de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83**

Nous avons vu précédemment que la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** est un substrat propice aux réactions de substitution nucléophile (Chap.I, § III.1.). Cette information se vérifie une nouvelle fois puisque la morpholinotétrazine **83** est facilement isolée avec un rendement de 94%, par réaction de la morpholine sur le composé **55** au reflux de l'éthanol (Schéma 115).



Un premier essai de couplage au palladium entre le dérivé **83** et l'acide *p*-méthoxyphénylboronique, dans les conditions optimisées pour les 1,2,4-triazines, conduit à la 3-(morpholin-*N*-yl)-6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine **84** avec un rendement de 46% (Schéma 116). Par ailleurs, malgré un temps de réaction relativement élevé, 42% du produit de départ est récupéré. La stabilité de la tétrazine **83**, dans les conditions réactionnelles, confirme nos observations quant à la sensibilité de la tétrazine méthoxylée **79**.



### II.2.1. Optimisation du couplage de la tétrazine **83**

En raison d'un premier résultat satisfaisant, nous avons choisi d'optimiser la méthode de couplage pallado-catalysé sur le couple 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** / l'acide *p*-méthoxyphénylboronique (Tableau 20).

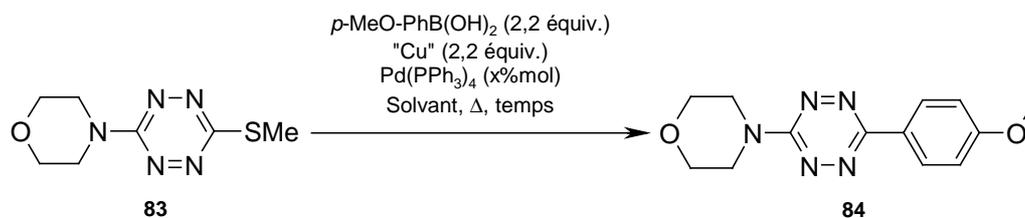
L'influence du co-facteur au cuivre a d'abord été étudiée. L'emploi du CuTC a donné de meilleurs résultats (essai 2).

En ce qui concerne la nature du solvant, aucune influence significative n'a été observée avec le THF ou le DME (essai 3). Par contre, le rendement de la réaction chute en utilisant un solvant aprotique apolaire comme le toluène (essai 4).

Ensuite, on remarque que l'emploi d'une quantité plus importante de catalyseur au palladium n'apporte pas d'amélioration (essai 5) de même qu'un ajout progressif de l'acide boronique et

du CuTC (essai 6). Un temps de réaction plus long aboutit à des observations similaires et nous avons constaté que la tétrazine **83** de départ était toujours présente dans le milieu (Tableau 6, essai 7).

Nous nous sommes alors intéressés aux avantages offerts par une activation aux micro-ondes sur cette réaction pallado-catalysée.<sup>167</sup> Après quelques tentatives en faisant varier la température (essais 8 et 9), le temps de réaction (essais 9 et 10) et la quantité de catalyseur (9 et 11), le meilleur résultat a été obtenu dans le DME à 200°C pendant 2 heures (Tableau 6, essai 9).



Essai	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	"Cu"	Solvant	Chauffage, T°C, temps	Rendement (%)	Produit de départ restant (%)
1	5% mol	CuMeSal	THF	Reflux, 3 j	46	42
2	5% mol	CuTC	THF	Reflux, 48h	68	20
3	5% mol	CuTC	DME	Reflux, 48h	66	14
4	5% mol	CuTC	Toluène	100°C, 48 h	14	75
5	15% mol	CuTC	DME	Reflux, 48h	61	16
6 <sup>a</sup>	5% mol	CuTC	DME	Reflux, 48h	46	31
7	5% mol	CuTC	DME	Reflux, 10 j	55	32
8	5% mol	CuTC	DME	$\mu$ -ondes, 180°C, 2h	62	23
9	5% mol	CuTC	DME	$\mu$ -ondes, 200°C, 2h	71	15
10	5% mol	CuTC	DME	$\mu$ -ondes, 200°C, 4h	67	25
11	10% mol	CuTC	DME	$\mu$ -ondes, 200°C, 2h	71	21

<sup>a</sup> Essai réalisé avec ajout progressif de CuTC et d'acide boronique.

**Tableau 20**

Ces conditions optimisées ont ensuite été appliquées à la réaction entre la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** et différents dérivés organo-boroniques et organo-stanniques.

II.2.2. Réactivité de la tétrazine **83** vis-à-vis des acides boroniques

Les résultats de la réaction de couplage pallado-catalysé de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** avec un large éventail d'acides boroniques commerciaux (Schéma 117) sont résumés dans le tableau 21.

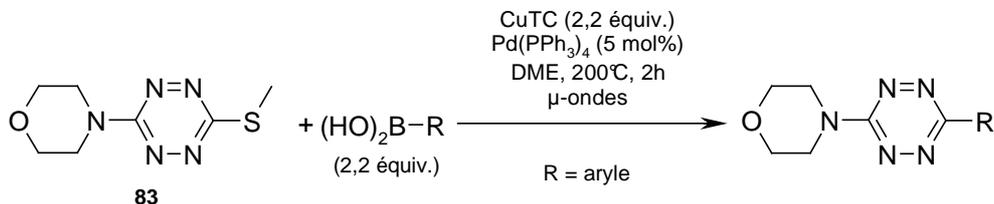


Schéma 117

L'emploi d'acides phénylboroniques enrichis en électrons a conduit aux produits de couplages **85** et **86** avec de bons rendements (essais 1 et 2). La tétrazine **83** a également été couplée avec des dérivés boroniques appauvris en électrons (essais 3, 4 et 5) et les produits désirés **87**, **88** et **89** ont été isolés avec des rendements de 56%, 54% et 28% respectivement.

Toutefois, après réaction avec les acides 4-(trifluorométhyl)-phénylboronique, 4-bromophénylboronique et 2-naphtalèneboronique, les produits correspondants **90**, **91** et **92** ont été isolés en mélange avec la tétrazine de départ **83** (Essais 6, 7 et 8).

Un traitement à l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane a été réalisé de manière à former les sulfoxydes et/ou sulfones correspondants (Schéma 118).<sup>171</sup>

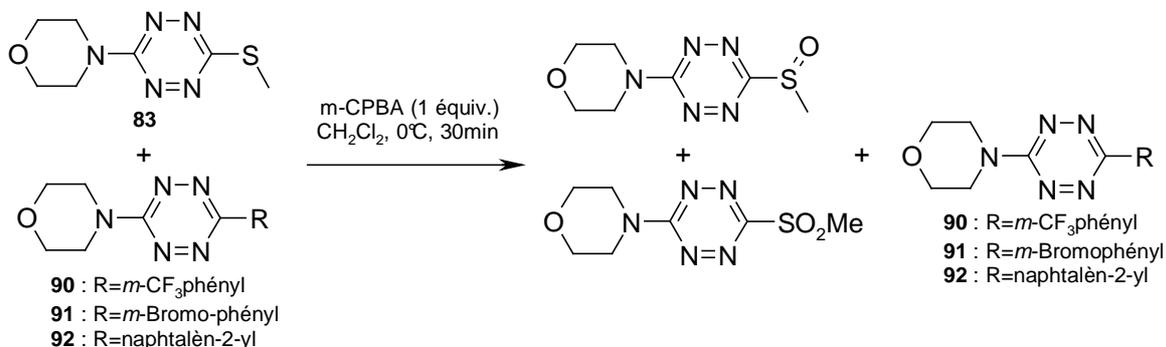


Schéma 118

Après purification sur colonne de gel de silice, les composés **90**, **91** et **92** ont été isolés avec des rendements de 31, 42 et 60%, respectivement (Tableau 21, essais 6 à 8). Le sulfoxyde et la sulfone n'ont pas été isolés en raison de leur dégradation sur silice. L'efficacité de cette oxydation est indiscutable. Cependant, une petite quantité de produit de couplage semble se dégrader en présence de *m*-CPBA, d'où des rendements affaiblis.

<sup>171</sup> Hamasaki, A.; Ducray, R.; Boger, D.L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 185-193.

	R-B(OH) <sub>2</sub>	Produit	Rdt (%)	Produit de départ restant (%)
1			67	21
2			58	21
3			56	23
4			54	27
5			28	49
6 <sup>a</sup>			31	n.d. <sup>b</sup>
7 <sup>a</sup>			42	n.d. <sup>b</sup>
8 <sup>a</sup>			60	n.d. <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Réaction suivie d'un traitement au *m*-CPBA. <sup>b</sup> n.d. : rendement non déterminé.

Tableau 21

Pour terminer, il faut noter qu'une tentative de couplage, au reflux du DME pendant 48 heures, a été réalisée avec l'acide pyrazol-3-ylboronique (Schéma 119) mais seule la formation du produit de substitution **93** dépourvu de la fonction acide boronique a été observée.

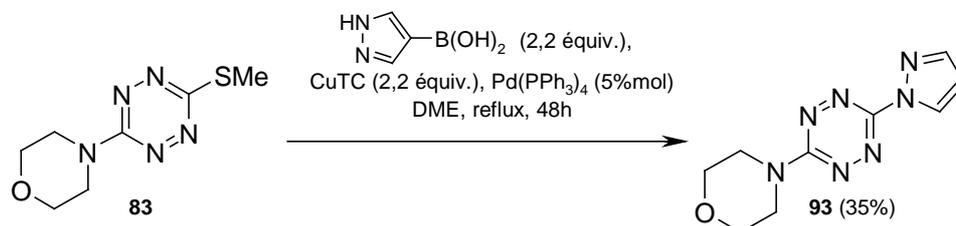


Schéma 119

Ceci montre combien le noyau tétrazinique est favorable à la substitution nucléophile en raison d'un fort appauvrissement en électrons.

La réaction de couplage pallado-catalysé assisté au cuivre(I) de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83**, avec différents acides boroniques, a ainsi conduit à des résultats tout à fait satisfaisants.

### II.2.3. Réactivité de la tétrazine **83** vis-à-vis de dérivés organo-stanniques

Afin d'illustrer la création d'une liaison C-C entre le composé **83** et des dérivés de l'étain, les 1-méthoxy-4-tributylstannylbenzène **94**, 3-[(*E*)-2-phényléthényl]-tributylétain **95** et 4-tributylstannylpyridine **96** ont été préparés.

#### - Préparation des dérivés organo-stanniques

D'après une procédure décrite dans la littérature,<sup>172</sup> le dérivé de l'étain **94** est obtenu avec un rendement de 81% par échange halogène-métal sur le 4-iodoanisole commercial avec du *n*-butyllithium à  $-78^{\circ}\text{C}$  suivi du piégeage du lithien intermédiaire avec le chlorure de tributylétain (Schéma 120).

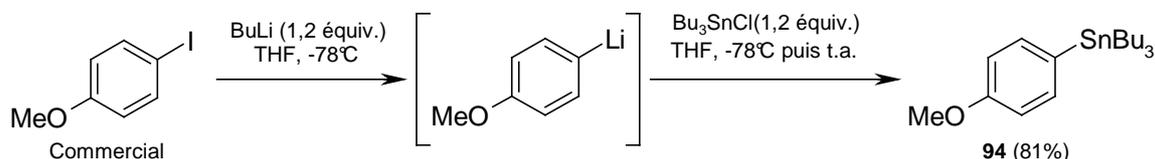


Schéma 120

<sup>172</sup> Morita, Y.; Kashiwagi, A.; Nakasuji, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7464-7468.

La synthèse du  $\beta$ -stannylstyrène **95** a été développée au laboratoire,<sup>129</sup> par addition de l'organocyanocuprate d'ordre supérieur mixte  $[\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{Bu})\text{CuCN}, \text{Li}_2]$  (réactif de Lipshutz)<sup>173</sup> sur la triple liaison du phénylacétylène (Schéma 121). Le vinylétain linéaire de configuration E est obtenu régiosélectivement (>98%) et stéréospécifiquement avec un rendement de 99% (Schéma 121). Seules des traces du régiomère sont observées par RMN  $^1\text{H}$  dans le brut réactionnel.

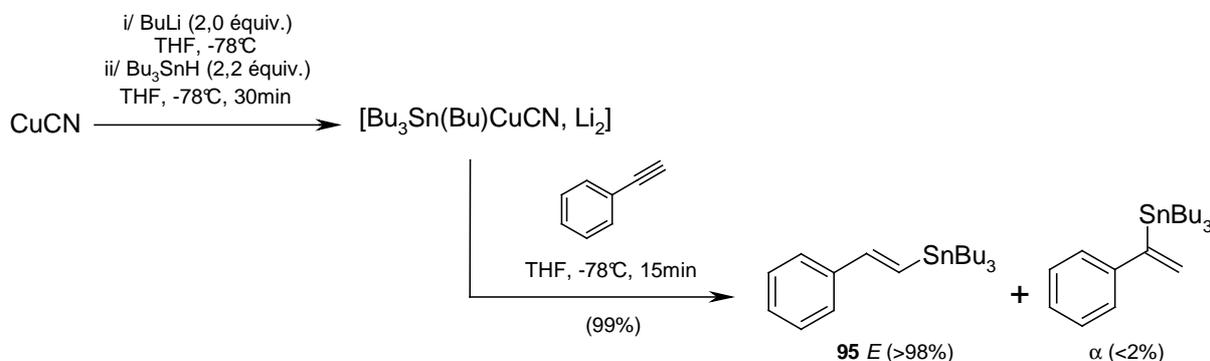


Schéma 121

La 4-tributylstannylpyridine **96** est isolée avec un rendement de 80% dans des conditions similaires à celles utilisées pour le dérivé **94** (Schéma 122).<sup>174</sup>

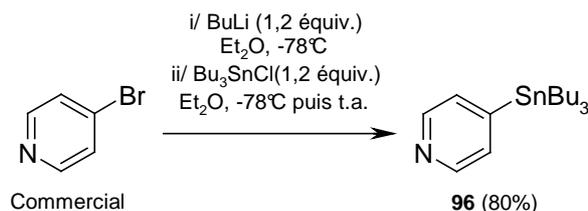


Schéma 122

### - Réactions de couplage avec la tétrazine **83**

Les dérivés de l'étain **94** à **96** ainsi que le 2-tributylstannylthiophène commercial ont été mis en réaction face à la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** dans les conditions optimisées précédemment (Tableau 22).

Une première expérience avec le dérivé **94** nous montre que les dérivés organostanniques semblent moins favorables à la réaction de couplage que leurs analogues acides boroniques. En effet, la tétrazine **84** est isolée dans ce cas avec un rendement de 49% (essai 1) contre 71% avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique. La 3-(morpholin-*N*-yl)-6-[(*E*)-styryl]-1,2,4,5-tétrazine **97**, obtenue à partir du réactif **95**, est isolée avec un faible rendement de 29%, le traitement oxydant au *m*-CPBA, nécessaire à la purification du produit de couplage, ayant certainement conduit à l'oxydation partielle de la double liaison (essai 2).

<sup>173</sup> Lipshutz, B.H.; Ellsworth, E.L.; Dimock, S.H.; Reuter, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065-2068.

<sup>174</sup> Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 2165-2173.

La grande sensibilité des dérivés organo-stanniques vis-à-vis des conditions réactionnelles est illustrée à travers les deux exemples suivants : les réactions de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** avec, d'une part, le 2-tributylstannylthiophène commercial (essai 3) et, d'autre part, avec la 4-tributylstannylpyridine **96** (essai 4) ont conduit à de meilleurs résultats dans le cas d'un chauffage à reflux pendant 48 heures que dans les conditions optimisées utilisant les micro-ondes.

	R-SnBu <sub>3</sub>	Produit	Rdt (%)	Produit de départ restant (%)
1	 <b>94</b>	 <b>84</b>	49	28
2 <sup>a</sup>	 <b>95</b>	 <b>97</b>	34	n.d. <sup>b</sup>
3	 Commercial	 <b>98</b>	35 52 <sup>c</sup>	31 29 <sup>c</sup>
4	 <b>96</b>	 <b>99</b>	8 30 <sup>c</sup>	38 28 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Réaction suivie d'un traitement au *m*-CPBA. <sup>b</sup> n.d. : rendement non déterminé. <sup>c</sup> Rendements obtenus avec un chauffage au reflux pendant 48 heures.

**Tableau 22**

Nous avons donc mis au point une méthode de couplage entre la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** et des acides boroniques ou bien des dérivés organostanniques. L'emploi d'une irradiation par micro-ondes apporte une réduction des

temps de réaction. Cette réaction apparaît comme un moyen efficace de synthèse de tétrazines non symétriques possédant des substituants vinyle, aryle et hétéroaryle.

Devant ce résultat encourageant, nous avons modifié notre schéma rétro-synthétique. En effet, puisqu'il semble possible de réaliser des couplages catalysés au palladium avec des dérivés tétraziniques stables, le groupement apportant la stabilité au cycle tétrazinique devra être convenablement choisi afin d'être substituable par un alcoolate afin d'obtenir notre intermédiaire bis-tétrazinylpyridine (Schéma 123).

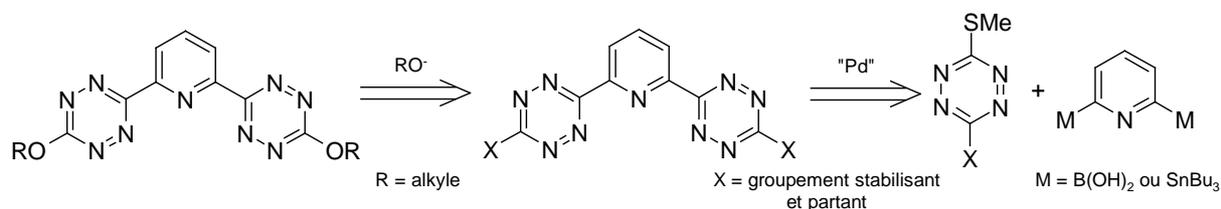


Schéma 123

### III. APPLICATION DE LA REACTION DE COUPLAGE A UN SUBSTRAT APPROPRIE

Dans cette partie, nos travaux se sont concentrés sur la recherche et l'étude d'un substrat tétrazinique suffisamment stable pour subir la réaction de couplage pallado-catalysée mise au point précédemment et, conformément à nos objectifs (§ II.2., Schéma 123), possédant un substituant suffisamment nucléofuge pour subir une substitution nucléophile par un alcoolate, après le couplage au palladium.

#### III.1. Synthèse et réactivité de la 3-*i*-propylsulfanyl-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine

Dans le cas où celui-ci est branché sur une 1,2,4,5-tétrazine, l'expérience a montré à maintes reprises que le groupement 3,5-diméthylpyrazolyle est un bon nucléofuge.<sup>135b-d,175</sup>

Une expérience de couplage pallado-catalysé sur une pyrazolyltétrazine *S*-alkylée nous a donc semblé inévitable puisque le groupement 3,5-diméthylpyrazolyle serait par la suite facilement substituable par un alcoolate.

En s'inspirant des travaux de Kotschy,<sup>135b</sup> la 3-*i*-propylsulfanyl-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine **100** est synthétisée avec un rendement de 41% par action de l'isopropanethiol sur la 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine, accessible au laboratoire (Schéma 124). Un sous-produit, la 3,6-bis-(*i*-propylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **101** issue de la réaction de disubstitution, est isolé avec un rendement de 16%.

<sup>175</sup> Coburn, M. D.; Buntain, G. A.; Harris, B. W.; Hiskey, M. A.; Lee, K.-Y.; Ott, D. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 2049-2050.

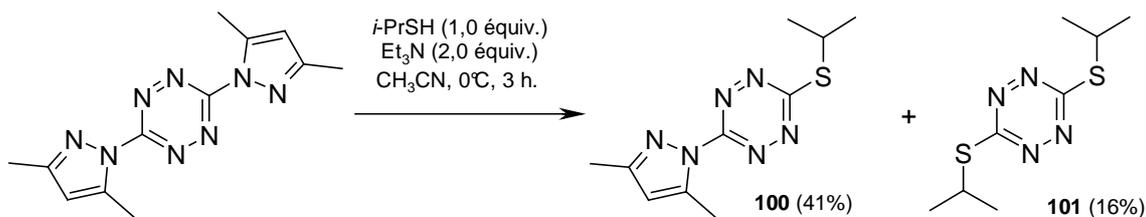


Schéma 124

A noter que le groupement *S*-*i*-propyle a été préféré au groupement *S*-méthyle par souci de simplicité de mise en œuvre de la réaction. Par ailleurs, des réactions de couplage sur des thioéthers isopropyliques hétéroaromatiques ont récemment été rapportées.<sup>176</sup>

La tétrazine **100** ainsi obtenue est immédiatement engagée dans une réaction de couplage au palladium face à l'acide *p*-méthoxyphénylboronique dans le DME pendant 2 heures à  $200^\circ\text{C}$  sous irradiation aux micro-ondes (Schéma 125). Malheureusement, aucune trace du produit de couplage désiré n'a été détectée et la tétrazine **100** initialement engagée a été complètement dégradée.

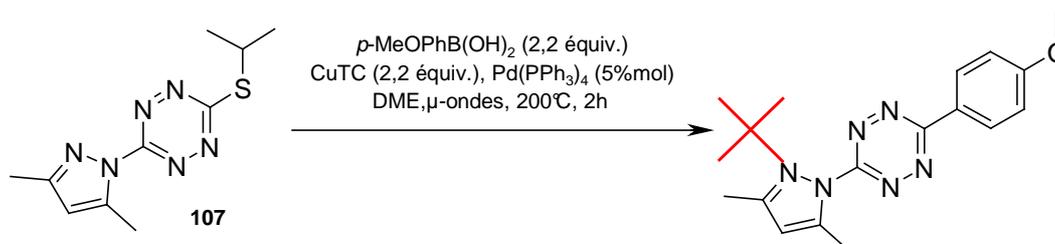


Schéma 125

Parmi les réactions de Sonogashira rapportées par Kotschy,<sup>138</sup> les tentatives effectuées sur la 3-chloro-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine avaient conduit à de la décomposition. Cette information est en accord avec nos observations. Aussi, aucune étude supplémentaire ne sera poursuivie avec la 3-*i*-propylsulfanyl-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine **100**.

### III.2. Synthèse de la 3-méthylsulfanyl-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine

Notre attention s'est alors focalisée sur des travaux de l'équipe de Robins concernant la 9-méthyladénine.<sup>177</sup> Dans l'optique de substituer la fonction amine initialement présente, les auteurs ont en premier lieu construit un cycle 1,2,4-triazole, *via* la condensation de la 1,2-bis[(diméthylamino)méthylène]hydrazine **102** sur la fonction amine, avec un bon rendement de 85% (Schéma 126). La réaction du dérivé triazolique obtenu face à une amine, un thiol ou un alcoolate aboutit aux produits de substitution désirés avec des rendements satisfaisants.

<sup>176</sup> Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Léger, J.M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673-4676.

<sup>177</sup> Samano, V.; Miles, R.W.; Robins, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9331-9332.

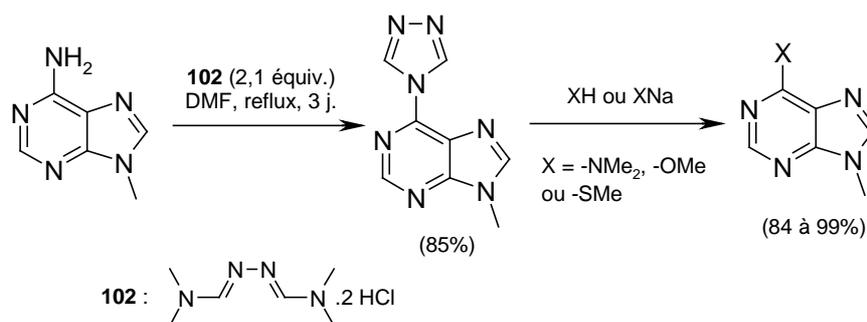


Schéma 126

D'autre part, la synthèse de la 6-amino-3-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine **103** a été rapportée.<sup>136a</sup> La réaction de celle-ci avec l'hydrazine **102** devrait nous permettre d'obtenir la 3-méthylsulfanyl-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine pour une réaction de couplage ultérieure.

En s'inspirant de la procédure décrite, la tétrazine aminée **103** est aisément formée par réaction de l'ammoniaque concentré sur la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** (Schéma 127).

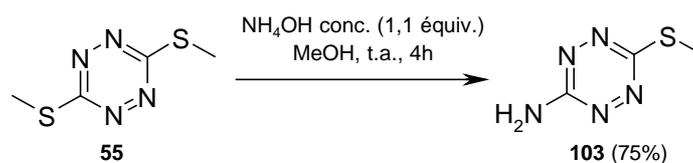


Schéma 127

La 1,2-bis[(diméthylamino)méthylène]hydrazine **102** est synthétisée selon la procédure décrite par Humphrey et Bartlett,<sup>178</sup> à partir de la *N,N'*-diformylhydrazine commerciale, sous l'action du chlorure de thionyle dans le DMF (Schéma 128).

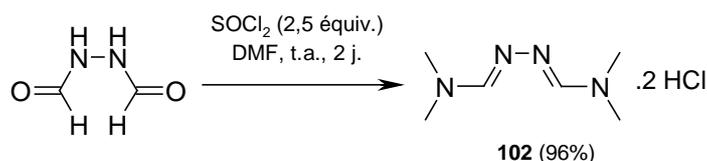


Schéma 128

Les composés **102** et **103** ont alors été mis en réaction dans les conditions proposées par Robins (Schéma 129).<sup>177</sup> Pourtant, après 3 jours à 110°C, la 3-méthylsulfanyl-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine ne s'est pas formée et la totalité de la tétrazine **103** a été récupérée.

<sup>178</sup> Bartlett, R.K.; Humphrey, I.R. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1664-1666.

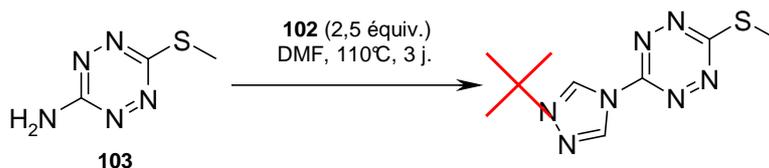


Schéma 129

Nous avons alors expérimenté les conditions de l'équipe de Bourguignon, qui s'est également intéressée au sujet.<sup>179</sup> Ainsi, au reflux de la pyridine, la formation du produit désiré n'a pas été observée et nous avons constaté la dégradation du composé **103** (Schéma 130).

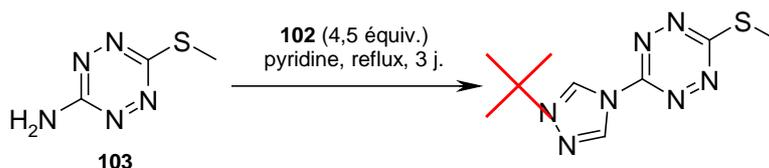


Schéma 130

Ce nouvel échec ne nous a pas incité à poursuivre avec ce nucléofuge.

### III.3. Synthèse et réactivité d'un dérivé morpholinium

Récemment, les tétrafluoroborates de *N*-triazinylammonium ont été étudiés dans la chimie des peptides.<sup>180</sup> Plus précisément, la réaction entre un acide carboxylique et un tétrafluoroborate de 4-triazinyl-4-méthylmorpholinium, en présence de *N*-méthylmorpholine (NMM), permet de former un carboxylate de triazine (Schéma 131). Ceci est d'autant plus intéressant que le nucléofuge est la NMM.

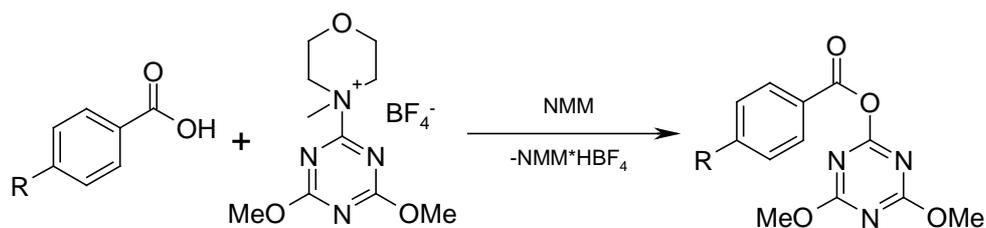


Schéma 131

Dans le cadre de nos travaux, on peut imaginer qu'un tétrafluoroborate de *N*-tétrazinylmorpholinium pourrait être le précurseur d'aryl- ou hétéryl-tétrazines diversement substituées (Schéma 132).

<sup>179</sup> Raboisson, P.; Baurand, A.; Cazenave, J.-P.; Gachet, C.; Retat, M.; Spiess, B.; Bourguignon, J.-J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 962-972.

<sup>180</sup> Kaminski, Z.J.; Kolesinska, B.; Kolesinska, J.; Sabatino, G.; Chelli, M.; Rovero, P.; Blaszczyk, M.; Glowka, M.L.; Papini, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16912-16920.

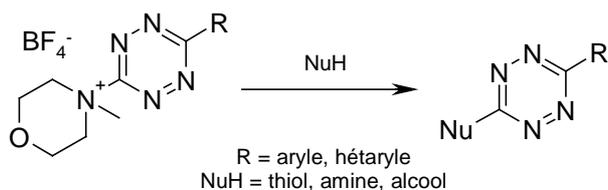


Schéma 132

L'accès à un tel substrat pourrait provenir de la morpholinotétrazine correspondante via une réaction de *N*-méthylation (Schéma 133). L'alkylation sélective de l'azote du cycle saturé par un électrophile est d'autant plus envisageable que les azotes du noyau tétrazinique sont généralement sensibles à l'attaque de carbones nucléophiles.<sup>181</sup>

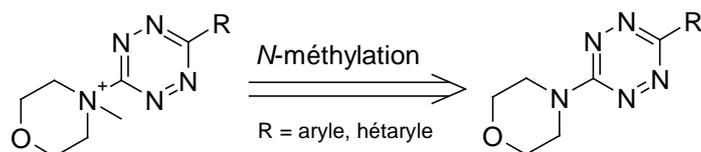


Schéma 133

D'après la littérature, l'agent méthylant susceptible de répondre au mieux à nos attentes pour former un tétrafluoroborate d'ammonium est le tétrafluoroborate de triméthylxonium ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ).<sup>182</sup>

La 3-(morpholin-*N*-yl)-6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine **84**, disponible en grande quantité au laboratoire, a été utilisée pour nos investigations. En s'inspirant d'une procédure décrite,<sup>182c</sup> cette tétrazine a été mise en réaction en présence de  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  dans le dichlorométhane (Schéma 134). Après 12 heures sous vive agitation à température ambiante, le tétrafluoroborate de *N*-[6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazin-3-yl]-*N*-méthylmorpholinium **104** est isolé avec un rendement de 96%.

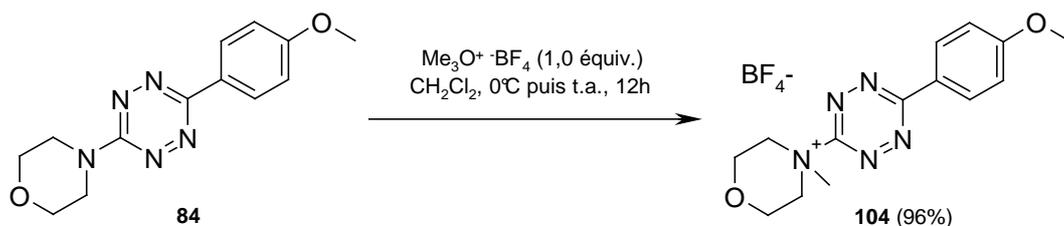


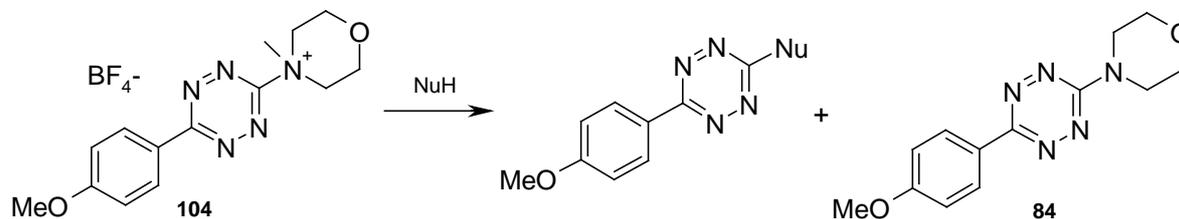
Schéma 134

Le comportement nucléofuge du sel d'ammonium **104** a ensuite été évalué par une série de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (Tableau 23). Le composé **104** se montre très sensible à la déméthylation en présence d'un alcoolate, d'amine secondaire ou tertiaire, d'un thiolate ou d'un carboxylate, et conduit à la formation de la 3-(morpholin-*N*-yl)-6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine **84** (Essais 1 à 4).

<sup>181</sup> Farago, J.; Novak, Z.; Schlosser, G.; Csampai, A.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1991-1996 et références citées.

<sup>182</sup> Quelques exemples de *N*-méthylation avec  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  : (a) Neidlein, R.; Throm, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1980**, *7*, 650-652. (b) Kantlehner, W.; Maier, T.; Kapassakalidis, J.J. *Synthesis* **1982**, 276-277. (c) Schantl, J.G.; Lanznaster, N.; Gstach, H. *Heterocycles* **1990**, *31*, 825-832.

D'autre part, la seule présence d'un thiol (dont l'intérêt serait de fournir un électrophile pour de futurs couplages palladiés), dans différents solvants (CH<sub>3</sub>CN, THF, Toluène) et à différentes températures (de 0°C au reflux), n'a aucun effet sur le morpholinium **104** (Essais 6 à 8).



