Tetrahedron Vol. 49, No. 14, pp. 2885-2914, 1993
Printed in Great Britain

0040-4020/93 $6.00+.00
© 1993 Pergamon Press Ltd

SYNTHESE INDUSTRIELLE EN SERIE

ELLIPTICINE . I[1] .

Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux 6*H*-pyrido[4,3:b]carbazoles et analogues: A. Synthèse et étude des précurseurs.

Jean-Robert DORMOY* et **Alain HEYMES**

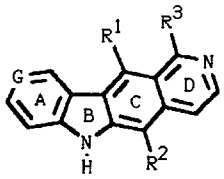
SANOFI CHIMIE, Dép. Rech. Dév. Chim., Route de Gap, BP 15, 04201 SISTERON Cédex (France).

(*Received in Belgium* 18 *January* 1993)

Abstract: Total synthesis of modified ellipticines 1c and 1f is described from 2-chloronicotinic acid and respectively 5-methoxy -indole and 5-azaindole in 11 to 13 steps with overall yields of 11% and 18%. A new route to 5-azaindole has also been developed. The synthetic strategy calls for frequent use of homo- and hetero aromatic metallation reactions necessiting resolution of problems associated with the presence of the pyridine ring. With respect to the numerous synthesis described in the litterature, the originality of this approach resides above all in the formation of ring C in basic medium,[1] such conditions being dictated by the presence of the pyridine A ring in the case of 1f. Both synthesis have been extrapolated to produce several kilogrammes of final product. That first part deals with the preparation of the precursors.

I-INTRODUCTION.

Les propriétés anticancéreuses[2] d'alcaloïdes naturels de type ellipticine ont conduit les chimistes à développer des synthèses pour accéder à ces composés et à des analogues en vue d'une évaluation pharmacologique. La synthèse de ces composés a fait l'objet de nombreuses revues[3] depuis les travaux initiaux de Woodward et coll.[4]



1a: G=CH	R_1=R_2=Me	R_3=H		ellipticine
1b G=COMe	R_1=R_2=Me	R_3=H	9-méthoxyellipticine	
1c. G=COMe	R_1=R_2=Me	R_3=$NH(CH_2)_3NEt_2$	BD 84(base)	
1d G=COH	R_1=R_2=Me	R_3=H	9-hydroxyellipticine	
1e G=CH	R_1=H R_2=Me	R_3=Me	olivacine	
1f G=N	R_1=H R_2=Me	R_3=$NH(CH_2)_3NEt_2$	BD 40(base)	

Schéma 1 · Ellipticines et analogues

En vue d'augmenter l'activité biologique des composés naturels (1a, 1b, 1d, 1e) certaines modifications ont été apportées à partir du squelette tétracyclique ABCD de l'ellipticine. En particulier Bisagni et coll. introduisent des variations, soit au niveau de la position 1[5] (R^3= $Et_2N(CH_2)_3NH$,G = COMe: base du BD 84) soit simultanément au niveau des positions 1, 9 et 11[6] (R^3= $Et_2N(CH_2)_3NH$, G = N, R^1= H : base du BD 40) (schéma I). La préparation de quelques kilogrammes de BD 40 étant nécessaire en vue d'essais pharmacologiques, la méthode de synthèse originale proposée par Bisagni et coll.[6b,c,d] apparait comme intransposable à l'échelle industrielle: les étapes VI et XIII (schéma 2) sont de mise en oeuvre difficile et souffrent de rendements moyens, mais surtout, le substrat de l'étape VI est succeptible de décomposition violente.

Le présent travail relate la mise au point d'une méthode fiable pour préparer le BD 40 à l'échelle de plusieurs kilogrammes. Par extention, la synthèse développée a pu être transposée à la préparation du BD 84 moyennant quelques aménagements mineurs. La stratégie de synthèse retenue résulte de la structure du BD 40; l'application de cette méthode à la préparation du BD 84 met uniquement à profit l'expérience précédente sans autres préoccupations de stratégie.

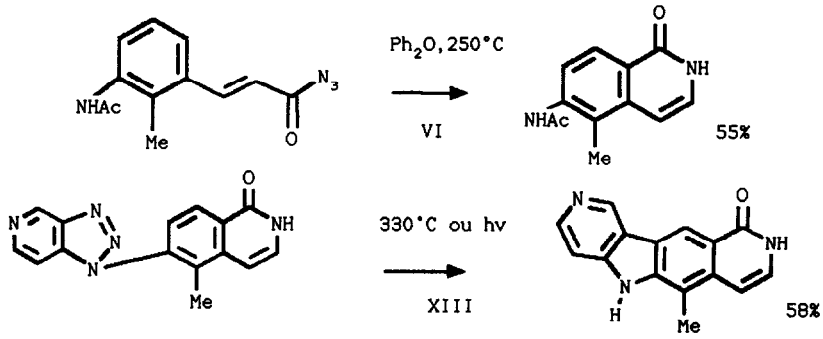


Schéma 2 : Etapes VI et XIII dans la synthèse de Bisagni et coll.[6b,c,d]

II-STRATEGIE DE SYNTHESE.

Remarques préliminaires:

Par rapport aux nombreuses synthèses de l'ellipticine ou de ses analogues décrites dans la littérature, la synthèse du BD 40 présente des problèmes spécifiques:

1)La nature pyridinique du cycle A impose une fonctionnalisation en position 1, du second cycle pyridinique D, très en amont de la synthèse; en effet, une fonctionnalisation régiospécifique en fin de synthèse, sur un intermédiaire présentant deux noyaux pyridiniques peu différenciés, apparait difficile (schéma 1, G = N, R^3= H). Cette analogie structurale des cycles A et D nécessite une fonctionnalisation du cycle D, en position 1, avant la réunion de ces deux cycles dans une même molécule.Pour cette raison, le fragment D initial, sera porteur en position 2,d'un substituant X précurseur de la chaîne aminoalkylaminodialkyle (schéma 4).

2)La structure pyridinique du cycle A confère au fragment indolique AB (1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine ou 5-azaindole) une réactivité très différente de celle de l'indole ou de ses dérivés substitués; le caractère nucléophi--le de la position 3, en série indole, se trouve fortement inhibé en milieu acide, au niveau du 5-azaindole[35];la protonation ou la complexation (interaction acide-base de Bronsted ou de Lewis) de l'azote en position 5, désactive considérablement la position 3. En particulier, comme l'ont vérifié Bisagni et coll.[6c],la construction à partir d'un composé indolique AB, du motif carbazole ABC, largement utilisée en série ellipticine depuis les travaux de Cranwell et Saxton[7], n'a pu être transposée avec succès en série 5-azaindole (G = N, schéma 3).

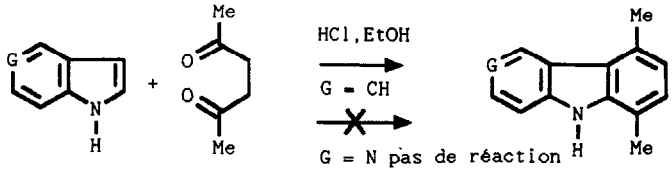


Schéma 3 . Synthèse d'un carbazole à partir d'un indole

Nous avons donc opté pour un schéma réactionnel convergent, basé sur la construction séparée des fragments AB et D; ces fragments sont porteurs des fonctions nécessaires à l'obtention d'un composé de "jonction basse" AB_D et à l'élaboration postérieure du cycle C selon:

AB + D = AB_D +...=... = ABCD. Les deux carbones non partagés du

cycle C sont fournis soit par le cycle D (I), soit le carbone supérieur par le fragment D et le carbone supérieur par le fragment AB (II). Les deux alternatives sont possibles sans entraîner de grandes modifications de l'enchaînement synthétique global (schéma 4).

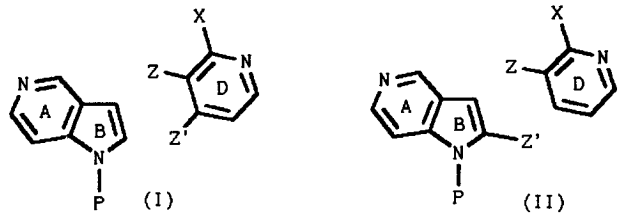
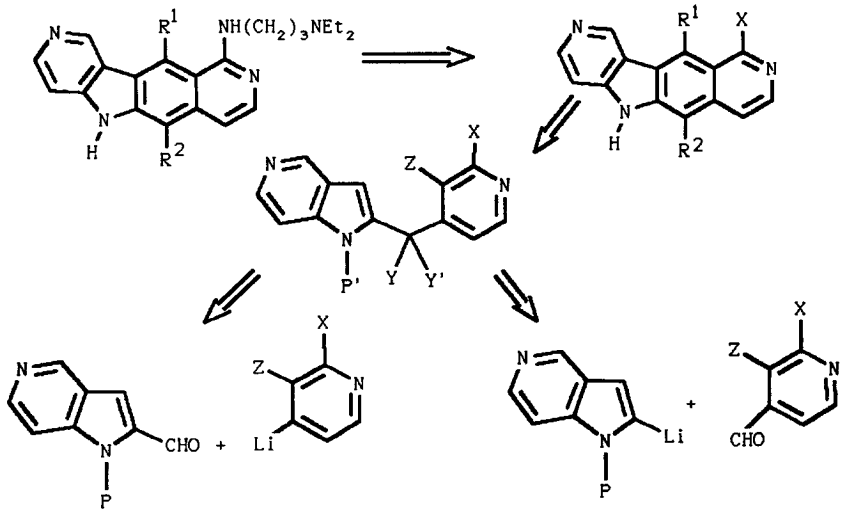


Schéma 4 : Construction du cycle C.

La stratégie complète est résumée par le schéma rétrosynthétique ci-après (schéma 5). Cette stratégie offre une grande flexibilité dans le choix des substituants R^1et R^2,qui ne sont introduits qu'à un stade avancé de la synthèse, après réalisation de l'enchaînement AB_D; elle permet de résoudre indiffèrement les cas: $R^1 \neq R^2$, R^1 = H, R^2 = Me (BD 40) et R^1 = R^2 = Me (BD 84) et ouvre la voie à de nombreuses variations des groupes R^1 et R^2 dans le cadre d'une étude systématique du rôle de ces substituants au niveau de l'activité biologique. Comme l'illustre le schéma 5 les composés de départ retenus sont le dérivé indolique AB, protégé à l'azote et substitué en position 2 et le composé pyridinique D, trisubstitué en positions 2, 3 et 4.



X : OR^6,Hal.; Y+Y' : C=O,H+OH,Me+OH ; Z : C(O)H,C(O)OR,$C(O)NR'_2$
P : groupe protecteur ; P' · P,H

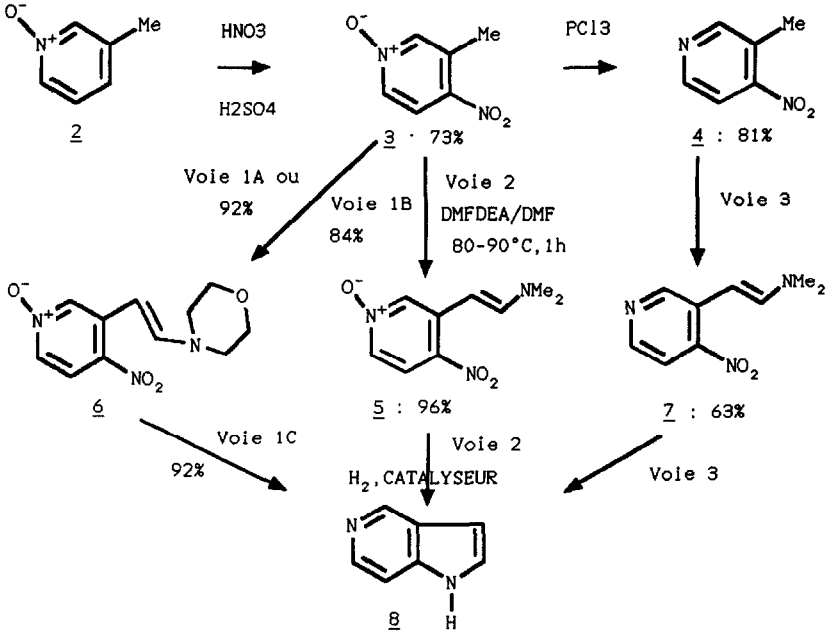
Schéma 5 : Schéma rétrosynthétique global

III-PREPARATION DU FRAGMENT AB.

1)Préparation de la 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (5-azaindole).

La littérature ne mentionne pas de préparation intéressante à l'échelle industrielle pour le 5-azaindole. La première synthèse qui date de 1959[8] fait intervenir la réduction du cycle naphtyridine par voie photochimique. Le rendement global est de 11% et l'étape photochimique n'est pas transposable à des quantités importantes de produit. La préparation la plus efficace citée dans la littérature est une synthèse de type Madelung due à Lorenz et coll.[9]; cependant le rendement global de 36% annoncé par ces auteurs, et en particulier celui de la dernière étape, n'a pu être reproduit par d'autres[10] et par nous-mêmes. D'autres

synthèses ont été proposées ultérieurement par un groupe russe[11], mais leur intérêt est limité par l'inaccessibilité des produits de départ. L'élégante et performante méthode de synthèse d'indole, due à Leimgruber et Batcho[12]a retenu notre attention. Sa transposition en série aza-indole avait déjà permis la préparation des isomères 4-aza- et 6-azaindoles[13] dans de bonnes conditions. Nous avons appliqué cette méthode avec succès à la synthèse du 5-azaindole (schéma 6). Par rapport au procédé des auteurs précédents[13]nous avons introduit deux modifications significatives[14]:



Voie 1A. Réactif $HC(N\text{-morpholino})_3$ préalablement préparé. Voie 1B. Réactif formé "in situ": $HC(OEt)_3$ + morpholine → $HC(OEt)_x(N\text{-morpholino})_y$, x+y=3
DMFDEA : $HC(OEt)_2NMe_2$. Catalyseur : Pd/C ou Ni Raney

Schéma 6 : Préparation du 5-azaindole.

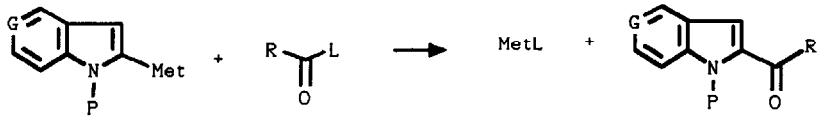
a) L'utilisation du dérivé N-oxyde 2 est nécessaire à l'étape de nitration[15]conduisant à ce composé, et nous avons observé, contrairement à d'autres auteurs[16],que la présence de ce N-oxyde accélère la formation de l'ènamine (5 ou 6), composé précurseur du 5-azaindole. Les voies 1 et 2 fournissent des rendements supérieurs, dans des conditions beaucoup plus douces que la voie 3 (schéma 6).

b) Les acétals du formamide testés initialement, d'un coût relativement élevé, ont été remplacés par le trismorpholinométhane[17]correspondant, préparé "in situ" par chauffage en milieu acide de composés accessibles et bon marché, la morpholine et l'orthoformiate d'éthyle. Après avoir testé l'efficacité du trismorpholinométhane obtenu extemporanément[17](voie 1A) la préparation de l'orthoamide et sa réaction avec le dérivé N-oxyde 3, pour conduire à l'ènamine 6 ont été réalisées en un "seul pot" (voie 1B). Après hydrogènation catalytique des groupements nitro et N-oxyde et cyclisation intramoléculaire, le 5-azaindole 8 est obtenu avec un rendement global de 56% à partir de 2 (voies 1B + 1C).

2) Fonctionnalisation du fragment AB:

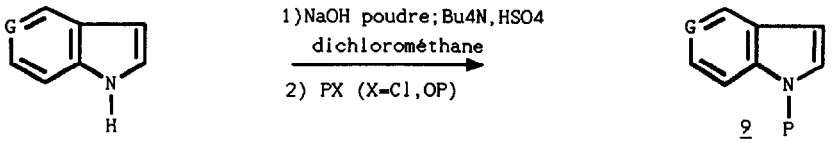
La création de la jonction basse AB_D nécessite la fonctionnalisation en position 2 du dérivé indolique AB. Ce composé fonctionnalisé peut être un dérivé organométallique, résultant d'une métallation en position 2, ou l'adduit obtenu par réaction de l'organométallique précédent avec un composé carbonylé de type RCOL (schéma 7). La métallation de l'indole a

fait l'objet de nombreux développements dans la littérature[18]. Cependant un seul article[19] relatant la métallation du 5-azaindole a été relevé alors que ce travail[20] était en cours : seul le 5-azaindole N-méthylé et chloré en position 4 est métallé correctement avec t-BuLi dans le THF, à -70°C[19], le dérivé non chloré en position 4 conduisant à un mélange complexe.



G = N,COMe; P= gr. protect.; L= gr partant. Met= Li, MgBr, $CeCl_2$, MnCl

Schéma 7 Fonctionnalisation du fragment AB.