Essai	NuH	Conditions	Rendement	84	104
1	MeONa (1,0 équiv.)	MeOH, 0°C puis t.a., 2h	-	100%	-
2	Et <sub>2</sub> NH (2,0 équiv.)	CH <sub>3</sub> CN, 0°C puis t.a., 15h	-	100%	-
3	PhCH <sub>2</sub> SH (1,0 équiv.)	Et <sub>3</sub> N (1,0 équiv.), CH <sub>3</sub> CN 0°C puis t.a., 30min	-	100%	-
4	PhCH <sub>2</sub> SH (2,0 équiv.)	NaH (2,0 équiv.), DMF 0°C puis 1,5 h à t.a. puis 1,5h à 40°C puis 1,5h à 90°C	-	91%	-
5 <sup>a</sup>	Acide <i>p</i> -méthoxybenzoïque	NMM (1,0 équiv.), CH <sub>3</sub> CN 0°C, 1,5h	-	90%	-
6	PhCH <sub>2</sub> SH (2,0 équiv.)	CH <sub>3</sub> CN, 0°C puis 2h à t.a. puis 2h à 40°C	-	-	100%
7	PhCH <sub>2</sub> SH (2,0 équiv.)	THF, 0°C puis 2h à t.a. puis 2h à 40°C	-	-	100%
8	PhCH <sub>2</sub> SH (2,0 équiv.)	Toluène, 0°C puis 2h à t.a. puis 2h à 40°C puis 2h à reflux	-	-	100%

<sup>a</sup> Essai réalisé conformément aux travaux de Kaminski (Référence 180).

**Tableau 23**

Devant ces résultats décevants, une étude bibliographique complémentaire a été menée afin d'évaluer les différentes possibilités que nous pourrions mettre en œuvre pour substituer soit la morpholine de la tétrazine **84**, soit le morpholinium **104**. Par manque de temps, les idées retenues n'ont pas pu être expérimentées mais devraient faire l'objet de recherches à venir.

#### IV. CONCLUSION

La stratégie initialement développée pour synthétiser des BTP tétra-alkoxylées, à partir de BTzP di-alkoxylées *via* une réaction de cyclo-addition avec des dérivés de cyanates ou d'imidocarbonates, nous a conduit à nous intéresser à la fonctionnalisation de dérivés tétraziniques par couplage croisé pallado-catalysé. A cet effet, la méthode de création de liaison C-C entre des thioéthers hétéroaromatiques et des acides boroniques ou des organostanniques s'est avérée efficace avec la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83**. A notre connaissance, c'est la première fois que la synthèse d'aryl- ou de hétéaryl-tétrazines est réalisée par couplage au palladium.

Par ailleurs, il est apparu que les tétrazines déficitaires en électrons affichaient une tendance à la décomposition dans les conditions réactionnelles mises en jeu. Les derniers travaux nous ont laissé entrevoir la possibilité de substituer le groupement morpholinyle ou morpholinium des dérivés **84** et **104**, respectivement, pour contourner les problèmes de dégradation.



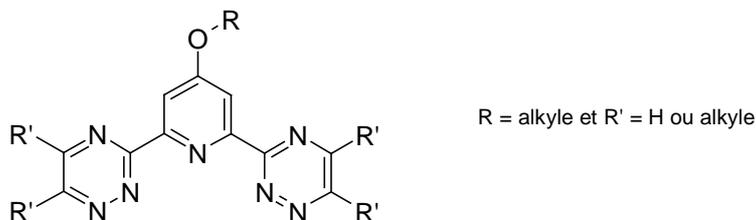
## *Conclusion générale*



Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans un contexte de recherche de nouvelles molécules complexantes robustes tant pour l'extraction liquide - liquide que pour la détection de cations métalliques. Au vue de l'expérience du CEA dans le domaine des procédés de retraitement du combustible nucléaire, le corps des molécules complexantes visées fut rapidement figé à celui d'une 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (BTP). Le challenge consistait donc d'une part à concevoir des dérivés de la BTP originellement fonctionnalisés en vue d'aboutir à des ligands robustes et sélectifs et, d'autre part, à développer de nouvelles stratégies de synthèse de ces structures.

✓ Dans la première partie de ce mémoire, nous nous sommes concentrés sur l'application retraitement du combustible nucléaire usé. La politique de gestion des déchets radioactifs, les propriétés des cations à extraire, les structures extractantes développées ainsi que le procédé d'extraction liquide-liquide en milieu actif acide ont été présentés.

Sur la base des résultats des tests d'extraction accumulés au cours de ces quinze dernières années, de nouveaux dérivés de la BTP fonctionnalisés de façon originale ont été choisis pour être synthétisés puis testés (Figure 37).



**Figure 37** : Structure générale des 4-alkoxy-BTP.

Une fois les BTP alcoxylées **1** (R = *n*-butyle et R' = H) et **2** (R = *n*-dodécyle et R' = H) synthétisées, elles ont été testées en milieu actif. Si les résultats de ces tests n'ont pas permis de déterminer l'influence apportée par la présence d'un chaîne alkoxy sur les propriétés extractantes et complexantes, ils ont mis en évidence la nécessité d'introduire des chaînes alkyles sur les positions 5 et 6 des triazines latérales afin d'accroître la capacité du ligand à complexer et/ou à extraire.

Aussi, les analogues alkylés sur les triazines latérales **13** (R = *n*-butyle et R' = *n*-propyle) et **14** (R = *n*-dodécyle et R' = méthyle) ont été conçus selon la même stratégie synthétique. Les tests réalisés sur **14** ont abouti à des résultats équivalents à ceux de la molécule de référence (Pr-BTP). Les tests sur la BTP **13** sont en cours et devraient nous permettre de statuer définitivement sur l'influence positive ou négative du groupement alkoxy que nous avons choisi d'ajouter au motif BTP.

✓ Dans un deuxième temps, une étude de faisabilité en rapport avec les capteurs chimiques et la détection en solution aqueuse de cations métalliques polluants a été traitée. En guise d'introduction, le principe de fonctionnement de la micro-balance à quartz (QCM) et les principes de réalisation de couches minces ont été résumés. Des exemples appliqués à la détection en solution aqueuse ainsi que des tests préliminaires d'immobilisation physique de ligands variés ont contribué à la définition des structures cibles, dérivées de la BTP, destinées à un greffage chimique sur QCM (Figure 38).

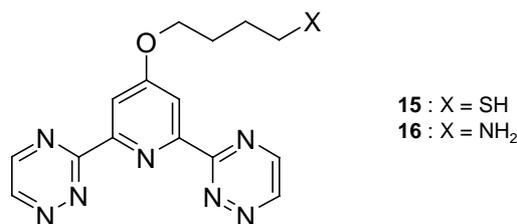


Figure 38

Les différentes stratégies retenues pour synthétiser ces composés n'ont pas pu être menées à terme en raison de multiples problèmes de purification et de dégradation. En particulier, l'expérience a mis en évidence à plusieurs reprises une sensibilité élevée des cycles triaziniques latéraux du motif BTP.

Par conséquent, nos objectifs se sont réorientés vers la conception d'analogues alkylés sur les triazines latérales. Ainsi, la synthèse d'un intermédiaire commun porteur d'une fonction hydroxyle a permis d'accéder à la 4-(aminobutyloxy)-2,6-bis(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)pyridine **50** (Figure 39).

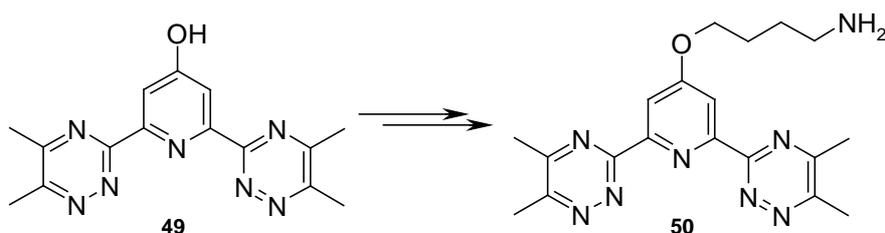


Figure 39

Le composé **50** fait actuellement l'objet de tests d'immobilisation chimique sur QCM. Les dispositifs résultant devraient par la suite être évalués pour leur résistance à l'eau ainsi que pour leur sensibilité.

La synthèse du dérivé hydroxylé **49** représente une avancée majeure dans la chimie des BTP : ce dérivé ouvre la voie vers la conception de diverses structures. Ainsi, l'introduction de fluorophores permettrait d'élargir le champ d'application de ces molécules encore peu valorisées.

✓ La dernière partie de ce mémoire décrit les nouvelles stratégies de synthèse que nous nous sommes proposés de développer dans le but d'accéder à des dérivés de la BTP alkoxylés sur les triazines latérales (Figure 40).

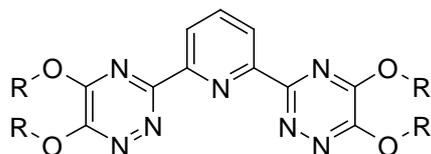


Figure 40 : BTP alkoxylés sur les triazines latérales (RO-BTP).

Dans une première approche, l'accès à ces structures RO-BTP est envisagé par création de liaisons carbone-carbone entre des 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazines et une pyridine bismétallée. L'utilisation de dérivés 2-pyridylboroniques dans un couplage de pseudo-Suzuki avec la triazine **54** permet d'isoler la pyridyltriazine **57** avec un rendement de 13% (Voie A, Schéma 135). D'autre part, la réaction conduite dans les conditions de pseudo-Stille avec la 2-triméthylstannylpyridine **62** donne des résultats similaires (Voie B, Schéma 135).

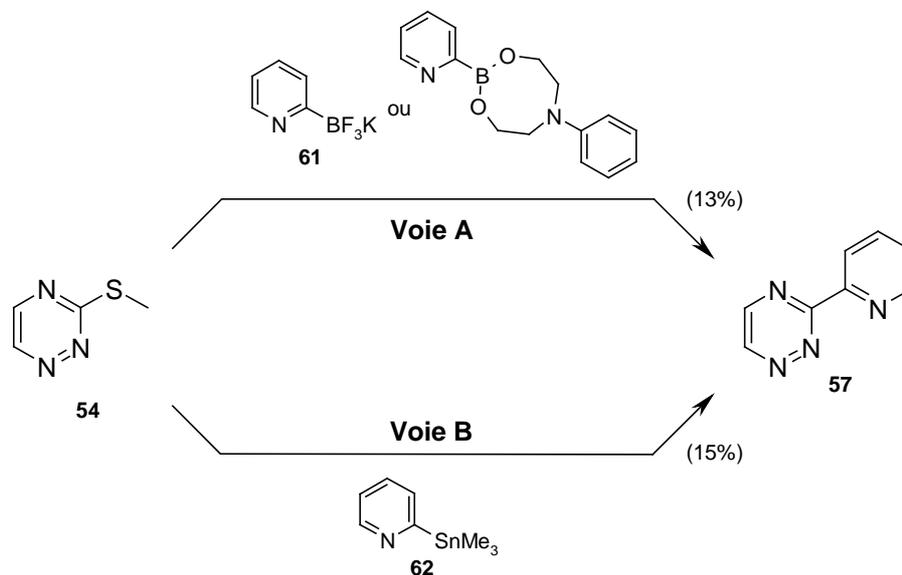


Schéma 135

Bien que les rendements en produit de couplage soient faibles, nous avons ainsi montré qu'il était possible d'isoler la pyridyltriazine **57** selon les deux voies A et B. Un travail important a ensuite consisté à comprendre les limites de ces réactions de couplage.

La faible réactivité des dérivés du bore (Voie A) pourrait être attribuée à leur grande sensibilité. En revanche, dans le cas du dérivé organo-stannique (Voie B), l'étude de l'influence de différents paramètres de la réaction (natures du ligand, du cuivre(I), du solvant) a mis en évidence un blocage du cycle catalytique du palladium au niveau de l'étape de transmétallation cuivre-palladium.

En complément, des réactions de couplage entre la triazine **54** et des dérivés pyridiniques 2-stannylés substitués sur différentes positions du cycle ont été réalisées (Schéma 136).

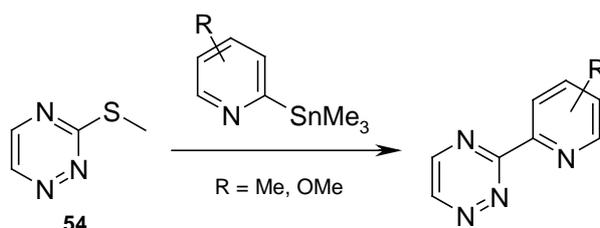


Schéma 136

Nous avons constaté que la présence d'un groupement méthoxy ou méthyle en position 3 de la pyridine favorise la formation du produit de couplage. Ce résultat, attribué à une réactivité

accrue de l'intermédiaire cuivré formé *in situ*, pourrait provenir d'une stabilisation d'origine stérique, exercée par ledit groupement sur l'espèce cuivrée intermédiaire.

Dans une deuxième approche, l'accès aux BTP tétra-alkoxylées a été envisagé *via* une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sur un dérivé bis-tétrazinyl-pyridine dialcoxylé. Les travaux rapportés de la littérature nous ont conduit à développer une méthode de création de liaison carbone-carbone entre la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-N-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** et des dérivés organo-boroniques ou organo-stanniques (Schéma 137).

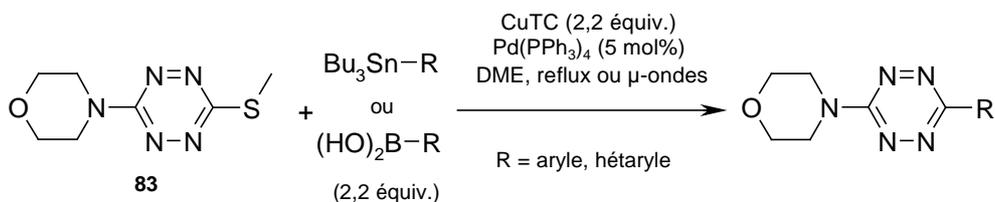


Schéma 137

L'application de cette réaction à des dérivés susceptibles de nous fournir une 3-alkoxy-6-(hétéryl)-tétrazine n'a pas abouti et les recherches se sont arrêtées sur l'étude de la réactivité du sel de morpholinium **104**, formé à partir de la tétrazine **84** (Schéma 138).

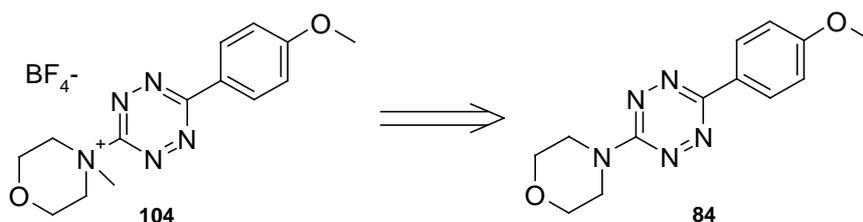


Schéma 138

De nombreuses réactions peuvent être envisagées sur le dérivé **104**. Ces recherches devraient se poursuivre au laboratoire lors de prochains travaux.

A terme, le développement de structures du type bis-tétrazinyl-pyridine pourrait offrir l'accès à des molécules complexantes rigidifiées (Schéma 139). Aucun ligand de ce type n'a encore été testé dans un procédé d'extraction liquide-liquide.

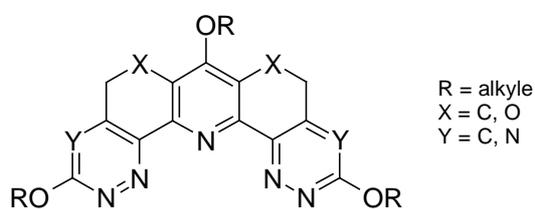


Schéma 139

## *Partie expérimentale*



## I. INDICATIONS GENERALES

### I.1. Réactifs et solvants

✓ Le tétrakis(triphénylphosphine)-palladium(O),<sup>183</sup> le CuMeSal<sup>126a</sup> et le CuTC<sup>165</sup> sont préparés d'après les méthodes décrites. La 2,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine est disponible au laboratoire. Les autres produits sont commerciaux.

✓ Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydres sont distillés selon les procédés<sup>184</sup> ci-dessous :

- l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane et le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone,
- le toluène et le dichlorométhane sur hydrure de calcium,
- le méthanol et l'éthanol sur sulfate de calcium,
- la triéthylamine sur potasse,
- le *N,N*-diméthylformamide est séché sur hydrure de calcium, filtré puis distillé sous pression réduite.

### I.2. Appareillage et outils d'analyses

✓ Les réactions sous micro-ondes sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator.

✓ Le suivi des réactions est réalisé par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F<sub>254</sub> (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm puis par un traitement chimique adéquat :

- Immersion rapide dans une solution de permanganate de potassium et chauffage.
- Immersion rapide dans une solution de sulfate ferrique.
- Immersion prolongée dans un mélange de diiode et de silice.

✓ Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70  $\mu\text{m}$  (230-400 mesh) sous pression d'azote.

✓ Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (**RMN <sup>1</sup>H, 250 MHz** ou **400 MHz**) du carbone (**RMN <sup>13</sup>C, 62,5 MHz** ou **100 MHz**) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport :

<sup>183</sup> Coulson, D. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121-124.

<sup>184</sup> Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1988**, 391p.

- au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ),
- au signaux résiduels du diméthylsulfoxyde deutéré ( $\text{DMSO-d}_6$ ), du méthanol deutéré ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), de l'acétone deutérée (Acétone- $\text{d}_6$ ) et de l'eau deutérée ( $\text{D}_2\text{O}$ ) pour les spectres réalisés dans ces solvants.

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), triplet dédoublé (dt), quadruplet (q), quintuplet (qt), sextuplet (sex), septuplet (sept), multiplet (m).

Les constantes de couplages ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz). Dans le cas de l'étain, elles sont données respectivement pour  $J_{117\text{Sn-X}}$  et  $J_{119\text{Sn-X}}$  (avec  $J_{117\text{Sn-X}} < J_{119\text{Sn-X}}$ ) lorsqu'elles sont toutes les deux mesurables.

L'attribution des protons et des carbones est effectuée grâce à des expériences de corrélation proton-carbone courte et longue distance.

✓ Les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Thermo Nicolet 6700.

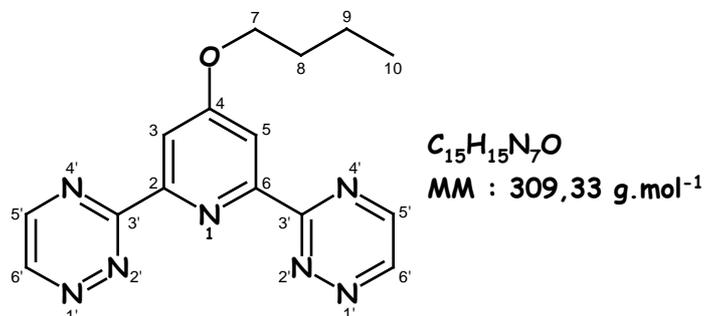
✓ Les spectres de masse (**MS**) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (95/5 ; v:v), en présence ou non d'acide acétique ou d'ammoniaque, puis sont ionisés par la technique du spray ionique.

✓ Les points de fusion (**T<sub>f</sub>**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.

✓ Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, à l'université Rennes I.

✓ Les analyses élémentaires sont déterminées sur un appareil ThermoFinnigan Flash EA 1112 CHNS/O + MAS. La précision des mesures est de +/- 0,4% sur le carbone.

## II. MODES OPERATOIRES

**4-Butyloxy-2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (1)**

Une solution aqueuse (8,75 mL) contenant du bicarbonate de sodium (454 mg, 4,28 mmol, 2,2 équiv.) et du glyoxal à 40% dans l'eau (535  $\mu$ L, 4,66 mmol, 2,4 équiv.) est préparée à température ambiante et ajoutée lentement, goutte à goutte, sur une solution de biscarbamidrazone **11** (516 mg, 1,95 mmol, 1,0 équiv.) dans l'éthanol (25 mL) préalablement chauffée à 40°C. Le mélange est laissé sous agitation à 40°C pendant 1,5 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide obtenu est repris dans le dichlorométhane (40 mL). La solution ainsi obtenue est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 95:5 puis 9:1 (v:v)) pour donner le composé **1** (472 mg).

**Rendement** : 79%.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 9,34 (d, 2H,  $J=2,3$ , H<sub>6'</sub>) ; 8,90 (d, 2H,  $J=2,3$ , H<sub>5'</sub>) ; 8,39 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,30 (t, 2H,  $J=6,5$ , H<sub>7</sub>) ; 1,91 (qt, 2H,  $J=6,5$ , H<sub>8</sub>) ; 1,57 (sex, 2H,  $J=7,4$ , H<sub>9</sub>) ; 1,00 (t, 3H,  $J=7,4$ , H<sub>10</sub>).

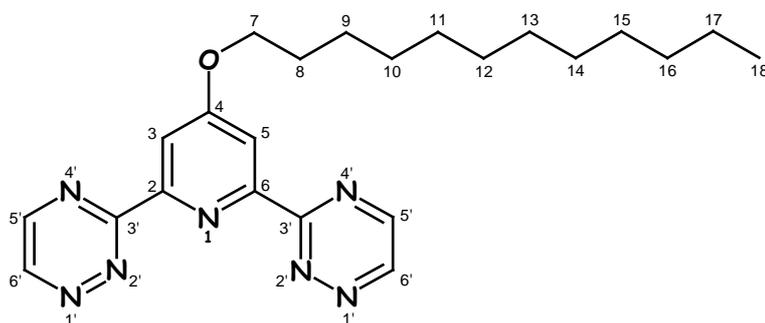
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 167,5 (C<sub>4</sub>) ; 163,4 (C<sub>3'</sub>) ; 154,8 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 149,7 (C<sub>5</sub>) ; 148,9 (C<sub>6'</sub>) ; 112,7 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,8 (C<sub>7</sub>) ; 30,9 (C<sub>8</sub>) ; 19,2 (C<sub>9</sub>) ; 13,8 (C<sub>10</sub>).

**IR** :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2957, 1591, 1529, 1430, 1342, 1236, 1038.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 310,5 (M+H)<sup>+</sup>, 332,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 162-164°C.

## 4-Dodécyloxy-2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (2)



$C_{23}H_{31}N_7O$   
MM : 421,55 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **2** est synthétisé à partir de la pyridine **12** selon le mode opératoire décrit pour le composé **1**.

---

**Rendement** : 69%.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,32 (d, 2H, *J*=2,4, H<sub>6'</sub>) ; 8,89 (d, 2H, *J*=2,4, H<sub>5'</sub>) ; 8,39 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,28 (t, 2H, *J*=6,8, H<sub>7</sub>) ; 1,91 (qt, 2H, *J*=6,8, H<sub>8</sub>) ; 1,50-1,56 (m, 2H, H<sub>9</sub>) ; 1,40-1,27 (m, 16H, H<sub>10</sub> à H<sub>17</sub>) ; 0,88 (t, 3H, *J*=6,8, H<sub>18</sub>).

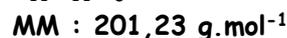
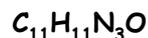
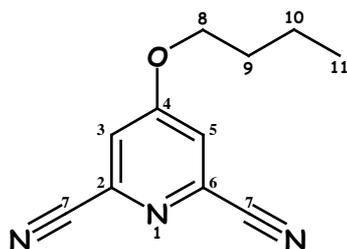
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 167,6 (C<sub>4</sub>) ; 163,5 (C<sub>3'</sub>) ; 154,8 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 149,7 (C<sub>5'</sub>) ; 149,0 (C<sub>6'</sub>) ; 112,8 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 69,2 (C<sub>7</sub>) ; 32,1 (C<sub>16</sub>) ; 29,81 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,78 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,73 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,71 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,50 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,46 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,0 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 26,1 (C<sub>9</sub>) ; 22,8 (C<sub>17</sub>) ; 14,3 (C<sub>18</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2920, 1591, 1554, 1423, 1338, 1028.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 422,5 (M+H)<sup>+</sup>, 444,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 170°C.

### 4-Butyloxy-2,6-dicyanopyridine (**3**)



Sous atmosphère d'argon, le composé **9** (480 mg, 2,02 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane (25 mL) à température ambiante. Puis on ajoute au goutte à goutte la pyridine (726  $\mu\text{L}$ , 8,90 mmol, 4,4 équiv.) et, lentement, l'anhydride trifluoroacétique (686  $\mu\text{L}$ , 4,86 mmol, 2,4 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 18 heures. De l'eau (50 mL) est ensuite introduite dans le milieu et le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 40 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 0,1% MeOH) pour donner le composé **3** (347 mg).

**Rendement** : 85 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,36 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,12 (t, 2H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 1,84 (qt, 2H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,50 (sex, 2H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 1,00 (t, 3H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_{11}$ ).

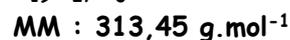
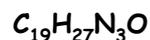
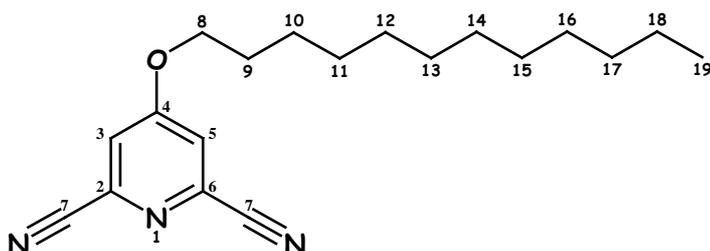
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 166,5 ( $\text{C}_4$ ) ; 136,3 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 118,2 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 115,8 ( $\text{C}_7$ ) ; 69,9 ( $\text{C}_8$ ) ; 30,6 ( $\text{C}_9$ ) ; 19,1 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 13,8 ( $\text{C}_{11}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2969, 1586, 1555, 1436, 1332, 1153, 1068, 1021, 885.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 202,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 64°C.

### 4-Dodécyloxy-2,6-dicyanopyridine (4)



---

Le composé **4** est synthétisé à partir de la pyridine **10** selon le mode opératoire décrit pour le composé **3**.

---

**Rendement** : 89 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,37 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,12 (t, 2H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 1,85 (qt, 2H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,50-1,43 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 1,27 (sl, 16H,  $\text{H}_{11}$  à  $\text{H}_{18}$ ) ; 0,88 (t, 3H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_{19}$ ).

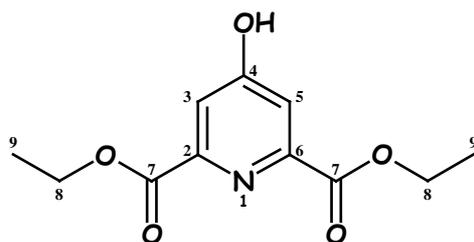
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 166,5 ( $\text{C}_4$ ) ; 136,2 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 118,2 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 115,8 ( $\text{C}_7$ ) ; 70,2 ( $\text{C}_8$ ) ; 32,0 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 29,7 (2 x  $\text{CH}_2$  alkyle) ; 29,63 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 29,56 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 29,4 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 29,3 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 28,6 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 25,8 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 22,8 ( $\text{CH}_2$  alkyle) ; 14,2 ( $\text{C}_{19}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2988, 2902, 1406, 1394, 1250, 1229, 1076, 1066.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 314,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 49-50°C.

## 2,6-Diéthoxycarbonyl-4-hydroxypyridine (5)


 $C_{11}H_{13}NO_5$ 
**MM : 239,23 g.mol<sup>-1</sup>**
**CAS : 68631-52-7**

A une suspension d'acide chélidamique monohydraté (10,63 g, 0,053 mol) dans l'éthanol (350 mL) est ajouté au goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (566  $\mu$ L, 0,011 mol, 20 mol%). Sous agitation, le mélange est porté à reflux pendant 17 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'eau et de l'AcOEt sont ajoutés au résidu huileux obtenu et la phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le composé **5** (10,91 g) est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 98:2 puis 95:5 (v:v)).

**Rendement : 86 %.**
**Aspect : solide blanc.**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 7,57 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,35 (q, 4H,  $J=7,0$ , H<sub>8</sub>) ; 1,33 (t, 6H,  $J=7,0$ , H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 166,0 (C<sub>4</sub>) ; 164,3 (C<sub>7</sub>) ; 149,9 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 115,2 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 61,4 (C<sub>8</sub>) ; 14,1 (C<sub>9</sub>).

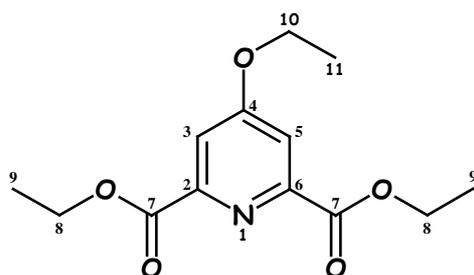
**IR :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2985, 1738, 1722, 1603, 1458, 1332, 1228, 999, 791.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 240,0 (M+H)<sup>+</sup>, 262,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub> :** 121-122°C (Lit. 120-121°C)\*.

\* Markees, D.G. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3120-3121.

## 2,6-Diéthoxycarbonyl-4-éthoxypyridine (6)



$C_{15}H_{21}NO_5$

MM : 295,34 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 18986-18-0

---

Le composé **6** est isolé en tant que sous-produit de la synthèse du diester **5**.

---

**Rendement** : 3 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 7,70 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,37 (q, 4H, J=7,2, H<sub>8</sub>) ; 4,27 (q, 2H, J=7,0, H<sub>10</sub>) ; 1,37 (t, 3H, J=7,0, H<sub>11</sub>) ; 1,34 (t, 6H, J=7,2, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 166,3 (C<sub>4</sub>) ; 164,2 (C<sub>7</sub>) ; 149,7 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 114,0 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 64,6 (C<sub>10</sub>) ; 61,6 (C<sub>8</sub>) ; 14,1 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>).

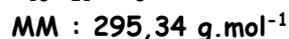
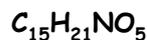
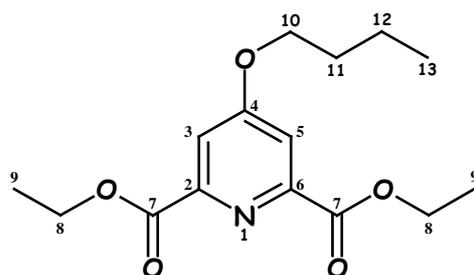
**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2989, 1744, 1706, 1591, 1394, 1337, 1234, 1098, 1043, 785.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 296,0 (M+H)<sup>+</sup>, 318,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 84°C (Lit. 87-87,5°C)\*.

---

\* Markees, D.G.; Dewey, V.C.; Kidder, G.W. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 126-129.

**4-Butyloxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine (7)**

A une solution de 4-hydroxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **5** (516 mg, 2,16 mmol) dans l'acétonitrile (25 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (1,49 g, 10,78 mmol, 5,0 équiv.) puis, au goutte à goutte, du 1-bromobutane (460  $\mu\text{L}$ , 4,28 mmol, 2,0 équiv.). Sous vive agitation, le mélange est porté à reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau (25 mL) est ajoutée et l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite pour donner le composé **7** (631 mg).

**Rendement** : 99 %.

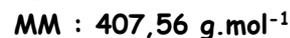
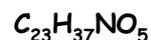
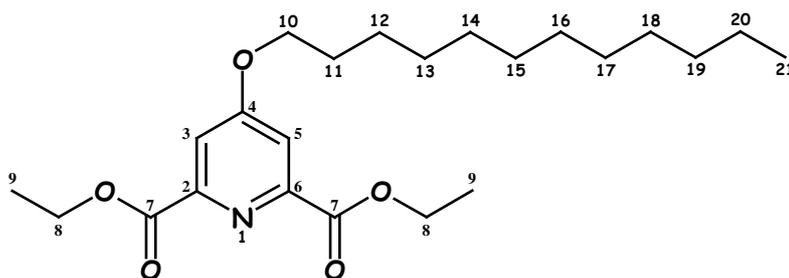
**Aspect** : huile incolore.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,78 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,48 (q, 4H,  $J=7,3$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 4,15 (t, 2H,  $J=6,3$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 1,83 (qt, 2H,  $J=6,3$ ,  $\text{H}_{11}$ ) ; 1,59-1,52 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ) ; 1,46 (t, 6H,  $J=7,3$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,00 (t, 3H,  $J=7,3$ ,  $\text{H}_{13}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,1 ( $\text{C}_4$ ) ; 164,8 ( $\text{C}_7$ ) ; 150,2 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 114,5 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 68,8 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 62,4 ( $\text{C}_8$ ) ; 30,8 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 19,1 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 14,2 ( $\text{C}_9$ ) ; 13,8 ( $\text{C}_{13}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1746, 1717, 1594, 1372, 1340, 1225, 1101, 1028, 786.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 296,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**2,6-Diéthoxycarbonyl-4-dodécyloxyypyridine (8)**

Le composé **8** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **7** en utilisant le 1-bromododécane (1,34 mL, 5,54 mmol, 1,0 équiv.) avec le traitement qui suit. Après retour à température ambiante du milieu réactionnel, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  ; 98:2 (v:v)) pour donner le composé **8** (2,135 g).

**Rendement** : 95 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,77 (s, 2H,  $H_3/H_5$ ) ; 4,47 (q, 4H,  $J=7,3$ ,  $H_8$ ) ; 4,13 (t, 2H,  $J=6,5$ ,  $H_{10}$ ) ; 1,84 (qt, 2H,  $J=6,5$ ,  $H_{11}$ ) ; 1,50-1,43 (m, 8H,  $H_9 + H_{12}$ ) ; 1,27 (sl, 16H,  $H_{13}$  à  $H_{20}$ ) ; 0,88 (t, 3H,  $J=6,5$ ,  $H_{21}$ ).

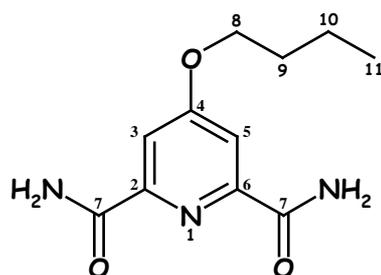
**RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,2 ( $C_4$ ) ; 164,9 ( $C_7$ ) ; 150,2 ( $C_2/C_6$ ) ; 114,5 ( $C_3/C_5$ ) ; 69,2 ( $C_{10}$ ) ; 62,5 ( $C_8$ ) ; 32,0 ( $CH_2$  alkyle) ; 29,8 (2 x  $CH_2$  alkyle) ; 29,7 ( $CH_2$  alkyle) ; 29,6 ( $CH_2$  alkyle) ; 29,4 ( $CH_2$  alkyle) ; 28,9 ( $CH_2$  alkyle) ; 26,0 ( $CH_2$  alkyle) ; 22,8 ( $CH_2$  alkyle) ; 14,3 ( $C_9$ ) ; 14,2 ( $C_{21}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 2917, 2848, 1714, 1598, 1340, 1249, 1108, 1031, 785.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 408,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 47-48°C.