G=N 9a:P=$PhSO_2$ 85%; 9b:P=tBuOCO 86%; 9c:P=Me_2NSO_2 83%; G=COMe 9d:P=$PhSO_2$ 90%

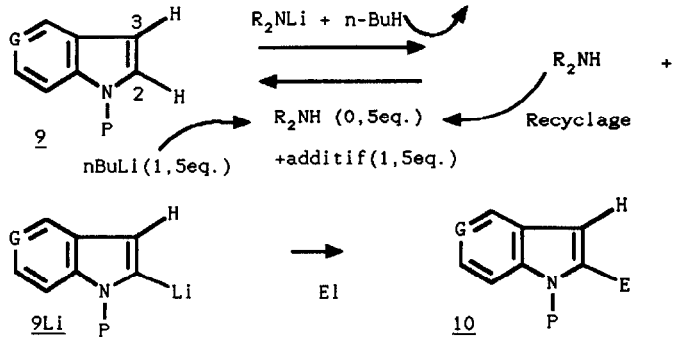
Schéma 8 : Protection du fragment AB.

a) Protection du fragment AB (schéma 8).

L'examen des résultats décrits en série indole nous a conduit à envisager la métallation du 5-azaindole protégé par les groupes $PhSO_2$[18c-l], Boc[21] et Me_2NSO_2[22]. Le premier de ces groupes a été bien étudié et nous l'avons retenu car il est le plus compatible avec les étapes en aval de la synthèse; contrairement au groupe Boc[21], trop labile, il présente une bonne stabilité dans les étapes postérieures. Le groupe Me_2NSO_2 jamais utilisé en série indolique jusqu'alors, donne dans certains cas (cf ci-après), de meilleurs résultats que son homologue $PhSO_2$, en raison surtout d'une meilleure solubilité des composés ainsi protégés dans les solvants de type éthers. Décrite pour effectuer la N-protection[23] de l'indole, une technique par transfert de phase, a été utilisée pour l'introduction des trois groupes protecteurs précités (schéma 8).

b) Métallation du fragment AB et réaction avec un électrophile El.

La présence du noyau pyridinique dans le substrat est généralement incompatible avec l'utilisation d'alkyllithiums non encombrés (n-BuLi, s-BuLi), succeptibles de s'additionner sur la liaison azométhine[24] en 1-2 ou en 1-4. L'emploi de t-BuLi[18c,f,21] ou d'amidures de lithium[18g-l], déjà mentionné en série indole, conduit éffectivement à la métallation du 5-azaindole N-protégé. Alors que le t-BuLi donne également lieu à des réactions secondaires déjà observées[18e,j], les amidures de lithium (iPr_2NLi, $[Me_3Si]_2NLi$) doivent être utilisés en excès si l'on veut obtenir un taux de métallation correct, en raison du caractère réversible de la réaction. Cette réversibilité, liée à l'acidité du proton arraché et à celle de l'amine employée, a également été observée récemment par d'autres auteurs[25]. Une métallation de type "catalytique"[26] permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'espèce métallée en utilisant un défaut d'amine et en préparant l'amidure "in situ". L'équilibre est alors déplacé vers la droite par formation irréversible de butane (schéma 9). Les trois techniques utilisant t-BuLi, R_2NLi en excès, ou la métallation "catalytique" ont été utilisées, avec une préférence pour la dernière, qui, à efficacité égale, se revèle la plus économique et la plus facile à mettre en oeuvre à grande échelle. Dans les trois procédés de métallation, il a été observé, que la présence d'additif chélatant le lithium ,TMEDA ou TDA_1[27], conduit à une augmentation des rendements lors de la condensation du lithien ainsi obtenu, avec un électrophile El. La réaction du lithien avec D_2O ou MeOD permet une évaluation pratique du taux de métallation par RMN du proton : le doublet du proton H_3 du substrat est remplacé par un



G= N,COMe ; P= $PhSO_2$,Me_2NSO_2,tBuOCO ; R_2NLi= iPr_2NLi,TMPLi,$(Me_3Si)_2NLi$.
Additif:tétraméthyléthylènediamine:TMEDA,tris(dioxa-3,6-heptyl)amine:TDA_1

Schéma 9 : Métallation-dérivatisation du fragment AB.

singulet après deutériation en position 2 (schéma 9, E = D). Taux de métallation = D/D+H. La réaction du lithien avec $MgBr_2$, $MnCl_2$, $CeCl_3$ et $ClTi(OiPr)_3$ fournit les dérivés organométalliques correspondants par transmétallation.La réaction de ces organométalliques avec un électrophile El, conduit au composé substitué par le groupe E en position 2. Le tableau 1 (entrées 1-5) rassemble les diffèrents types de métallation utilisant t-BuLi et R_2NLi en excès, et la condensation du lithien obtenu avec le même électrophile, Ac_2O. Les exemples 2 et 3 illustrent l'importance de la TMEDA, alors que les exemples 4 et 5 montrent l'influence d'un plus grand excès d'amidure sur le taux de métallation. Ce tableau 1 regroupe les résultats obtenus avec G = N et P = SO_2Ph selon le schéma 9, avec des procédés de métallation variables et diffèrents électrophiles. De la même facon, le tableau 2 rassemble les essais éffectués avec G = N et P = Boc, G = N et P = $MeNSO_2$, G = COMe et P = SO_2Ph . Ce tableau 2 (entrées 14-18), illustre également quelques essais de transmétallation à partir du dérivé lithien. Dans l'optique d'une "jonction basse"intégrant directement le groupe méthyl porté par le cycle C, des essais de condensation du dérivé métallé du fragment AB avec le fragment D acétylé en position 4 ont été testés (entrées 14 à 18). Le but de cette transmétallation était de minimiser la réaction parasite d'énolisation, importante dans le cas du dérivé lithien (entrées 14 et 16), et responsable des faibles rendements enregistrés (23 et 27% à comparer avec les essais 14, 15 et 16 du tableau 1 ou un aldéhyde non énolisable est mis en jeu). Ces résultats préliminaires décevants, bien que non optimisés, nous ont orientés vers l'utilisation de l'aldéhyde en position 4 sur le cycle D, avec introduction du groupe méthyle dans une phase postérieure (schéma 5).

IV-PREPARATION DU FRAGMENT D.

La jonction basse fait intervenir le dérivé pyridinique D dérivatisé en positions 2, 3 et 4. Le choix des substituants X, Z et W est dicté par la suite de la synthèse (schéma 10).

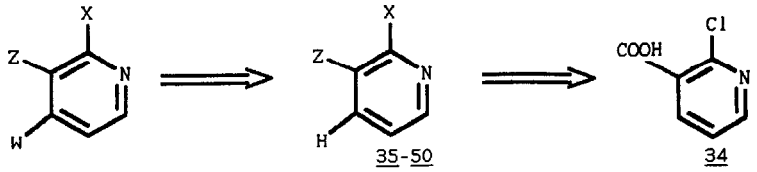
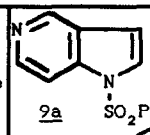
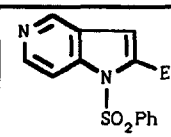


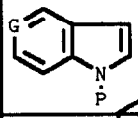
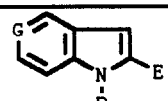
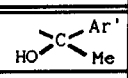
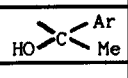
Schéma 10 · Préparation des pyridines trisubstituées(fragment D).

X peut être le groupe $NH(CH_2)_3NEt_2$ final ou un précurseur de ce dernier, à savoir un halogène ou un groupement alcoxy (OR, R = Me, iPr, tBu). Les essais de métallation de la position 4 (voir ci-après) montrent la supériorité de OR dans le cadre de cette réaction.

Entrée	 9a — Pdt de départ / Méth. de Métallation	El	-E	 Pdt : Rdt %
1	A : t-BuLi, TMEDA } 2,0eq.	Ac_2O	$-COCH_3$	11 . 49%
2	B : iPr_2NLi 1,8eq. sans additif	"	"	11 : 46%
3	B : iPr_2NLi, TMEDA } 1,8eq.	"	"	11 69%
4	B · TMPLi 1,2eq. TMEDA 6,0eq.	"	"	11 : 66%
5	B : TMPLi, TMEDA } 1,8eq	"	"	11 · 70%
6	B : TMPLi, TMEDA } 1,5eq.	D_2O	-D	12 . 81 *
7	B . iPr_2NLi, TMEDA } 1,8eq	Me_3SiCl	$-SiMe_3$	13 : 82,5
8	" "	CO_2	-COOH, -COOMe	14, 15 80
9	" "	HCOOEt	-CHO	16 : 52
10	" "	CH_3CHO	$-CH(OH)CH_3$	17 48
11	" "	$PhCOCH_3$	-C(OH)Ph, CH_3	18 · 69
12	" "	EtI	-Et	19 : 21
13	" "	ClCOOEt	-COOEt	20 · 66,5
14	B : TMPLi, TMEDA } 1,2eq.	ClCOOEt	-COOEt	20 · 72,5
15	B : TMPLi, TDA_1 } 1,2eq	ArCHO 62	-CH(OH)-Ar	21 · 68
16	C iPr_2NH 0,5eq, TDA_1 : 1,5eq, nBuLi 1,5eq.	ArCHO 62	-CH(OH)-Ar	21 : 70
17	B : TMPLi, TMEDA } 1,5eq.	ArCON<OMe, Me 68	-CO-Ar	22 → 69 : 47 **

rdt isolé x taux de métallation. ** produit débenzènesulfonylé 69 après passage sur SiO_2 Ar = 4-(2-méthoxy-3-diéthylaminocarbonylpyridyl).

Tableau 1 : Métallation de 9a et réaction avec El selon le schéma 9

Entr. n°	 Pdt de départ / Méthode de Métallation		El	-E	 Pdt 10: Rdt %
1	9b. G= N P = Boc	B : TMPLi, TMEDA } 1,5 eq.	D_2O	-D	G = N, P = Boc 23 : 52*
2	"	B iPr_2NLi, TMEDA } 1,5 eq.	MeOD	-D	23 : 58*
3	"	C . TMPH 0,5eq. TMEDA 1,5eq nBuLi 1,5eq.	D_2O	-D	23 : 58,5*
4	"	" "	Me_3SiCl	$-SiMe_3$	24 : 78
5	"	B . TMPLi, TMEDA } 1,5 eq.	PhCHO	-C(OH)Ph	25 . 76
6	"	C · TMPH 0,5eq. TMEDA 1,5eq. nBuLi 1,5eq.	ArCHO 62	-C(OH)Ar	26 : 57
7	"	B TMPLi, TMEDA } 1,5eq	ArCHO 62	-C(OH)Ar	26 : 64
8	9c: G=N P=Me_2SO_2	C : iPr_2NH 0,5eq. TDA_1 1,5eq nBuLi 1,5eq	MeOD	-D	G=N, P=Me_2NSO_2 27 : 73*
9	"	B TMPLi, TDA_1 } 1,5eq.	HCOOEt	-CHO	28 : 63
10	"	C iPr_2NH 0,5eq TDA_1 1,5eq nBuLi 1,5eq	ArCHO 62	-CH(OH)-Ar	29 : 67
11	9d: G=COMe P= $PhSO_2$	" "	ArCHO 62	-CH(OH)-Ar	G=COMe, P=$PhSO_2$ 30 : 71
12	"	C . TMPH 0,5eq. TMEDA 1,5eq. nBuLi 1,5eq.	D_2O	-D	31 : 81*
13	"	C · iPr_2NH 0,5eq. TDA_1 1,5eq. nBuLi 1,5eq.	ArCHO 62	-CH(OH)-Ar	30 : 40**
14	9a: G= N P= SO_2Ph	B · TMPLi 1,2eq TMEDA 1,2eq.	Ar'COMe 55		G=N, P=SO_2Ph 32 : 27**
15	"	B : TMPLi 1,2eq. TMEDA 1,2eq. $MgBr_2$ 1,2eq.	"	"	32 : 30**
16	"	B : TMPLi 1,5eq. TMEDA 1,5eq.	ArCOMe 60		33 : 23**
17	"	B : TMPLi 1,0eq. TDA_1 1,0eq. $CeCl_3$ 1,0eq	"	"	33 : 15**
18		B . TMPLi 1,5eq. sans additif $MnCl_2$ 1,5eq	"	"	33 : 30**

*rdt isolé x taux de métallation. Avec 9b, faibles rdts dûs à la coupure partielle du gpt Boc. Ar=4-(2-méthoxy-3-diéthylaminocarbonylpyridyl).
**Rdts non optimisés. Ar'=4-(2-méthoxy-3-diisopropylaminocarbonylpyridyl).

Tableau 2 : Métallation de 9 et réaction avec El selon le schéma 9.

Le groupe Z doit satisfaire à deux exigences:

1)Orienter la métallation de la pyridine en position 4 (ortho).

2)Etre un précurseur du carbonyle, utilisé pour effectuer la "jonction haute" du cycle C. Les groupes amide tertiaire et oxazoline remplissent ces conditions. Le groupe W répond aux mèmes exigences que le substituant en position 2 sur le fragment indolique AB. W = métal ou COR (R = H, Me, OR', NR_2"). L'option W = CHO (schéma 5) conduit aux meilleurs rendements de "jonction basse" (voir tableau 2 ci-avant).

a)Préparation des pyridines 35-44, disubstituées en 2 et 3(schéma 11).

Ces composés sont préparés en trois à six étapes classiques à partir de l'acide 2-chloronicotinique 34, produit accessible à l'échelle industrielle. 34 est converti en chlorure d'acide par chauffage à reflux du chlorure de thionyle[28]. La réaction du chlorure d'acide avec $HNEt_2$ ou $HNiPr_2$ conduit aux amides tertiaires 35 et 36 respectivement, alors que le 2-amino-2-méthylpropanol fournit l'amide secondaire 37. Le traitement de 35 et 36 par MeONa dans le méthanol donne les dérivés alcoxylés 43 et 44. L'amide chloré 38 résulte de la réaction de 37 avec $SOCl_2$.Les oxazolines 40, 41 et 42 sont préparées en un seul pot par traitement de 38 avec l'alcoolate alcalin adéquat au reflux de l'alcool correspondant (voie C) ou en deux étapes distinctes (voie D): cyclisation du chloroamide 38 en oxazoline 39, puis substitution du chlore en position 2 par un groupement alcoxy comme précédemment. Les choix du groupe MeO pour les amides 43 et 44, ainsi que des groupes iPrO et t-BuO pour les oxazolines 41 et 42 sont justifiés par les résultats obtenus lors de l'étape de métallation (voir ci-après).

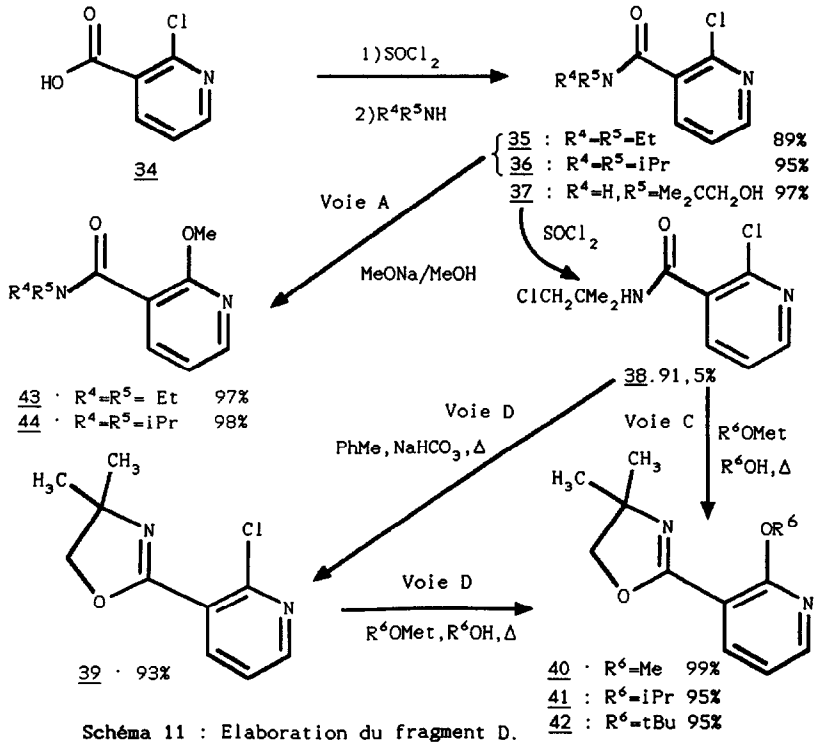
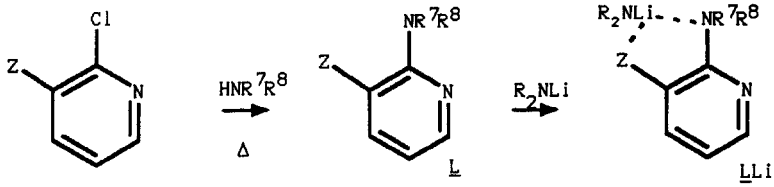


Schéma 11 : Elaboration du fragment D.

b)Métallation des pyridines 2,3-disubstituées.