## 4-Butyloxy-2,6-dicarboxamido-pyridine (9)


 $C_{11}H_{15}N_3O_3$ 
 $MM : 237,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

A une solution du dérivé **7** (623 mg, 2,11 mmol) dans le méthanol (10 mL) est ajouté au goutte à goutte de l'ammoniac concentré (5,53 mL, 42,2 mmol, 20,0 équiv.). Le mélange est laissé à température ambiante sous vive agitation pendant 3 jours. Le précipité blanc est filtré sur büchner et séché pour donner le composé **9** (500 mg).

**Rendement** : 100 % .      **Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,83 (sl, 2H, NH) ; 7,69 (sl, 2H, NH) ; 7,63 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,19 (t, 2H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 1,74 (qt, 2H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,44 (sex, 2H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 0,94 (t, 3H,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_{11}$ ).

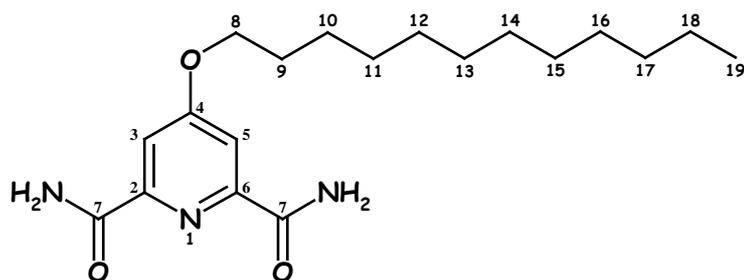
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,1 ( $\text{C}_4$ ) ; 165,2 ( $\text{C}_7$ ) ; 151,2 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 110,1 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 68,2 ( $\text{C}_8$ ) ; 30,3 ( $\text{C}_9$ ) ; 18,6 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 13,7 ( $\text{C}_{11}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3406, 2971, 1698, 1664, 1592, 1425, 1393, 1067.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 238,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 230-231°C.

## 2,6-Dicarboxamido-4-dodécyloxyypyridine (10)



$C_{19}H_{31}N_3O_3$

MM : 349,48 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **10** est synthétisé à partir du produit **8** selon le mode opératoire décrit pour le composé **9**.

---

**Rendement** : 100 % .      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,82 (sl, 2H, NH) ; 7,68 (sl, 2H, NH) ; 7,62 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,17 (t, 2H, J=6,8, H<sub>8</sub>) ; 1,76 (qt, 2H, J=6,9, H<sub>c</sub>) ; 1,43-1,33 (m, 2H, H<sub>10</sub>) ; 1,24 (sl, 16H, H<sub>11</sub> à H<sub>18</sub>) ; 0,85 (t, 3H, J=6,8, H<sub>19</sub>).

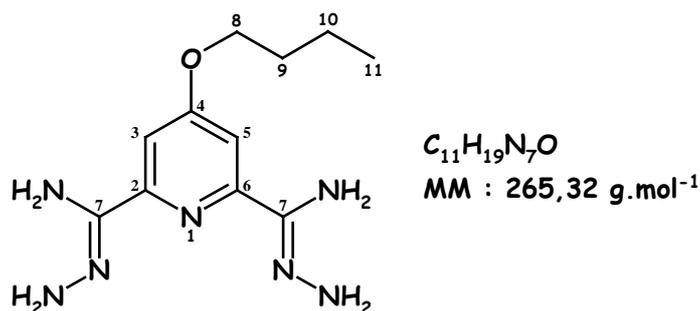
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 167,1 (C<sub>4</sub>) ; 165,3 (C<sub>7</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,5 (C<sub>8</sub>) ; 31,4 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,1 (2 x CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,0 (2 x CH<sub>2</sub> alkyle) ; 28,8 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 28,7 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 28,3 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 25,3 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 22,2 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 14,0 (C<sub>19</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3427, 2920, 1692, 1664, 1593, 1435, 1394, 1243, 1030.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 350,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 209-211°C.

## 4-Butyloxyypyridine-2,6-biscarbamidrazone (11)



A une solution du composé **3** (863 mg, 4,29 mmol) dans l'éthanol (8 mL) est ajoutée goutte à goutte de l'hydrazine hydratée (4,2 mL, 86,58 mmol, 20,2 équiv.) et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. De l'eau (10 mL) est ensuite ajoutée au mélange et le mélange est légèrement concentré sous pression réduite. La solution restante est alors laissée 2 heures au réfrigérateur (T=4°C). Les cristaux formés sont filtrés sur Büchner, lavés à l'eau glacée et séchés sous vide pour donner le composé **11** (899 mg).

**Rendement** : 79 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 7,33 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 6,01 (sl, 4H, 4x NH) ; 5,21 (sl, 4H, 4x NH) ; 4,03 (t, 2H, J=6,8, H<sub>8</sub>) ; 1,69 (qt, 2H, J=6,8, H<sub>9</sub>) ; 1,41 (sex, 2H, J=6,8, H<sub>10</sub>) ; 0,92 (t, 3H, J=6,8, H<sub>11</sub>).

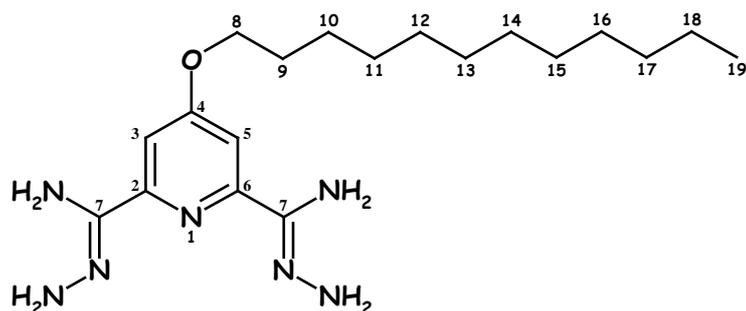
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 164,7 (C<sub>4</sub>) ; 152,0 (C<sub>7</sub>) ; 143,9 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 67,4 (C<sub>8</sub>) ; 30,4 (C<sub>9</sub>) ; 18,6 (C<sub>10</sub>) ; 13,7 (C<sub>11</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3299, 3188, 2957, 1644, 1588, 1558, 1430, 1386, 1111, 1039, 870.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 266,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 137-138°C.

## 4-Dodécyloxyypyridine-2,6-biscarbamidrazone (12)



$C_{19}H_{35}N_7O$

MM : 377,54 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **12** est synthétisé à partir du produit **10** selon le mode opératoire décrit pour le composé **11**.

---

**Rendement** : 86 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 7,32 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 6,00 (sl, 4H, 4x NH) ; 5,17 (sl, 4H, 4x NH) ; 4,02 (t, 2H, J=6,3, H<sub>8</sub>) ; 1,69 (qt, 2H, J=6,3, H<sub>9</sub>) ; 1,41-1,35 (m, 2H, H<sub>10</sub>) ; 1,24 (sl, 16H, H<sub>11</sub> à H<sub>18</sub>) ; 0,85 (t, 3H, J=6,8, H<sub>19</sub>).

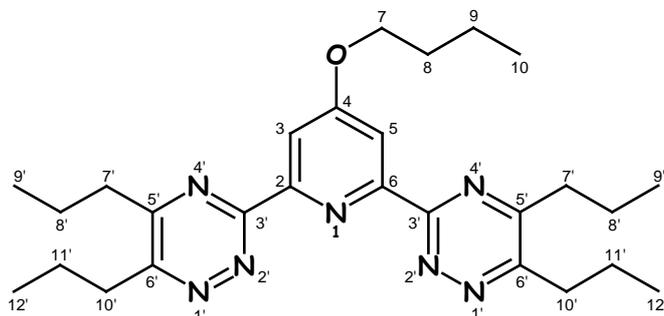
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 164,6 (C<sub>4</sub>) ; 152,2 (C<sub>7</sub>) ; 143,4 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 104,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 67,5 (C<sub>8</sub>) ; 31,3 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,02 (2 x CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,00 (2 x CH<sub>2</sub> alkyle) ; 28,7 (2 x CH<sub>2</sub> alkyle) ; 28,4 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 25,3 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 22,1 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 14,0 (C<sub>19</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2919, 2842, 1595, 1558, 1432, 1383, 1118, 841.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 378,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 116-118°C.

## 4-Butyloxy-2,6-bis-(5,6-di-*n*-propyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (13)


 $C_{27}H_{39}N_7O$ 
 $MM : 477,66 \text{ g.mol}^{-1}$ 

A une suspension de la biscarbamidrazone **11** (200 mg, 0,75 mmol) dans le THF p.a. (7 mL) est additionnée, goutte à goutte, de la triéthylamine p.a. (138  $\mu\text{L}$ , 0,98 mmol, 1,3 équiv.) puis de la 2,3-butanedione (429 mg, 3,02 mmol, 4,0 équiv.). La solution jaune obtenue est chauffée à reflux sous vive agitation pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, le solvant de la réaction est évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}_{\text{conc.}}$  ; 95:4:1 (v:v:v)) pour donner le composé **13** (230 mg) avec une pureté estimée à 91% d'après le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

**Rendement** : 64 %.

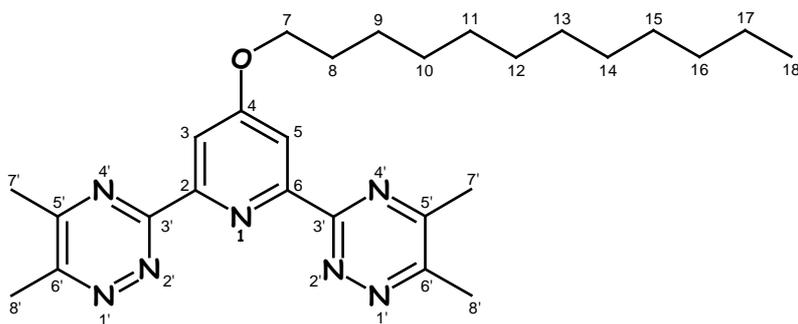
**Aspect** : huile jaune.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,27 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,25 (t, 2H,  $J=6,5$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 3,06 (t, 4H,  $J=7,5$ ,  $\text{H}_{10'}$ ) ; 2,93 (t, 4H,  $J=7,5$ ,  $\text{H}_7'$ ) ; 2,02-1,83 (m, 10H,  $\text{H}_8 + \text{H}_8' + \text{H}_{11'}$ ) ; 1,56 (sex, 2H,  $J=7,2$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,10 (t, 6H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_{12'}$ ) ; 1,07 (t, 6H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_9'$ ) ; 1,02 (t, 3H,  $J=7,2$ ,  $\text{H}_{10}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,2 ( $\text{C}_4$ ) ; 162,1 ( $\text{C}_5'$ ) ; 161,3 ( $\text{C}_3'$ ) ; 159,8 ( $\text{C}_6'$ ) ; 155,5 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 111,8 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 68,5 ( $\text{C}_7$ ) ; 36,1 ( $\text{C}_7'$ ) ; 34,4 ( $\text{C}_{10'}$ ) ; 31,1 ( $\text{C}_8$ ) ; 21,9 ( $\text{C}_8'$ ) ; 21,4 ( $\text{C}_{11'}$ ) ; 19,3 ( $\text{C}_9$ ) ; 14,3 ( $\text{C}_9'$ ) ; 14,1 ( $\text{C}_{12'}$ ) ; 13,9 ( $\text{C}_{10}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2871, 1592, 1521, 1427, 1382, 1364, 1032.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 478,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**2,6-Bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-dodécyloxyypyridine (14)** $C_{27}H_{39}N_7O$ MM : 477,66 g.mol<sup>-1</sup>

A une suspension de la biscarbamidrazone **12** (493 mg, 1,31 mmol) dans le THF p.a. (10 mL) est additionnée au goutte à goutte de la triéthylamine p.a. (202  $\mu$ L, 1,44 mmol, 1,1 équiv.) puis de la 2,3-butanedione (230  $\mu$ L, 2,63 mmol, 2,0 équiv.). La solution jaune obtenue est chauffée à reflux sous vive agitation pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le solvant de la réaction est évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 95:5 puis 9:1 + 0,1% NH<sub>4</sub>OH concentré (v:v)) pour donner le composé **14** (472 mg).

**Rendement** : 76 %.**Aspect** : solide jaune pâle.

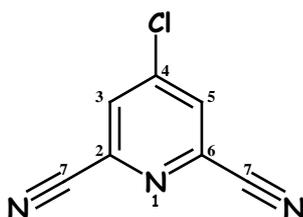
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 8,33 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,25 (t, 2H, J=6,5, H<sub>7</sub>) ; 2,78 (s, 6H, H<sub>8</sub>) ; 2,72 (s, 6H, H<sub>7</sub>) ; 1,89 (qt, 2H, J=6,5, H<sub>8</sub>) ; 1,47-1,55 (m, 2H, H<sub>9</sub>) ; 1,28 (sl, 16H, H<sub>10</sub> à H<sub>17</sub>) ; 0,88 (t, 3H, J=6,8, H<sub>18</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 167,4 (C<sub>4</sub>) ; 161,4 (C<sub>3'</sub>) ; 159,8 (C<sub>5</sub>) ; 157,3 (C<sub>6'</sub>) ; 155,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 112,0 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 69,0 (C<sub>7</sub>) ; 32,1 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,81 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,78 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,74 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,71 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,49 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,47 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 29,1 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 26,1 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 22,8 (CH<sub>2</sub> alkyle) ; 22,1 (C<sub>7</sub>) ; 19,8 (C<sub>8</sub>) ; 14,3 (C<sub>18</sub>).

**IR** :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2920, 2842, 1591, 1525, 1436, 1387, 1122, 987.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 478,5 (M+H)<sup>+</sup>, 500,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

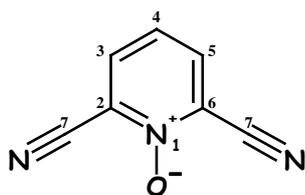
**T<sub>f</sub>** : 83-84°C.

**4-Chloro-2,6-dicyanopyridine (19)** $C_7H_2N_3Cl$ MM : 163,57 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 55306-66-6

Sous atmosphère d'argon, une solution de 2,6-dicyanopyridine-*N*-oxyde **20** (300 mg, 2,07 mmol) dans le POCl<sub>3</sub> (2 mL) est portée à reflux sous agitation pendant 48 heures. Puis, du PCl<sub>5</sub> (646 mg, 3,10 mmol, 1,5 équiv.) est ajouté et le mélange est laissé à reflux pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 5°C à l'aide d'un bain de glace puis est versé dans une solution saturée de carbonate de sodium (25 mL) également refroidie à 5°C. Le mélange est extrait au dichlorométhane (3x 50mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : Ether de pétrole/AcOEt ; 9:1 puis 7:3 (v:v)) pour donner le composé **19** (194 mg).

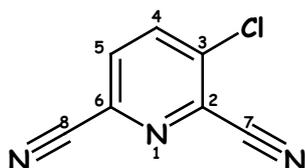
**Rendement** : 57 %.**Aspect** : solide blanc.**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7,95 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>).**RMN <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 147,4 (C<sub>4</sub>) ; 136,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 131,6 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 114,7 (C<sub>7</sub>).**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3070, 1571, 1396, 910, 859, 752.**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 164,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl] ; 166,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl].**T<sub>f</sub>** : 133-135°C.

**2,6-Dicyanopyridine-N-oxyde (20)\*** $C_7H_3N_3O$ MM : 145,12 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 21635-93-8

A une solution de 2,6-dicyanopyridine (2,132 g, 16,51 mmol) dans le TFA (10 mL) est ajoutée, goutte à goutte, une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% (3,2 mL, 31,32 mmol, 1,9 équiv.) et le mélange est agité à 80°C. Au bout de 4 heures, une nouvelle addition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% dans l'eau (1,6 mL, 15,66 mmol, 0,95 équiv.) est effectuée et cette même opération est réalisée après 4 heures supplémentaires sous agitation à 80°C. Après un total de 24 heures sous agitation à 80°C, le solvant de la réaction est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau (20 mL) qui est à nouveau évaporée afin d'éliminer un maximum de TFA. Une solution de carbonate de sodium est versée, goutte à goutte, sur le solide résiduel afin d'ajuster le pH à 11 et le mélange est extrait au chloroforme (3x 75mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 98:1 (v:v)) pour donner le composé **20** (1,38 g).

**Rendement** : 58 %.**Aspect** : solide jaune.**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,37 (d, 2H, J=8,0, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,62 (t, 1H, J=8,0, H<sub>4</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 135,3 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 125,7 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 125,5 (C<sub>4</sub>) ; 111,5 (C<sub>7</sub>).**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3092, 2244, 1384, 1295, 1241, 855, 808, 737.**T<sub>f</sub>** : 176-178°C (Lit. 182-183°C)\*.\* Ishikawa, M.; Kaneko, C.; Yokoe, I.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1969**, 25, 295-300.

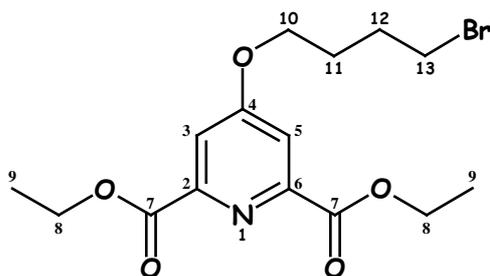
**3-Chloro-2,6-dicyanopyridine (21)** $C_7H_2N_3Cl$ MM : 163,57 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **21** (79 mg) est isolé en tant que sous-produit de la synthèse de la pyridine 4-chlorée **19**.

Rendement : 24 %.

Aspect : solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8,11 (d, 1H, J=8,5, H<sub>4</sub>) ; 7,90 (d, 1H, J=8,5, H<sub>5</sub>).RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 139,5 (C<sub>3</sub>) ; 139,4 (C<sub>4</sub>) ; 134,7 (C<sub>2</sub>) ; 132,8 (C<sub>6</sub>) ; 131,6 (C<sub>5</sub>) ; 115,0 (C<sub>7</sub>) ; 113,1 (C<sub>8</sub>).IR : ν (cm<sup>-1</sup>) 3068, 1552, 1423, 1050, 858, 698.MS (Ionspray<sup>®</sup>) m/z: 164,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl] ; 166,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl].T<sub>f</sub> : 85-87°C.

4-(4-Bromobut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine (**23**)
 $C_{15}H_{20}NO_5Br$ 
 $MM : 374,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

A une solution de 4-hydroxy-2,6-pyridinedicarboxylate de diéthyle **5** (1,02 g, 4,25 mmol) dans l'acétonitrile (50 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (2,95 g, 21,32 mmol, 5,0 équiv.) puis goutte à goutte du 1,4-dibromobutane (2,54 mL, 21,27 mmol, 5,0 équiv.). Sous vive agitation, le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel jusqu'à dissolution complète des sels. L'acétonitrile est évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse restante est extraite au  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par colonne de gel de silice (Eluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  ; 98:2 puis 95:5 (v:v)) pour donner le composé **23** (1,38 g).

**Rendement** : 86 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,77 (s, 2H,  $H_3/H_5$ ) ; 4,48 (q, 4H,  $J=7,2$ ,  $H_8$ ) ; 4,18 (t, 2H,  $J=6,0$ ,  $H_{10}$ ) ; 3,50 (t, 2H,  $J=6,3$ ,  $H_{13}$ ) ; 2,00-2,12 (m, 4H,  $H_{11} + H_{12}$ ) ; 1,46 (t, 6H,  $J=7,2$ ,  $H_9$ ).

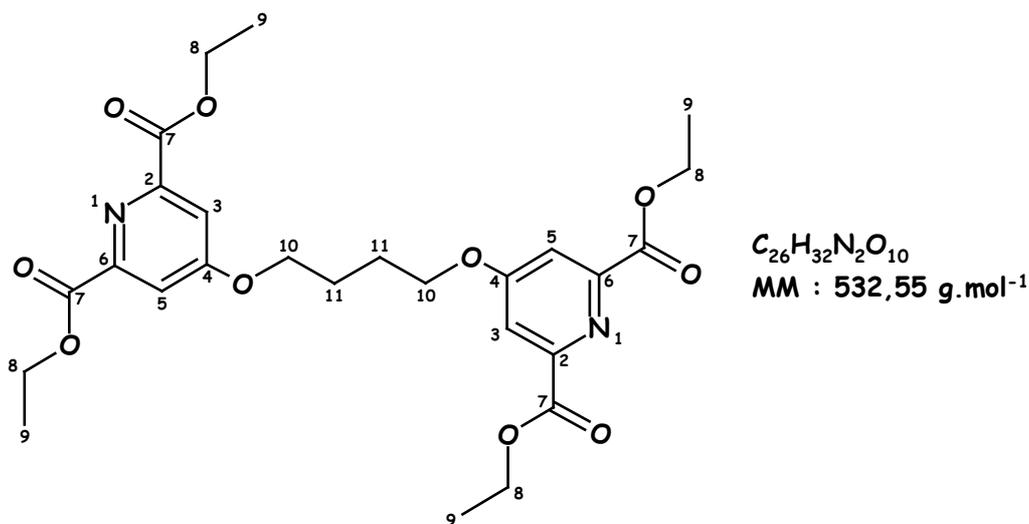
**RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 166,9 ( $C_4$ ) ; 164,9 ( $C_7$ ) ; 150,4 ( $C_2/C_6$ ) ; 114,4 ( $C_3/C_5$ ) ; 68,0 ( $C_{10}$ ) ; 62,6 ( $C_8$ ) ; 33,1 ( $C_{13}$ ) ; 29,3 ( $C_{11}$ ) ; 27,6 ( $C_{12}$ ) ; 14,3 ( $C_9$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 1692, 1663, 1597, 1437, 1033, 687.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 374,0 [ $(M+H)^+$ ,  $^{79}Br$ ] ; 376,0 [ $(M+H)^+$ ,  $^{81}Br$ ].  
396,5 [ $(M+Na)^+$ ,  $^{79}Br$ ] ; 398,5 [ $(M+Na)^+$ ,  $^{81}Br$ ].

**T<sub>f</sub>** : 53-54°C.

## 1,4-Di-O-(2,6-diéthoxycarbonyl-pyridin-4-yl)butan-1,4-diol (24)



Le composé **24** (339 mg) est isolé en tant que sous-produit de la synthèse du diester bromé **23**.

**Rendement** : 14 %.

**Aspect** : solide blanc.

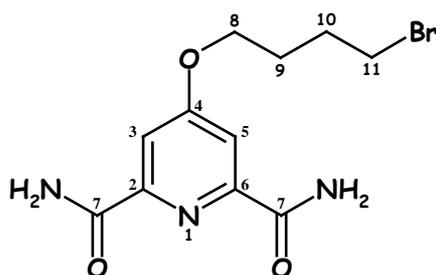
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,79 (s, 4H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,48 (q, 8H, J=7,0, H<sub>8</sub>) ; 4,24 (sl, 4H, H<sub>10</sub>) ; 2,08 (sl, 4H, H<sub>11</sub>) ; 0,92 (t, 12H, J=7,0, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,9 (C<sub>4</sub>) ; 164,8 (C<sub>7</sub>) ; 150,4 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 114,4 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,3 (C<sub>10</sub>) ; 62,6 (C<sub>8</sub>) ; 25,6 (C<sub>11</sub>) ; 14,3 (C<sub>9</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1713, 1600, 1373, 1341, 1105, 1027, 787.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 533,5 (M+H)<sup>+</sup>, 555,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 159-160°C.

**4-(4-Bromobut-1-yl)oxy-2,6-dicarboxamido-pyridine (25)** $C_{11}H_{14}N_3O_3Br$ MM : 316,16 g.mol<sup>-1</sup>

A une solution du dérivé **23** (3,11 g, 8,32 mmol) dans le méthanol (20 mL) est ajouté goutte à goutte de l'ammoniaque concentré (21,8 mL, 0,56 mol, 20,0 équiv.). Le mélange est laissé à température ambiante sous vive agitation pendant 24 heures. Le précipité blanc formé est filtré sur büchner, lavé à l'eau glacée et séché pour donner le composé **25** (1,97 g).

**Rendement** : 75 %.      **Aspect** : solide blanc.

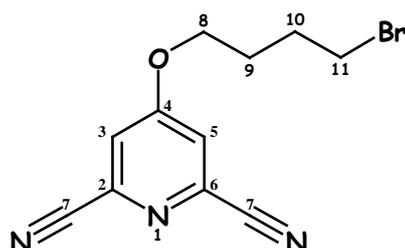
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,82 (sl, 2H, NH) ; 7,69 (sl, 2H, NH) ; 7,64 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,23 (t, 2H, J=6,0, H<sub>8</sub>) ; 3,62 (t, 2H, J=6,0, H<sub>11</sub>) ; 1,91-2,08 (m, 4H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 167,0 (C<sub>4</sub>) ; 165,2 (C<sub>7</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 67,6 (C<sub>8</sub>) ; 34,8 (C<sub>11</sub>) ; 28,8 (C<sub>9</sub>) ; 27,0 (C<sub>10</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3184, 1692, 1662, 1597, 1433, 1119, 1033, 685.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 316,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br] ; 318,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br].  
338,0 [(M+Na)<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br] ; 340,0 [(M+Na)<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br].

**T<sub>f</sub>** : 204°C.

4-(4-Bromobut-1-yl)oxy-2,6-dicyanopyridine (**26**)
 $C_{11}H_{10}N_3OBr$ 
 $MM : 280,13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Sous atmosphère d'argon, le composé **25** (985 mg, 3,12 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane (120 mL) à température ambiante. Puis on ajoute goutte à goutte la pyridine (1,12 mL, 13,73 mmol, 4,4 équiv.) et, lentement, l'anhydride trifluoroacétique (1,04 mL, 7,48 mmol, 2,4 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 18 heures. De l'eau (75 mL) est ensuite introduite dans le milieu. Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (50 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 0,1% MeOH) pour donner le composé **26** (772 mg).

**Rendement** : 88 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,38 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,19 (t, 2H,  $J=5,6$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 3,49 (t, 2H,  $J=6,0$ ,  $\text{H}_{11}$ ) ; 2,04-2,09 (m, 4H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10}$ ).

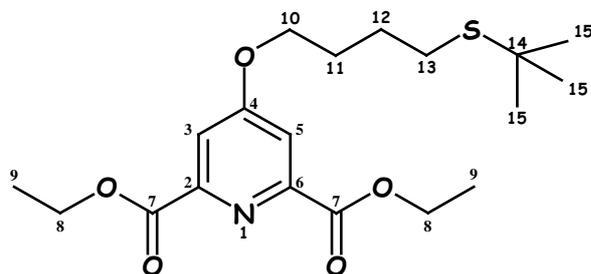
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 166,2 ( $\text{C}_4$ ) ; 136,2 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 118,2 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 115,7 ( $\text{C}_7$ ) ; 69,1 ( $\text{C}_8$ ) ; 32,8 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 28,9 ( $\text{C}_9$ ) ; 27,2 ( $\text{C}_{10}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3079, 1587, 1340, 1157, 1032, 880.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 280,0 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ] ; 282,0 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ].

**$T_f$**  : 72°C.

## 4-(4-*tert*Butylsulfanylbut-1-yl)oxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine (27)



$$C_{19}H_{29}NO_5S$$

$$MM : 383,51 \text{ g.mol}^{-1}$$

Sous atmosphère d'argon, à une solution de *tert*-butanethiol (80  $\mu$ L, 0,71 mmol, 1,3 équiv.) dans le THF (1 mL) à 0°C est ajouté par petites portions de l'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale ; 33 mg, 0,83 mmol, 1,5 équiv.). Le mélange est laissé sous agitation à 0°C pendant 15 minutes puis est ajouté lentement à une solution de 4-(4-bromobut-1-yloxy)-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **23** (203 mg, 0,54 mmol) dans le THF (2 mL) refroidie à 0°C. Après 30 minutes à 0°C, la température du milieu réactionnel est ramenée à température ambiante et la réaction est agitée dans ces conditions pendant 3 heures. Une hydrolyse à l'aide d'une solution saturée de  $NH_4Cl$  (5 mL) est ensuite réalisée et le mélange est extrait au  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par colonne de gel de silice (Eluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  ; 98:2 puis 95:5 (v:v)) pour donner le composé **27** (131 mg).

**Rendement** : 63 %.

**Aspect** : huile incolore.

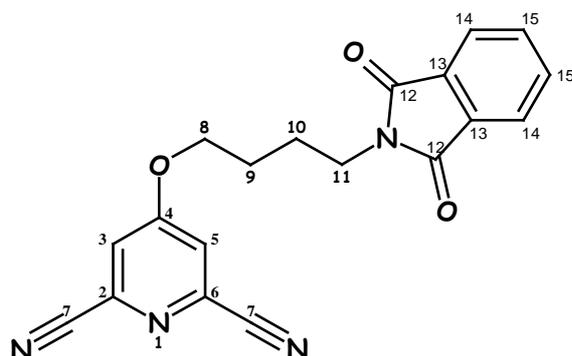
**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,77 (s, 2H,  $H_3/H_5$ ) ; 4,47 (q, 4H,  $J=7,0$ ,  $H_8$ ) ; 4,16 (t, 2H,  $J=6,3$ ,  $H_{10}$ ) ; 2,61 (t, 2H,  $J=7,3$ ,  $H_{13}$ ) ; 1,89-2,03 (m, 2H,  $H_{11}$ ) ; 1,73-1,82 (m, 2H,  $H_{12}$ ) ; 1,46 (t, 6H,  $J=7,0$ ,  $H_9$ ) ; 1,34 (s, 9H,  $H_{15}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,0 ( $C_4$ ) ; 164,9 ( $C_7$ ) ; 150,3 ( $C_2/C_6$ ) ; 114,4 ( $C_3/C_5$ ) ; 68,6 ( $C_{10}$ ) ; 62,5 ( $C_8$ ) ; 42,2 ( $C_{14}$ ) ; 31,1 ( $C_{15}$ ) ; 28,3 ( $C_{11}$ ) ; 27,9 ( $C_{13}$ ) ; 26,3 ( $C_{12}$ ) ; 14,3 ( $C_9$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 2956, 1747, 1719, 1595, 1342, 1246, 1104, 1039.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 384,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 406,5 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

## 2,6-Dicyano-4-[4-(phthalimid-N-yl)-but-1-yl]oxypyridine (28)



$C_{19}H_{14}N_4O_3$   
 MM : 346,35 g.mol<sup>-1</sup>

Selon un mode opératoire identique à celui du composé **26**, la dicyanopyridine **28** est synthétisée à partir du produit **36**.

**Rendement** : 80 % .                    **Aspect** : solide blanc.

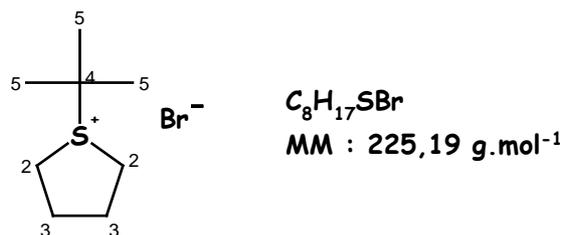
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,87 (dd, 2H, J=5,5, J=3,2, H<sub>14</sub>) ; 7,75 (dd, 2H, J=5,5, J=3,2, H<sub>15</sub>) ; 7,38 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,20 (sl, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3,78 (t, 2H, J=6,0, H<sub>11</sub>) ; 1,92 (sl, 4H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 168,5 (C<sub>12</sub>) ; 166,2 (C<sub>4</sub>) ; 136,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 134,3 (C<sub>15</sub>) ; 132,0 (C<sub>13</sub>) ; 123,4 (C<sub>14</sub>) ; 118,2 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 115,7 (C<sub>7</sub>) ; 69,3 (C<sub>8</sub>) ; 37,2 (C<sub>11</sub>) ; 25,8 (C<sub>9</sub>) ; 25,0 (C<sub>10</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1707, 1591, 1397, 1330, 1045, 719.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 347,5 (M+H)<sup>+</sup>, 369,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 143-144°C.

**Bromure de *S*-tertbutyl-tétrahydrothiophénium (30)**

Sous atmosphère d'argon, à une solution de *tert*-butanethiol (13,5 mL, 0,12 mol) dans le THF (150 mL), refroidie à 5°C à l'aide d'un bain de glace, est ajouté de l'hydroxyde de sodium en pastilles (9,6 g, 0,24 mol, 2,0 équiv.). A cette même température, après 30 minutes d'agitation, le 1,4-dibromobutane (28,6 mL, 0,24 mol, 2,0 équiv.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le précipité formé est ensuite filtré, lavé avec du THF (50 mL) préalablement refroidi à 5°C à l'aide d'un bain de glace et séché sous vide. Le composé **30** (19,86 g) est alors obtenu sous la forme d'un solide beige.

**Rendement** : 74 %.      **Aspect** : solide beige.

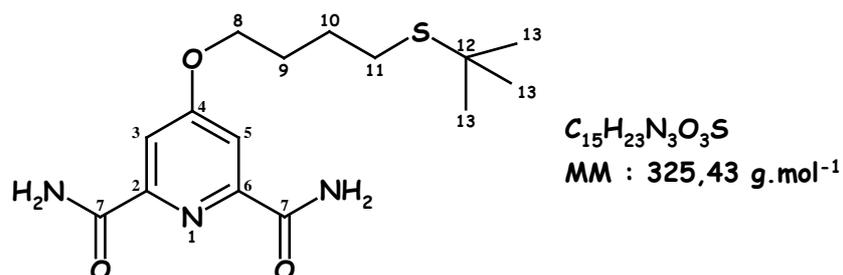
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 3,93 (dt, 2H, <sup>2</sup>J=12,9, <sup>3</sup>J=6,3, H<sub>2a</sub>) ; 3,69 (dt, 2H, <sup>2</sup>J=12,9, <sup>3</sup>J=6,3, H<sub>2b</sub>) ; 2,43 (m, 4H, H<sub>3</sub>) ; 1,65 (s, 9H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 56,5 (C<sub>4</sub>) ; 40,2 (C<sub>2</sub>) ; 29,9 (C<sub>5</sub>) ; 26,8 (C<sub>3</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2946, 1470, 1377, 1168.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 145,5 (M-Br)<sup>+</sup>.