Aucun des composés pyridiniques trisubstitués nécessaires à notre stratégie n'était décrit dans la littérature et celle-ci ne fournit aucun exemple de métallation en position 4 de pyridine disubstituée en position 2 et 3. Le choix des substituants Z qui orientent en ortho, c'est à dire

en position 4 lorsque la position 2 est occupée (X, Schéma 10) répond à cet objectif. La métallation des amides tertiaires en position 3 a été étudiée en série pyridine par Epsztajn et coll.[29a,b] et par Iwao et coll[30], celle des oxazolines a fait l'objet des travaux de Meyers et coll[31]. Ces travaux traitent de l'influence d'un groupe unique en position 3 sur la métallation de la position 4. La compatibilité de la métallation en 4 avec la présence d'un second substituant en position 2 a été vérifiée. Dans le cas des amides tertiaires, la présence du chlore en 2 n'a pas conduit à une métallation satisfaisante en position 4. La substitution du chlore par le groupement MeO a permis de résoudre ce problème. En série oxazoline, la présence de Cl ou de MeO en position 2, conduit à une substitution de ce groupement par l'amidure employé à la réaction de métallation. Ce type de substitution a déjà été observée en série homoaromatique[32] avec les groupements F et MeO. Le remplacement des groupements Cl ou OMe par OiPr ou OtBu, en série oxazoline, permet d'éviter cette substitution et conduit à une métallation en position 4. En série amide comme en série oxazoline, l'introduction de la chaîne latérale $NH(CH_2)_3NEt_2$ en position 2 sur le fragment D, avait été prévue en amont de la synthèse, afin de mettre en oeuvre la stratégie la plus convergente possible; en plus d'un accès



Z=Et_2NCO, iPr_2NCO, 2-(4,4-diméthyloxazolinyl); R^7=H, CH_2Ph; R^8=$(CH_2)_3NEt_2$; $R^7 \neq R^8$

Schéma 12 · Amination du fragment D et chélation avec le lithium.

souvent difficile au plan préparatif (schéma 12: substitution difficile de l'halogène par les amines secondaires), les 2-aminopyridines disubstituées correspondantes L se sont toutes révélées, à une exception près (46, tableau 3, entrée 10), résistantes à la métallation en position 4. Cet échec de la métallation, même en présence d'un excès d'agent métallant, avec la majorité des dérivés L, peut être imputable à une désactivation et/ou à un encombrement de cette position 4, par chélation de l'agent métallant, pour former les espèces LLi (schéma 13). Seul 46 a donné un

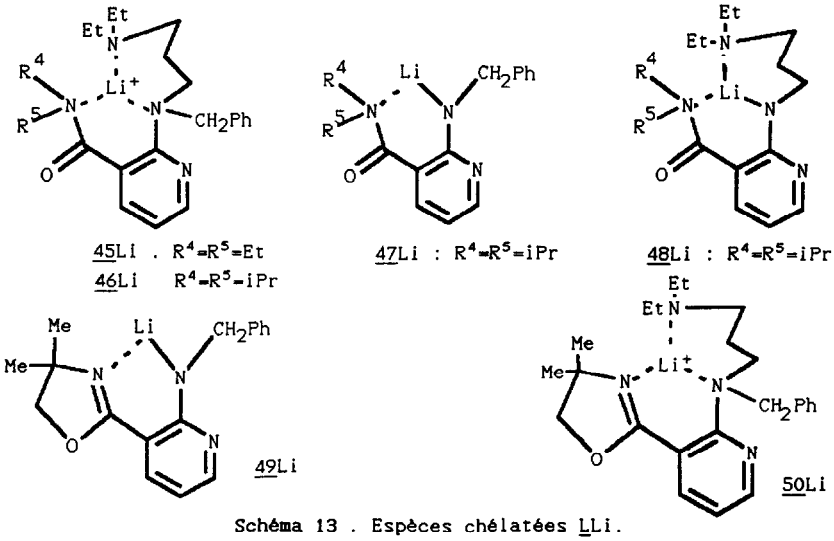


Schéma 13 . Espèces chélatées LLi.

test de métallation positif par formation de 46aLi puis de 57 (schéma 14,

tableau 3, entrée 10). Une plus forte interaction stérique entre les chaînes aminoalkyles NR^4R^5 et NR^7R^8, (R^4 = R^5 = iPr, R^7 = R^8 = Et) entraînant la formation d'un rotamère 46a, privilégié par décompression stérique et favorable à la métallation en 4, peut rendre compte du résultat observé (schéma 14). Dans tous les autres cas, même l'emploi d'un excès de l'agent métallant n'a pas abouti à la métallation de la position 4. Pendant et après l'achèvement de ce travail, de telles observations de résistance à la métallation et de chélation parasite ont été mentionnées dans la littérature[33]. La seule diffèrence notable avec le fragment

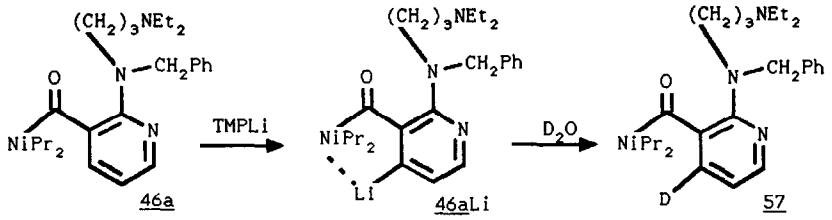
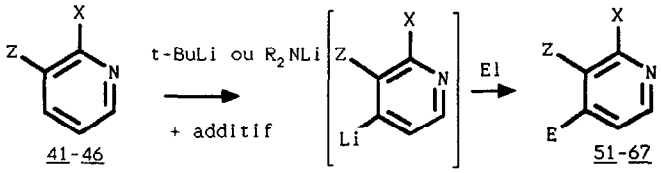


Schéma 14 : Métallation de 46a.

indolique, est la nécessité d'utiliser un amidure plus basique, pour éffectuer correctement la métallation de la pyridine en position 4. Pour le fragment D, iPr_2NLi n'est pas suffisamment basique (cf.entrées 1 et 2, tableau 3) et l'amidure lithien de la tétraméthylpipéridine (TMPH), de pK supérieur[34],s'avère nécessaire pour obtenir une métallation satisfaisante. La métallation "catalytique" utilisant 0,5eq. de TMPH et 1,5eq. de n-BuLi conduit à la formation parasite (~ 10%) d'un produit d'addition du n-BuLi sur la position 4 (tableau 4, entrée 7). La 4-butyl-3-diéthylaminocarbonyl -3,4-dihydro-2-pyridone résultant de l'hydrolyse de la 2-méthoxypyridine correspondante a pu être isolée par filtration sur silice et identifiée par spectroscopie de RMN de ^1H et spectromètrie de masse. Au niveau de la métallation, les meilleurs résultats sont obtenus avec t-Buli (tableau 4, entrées 1 et 8). Les réactions des espèces métallées ainsi obtenues avec divers électrophiles (schéma 15) ont été effectuées et les résultats sont rassemblés dans les tableaux 3, 4 et 5.

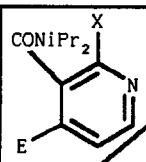
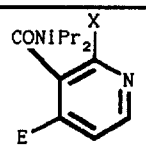


Z = Et_2NCO, iPr_2NCO, -2(4,4-diméthyloxazolinyl); X = OMe,OiPr,OtBu,NR^7R^8

Schéma 15 · Métallation-dérivatisation du fragment D

V-PREPARATION DE L'ALCOOL DE JONCTION BASSE.

Les résultats expérimentaux rassemblés dans les tableaux 1 à 5 justifient la stratégie exposée sur le schéma 5. Ils montrent la supériorité de la voie aldéhyde par rapport à la voie méthylcétone: les aldéhydes permettent d'éviter la réaction parasite d'énolisation et conduisent à l'alcool secondaire de jonction basse, avec des rendements de l'ordre de 70% dans les meilleurs cas. La voie directe, plus convergente, conduisant à l'alcool tertiaire à partir des méthylcétones se révèle moins productive; les transmétallations testées au niveau des réactions avec ces dernières, en vue de réduire l'énolisation parasite, n'ont pas été déterminantes. Les faibles rendements enregistrés, compris entre 20 et 40% (tableau 2) n'ont pas été optimisés, les méthylcétones elles-mêmes étant obtenues avec des rendements moyens (tableau 1 :entrée 5; tableau 3: entrée 6, tableau 4: entrée 4). Les rendements élevés, observés dans la préparation de l'aldéhyde 62 du fragment D (tableau 4: entrées 6-8) et lors de la condensation de cet aldéhyde avec le lithien du fragment AB

Entr. n°	 Pdt de départ / Méthode de Métallation		El	-E	 Pdt isolé:Rdt %
1	44 X = OMe E = H	B : TMPLi, TMEDA } 2eq.	MeOD	-D	X = OMe 51 : 94% (86% D)
2	"	B iPr_2NLi, TMEDA } 3eq.	D_2O	-D	51 : 90% (39% D)
3	"	B TMPLi, TMEDA } 1 2eq	Me_3SiCl	$-SiMe_3$	52 : 79%
4	"	B TMPLi, TMEDA } 2eq.	HCOOEt	-CHO	53 : 64 5%
5	"	"	CH_3CHO	$-CH(OH)CH_3$	54 : 79%
6	"	"	CH_3COOEt	$-COCH_3$	55 : 49%
7	"	B : TMPLi, TMEDA } 1 2eq.	10 MeCOAr	-C(Me)-Ar OH	32 : 25%
8	"	B : TMPLi, TMEDA, $MgBr_2$ } 2eq.	10 MeCOAr	"	32 : 32%
9	"	B . TMPLi, TMEDA } 1.2eq.	16* ArCHO	-CH(OH)-Ar	56 : 40%
10	46 E = H X = **	B . TMPLi, TMEDA } 3eq.	D_2O	-D	X = ** 57 : 94% (90% D)

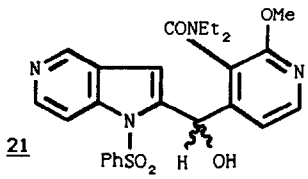
*produit peu soluble dans les solvants de type éthers.**X= $PhCH_2N(CH_2)_3NEt_2$
Ar = 2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine).

Tableau 3 : Métallation-dérivatisation de 44 et 46 selon le schéma 15.

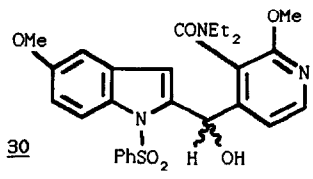
(tableaux 1 et 2: entrées 15-16 et 10-11 respectivement) nous ont conduit à opter pour cette voie à l'échelle préparative. Dans le cas ou G = N et P = SO_2Ph l'utilisation de l'aldéhyde AB-CHO 16 du fragment AB est pénalisée par la faible solubilité de ce dernier dans les solvants de type éther utilisés (40%, tableau 3: entrée 9). En effet, le remplacement de SO_2Ph par SO_2NMe_2 conduit à une meilleure solubilité et à une augmentation du rendement de condensation (67%, tableau 5: entrée 4).

CONCLUSION.

Les essais précédents ont permis la mise au point d'une préparation à l'échelle de plusieurs kilogrammes des précurseurs de structure AB-D 21 et 30 (schéma 16) des BD 40 et BD 84 respectivement. Les synthèses



21

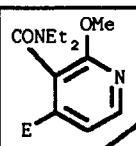
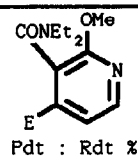


30

Schéma 16 . Alcools de "jonction basse " AB-D.

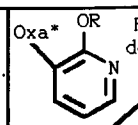
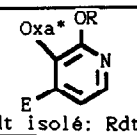
développées sont convergentes avec des rendements moyens ≥ 80% pour chaque

étapes. Les schémas réactionnels globaux avec les rendements sont explicités dans l'article suivant[1] avec la poursuite de la synthèse totale des bases **1f** et **1c** des BD 40 et BD 84.

Entr. n°	 Pdt de départ / Méthode de Métallation		El	-E	 Pdt : Rdt %
1	43 E = H	A : t-BuLi, TMEDA } 1.5eq.	MeOD	-D	58 · 95% (>95% D)
2	"	B : TMPLi, TMEDA } 2eq	D_2O	-D	58 : 90% (78% D)
3	"	"	CO_2	-COOH	59 : 73%
4	"	"	MeCON(Me)-OMe	-COMe	60 : 45%
5	"	B : TMPLi, TMEDA } 1.5eq.	MeCHO	-CH(OH)Me	61 . 70%
6	"	B : TMPLi, TMEDA } 1.7eq	Me_2NCHO	-CHO	62 · 85%
7	"	C · TMPH 0.5eq TMEDA, n-BuLi } 1 5eq.	"	"	62 : 71%*
8	"	A : t-BuLi, TMEDA } 1.5eq.	"	"	62 : 92%

*produit accompagné du produit d'addition du n-BuLi sur la position 4.

Tableau 4 . Métallation-dérivatisation de 43 selon le schéma 15.

Entr. n°	 Pdt de départ / Méthode de Métallation		El	-E	 Pdt isolé: Rdt%
1	41 R = iPr	B . TMPLi, TDA_1 } 3eq.	MeCHO	-CH(OH)Me	63 : 81%
2	"	"	CO_2	-COOH	64 . 51%
3	"	"	ClCON(Me)OMe	-CON(Me)OMe	65 41%
4	"	"	28 ArCHO	-CH(OH)Ar	66 · 67%
5	42 R = tBu	B . TMPLi 3eq TDA_1 " TMEDA solv.	MeCHO	-CH(OH)Me	67 · 74%

Ar = 2-(1-Diméthylaminosulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine).
Oxa* = 2-(4,4-diméthyloxazolinyl).

Tableau 5 : Métallation-dérivatisation de 41 et 42 selon le schéma 15.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Méthodes générales

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couches minces (ccm) sur plaques de silice Merck 60 F_{257}(détection par U.V., vapeurs d'iode ou réactifs spécifiques des fonctions). Les purifications par chromatographie sur colonne utilisent le gel de silice Si 60 flash (240-400 mesh) Merck. Les solvants sont sèchés selon des méthodes publiées et conservés sur tamis moléculaires selon les spécifications en vigueur. Les réactions nécessitant l'absence d'air ou d'humidité sont effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon secs. Les concentrations sont réalisées sous pression réduite (10-15 mm Hg) et l'élimination des dernières traces de substances volatiles est effectuée sous vide plus poussé. Les points de fusion sont déterminés sur banc Kofler et ne sont pas corrigés. Abréviations utilisées pour les solvants, réactifs et autres: (DCE) dichloroéthane, (DCM) dichlorométhane, (DMF) diméthylformamide, (DMSO) diméthylsulfoxyde, (THF) tétrahydrofurane, (TDA_1) tris(dioxa-3,6-heptyl)--amine, (TMEDA) tétraméthyléthylènediamine, (TMPH) tétraméthylpipéridine, (El) electrophile, (rdt) rendement. Les spectres infrarouge sont tracés sur spectromètres Perkin-Elmer 157 G et 457. Les spectres de RMN de ^1H et de ^{13}C sont enregistrés sur des spectromètres Hitachi-Perkin-Elmer R12, Bruker AC 300 et WM 360 à 60, 300 et 360 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone respectivement; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à Me_3Si en référence interne et les constantes de couplage sont mesurées en Herz. Les attributions les plus délicates ont été confirmées par utilisation des techniques de découplage de spin et d'effet Overhauser (NOE). Les dérivés amidiques se présentent dans la majorité des cas sous forme de rotamères. Les spectres de masse sont enregistrés sur des appareils Hewlett-Packard 5985A, 5985B, Nermag R10-10C et TSQ 70 Finnigan. Les analyses élémentaires sont effectuées par Sanofi Recherche (Montpellier) ou par le service central de microanalyse du CNRS (Vernaison).

Préparation et protection du fragment AB.

3-Méthyl-4-nitropyridine-1-oxyde 3.

Préparé selon la référence 13 à partir de 3-méthylpyridine-1-oxyde (Janssen) avec un rendement de 73%. F°= 136°(litt.[15]136-138°). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 2,5 (s, 3H, Me) 8,09 (d, $J_{5,6}$= 7,1Hz, 1H, H-5) 8,25 (dd, $J_{6,5}$= 7,1Hz, $J_{6,2}$= 1,5Hz, 1H, H-6) 8,46 (d, $J_{2,6}$= 1,5Hz, 1H, H-2).

3-Méthyl-4-nitropyridine 4.

Ce composé a été préparé avec un rendement supérieur à celui annoncé moyennant une légère modification de la méthode décrite[36]. L'addition de PCl_3 est effectuée à température < 0°C et l'agitation est maintenue 3.5 h à cette température. Après extraction,la distillation (Eb = 40-42°C, 0,2 mm Hg) fournit 4 sous forme d'une huile jaune (rdt: 81%).

3-Diméthylaminovinylène-4-nitropyridine-1-oxyde 5.

Aminométhylation du composé 3 selon la voie 2: une solution de 3 (1,32 g, 8,6 mmol.) et du diéthylacétal du DMF (1,91 g, 13 mmol.) dans le DMF anhydre (5 ml) est chauffée pendant une heure à 90°C. Après retour à 20°C, l'élimination du solvant sous pression réduite fournit l'ènamine 5 sous forme de cristaux brun-violet qui sont essorés et lavés au MeOH (2 ml). 1,73 g de 5 (rdt: 96%) sont ainsi obtenus. F= 213°C (EtOH /Et_2O). Anal. calc. pour $C_9H_{11}N_2O_3$: C 51,67 H 5,30 N 20,09 trouvé: C 51,67 H 5,11 N 20,39. IR(KBr): 1600(arom.) 1535(NO_2) 1225 (N→O). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 2,98 (s, 6H, NMe_2) 5,84 (d, J = 13,5Hz, 1H, CH=CH-N) 7,60 (dd, $J_{6,5}$= 7.3Hz, $J_{6,2}$= 1,7Hz, 1H, H-6) 7,86 (d, J = 13,5Hz, 1H, CH=CHN) 7,89 (d, $J_{5,6}$ = 7,3Hz, 1H, H-5) 8,68 (d, $J_{2,6}$= 1,7Hz, 1H, H-2).

3-(4-Morpholinovinylène)-4-nitropyridine-1-oxyde 6.

a)Préparation selon la voie 1A utilisant le trismorpholinométhane[17] préalablement isolé: une solution de 3-picoline N-oxyde (7,7 g, 50 mmol.) et de trismorpholinométhane (1,63 g, 60 mmol.) dans le DMF est chauffée à 100°C pendant 2 h. Le solide violet qui critallise par concentration et refroidissement est essoré, lavé au MeOH et sèché sous vide partiel pour

donner 11,55 g d'aiguilles violettes (rdt: 92%) F = 235°C . Anal. calc. pour $C_{11}H_{13}N_3O_4$: C 52,58 H 5,22 N 16,73 trouvé: C 52,07 H 5,01 N 16,98. IR (KBr): 1615, 1590 (arom.) 1545 (NO_2) 1220 (N→O). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 3,31 (m, 2H, $\underline{CH_2}$N) 3,65 (m, 2H, $\underline{CH_2}$O) 5,97 (d, J = 13,6Hz, 1H, CH=$\underline{CH}$N) 7,71 (d, J = 13,6Hz, 1H, $\underline{CH}$CHN) 7,72 (dd, $J_{6,5}$= 7,2Hz, $J_{6,2}$= 1,5Hz , 1H, H-6) 7,91 (d, $J_{5,6}$= 7,2Hz, 1H, H-5) 8,67 (d, $J_{2,6}$= 1,5Hz, 1H, H-2).

b) Préparation selon la voie 1B (réactif alkylant formé "in situ"): L'orthoformiate d'éthyle (8,9 g, 60 mmol.) la morpholine (10,45 g, 120 mmol.) et AcOH glacial (0,36 g, 6mmol.) sont mis en solution dans le DMF (5ml) et le mélange est chauffé progressivement jusqu'à 140°C, sur une durée d'environ 45 mn jusqu'à cessation de la distillation de l'EtOH libéré par la réaction. Après refroidissement, la nitropyridine 3 (3,08 g, 20 mmol.) est introduite et le mélange est chauffé à 140°C pendant 1,5 h. Après refroidissement et concentration, les cristaux rouge-violet de 6 sont essorés, lavés au MeOH et sèchés sous vide partiel(4.2 g, 84%).

3-Diméthylaminovinylène-4-nitropyridine 7.

Même mode opératoire que pour 5 mais avec 4 comme produit de départ. Le composé 7 est obtenu sous forme de cristaux violets (1,05 g, 63%). F = 116°C (MeOH /Et_2O). Anal. calc. pour $C_9H_{11}N_3O_2$: C 55,95 H 5,74 N 21,75 trouvé: C 55,91 H 5,48 N 21,43. IR ($CHCl_3$): 2810 (NMe) 1620 (énamine) 1580 (arom.) 1550 (NO_2). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 2,93 (s, 6H, NMe_2) 5,54 (d, J = 13,5 Hz, 1H, CH=$\underline{CH}$NMe$_2$) 7,66 (d, $J_{5,6}$= 5,6Hz, 1H, H-5) 7,71 (d, J = 13,5Hz, 1H, $\underline{CH}$=CHNMe$_2$) 8,12 (d, $J_{6,5}$= 5,6Hz, 1H, H-6) 9,07 (s, 1H, H-2).

1*H*-Pyrrolo[3,2-c]pyridine 8 (5-azaindole).

a) Préparation selon la voie 1 à partir de l'ènamine 6 (catalyseur: Ni Raney). Dans un appareil de Parr fonctionnant sous légère pression d'H_2 (20 à 30cm d'eau) sont placés 6 (2,5 g, 10 mmol.) et le Ni de Raney (3,15 g à 50% dans H_2O) avec l'EtOH (25 ml) comme solvant. Le mélange est agité pendant 15 h à 20°C, puis à 60°C jusqu'à cessation de l'absorption d'H_2 (3 à 5 h). La suspension est filtrée sur célite et le catalyseur lavé à EtOH (3 x 10 ml). La solution éthanolique est décolorée sur charbon et filtrée sur silice (10 g SiO_2 /g de produit). L'évaporation du solvant donne 1,08 g (92%) de 8 sous forme de cristaux jaune-brun. F = 109-110°C (litt.[8]: 111°C). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): en accord avec la littérature[37,38].

b) Préparation selon la voie 2 à partir de l'ènamine 5 (cat: Pd / C). Selon un mode opératoire analogue au a) l'utilisation de Pd sur charbon à 10% (0,3 g) avec le substrat 5 (0,324 g, 1,55 mmol.) dans EtOH (7 ml) à 20°C (1h) puis 60°C (3h) conduit à 8 avec un rendement de 87%.

c) Préparation selon la voie 3 à partir de l'ènamine 7 (cat: Pd /C). Mêmes conditions qu'au b). Rendement en 8 : 91%.

1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 9a.

Préparé selon V. O. Illi[23b] avec une légère modification. $PhSO_2Cl$ est additionné sans solvant, en 1 h., tandis que la Θ° s'élève de 20°C à 40°C. L'agitation est maintenue 1 h. après la fin de l'addition. La purification d'un aliquot par filtration sur silice (10 g SiO_2 /g de produit, élution: DCM /MeOH, 9 /1) fournit un solide beige (rdt: 85%). F = 127°C. Anal. calc. pour $C_{13}H_{10}N_2O_2S$: C 60,45 H 3,90 N 10,85 S 12,41 trouvé: C 60,16 H 3,81 N 10,47 S 12,06. IR (KBr): 1600 (arom.) 1370 (SO_2). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 6,97 (dd, $J_{3,2}$= 3,7Hz, $J_{3,7}$= 0,6Hz, 1H, H-3) 7,60 (t, $J_{m,o}\simeq J_{m,p}\simeq$ 7,2Hz, 2H, Ph: H méta) 7,68 (t, $J_{p,m}\simeq$ 7,2Hz, 1H, Ph: H para) 7,93 (d, $J_{7,6}$= 5,7Hz, 1H, H-7) 7,94 (d, $J_{2,3}$= 3,7Hz, 1H, H-2) 8,06 (d, $J_{o,m}\simeq$ 7,2Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,46 (d, $J_{6,7}$= 5,7Hz, 1H, H-6) 8,91 (s, 1H, H-4).

1-Boc-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 9b.

Même mode opératoire que pour 9a. Agent acylant: Boc_2O (dicarbonate de di-t-butyle, 1.2eq.). 9b est obtenu sous forme d'une poudre crème avec un rendement de 86%. F = 65°C. Anal. calc. pour $C_{12}H_{14}N_2O_2$: C 66,04 H 6,47 N 12,83 trouvé: C 66,2 H 6,51 N 13,1. IR (KBr): 1735 (uréthane) 1600 (arom.) RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,65 (s, 9H, tBu) 6,6 (d, $J_{3,2}$= 3,5Hz, 1H, H-3) 7.55 (d, $J_{2,3}$= 3,5Hz, 1H, H-2) 7,95 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,45 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,8 (s, 1H, H-4).

1-Diméthylaminosulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 9c.

Même mode opératoire que pour 9a. Agent sulfonylant: Me_2NSO_2Cl (1.5

eq.). **9c** se présente sous forme d'un solide beige (rdt: 83%). F = 87°C. Anal. calc. pour: $C_9H_{11}N_3O_2S$: C 47,99 H 4,92 N 18,65 S 14,23 trouvé: C 47,76 H 4,96 N 18,71 S 14,30. IR (KBr): 1595 (arom.) 1380 (SO_2). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 2,8 (s, 6H, Me_2N) 6,7 (d, $J_{3,2}$= 3,5Hz, 1H, H-3) 7,45 (d, $J_{2,3}$= 3,5Hz, 1H, H-2) 7,8 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,45 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,9 (s, 1H, H-4).

1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindole 9d.

Mode opératoire identique à celui utilisé pour **9a**. **9d** est isolé et purifié par recristallisation dans EtOH (rdt: 90%), sous forme d'un solide gris-rosé. F = 98-100°C (EtOH) (Litt.[16d]: F = 98-99°C). Données spectroscopiques en accord avec celles de la littérature[18d].

2-Acétyl-1-benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 10.

Métallation selon la méthode B. Mode opératoire type: A une solution de **9a** (11,35 g, 44 mmol.) et de TMEDA (39.8 ml, 264 mmol.) dans le THF(100 ml), refroidie à -78°C, est additionné en 10 mn le TMPLi (52.8 mmol., [préparé par réaction de n-BuLi (1 eq.)avec la TMPH (1 eq.) dans le THF (44 ml) à Θ° < 20°C] de facon à maintenir la Θ° < -60°C. Après 1h. à -70°C, sous agitation , Ac_2O (10 ml, 106 mmol.) en solution dans le THF (15 ml) est ajouté en 10 mn et le milieu est réchauffé à 20°C. Après neutralisation avec HCl 1N (132 ml), l'extraction au DCM fournit, après élimination du solvant, 15 g d'un solide brun clair qui est recristallisé dans le DCM (100 ml). Un premier jet de cristaux beige est obtenu (6,96 g) un second lot (1.98 g) résulte de la concentration des eaux mères (~20 ml) Rendement: 66%. F = 205°C. Anal. calc. pour $C_{15}H_{12}N_2O_3S$: C 59,99 H 4,03 N 9,33 S 10,68 trouvé: 59,61 H 4,02 N 9,33 S 10,95. IR (KBr): 1685 (C=O) 1585 (arom.) 1375 (SO_2). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 2,62 (s, 3H, Me) 7,67 (t, $J_{m,o} \simeq J_{m,p}$= 7,3Hz, 2H, Ph: H méta) 7,77 (t, $J_{p,m} \simeq$ 7,3Hz, 1H, Ph: H para) 7,85 (s, 1H, H-3) 8,09 (d, $J_{o,m} \simeq$ 7,3Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,10 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,60 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 9,06 (s, 1H, H-4).

Métallation de **9a** et réaction du lithien **11a** avec un électrophile.

1-Benzènesulfonyl-2-deutério-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 12.

Une solution du lithien précédent **9aLi** préparé selon la méthode B avec **9a** (5 mmol.) est traitée avec D_2O en excès (1,5 ml). Après neutralisation et extraction au DCM,un solide beige-marron est obtenu: **12** (1,23g, 95%). Taux de deutériation déterminé par RMN de ^1H: 85%. RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 6,7 (s, 0,85H, H-3) (85%) 6,7 (d, $J_{3,2}$= 3,5Hz, 0,15H, H-3 résiduel de **9a**) (15%) 7,1-8,1 (m, 6H, $PhSO_2$ + H-7) 7,6 (d, $J_{2,3}$= 3,5Hz, 0,15H, H-2 résiduel de **9a**) (15%) 8,5 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,9 (s, 1H, H-4).

1-Benzènesulfonyl-2-triméthylsilyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 13.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8 eq.) .Electrophile El: Me_3SiCl. Le produit est purifié sur silice (élution: $CHCl_3$ /acétone /AcOH, 100 /6 /3) pour donner une poudre beige (rdt: 82,5%). F = 125°C. Anal. calc. pour $C_{16}H_{18}N_2O_2SSi$: C 58,15 H 5,49 N 8,48 S 9,70 trouvé: C 57,98 H 5,48 N 8,54 S 9,52. IR (KBr): 1590, 1570 (arom.) 1370 (SO_2). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 0,5 (s, 9H, Me_3Si) 7,0 (s, 1H, H-3) 7,3-7,9 (m, 6H, $PhSO_2$ + H-7) 8,35 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,9 (s, 1H, H-4).

1-Benzènesulfonyl-2-hydroxycarbonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 14.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8eq.). El: CO_2. **14** est isolé par précipitation du milieu réactionnel après acidification à pH = 4 et évaporation du THF. Après essorage et sèchage, un produit brut est obtenu sous forme d'un solide blanc (rdt: 80%). F > 250°C. IR (KBr): 1600 (C=O) 1385 (SO_2). RMN ^1H (DMSO D_6, 60MHz): 6,9 (s, 1H, H-3) 7,2-8,6 (m, 7H, $PhSO_2$ + H-6 + H-7) 8,8 (s, 1H, H-4). Traité par le diazométhane dans MeOH **14** fournit l'ester méthylique correspondant **15**: solide jaunâtre, F = 166°C. IR (nujol): 1735 (C=O) 1600 (arom.) 1377 (SO_2). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz): 3,9 (s, 3H, OMe) 7,3 (s, 1H, H-3) 7,5-7,9 (m, 3H, $PhSO_2$) 8,0-8,4 (m, 3H, $PhSO_2$ + H-7) 8,5-8,8 (m, 1H, H-6) 9,0 (s, 1H, H-4).

1-Benzènesulfonyl-2-formyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 16.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8 eq.). El: HCOOEt. Le produit brut est purifié sur silice (élution: $CHCl_3$ /acétone /AcOH, 90 /10 /4). Obtention d'un solide beige (rdt: 52%). F = 162°C. Anal. calc. pour $C_{14}H_{10}N_2O_3S$: C 58,73 H 3,52 N 9,78 S 11,20 trouvé: H 58,86 H 3,62 N 9,58 S

11,23. IR (KBr): 2930 CH=O) 1686 (C=O) 1600 (arom.) 1380, 1160 (SO_2). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 7,63 (m, 2H, Ph: H méta) 7,76 (m, 1H, Ph: H para) 7,81 (s, 1H, H-3) 8,07 (m, 2H, Ph: H ortho) 8,12 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,65 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 9,10 (s, 1H, H-4) 10,34 (s, 1H, CHO).

1-Benzènesulfonyl-2-(1-hydroxy)éthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 17.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1.8 eq.). El: CH_3CHO. 17 est purifié par chromatographie sur silice (élution: $CHCl_3$ /acétone /AcOH, 100 /6 /3 puis gradient de MeOH dans le DCM). Un solide amorphe beige est obtenu (rdt: 48%). F = 185°C. Anal. calc. pour $C_{15}H_{14}O_3N_2S$: C 59,59 H 4,67 N 9,26 S 10,60 trouvé: C 59,71 H 4,98 N 9.60 S 9,95. IR (KBr): 1600 (arom.) 1370 (SO_2). RMN ^{1}H ($CDCl_3$ /DMSO D_6, 60MHz): 1,65 (d, J = 6Hz, 3H, Me) 5,5 (q, J = 6Hz, 1H, CHMe) 6,9 (s, 1H, OH) 7,0-9,0 (m, 9H, arom.).

1-Benzènesulfonyl-2-(1-hydroxy-1-phényl)éthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 18.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8 eq.). El: PhCOMe. Même purification que 16. Obtention de cristaux blanc crème (rdt: 69%). F = 150°C. IR (KBr): 3500 (large, OH) 1600 (arom.) 1376, 1180 (SO_2). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,95 (s, 3H, Me) 5,35 (s, 1H, OH) 7,0 (s, 1H, H-3) 7,0-7,5 (m, 10H, Ph + $PhSO_2$) 7,95 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,5 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,9 (s, 1H, H-4).

1-Benzènesulfonyl-2-éthyl-1*H*-pyrrlo[3,2-c]pyridine 19.

Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8 eq.). El: EtI. Purification sur silice (élution: Et_2O /Et_2NH, 30 /1). Un solide jaunâtre est isolé (rdt: 21%).F = 121°C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,3 (t, J = 7.5Hz, 3H, Me) 3,0 (q, J = 7,5Hz, 2H, CH_2Me) 6,45 (s, 1H, H-3) 7,2-8 (m, 5H, Ph) 8,05 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,4 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,75 (s, 1H,H-4).

1-Benzènesulfonyl-2-éthoxycarbonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 20.

a)Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (1,8 eq.). El: ClCOOEt. Purifié sur silice dans des conditions identiques à 17. Solide jaune--beige (rdt: 66.5%). F = 150°C. Anal. calc. pour $C_{16}H_{14}N_2O_4S$: C 58,17 H 4,27 N 8,48 S 9,71 trouvé: C 57,91 H 4,25 N 8,21 S 9,56. IR (KBr): 1725 (C=O) 1590 (arom.) 1370 (SO_2). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,4 (t, J = 7Hz, 3H, Me) 4,4 (q, J = 7Hz, 2H, CH_2Me) 7,3 (s, 1H, H-3) 7,4-8,3 (m, 6H, Ph + H-7) 8,6 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,95 (s, 1H, H-4).

b)Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,2 eq.). Rdt: 72.5%.