### 4-(4-*tert*Butylthiobut-1-yl)oxy-2,6-dicarboxamido-pyridine (31)



Selon un mode opératoire identique à celui du composé **25**, le diamide **31** est synthétisé à partir du produit **27**.

**Rendement** : 72 %.      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,83 (sl, 2H, NH) ; 7,69 (sl, 2H, NH) ; 7,63 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,21 (t, 2H, J=6,3, H<sub>8</sub>) ; 2,58 (t, 2H, J=7,5, H<sub>11</sub>) ; 1,85 (dt, 2H, J=6,3, J=6,6, H<sub>10</sub>) ; 1,62 (dt, 2H, J=6,6, J=7,5, H<sub>9</sub>) ; 1,26 (s, 9H, H<sub>13</sub>).

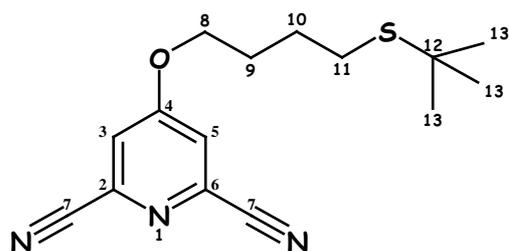
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 167,0 (C<sub>4</sub>) ; 165,2 (C<sub>7</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,0 (C<sub>8</sub>) ; 41,7 (C<sub>12</sub>) ; 30,8 (C<sub>13</sub>) ; 27,7 (C<sub>9</sub>) ; 27,3 (C<sub>11</sub>) ; 25,9 (C<sub>10</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3413, 3187, 2955, 1692, 1662, 1594, 1435, 1117, 1037.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 326,0 (M+H)<sup>+</sup>, 348,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 198-200°C.

## 4-(4-*tert*Butylthiobut-1-yl)oxy-2,6-dicyanopyridine (32)



$C_{15}H_{19}N_3OS$

MM : 289,40 g.mol<sup>-1</sup>

---

Selon un mode opératoire identique à celui du composé **26**, la dicyanopyridine **32** est synthétisée à partir du produit **31**.

---

**Rendement** : 96 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 7,36 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,14 (t, 2H, J=6,3, H<sub>8</sub>) ; 2,61 (t, 2H, J=7,2, H<sub>11</sub>) ; 1,99 (dt, 2H, J=6,3, J=6,6, H<sub>9</sub>) ; 1,78 (dt, 2H, J=6,6, J=7,2, H<sub>10</sub>) ; 1,34 (s, 9H, H<sub>13</sub>).

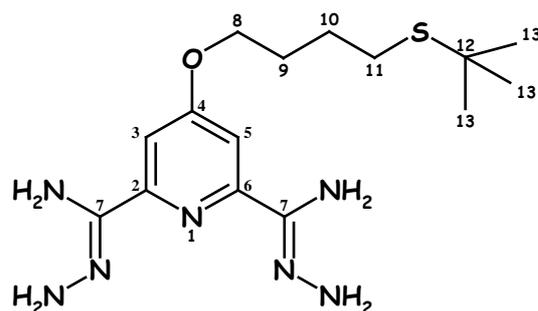
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 166,3 (C<sub>4</sub>) ; 136,4 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 118,2 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 115,7 (C<sub>7</sub>) ; 69,7 (C<sub>8</sub>) ; 42,3 (C<sub>12</sub>) ; 31,1 (C<sub>13</sub>) ; 27,9 (C<sub>9</sub>) ; 27,8 (C<sub>11</sub>) ; 26,0 (C<sub>10</sub>).

**IR** :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2966, 1589, 1339, 1151, 1035, 876.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 290,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 82-83°C.

### 4-(4-*tert*Butylthiobut-1-yl)oxypyridine-2,6-biscarbamidrazone (**33**)


 $C_{15}H_{27}N_7OS$ 
 $MM : 353,49 \text{ g.mol}^{-1}$ 

A une solution de pyridine dicyanée **32** (893 mg, 3,09 mmol) dans l'éthanol (20 mL) à température ambiante, est additionnée goutte à goutte de l'hydrazine hydratée (3,0 mL, 61,85 mmol, 20,0 équiv.). Après 15 heures sous agitation à température ambiante, de l'eau (30 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le précipité blanc formé est alors filtré sur Büchner, lavé à l'eau glacée et séché sous vide en présence de  $P_2O_5$  pour donner le composé **33** (797 mg).

**Rendement** : 73 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,34 (s, 2H,  $H_3/H_5$ ) ; 6,02 (sl, 4H, 4 x NH) ; 5,27 (sl, 4H, 4 x NH) ; 4,05 (t, 2H,  $J=6,0$ ,  $H_8$ ) ; 2,55 (t, 2H,  $J=7,2$ ,  $H_{11}$ ) ; 1,80 (qt, 2H,  $J=6,0$ ,  $H_9$ ) ; 1,62 (qt, 2H,  $J=7,2$ ,  $H_{10}$ ) ; 1,25 (s, 9H,  $H_{13}$ ).

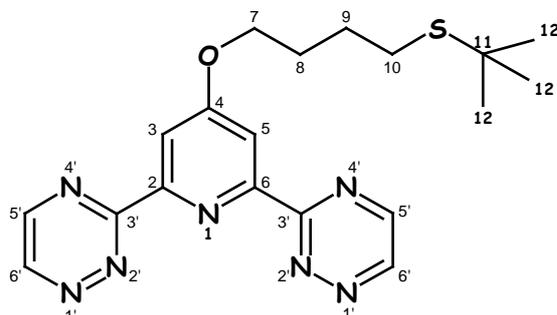
**RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 164,6 ( $C_4$ ) ; 152,2 ( $C_7$ ) ; 143,6 ( $C_2/C_6$ ) ; 104,2 ( $C_3/C_5$ ) ; 67,2 ( $C_8$ ) ; 41,7 ( $C_{12}$ ) ; 30,8 ( $C_{13}$ ) ; 27,9 ( $C_9$ ) ; 27,3 ( $C_{11}$ ) ; 26,0 ( $C_{10}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 3320, 2947, 1587, 1558, 1433, 1112, 1038.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 354,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 105-107°C.

## 2,6-Bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(4-*tert*butylthiobut-1-yl)oxypyridine (34)



$$C_{19}H_{23}N_7OS$$

$$MM : 397,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A température ambiante, une solution aqueuse (4,0 mL) contenant du bicarbonate de sodium (207 mg, 1,95 mmol, 2,8 équiv.) et du glyoxal à 40% dans l'eau (304  $\mu$ L, 2,65 mmol, 3,0 équiv.) est ajoutée lentement goutte à goutte sur une solution de biscarbamidrazone **33** (247 mg, 0,70 mmol, 1,0 équiv.) dans l'éthanol (10 mL). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide obtenu est repris dans le dichlorométhane (40 mL). La solution ainsi obtenue est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  ; 95:5 puis 9:1 (v:v)) pour donner le composé **34** (146 mg).

**Rendement** : 42 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 9,34 (d, 2H,  $J=2,3$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 8,91 (d, 2H,  $J=2,3$ ,  $\text{H}_5$ ) ; 8,38 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,32 (t, 2H,  $J=6,2$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 2,66 (t, 2H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 2,05 (qt, 2H,  $J=6,2$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 1,85 (qt, 2H,  $J=7,0$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 1,35 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ).

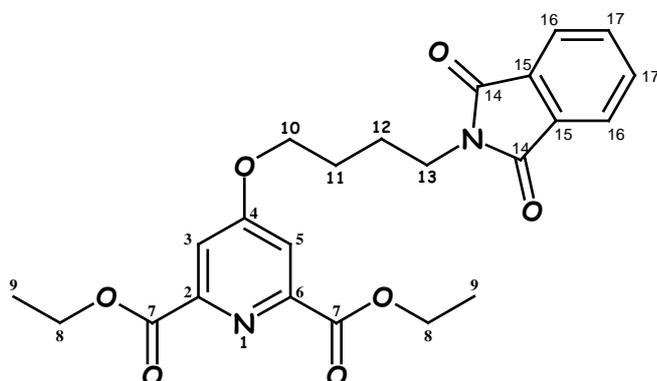
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,3 ( $\text{C}_4$ ) ; 163,3 ( $\text{C}_3$ ) ; 154,8 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 149,7 ( $\text{C}_5$ ) ; 148,9 ( $\text{C}_6$ ) ; 112,6 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 68,5 ( $\text{C}_7$ ) ; 42,0 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 31,0 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 28,3 ( $\text{C}_8$ ) ; 27,9 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 26,3 ( $\text{C}_9$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 1595, 1529, 1431, 1387, 1346, 1238, 1086, 1048, 1038.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 398,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 430,5 ( $\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>déc</sub>** : 167-168°C.

## 2,6-Diéthoxycarbonyl-4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxy pyridine (35)



$C_{23}H_{24}N_2O_7$   
MM : 440,46 g.mol<sup>-1</sup>

A une solution de 4-hydroxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **5** (1,30 g, 5,43 mmol) dans l'acétonitrile (55 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (3,75 g, 27,13 mmol, 5,0 équiv.) puis du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide (1,53 g, 5,42 mmol, 1,0 équiv.). Sous vive agitation, le mélange est porté à reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau (30 mL) est ajoutée et l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 98:2 puis 95:5 (v:v)) pour donner le composé **35** (2,09 g).

**Rendement** : 87 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,86 (dd, 2H, J=2,8, J=5,6, H<sub>16</sub>) ; 7,76 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,73 (dd, 2H, J=2,8, J=5,6, H<sub>17</sub>) ; 4,47 (q, 4H, J=7,2, H<sub>8</sub>) ; 4,19 (sl, 2H, H<sub>10</sub>) ; 3,79 (sl, 2H, H<sub>13</sub>) ; 1,92 (sl, 4H, H<sub>11</sub> + H<sub>12</sub>) ; 1,46 (t, 6H, J=7,2, H<sub>9</sub>).

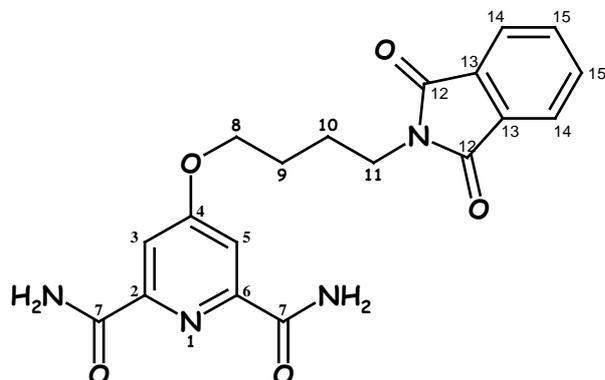
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 168,5 (C<sub>14</sub>) ; 166,8 (C<sub>4</sub>) ; 164,8 (C<sub>7</sub>) ; 150,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 134,1 (C<sub>17</sub>) ; 132,1 (C<sub>15</sub>) ; 123,3 (C<sub>16</sub>) ; 114,3 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,2 (C<sub>10</sub>) ; 62,4 (C<sub>8</sub>) ; 37,4 (C<sub>13</sub>) ; 26,2 (C<sub>11</sub>) ; 25,2 (C<sub>12</sub>) ; 14,3 (C<sub>9</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2353, 1748, 1707, 1594, 1399, 1371, 1337, 1227, 1041, 724.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 441,5 (M+H)<sup>+</sup>, 463,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 106°C.

## 2,6-Dicarboxamido-4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yl]oxypyridine (36)



$C_{19}H_{18}N_4O_5$   
MM : 382,38 g.mol<sup>-1</sup>

A une suspension du dérivé **38** (244 mg, 1,35 mmol) dans l'acétonitrile (15 mL) est ajouté du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide (456 mg, 1,62 mmol, 1,2 équiv.). Le mélange est porté à reflux sous vive agitation pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le solvant de la réaction est évaporé sous pression réduite et le résidu brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 9:1 (v:v)) pour donner le composé **36** (109 mg).

**Rendement** : 21 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,83 (sl, 2H, NH) ; 7,78-7,86 (m, 4H, H<sub>14</sub> + H<sub>15</sub>) ; 7,69 (sl, 2H, NH) ; 7,61 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 4,20 (sl, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3,64 (sl, 2H, H<sub>11</sub>) ; 1,77 (sl, 4H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>).

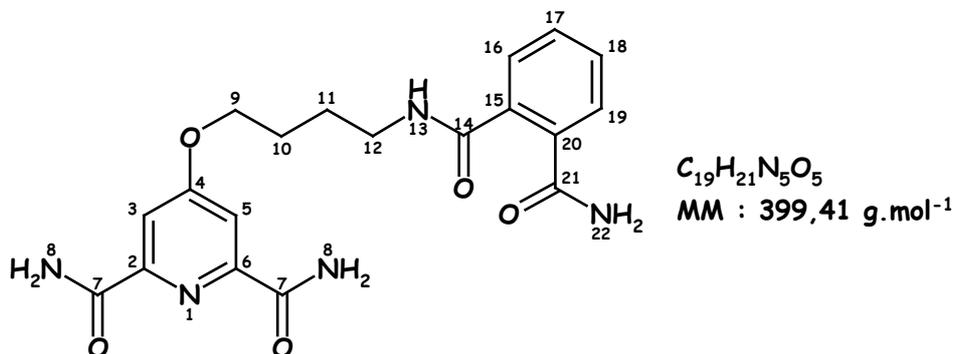
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 168,0 (C<sub>12</sub>) ; 167,0 (C<sub>4</sub>) ; 165,2 (C<sub>7</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 134,3 (C<sub>15</sub>) ; 131,6 (C<sub>13</sub>) ; 123,0 (C<sub>14</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 67,9 (C<sub>8</sub>) ; 37,1 (C<sub>11</sub>) ; 25,7 (C<sub>9</sub>) ; 24,5 (C<sub>10</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3462, 3327, 1702, 1676, 1589, 1399, 1050, 723.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 383,5 (M+H)<sup>+</sup>, 405,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : >250°C.

***N*-[4-(2,6-dicarboxamido-pyridin-4-yl)oxybut-1-yl]-phthalamide  
(37)**



A une solution du dérivé **35** (345 mg, 0,78 mmol) dans le méthanol (4 mL) est ajouté goutte à goutte de l'ammoniaque concentré (2,00 mL, 15,27 mmol, 20,0 équiv.). Le mélange est laissé à température ambiante sous vive agitation pendant 4 heures. Le précipité blanc formé est filtré sur büchner, lavé à l'eau glacée et séché pour donner le composé **37** (148 mg).

**Rendement** : 50 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 12,88 (sl, 1H, N<sub>13</sub>-H) ; 8,83 (sl, 2H, N<sub>8</sub>-H) ; 8,32 (t, 1H, J=5,2, N<sub>22</sub>-H) ; 7,76 (dd, 1H, J=1,3, J=7,3, H<sub>19</sub> ou H<sub>16</sub>) ; 7,70 (sl, 2H, N<sub>8</sub>-H) ; 7,65 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,56 (dt, 1H, J=1,5, J=7,5, H<sub>18</sub> ou H<sub>17</sub>) ; 7,49 (dt, 1H, J=1,5, J=7,3, H<sub>17</sub> ou H<sub>18</sub>) ; 7,38 (dd, 1H, J=1,3, J=7,3, H<sub>16</sub> ou H<sub>19</sub>) ; 4,34 (t, 1H, J=5,2, N<sub>22</sub>-H) ; 4,23 (t, 2H, J=6,3, H<sub>9</sub>) ; 3,22-3,27 (m, 2H, H<sub>12</sub>) ; 1,81-1,89 (m, 2H, H<sub>10</sub>) ; 1,64-1,79 (m, 2H, H<sub>11</sub>).

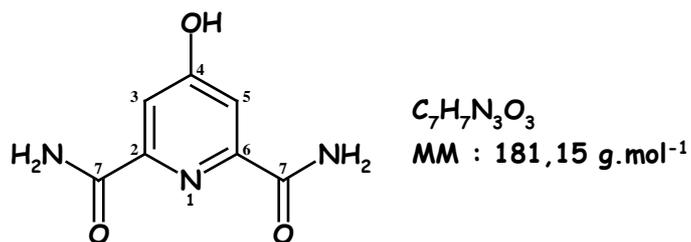
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 168,5 (C<sub>21</sub>) ; 167,9 (C<sub>14</sub>) ; 167,1 (C<sub>4</sub>) ; 165,2 (C<sub>7</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 138,8 (C<sub>20</sub>) ; 131,2 (C<sub>15</sub>) ; 130,5 (C<sub>17</sub> ou C<sub>18</sub>) ; 129,2 (C<sub>18</sub> ou C<sub>17</sub>) ; 129,0 (C<sub>16</sub> ou C<sub>19</sub>) ; 127,6 (C<sub>19</sub> ou C<sub>16</sub>) ; 110,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,2 (C<sub>9</sub>) ; 37,0 (C<sub>12</sub>) ; 25,7 (C<sub>10</sub>) ; 25,2 (C<sub>11</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3303, 1688, 1639, 1595, 1550, 1301, 1036.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 400,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 135°C.

## 4-Hydroxy-2,6-dicarboxamido-pyridine (38)



---

A une solution de 4-hydroxy-2,6-diéthoxycarbonyl-pyridine **5** (1,10 g, 4,60 mmol) dans le méthanol (10 mL) est ajouté goutte à goutte de l'ammoniaque concentré (30,0 mL, 0,092 mol, 50,0 équiv.). Le mélange est laissé à température ambiante sous vive agitation pendant 48 heures. Le précipité blanc est filtré sur büchner, lavé à l'eau glacée et séché pour donner le composé **38** (749 mg).

---

**Rendement** : 90 %.      **Aspect** : solide blanc.

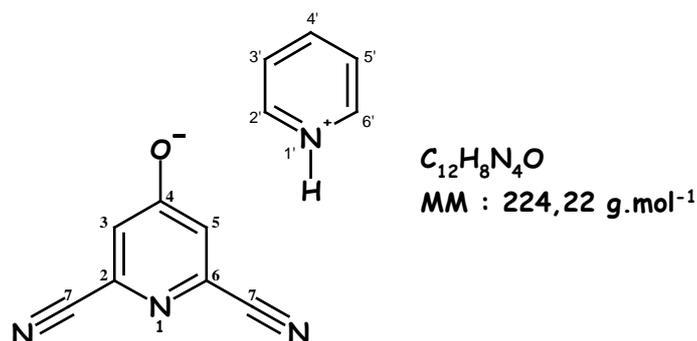
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,70 (sl, 2H, NH) ; 7,49 (sl, 2H, NH) ; 7,40 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 170,8 (C<sub>7</sub>) ; 166,6 (C<sub>4</sub>) ; 150,5 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 112,8 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3246, 1675, 1592, 1464, 1005, 750.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 180,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**T<sub>f</sub>** : >250°C.

**2,6-Dicyanopyridine-4-hydroxylate de pyridinium (41)**

Selon un mode opératoire identique à la synthèse du dérivé bromé **26**, le composé **41** est synthétisé à partir du produit **38**.

**Rendement** : 100 % .      **Aspect** : cristaux blancs.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 13,11 (sl, 1H, N<sub>1</sub>-H) ; 8,69 (dd, 2H, J=1,1, J=6,3, H<sub>2</sub>/H<sub>6</sub>) ; 8,34 (dt, 1H, J=1,1, J=7,8, H<sub>4</sub>) ; 7,86 (dt, 2H, J=7,8, J=6,3) ; 7,28 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>).

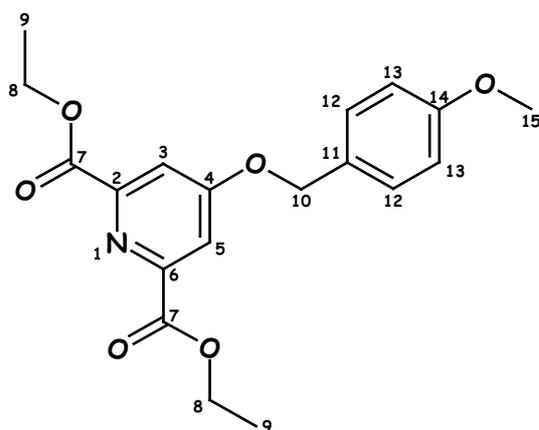
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,5 (C<sub>4</sub>) ; 145,1 (C<sub>4'</sub>) ; 142,6 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 135,8 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 127,2 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 120,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 116,2 (C<sub>7</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3075, 2659, 1671, 1596, 1561, 1346, 1193, 1175, 1140, 752, 724.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 223,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 74-75°C.

## 2,6-Diéthoxycarbonyl-4-(4-méthoxybenzyloxy)-pyridine (42)



$C_{19}H_{21}NO_6$

MM : 359,38 g.mol<sup>-1</sup>

Selon un mode opératoire identique à la synthèse du dérivé bromé **23**, le composé **42** est synthétisé à partir du produit **5** en utilisant le chlorure de *p*-méthoxybenzyle (1,82 mL, 13,42 mmol, 1,05 équiv.).

**Rendement** : 100 %.      **Aspect** : solide blanc.

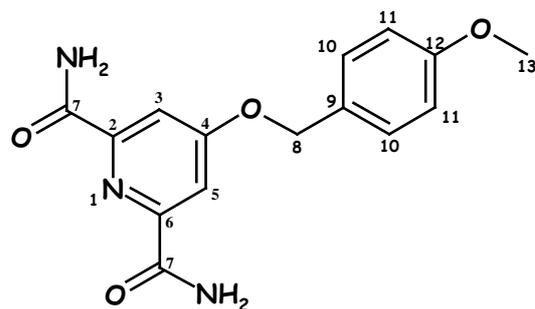
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,85 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,37 (d, 2H, J=8,4, H<sub>12</sub>) ; 6,94 (d, 2H, J=8,4, H<sub>13</sub>) ; 5,15 (s, 2H, H<sub>10</sub>) ; 4,47 (q, 4H, J=7,2, H<sub>8</sub>) ; 3,83 (s, 3H, H<sub>15</sub>) ; 1,45 (t, 6H, J=7,2, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,8 (C<sub>4</sub>) ; 164,9 (C<sub>7</sub>) ; 160,1 (C<sub>14</sub>) ; 150,3 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 129,7 (C<sub>12</sub>) ; 126,9 (C<sub>11</sub>) ; 114,8 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 114,4 (C<sub>13</sub>) ; 70,8 (C<sub>10</sub>) ; 62,5 (C<sub>8</sub>) ; 55,5 (C<sub>15</sub>) ; 14,4 (C<sub>9</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1733, 1720, 1593, 1519, 1335, 1250, 1227, 1098, 1024.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>, 382,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 81°C.

**2,6-Dicarboxamido-4-(4-méthoxybenzyloxy)-pyridine (43)**

$C_{15}H_{15}N_3O_4$   
MM : 301,30 g.mol<sup>-1</sup>

Selon un mode opératoire identique à la synthèse du dérivé bromé **25**, le composé **43** est synthétisé à partir du produit **42**.

**Rendement** : 80 %.      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,83 (sl, 2H, 2 x NH) ; 7,71 (s, 4H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub> + 2 x NH) ; 7,41 (d, 2H, J=8,5, H<sub>10</sub>) ; 6,96 (d, 2H, J=8,5, H<sub>11</sub>) ; 5,26 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3,76 (s, 3H, H<sub>13</sub>).

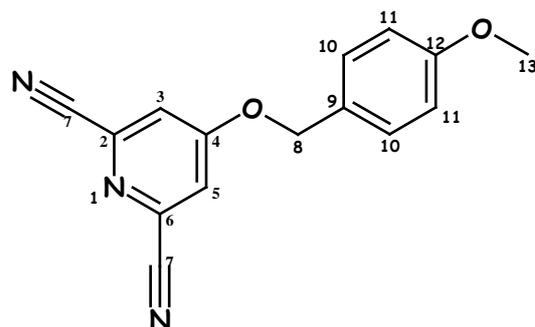
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 166,9 (C<sub>4</sub>) ; 165,2 (C<sub>7</sub>) ; 159,3 (C<sub>12</sub>) ; 151,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 129,7 (C<sub>10</sub>) ; 127,7 (C<sub>9</sub>) ; 114,0 (C<sub>11</sub>) ; 110,5 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 69,7 (CH<sub>2</sub>) ; 55,2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3315, 1684, 1665, 1581, 1516, 1434, 1377, 1245, 1106, 1015.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 302,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 240-241°C.

## 2,6-Dicyano-4-(4-méthoxybenzyloxy)-pyridine (44)



$C_{15}H_{11}N_3O_2$

MM : 265,27 g.mol<sup>-1</sup>

---

Selon un mode opératoire identique à la synthèse du dérivé bromé **26**, le composé **44** est synthétisé à partir du produit **43**.

---

**Rendement** : 85 %.      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,41 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,32 (d, 2H, J=8,8, H<sub>10</sub>) ; 6,95 (d, 2H, J=8,8, H<sub>11</sub>) ; 5,15 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3,84 (s, 3H, H<sub>13</sub>).

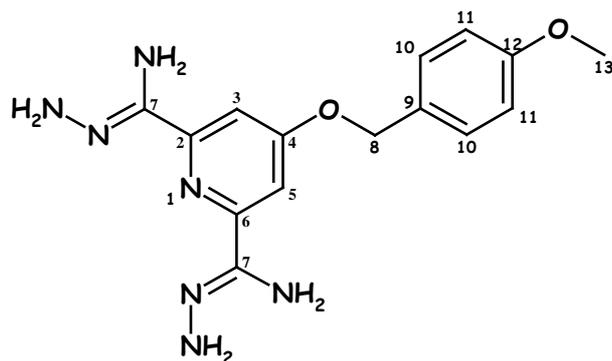
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,1 (C<sub>4</sub>) ; 160,5 (C<sub>9</sub>) ; 136,3 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 129,7 (C<sub>10</sub>) ; 125,3 (C<sub>12</sub>) ; 118,6 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 115,7 (C<sub>7</sub>) ; 114,7 (C<sub>11</sub>) ; 71,8 (C<sub>8</sub>) ; 55,5 (C<sub>13</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1593, 1516, 1341, 1249, 1153, 1037, 1018, 879, 816.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 266,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 145°C.

## 4-(4-Méthoxybenzyloxy)-pyridine-2,6-biscarbamidrazone (45)



$C_{15}H_{19}N_7O_2$   
**MM : 329,36 g.mol<sup>-1</sup>**

A une solution à 50°C du composé **44** (1,64 g, 6,20 mmol) dans l'éthanol (100 mL) est ajoutée goutte à goutte de l'hydrazine hydratée (10 mL, 0,21 mol, 33,3 équiv.). Le mélange est laissé sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé à l'éthanol et séché pour donner le produit **45** (1,67 g).

**Rendement** : 82 %.

**Aspect** : solide jaune pâle.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 7,40 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,36 (d, 2H, J=8,5, H<sub>10</sub>) ; 6,94 (d, 2H, J=8,5, H<sub>11</sub>) ; 6,01 (sl, 4H, 4 x NH) ; 5,20 (sl, 4H, 4 x NH) ; 5,10 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 3,75 (s, 3H, H<sub>13</sub>).

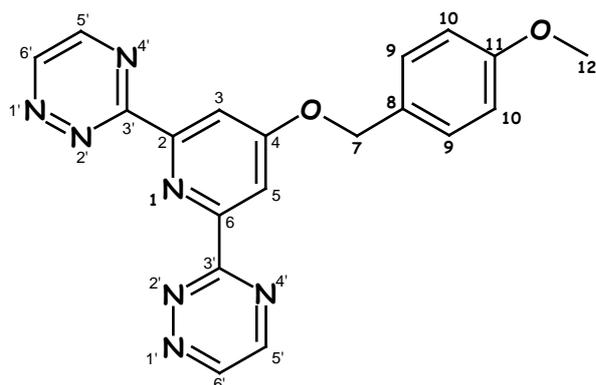
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 164,4 (C<sub>4</sub>) ; 159,1 (C<sub>12</sub>) ; 152,2 (C<sub>7</sub>) ; 143,4 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 129,4 (C<sub>10</sub>) ; 128,2 (C<sub>9</sub>) ; 113,9 (C<sub>11</sub>) ; 104,5 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,9 (C<sub>8</sub>) ; 55,1 (C<sub>13</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3413, 3315, 1587, 1516, 1435, 1374, 1247, 1110, 1029, 1019, 857, 835.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 330,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 174-176°C.

## 2,6-Bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-4-(4-méthoxybenzyloxy)-pyridine (46)



$C_{19}H_{15}N_7O_2$   
**MM : 373,38 g.mol<sup>-1</sup>**

A une solution du produit **45** (2,94 g, 8,93 mmol) dans l'éthanol (360 mL) à 50°C est additionnée lentement goutte à goutte une solution aqueuse contenant du bicarbonate de sodium (2,08 g, 19,63 mmol, 2,2 équiv.) et du glyoxal à 40% dans l'eau (2,50 mL, 21,80 mmol, 2,4 équiv.). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide obtenu est repris dans le dichlorométhane (150 mL). La solution ainsi obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 95:5 puis 9:1 (v:v)) pour donner le composé **46** (2,00 g).

**Rendement : 60 %.**

**Aspect : solide jaune.**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,32 (d, 2H, J=2,4, H<sub>6'</sub>) ; 8,89 (d, 2H, J=2,4, H<sub>5'</sub>) ; 8,47 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,44 (d, 2H, J=8,5, H<sub>9</sub>) ; 6,97 (d, 2H, J=8,5, H<sub>10</sub>) ; 5,31 (s, 2H, H<sub>7</sub>) ; 3,84 (s, 3H, H<sub>12</sub>).

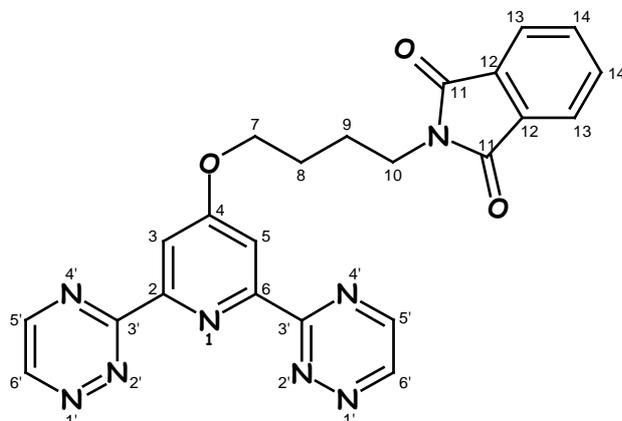
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 167,2 (C<sub>4</sub>) ; 163,5 (C<sub>3'</sub>) ; 160,0 (C<sub>11</sub>) ; 155,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 149,8 (C<sub>5'</sub>) ; 149,0 (C<sub>6'</sub>) ; 129,7 (C<sub>9</sub>) ; 127,3 (C<sub>8</sub>) ; 114,4 (C<sub>10</sub>) ; 113,0 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 70,7 (C<sub>7</sub>) ; 55,5 (C<sub>12</sub>).

**IR : ν (cm<sup>-1</sup>)** 2365, 1596, 1521, 1432, 1348, 1253, 1024, 856.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 374,5 (M+H)<sup>+</sup>, 396,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>déc</sub> : 182-185°C.**

## 2,6-Bis-(1,2,4-triazin-3-yl)-4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yloxy]-pyridine (47)



$C_{23}H_{18}N_8O_3$   
MM : 454,45 g.mol<sup>-1</sup>

A une solution de BTP **46** (438 mg, 1,17 mmol) dans le dichlorométhane p.a. (45 mL), refroidie à 5°C à l'aide d'un bain de glace, est additionné de l'acide trifluoroacétique à 99% (436 µL, 5,87 mmol, 5,0 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous vive agitation pendant 1 heure à 5°C puis 4 heures à température ambiante. Ensuite, de l'éther diéthylique est ajouté (50 mL) et le mélange est laissé au réfrigérateur (4°C) pendant 5 heures. Le précipité vert formé est filtré sur Büchner, lavé abondamment à l'éther diéthylique et séché (473 mg).

A une solution de la BTP hydroxylée brute dans l'acétonitrile (25 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (1,137 g, 8,23 mmol, 7,0 équiv.) puis du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide (1,135 g, 4,02 mmol, 2,0 équiv.). Sous vive agitation, le mélange est porté à reflux pendant 13 heures. Après retour à température ambiante, de l'eau (30 mL) est ajoutée et l'acétonitrile est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 95:5 puis 9:1 (v:v)) pour donner le composé **47** (70 mg).

**Rendement** : 13 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,32 (d, 2H, J=2,4, H<sub>6'</sub>) ; 8,89 (d, 2H, J=2,4, H<sub>5'</sub>) ; 8,36 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,87 (dd, 2H, J=3,0, J=5,5, H<sub>13</sub>) ; 7,72 (dd, 2H, J=3,0, J=5,5, H<sub>14</sub>) ; 4,33 (sl, 2H, H<sub>7</sub>) ; 3,83 (sl, 2H, H<sub>10</sub>) ; 1,98 (sl, 4H, H<sub>8</sub> + H<sub>9</sub>).

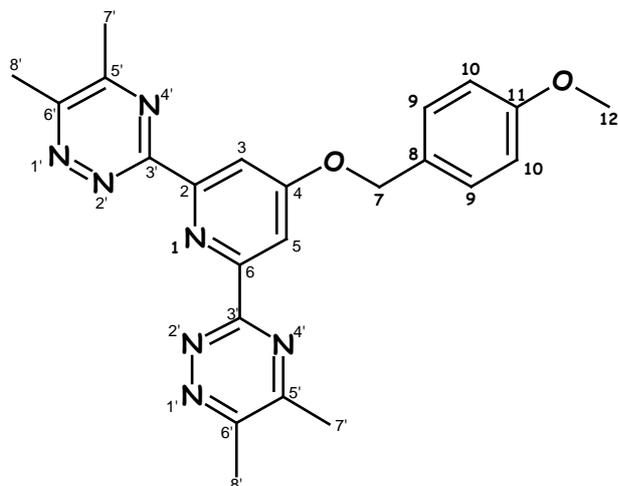
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 168,6 (C<sub>11</sub>) ; 167,4 (C<sub>4</sub>) ; 163,4 (C<sub>3'</sub>) ; 154,9 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 149,7 (C<sub>5'</sub>) ; 149,0 (C<sub>6'</sub>) ; 134,1 (C<sub>14</sub>) ; 132,2 (C<sub>12</sub>) ; 123,4 (C<sub>13</sub>) ; 112,7 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,3 (C<sub>7</sub>) ; 37,6 (C<sub>10</sub>) ; 26,4 (C<sub>8</sub>) ; 25,4 (C<sub>9</sub>).

**IR :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1717, 1697, 1599, 1395, 1338, 1032, 719.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 455,5 (M+H)<sup>+</sup>, 477,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub> :** 214-215°C.

## 2,6-Bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-(*p*-méthoxybenzyloxy)-pyridine (48)



$C_{23}H_{23}N_7O_2$   
MM : 429,49 g.mol<sup>-1</sup>

A une suspension de la biscarbamidrazone **45** (1,939 g, 5,89 mmol) dans le THF p.a. (40 mL) est additionnée goutte à goutte de la triéthylamine p.a. (1,1 mL, 7,83 mmol, 1,3 équiv.) puis de la 2,3-butanedione (2,1 mL, 24,03 mmol, 4,1 équiv.). La solution jaune obtenue est chauffée à reflux sous vive agitation pendant 3,5 heures. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé au THF puis à l'éther diéthylique. Le solide est enfin séché sous vide pour donner le composé **48** (2,229 g).

**Rendement** : 88 % .      **Aspect** : solide jaune pâle.

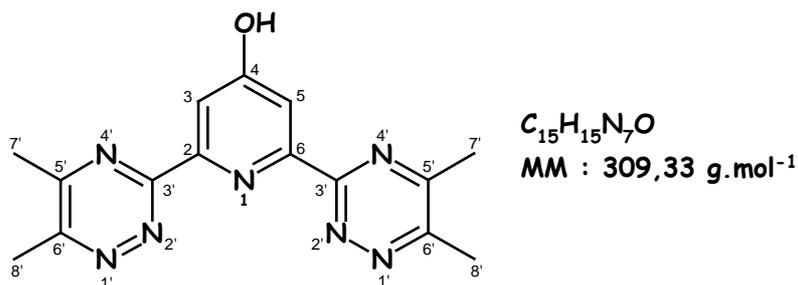
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,41 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,43 (d, 2H, J=8,7, H<sub>9</sub>) ; 6,95 (d, 2H, J=8,7, H<sub>10</sub>) ; 5,27 (s, 2H, H<sub>7</sub>) ; 3,83 (s, 3H, H<sub>12</sub>) ; 2,78 (s, 6H, H<sub>8</sub>) ; 2,71 (s, 6H, H<sub>7'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 167,0 (C<sub>4</sub>) ; 161,4 (C<sub>3'</sub>) ; 160,0 (C<sub>11</sub>) ; 159,8 (C<sub>5'</sub>) ; 157,4 (C<sub>6</sub>) ; 155,2 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 129,7 (C<sub>9</sub>) ; 127,5 (C<sub>8</sub>) ; 114,3 (C<sub>10</sub>) ; 112,3 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 70,5 (C<sub>7</sub>) ; 55,5 (C<sub>12</sub>) ; 22,1 (C<sub>7'</sub>) ; 19,8 (C<sub>8'</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1598, 1517, 1385, 1248, 1132, 1017.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 430,5 (M+H)<sup>+</sup>, 452,5 (M+Na)<sup>+</sup>.

**T<sub>déc</sub>** : 182-185°C.

**2,6-Bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-hydroxy-pyridine (49)**

A température ambiante, à une solution de BTP **48** (241 mg, 0,56 mmol) et d'anisole (610  $\mu$ L, 5,58 mmol, 10,0 équiv.) dans le dichlorométhane p.a. (10 mL) est additionné de l'acide trifluoroacétique à 99% (210  $\mu$ L, 2,80 mmol, 5,0 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous vive agitation pendant 4 heures à température ambiante. Ensuite, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (10 mL) puis de l'eau (15 mL) sous vive agitation. Les produits insolubles jaunes formés sont filtrés sur Büchner et lavés au dichlorométhane (20 mL). La phase aqueuse est extraite au  $CH_2Cl_2$  (2x10 mL) et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. L'huile brute obtenue est dissoute dans le THF p.a. (4 mL) puis de l'éther diéthylique (10 mL) est ajouté. Le précipité jaune formé est filtré sur filtre millipores et lavé à l'éther diéthylique. Le solide jaune ainsi recueilli est séché sous vide pour donner le composé **49** (137 mg).

**Rendement** : 79 %.            **Aspect** : solide jaune pâle.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 7,78 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 2,71 (s, 6H, H<sub>8</sub>) ; 2,64 (s, 6H, H<sub>7</sub>).

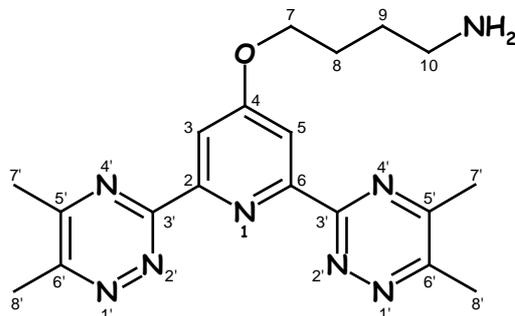
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 160,1 (C<sub>5</sub>) ; 157,9 (C<sub>6</sub>) ; 113,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 21,7 (C<sub>7</sub>) ; 19,3 (C<sub>8</sub>) ; C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>3'</sub> non observés.

**IR** :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3443, 1533, 1508, 1394, 983.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 310,5 (M+H)<sup>+</sup>.  
308,0 (M-H)<sup>-</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 237-238°C.

## 4-(4-Aminobut-1-yloxy)-2,6-bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-pyridine (50)


 $C_{19}H_{24}N_8O$ 
 $MM : 380,46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Une solution du composé **51** (360 mg, 0,71 mmol) et d'hydrazine hydratée (510  $\mu\text{L}$ , 10,51 mmol, 15,0 équiv.) dans l'éthanol p.a. (25 mL) est portée à reflux pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré sur Büchner et lavé au dichlorométhane (15 mL). Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu solide obtenu est repris dans le dichlorométhane. Les produits insolubles sont filtrés sur Büchner. Le filtrat est concentré à 10 mL et est lavé avec une solution aqueuse d'HCl 1N (3 x 6 mL). Les phases aqueuses sont réunies puis basifiées à pH = 11 avec une solution aqueuse de NaOH 10N. Après refroidissement à 5°C à l'aide d'un bain de glace, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau glacée (5 mL), au THF p.a. (5 mL) puis à l'éther diéthylique p.a. (5 mL) et séché pour donner la BTP aminée **50** (103 mg).

**Rendement** : 39 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,33 (s, 2H,  $\text{H}_3/\text{H}_5$ ) ; 4,29 (t, 2H,  $J=6,5$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 2,82 (t, 2H,  $J=7,1$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 2,78 (s, 6H,  $\text{H}_8$ ) ; 2,72 (s, 6H,  $\text{H}_7$ ) ; 1,96 (dt, 2H,  $J=6,3$ ,  $J=6,5$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 1,69 (dt, 2H,  $J=6,3$ ,  $J=7,1$ ,  $\text{H}_9$ ).

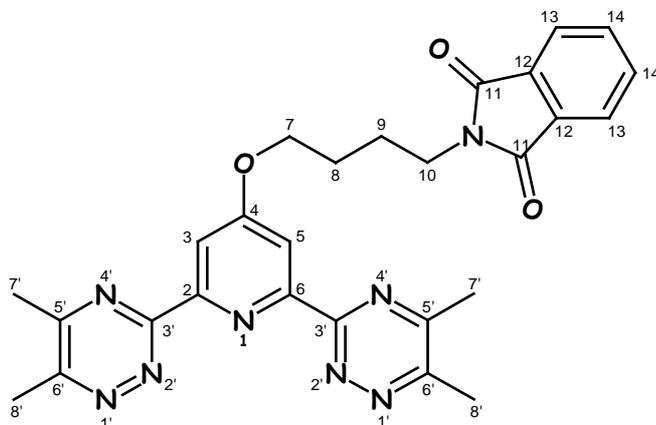
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 167,3 ( $\text{C}_4$ ) ; 161,3 ( $\text{C}_3$ ) ; 159,8 ( $\text{C}_5$ ) ; 157,4 ( $\text{C}_6$ ) ; 155,1 ( $\text{C}_2/\text{C}_6$ ) ; 112,0 ( $\text{C}_3/\text{C}_5$ ) ; 68,7 ( $\text{C}_7$ ) ; 42,0 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 30,3 ( $\text{C}_8$ ) ; 26,5 ( $\text{C}_9$ ) ; 22,0 ( $\text{C}_8$ ) ; 19,8 ( $\text{C}_7$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 1591, 1521, 1423, 1383, 1350, 1032, 743.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 381,5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 93-95°C.

## 2,6-Bis-(5,6-diméthyl-1,2,4-triazin-3-yl)-4-[4-(phthalimid-*N*-yl)-but-1-yloxy]-pyridine (51)



$$C_{27}H_{26}N_8O_3$$

$$MM : 510,56 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

A une solution de Me<sub>4</sub>-BTP-OH **49** (293 mg, 0,95 mmol) dans le DMF p.a. (35 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (655 mg, 4,74 mmol, 5,0 équiv.) puis du *N*-(4-bromobutyl)phthalimide (267 mg, 0,95 mmol, 1,0 équiv.). Sous vive agitation, le mélange est chauffé à 100°C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane, filtré sur Büchner et les produits insolubles sont lavés abondamment au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N ; 95:4:1 (v:v)) pour donner le composé **51** (360 mg).

**Rendement** : 74 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,31 (s, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>) ; 7,86 (dd, 2H, J=3,1, J=5,5, H<sub>13</sub>) ; 7,72 (dd, 2H, J=3,1, J=5,5, H<sub>14</sub>) ; 4,30 (sl, 2H, H<sub>7</sub>) ; 3,82 (sl, 2H, H<sub>10</sub>) ; 2,78 (s, 6H, H<sub>8</sub>) ; 2,72 (s, 6H, H<sub>7'</sub>) ; 1,96 (sl, 4H, H<sub>8</sub> + H<sub>9</sub>).

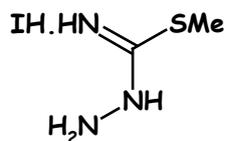
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 168,6 (C<sub>11</sub>) ; 167,1 (C<sub>4</sub>) ; 161,3 (C<sub>3'</sub>) ; 159,8 (C<sub>5'</sub>) ; 157,4 (C<sub>6'</sub>) ; 155,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 134,1 (C<sub>14</sub>) ; 132,2 (C<sub>12</sub>) ; 123,4 (C<sub>13</sub>) ; 112,0 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 68,1 (C<sub>7</sub>) ; 37,6 (C<sub>10</sub>) ; 26,5 (C<sub>8</sub>) ; 25,4 (C<sub>9</sub>) ; 22,0 (C<sub>8'</sub>) ; 19,8 (C<sub>7'</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1708, 1533, 1395, 1044, 725.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 511,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 113-114°C.

## Iodhydrate de *S*-méthylthiosemicarbazide (53)\*


 $C_2H_8IN_3S$ 

 MM : 233,08 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 35600-34-1

A une solution de thiosemicarbazide commercial (60,06 g, 0,66 mol) dans de l'éthanol absolu (500 mL), est ajouté de l'iodométhane (41 mL, 0,66 mol, 1,0 équiv.) et le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement au réfrigérateur pendant une nuit, le solide cristallise. Celui-ci est filtré, rincé à l'éthanol et séché sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Une poudre beige est isolée (129,97 g).

**Rendement** : 85 %.      **Aspect** : solide beige.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 10,53 (sl, 1H, NH) ; 9,02 (sl, 2H, NH.HI) ; 5,09 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 167,7 (C<sub>q</sub>) ; 13,2 (CH<sub>3</sub>).

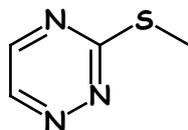
**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2987, 1406, 1056.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 234,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 134°C (Lit. 138°C).

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

### 3-Méthylsulfanyl-1,2,4-triazine (54)\*



$C_4H_5N_3S$

MM : 127,17 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 28735-21-9

---

A une solution d'iodhydrate de S-méthylthiosemicarbazide **53** (15,09 g, 64,74 mmol) dans de l'eau glacée (95 mL), est additionnée une solution de glyoxal à 40% (8,91 mL, 77,68 mmol, 1,2 équiv.) et de carbonate de sodium (7,548 g, 71,21 mmol, 1,1 équiv.) dans de l'eau glacée (158 mL) à 5°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à 5°C et, après retour à température ambiante, est extrait au chloroforme (3 x 200mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue cristallise sous vide et correspond au produit désiré **54** (7,828 g).

---

**Rendement** : 95 %.

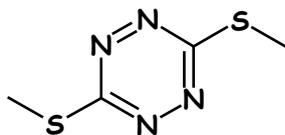
**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,94 (d, 1H, J=2,3, H<sub>6</sub>) ; 8,38 (d, 1H, J=2,3, H<sub>5</sub>) ; 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 177,6 (C<sub>3</sub>) ; 148,2 (C<sub>5</sub>) ; 145,3 (C<sub>6</sub>) ; 13,8 (C<sub>3</sub>).

---

\* Paudler, W.W.; Chen, T.-K. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 767-771.

**3,6-Bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine (55)\***

$C_4H_6N_4S_2$   
MM : 174,25 g.mol<sup>-1</sup>  
CAS : 1672-34-0

Une suspension de la dihydrotétrazine **81** (7,57 g, 42,95 mmol) dans l'éthanol (40 mL) est chauffée afin de dissoudre le composé. Après retour à température ambiante de la solution obtenue, une solution aqueuse de chlorure ferrique 2N (50 mL, 0,1 mol, 2,5 équiv.) est ajoutée rapidement sous agitation et le milieu réactionnel devient immédiatement rouge vif. Après 30 minutes, de l'eau (150 mL) est versée dans le mélange et le précipité rouge résultant est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner le composé **55** (7,125 g).

**Rendement** : 95 %.      **Aspect** : solide rouge vif.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 2,69 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

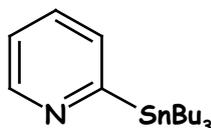
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 172,1 (C<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>) ; 12,9 (2 x CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 175,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 81-82°C (Lit. 83,5-84°C).

\* (a) Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1575-1582. (b) Boger, D.L.; Sakya, S.M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1415-1423.

## 2-Tributylstannylpyridine (**56**)<sup>\*</sup>



$C_{17}H_{31}NSn$   
**MM** : 268,13 g.mol<sup>-1</sup>  
**CAS** : 17997-47-6

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 2-bromopyridine commerciale (2,4 mL, 25,06 mmol) dans du THF distillé (10 mL), préalablement refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , est additionné lentement goutte à goutte du *n*-butyllithium à 2,45M dans l'hexane (10,25 mL, 25,06 mmol, 1,0 équiv.). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis du chlorure de tributylétain (8,00 mL, 29,50 mmol, 1,05 équiv.) est alors ajouté goutte à goutte en 30 minutes. Le mélange est ensuite agité une heure à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Après retour à température ambiante, la réaction est hydrolysée avec une solution saturée de fluorure de potassium (10 mL) mélangée à de l'acétone (10 mL). 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 est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par Kugelrohr ( $P=2.10^{-1}$  mbar,  $T=130^{\circ}\text{C}$ ) pour donner le composé **56** désiré (6,734 g).

**Rendement** : 73 %.

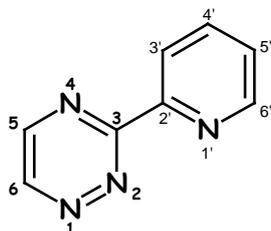
**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 8,71 (sl, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,51-7,34 (m, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>) ; 7,08 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1,59-1,47 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,37-1,22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,15-1,08 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 0,90-0,81 (m, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 174,0 (C<sub>2</sub>) ; 150,5 (<sup>3</sup> $J_{119\text{Sn-C}}=59$ , C<sub>6</sub>) ; 133,2 (<sup>3</sup> $J_{119\text{Sn-C}}=31$ , C<sub>4</sub>) ; 132,3 (<sup>2</sup> $J_{119\text{Sn-C}}=77$ , C<sub>3</sub>) ; 121,9 (C<sub>5</sub>) ; 29,1 (<sup>3</sup> $J_{119\text{Sn-C}}=20$ , 3 x CH<sub>2</sub>) ; 27,36 (<sup>2</sup> $J_{\text{Sn-C}}=54/57$ , 3 x CH<sub>2</sub>) ; 13,7 (3 x CH<sub>3</sub>) ; 9,7 (<sup>1</sup> $J_{\text{Sn-C}}=321/336$ , 3 x CH<sub>2</sub>).

<sup>\*</sup> (a) McWhinnie, W.R.; Poller, R.C.; Thevaraser, M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 499. (b) Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173. (c) Bolm, C.; Ewald, W.; Felder, M.; Schingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169-1190. (d) Zhang, H.; Tse, M.K.; Chan, K.S. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1129-1139.

### 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (57)


 $C_8H_6N_4$ 

 MM : 158,16 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 30091-53-3

Sous atmosphère d'argon, la triazine **54** (151 mg, 1,19 mmol), le bromure de cuivre (I) complexé au sulfure de diméthyle (537 mg, 2,61 mmol, 2,2 équiv.), le toluène distillé (12 mL) et la pyridine **62** (632 mg, 2,61 mmol, 2,2 équiv.) sont introduits dans un réacteur. Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (69 mg, 0,06 mmol, 5%mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (5 mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium (Na<sub>4</sub>EDTA, 1,2 g) et de chlorure de lithium (1,1 g) et du THF p.a. (5 mL) sont versés dans le milieu réactionnel et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés abondamment au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse (3 x 20mL) de Na<sub>4</sub>EDTA (3 x 4,8 g) et de LiCl (3 x 4,4 g). Les phases aqueuses sont réunies, extraites au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur une première colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 98:2 puis 9:1 + 0,1% NH<sub>4</sub>OH concentré (v:v)) puis sur une seconde (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acétone ; 8:2 (v:v)) pour donner le composé **57** (40 mg).

**Rendement** : 21 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,31 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>6</sub>) ; 8,90 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=1,1, <sup>3</sup>J=4,7, H<sub>6'</sub>) ; 8,84 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>5</sub>) ; 8,69 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>3'</sub>) ; 7,95 (dt, 1H, <sup>4</sup>J=1,1, <sup>3</sup>J=7,7, H<sub>4'</sub>) ; 7,49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=4,7, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>5'</sub>).

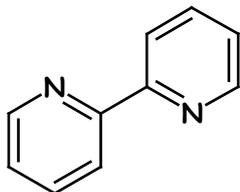
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 163,5 (C<sub>3</sub>) ; 152,4 (C<sub>2'</sub>) ; 150,6 (C<sub>6'</sub>) ; 149,5 (C<sub>5</sub>) ; 148,8 (C<sub>6</sub>) ; 137,4 (C<sub>4'</sub>) ; 126,0 (C<sub>3'</sub>) ; 124,1 (C<sub>5'</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 159,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 83-85°C (Lit. 85-86°C)\*.

\* Sauer, J.; Heldmann, D.K.; Pabst, G.R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313-321.

## 2,2'-Bipyridine (58)



$C_{10}H_8N_2$

MM : 156,19 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 366-18-7

---

Selon un protocole identique à la synthèse du dérivé **57**, la réaction de couplage réalisée dans le DMF distillé conduit uniquement à la formation du produit d'homocouplage **58**.

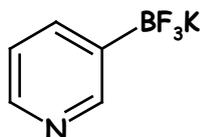
---

**Rendement** : 27 %.

**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,69 (dd, 2H, <sup>4</sup>J=1,6, <sup>3</sup>J=4,8, H<sub>6</sub>/H<sub>6'</sub>) ; 8,40 (dd, 2H, <sup>4</sup>J=1,2, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>3</sub>/H<sub>3'</sub>) ; 7,82 (dt, 2H, <sup>4</sup>J=1,6, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>4</sub>/H<sub>4'</sub>) ; 7,32 (ddd, 2H, <sup>4</sup>J=1,2, <sup>3</sup>J=4,8, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>5</sub>/H<sub>5'</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 157,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-Pyridyltrifluoroborate de potassium (59)\***

$C_5H_4NBF_3K$   
MM : 185,00 g.mol<sup>-1</sup>  
CAS : 561328-69-6

Sous atmosphère d'argon et à température ambiante, à une solution de 3-bromopyridine commerciale (4,71 g, 29,83 mmol) dans le toluène distillé (40 mL) et le THF distillé (10 mL) est additionnée goutte à goutte du borate de triisopropyle (8,3 mL, 35,97 mmol, 1,2 équiv.). La température du mélange est abaissée à  $-70^{\circ}\text{C}$  puis une solution à 1,4M de *n*-butyllithium dans l'hexane (50 mL, 0,07 mol, 2,4 équiv.) est ajoutée goutte à goutte en prenant soin de ne pas dépasser  $-60^{\circ}\text{C}$ . Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2 heures à  $-60^{\circ}\text{C}$  puis 13 heures à température ambiante.

Ensuite, à  $0^{\circ}\text{C}$  et sous vive agitation, la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse à 4,5M de  $\text{KHF}_2$  (17 mL, 76,50 mmol, 2,5 équiv.). Au bout de 4 heures, le mélange est concentré sous pression réduite et le produit brut obtenu est repris dans le méthanol. Les produits insolubles sont filtrés et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est séché sous vide pour donner le composé **59** (4,37 g).

**Rendement** : 79 %.

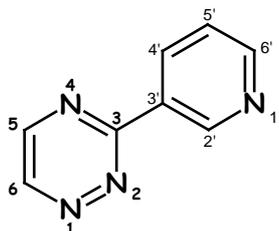
**Aspect** : solide jaune pâle.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,45 (sl, 1H,  $\text{H}_2$ ) ; 8,25 (d, 1H,  $^3\text{J}=4,5$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 7,60 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{H}_4$ ) ; 7,08 (dd, 1H,  $^3\text{J}=4,5$ ,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{H}_5$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm) : 152,6 ( $\text{C}_2$ ) ; 146,4 ( $\text{C}_6$ ) ; 138,6 ( $\text{C}_4$ ) ; 122,3 ( $\text{C}_5$ ) ;  $\text{C}_3$  non observé.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 186,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 208,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

\* Molander, G.A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302-4314.

**3-(Pyridin-3-yl)-1,2,4-triazine (60)** $C_8H_6N_4$ MM : 158,16 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 366-18-7

Sous atmosphère d'argon, la triazine **54** (102 mg, 0,80 mmol), le CuMeSal (518 mg, 2,41 mmol, 3,0 équiv.), le DME distillé (10 mL) et la pyridine **59** (446 mg, 2,41 mmol, 3,0 équiv.) sont introduits dans un réacteur. Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (94 mg, 0,08 mmol, 10%mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse à 2N de carbonate de sodium (10 mL) est versée dans le milieu réactionnel et le mélange est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 99:1 (v:v)) pour donner le composé **60** (78 mg).

**Rendement** : 62 %.**Aspect** : solide jaune.

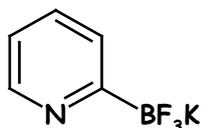
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 9,54 (sl, 1H, H<sub>2'</sub>) ; 9,46 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>6</sub>) ; 8,99 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1,2, H<sub>5</sub>) ; 8,80 (d, 1H, <sup>3</sup>J=4,4, H<sub>6'</sub>) ; 8,73 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,7, H<sub>4'</sub>) ; 7,64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=4,4, <sup>3</sup>J=7,7, H<sub>5'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 161,8 (C<sub>3</sub>) ; 152,3 (C<sub>2'</sub>) ; 150,2 (C<sub>6'</sub>) ; 149,3 (C<sub>5</sub>) ; 148,7 (C<sub>6</sub>) ; 135,2 (C<sub>4'</sub>) ; 130,5 (C<sub>3'</sub>) ; 124,2 (C<sub>5'</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 159,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 150-152°C (Lit. non rapporté).\*

\* Shintou, T.; Ikeuchi, F.; Kuwabara, H.; Umihara, K.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 836-837.

**2-Pyridyltrifluoroborate de potassium (61)\*** $C_5H_4NBF_3K$ MM : 185.00 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 561328-70-9

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 2-bromopyridine commerciale (3,31 g, 20,97 mmol) dans l'éther diéthylique distillé (60 mL), préalablement refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ , est additionnée goutte à goutte une solution à 1,5M de *n*-butyllithium dans l'hexane (17,0 mL, 25,50 mol, 1,2 équiv.). Le mélange est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 1 heure puis du borate de triméthyle (5,0 mL, 44,61 mmol, 2,1 équiv.) est ajouté goutte à goutte sur une période de 10 minutes. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 1 heures à  $-78^\circ\text{C}$  puis 15 heures à température ambiante.

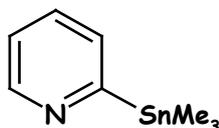
Ensuite, à  $0^\circ\text{C}$  et sous vive agitation, la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse à 4,5M de  $\text{KHF}_2$  (14 mL, 76,50 mmol, 3,0 équiv.). Au bout de 3 heures, le mélange est concentré sous pression réduite et le produit brut obtenu est repris dans le méthanol. Les produits insolubles sont filtrés et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est séché sous vide pour donner le composé **61** (1,58 g).

**Rendement** : 41 %.**Aspect** : solide jaune pâle.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,50 (dd, 1H,  $^4\text{J}=1,0$ ,  $^3\text{J}=6,0$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 8,22 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,0$ ,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{H}_4$ ) ; 7,93 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,2$ ,  $\text{H}_3$ ) ; 7,67 (dd, 1H,  $^3\text{J}=6,0$ ,  $^3\text{J}=7,0$ ,  $\text{H}_5$ ).

\* Molander, G.A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302-4314.

## 2-Triméthylstannyldépyridine (62)\*

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>SnMM : 241,89 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 13737-05-8

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de sodium (4,74 g, 20,61 mmol, 3,9 équiv.) dans le DME distillé (70 mL) refroidie à -20°C est ajoutée lentement au goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylétain (13,69 g, 68,69 mmol, 1,3 équiv.) dans le DME distillé (24 mL). Le mélange est laissé 10 heures sous agitation à -20°C. La solution verte obtenue est canulée dans un ballon propre et sec, sous argon. Une solution de 2-chloropyridine commerciale (6,0 g, 52,84 mmol, 1,0 équiv.) dans le DME distillé (48 mL) est alors ajoutée lentement au goutte à goutte en s'assurant que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas -15°C. Le mélange est laissé une heure sous agitation à -20°C. Après retour à température ambiante, de l'éther diéthylique p.a. (100 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Les insolubles sont filtrés sur Büchner, lavés à l'éther diéthylique et le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile marron obtenue est purifiée par Kugelrohr (P=10<sup>-1</sup> mbar, T=60°C) pour donner le composé **62** désiré (11,54 g).

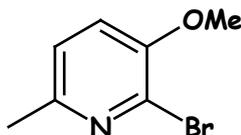
**Rendement** : 90 %.**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,74 (ddd, 1H, <sup>5</sup>J=1,2, <sup>4</sup>J=1,8, <sup>3</sup>J=4,9, H<sub>6</sub>) ; 7,50 (dt, 1H, <sup>4</sup>J=1,8, <sup>3</sup>J=7,2, H<sub>4</sub>) ; 7,44 (ddd, 1H, <sup>5</sup>J=1,2, <sup>4</sup>J=1,7, <sup>3</sup>J=7,2, H<sub>3</sub>) ; 7,14 (ddd, 1H, <sup>4</sup>J=1,7, <sup>3</sup>J=4,9, <sup>3</sup>J=7,2, H<sub>5</sub>) ; 0,35 (s, 9H, <sup>2</sup>J<sub>Sn-H</sub>=54/56, 3 x CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 173,7 (C<sub>2</sub>) ; 150,7 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=65, C<sub>6</sub>) ; 133,7 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=35, C<sub>4</sub>) ; 131,8 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=85/88, C<sub>3</sub>) ; 131,3 (C<sub>5</sub>) ; -9,4 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>=335/351, 3 x CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>119</sup>Sn (149,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : - 48,2 (-SnMe<sub>3</sub>).

\* Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1161-1164.

**2-Bromo-3-méthoxy-6-méthylpyridine (63)\*** $C_7H_8NOBr$ MM : 202,05 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 24207-22-5

A une solution de la pyridine **64** (6,75 g, 35,90 mmol) dans de l'acétone p.a. (170 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium anhydre (9,95 g, 71,99 mmol, 2,0 équiv.) et du iodométhane (3,40 mL, 54,62 mmol, 1,5 équiv.). Le mélange est agité vigoureusement à reflux pendant 11 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 98:2 puis 95:5 (v:v)) pour donner le composé **63** (6,88 g).

**Rendement** : 95 %.**Aspect** : solide beige.

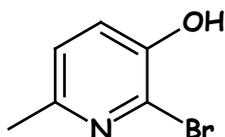
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,06 (s, 2H, H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub>) ; 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ; 2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 150,9 (C<sub>6</sub>) ; 150,6 (C<sub>3</sub>) ; 131,4 (C<sub>2</sub>) ; 122,9 (C<sub>5</sub>) ; 119,5 (C<sub>4</sub>) ; 56,4 (CH<sub>3</sub>O) ; 23,1 (CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 202,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br] ; 204,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br].

\* Kelly, T.R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633.

## 2-Bromo-3-hydroxy-6-méthylpyridine (64)\*



$C_6H_6NOBr$

MM : 188,02 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 23003-35-2

---

Sous atmosphère d'argon et à température ambiante, à une solution de 3-hydroxy-6-méthylpyridine commerciale (4,40 g, 40,34 mmol) dans de la pyridine séchée sur KOH (80 mL) est ajoutée goutte à goutte, sur une période de 10 minutes, une solution de dibrome (2,30 mL, 44,76 mmol, 1,1 équiv.) dans la pyridine séchée sur KOH (40 mL). Après 1 heure sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est trituré dans l'eau (30 mL) et filtré. Le solide récupéré est séché sous vide pour donner le composé **64** (6,83 g).

---

**Rendement** : 90 %.

**Aspect** : solide gris clair.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 10,41 (sl, 1H, OH) ; 7,18 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,0, H<sub>4</sub>) ; 7,08 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,0, H<sub>5</sub>) ; 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

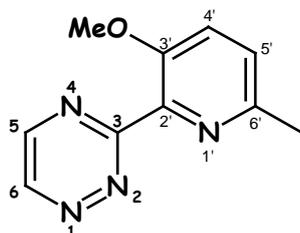
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 148,7 (C<sub>3</sub>) ; 148,5 (C<sub>6</sub>) ; 129,0 (C<sub>2</sub>) ; 123,9 (C<sub>5</sub>) ; 123,3 (C<sub>5</sub>) ; 22,3 (CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 188,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br] ; 190,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br].

---

\* Undheim, K.; Nordal, V.; Tjonneland, K. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 1704-1714.

### 3-(3-Méthoxy-6-méthylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (65)



$C_{10}H_{10}N_4O$   
MM : 202,22 g.mol<sup>-1</sup>

Sous atmosphère d'argon, à une solution de la pyridine **63** (369 mg, 1,83 mmol, 2,2 équiv.) dans du THF distillé (5 mL) refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  est additionnée goutte à goutte une solution à 2,5M de *n*-butyllithium dans l'hexane (750  $\mu\text{L}$ , 1,88 mmol, 2,2 équiv.). Après 30 minutes sous agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$ , une solution de chlorure de triméthylétain (480 mg, 2,41 mmol, 2,9 équiv.) dans le THF distillé (2 mL) est additionnée lentement au goutte à goutte et on laisse le mélange revenir à température ambiante.

Ensuite, sont ajoutés dans le mélange la triazine **54** (105 mg, 0,83 mmol, 1,0 équiv.), le  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$  (375 mg, 1,82 mmol, 2,2 équiv.) et du THF distillé (2 mL). Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (48 mg, 0,04 mmol, 5% mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48 heures.

Le composé **65** (72 mg) est purifié selon le protocole décrit pour la synthèse du produit **57**.

**Rendement** : 43 %.      **Aspect** : solide jaune.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 9,28 (d, 1H,  $^3J=2,5$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 8,80 (d, 1H,  $^3J=2,5$ ,  $\text{H}_5$ ) ; 7,37 (d, 1H,  $^3J=8,6$ ,  $\text{H}_4$ ) ; 7,30 (d, 1H,  $^3J=8,6$ ,  $\text{H}_5$ ) ; 3,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ) ; 2,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

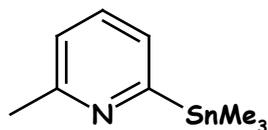
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 164,8 ( $\text{C}_3$ ) ; 153,2 ( $\text{C}_6$ ) ; 150,7 ( $\text{C}_3$ ) ; 148,9 ( $\text{C}_5$ ) ; 148,1 ( $\text{C}_6$ ) ; 142,6 ( $\text{C}_2$ ) ; 125,8 ( $\text{C}_5$ ) ; 120,7 ( $\text{C}_4$ ) ; 56,4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) ; 23,6 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1465, 1279, 1206, 1094, 803.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 203,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 225,0 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 68-70 $^{\circ}\text{C}$ .

## 6-Méthyl-2-triméthylstannylpyridine (66)\*



$C_9H_{15}NSn$

MM : 255,92 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 126225-57-8

---

Le composé **66** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **62** à partir de la 2-bromo-6-méthylpyridine commerciale (3,02 g, 17,58 mmol).

---

**Rendement** : 92 %.

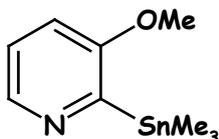
**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,22-7,31 (m, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>) ; 6,99 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>5</sub>) ; 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,33 (s, 9H, <sup>2</sup>J<sub>Sn-H</sub>=53/56, 3 x CH<sub>3</sub>).