2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylaminocar--bonyl-2-méthoxypyridyl)méthanol 21.

a)Méthode de métallation B: TMPLi /TDA_1. (1,2 eq.). El: ArCHO 62 (1 eq.). 21 est isolé par précipitation après neutralisation à HCl 1N et évaporation partielle du THF. Une recristallisation (DCM /Et_2O) fournit des cristaux crème (rdt: 68%). F ≃ 166°C (peu net). Anal.calc. pour $C_{25}H_{26}N_4O_5S$: C 60,96 H 5,32 N 11,37 S 6,51 trouvé: C 60,96 H 5,44 N 11,31 S 6,87. IR (KBr): 3300-2700 (OH) 1620 (C=O) 1590, 1570 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz, 2 rotamères, A /a ≃ 60 /40): 0,68, 0,75, 1,05, 1,14 (4t, J = 7Hz, 6H, CH_2Me) 2,29, 2,77-2,94, 3,10-3,25, 3,51-3,67 (4m, J = 7Hz, 4H, CH_2Me) 3,89(A), 3,90(a) (2s, 3H, OMe) 6,28(a), 6,31(A) (2s, 1H, H-3) 6,35(a), 6,62(A) (2d, J = 6,5Hz, 1H, CHOH) 6,60(a), 6,72(A) (2d, J = 6,5Hz, 1H, OH) 7,31(a), 7,46(A) (2d,$J_{5',6'}$= 5,3Hz, 1H, H-5') 7,59(a), 7,62(A) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,69-7,75 (m, 1H, Ph: H para) 7,9(a), 7,95(A) (2d, $J_{7,6}$= 5,9Hz, 1H, H-7) 8,18(a), 8,24(A) (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,29(a), 8,34(A) (2d, $J_{6',5'}$= 5,3Hz, 1H, H-6') 8,40(a), 8,41(A) (2d, $J_{6,7}$= 5.9Hz, 1H, H-6) 8,75(a), 8,79(A) (2s, 1H, H-4).

b)Méthode de métallation C: mode opératoire type.

Le composé 9a (12,9 g, 50 mmol.) iPr_2NH (3,5 ml, 25 mmol.,0,5 eq.) et la TDA_1 (24 ml, 75 mmol., 1,5 eq.) sont dissous dans le THF (150 ml); le mélange est refroidi à -78°C, sous argon et avec une bonne agitation. n-BuLi (2,25 M / cyclohexane, 33 ml, 1,5 eq.) est ajouté de manière à maintenir Θ°C < -75°C. La solution s'assombrit peu à peu et le lithien précipite en fin d'addition. Aprés 10 mn d'agitation supplémentaire à la fin de l'addition, le milieu est refroidi à -85°C et l'aldéhyde 56 (17,72 g, 75 mmol., 1,5 eq.) dans le THF (40 ml) est ajouté en 5 à 10 mn. Le mélange réactionnel froid est versé dans l'HCl dilué (0,44 N, 395 ml). La

précipitation obtenue est complètée par 45 mn d'agitation à 0°C. Le solide est essoré, sèché sous vide partiel à 50°C pour fournir 18.22g d'un solide blanc cassé. F = 161°C (peu net). Rdt: 70% (titre CPL inclus: 95%).

2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylaminocar--bonyl-2-méthoxypyridyl)cétone 22.

a)Obtention à partir de **9a** et du diamide **68**:

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,5 eq.). El: amide **68** (1,3 eq.). Dans les conditions de traitement et d'isolement, la cétone **22**, initialement formée (ccm, élution DCM /MeOH /acétone, 9 /1 /2), est débenzènesulfonylée pour donner la cétone **69** (rdt: 47%). Constantes physiques de **69**: voir ci-après la préparation de **69** par déprotection **22**[1]

b)Préparation de **22** par oxydation[1] de l'alcool **21**:

1) Avec le bioxyde de manganèse MnO_2:

L'alcool **21** (22,7 g, 46 mmol.) est mis en solution dans le DCM (400ml) et le MnO_2 (40 g, 10 eq.) est ajouté (seul le MnO_2 de qualité pract. Fluka contenant ~ 4% H_2O donne des rendements reproductibles dans les conditions décrites). La suspension noire est maintenue au reflux du DCM pendant 90 mn sous bonne agitation. Après refroidissement les sels de manganèse sont essorés et lavés au DCM (4 x 50ml). L'évaporation à sec du filtrat et le lavage du résidu avec Et_2O fournissent 20,8 g (rdt: 92%) d'une poudre jaune. F = 150°C (DCM /Et_2O). Anal. calc. pour $C_{25}H_{24}N_4O_5S$: C 60,96 H 4,91 N 11,37 S 6,51 trouvé: C 60,87 H 4,9 N 11,42 S 6,69. IR (KBr): 1665 (C=O, cétone) 1630 (C=O, amide) 1590, 1560 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 0,87, 1,04 (2t, J = 7,1Hz, 6H, $\underline{Me}CH_2$) 3,1, 3,52 (2m, 4H, $Me\underline{CH_2}$) 3,95 (s, 3H, OMe) 7,38 (d, $J_{5',6'}$= 5,2Hz, 1H, H-5') 7,50 (s, 1H, H-3) 7,68 (t, $J_{m,o} \simeq J_{m,p} \simeq$ 7,3Hz, 2H, Ph: H méta) 7.78 (t, $J_{p,m} \simeq$ 7,3Hz, 1H, Ph: H para) 8,15-8,19 (m, 3H, H-7 + Ph: H ortho) 8,43 (d, $J_{6',5'}$= 5,2Hz, 1H, H-6') 8,65 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 9,04 (d, $J_{4,7}$= 0,9Hz, 1H, H-4).

2)Avec le couple de réactif DMSO / $SOCl_2$:

L'oxydation[1] selon Swern[4,5] de l'alcool **21** fournit **22** (rdt: 81%). Stoechiométrie: **21** /DMSO/$SOCl_2$/NEt_3: 1 /2,5 /2 /7. Θ°C: -60°C < t°< -40°C.

<u>Métallation de **9b** et réaction de **9bLi** avec un électrophile.</u>

1-Boc-2-deutério-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 23.

Méthode de métallation C: TMPH /TMEDA /nBuLi: 0,5 /1,5 /1,5eq. Même mode opératoire que pour **21** en remplacant la TDA_1 par la TMEDA et **9a** par **9b**. Le lithien obtenu est traité avec D_2O en excès et le composé **23** obtenu est chromatographié sur silice (élution: DCM /MeOH, 9/1) pour donner une huile brune (rdt: 58,5% en produit deutérié, taux de deutériation de 90% déterminé par RMN de ^1H inclus). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,65 (s, 9H, tBu) 6,6 (s, 0,9H, H-3) (90%) 7,6 (d, $J_{2,3}$= 3,5Hz, 0,1H du substrat **9b**) (10%) 8,0 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,45 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,85 (s, 1H, H-4)

1-Boc-2-triméthylsilyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 24.

Méthode de métallation C: cf préparation de **21**. El: Me_3SiCl (1,5 eq.). La purification sur silice (élution: DCM /MeOH, 9/1) fournit un solide blanc cassé (rdt: 78%. F = 124°C. Anal. calc. pour $C_{15}H_{22}O_2N_2Si$: C 62,03 H 7,63 N 9,65 trouvé: C 61,86 H 7,71 N 9,52. IR (KBr): 1735 (C=O) 1600, 1570 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz): 0,4 (s, 9H, Me_3Si) 1,65 (s, 9H, tBu) 6,85 (s, 1H, H-3) 7,75 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,40 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,80 (s, 1H, H-4).

2-(1-Boc-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)(phényl)méthanol 25.

Méthode de métallation C: cf composé **23**. El: PhCHO (1,5 eq.) La purification sur silice (élution: DCM /MeOH /acétone, 90 /15 /20) donne un solide amorphe blanc-jaunâtre (rdt: 76%). F > 263°C. IR (KBr): 1730 (C=O) 1610, 1580 (arom.). RMN ^1H (pyridine D_5, 60MHz): 1,4 (s, 9H, tBu) 5,4 (s, 1H, OH) 6,6 (s, 1H, $\underline{CH}$OH) 7,1-7,9 (m, 7H, Ph + H-3 + H-7) 8,45 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 9,1 (s, 1H, H-4).

2-(1-Boc-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylaminocarbonyl-2-métho--xypyridyl)méthanol 26.

a)Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,5 eq.). El: aldéhyde **62** (1 eq.). La purification chromatographique (élution: DCM /MeOH /acétone, 90 /15 /20) fournit un solide jaune vif (rdt: 64%). F = 102°C. Anal. calc. pour $C_{24}H_{30}N_4O_5$: C 63,42 H 6,65 N 12,33 trouvé: C 62,70 H 6,69 N 11,89. IR

(KBr): 1750 (C=O uréthane) 1625 (C=O amide). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz, 2 rotamères, A /a ≃ 50 /50): 0,66, 0,89, 1,05, 1,19 (4t, J = 4,1Hz , 6H, MeCH$_2$) 1,40, 1,41 (2s, 9H, tBu) 2,33, 2,69, 3,14, 3,42, 3,58 (5m, 4H , MeCH$_2$) 3,87, 3,89 (2s, 3H, OMe) 6,39, 6,43 (2s, 1H, H-3) 6,58, 6,92 (2s, 1H, CHOH) 7,13, 7,27 (2d, $J_{5',6'}$= 5,4Hz, 1H, H-5) 7,32, 7,36 (2d, $J_{7,6}$= 5,7Hz, 1H, H-7) 8,16 (d, $J_{6,7}$= 5,7Hz, 1H, H-6) 8,26, 8,32 (2d, $J_{5',6'}$= 5,4Hz, 1H, H-6') 8,78 (s, 1H, H-4) 11,71, 11,80 (2s, 1H, OH).

b)Méthode de métallation C: TMPH /TMEDA /nBuLi (0,5 /1,5 /1,5 eq.). Purification sur silice. (rdt: 57%).

Métallation de **9c** et réaction de **9cLi** avec un électrophile.

2-Deutério-1-diméthylaminosulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 27.

Méthode de métallation C: iPr$_2$NH /TDA$_1$ /nBuLi (0,5 /1,5 /1,5 eq.). El: MeOD (10 eq.). Après purification sur silice (élution: DCM /MeOH /acétone, 85 /15 /5) un solide jaune pâle est obtenu. Taux de deutériation déterminé par RMN de ^{1}H: 86% (rdt en produit deutérié: 73%). RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 60MHz): 2,8 (s, 6H, NMe$_2$) 6,7 (s, 1H, H-3) 7,8 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,4 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,9 (s, 1H, H-4).

1-Diméthylaminosulfonyl-2-formyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine 28.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA$_1$ (1,5 eq.). El: HCOOEt (4 eq.). Le passage sur silice (élution: CHCl$_3$ /acétone /AcOH, 9 /1 /2) fournit une gomme brune (rdt: 63%). IR (film): 1660 (C=O) 1390 (SO$_2$). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 60MHz): 2,95 (s, 6H, NMe$_2$) 7,8 (s, 1H, H-3) 8,0 (d, $J_{7,6}$= 6Hz ,1H, H-7) 8,65 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 9,15 (s, 1H, H-4) 10,3 (s, 1H, CHO)

2-(1-Diméthylaminosulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylami--nocarbonyl-2-méthoxypyridyl)méthanol 29.

Méthode de métallation C: iPr$_2$NH /TDA$_1$ /nBuLi (0,5 /1,5 /1,5 eq.). El: aldéhyde **62** (1,5 eq.). Une purification chromatographique (élution: DCM /MeOH /acétone, 95 /5 /20) donne un solide beige (rdt: 67%). F = 204°C. IR (KBr): 1630 (C=O) 1590, 1570 (arom.) 1382 (SO$_2$). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz, 2 rotamères A /a ≃ 50 /50): 0,65, 0,75, 1,0, 1,1 (4t, J = 7Hz, 6H, CH$_2$Me) 2,25-3,55 (4m, 4H, CH$_2$Me) 2,87, 2,91 (2s, 6H, NMe$_2$) 3,87 (s, 3H, OMe) 6,16, 6,37 (2d, $J_{CH,OH}$= 6Hz, 1H, CHOH) 6,31, 6,32 (2s, 1H, H-3) 6,40, 6,46 (2d, $J_{OH,CH}$= 6Hz, 1H, CHOH) 7,21, 7,42 (2d, $J_{5',6'}$= 5.3Hz, 1H, H-5') 7,81, 7,83 (2d, $J_{7,6}$= 5,9Hz, 1H, H-7) 8,28, 8,32 (2d, $J_{6',5'}$= 5,3Hz, 1H, H-6') 8,38, 8,39 (2d, $J_{6,7}$= 5,9Hz, 1H, H-6) 8,80, 8,84 (2s, 1H, H-4).

Métallation de **9d** et réaction de **9cLi** avec un électrophile.

2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl)-4-(3-diéthylaminocarbonyl-2-mé--thoxypyridyl)méthanol 30.

Méthode de métallation C: iPr$_2$NH /TDA$_1$ /nBuLi (0,5 /1,5 /1,5 eq.). El: aldéhyde **62** (1,5 eq.). **30** est isolé par précipitation en versant le mélange réactionnel froid dans l'HCl dilué (0.66N, 3.5 eq.). Après essorage et lavage au pentane ,le solide blanc cassé est sèché sous vide partiel à 50°C. Titre CPL: 96%. F ≃ 110°C (fusion pâteuse). La filtration d'un aliquot sur silice (élution: DCM puis DCM /MeOH, 97 /3) fournit **30** (rdt: 71%). F = 150°C. Anal. calc. pour $C_{27}H_{29}N_3O_6S$: C 61,94 H 5,58 N 8,03 S 6,12 trouvé: C 61,85 H 5,62 N 8,0 S 5,91. IR (KBr): 1620 (C=O) 1590, 1570 (arom.) 1170 (COMe). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz, 2 rotamères , A /a ≃ 85 /15): 0,64, 0,68 (A) et 1,04, 1,14 (a)(4t, J = 7Hz, 6H, CH$_2$Me) 2,29, 2,75, 2,95, 3,65 (4m, 4H, CH$_2$Me) 3,67 (s, 3H, OMe en 5) 3,87 (A), 3,89 (a) (2s, 3H, OMe en 2') 6,13 (a), 6,14 (A) (2s, 1H, H-3) 6,32 (a), 6,65 (A) (2d, $J_{CH,OH}$= 6,2Hz, 1H, CHOH) 6,43 (a), 6,47 (A) (2d, $J_{OH,CH}$= 6,2Hz, 1H, CHOH) 6,89 (dd, $J_{6,7}$= 9,1Hz, $J_{6,4}$= 2,6Hz, 1H, H-6) 6,97 (A), 7,02 (a) (2d, $J_{4,6}$= 2,6Hz, 1H, H-4) 7,29 (a), 7,44 (A) (2d, $J_{5',6'}$= 5,3Hz, 1H, H-5') 7,56 (t, $J_{m,o}$≃ $J_{m,p}$= 7,4Hz, 2H, Ph: H méta) 7,66 (t, $J_{o,m}$≃ 7,4Hz , 1H, Ph: H para) 7,78 (a), 7,85 (A) (2d, $J_{7,6}$= 9,1Hz, 1H, H-7) 8,04 (a), 8,12 (A) (2d, $J_{o,m}$ ≃ 7,4Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,28 (a), 8,30 (A) (2d, $J_{6',5'}$= 5,3Hz, 1H, H-6')

1-Benzènesulfonyl-2-deutério-5-méthoxyindole 31.

Méthode de métallation C: TMPH /TMEDA /nBuLi (0,5 /1,5 /1,5 eq.). El: D_2O en excès (2 ml /5 mmol. de **9d**). Après hydrolyse à HCl 1N et extraction au DCM, un solide brun clair est obtenu. Taux de métallation déterminé par RMN de ^{1}H: 85%. (rdt en produit deutérié: 81%). RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 60MHz):

3,75 (s, 3H, OMe) 6,55 (s, 1H, H-3) 6,7-8,1 (m, 8H arom.) 7,5 (d, $J_{2,3}$= 3,5Hz, 0,15H ,H-2 de **9d** résiduel). Le singulet du H-3 de **31** masque le doublet du H-3 de **9a** résiduel à 6,55 ppm.