---

\* (a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1552-1558. (b) Bianchini, C.; Gatteschi, D.; Giambastiani, G.; Guerrero Rios, I.; Ienco, A.; Laschi, F.; Mealli, C.; Meli, A.; Sorace, L.; Toti, A.; Vizza, F. *Organometallics* **2007**, 26, 726-739.

### 3-Méthoxy-2-triméthylstannylpyridine (67)



$$C_9H_{15}NOSn$$

$$MM : 271,92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de sodium (2,384 g, 0,10 mol, 3,9 équiv.) dans le DME (35 mL) refroidie à  $-20^\circ\text{C}$  est ajoutée lentement au goutte à goutte une solution de chlorure de triméthylétain (6,888 g, 34,57 mmol, 1,3 équiv.) dans le DME (12 mL). Le mélange est laissé 12 heures sous agitation à  $-20^\circ\text{C}$ . La solution verte obtenue est canulée dans un ballon propre et sec, sous argon. Une solution de 2-bromo-3-méthoxypyridine **119** (4,99 g, 26,54 mmol) dans le DME (24 mL) est alors ajoutée lentement au goutte à goutte en s'assurant que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas  $-15^\circ\text{C}$ . Le mélange est laissé une heure sous agitation à  $-20^\circ\text{C}$ . Après retour à température ambiante, de l'éther diéthylique (50 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Les insolubles sont filtrés sur Büchner, lavés à l'éther diéthylique et le filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile marron résultante est purifiée par Kugelrohr ( $P=2.10^{-1}$  mbar,  $T=90^\circ\text{C}$ ) pour donner le composé **118** désiré (6,668 g).

**Rendement** : 92 %.

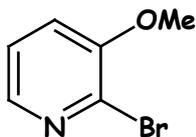
**Aspect** : liquide incolore.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,38 (dd, 1H,  $^4J=1,2$ ,  $^3J=4,8$ ,  $\text{H}_6$ ) ; 7,13 (dd, 1H,  $^3J=4,8$ ,  $^3J=8,4$ ,  $\text{H}_5$ ) ; 7,00 (dd, 1H,  $^4J=1,2$ ,  $^3J=8,4$ ,  $^4J_{\text{Sn-H}}=28,3/29,8$ ,  $\text{H}_4$ ) ; 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ) ; 0,33 (s, 9H,  $^2J_{\text{Sn-H}}=54,3/56,5$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 163,7 ( $\text{C}_2$ ) ; 160,9 ( $\text{C}_3$ ) ; 143,5 ( $^3J_{119\text{Sn-C}}=68$ ,  $\text{C}_6$ ) ; 122,8 ( $^4J_{119\text{Sn-C}}=11$ ,  $\text{C}_5$ ) ; 114,4 ( $^3J_{119\text{Sn-C}}=18$ ,  $\text{C}_4$ ) ; 55,5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) ; -9,0 ( $^1J_{\text{Sn-C}}=340/356$ ,  $\text{CH}_3\text{Sn}$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1404, 1267, 1192, 793, 767.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 274,0 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $^{120}\text{Sn}$ ] ; 258,0 [ $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ ,  $^{120}\text{Sn}$ ].

**2-Bromo-3-méthoxypyridine (68)** $C_6H_6NOBr$ MM : 188,02 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 24100-18-3

A une solution de 2-bromo-3-hydroxypyridine commerciale (527 mg, 3,03 mmol) dans l'acétone p.a. (17 mL) sont ajoutés du carbonate de potassium (837 mg, 6,06 mmol, 2,0 équiv.) et du iodométhane (285  $\mu$ L, 4,58 mmol, 1,5 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement à température ambiante, de l'eau est ajoutée jusqu'à dissolution complète du  $K_2CO_3$  et l'acétone est évaporée sous pression réduite. La phase aqueuse restante est extraite au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  ; 95:5 (v:v)) pour donner le composé **68** (416 mg)..

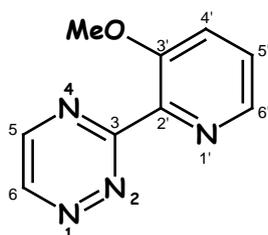
**Rendement** : 85 %.**Aspect** : solide beige.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 7,99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=4,5, <sup>4</sup>J=1,5, H<sub>6</sub>) ; 7,24 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,0, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>5</sub>) ; 7,15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,0, <sup>4</sup>J=1,5, H<sub>4</sub>) ; 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 155,1 (C<sub>3</sub>) ; 141,4 (C<sub>6</sub>) ; 132,8 (C<sub>2</sub>) ; 123,6 (C<sub>5</sub>) ; 118,6 (C<sub>4</sub>) ; 56,3 (CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 188,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br] ; 190,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br].

### 3-(3-Méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (69)


 $C_9H_8N_4O$ 
 $MM : 188,19 \text{ g.mol}^{-1}$ 

Sous atmosphère d'argon, la triazine **54** (150 mg, 1,18 mmol), le bromure de cuivre (I) complexé au sulfure de diméthyle (536 mg, 2,61 mmol, 2,2 équiv.), le DME distillé (12 mL) et la pyridine **67** (710 mg, 2,61 mmol, 2,2 équiv.) sont introduits dans un réacteur. Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (69 mg, 0,06 mmol, 5% mol) est ajouté et le mélange est alors chauffé à reflux sous vive agitation pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse (5 mL) d'éthylènediaminetétraacétate de sodium ( $Na_4EDTA$ , 1,2 g) et de chlorure de lithium (1,1 g) et du THF p.a. (5 mL) sont versés dans le milieu réactionnel et le mélange est chauffé à reflux, à l'air, sous vive agitation pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, les insolubles sont filtrés sur célite et rincés abondamment au  $CH_2Cl_2$ . Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse (3 x 20 mL) de  $Na_4EDTA$  (3 x 4,8 g) et de  $LiCl$  (3 x 4,4 g). Les phases aqueuses sont réunies, extraites au  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $MgSO_4$  anhydre et évaporées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur une première colonne de gel de silice (Eluant :  $CH_2Cl_2/MeOH$  ; 98:2 puis 9:1 + 0,1%  $NH_4OH$  concentré (v:v)) puis sur une seconde (Eluant :  $CH_2Cl_2/Acétone$  ; 8:2 (v:v)) pour donner le composé **69** (122 mg).

**Rendement** : 55 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 9,30 (d, 1H,  $^3J=2,4$ ,  $H_6$ ) ; 8,82 (d, 1H,  $^3J=2,4$ ,  $H_5$ ) ; 8,43 (dd, 1H,  $^3J=3,0$ ,  $^4J=2,8$ ,  $H_6'$ ) ; 7,46 (dd, 2H,  $^3J=3,0$ ,  $^4J=2,8$ ,  $H_4'$  +  $H_5'$ ) ; 3,91 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 164,5 ( $C_3$ ) ; 155,1 ( $C_{2'}$ ) ; 148,9 ( $C_5$ ) ; 148,1 ( $C_6$ ) ; 143,4 ( $C_3'$ ) ; 141,8 ( $C_6'$ ) ; 126,0 ( $C_4'$ ) ; 119,8 ( $C_5'$ ) ; 56,1 ( $CH_3$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 1524, 1468, 1280, 1095, 804.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 189,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 82-83°C.

### 3,3'-Diméthoxy-2,2'-bipyridine (70)



$C_{12}H_{12}N_2O_2$   
MM : 216,24 g.mol<sup>-1</sup>  
CAS : 93560-59-9

---

La bipyridine **70** (77 mg) est isolée en tant que produit secondaire dans la synthèse du composé **69**.

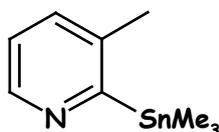
---

**Rendement** : 27 %.      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,31 (dd, 2H, <sup>4</sup>J=2,8, <sup>3</sup>J=3,0, H<sub>6</sub>/H<sub>6'</sub>) ; 7,28 (d, 4H, <sup>3</sup>J=3,0, H<sub>4</sub>/H<sub>4'</sub> + H<sub>5</sub>/H<sub>5'</sub>) ; 3,75 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 154,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>2'</sub>) ; 146,5 (C<sub>3</sub>/C<sub>3'</sub>) ; 141,1 (C<sub>6</sub>/C<sub>6'</sub>) ; 123,8 (C<sub>5</sub>/C<sub>5'</sub>) ; 118,3 (C<sub>4</sub>/C<sub>4'</sub>) ; 55,6 (2 x CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 217,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-Méthyl-2-triméthylstannylpyridine (71)\*** $C_9H_{15}NSn$ MM : 255,92 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 252358-82-0

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 2-bromo-3-méthylpyridine commerciale (1,0 mL, 8,53 mmol) dans du THF distillé (15 mL), préalablement refroidie à  $-78^{\circ}C$ , est additionné lentement goutte à goutte du *n*-butyllithium à 2,5M dans l'hexane (3,75 mL, 9,38 mmol, 1,1 équiv.). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à  $-78^{\circ}C$  puis une solution de chlorure de triméthylétain (1,86 g, 9,34 mmol, 1,1 équiv.) dans le THF distillé (5 mL) est alors ajouté goutte à goutte en 15 minutes. Après retour à température ambiante, la réaction est laissée 2 heures sous agitation puis versée dans un mélange d'eau (15 mL) et d'éther diéthylique (20 mL). La phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est purifiée par Kugelrohr ( $P=10^{-2}$  mbar,  $T=55^{\circ}C$ ) pour donner le composé **71** désiré (1,601 g).

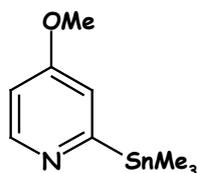
**Rendement** : 73 %.**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 8,55 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J*=1,0, <sup>3</sup>*J*=4,4, H<sub>6</sub>) ; 7,35 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J*=1,0, <sup>3</sup>*J*=7,8, H<sub>4</sub>) ; 7,05 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=4,4, <sup>3</sup>*J*=7,8, H<sub>5</sub>) ; 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,37 (s, 9H, <sup>2</sup>*J*<sub>Sn-H</sub>=52,7/54,9, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sn).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 173,4 (C<sub>2</sub>) ; 147,5 (C<sub>6</sub>) ; 140,7 (C<sub>3</sub>) ; 134,4 (C<sub>4</sub>) ; 122,1 (C<sub>5</sub>) ; 21,8 (CH<sub>3</sub>) ; -8,4 (CH<sub>3</sub>Sn). Les couplages <sup>117</sup>Sn/<sup>119</sup>Sn-C ne sont pas observés.

\* Fan, Y.-H.; Haseltine, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 869-872.

## 4-Méthoxy-2-triméthylstannylpyridine (72)



$C_9H_{15}NOSn$   
MM : 271,92 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **72** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **67** à partir de la 2-chloro-4-méthoxypyridine commerciale (2,377 g, 16,56 mmol).

---

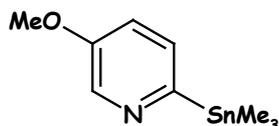
**Rendement** : 32 %.      **Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,57 (d, 1H, <sup>3</sup>J=5,8, H<sub>6</sub>) ; 7,00 (d, 1H, <sup>4</sup>J=2,8, <sup>3</sup>J<sub>Sn-H</sub>=23,3/28,8, H<sub>3</sub>) ; 6,69 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=2,8, <sup>3</sup>J=5,8, H<sub>5</sub>) ; 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ; 0,34 (s, 9H, <sup>2</sup>J<sub>Sn-H</sub>=53,3/55,8, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sn).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 174,5 (C<sub>2</sub>) ; 163,8 (C<sub>4</sub>) ; 151,6 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=73/76, C<sub>6</sub>) ; 118,1 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=90/94, C<sub>3</sub>) ; 108,3 (C<sub>5</sub>) ; 54,9 (CH<sub>3</sub>O) ; -9,3 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>=333/349, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sn).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1574, 1292, 1253, 1038, 769.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 274,0 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>120</sup>Sn].

**5-Méthoxy-2-triméthylstannylpyridine (73)**

$C_9H_{15}NOSn$   
MM : 271,92 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **73** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **67** à partir de la 2-bromo-5-méthoxypyridine **74** (1,00 g, 5,32 mmol).

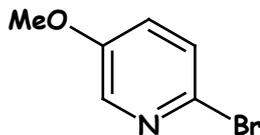
**Rendement** : 79 %.      **Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,52 (d, 1H, <sup>4</sup>J=3,0, H<sub>6</sub>) ; 7,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,3, <sup>3</sup>J<sub>119Sn-H</sub>=27,3, H<sub>3</sub>) ; 7,08 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=3,0, <sup>3</sup>J=8,3, H<sub>4</sub>) ; 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ; 0,32 (s, 9H, <sup>2</sup>J<sub>Sn-H</sub>=53,3/55,8, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sn).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 163,8 (C<sub>2</sub>) ; 155,0 (C<sub>5</sub>) ; 139,1 (C<sub>6</sub>) ; 131,5 (C<sub>3</sub>) ; 118,4 (C<sub>4</sub>) ; 55,3 (CH<sub>3</sub>O) ; -9,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Sn). Les couplages <sup>117</sup>Sn/<sup>119</sup>Sn-C ne sont pas observés.

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1571, 1458, 1281, 1253, 1026, 768.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 274 [(M+H)<sup>+</sup>, <sup>120</sup>Sn].

**2-Bromo-5-méthoxypyridine (74)\*** $C_6H_6NOBr$ MM : 188,02 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 105170-27-2

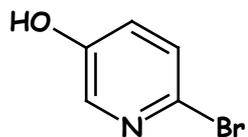
Sous atmosphère d'argon, à une solution de la pyridine **75** (3,43 g, 19,69 mmol) dans le DMF distillé (40 mL) à 5°C est ajouté par petites portions de l'hydruide de sodium (60% dans l'huile minérale ; 945 mg, 23,63 mmol, 1,2 équiv.). Le mélange est laissé sous agitation à 0°C pendant 15 minutes et du iodométhane (1,85 mL, 29,72 mmol, 1,5 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes puis est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL). Le mélange est dilué avec de l'eau (50 mL) est extrait au pentane p.a. (4 x 75 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 99:1 (v:v)) pour donner le composé **74** (3,47 g).

**Rendement** : 94 %.**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,06 (d, 1H, <sup>4</sup>J=3,3, H<sub>6</sub>) ; 7,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,8, H<sub>3</sub>) ; 7,10 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=3,3, <sup>3</sup>J=8,8, H<sub>4</sub>) ; 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 155,5 (C<sub>5</sub>) ; 137,1 (C<sub>6</sub>) ; 132,2 (C<sub>2</sub>) ; 128,2 (C<sub>3</sub>) ; 124,4 (C<sub>4</sub>) ; 56,0 (CH<sub>3</sub>O).

\* De Angelis, M.; Katzenellenbogen, J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5835-5839.

**2-Bromo-5-hydroxypyridine (75)\*** $C_5H_4NOBr$ MM : 174,00 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 55717-45-8

Avant utilisation, la 2,5-dibromopyridine commerciale est dissoute dans de l'éther diéthylique p.a. et les produits insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le solide obtenu est séché sous vide.

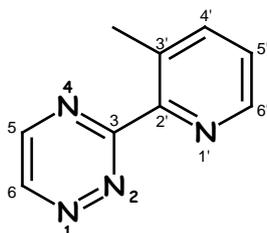
Sous atmosphère d'argon, du *n*-butyllithium à 2,4M dans l'hexane (17 mL, 40,8 mmol, 1,2 équiv.) est dilué dans de l'éther diéthylique distillé (50 mL). Le mélange est refroidi à -78°C et une solution de 2,5-dibromopyridine (8,036 g, 33,92 mmol, 1,0 équiv.) dans l'éther diéthylique distillé (50 mL) est additionnée lentement goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à -78°C puis du borate de triisopropyle (9,4 mL, 40,75 mmol, 1,2 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé revenir à -10°C sous agitation. Au bout de 45 minutes, de l'acide acétique glacial (2,9 mL, 50,71 mmol, 1,5 équiv.) refroidi à l'aide d'un bain de glace est versé en une fois puis une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène (4,20 mL, 41,11 mmol, 1,2 équiv.) est ajoutée goutte à goutte sur une période de 10 minutes sans dépasser 0°C. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante, est agité pendant 30 minutes supplémentaires et est hydrolysé avec de l'eau (100 mL). Le mélange est extrait au chloroforme (3 x 75 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 95:5 (v:v)) pour donner le composé **75** (3,48 g).

**Rendement** : 59 %.**Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ (ppm) : 7,88 (d, 1H, <sup>4</sup>J=3,2, H<sub>6</sub>) ; 7,37 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,7, H<sub>3</sub>) ; 7,14 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=3,2, <sup>3</sup>J=8,7, H<sub>4</sub>).

\* (a) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P.R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2885-2890. (b) Krow, G.R.; Xiao, Y.; Cannon, K.; Swan, S.A.; Nickel, A. *Synth. Comm.* **2000**, 30, 4093-4096.

### 3-(3-Méthylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (76)



$C_9H_9N_4$

MM : 173,20 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 411210-97-4

---

Le composé **76** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **69** en utilisant la 3-méthyl-2-triméthylstannylpyridine **71** (700 mg, 2,74 mmol, 2,2 équiv.).

---

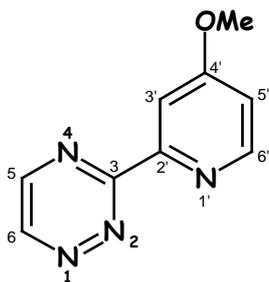
**Rendement** : 33 %.

**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,30 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>6</sub>) ; 8,85 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>5</sub>) ; 8,68 (d, 1H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>6'</sub>) ; 7,73 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>4'</sub>) ; 7,38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=4,5, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>5'</sub>) ; 2,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 165,8 (C<sub>3</sub>) ; 152,1 (C<sub>2'</sub>) ; 149,2 (C<sub>5</sub>) ; 148,1 (C<sub>6</sub>) ; 147,7 (C<sub>6'</sub>) ; 139,8 (C<sub>4'</sub>) ; 134,1 (C<sub>3'</sub>) ; 124,8 (C<sub>5'</sub>) ; 20,1 (CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 174,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**3-(4-Méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (77)** $C_9H_8N_4O$ MM : 188,19 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **77** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **69** en utilisant la 4-méthoxy-2-triméthylstannylpyridine **72** (707 mg, 2,60 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 8 %.**Aspect** : solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,28 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,4, H<sub>6</sub>) ; 8,82 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,4, H<sub>5</sub>) ; 8,68 (d, 1H, <sup>3</sup>J=5,7, H<sub>6'</sub>) ; 8,24 (d, 1H, <sup>4</sup>J=2,5, H<sub>3'</sub>) ; 7,00 (d, 1H, <sup>4</sup>J=2,5, <sup>3</sup>J=5,7, H<sub>5'</sub>) ; 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O).

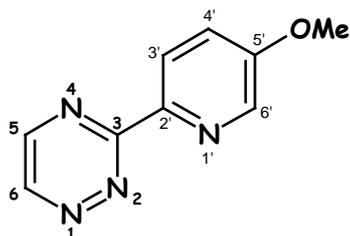
**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,9 (C<sub>3</sub>) ; 163,5 (C<sub>4'</sub>) ; 154,1 (C<sub>2</sub>) ; 151,7 (C<sub>6'</sub>) ; 149,5 (C<sub>5</sub>) ; 148,9 (C<sub>6</sub>) ; 112,6 (C<sub>3'</sub>) ; 109,8 (C<sub>5'</sub>) ; 55,7 (CH<sub>3</sub>O).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1594, 1428, 1398, 1344, 1226, 1031, 867.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 189,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 168-169°C.

### 3-(5-Méthoxypyridin-2-yl)-1,2,4-triazine (78)



$C_9H_8N_4O$

MM : 188,19 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **78** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **69** en utilisant la 5-méthoxy-2-triméthylstannyldiazopyridine **73** (695 mg, 2,56 mmol, 2,2 équiv.).

---

**Rendement** : 16 %.      **Aspect** : solide jaune.

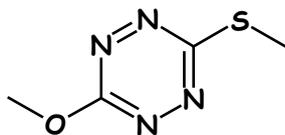
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 9,23 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>6</sub>) ; 8,78 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,3, H<sub>5</sub>) ; 8,66 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,9, H<sub>3'</sub>) ; 8,56 (d, 1H, <sup>4</sup>J=3,0, H<sub>6'</sub>) ; 7,39 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=3,0, <sup>3</sup>J=8,9, H<sub>4'</sub>) ; 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 163,2 (C<sub>3</sub>) ; 157,7 (C<sub>5'</sub>) ; 149,3 (C<sub>5</sub>) ; 148,2 (C<sub>6</sub>) ; 144,7 (C<sub>2</sub>) ; 138,9 (C<sub>6'</sub>) ; 125,1 (C<sub>3'</sub>) ; 55,9 (CH<sub>3</sub>O).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1586, 1396, 1238, 1026, 834.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 189,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 140-142°C.

**3-Méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine (79)\***

**C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS**  
**MM : 158,18 g.mol<sup>-1</sup>**  
**CAS : 192210-63-2**

Sous atmosphère d'argon, à une solution de la tétrazine **55** (2,01 g, 11,53 mmol) dans le méthanol distillé (140 mL), préalablement refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , est ajoutée lentement goutte à goutte une solution à 4,35M de méthanolate de sodium dans le méthanol (265  $\mu\text{L}$ , 1,153 mmol, 0,1 équiv.). On laisse remonter la température à  $-30^{\circ}\text{C}$  et le milieu est agité pendant 4,5 heures. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) puis de l'eau (50 mL) sont versées dans le milieu réactionnel et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle jusqu'à disparition de la coloration rouge dans la phase organique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : EP/AcOEt ; de 99:1 à 1:1 (v:v)) pour donner le composé **79** (979 mg).

**Rendement** : 54 %.      **Aspect** : solide rouge.

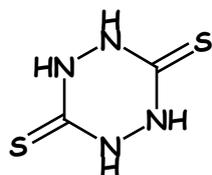
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 4,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-) ; 2,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S-).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 170,5 (C<sub>3</sub>) ; 166,1 (C<sub>6</sub>) ; 56,3 (CH<sub>3</sub>O-) ; 13,3 (CH<sub>3</sub>S-).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 159,0 (M+H)<sup>+</sup>.

\* Sakya, S.M.; Groskopf, K.K.; Boger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3805-3808.

### 3,6-Dithio-1,2,4,5-tétrahydro-1,2,4,5-tétrazine (80)\*



$C_2H_4N_4S_2$

MM : 148,21 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 36239-33-5

---

Sous argon, à une solution aqueuse (156 mL) de thiocarbohydrazide commercial (11,328 g, 0,12 mol) à 45°C est ajoutée une solution d'acide trithiocarbodiglycolique commercial (25,221 g, 0,12 mol, 1,0 équiv.) dans la soude 1N (213 mL, 0,21 mol, 2,0 équiv.). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 jours à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau glacée et séché sous vide pour donner le produit désiré **80** (11,393 g).

---

**Rendement** : 72 %.

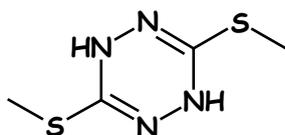
**Aspect** : solide vert pâle.

**MS (Ionspray®)** m/z: 149,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 179-180°C (Lit. 176°C).

---

\* (a) Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1575-1582. (b) Boger, D.L.; Sakya, S.M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1415-1423.

**3,6-Bis(méthylsulfanyl)-1,4-dihydro-1,2,4,5-tétrazine (81)\***

$C_4H_8N_4S_2$   
MM : 176,26 g.mol<sup>-1</sup>  
CAS : 1672-33-9

Sous atmosphère d'argon, à une solution du composé **80** (10,472 g, 70,66 mmol) dans la soude 1N (141 mL, 0,14 mol, 2,0 équiv.) est ajouté goutte à goutte du iodométhane (8,80 mL, 0,14 mol, 2,0 équiv.) sous agitation à température ambiante. De l'éthanol (34 mL) est ensuite ajouté pour homogénéiser le milieu et le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner le produit désiré **81** (7,625 g).

**Rendement** : 61 %.      **Aspect** : solide jaune pâle.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,77 (s, 2H, 2 x NH) ; 2,29 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

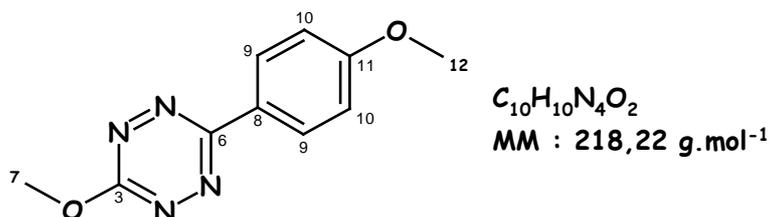
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 150,4 (C<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>), 13,1 (2 x CH<sub>3</sub>).

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 177,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 183-186°C (Lit. 192-193°C).

\* (a) Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1575-1582. (b) Boger, D.L.; Sakya, S.M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1415-1423.

### 3-Méthoxy-6-(4-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine (82)



Sous atmosphère d'argon, la 3-méthylsulfanyl-6-méthoxy-1,2,4,5-tétrazine **79** (129 mg, 0,82 mmol), l'acide p-méthoxyphénylboronique (277 mg, 1,82 mmol, 2,2 équiv.), le CuMeSal (384 mg, 1,79 mmol, 2,2 équiv.) et le DME distillé (5 mL) sont introduits dans un réacteur de 10 mL. Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (53 mg, 0,04 mmol, 5 % mol) est ajouté. Sous agitation, le milieu réactionnel est alors chauffé à 200°C par micro-ondes pendant 2 heures.

La réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 2N (20 mL). Le mélange est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : éther de pétrole/AcOEt ; 100:0 puis 9:1 (v:v)) pour donner le composé **82** (22 mg).

**Rendement** : 12 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,46 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>9</sub>) ; 7,07 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>10</sub>) ; 4,34 (s, 3H, H<sub>7</sub>) ; 3,91 (s, 3H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 166,8 (C<sub>3</sub>) ; 163,1 (C<sub>11</sub>) ; 162,9 (C<sub>6</sub>) ; 129,3 (C<sub>9</sub>) ; 124,3 (C<sub>8</sub>) ; 114,8 (C<sub>10</sub>) ; 56,6 (C<sub>7</sub>) ; 55,6 (C<sub>12</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2923, 2854, 1602, 1488, 1453, 1376, 1249, 1179, 1117, 1041, 940, 848.

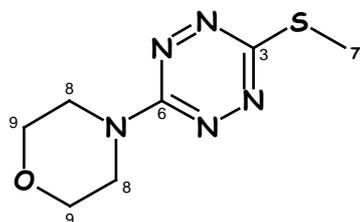
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** : m/z = 219,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 119-120°C.

**HRMS** :      M<sup>+</sup> calc.      218,0804

                 M<sup>+</sup> exp.      218,0797

### 3-Méthylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine (83)


 $C_7H_{11}N_5OS$ 
 $MM : 213,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Dans un ballon, la 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** (1,08 g, 6,2 mmol) est mise en suspension dans l'éthanol absolu (20 mL) et la morpholine (660  $\mu\text{L}$ , 7,5 mmol, 1,2 équiv.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à reflux pendant 15 heures.

Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : cyclohexane/AcOEt ; 95:5 puis 8:2 (v:v)). Le composé **83** (1,24 g) est isolé sous la forme d'un solide rouge.

**Rendement** : 94 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 3,94 (dt, 4H,  $^3J=1,0$ ,  $^3J=4,8$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 3,84 (dt, 4H,  $^3J=1,0$ ,  $^3J=4,8$ ,  $\text{H}_9$ ) ; 2,67 (s, 3H,  $\text{H}_7$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 166,6 ( $\text{C}_3$ ) ; 160,5 ( $\text{C}_6$ ) ; 66,5 ( $\text{C}_9$ ) ; 43,9 ( $\text{C}_8$ ) ; 13,7 ( $\text{C}_7$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2965, 2908, 1524, 1441, 1267, 1113, 920, 847, 791.

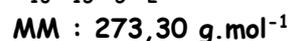
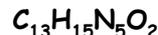
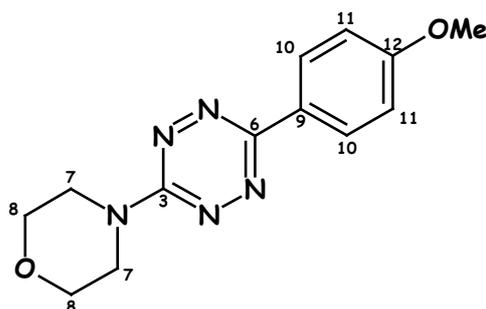
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 214,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 131-132°C.

**HRMS** :

$\text{M}^{++}$ calc.	213,0684
$\text{M}^{++}$ exp.	213,0687

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(4-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine (84)



Sous atmosphère d'argon, la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine **83** (104 mg, 0,49 mmol), l'acide *p*-méthoxyphénylboronique (167 mg, 1,10 mmol, 2,2 équiv.), le CuTC (209 mg, 1,10 mmol, 2,2 équiv.) et le DME distillé (5 mL) sont introduits dans un réacteur. Après dégazage du milieu, le palladium tétrakis(triphénylphosphine) (29 mg, 0,025 mmol, 5 % mol) est ajouté. Sous agitation, le milieu réactionnel est alors chauffé par micro-ondes à 200°C pendant 2 heures.

La réaction est hydrolysée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL). Le mélange est extrait au dichlorométhane jusqu'à disparition de la coloration rouge. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : éther de pétrole/AcOEt ; 95:5 puis 8:2 (v:v)) pour donner le composé **84** (94 mg).

**Rendement** : 71 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,34 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>10</sub>) ; 7,05 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>11</sub>) ; 4,04 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>7</sub>) ; 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 3,87 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 162,0 (C<sub>3</sub>) ; 160,6 (C<sub>12</sub>) ; 159,5 (C<sub>6</sub>), 128,0 (C<sub>10</sub>) ; 125,3 (C<sub>9</sub>) ; 114,6 (C<sub>11</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 55,6 (CH<sub>3</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>).

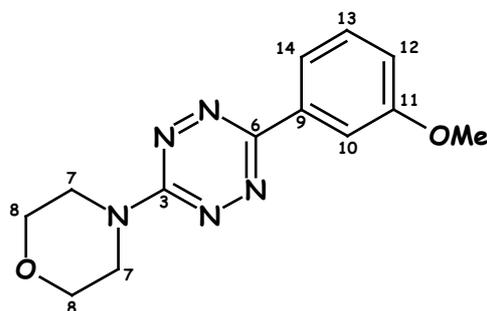
**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2917, 1607, 1512, 1438, 1244, 1116, 1034, 936, 837.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 274,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 176-178°C.

<b>Analyses élémentaires :</b>	% calc.	C 57,13	H 5,53	N 25,63
	% exp.	C 57,34	H 5,52	N 24,48

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazine (85)


 $C_{13}H_{15}N_5O_2$ 
 $MM : 273,30 \text{ g.mol}^{-1}$ 

Le composé **85** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant l'acide *m*-méthoxyphénylboronique (163 mg, 1,07 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 67 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,99 (ddd, 1H,  $^4J=0,9$ ,  $^4J=1,0$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{14}$ ) ; 7,93 (dd, 1H,  $^4J=1,0$ ,  $^4J=2,6$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 7,43 (t, 1H,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{13}$ ) ; 7,05 (ddd, 1H,  $^4J=0,9$ ,  $^4J=2,6$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{12}$ ) ; 4,05 (t, 4H,  $^3J=4,5$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 3,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 3,87 (t, 4H,  $^3J=4,5$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 160,5 ( $\text{C}_3$ ) ; 160,2 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 159,3 ( $\text{C}_6$ ) ; 134,0 ( $\text{C}_9$ ) ; 130,1 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 118,8 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 117,4 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 110,7 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 66,5 ( $\text{C}_8$ ) ; 55,5 ( $\text{CH}_3$ ) ; 43,8 ( $\text{C}_7$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2927, 2857, 1598, 1522, 1448, 1262, 1229, 1119, 963, 786.

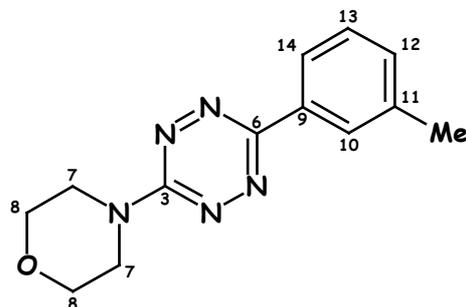
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 274,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 140-142°C.

**HRMS** :  $\text{M}^{+\bullet}$  calc. 273,1226

$\text{M}^{+\bullet}$  exp. 273,1220

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-méthylphényl)-1,2,4,5-tétrazine (86)



$C_{13}H_{15}N_5O$

MM : 257,30 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **86** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant l'acide 3-méthylphénylboronique (145 mg, 1,07 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 58 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,22 (s, 1H, H<sub>10</sub>) ; 8,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>14</sub>) ; 7,42 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>13</sub>) ; 7,33 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>12</sub>) ; 4,06 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,7, H<sub>7</sub>) ; 3,88 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,7, H<sub>8</sub>) ; 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 160,6 (C<sub>3</sub>) ; 159,7 (C<sub>6</sub>) ; 139,9 (C<sub>11</sub>) ; 132,6 (C<sub>9</sub>) ; 131,6 (C<sub>12</sub>) ; 129,1 (C<sub>13</sub>) ; 127,1 (C<sub>10</sub>) ; 123,6 (C<sub>14</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>) ; 21,7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2965, 2860, 2362, 2338, 1521, 1451, 1252, 1116, 941, 784.

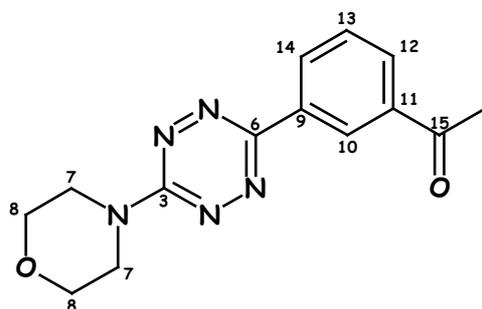
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 258,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 127-129°C.