Métallation de **9a**, transmétallation et réaction avec un électrophile. **2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diisopropylamino--carbonyl-2-méthoxypyridyl)-1,1-éthanol 32.**

a)Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,2 eq.). El: cétone **55** (1 eq.). La purification de **32** sur silice (élution: DCM /MeOH /acétone, 9 /1 /2) fournit des cristaux blanc cassé (rdt: 27%). F = 230°C. IR (KBr): 1625 (C=O) 1565 (arom.) 1340, 1175 (SO_2). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300 MHz, 2 rotamères , A /a ≃ 65 /35): 0,37, 0,92, 1,04, 1,32, 1,44 (1m + 4d, J = 6,4Hz, 12H, Me_2CH) 1,95 (a), 2,15 (A) (2s, 3H, MeCOH) 3,10-3,65 (m, 2H, Me_2CHN) 3,80 (a), 3,82 (A) (2s, 3H, OMe) 6,12 (a), 6,20 (A) (2s, 1H, H-3) 6,30 (A), 7,43 (a) (d + large s, J = 5,5Hz, 1H, H-5') 6,97 (a), 7,26 (A) (2s, 1H, OH) 7,54 (A), 7,60 (a) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,66 (A), 7,71 (a) (2m, 1H, Ph: H para) 7,75 (A), 8,08 (a) (2d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 7,92 (A), 8,12 (a) (2d, $J_{6',5'}$= 5,5Hz, 1H, H-6') 8,04 (a), 8,11 (A) ($J_{o,m}$=7,7Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,36 (A), 8,45 (a) (2d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,86 (a), 8,92 (A) (2s, 1H, H-4).

b)Si une transmétallation[39] par ajout de $MgBr_2$,Et_2O[40] est effectuée après la lithiation et avant réaction avec l'électrophile le composé **32** est isolé avec un rendement de 30%.

c)**32** est également obtenu par réaction du lithien **44Li** avec la cétone **10** avant et après transmétalation avec $MgBr_2$ (25% et 32%, cf tableau 3).

2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylaminocarbo nyl-2-méthoxypyridyl)-1,1-éthanol 33.

a)Réaction du lithien de **9a** avec la méthylcétone **60**.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,5 eq.). El: cétone **55** (1 eq.). Obtention d'un solide crème après purification sur silice (élution: DCM /MeOH /acétone, 90 /5 /20). (rdt: 23%). F = 236°C. L'analyse centésimale réitérée présente un déficit permanant en C et N en raison d'une lactonisation partielle conduisant à **74**[1]. Le spectre IR montre l'apparition de la bande C=O de la lactone à 1775 cm^{-1}. Anal. calc. pour $C_{26}H_{28}N_4O_5S$: C 61,40 H 5,55 N 11,02 S 6,3 trouvé: C 59,11-59,56 H 5,44--5,49 N 10,52-10,55 S 6,33-6,40. IR (KBr): 1625 (C=O) 1600, 1568 (arom.) 1380, 1175 (SO_2). RMN ^{1}H (DMSO D_6,300MHz): 1,04, 1,15 (2t, J = 7Hz, CH_2Me) 2,1 (s, 3H, C(OH)Me) 3,10-3,75 (m, 4H, CH_2Me) 3,84 (s, 3H, OMe) 6,09 (s, 1H, H-3) 6,35 (d, $J_{5',6'}$= 5,4Hz, 1H, H-5') 7,20 (s, 1H, OH) 7,55 (t, $J_{m,o}$≃ $J_{m,p}$≃ 7,5Hz, 2H, Ph: H méta) 7,69 (t, $J_{p,m}$= 7,5Hz, 1H, Ph: H para) 7,95 (d, $J_{6',5'}$= 5,4Hz, 1H, H-6') 8,04 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,12 (d, $J_{o,m}$= 7,5Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,45 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,92 (s, 1H, H-4).

Les réactions de transmétallation du dérivé lithié de **9a** avec $CeCl_3$[41] et $MnCl_2$[42] avant condensation avec la cétone **60** conduisent respectivement à des rendements de 15% et 30% non optimisés.

b)Réaction de MeLi ou de MeMgCl avec la cétone **22** (cf.[1]).

A une solution de la cétone **22** (9,9 g, 20 mmol.) dans le THF (100ml), refroidie à -20°C, est ajouté en 5 mn MeLi (12 ml d'une solution 1.65 M /Et_2O, 20 mmol.). Après 10 mn de contact à -20°C et hydrolyse avec une solution aqueuse de NH_4Cl (1g /150ml) **33** est précipité par addition d' Et_2O. Le solide collant est essoré, repris à EtOH et le solvant est éliminé sous pression réduite à 50°C. 9,26 g (rdt: 91%) d'un solide blanc présentant les mêmes constantes physiques que précédemment sont ainsi obtenus. Cette préparation peut également être éffectuée avec MeMgCl en lieu et place de MeLi mais en opérant à 20°C.

Préparation des amides **35-38** et de l'oxazoline **39**.

Préparation du chlorure de 2-chloronicotinoyle.

L'acide 2-chloronicotinique **34** (31,53 g, 0,2 mol.) et $SOCl_2$ (120 ml, 8,3 eq.) sont chauffés à reflux pendant 3 h. L'excès de $SOCl_2$ est distillé sous pression réduite, les dernières traces étant éliminées par codistillation avec PhMe. Le résidu brun de chlorure d'acide cristallise par refroidissement et peut être conservé à l'abri de l'humidité. Il est utilisé directement pour l'étape suivante.

2-Chloro-3-diéthylaminocarbonylpyridine 35.

A une solution de chlorure de nicotinoyle (0,2 mol.) dans le DCM (100 ml), refroidie à Θ°< 10°C, est ajoutée en 60-80 mn Et_2NH (62 ml, 0,6 mol.) de facon à maintenir Θ° < +20°C. L'agitation est maintenue 30 mn après la fin de l'addition. La phase organique est lavée à l'eau (2 x20 ml) et les phases aqueuses sont réextraites au DCM (2 x 20 ml). Après sèchage sur $MgSO_4$, décoloration sur charbon et filtration sur célite, l'évaporation du solvant fournit une huile brune (41 g, 96%). Une distillation ($Eb_{0,1}$= 116°C) donne une huile incolore (rdt: 89%). n_D^{20}= 1,5325. Anal. calc. pour $C_{10}H_{13}N_2OCl$: C 56,47 H 6,16 N 13,17 Cl 16,67 trouvé: C 55,21 H 6,11 N 12,87 Cl 16,20. IR (film): 1630 (C=O) 1575 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300 MHz): 1,0, 1,15 (2t, J = 7Hz, 6H, MeCH_2) 3,05, 3,15, 3,65 (3m, 4H, MeCH_2) 7,51 (dd, $J_{5,6}$= 4,6Hz, $J_{5,4}$= 7,5Hz, 1H, H-5) 7,90 (dd, $J_{4,5}$= 7,5Hz, $J_{4,6}$= 1,8Hz, 1H, H-4) 8,48 (dd, $J_{6,4}$= 1,8Hz, $J_{6,5}$= 4,6Hz, 1H, H-6).

2-Chloro-3-diisopropylaminocarbonylpyridine 36.

Même mode opératoire que pour 35. Obtention d'un solide crème (rdt: 95%). F = 117°C. Anal. calc. pour $C_{12}H_{17}N_2OCl$: C 59,87 H 7,12 N 11,64 Cl 14,73 trouvé: C 59,68 H 7,26 N 11,30 Cl 15,19. IR (KBr): 1630 (C=O) 1570 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 1,05, 1,15, 1,45 (3d, J = 6,7Hz, 12H, Me) 3,45, 3,60 (2m, J = 6,7Hz, 2H, $CHMe_2$) 7,49 (dd, $J_{5,4}$= 7,4 Hz, $J_{5,6}$= 4,8Hz, 1H, H-5) 7,83 (dd, $J_{4,5}$= 7,4Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,43 (dd, $J_{6,5}$= 4,8Hz, $J_{6,4}$= 1,9Hz, 1H, H-6).

2-Chloro-3-[(1,1-diméthyl-2-hydroxy)éthylaminocarbonyl]pyridine 37.

A une solution de 2-amino-2-méthylpropanol (134 ml, 1,4 mol.) dans le mélange DCM /THF (510 /90 ml) refroidie à 0°C, est ajouté 34 (0,4 mol., préparé comme ci-avant) en solution dans le mélange DCM /THF (615 /115 ml) de facon à maintenir Θ°~ 0°C. L'agitation est poursuivie 0,5 h à 0°C et 1 h à 20°C, après la fin de l'addition. Après essorage du chlorhydrate de l'aminoalcool et concentration sous pression réduite, l'huile obtenue est reprise à $CHCl_3$ (1,5 l) et la phase organique est lavée à HCl 6N jusqu'à pH 5-6 afin d'éliminer l'excès d'aminoalcool. Après décoloration sur charbon ,sèchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, 88,9g (rdt: 97%) d'un solide blanc cassé sont obtenus. Une recristallisation (DCM /Et_2O) fournit un échantillon analytique (85%). F = 104°C. Anal. calc. pour $C_{10}H_{13}N_2O_2Cl$: C 52,52 H 5,73 N 12,25 Cl 15,50 trouvé: C 52,27 H 6,02 N 12,27 Cl 15,18. IR (KBr): 1670 (C=O) 1590 (arom.) RMN ^1H (DMSO D_6, 300 MHz): 1,28 (s, 6H, Me) 3,49 (d, $J_{CH,OH}$= 6Hz, 2H, CH_2OH) 4,83 (t, $J_{OH,CH}$= 6Hz, 1H, OH) 7,45 (dd, $J_{5,4}$= 7,5Hz, $J_{5,6}$= 4,8Hz, 1H, H-5) 7,84 (dd, $J_{4,5}$= 7,5Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,03 (s, 1H, NH) 8,42 (dd, $J_{6,5}$= 4,8Hz, $J_{6,4}$= 1,9Hz, 1H, H-6).

2-chloro-3-[(1,1-diméthyl-2-chloro)éthylaminocarbonyl]pyridine 38.

L'amidoalcool 37 (76,8 g, 0,336 mol.) est refroidi vers 0°C et $SOCl_2$ (244 ml, 3,36 mol.) est additionné de façon à maintenir Θ° ≤ 20 °C. L'agitation est poursuivie 2.5 h à 20°C et $SOCl_2$(excès) est éliminé sous vide partiel (Θ < 50°C). 76 g (rdt: 91.5%) d'un solide beige sont ainsi obtenus. Une recristallisation (EtOH /Et_2O, 4 /1) fournit des cristaux blanc crême. F = 120°C. Anal. calc. pour $C_{10}H_{22}N_2OCl_2$: C 48,60 H 4,89 N 11,34 Cl 28,69 trouvé: C 48,42 H 4,97 N 11,37 Cl 28,72. IR(KBr): 1635 (C=O) 1582 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 1,37 (s, 6H, Me) 4,00 (s, 2H, CH_2) 7,47 (dd, $J_{5,4}$= 7,5Hz, $J_{5,6}$= 4,8Hz, 1H, H-5) 7,80 (dd, $J_{4,5}$= 7,5Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,42 (s, 1H, NH) 8,45 (dd, $J_{6,5}$= 4,8Hz, $J_{6,4}$= 1,9Hz, 1H, H-6).

2-Chloro-3-(4,4-diméthyl-2-oxazolinyl)pyridine 39 (voie D).

Le chloroamide 38 (75,9 g, 0,37 mol.), $NaHCO_3$ (155 g, 1,84 mol.) et PhMe (2 l) sont placés dans un réacteur muni d'un séparateur de type Dean-stark et le mélange est chauffé au reflux jusqu'à disparition totale de 38 en ccm (10 à 15 h, élution: DCM /MeOH, 95 /5). Après essorage et lavage à PhMe du NaCl formé la phase organique est concentrée sous vide partiel. Une huile jaune (titre ~ 95% par RMN de ^1H) est ainsi obtenue (63,3 g, 98%). Une distillation ($Eb_{0,2}$= 110°C) donne une huile opalescente (77,5%) qui cristallise au réfrigérateur sous forme de larges cristaux cubiques. F < 50°C. Anal. calc. pour $C_{10}H_{11}N_2OCl$: C 57,02 H 5,26 N 13,30

Cl 16,83 trouvé: C 56,27 H 5,31 N 12,98 Cl 16,63. IR (film): 1650 (C=N oxazoline) 1575 (arom.) .RMN ^{1}H (DMSO D_6, 360 MHz): 1,29 (s, 6H, Me) 4,11 (s, 2H, CH_2) 7,52 (dd, $J_{5,4}$= 7,7Hz, $J_{5,6}$= 4,8Hz, 1H, H-5) 8,14 (dd, $J_{4,5}$= 7,7Hz, $J_{4,6}$= 2Hz, 1H, H-4) 8,53 (dd, $J_{6,4}$= 2Hz, $J_{6,5}$= 4,8Hz, 1H, H-6).

Alcoxylation de la position 2 du fragment D.

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-2-méthoxypyridine 40 (voie C).

Le dichloroamide **38** (9,88 g, 40 mmol.) et MeONa (160 mmol.) sont chauffés à reflux du MeOH (100 ml) pendant 5 h. Après neutralisation du MeONa en excès avec une solution d'HCl anhydre dans le MeOH et évaporation du solvant, le solide résiduel est agité avec du DCM (100 ml). L'essorage du NaCl et l'évaporation du DCM fournissent **40** sous forme d'huile jaune (8,22 g, rdt: 99%). IR ($CHCl_3$): 1640 (C=N oxazoline) 1590 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,40 (s, 6H, Me_2C) 4,02 (s, 3H, OMe) 4,07 (s, 2H, CH_2) 6,8 (dd, $J_{5,4}$= 7Hz, $J_{5,6}$= 5Hz, 1H, H-5) 7,85 (dd, $J_{4,5}$= 7Hz, $J_{4,6}$= 2Hz, 1Hz, H-4) 8,15 (dd, $J_{6,5}$= 5Hz, $J_{6,4}$= 2Hz, 1H, H-6).

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-2-isopropyloxypyridine 41 .

a) Voie C: même mode opératoire que pour **40** mais à partir de **38** et avec iPrOH comme solvant en présence d'iPrONa (5 eq.). Après 1 h de reflux le traitement donne une huile brune (rdt: 95%). Une distillation ($Eb_{0,1}$= 95°C) fournit une huile incolore (89%). IR (film): 1640 (C=N oxazoline) 1580 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 1,26 (s, 6H, Me_2C) 1,28 (d, J = 6,2Hz, 6H, Me_2CH) 4,03 (s, 2H, CH_2) 5,28 (m, J = 6,2Hz, 1H, $CHMe_2$) 7,0 (dd, $J_{5,4}$= 4,9Hz, $J_{5,6}$= 7,5Hz, 1H, H-5) 7,96 (dd, $J_{6,5}$= 7,5Hz, $J_{6,4}$= 2Hz, 1H, H-6) 8,26 (dd, $J_{4,5}$= 4,9Hz, $J_{4,6}$= 2Hz, 1H, H-4).

b) Voie D: à partir de l'oxazoline chlorée **39** et selon la voie D, l'ajout de THF à iPrOH est nécessaire pour obtenir une solubilisation du substrat.Le rendement en produit brut est quantitatif.

2-tButyloxy-3-(4,4-diméthyl-2-oxazolinyl)pyridine 42 (voie D).

Une solution de tBuOK (51,14 g, 0,459 mol.) dans le THF (150 ml) est additionnée en quelques mn à une solution de l'oxazoline chlorée **39** (32,14 g, 0,153 mol.) dans le THF de facon à obtenir le reflux du solvant. Après 30 mn de contact, le THF est éliminé sous vide partiel et le résidu pâteux est dissous dans iPr_2O (600 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2x 60 ml) puis concentrée pour donner 36 g (rdt: 95%) d'une huile jaune . n^{20}_D= 1,5047. Anal. calc. pour $C_{14}H_{20}N_2O_2$: C 67,72 H 8,12 N 11,28 trouvé: C 67,31 H 7,94 N 10,95. IR ($CHCl_3$): 1650 (C=N oxazoline) 1590 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 1,26 (s, 6H, Me_2C) 1,52 (s, 9H, tBu) 4,01 (s, 2H, CH_2) 6,98 (dd, $J_{5,6}$= 5Hz, $J_{5,4}$= 7,4Hz, 1H, H-5) 7,87 (dd, $J_{4,5}$= 7,4Hz, $J_{4,6}$= 2,1Hz, 1H, H-4) 8,24 (dd, $J_{6,4}$= 2,1Hz, $J_{6,5}$= 5Hz, 1H, H-6).

3-Diéthylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine 43.

Même mode opératoire que pour **40**. A partir du chloroamide **35** (40,9 g, 0,192 mol.) et de MeONa (5 eq.), après 11 h de reflux, **43** est obtenu sous forme de cristaux blanc jaunâtre (38.9 g, rdt: 97%). F = 83°C. Anal. calc. pour $C_{11}H_{16}N_2O_2$: C 63,44 H 7,74 N 13,45 trouvé: C 63,63 H 7,89 N 13,44. IR (KBr): 1625 (C=O) 1580 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 0,97, 1,13 (2t, J = 7,1Hz, 6H, CH_2Me) 3,05, 3,42 (2q, J = 7,1Hz, 4H, CH_2Me) 3,87 (s, 3H, OMe) 7,04 (dd, $J_{5,4}$= 7,2Hz, $J_{5,6}$= 5,1Hz, 1H, H-5) 7,61 (dd, $J_{4,5}$= 7,2Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,21 (dd, $J_{6,5}$= 5,1 Hz, $J_{6,4}$= 1,9Hz, 1H,H-6).

3-Diisopropylamino-2-méthoxypyridine 44.