**HRMS** : M<sup>+</sup> calc. 257,1277

M<sup>+</sup> exp. 257,1288

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-acétylphényl)-1,2,4,5-tétrazine (87)


 $C_{14}H_{15}N_5O_2$ 
 $MM : 285,31 \text{ g.mol}^{-1}$ 

Le composé **87** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant l'acide 3-acétylphénylboronique (186 mg, 1,13 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 56 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,98 (s, 1H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 8,60 (d, 1H,  $^3J=7,9$ ,  $\text{H}_{14}$ ) ; 8,12 (d, 1H,  $^3J=7,9$ ,  $\text{H}_{12}$ ) ; 7,65 (t, 1H,  $^3J=7,9$ ,  $\text{H}_{13}$ ) ; 4,09 (t, 4H,  $^3J=4,4$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 3,89 (t, 4H,  $^3J=4,4$ ,  $\text{H}_8$ ) ; 2,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 197,7 ( $\text{C}_{15}$ ) ; 160,5 ( $\text{C}_3$ ) ; 158,7 ( $\text{C}_6$ ) ; 137,9 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 133,2 ( $\text{C}_9$ ) ; 130,5 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 130,1 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 129,5 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 126,4 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 66,5 ( $\text{C}_8$ ) ; 43,8 ( $\text{C}_7$ ) ; 26,9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 2906, 2359, 2340, 1692, 1536, 1262, 1111, 967, 946.

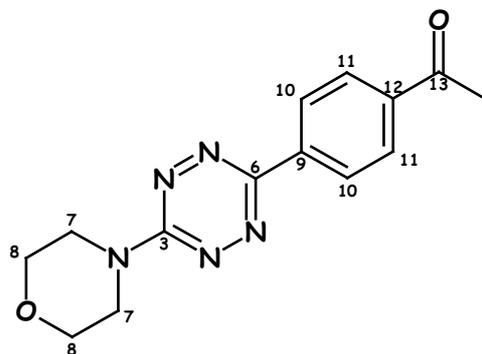
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 286,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 174-176°C.

**HRMS** :  $\text{M}^+$  calc. 285,1226

$\text{M}^+$  exp. 285,1213

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(4-acétylphényl)-1,2,4,5-tétrazine (88)



$C_{14}H_{15}N_5O_2$   
MM : 285,31 g.mol<sup>-1</sup>

---

Le composé **88** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant l'acide 4-acétylphénylboronique (174 mg, 1,06 mmol, 2,2 équiv.).

---

**Rendement** : 54 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,49 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,8, H<sub>10</sub>) ; 8,11 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,8, H<sub>11</sub>) ; 4,09 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,6, H<sub>7</sub>) ; 3,89 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,6, H<sub>8</sub>) ; 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 197,7 (C<sub>13</sub>) ; 160,2 (C<sub>3</sub>) ; 158,7 (C<sub>6</sub>) ; 138,6 (C<sub>12</sub>) ; 136,9 (C<sub>9</sub>) ; 129,1 (C<sub>11</sub>) ; 126,4 (C<sub>10</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>) ; 26,9 (CH<sub>3</sub>).

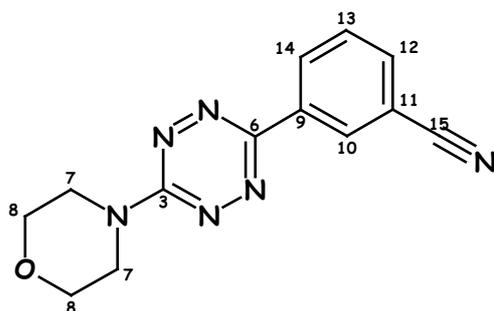
**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2975, 2874, 2324, 1676, 1536, 1269, 1114, 943, 849.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 286,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 194-197°C.

**HRMS** :      M<sup>+</sup> calc.      285,1226  
                 M<sup>+</sup> exp.      285,1216

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-cyanophényl)-1,2,4,5-tétrazine (89)


 $C_{13}H_{12}N_6O$ 
 $MM : 268,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Le composé **89** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant l'acide 3-cyanophénylboronique (159 mg, 1,08 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 28 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,71 (sl, 1H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 8,63 (dd, 1H,  $^4J=1,2$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{14}$ ) ; 7,79 (dd, 1H,  $^4J=1,2$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{12}$ ) ; 7,65 (t, 1H,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{10}$ ) ; 4,09 (t, 4H,  $^3J=4,7$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 3,89 (t, 4H,  $^3J=4,7$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 160,4 ( $\text{C}_3$ ) ; 157,8 ( $\text{C}_6$ ) ; 134,1 ( $\text{C}_9$ ) ; 133,8 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 130,1 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 130,0 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 129,8 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 118,5 ( $\text{C}_{15}$ ) ; 113,5 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 66,5 ( $\text{C}_8$ ) ; 43,9 ( $\text{C}_7$ ).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2872, 2235, 1536, 1446, 1255, 1117, 1034, 966.

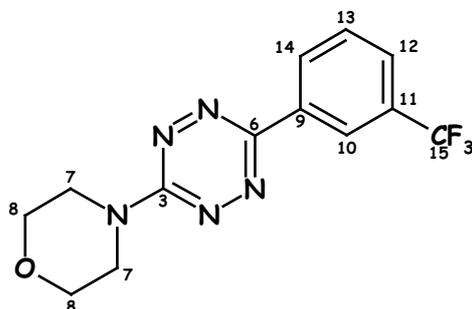
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 269,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 197-198°C.

**HRMS** :  $\text{M}^{++}$  calc. 268,1073

$\text{M}^{++}$  exp. 268,1079

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-trifluorométhylphényl)-1,2,4,5-tétrazine (90)



$$C_{13}H_{12}N_5OF_3$$

$$MM : 311,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Une procédure similaire à celle décrite pour la synthèse composé **84** a été suivie en utilisant l'acide *m*-trifluorométhylphénylboronique (200 mg, 1,05 mmol, 2,2 équiv.) avec une étape supplémentaire d'oxydation. Le résidu brut obtenu est dissout dans le dichlorométhane et refroidi à 5°C à l'aide d'un bain de glace. Du *m*-CPBA (à 70% ; 117 mg, 0,47 mmol, 1 équiv.) est ajouté et le mélange est agité pendant 30 minutes à cette même température. La réaction est ensuite hydrolysée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> jusqu'à disparition de la coloration rouge. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : éther de pétrole/AcOEt ; 95:5 puis 7:3 (v:v)) pour donner le composé **90** (46 mg).

**Rendement** : 31 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,69 (s, 1H, H<sub>10</sub>) ; 8,58 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>14</sub>) ; 7,76 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>12</sub>) ; 7,66 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,8, H<sub>13</sub>) ; 4,08 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>7</sub>) ; 3,89 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 160,5 (C<sub>3</sub>) ; 158,4 (C<sub>6</sub>) ; 133,6 (C<sub>9</sub>) ; 131,6 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=33, C<sub>11</sub>) ; 129,7 (C<sub>14</sub>) ; 129,3 (C<sub>13</sub>) ; 127,3 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=4, C<sub>10</sub>) ; 124,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=271, C<sub>15</sub>) ; 123,2 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=4, C<sub>12</sub>) ; 66,5 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2917, 2850, 1530, 1446, 1302, 1268, 1166, 1120, 1066, 1034, 963, 945, 695.

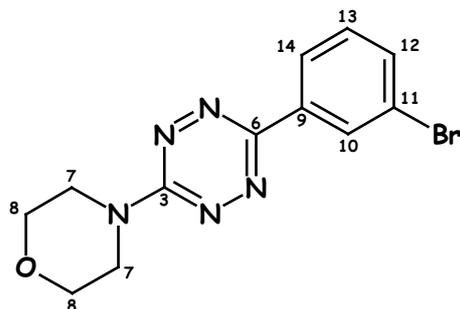
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 312,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 144°C.

**HRMS** : M<sup>+</sup> calc. 311,0994

M<sup>+</sup> exp. 311,0991

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(3-bromophényl)-1,2,4,5-tétrazine (91)


 $C_{13}H_{12}N_5OBr$ 
 $MM : 322,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Le composé **91** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **90** en utilisant l'acide *m*-bromophénylboronique (201 mg, 1,00 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 42 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 8,56 (sl, 1H,  $\text{H}_{10}$ ) ; 8,33 (d, 1H,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{14}$ ) ; 7,64 (d, 1H,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{12}$ ) ; 7,40 (t, 1H,  $^3J=8,0$ ,  $\text{H}_{13}$ ) ; 4,07 (t, 4H,  $^3J=4,4$ ,  $\text{H}_7$ ) ; 3,88 (t, 4H,  $^3J=4,4$ ,  $\text{H}_8$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 160,5 ( $\text{C}_3$ ) ; 158,4 ( $\text{C}_6$ ) ; 134,8 ( $\text{C}_9$ ) ; 133,7 ( $\text{C}_{12}$ ) ; 130,6 ( $\text{C}_{13}$ ) ; 129,4 ( $\text{C}_{10}$ ) ; 124,8 ( $\text{C}_{14}$ ) ; 123,4 ( $\text{C}_{11}$ ) ; 66,6 ( $\text{C}_8$ ) ; 43,9 ( $\text{C}_7$ ).

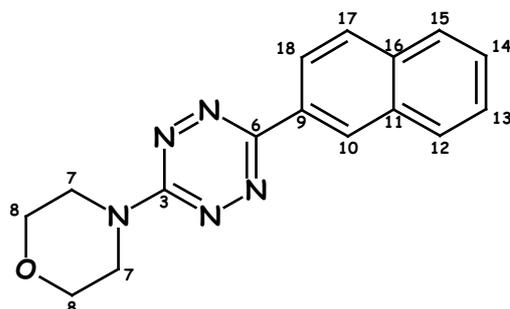
**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2361, 2337, 1530, 1447, 1254, 1123, 1031, 944, 780, 733.

**T<sub>f</sub>** : 141-142°C.

**HRMS** :  $\text{M}^{+\bullet}$  calc. 321,0225 ( $^{79}\text{Br}$ )

$\text{M}^{+\bullet}$  exp. 321,0211 ( $^{79}\text{Br}$ )

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(naphth-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine (92)



$C_{16}H_{15}N_5O$

MM : 293,33 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **92** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **90** en utilisant l'acide 2-naphtylboronique (177 mg, 1,03 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 60 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,93 (s, 1H, H<sub>10</sub>) ; 8,48 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=1,8, <sup>3</sup>J=8,5, H<sub>18</sub>) ; 7,99 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,5, H<sub>12</sub> + H<sub>17</sub>) ; 7,89 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=3,5, <sup>3</sup>J=5,0, H<sub>15</sub>) ; 7,50-7,57 (m, 2H, H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub>) ; 4,08 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>7</sub>) ; 3,89 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,5, H<sub>8</sub>).

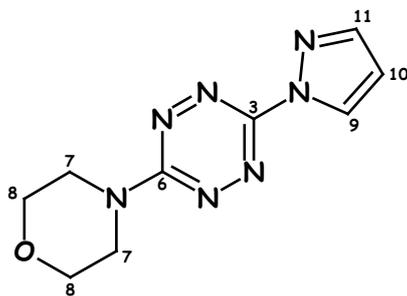
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 160,5 (C<sub>3</sub>) ; 159,7 (C<sub>6</sub>) ; 134,7 (C<sub>9</sub>) ; 133,5 (C<sub>16</sub>) ; 130,0 (C<sub>11</sub>) ; 129,2 (C<sub>12</sub> ou C<sub>17</sub>) ; 129,0 (C<sub>17</sub> ou C<sub>12</sub>) ; 128,0 (C<sub>15</sub>) ; 127,4 (C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>) ; 126,8 (C<sub>14</sub> ou C<sub>13</sub>) ; 126,5 (C<sub>10</sub>) ; 123,3 (C<sub>18</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2960, 2869, 2359, 1522, 1451, 1336, 1262, 1119, 953.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 294,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 172-173°C.

<b>Analyses élémentaires :</b>	% calc.	C 65,52	H 5,15	N 23,88
	% exp.	C 65,64	H 5,07	N 23,26

**3-(Pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine (93)** $C_9H_{11}N_7O$ MM : 233,23 g.mol<sup>-1</sup>

Le produit de substitution **93** est isolé après avoir appliqué la procédure décrite pour le composé **84** en utilisant l'acide pyrazol-3-ylboronique (246 mg, 1,27 mmol, 2,2 équiv.). De plus, le chauffage par micro-ondes a été remplacé par un reflux pendant 48 heures.

**Rendement** : 35 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,51 (sl, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,91 (sl, 1H, H<sub>10</sub>) ; 6,59 (sl, 1H, H<sub>11</sub>) ; 4,03 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,4, H<sub>7</sub>) ; 3,88 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,4, H<sub>8</sub>).

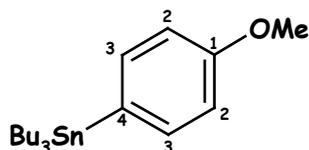
**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 161,6 (C<sub>3</sub> ou C<sub>6</sub>) ; 155,6 (C<sub>6</sub> ou C<sub>3</sub>) ; 143,9 (C<sub>10</sub>) ; 128,2 (C<sub>9</sub>) ; 109,1 (C<sub>11</sub>) ; 66,4 (C<sub>8</sub>) ; 44,1 (C<sub>7</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2925, 1540, 1483, 1350, 1271, 1115, 1018, 928.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 234,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 194°C.

## 1-Méthoxy-4-tributylstannylbenzène (94)\*



$C_{19}H_{34}OSn$   
 MM : 397,17 g.mol<sup>-1</sup>  
 CAS : 70744-47-7

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 4-iodo-anisole (3,07 g, 13,13 mmol) dans du THF distillé (80 mL) refroidie à  $-78^{\circ}C$  est additionné doucement une solution de *n*-butyllithium à 1,4M dans l'hexane (11,3 mL, 15,82 mmol, 1,2 équiv.). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à  $-78^{\circ}C$  puis du chlorure de tributylétain (4,3 mL, 15,85 mmol, 1,2 équiv.) est alors ajouté en une fois et le mélange est agité 2 heures à  $-78^{\circ}C$ . Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de fluorure de potassium (25 mL) mélangée à de l'acétone (25 mL). 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 avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) puis avec de l'eau (2 x 25 mL). Ensuite elle est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. L'huile brute obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (Eluant : EP/Et<sub>3</sub>N ; 99/1 (v:v)) pour donner le composé méthoxystannylé **94** (4,23 g).

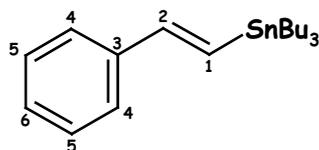
**Rendement** : 81 %.

**Aspect** : liquide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,36 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,3, <sup>3</sup>J<sub>119Sn-H</sub>=36, H<sub>3</sub>) ; 6,89 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,3, H<sub>2</sub>) ; 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ; 1,59-1,46 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,39 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 0,98 (t, 6H, <sup>3</sup>J=8,2, CH<sub>2</sub>) ; 0,88 (t, 9H, <sup>3</sup>J=7,3, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 159,8 (C<sub>1</sub>) ; 137,6 (<sup>2</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=56, C<sub>3</sub>) ; 132,1 (C<sub>4</sub>) ; 114,0 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=35, C<sub>2</sub>) ; 55,1 (CH<sub>3</sub>O) ; 29,2 (<sup>2</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=20, 3x CH<sub>2</sub>) ; 27,5 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=56, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 13,8 (3 x CH<sub>3</sub>) ; 9,7 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>=326/339, CH<sub>2</sub>).

\* Morita, Y.; Kashiwagi, A.; Nakasuji, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7464-7468.

3-[(E)-2-Phényléthényl]-tributylétain (**95**)\*C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>SnMM : 393,19 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 66680-88-4

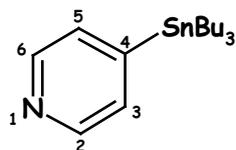
Du cyanure de cuivre (I) (613 mg, 6,85 mmol, 1,1 équiv.) est placé dans un tube de Schlenk sous argon et est activé au pistolet chauffant (~600°C) sous pression réduite. Après refroidissement à température ambiante, du THF distillé (23 mL) est ajouté. La solution est refroidie à -78°C et dégazée avec de l'argon. Une solution de *n*-butyllithium à 1,4M dans l'hexane (10,2 mL, 14,28 mmol, 2,3 équiv.) est additionnée lentement goutte à goutte. La suspension est réchauffée jusqu'à ce qu'elle devienne homogène (-60°C max). Elle est alors refroidie à -78°C et de l'hydru de tributylétain (3,7 mL, 13,77 mmol, 2,2 équiv.) est additionné. Le mélange réactionnel, devenu jaune, est agité 30 minutes à -78°C. Le phénylacétylène (685 µL, 6,24 mmol, 1,0 équiv.) est alors ajouté et la solution est agitée 15 minutes à -78°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (25 mL) puis le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 25mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées. L'huile brute obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (Eluant : EP/Et<sub>3</sub>N ; 99/1 (v:v)) pour donner le composé **95** (2,436 g, isomère E >98%).

**Rendement** : 99 %.**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 7,40 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,5, H<sub>4</sub>) ; 7,31 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,5, H<sub>5</sub>) ; 7,18-7,24 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,87 (sl, 2H, <sup>2</sup>J<sub>119Sn-H</sub>=65, H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>) ; 1,61-1,48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,41-1,27 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,00-0,87 (m, 15H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 146,2 (C<sub>2</sub>) ; 138,9 (C<sub>3</sub>) ; 129,7 (C<sub>1</sub>) ; 128,6 (C<sub>5</sub>) ; 127,6 (C<sub>6</sub>) ; 126,1 (C<sub>4</sub>) ; 29,3 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=20, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 27,5 (<sup>2</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=55, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 13,8 (3 x CH<sub>3</sub>) ; 9,7 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>=327/343, 3 x CH<sub>2</sub>).

\* Alphonse, F.A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.

4-Tributylstannyldopyridine (**96**)<sup>\*</sup>C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>SnMM : 368,14 g.mol<sup>-1</sup>

CAS : 124252-41-1

A une solution du chlorhydrate de 4-bromopyridine (2,14 g, 11,01 mmol) dans l'eau (15 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH=10. Le dérivé bromé libre est ensuite extrait au dichlorométhane et les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées sans chauffer le bain d'eau du büchi (produit volatil). La 4-bromopyridine est obtenue avec un rendement de 90 %.

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 4-bromopyridine (1,56 g, 9,87 mmol) dans de l'éther diéthylique distillé (20 mL) refroidie à -78°C est additionné lentement une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane (7,4 mL, 11,84 mmol, 1,1équiv.) en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C. Une solution de chlorure de tributylétain (3,3 mL, 11,96 mmol, 1,2éq.) dans de l'éther diéthylique anhydre (7 mL) est alors ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à -78°C et, après retour à température ambiante, le brut réactionnel est hydrolysé avec de l'eau (15 mL) et extrait à l'éther diéthylique (3 x 15mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis évaporées. L'huile brute obtenue est purifiée sur colonne de gel de silice (Eluant : EP/Et<sub>3</sub>N ; 99/1 (v:v)) pour donner la pyridine stannylée **96** (2,58 g).

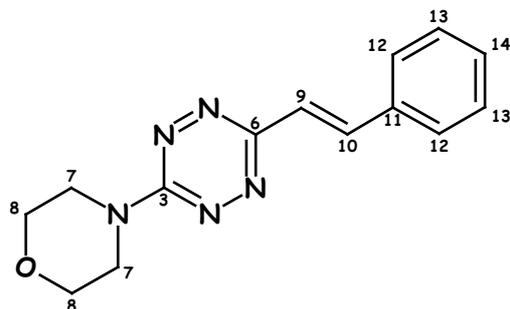
**Rendement** : 80 %.**Aspect** : liquide incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,48 (sl, 2H, H<sub>2</sub>/H<sub>6</sub>) ; 7,36 (d, 2H, <sup>3</sup>J=5,0, J<sub>Sn-H</sub>=31,1/40,5, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>) ; 1,60-1,48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,40-1,22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) ; 1,09 (dd, 6H, <sup>3</sup>J=7,5, <sup>3</sup>J=8,5, CH<sub>2</sub>) ; 0,89 (t, 6H, J=7,5, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 153,1 (C<sub>4</sub>) ; 148,4 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>) ; 132,0 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>) ; 29,0 (<sup>3</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=21, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 27,4 (<sup>2</sup>J<sub>119Sn-C</sub>=56, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 13,7 (3 x CH<sub>3</sub>) ; 9,6 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>=327/343, 3 x CH<sub>2</sub>).

\* Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 2165-2173.

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-[(*E*)-styryl]-1,2,4,5-tétrazine (97)


 $C_{14}H_{15}N_5O$ 
 $MM : 269,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Le composé **97** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **90** en utilisant le 3-[(*E*)-2-phényléthényl]-tributylétain (430 mg, 1,09 mmol, 2,2 équiv.).

**Rendement** : 34 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 7,96 (d, 1H,  $^3J=16,3$ , H<sub>9</sub>) ; 7,62 (dd, 2H,  $^4J=1,5$ ,  $^3J=8,3$ , H<sub>12</sub>) ; 7,45-7,34 (m, 3H, H<sub>13</sub>/H<sub>14</sub>) ; 7,35 (d, 1H,  $^3J=16,3$ , H<sub>10</sub>) ; 4,03 (t, 4H,  $^3J=4,5$ , H<sub>7</sub>) ; 3,86 (t, 4H,  $^3J=4,5$ , H<sub>8</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 160,1 (C<sub>3</sub>) ; 160,0 (C<sub>6</sub>) ; 136,0 (C<sub>11</sub>) ; 135,7 (C<sub>9</sub>) ; 129,3 (C<sub>14</sub>) ; 129,0 (C<sub>13</sub>) ; 127,6 (C<sub>12</sub>) ; 121,1 (C<sub>10</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,8 (C<sub>7</sub>).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2863, 1637, 1521, 1450, 1341, 1254, 1119, 1056, 949, 848, 751, 693.

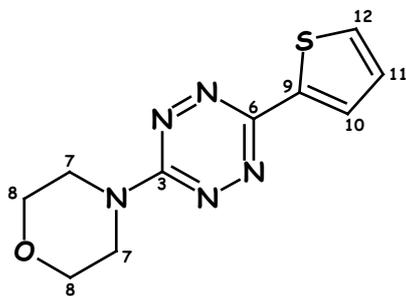
**MS (Ionspray<sup>®</sup>)**  $m/z$ : 270,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 126°C.

**HRMS** : M<sup>+</sup> calc. 269,1277

M<sup>+</sup> exp. 269,1274

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(thièn-2-yl)-1,2,4,5-tétrazine (98)



$C_{10}H_{11}N_5OS$   
MM : 249,30 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **98** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant le tri-*n*-butyl-(thiophèn-2-yl)stannane commercial (350  $\mu$ L, 1,10 mmol, 2,2 équiv.) et en chauffant à reflux pendant 48 heures.

**Rendement** : 52 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 8,00 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J*=1,0, <sup>3</sup>*J*=3,8, H<sub>10</sub>) ; 7,50 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J*=1,0, <sup>3</sup>*J*=5,0, H<sub>12</sub>) ; 7,19 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=3,8, <sup>3</sup>*J*=5,0, H<sub>11</sub>) ; 4,03 (t, 4H, <sup>3</sup>*J*=4,4, H<sub>7</sub>) ; 3,87 (t, 4H, <sup>3</sup>*J*=4,4, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) : 160,4 (C<sub>3</sub>) ; 157,8 (C<sub>6</sub>) ; 136,7 (C<sub>9</sub>) ; 129,2 (C<sub>12</sub>) ; 128,5 (C<sub>11</sub>) ; 127,6 (C<sub>10</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>).

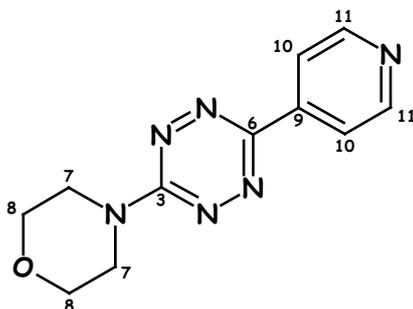
**IR** :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2965, 2907, 2866, 2362, 2341, 1529, 1433, 1259, 1112, 941, 718.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** *m/z*: 250,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 187-191°C.

**HRMS** :      M<sup>+</sup> calc.      249,0684  
                 M<sup>+</sup> exp.      249,0693

### 3-(Morpholin-4-yl)-6-(pyridin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine (99)



$C_{11}H_{12}N_6O$   
MM : 244,26 g.mol<sup>-1</sup>

Le composé **99** est synthétisé selon le mode opératoire décrit pour le composé **84** en utilisant la pyridine stannylée **96** (381 mg, 1,03 mmol, 2,2 équiv.) et en chauffant à reflux pendant 48 heures.

**Rendement** : 30 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 8,81 (sl, 2H, H<sub>11</sub>); 8,26 (d, 2H, <sup>3</sup>J=4,1, H<sub>10</sub>); 4,11 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,7, H<sub>7</sub>); 3,89 (t, 4H, <sup>3</sup>J=4,7, H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) : 160,4 (C<sub>3</sub>) ; 157,9 (C<sub>6</sub>) ; 150,9 (C<sub>4</sub>) ; 140,1 (C<sub>10</sub>) ; 66,6 (C<sub>8</sub>) ; 43,9 (C<sub>7</sub>) ; C<sub>11</sub> non observé.

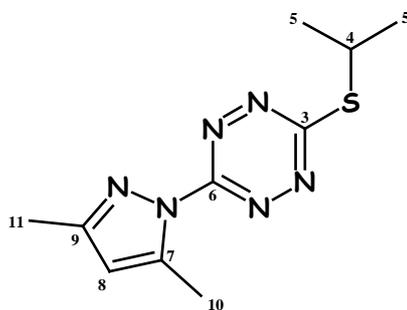
**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 2989, 2902, 1593, 1520, 1443, 1340, 1250, 1117, 1037, 966, 942, 846.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 245,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 198-199°C.

<b>Analyses élémentaires :</b>	%calc.	C 54,09	H 4,95	N 34,41
	%exp.	C 54,41	H 4,93	N 34,55

### 3-(*iso*Propylsulfanyl)-6-(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine (100)


 $C_{10}H_{14}N_6S$ 
 $MM : 250,33 \text{ g.mol}^{-1}$ 

A une solution de 3,6-bis(3,5-diméthylpyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tétrazine (1,81 g, 6,70 mmol) dans l'acétonitrile (45 mL) refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace et de sel sont ajoutés goutte à goutte de la triéthylamine (1,9 mL, 13,52 mmol, 2,0 équiv.) puis de l'*iso*-propanethiol (622  $\mu$ L, 6,70 mmol, 1,0 équiv.). Le mélange est agité 1,5 heures à 0°C. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu brut est purifié par colonne de gel de silice (Eluant : EP/AcOEt ; 9:1 puis 7:3 (v:v)) pour donner la tétrazine **100** (679 mg).

**Rendement** : 41 %.

**Aspect** : solide rouge.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 6,17 (s, 1H, H<sub>8</sub>) ; 4,17 (sept, 1H,  $^3J=6,8$ , H<sub>4</sub>) ; 2,68 (s, 3H, H<sub>10</sub>) ; 2,37 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 1,54 (d, 6H,  $^3J=6,8$ , H<sub>5</sub>).

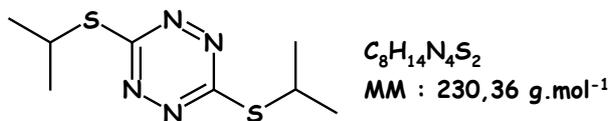
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 174,2 (C<sub>3</sub>) ; 158,8 (C<sub>6</sub>) ; 153,9 (C<sub>7</sub>) ; 143,3 (C<sub>9</sub>) ; 111,5 (C<sub>8</sub>) ; 36,7 (C<sub>4</sub>) ; 22,7 (C<sub>5</sub>) ; 14,6 (C<sub>10</sub>) ; 13,9 (C<sub>11</sub>).

**IR** :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2979, 2929, 2359, 1578, 1485, 1460, 1389, 1194, 1057, 967, 913, 814.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 251,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 99-100°C.

<b>Analyses élémentaires :</b>	%calc.	C 47,98	H 5,64	N 33,57	S 12,81
	%exp.	C 48,43	H 5,58	N 33,44	S 13,06

**3,6-Bis-(isopropylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine (101)**

Le produit disubstitué **101** (246 mg) est isolé en tant que produit secondaire lors de la synthèse du composé **100**.

**Rendement** : 16 %.      **Aspect** : solide rouge.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4,10 (sept, 2H, <sup>3</sup>J=6,7, CH) ; 1,50 (d, 12H, <sup>3</sup>J=6,7, CH<sub>3</sub>).

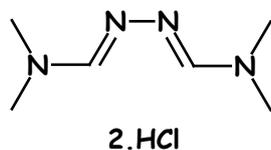
**RMN <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172,8 (C<sub>3</sub>/ C<sub>6</sub>) ; 36,3 (CH) ; 22,9 (CH<sub>3</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1255, 1224, 1048, 885.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 231,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**T<sub>f</sub>** : 44-46°C.

## Dichlorhydrate de 1,2-bis[(diméthylamino)méthylène]hydrazine (102)\*



$C_6H_{16}N_4Cl_2$   
MM : 215,13 g.mol<sup>-1</sup>  
CAS : 16114-05-9

---

Sous atmosphère d'argon, à une solution de N,N'-diformylhydrazine commerciale (2,01 g, 22,78 mmol) dans du DMF distillé (42 mL) à 10°C est ajouté du chlorure de thionyle (4,2 mL, 57,58 mmol, 2,5 équiv.). Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant 2,5 jours. Le précipité formé est filtré, lavé au DMF p.a. puis à l'éther diéthylique p.a. et séché sous vide pour donner le composé **102** (4,70 g).

---

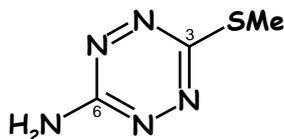
**Rendement** : 96 %.      **Aspect** : solide blanc.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, D<sub>2</sub>O)** δ (ppm) : 8,36 (s, 2H, 2 x CH), 3,27 (sl, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>).

**T<sub>f</sub>** : >250°C (Lit. >250°C).

---

\* Bartlett, R.K.; Humphrey, I.R. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1664-1666.

**6-Amino-3-méthylsulfanyl-1,2,4,5-tétrazine (103)** $C_3H_5N_5S$ MM : 143,17 g.mol<sup>-1</sup>

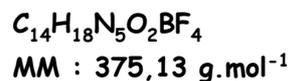
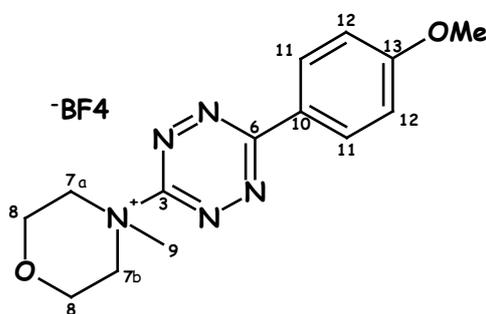
CAS : 64499-91-8

Sous atmosphère d'argon, à une solution de 3,6-bis(méthylsulfanyl)-1,2,4,5-tétrazine **55** (570 mg, 3,27 mmol) dans le méthanol (15 mL) est ajouté goutte à goutte de l'ammoniaque concentré (70 µL, 11,04 mmol, 3,4 équiv.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (Eluant : EP/AcOEt ; 7:3 (v:v)) pour donner le composé **103** (349 mg).

**Rendement** : 75 %.**Aspect** : solide orange.**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5,59 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).**RMN <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 168,9 (C<sub>3</sub>) ; 162,0 (C<sub>6</sub>) ; 13,8 (CH<sub>3</sub>).**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 3458, 3307, 3189, 1637, 1608, 1504, 1190, 1055, 919.**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 144,0 (M+H)<sup>+</sup>.**T<sub>f</sub>** : 143-144°C (Lit. 143-146°C).\*\* Mangia, A.; Bartesi, F.; Amendola, U. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 587-593.

## Tétrafluoroborate de *N*-[6-(*p*-méthoxyphényl)-1,2,4,5-tétrazin-3-yl]-*N*-méthyl-morpholinium (104)



Sous atmosphère d'argon, à une suspension de tétrafluoroborate de triméthylxonium (109 mg, 0,74 mmol, 1,0 équiv.) dans du dichlorométhane distillé (3,5 mL) à 0°C est ajouté sous vive agitation à une solution de la tétrazine **84** (205 mg, 0,75 mmol) dans du dichlorométhane distillé (3,5 mL) sur une période de 10 minutes. Le milieu réactionnel est laissé sous vive agitation à température ambiante pendant 13 heures puis de l'éther diéthylique p.a. (10 mL) est ajoutée dans le milieu. Le précipité formé est filtré, rincé à l'éther diéthylique p.a. et séché sous vide donner le sel de morpholinium **104** (270 mg).

**Rendement** : 96 %.      **Aspect** : solide rouge métallique.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, Acétone-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 8,11 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>11</sub>) ; 7,30 (d, 2H, <sup>3</sup>J=9,0, H<sub>12</sub>) ; 4,48 (sl, 3H, H<sub>9</sub>) ; 4,35 (sl, 2H, H<sub>7a</sub>) ; 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O) ; 3,90-3,95 (m, 6H, H<sub>7b</sub> + H<sub>8</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, Acétone-d<sub>6</sub>)** δ (ppm) : 164,9 (C<sub>3</sub>) ; 158,9 (C<sub>6</sub>) ; 152,8 (C<sub>13</sub>), 133,5 (C<sub>11</sub>) ; 119,3 (C<sub>9</sub>) ; 116,1 (C<sub>12</sub>) ; 66,8-66,3 (m, C<sub>8</sub>) ; 56,3 (CH<sub>3</sub>O) ; 51,3 (C<sub>9</sub>) ; 45,6 (C<sub>7a</sub> ou C<sub>7b</sub>) ; 45,5 (C<sub>7b</sub> ou C<sub>7a</sub>).