Même mode opératoire que pour **40**. Partant de **36** (3,9 g, 0,162 mol.), de MeONa (5 eq.) et après 17 h à reflux du MeOH, **44** est obtenu sous forme de cristaux beiges (37,56 g, rdt : 98%). F = 109°C. Anal. calc. pour $C_{13}H_{20}N_2O_2$: C 66,07 H 8,53 N 11,86 trouvé: C 66,55 H 8,85 N 11,56. IR (KBr): 1620 (C=O) 1580 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 1,0, 1,11, 1,41, 1,43 (4d, J = 6,7Hz, 12H, Me_2CH) 3,46, 3,54 (2m, J = 6,7Hz, 2H, $CHMe_2$) 3,87 (s, 3H,OMe) 7,02 (dd, $J_{5,4}$= 7,2Hz, $J_{5,6}$= 5Hz, 1H,H-5) 7,56 (dd, $J_{4,5}$= 7,2Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,18 (dd, $J_{6,5}$= 5Hz, $J_{6,4}$= 1,9Hz, 1H, H-6).

Fragment D. Amination en position 2. Préparation des pyridines 2,3 disubstituées **45-50**.

2-{N-benzyl-N-(3-diéthylaminopropyl)amino}-3-diéthylaminocarbonyl--pyridine 45.

Le chloroamide **35** (1,33 g, 15 mmol.), la (N-benzyl)-3-diéthylaminopro-

-pylamine (3,36 g, 15 mmol.), CuI (0,095 g), le cuivre en poudre (0,057 g) sont mélangés et la suspension est chauffée à 130°C pendant 34h. La purification par chromatographie sur silice (élution: DCM /MeOH /NEt_3, 95 /5 /0,5) fournit une huile brune (1,35 g, rdt: 54%). IR (film): 1620 (C=O) 1590 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz): 0,99, 1,10 (2t, J = 7,1Hz, 6H, $CH_2N[CH_2\underline{Me}]_2$) 1,30 (m, 6H, $CON[CH_2\underline{Me}]_2$) 2,02 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2N$) 2,8-3,10 (m, 6H, $\underline{CH_2}N[\underline{CH_2}Me]_2$) 4,0-4,70 (2m, 2H, $\underline{CH_2}Ph$) 6,76 (dd, $J_{5,4}$= 7,4Hz, $J_{5,6}$ = 4.8Hz, 1H, H-5) 7,1-7,45 (m, 5H, Ph) 7,34 (dd, $J_{4,5}$= 7,4Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,22 (dd, $J_{6,4}$= 1,9Hz, $J_{6,5}$= 4,8Hz, 1H, H-6).

2-{N-benzyl-N-(3-diéthylaminopropyl)amino}-3-diisopropylaminocarbonyl--pyridine 46.

Même mode opératoire que pour **45**. Stoechiométrie: amide **36** (1,2 g, 5 mmol.), KI (0,04 g), Cu en poudre (0,06 g), (N-benzyl)-3-diéthylamino--propylamine (2,2 g, 10 mmol.). Chauffage à 120°C (24 h). Une purification chromatographique sur SiO_2 avec le même éluant que pour **44** donne une huile qui se solidifie en cristaux marron (1,2 g, 57%). F = 154°C . IR (film): 1630 (C=O) 1580 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz): 0,98, 1,06, 1,39, 1,45 (d, J = 6,7Hz, 12H, $\underline{Me}_2CH$) 1,27 (t, J = 7,1Hz, 6H, $N[CH_2\underline{Me}]_2$) 1,98 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}CH_2N$) 2,70-3,10 (q + m, J = 7,1Hz, 6H, $\underline{CH_2}N[\underline{CH_2}Me]_2$) 3,27, 3,35 (2m, 2H, $PhCH_2N\underline{CH_2}$) 3,41, 3,77 (2m, J = 6,7Hz, 2H, $Me_2\underline{CH}$) 4,37, 4,76 (2d, J = 15,3Hz, 2H, $Ph\underline{CH_2}N$) 6,71 (dd, $J_{5,4}$= 7,3Hz, $J_{5,6}$= 4,8Hz, 1H, H-5) 7,1-7,4 (m, 6H, Ph + H-4) 8,17 (dd, $J_{6,5}$= 4,8Hz, $J_{6,4}$ = 1,9Hz, 1H, H-6).

2-Benzylamino-3-diisopropylaminocarbonylpyridine 47.

Le chloroamide **36** (18,12 g) est mis en suspension dans $PhCH_2NH_2$ (25 ml, 230 mmol.) et le mélange est chauffé à 150°C pendant 10 h. L'excès de $PhCH_2NH_2$ est distillé sous pression réduite et le concentrat est repris au DCM (100 ml). Le précipité de $PhCH_2NH_2$,HCl est essoré, la phase DCM est lavée à l'eau (5 ml), sèchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide partiel. Obtention d'une huile jaune (23 g, rdt: 98%) qui se solidifie à 4-6°C en gros cristaux jaunes (74%) . F < 50°C. IR (film): 1630 (C=O) 1580 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz): 1,31 (d, J = 6,5Hz, 12H,$CH\underline{Me}_2$) 3,71 (m, 2H, $\underline{CH}Me_2$) , 4,65 (d, J = 5,5Hz, 2H, $NH\underline{CH_2}Ph$) 5,48 (t, J = 5,5Hz, 1H, NH) 6,57 (dd, $J_{5,6}$= 5Hz, $J_{5,4}$= 7,3Hz, 1H, H-5) 7,22 (dd, $J_{4,5}$= 7,3Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 7,15-7,45 (m, 5H, Ph) 8,13 (dd, $J_{6,4}$= 1,9Hz, $J_{6,5}$= 5Hz, 1H, H-6).

2-(3-Diéthylaminopropyl)amino-3-diisopropylaminocarbonylpyridine 48.

Le chloroamide **36** (9,66 g, 40 mmol.) est placé dans $Et_2N(CH_2)_3NH_2$ (19 ml, 120 mmol.) et le mélange est chauffé à 150°C pendant 1h. Le même traitement que pour **47** donne une huile brune (13,3g, rdt: 99%). IR (film): 1630 (C=O) 1580 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz): 0,93 (t, J = 7,1Hz, 6H, $[\underline{Me}CH_2]_2N$) 1,25 (d, J'= 6,4Hz, 12H, $\underline{Me}_2CH$) 1,67 (m, J = 7,1Hz, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2N$) 2.44 (m, J = 7.1Hz, 6H, $\underline{CH_2}N[\underline{CH_2}Me]_2$) 3,35 (m, J"= 5,2Hz, J = 7,1Hz, 2H, $NH\underline{CH_2}CH_2CH_2N$) 3,62 (m, J'= 6,4Hz, 2H, $\underline{CH}Me_2$) 5,25 (t, J"= 5,2Hz , 1H, NH) 6,43 (dd, $J_{5,6}$= 5,1Hz, $J_{5,4}$= 7,3Hz, 1H, H-5) 7,08 (dd, $J_{4,5}$= 7,3Hz, $J_{4,6}$= 1,9Hz, 1H, H-4) 8,02 (dd, $J_{6,4}$= 1,9Hz, $J_{6,5}$= 5,1Hz, 1H, H-6).

2-Benzylamino-3-(4,4-diméthyl-2-oxazolinyl)pyridine 49.

L'oxazoline **39** (6,31 g, 30 mmol.) est placée dans $PhCH_2NH_2$ (6,42 g, 30 mmol.) et le mélange est chauffé à 100°C pendant 2 h. $PhCH_2NH_2$ en excès est distillée sous vide partiel, le résidu est dissous dans $CHCl_3$ (10 ml) et la phase organique est lavée à l'eau (3 ml). L'évaporation du solvant fournit des cristaux brun clair (7,9 g, rdt: 94%). F = 68°C. IR ($CHCl_3$): 1635 (C=N oxazoline) 1590 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,3 (s, 6H, Me) 3,9 (s, 2H, CH_2=N) 4,8 (m, 2H, $\underline{CH_2}Ph$) 6,3-6,6 (m, 1H, arom.) 7,0-7,5 (m, 5H, arom.) 7,8-8,3 (m, 2H, arom.) 9,2 (m, 1H, NH).

2-{N-benzyl-N-(3-diéthylaminopropyl)amino}-3-(4,4-diméthyl-2-oxazoli--nyl)pyridine 50.

Le mélange de l'oxazoline **39** (8,42g, 40 mmol.) et de $Et_2N(CH_2)_3NHCH_2Ph$ (17,6 g, 80 mmol.) est chauffé à 130°C pendant 20 h. Le chlorhydrate de l'amine **50** est précipité par addition d'Et_2O et essoré sur fritté. Après sèchage un solide brun jaune (10,1 g, rdt: 67%) est obtenu. L'amine libre est obtenue sous forme d'huile rose (1,66 g) par passage d'une solution éthanolique du chlorhydrate précédent (2,3 g) sur une résine basique (IR 45, OH^-) et évaporation du solvant. IR ($CHCl_3$): 1640 (C=N oxazoline) 1585

(arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 0,8-1,2 (m, 6H, CH_2Me) 1,3 (s, 6H, CMe_2) 1,4-1,9 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2N$) 2,0-3,7 (m, 8H, $NCH_2CH_2CH_2N$ + N[CH_2Me]) 3,9 (s, 2H, CH_2N=) 4,6 (s, 2H, CH_2Ph) 6,5-6,8 (m, 1H, arom.) 7,0-7,5 (m, 5H, arom.) 7,6-8,4 (m, 2H, arom.).

Métallation du fragment D. Modes opératoires généraux.

Méthode A: utilisation de tBuLi.

A une solution de 3-dialkylamino-2-méthoxypyridine (5 mmol.) et de TMEDA (7,5 mmol.) dans le THF (15 ml) refroidie à -80°C est additionné en quelques mn tBuLi (7,5 mmol., 4,4 ml d'une solution 1,7 M /pentane) en maintenant Θ° ≤ -80°C. Après 20 mn de contact la solution orange de lithien obtenue est mise à réagir avec l'électrophile choisi.

Méthode B: utilisation de TMPLi en excès.

Une solution de 3-diakylamino-2-méthoxypyridine (0,1 mol.) et de TMEDA (0,17 mol.) dans le THF (200 ml) est refroidie à -80°C. TMPLi (0,17 mol., préparé par réaction de 0,17 mol. de nBuLi, 2,3 M /cyclohexane, avec 0,17 mol. de TMPH, dans 100ml de THF à -20°C) est ajouté en quelques mn à la solution précédente de manière à maintenir Θ° ≤ -80°C. Après 20 mn de contact la solution orange homogène obtenue est utilisée telle quelle.

Méthode C: utilisation de TMPLi en quantité "catalytique".

A une solution 3-dialkylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine (25 mmol.), de TMPH (37,5 mmol.) et de TMEDA (37,5 mmol.) dans le THF (72 ml) refroidie à -80°C est ajouté en 20 à 30 mn nBuLi (37,5 mmol., 16,7 ml d'une solution à 20% / cyclohexane) de facon à maintenir Θ° ≤ -80°C. Après 20 mn de contact à cette Θ° la solution orange obtenue est opposée à l'électrophile choisi.

Métallation de **44** et réaction avec un électrophile.

Les lithiens préparés comme ci-avant sont opposés à l'électrophile adéquat, à basse Θ°, avec réchauffement si nécessaire. L'avancement de la réaction est contrôlé par ccm avec l'éluant employé pour la purification.

4-Deutério-3-diisopropylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine 51.

a)Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). A la solution du lithien de **44** (0,59 g, 2,5 mmol.), est ajouté MeOD (1,1 ml, 25 mmol.). La solution est réchauffée à -40°C puis hydrolysée jusqu'à pH = 7 avec HCl 0,6N. Après extraction et chromatographie sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH /acétone, 9 /1 /2) **51** est obtenu sous forme de cristaux jaune pâle (0.55 g, 94%). Taux de deutériation déterminé par RMN de ^{1}H: 86% D (rdt en produit deutérié: 81%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,05, 1,15, 1,53 (3d, J = 6.5Hz, 12H, Me_2CH) 3,2-3,9 (m, 2H, CHMe_2) 3,95 (s, 3H, OMe) 6,9 (d, $J_{5,6}$= 5Hz, 1H, H-5) 8,13 (d, $J_{6,5}$= 5Hz, 1H, H-6).

b)Méthode de métallation B: iPr_2NLi /TMEDA (3 eq.). Electrophile: D_2O (10 eq.). Avec un amidure moins basique, bien qu'en plus gros excès, un rendement de 90% est obtenu avec un taux de métallation de 39% (rdt en produit deutérié: 35%).

3-Diisopropylaminocarbonyl-2-méthoxy-4-triméthylsilylpyridine 52.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,2 eq.). El: TMSCl (2,4 eq.). **52**, purifié sur SiO_2 avec le même éluant que pour **51**, est une huile jaune (rdt: 79%). IR (film): 1630 (C=O amide) 1580 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz): 0,27 (s, 9H, Me_3Si) 1,05, 1,13, 1,49, 1,52 (4d, J = 6,6Hz, 12H, Me_2CH) 3,46, 3,57 (2m, J = 6,6Hz, 2H, Me_2CH) 3,85 (s, 3H, OMe) 6,97 (d, $J_{5,6}$= 5,1Hz, 1H, H-5) 8,03 (d, $J_{6,5}$= 5,1Hz, 1H, H-6).

3-Diisopropylaminocarbonyl-4-formyl-2-méthoxypyridine 53.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). El: HCOOEt (10 eq.). L'aldéhyde **53**, purifié sur SiO_2(élution: DCM /acétone, 9 /2), est obtenu sous forme d'aiguilles jaunâtres (rdt: 64.5%). F = 102-103°C. IR (KBr): 1715 (C=O aldéhyde) 1630 (C=O amide) 1570 (arom.) RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz): 1,05, 1,18, 1,57 (3d, J = 6,7Hz, 12H, Me_2CH) 3,54 (m, J = 6,7Hz, 2H, Me_2CH) 3,97 (s, 3H, OMe) 7,3 (d, $J_{5,6}$= 5,2Hz, 1H, H-5) 8,29 (d, $J_{6,5}$= 5,2Hz, 1H, H-6) 10,06 (s, 1H, CH=O).

3-Diisopropylaminocarbonyl-4-(1-hydroxy-1-éthyl)-2-méthoxypyridine 54.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). Electrophile: CH_3CHO (10 eq.). L'alcool **54**, purifié sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH /acétone,9 /1 /2), est une huile jaune (rdt: 79%). L'examen par ccm (2 spots) et RMN de

^{1}H montre la présence de 2 rotamères (≃ 50 /50): la cristallisation de cette huile (acétone /Et_2O) fournit un rotamère pur sous forme de cristaux blancs, F = 122°C (1 seul spot en ccm). La dissolution de ce rotamère cristallisé dans PhMe à reflux conduit au mélange des 2 rotamères (ccm, 2 spots). IR (KBr) rotamère cristallisé: 1625 (C=O) 1570 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz, 2 rotamères ≃ 50 /50): 0,9-1,7 (m, 15H, $\underline{Me}_2CH$ + $\underline{Me}CHOH$) 3,1-3,9 (m, 2H, $Me_2\underline{CH}$) 3,9 (s, 3H, OMe) 4,4-5,0 (m, 2H, OH + $HO\underline{CH}Me$) 7,0, 7,1 (2d, $J_{5,6}$= 5,4Hz, 1H, H-5) 8,0, 8,1 (2d, $J_{6,5}$= 5,4Hz, 1H, H-6). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz, rotamère cristallisé): 1,07, 1,17, 1,49, 1,54 (4d, J = 6,7Hz, 12H, $\underline{Me}_2CH$) 1,54 (d, J = 6,7Hz, 3H, $\underline{Me}CHOH$) 2,86 (d, J = 4,8Hz, 1H, OH) 3,51, 3,62 (2m, 2H, $Me_2\underline{CH}$) 3,92 (s, 3H, OMe) 4,01 (m, 1H, $\underline{CH}OH$) 6,98 (d, $J_{5,6}$= 5,4Hz, 1H, H-5) 8,10 (d, $J_{6,5}$= 5,4Hz, 1H, H-6).

4-Acétyl-3-diisopropylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine 55.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). El: AcOEt (5 eq.). La purification de la cétone **55** sur SiO_2 (élution cf **54**) fournit des cristaux blanc cassé (rdt: 49%). F = 124°C. IR (KBr): 1700 (C=O cétone) 1625 (C=O amide) 1560 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,15, 1,55, 1,57 (3d , J = 6,5Hz, 12H, $\underline{Me}_2CH$) 2,5 (s, 3H, MeCO) 3,5 (m, J = 6,5Hz, 2H, $Me_2\underline{CH}$) 3,95 (s, 3H, OMe) 7,15 (d, $J_{5,6}$= 5,5Hz, 1H, H-5) 8,25 (d, $J_{6,5}$= 5,5Hz, 1H, H-6). **55** est également obtenu par oxydation de **54** avec MnO_2 (30 eq.) à reflux de PhMe (84%).