**IR** : ν (cm<sup>-1</sup>) 1591, 1264, 1056, 1020, 749.

**MS (Ionspray<sup>®</sup>)** m/z: 288,0 (M-BF<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**T<sub>déc</sub>** : 134-136°C.

## *Annexe*



## LA PIEZOELECTRICITE

Les premières recherches sur la piézoélectricité ont été réalisées par les frères Curie en 1880.<sup>185</sup>

Par définition, il s'agit de la propriété que possèdent certains corps de se polariser électriquement sous l'action d'une force mécanique (effet piézoélectrique direct) et, réciproquement, de se déformer lorsqu'on leur applique un champ électrique (effet piézoélectrique inverse). La figure ci-dessous illustre les relations générales entre les variables mécaniques et électriques.

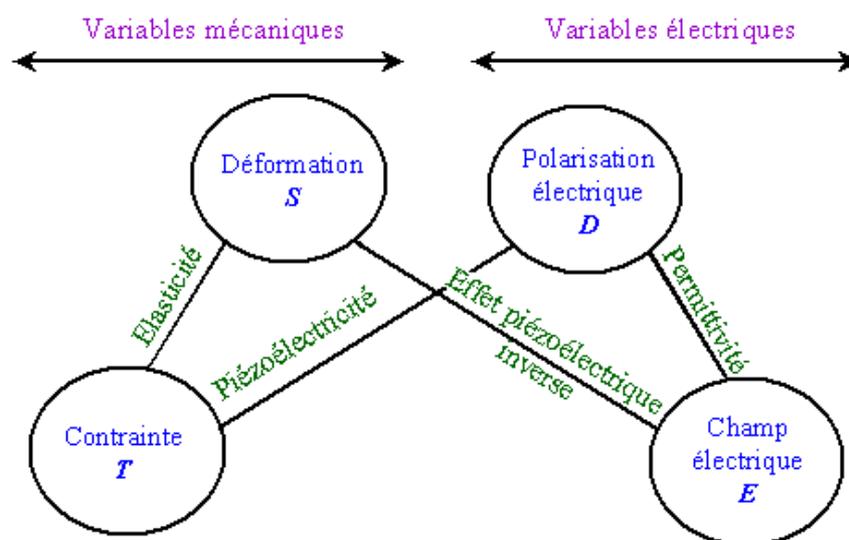


Figure : Relations entre les variables mécaniques et électriques.

Le phénomène n'existe que pour quelques cristaux tels que la somme des moments dipolaires qui apparaissent ne soit pas nulle. Ils doivent donc être anisotropes.

Bien que la piézoélectricité soit observée chez de nombreux corps cristallins, seul le quartz possède une combinaison unique et adéquate de propriétés mécaniques, électriques, chimiques et thermiques. Il apparaît ainsi comme un matériau de référence, utilisé notamment dans les capteurs.

<sup>185</sup> Curie, J.; Curie, P. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1880**, 91, 294.



## *Références bibliographiques*



- [1]. Mariet, C. "Préparation de sources minces d'émetteurs alpha à l'aide de films de polypyrrole fonctionnalisés par un ligand chélatant", *Thèse de doctorat*, Université Paris VI, **1999**.
- [2]. Toulhoat, P. *Oil & Gas Science and Technology – Rev. IFP* **2005**, 60, 967-977.
- [3]. Récemment, un système portable pour la détection des actinides en phase aqueuse a été décrit : Minskoff, N.; Russell, D.D. "Field portable electrochemical sensor for uranium and other actinides in aqueous samples", *NORM 2007 Abstracts* **Juin 2007**.
- [4]. (a) Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, 17, 23-32. (b) Kolarik, Z.; Müllich, U.; Gassner, F. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, 17, 1155.
- [5]. (a) Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.S.J.; Hill, C.; Hudson, M.J.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, 8, 239-241. (b) Hudson, M.J.; Boucher, C.E.; Braekers, D.; Desreux, J.F.; Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.S.J.; Harwood, L.M., Hill, C.; Madic, C.; Marken, F.; Youngs, T.G.A. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1171-1183.
- [6]. Hill, C.; Guillaneux, D.; Berthon, L.; Madic, C. *J. Nucl. Techn.* **2002**, 3, 309-312.
- [7]. Durrel, L.F.; Capus, G. *Revue Générale Nucléaire* **1998**, 4, 38-57.
- [8]. Schapira, J.P. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* ; Turlay, R., Ed. ; Les Editions de Physique, **1997**, 3-24.
- [9]. Hinfrey, J. "Du sur-mesure pour les actinides mineurs", *Les Défis du CEA* **Décembre 2002-Janvier 2003**, 94, 6-7.
- [10]. Boullis, B. *Les déchets nucléaires – Un dossier scientifique* (Ed.: Turlay, R.), Les Editions de Physique, **1997**, 69-92.
- [11]. Zaetta, A. "Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires - Les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain...", *Clefs n°46* **2002**, ISSN 0298-9248, 34-39.
- [12]. Madic, C.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J.O.; Glatz, J.P.; Nannicini, A.; Kolarik, Z.; Odoj, R. "New partitioning techniques for minor actinides", *EUR 19149EN* **2000**, 286 p.
- [13]. "Loi n° 91-1381 du 30 décembre 1991 relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs", *J. O. R. F.* **1<sup>er</sup> Janvier 1992**.
- [14]. C.N.E. des recherches sur la gestion des déchets radioactifs, *Rapport global d'évaluation des recherches conduites dans le cadre de la loi du 30 décembre 1991* **13 Janvier 2006**, 38 p.
- [15]. Boullis, B. "Déchets radioactifs - Des solutions en progrès continu", *Clefs n°53* **2006**, ISSN 0298-6248, 80-87.
- [16]. Bouchard, J. "Systèmes nucléaires du futur Génération IV", *Clefs n°55*, **2007**, ISSN 0298-6248, 4-9.

- [17]. "Loi n°2006-739 du 28 juin 2006 de programme relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs", *J. O. R. F.* **29 Juin 2006**.
- [18]. Boullis, B.; Lecomte, M. "Systèmes nucléaires du futur Génération IV", *Clefs n°55* **2007**, ISSN 0298-6248, 118-122.
- [19]. Beitz, J. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K.A.; Eyring, J.L.; Choppin, G.R.; Lander, G.H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol.18 – Lanthanides/Actinides: Chemistry, 159-193.
- [20]. Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533-3539.
- [21]. Marcus, Y. *Ion Properties*, Marcel Dekker: New York, **1997**.
- [22]. Kolarik, Z.; Müllich, U. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1997**, 15, 361-379.
- [23]. Nash, K.L. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1993**, 11, 729-768.
- [24]. (a) Iveson, P.B.; Rivière, C.; Guillaneux, D.; Nierlich, M.; Thuéry, P.; Ephritikhine, M.; Madic, C. *Chem. Commun.* **2001**, 1512-1513. (b) Berthet, J.-C.; Rivière, C.; Miquel, Y.; Nierlich, M.; Madic, C.; Ephritikhine, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1439-1446.
- [25]. Maldivi, P. "Les électrons *f* au secours du retraitement du combustible nucléaire irradié", *Faits marquants du DRFMC*, **1999**, 457, 1-2.
- [26]. Hay, B.P.; Hancock, R.D. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 212, 61.
- [27]. Choppin, G.R.; Rizkalla, E.N. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Gschneider, K.A.; Eyring, J.L.; Choppin, G.R.; Lander, G.H. Eds.; Elsevier Science B. V. **1994**, Vol.18 – Lanthanides/Actinides: Chemistry, 559-590.
- [28]. Musikas, C. *Am and Cm Chemistry and Technology*, Edelstein, N.M.; Navratil, J.D.; Schulz, W.W. Eds., **1985**, 19-30.
- [29]. Choppin, G.R. *J. Alloys Compd.* **1995**, 223, 174-179.
- [30]. Martell, A.E.; Hancock, R.D. *Metal complexes in aqueous solutions*, Plenum Press: New York, **1996**.
- [31]. Smith, B.F.; Jarninen, G.D.; Jones, M.M.; Hay, P.J. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1989**, 7, 749-765.
- [32]. Madic, C. ; Hill, C. "Les recherches pour la gestion des déchets nucléaires les résultats d'aujourd'hui, les solutions de demain..." ; *Clefs n°46*, **2002**, ISSN 0298-9248, 24-27.
- [33]. Pour un exemple récent : Ansari, S.A.; Mohapatra, P.K.; Prabhu, D.R.; Manchanda, V.K. *J. Membr. Sci.* **2007**, 298, 169-174.
- [34]. Dam, H.H.; Reinhoudt, D.N.; Verboom, W. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 367-377.

- [35]. (a) Zhu, Y.; Chen, J.J.; Jiao, R. *Solv. Extr. Ion Exch.* **1996**, *14*, 61. (b) Jensen, M.P.; Bond, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9870.
- [36]. (a) Modolo, G.; Odoj, R. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 33. (b) Ionova, G.; Ionov, S.; Rabbe, C.; Hill, C.; Madic, C.; Guillaumont, R.; Modolo, G.; Krupa, J.-C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 491-501.
- [37]. Miyasita, S.; Yanaga, M.; Satoh, I.; Suganuma, H. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 236-237.
- [38]. Revue récente : Sessler, J.L.; Melfi, P.J.; Pantos, G.D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 816-843.
- [39]. (a) Vitorge, P. "Complexation de lanthanides et d'actinides trivalents par la tripyridyl-triazine – Application en extraction liquide-liquide", *Thèse de doctorat*, Université Paris VI, **1984**. (b) Wietzke, R. "Complexation des éléments *f* par des ligands tripodes azotés. Application à l'extraction sélective des actinides(III)", *Thèse de doctorat*, Université Grenoble I, **1999**. (c) François, N.; "Vers une interprétation des mécanismes de la séparation actinides(III)/lanthanides(III) par extraction liquide-liquide synergique impliquant des ligands polyazotés", *Thèse de doctorat*, Université Nancy I, **1999**. (d) Alphonse, F.A. "Synthèse et caractérisation de molécules polyhétérocycliques azotées utilisables en tant que complexants sélectifs de cations métalliques", *Thèse de doctorat*, Université d'Orléans, **2003**.
- [40]. (a) Musikas, C. in *Proc. Int. Symp. Actinide/Lanthanide Separations*, Honolulu, Hawaiï, USA, August 24-25, **1984**, World Sci., Singapore, 1985, p.19.
- [41]. (a) Cordier, P.Y.; Hill, C.; Baron, P.; Madic, C.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J. O. *J. Alloys Compds.*, **1998**, *271-273*, 738-741. (b) Hagström, I.; Spjuth, L.; Enarsson, Å.; Liljenzin, J.O.; Skalberg, M.; Hudson, M.J.; Iveson, P. B.; Madic, C.; Cordier, J.Y.; Hill, C.; François, N. *Solvent Extr. Ion Exch.* **1999**, *17*, 221-242. (b) Drew, M.G.B.; Iveson, P.B.; Hudson, M.J.; Liljenzin, J.O.; Spjuth, L.; Cordier, P.Y.; Enarsson, Å.; Hill, C.; Madic, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 821-830.
- [42]. (a) Wietzke, R.; Mazzanti, M.; Latour, J.M.; Pécaut, J.; Cordier, P.Y.; Madic, C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6690-6697. (b) Mazzanti, M.; Wietzke, R.; Pécaut, J.; Latour, J.M.; Maldivi, P.; Remy, M. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2389. (c) Ishimori, K.; Watanabe, M.; Kimura, T.; Yaita, T.; Yamada, T.; Kataoka, Y.; Shinoda, S.; Tsukube, H. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1112-1113.
- [43]. (a) Karmazin, L.; Mazzanti, M.; Gateau, C.; Hill, C.; Pécaut, J. *Chem. Commun.* **2002**, 2892-2893. (b) Karmazin, L.; Mazzanti, M.; Bezombes, J.-P.; Gateau, C.; Pécaut, J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5147-5158.
- [44]. Foreman, M.R.S.; Hudson, M.H.; Drew, M.G.B.; Hill, C.; Madic, C. *Dalton Trans.* **2006**, 1645.
- [45]. Boucher, C.; Drew, M.G.B.; Giddings, P.; Harwood, L.M.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B., Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 596-599.

- [46]. Drew, M.G.; Guillaneux, D.; Hudson, M.J.; Iveson, P.B.; Russell, M.L.; Madic, C. *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 12-15.
- [47]. Denecke, M.A.; Rossberg, A.; Panak, P.J.; Weigl, M.; Schimmelpfennig, B.; Geist, A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8418-8425.
- [48]. (a) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 7031-7041. (b) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2215-2226. (c) Colette, S.; Amekraz, B.; Madic, C.; Berthon, L.; Cote, G.; Moulin, C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6745-6751.
- [49]. Trémillon, B. *Electrochimie Analytique et Réactions en Solution* (Ed. :Masson), Paris, **1993**, vol. 1, 139-185.
- [50]. Ionova, G.; Rabbe, C.; Guillaumont, R.; Ionov, S.; Madic, C.; Krupa, J.-C.; Guillaneux, D. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 234-242.
- [51]. (a) Drew, M.G.B.; Hudson, M.J.; Youngs, T.G.A. *J. Alloys Compd.* **2004**, *374*, 408-415. (b) Guillaumont, D. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6893-6900.
- [52]. (a) Miguiritchian, M.; Guillaneux, D.; Guillaumont, D.; Moisy, P.; Madic, C.; Jensen, M.P.; Nash, K.L. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1404-1412. (b) Gutierrez, F.; Rabbe, C.; Poteau, R.; Daudey, J.P. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4325-4330.
- [53]. Petit, L.; Adamo, C.; Maldivi, P. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8517-8522.
- [54]. Guillaumont, D. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2006**, *771*, 105-110.
- [55]. (a) Neunhoeffter, H. "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 3, 385-456. (b) Neunhoeffter, H. "1,2,4-Triazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 507-574.
- [56]. Case, F. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 1043-1046.
- [57]. (a) Neunhoeffter, H.; Weischedel, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 16-23. (b) Case, F. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 1001-1005. (c) Harries, C.; Temme, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 165-172.
- [58]. Sauer, J.; Heldmann, D. K.; Pabst, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 313-321.
- [59]. Hage, R.; Prins, R.; Haasnoot, J.G.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1389-1395.
- [60]. Case, F.H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 931-933.
- [61]. Drew, M.G.B.; Foreman, M.R.St.J.; Geist, A.; Hudson, M.J.; Marken, F.; Norman, V.; Weigl, M. *Polyhedron* **2006**, *25*, 888-900.
- [62]. Pour la synthèse de la 4-iso-nonylpyridine-2,6-biscarbamidrazone **11**, voir réf. 15.

- [63]. Kozhevnikov, V.N.; Kozhevnikov, D.N.; Shabunina, O.V.; Rusinov, V.L.; Chupakhin, O.N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1521-1523.
- [64]. Wagenen, B.V.; Stormann, T.M.; Moe, S.T.; Sheehan, S.M.; McLeod, D.A.; Smith, D.L.; Isaac, M.B.; Slassi, A. *Brevet US20030055085* **2003**, 124 p.
- [65]. Markees, D.G.; Kidder, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4130-4135.
- [66]. (a) Scriven, E.F.V. "Pyridines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 2, 165-314. (b) Comins, D.L.; Joseph, S.P. "Pyridines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 5, 37-90.
- [67]. Markees, D.G.; Dewey, V.C.; Kidder, G.W. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 126-129.
- [68]. Kim, I.; Han, B.H.; Ha, C.-S.; Kim, J.-K.; Suh, H. *Macromolecules* **2003**, *36*, 6689-6691.
- [69]. Smith, M.B.; March, J. in *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **2001**, 521-522.
- [70]. Un rappel sur la piézoélectricité est fourni dans l'annexe 1.
- [71]. Konash, P.L.; Bastiaans, G.J. *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 1929-1931.
- [72]. (a) King, W.H., Jr. *Anal. Chem.* **1964**, *36*, 1735-1739. (b) Guilbault, G.G. *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 1682-1684.
- [73]. Guilbault, G.G.; Jordan, J. *CRC Rev.* **1988**, *19*, 1-28.
- [74]. (a) O'Sullivan, C.K.; Guilbault, G.G. *Biosens. Bioelectron.* **1999**, *14*, 663-670. (b) Janshoff, A.; Galla, H.-J.; Steinem, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004-4032. (c) Marx, K.A. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1099-1120. (d) Mecea, V.M. *Anal. Lett.* **2005**, *38*, 753-767.
- [75]. Sauerbrey, G. *Z. Phys.* **1959**, *155*, 206-222.
- [76]. Pour exemple : Muramatsu, H.; Egawa, A.; Ataka, T. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *388*, 89-92.
- [77]. (a) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 1848-1906. (b) Blodgett, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1007-1022.
- [78]. Vossen, J.L.; Kern, W. *Physics Today*, **Mai 1980**, 26-33.
- [79]. Davis, F.; Higson, S.P.J. *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *21*, 1-20.
- [80]. Lu, B.; Smyth, M.R.; O'Kennedy, R. *Analyst* **1996**, *121*, 29R-32R.

- [81]. Wink, T.; van Zuilen, S.J.; Bult, A.; van Bennekom, W.P. *Analyst* **1997**, *122*, 43R-50R.
- [82]. (a) Nuzzo, R.G.; Zegarski, B.R.; Dubois, L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 733-740. (b) Bain, C.D.; Troughton, E.B.; Tao, Y.-T.; Evall, J.; Whitesides, G.M.; Nuzzo, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 321-335.
- [83]. Ng, S.C.; Zhou, X.C.; Chen, Z.K.; Miao, P.; Chan, H.S.O.; Li, S.F.Y.; Fu, P. *Langmuir* **1998**, *14*, 1748-1752.
- [84]. Dalcanale, E.; Hartmann, J. *Sens. Actuators B* **1995**, *24-25*, 39-42.
- [85]. Dickert, F.L.; Bäumlér, U.P.A.; Stathopoulos, H. *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1000-1005.
- [86]. Zhou, X.C.; Ng, S.C.; Chan, H.S.O.; Li, S.F.Y. *Sens. Actuators B* **1997**, *42*, 137-144.
- [87]. Cygan, M.T.; Collins, G.E.; Dunbar, T.D.; Allara, D.L.; Gibbs, C.G.; Gutsche, C.D. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 142-148.
- [88]. (a) Huisman, B.-H.; Thoden van Velzen, E.U.; van Veggel, F.C.J.M.; Engbersen, J.F.J.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3273-3276. (b) Davis, F.; Stirling, C.J.M. *Langmuir* **1996**, *12*, 5365-5374.
- [89]. Maskus, M.; Abruña, H.D. *Langmuir* **1996**, *12*, 4455-4462.
- [90]. Park, T.; Choo, J.; Lee, M.; Kim, Y.S.; Lee, E.K.; Lee, H.S. *Anal. Sci.* **2004**, *20*, 1255-1258.
- [91]. Thery-Merland, F.; Méthivier, C.; Pasquinet, E.; Hairault, L.; Pradier, C.M. *Sens. Actuators B* **2006**, *114*, 223-228.
- [92]. Bipy et Tpy sont commerciales. Pour la synthèse des autres structures, consulter la référence 43d.
- [93]. Pour des raisons pratiques, la masse de ligand déposé est évaluée à l'aide d'un fréquencesmètre. Dans ce cas, elle n'est donc pas quantifiée en grammes mais en hertz.
- [94]. Cette molécule fait l'objet de recherche dans le cadre d'une autre étude au CEA Le Ripault. Par souci de confidentialité, il n'est pas possible de décrire la structure exacte du composé.
- [95]. La bande large à environ 1000 cm<sup>-1</sup> est caractéristique du DMSO. Ce solvant, utilisé pour la formation de la SAM, est difficile à éliminer.
- [96]. Pour une revue récente, consulter : Fallahpour, R.-A. *Synthesis* **2003**, *2*, 155-184.
- [97]. Sampath, U.; Putnam, W.C.; Osiek, T.A.; Touami, S.; Xie, S.; Cohen, D.; Cagnolini, A.; Droegge, P.; Klug, D.; Barnes, C.L.; Modak, A.; Bashkin, J.K.; Jurisson, S.S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2049-2058.

- [98]. Andres, P.R.; Lunkwitz, R.; Pabst, G.R.; Böhn, K.; Wouters, D.; Schmatloch, S.; Schubert, U.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3769-3776.
- [99]. Constable, E.C.; Ward, M.D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 1405-1409.
- [100]. (a) Smith, M.B.; March, J. in *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **2001**. (b) Li, J.J. in *Name Reactions*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer-Verlag : Berlin, **2003**.
- [101]. (a) Koenigs, E.; Wiess, W.; Zscharn, A. *Chem. Ber.* **1926**, 59, 326-321. (b) Clinton, R.O.; Suter, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 704-705.
- [102]. (a) Matsumoto, I.; Kubo, K. *Brevet JP49040473* **1974**, 3p. (b) Sun, M.; Zhao, C.; Gfesser, G.A.; Thiffault, C.; Miller, T.R.; Marsh, K.; Wetter, J.; Curtis, M.; Faghieh, R.; Esbenshade, T.A.; Hancock, A.A.; Cowart, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6482-6490.
- [103]. (a) Singh, B.; Leshner, G.Y.; Pennock, P.O. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 1841-1842. (b) Evans, R.F.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1329-1336.
- [104]. Ishikawa, M.; Kaneko, C.; Yokoe, I.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1969**, 25, 295-300.
- [105]. Ochiai, E. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 534.
- [106]. (a) Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 454-493. (b) Cavelier, F.; Daunis, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 210-225.
- [107]. Bolleta, F.; Garelli, A.; Montalti, M.; Prodi, L.; Romano, S.; Zaccheroni, N.; Canovese, L.; Chessa, G.; Santo, C.; Visentin, F. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 4078-4084 et références citées.
- [108]. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 494-653.
- [109]. Ing, H.R.; Manske, R.H.F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348.
- [110]. Nishimura, O.; Kitada, C.; Fujino, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1576-1585.
- [111]. Pastuszak, J.J.; Chimiak, C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1868-1873.
- [112]. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons : New York, **1999**, 246-292.
- [113]. Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9543-9558.
- [114]. Fallahpour, R.-A.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *New J. Chem.* **1999**, 23, 53-61.
- [115]. Lamblin, M. ; Couture, A. ; Deniau, E. ; Grandclaudeon, P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1466-1471.

- [116]. Pour des revues récentes sur les réactions de couplage croisé catalysé au palladium, consulter : (a) Littke, A.F.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211. (b) Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- [117]. Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1731-1737.
- [118]. Schubert, U.S.; Eschbaumer, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1027-1029.
- [119]. Mandolesi, S.D.; Vaillard, S.E.; Podesta, J.C.; Rossi, R.A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4886-4888.
- [120]. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Pour une revue récente sur les applications de la réaction, consulter : Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
- [121]. (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Pour une revue récente sur les mécanismes de la réaction, consulter : Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [122]. Neunhoeffler, H.; Lehmann, B. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1113-1119.
- [123]. (a) Chang, P.K. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1118-1120. (b) Loving, B.A.; Snyder, C.E.; Whittier, G.L.; Fountain, K.R. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 1095-1096.
- [124]. Huang, J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2293-2298.
- [125]. Emilsson, H.J. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 3783-3787.
- [126]. (a) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229-3231. (b) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91-93.
- [127]. Paudler, W.W.; Chen, T.-K. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 767-771.
- [128]. Alphonse, F.A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett* **2002**, 447-450.
- [129]. Alphonse, F.A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.
- [130]. Liebeskind, L.S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.
- [131]. Kusturin, C.L.; Liebeskind, L.S.; Neumann, W.L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 983-985.
- [132]. Egi, M.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802.
- [133]. Sauer, J. "1,2,4,5-tetrazines" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds : Katritzky, A.R.; Rees, C.W.), Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 6, 901-965.
- [134]. Boger, D.L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-793.

- [135]. (a) Sakya, S.M.; Groskopf, K.K.; Boger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3805-3808. (b) Novak, Z.; Bostai, B.; Csekei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2653-2668. (c) Huynh, M.H.V.; Hiskey, M.A.; Chavez, D.E., Naud, D.L.; Gilardi, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12537-12543 et références citées. (d) Rusinov, G.L.; Latosh, N.I.; Ganebnykh, I.I.; Ishmetova, R.I.; Ignatenko, N.K., Chupakhin, O.N. *Russian J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 757-765.
- [136]. (a) Mangia, A.; Bartesi, F.; Amendola, U. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 587-593. (b) Yang, X.-G.; Seitz, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 559-561.
- [137]. Benson, S.C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J.K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165-1180.
- [138]. Novak, Z.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3495-3497.
- [139]. Boger, D.L.; Schaum, R.P.; Garbaccio, R.M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6329-6337.
- [140]. Seitz, G.; Yang, X.-G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 803-807 et références citées.
- [141]. (a) Grigat, E.; Pütter, R. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3012-3017. (b) Grigat, E.; Pütter, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 206-218. (c) Lopyrev, V.A.; Kurochkina, V.N.; Titova, I.A.; Voronkov, M.G. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1989**, *10*, 2363.
- [142]. Kauer, J.C.; Henderson, W.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4732-4733.
- [143]. (a) Knochel, P.; Betzemeier, B. "Transmetallation Reactions Producing Organocopper Reagents" in *Modern Organocopper Chemistry* (Ed. : Krause, N.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2002**, 45-78. (b) Piers, E.; Yee, J.G.K.; Gladstone, P.L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 481-484 et références citées.
- [144]. A titre d'exemples, consulter : (a) Deshayes, K.; Broene, T.D.; Chao, I.; Knobler, C.B.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6787-6795. (b) Fuller, A.A.; Hester, H.R.; Salo, E.V.; Stevens, E.P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2935-2938. (c) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Sopkova de Oliveira Santos, J.; Collot, V.; Bovy, P.R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10043-10049. (d) Mertins, K.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *207*, 21-25.
- [145]. (a) Vedejs, E.; Chapman, R.W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.
- [146]. Molander, G.A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314.
- [147]. Hodgson, P.B.; Salingue, F.H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 685-687.
- [148]. (a) Xu, Z.; Thompson, L.K.; Matthews, C.J.; Miller, D.O.; Goeta, A.E.; Wilson, C.; Howard, J.A.K.; Ohba, M.; Okawa, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 69-77. (b) Vlad, G.; Horvath, I.T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6550-6552.

- [149]. Richardson, C.; Rewcastle, G.W.; Hoyer, D.; Denny, W.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7436-7438.
- [150]. (a) McWhinnie, W.R.; Poller, R.C.; Thevaraser, M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 499. (b) Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173. (c) Bolm, C.; Ewald, W.; Felder, M.; Schingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169-1190. (d) Zhang, H.; Tse, M.K.; Chan, K.S. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1129-1139.
- [151]. Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1161-1164.
- [152]. Undheim, K.; Nordal, V.; Tjonneland, K. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 1704-1714.
- [153]. Kelly, T.R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633.
- [154]. (a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1552-1558. (b) Bianchini, C.; Gatteschi, D.; Giambastiani, G.; Guerrero Rios, I.; Ienco, A.; Laschi, F.; Mealli, C.; Meli, A.; Sorace, L.; Toti, A.; Vizza, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 726-739.
- [155]. Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059-4090 et références citées.
- [156]. De Angelis, M.; Katzenellenbogen, J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5835-5839.
- [157]. Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P.R.; Rault, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2885-2890.
- [158]. Krow, G.R.; Xiao, Y.; Cannon, K.; Swan, S.A.; Nickel, A. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 4093-4096.
- [159]. Fan, Y.-H.; Haseltine, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 869-872.
- [160]. Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique – Initiation et guide pratique*, CNRS, Paris, **2001**, 127-155.
- [161]. Pour une vue d'ensemble, consulter : (a) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 515-523. (b) Mauger, C.C.; Mignani, G.A. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39(1)*, 17-24. (c) Kantchev, E.A.B.; O'Brien, C.J.; Organ, M.G. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39(4)*, 97-111. (d) Billingsley, K.L. Barern T.E.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1-6.
- [162]. (a) Farina, V.; Baker, S.R.; Benigni, D.A.; Hauck, S.I.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5833-5847. (b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911. (c) Casado, A.L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.
- [163]. Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033-3035.

- [164]. (a) Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132-1140. (b) Yang, H.; Liebeskind, L.S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2993-2995.
- [165]. Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
- [166]. (a) Lehmann, U.; Henze, O.; Schlüter, A.D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 854-859. (b) Schubert, U.S.; Eschbaumer, C.; Hochwimmer, G. *Synthesis* **1999**, 779-782.
- [167]. Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 25-27.
- [168]. (a) Anh, N.T. dans *Orbitales Frontières – Manuel Pratique*, 2<sup>nde</sup> ed., EDP Sciences/CNRS : Paris, **2007**. (b) Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- [169]. Sakya, S.M.; Groskopf, K.K.; Boger, D.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3805-3808.
- [170]. (a) Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1575-1582. (b) Boger, D.L.; Sakya, S.M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1415-1423.
- [171]. Hamasaki, A.; Ducray, R.; Boger, D.L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 185-193.
- [172]. Morita, Y.; Kashiwagi, A.; Nakasuji, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7464-7468.
- [173]. Lipshutz, B.H.; Ellsworth, E.L.; Dimock, S.H.; Reuter, D.H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065-2068.
- [174]. Peters, D.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173.
- [175]. Coburn, M. D.; Buntain, G. A.; Harris, B. W.; Hiskey, M. A.; Lee, K.-Y.; Ott, D. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 2049-2050.
- [176]. Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Léger, J.M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4673-4676.
- [177]. Samano, V. ; Miles, R.W. ; Robins, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9331-9332.
- [178]. Bartlett, R.K.; Humphrey, I.R. *J. Chem. Soc.* **1967**, 1664-1666.
- [179]. Raboisson, P.; Baurand, A.; Cazenave, J.-P.; Gachet, C.; Retat, M.; Spiess, B.; Bourguignon, J.-J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 962-972.
- [180]. Kaminski, Z.J.; Kolesinska, B.; Kolesinska, J.; Sabatino, G.; Chelli, M.; Rovero, P.; Blaszczyk, M.; Glowka, M.L.; Papini, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16912-16920.
- [181]. Farago, J.; Novak, Z.; Schlosser, G.; Csampai, A.; Kotschy, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1991-1996 et références citées.

- [182]. Quelques exemples de *N*-méthylation avec  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  : (a) Neidlein, R.; Throm, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1980**, *7*, 650-652. (b) Kantlehner, W.; Maier, T.; Kapassakalidis, J.J. *Synthesis* **1982**, 276-277. (c) Schantl, J.G.; Lanznaster, N.; Gstach, H. *Heterocycles* **1990**, *31*, 825-832.
- [183]. Coulson, D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
- [184]. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1988**, 391p.
- [185]. Curie, J.; Curie, P. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1880**, *91*, 294.

## RESUME

---

La séparation des actinides(III) du mélange actinides(III)/lanthanides(III) constitue un problème crucial dans le retraitement du combustible nucléaire usé. Il a été montré expérimentalement que les dérivés de la 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)pyridine (BTP) sont capables d'extraire sélectivement les actinides(III) par rapport aux lanthanides(III). Cependant, les propriétés de ces molécules doivent être améliorées pour afficher de meilleures performances d'extraction et pour résister aux conditions dures du milieu à extraire. Des ligands fonctionnalisés de manière originale ont été synthétisés puis testés en milieu actif.

Par ailleurs, le contrôle et la détection des actinides(III) en phase aqueuse pourraient être réalisés à l'aide d'un capteur chimique tel que la micro-balance à quartz. L'étude de faisabilité de ce dispositif a nécessité la conception préalable de structures complexantes originales dérivées de la BTP.

Le dernier volet de ce travail repose sur l'étude de nouvelles voies d'accès au motif BTP. La réaction de couplage croisé catalysé au palladium entre la 3-méthylsulfanyl-1,2,4-triazine et diverses pyridines stannylées a été explorée. Les recherches ont également permis de développer une méthode de synthèse de 1,2,4,5-tétrazines non symétriques à partir de la 3-méthylsulfanyl-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tétrazine et des dérivés d'acides boroniques et organostanniques.

## Synthesis and Characterisation of Nitrogen-containing Polyheterocyclic Molecules for the Complexation of Polluting Metal Cations

### ABSTRACT

---

The recovery of actinides(III) from the mixture actinides(III)/lanthanides(III) is a great deal of the nuclear waste management. Experiences have shown that derivatives of 2,6-bis(1,2,4-triazin-3-yl)pyridine (BTP) are able to extract selectively actinides(III) from lanthanides(III). But the properties of these molecules need to be reinforced to exhibit best extraction performances and to resist to the harsh conditions of the extracting processes. Originally functionalized ligands were synthesized and tested in a radioactive medium.

In a second part, this work focuses on the control and the detection of actinides(III). This could be done thanks to the use of a chemical sensor such as quartz crystal microbalance. The study of this apparatus required the preliminary synthesis of original complexing BTP-derived structures.

The last part of this work deals with the study of new synthetic ways to afford the BTP moiety. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 3-methylthio-1,2,4-triazine with various 2-stannylated pyridines have been explored. Our investigations have also allowed to develop a method for synthesizing unsymmetrical 1,2,4,5-tetrazines from the cross-coupling reaction between 3-methylthio-6-(morpholin-*N*-yl)-1,2,4,5-tetrazine and organoboron / organostannane derivatives.

### DISCIPLINE

---

Conception, Synthèse, Analyse et Structure de Composés d'Intérêt Biologique

### MOTS-CLES

---

Ligands polyazotés, actinides(III), 1,2,4-triazines, 1,2,4,5-tétrazines, BTP, couplage palladiés, pyridines, dérivés organométalliques, cuivre, échange halogène-métal

*Institut de Chimie Organique et Analytique (I.C.O.A.) – Université d'Orléans - Rue de Chartres, B.P. 6759  
- 45067 Orléans Cedex 2 – France*

*Laboratoire de Synthèse et Formulation – CEA Le Ripault – B.P. 16 – 37260 MONTS, France*