2-(1-Benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diisopropylamino--carbonyl-2-méthoxypyridyl)méthanol 56.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,2 eq.). El: **16** (1 eq.). La purification de **56** sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH /acétone, 9 /0,5 /1) donne des cristaux beiges (rdt: 40%). F = 234°C. IR (KBr): 1627 (C=O) 1570 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 0,98, 1,39, 1,41 (3d, J = 6,5Hz, 12H, $\underline{Me}_2CH$) 3,17, 3,32 (2m, J = 6,5Hz, 2H, $Me_2\underline{CH}$) 6,66 (d, J'= 6,3Hz, 1H, $CHO\underline{H}$) 6,71 (d, J'= 6,3Hz, 1H, $\underline{CH}OH$) 7,45 (d, $J_{5',6'}$= 5,3Hz, 1H, H-5') 7,62 (t , $J_{m,o}$= $J_{m,p}$= 8Hz, 2H, Ph: H méta) 7,72 (t, $J_{p,m}$= 8Hz, 1H, Ph: H para) 7,94 (d, $J_{7,6}$= 5,9Hz, 1H, H-7) 8,28-8,31 (m, 3H, H-6' + Ph: H ortho) 8,40 (d, $J_{6,7}$= 5,9Hz, 1H, H-6) 8,76 (s, 1H, H-4).

Métallation-deutériation de l'amide **46**.

2-{N-Benzyl-N-(3-diéthylaminopropyl)amino}-4-deutério-3-diisopropyl--aminocarbonylpyridine 57.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (3 eq.). El: D_2O (20 eq.). L'extraction donne **57** sous forme d'une huile brune (rdt: 94%). Taux de deutériation (par RMN de ^{1}H): 90% D. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 0,8-2,0 (m, 20H, $\underline{Me}_2CH$ + $N[CH_2\underline{Me}]_2$+ $NCH_2\underline{CH}_2CH_2N$) 2,1-2,7 (m, 6H, $\underline{CH}_2N[\underline{CH}_2Me]_2$) 3,1-3,9 (m, 4H, $PhCH_2N\underline{CH}_2$ + $Me_2\underline{CH}$) 4,2-5,1 (m, 2H, $\underline{CH}_2Ph$) 6,7 (d, $J_{5,6}$= 4,5Hz, 1H, H-5) 7,0-7,5 (m, 5H, Ph) 8,15 (d, $J_{6,5}$= 4.5Hz, 1H, H-6).

Metallation de **43** et réaction avec un électrophile.

4-Deutério-3-diéthylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine 58.

a)Méthode de métallation A: tBuLi /TMEDA (1,5 eq.). El: MeOD (10 eq.). L'extraction fournit un solide brun (rdt: 95%) avec un taux de deutériation de 95% (par RMN de ^{1}H). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,02, 1,20 (2t, J = 7Hz, 6H, $CH_2\underline{Me}$) 3,15, 3,55 (2q, J = 7Hz, 4H, $\underline{CH}_2Me$) 3,95 (s, 3H, OMe) 6,95 (d, $J_{5,6}$= 5Hz, 1H, H-5) 8,20 (d, $J_{6,5}$= 5Hz, 1H, H-6).

b)Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2eq.). El: D_2O (10 eq.). Rendement en **58**: 90%. Taux de deutériation: 78%.

3-Diéthylaminocarbonyl-4-hydroxycarbonyl-2-méthoxypyridine 59.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). El: CO_2 solide (2.5 eq.). **59**, isolé par précipitation à pH = 3 est obtenu sous forme de cristaux blancs (rdt: 73%). F = 152°C. Anal. calc. pour $C_{12}H_{16}N_2O_4$, 0,25 H_2O: C 56,14 H 6,47 N 10,91 trouvé: C 55,84 H 6,46 N 10,92. IR (KBr): 1725 (C=O acide) 1635 (C=O amide) 1575 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 0,96, 1,10 (2t, J = 7,1Hz, 6H, $[\underline{Me}CH_2]_2N$) 3,01, 3,24, 3,59 (1q + 2m, J = 7,1Hz, 4H, $[Me\underline{CH}_2]_2N$) 3,88 (s, 3H, OMe) 7,36 (d, $J_{5,6}$= 5,2Hz, 1H,H-5) 8,31 (d, $J_{6,5}$= 5,2Hz, 1H, H-6).

4-Acétyl-3-diéthylaminocarbonyl-2-méthoxypyridine 60.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (2 eq.). El: N-méthoxy-N-méthylacétamide[43a] (4 eq.). La purification sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH /acétone, 9 /1 /2) fournit une huile jaune (rdt: 45%). IR (film) : 1705 (C=O cétone, 1635 (C=O amide) 1590 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz): 1,05, 1,26 (2t, J = 7Hz, 6H, $\underline{Me}CH_2$) 2,55 (s, 3H, $\underline{Me}CO$) 3,10, 3,45, 3,73 (3m, J = 7Hz, 4H, $Me\underline{CH_2}$) 3,95 (s, 3H, OMe) 7,14 (d, $J_{5,6}$= 5,3Hz, 1H, H-5) 8,26 (d, $J_{6,5}$= 5,3Hz, 1H, H-6). 60 est également obtenu par oxydation de 61 avec MnO_2 (10 eq.) à reflux de PhMe (rdt: 85-95%).

3-Diéthylaminocarbonyl-4-(1-hydroxy-1-éthyl)-2-méthoxypyridine 61.

Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,5 eq.). El: CH_3CHO (10 eq.). La purification sur SiO_2 (élution: AcOEt /hexane, 4 /1) fournit des cristaux blanc cassé (rdt: 70%). F = 108°C (Et_2O). IR (KBr): 3270 (OH) 1630-1610 (large, C=O) 1590-1570 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300MHz, rotamères , A /a $\simeq$ 50 /50): 1,04, 1,07, 1,23, 1,24 (4t, J = 7,1Hz, 6H, $\underline{Me}CH_2$) 1,42, 1,43 (2d, J = 6,5Hz, 3H, $\underline{Me}C[OH]$) 3,12 (m, J = 7,1Hz, 2H, $Me\underline{CH_2}$) 3,35-3,75 (m, 3H, $Me\underline{CH_2}$ + O$\underline{H}$) 3,91, 3,92 (2s, 3H, OMe) 4,72, 4,76 (2q, J = 6,5Hz, 1H, $\underline{CH}OH$) 7,0, 7,04 (2d, $J_{5,6}$= 5,3Hz, 1H, H-5) 8,12, 8,15 (2d, $J_{6,5}$= 5,3Hz, 1H, H-6).

3-Diéthylaminocarbonyl-4-formyl-2-méthoxypyridine 62.

a) Méthode de métallation B: TMPLi /TMEDA (1,7 eq.). El: DMF (3,5 eq.). L'extraction a PhMe, après concentration, fournit quantitativement une huile jaune (titre en aldéhyde 62 par CPL: 85%, rdt: 85%). Une cristallisation à froid ou une purification sur SiO_2 (élution: AcOEt /hexane, 1 /1) fournissent un solide pâteux. F < 50°C. Anal. calc. pour $C_{12}H_{16}N_2O_3$: C 61,01 H 6,83 N 11,86, trouvé: C 60,31 H 6,81 N 11,67. IR (film): 1700 (C=O aldéhyde) 1625 (C=O amide) 1570 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 0,95, 1,17 (2t, J = 7,1Hz, 6H, $\underline{Me}CH_2$) 3,05, 3,35-3,42, 3,55-3,62 (q + 2m, J = 7,1Hz, 4H, $Me\underline{CH_2}$) 3,93 (s, 3H, OMe) 7,44 (d, $J_{5,6}$= 5,1Hz, 1H, H-5) 8,46 (d, $J_{6,5}$= 5,1Hz, 1H, H-6)

b) Les méthodes de métallation A (tBuLi /TMEDA :1,5 eq.) et C (TMPH /TMEDA /nBuLi: 0,5 /1,5 /1,5 eq.) fournissent des rdts respectifs de 92 et 71% en aldéhyde 62. La seconde de ces méthodes conduit à la formation d'un produit d'addition du nBuLi sur le substrat 43: ce composé, la 4-butyl-3--diéthylaminocarbonyl-3,4-dihydro-2-pyridone a été identifiée par spectro--métrie de masse et RMN de ^1H. Elle résulte de l'hydrolyse de la 4-butyl--3-diéthylaminocarbonyl-1,4-dihydro-2-méthoxypyridine formée par addition 1-4 du nBuLi sur 43.

Métallation de 41 et réaction avec un électrophile.

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-4-(1-hydroxy-1-éthyl)-2-isopropyloxy-pyridine 63.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA_1 (3 eq.). El: CH_3CHO (3 eq.). La purification sur SiO_2 (élution: AcOEt /PhMe, 1/1) donne un solide jaune pâteux (rdt: 81%). F < 50°C. IR (film): 1660 (C=N oxazoline) 1575 (arom.). RMN ^1H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,1-1,6 (m, 15H, $C\underline{Me_2}$ + $OCH\underline{Me_2}$ + $\underline{Me}CHOH$) 4,05 (s, 2H, $O\underline{CH_2}CMe_2$) 4,8 (m, J = 6,5Hz, 1H, $Me\underline{CH}OH$) 5,20 (m, J = 6Hz, 1H, $O\underline{CH}Me_2$) 4,6-5,6 (m, 1H, OH) 6,95 (d, $J_{5,6}$= 5,5Hz, 1H, H-5) 8,0 (d, $J_{6,5}$= 5,5Hz, 1H, H-6).

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-4-hydroxycarbonyl-2-isopropyloxypyridine 64.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA_1 (3 eq.). El: CO_2 solide (5 eq.). L'acide 64 est isolé par double extraction acide-base puis précipitation avec Et_2O pour donner des cristaux blancs (rdt: 51%). F = 195°C. IR (KBr): 1700 (C=O acide) 1660 (C=N oxazoline) 1570 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6, 300MHz): 1,25, 1,35 (2s, 6H, $\underline{Me_2}CN$) 1,26 (d, J = 6Hz, 6H, $\underline{Me_2}CHO$) 3,99 (s, 2H, $O\underline{CH_2}$) 5,2 (m, J = 6Hz, 1H, $O\underline{CH}Me_2$) 7,27 (d, $J_{5,6}$= 5,2Hz, 1H, H-5) 8,35 (d, $J_{6,5}$= 5,2Hz, 1H, H-6).

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-2-isopropyloxy-4-(N-méthoxy-N-méthylami--nocarbonylpyridine 65.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA_1 (3 eq.). El: ClCON(Me)OMe[43b] (4 eq.). La filtration de 65 sur SiO_2 (élution: AcOEt /PhMe, 3 /2) donne une huile jaune (rdt: 41%). IR (film): 1660 (large, C=N oxazoline + C=O amide)

1575 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 60MHz): 1,0-1,05 (m, 12H, OCH<u>Me</u>$_2$ + NC<u>Me</u>$_2$) 3,15 (s, 3H, NMe) 3,5 (s, 3H, OMe) 3,9-4,0 (m, 2H , O<u>CH</u>$_2$CMe$_2$) 5,2 (m, 1H, O<u>CH</u>Me$_2$) 6,7 (d, $J_{5,6}$= 5,5Hz, 1H, H-5) 8,1 (d, $J_{6,5}$= 5,5Hz, 1H, H-6).

2-(1-Diméthylaminosulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-[4,4-diméthyl-2-oxazolinyl]-2-isopropyloxypyridyl)méthanol <u>66</u>.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA$_1$ (3 eq.). El: aldéhyde <u>28</u> (3 eq.). L'isolement de <u>66</u> sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH /acétone, 9 /1 /2) donne des cristaux beiges (rdt/ 67%). F = 196°C. IR (KBr): 1655 (C=N oxazoline) 1590, 1570 (arom.). RMN ^{1}H (DMSO D_6, 300MHz): 1,11, 1,13 (2s, 6H, <u>Me</u>$_2$CN) 1,24, 1,26 (2d, J = 6,1Hz, 6H, <u>Me</u>$_2$CHO) 2,91 (s, 6H, NMe$_2$) 3,79 (syst. AB, J = 8Hz, 2H, O<u>CH</u>$_2$CMe$_2$) 5,2 (m, J = 6,1Hz, 1H, O<u>CH</u>Me$_2$) 6,31 (s, 1H, H-3) 6,48 (syst. AB, J = 6,4Hz, 2H, C<u>H</u>O<u>H</u>) 7,24 (d, $J_{5',6'}$= 5,3Hz, 1H, H-5') 7,83 (d, $J_{7,6}$= 6Hz, 1H, H-7) 8,32 (d, $J_{6',5'}$= 5,3Hz, 1H, H-6') 8,39 (d, $J_{6,7}$= 6Hz, 1H, H-6) 8,84 (s, 1H, H-4).

<u>Métallation de <u>42</u> et réaction avec un électrophile.</u>

3-(4,4-Diméthyl-2-oxazolinyl)-4-(1-hydroxy-1-éthyl)-2-tbutyloxypyridine <u>67</u>.

Méthode de métallation B: TMPLi /TDA$_1$ (3 eq.) avec TMEDA comme solvant au lieu du THF. El: CH_3CHO (5 eq.). La purification sur SiO_2 (élution: AcOEt) fournit une huile (rdt: 74%). IR (film): 1660 (C=N oxazoline) 1575 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$+ D_2O, 60MHz): 1,2-1,7 (m, 18H, O<u>CMe</u>$_3$+ NC<u>Me</u>$_2$+ <u>Me</u>CHOH) 4,0 (s, 2H, O<u>CH</u>$_2$CMe$_2$) 4,75 (q, J = 6,5Hz, 1H, Me<u>CH</u>OH) 6,9 (d, $J_{5,6}$= 5,5Hz, 1H, H-5) 8,05 (d, $J_{6,5}$= 5,5Hz, 1H, H-6).

3-Diéthylaminocarbonyl-4-(N-méthoxy-N-méthylaminocarbonyl)-2-méthoxypyridine <u>68</u>.

Le diamide <u>68</u> est préparé par amidification de l'acide <u>59</u> utilisant le réactif de couplage peptidique BOP[44] et la N,O-diméthylhydroxylamine. L'acide <u>59</u> (6,3 g, 25 mmol.), HCl/HN(Me)OMe (3,66 g, 37,5 mmol.), NEt$_3$ (17,4 ml, 125 mmol.) et le réactif BOP (16,57 g, 37,5 mmol.) sont mis en solution dans le DCM (250 ml) et le mélange est agité à 20°C pendant 4.5 h. L'extraction suivie d'une purification sur SiO_2 (élution: DCM /MeOH, 95 /5) donne 4 g d'un solide pâteux jaune (rdt: 54%). F < 50°C. IR (film): 1660-1620 (large bande, 2 C=O d'amides) 1590, 1600 (arom.). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300MHz): 1,1, 1,18 (2t, J = 7,2Hz, 6H, <u>Me</u>CH$_2$) 3,17, 3,42, 3,60 (3m, J = 7,2Hz, 4H, Me<u>CH</u>$_2$) 3,27 (s, 3H, NMe) 3,58 (s, 3H, NOMe) 3,95 (s, 3H, COMe) 6,89 (d, $J_{5,6}$= 5,2Hz, 1H, H-5) 8,16 (d, $J_{6,5}$= 5,2Hz, 1H, H-6).

Remerciements:

Nous adressons nos vifs remerciements aux Drs A. Bousquet et M. Bouisset pour leur participation respective à l'exploration de la voie "oxazoline " et à l'optimisation de la préparation de l'alcool de "jonction basse", aux Drs S. Guedj et P. Sallaberramborde pour les mesures spectrales de RMN, au Pr R. Jacquier et au Dr P. Trouilleux pour leur lecture critique de ce manuscrit avant soumission.

REFERENCES ET NOTES

1. Dormoy,J.R; Heymès,A. Article suivant dans ce journal.
2. a) Paoletti,C; le Pecq,J.B.; Dat-Xuong,N.; Juret,P.;Garnier, H.; Amiel,J.L.; Rouesse,J. *Recent Results Cancer Res.* **1980**,*74*,107-123.
   b) Nagasawa,H; Homma,M.; Namiki,H.; Niki,K. *Europ.J.Cancer. Clin.Oncol* **1984**,*20*,273-276.
3. Revues :
   a) Sainsbury,M. *Synthesis* **1977**,437-448.
   b) Barone,R.; Chanon M. *Heterocycles* **1981**,*16*,1357-1365.
   c) Hewlins,M.J.E.; Oliveira-Campos,A.M.; Shannon,P.V.R. *Synthesis* **1984**,289-302.
   d) Gribble,G.W.; Saulnier,M.G.*Heterocycles* **1985**,*23*,1277-1315.
   e) Kansal,V.K.; Potier,P. *Tetrahedron* **1986**,*42*,2389-2408.

4. Woodward,R.B.; Iacobucci,G.A.; Hochstein F.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1959**,*81*,4434-4435.
5. a) Bisagni,E.;Ducrocq,C.; Lhoste,J.M.; Rivalle,C.; Civier,A. *J.Chem Soc.Perkin Trans I.* **1979**,1706-1711.
b) Ducrocq,C.; Wendling,F.; Tourbez-Perrin,M.; Rivalle,C.; Tambourin,P.; Pochon,F.; Bisagni,E.*J.Med.Chem.* **1980**,*23*, 1212-1216.
c) Bisagni,E.; Ducrocq,C.; Rivalle,C.; Tambourin,P.;Wendling, F.; Civier,A.; Montagnier,L.; Chermann,J.C.; Gruest,J.; Lidereau,R. EP 10 029 (**1980**) *CA 94* : 030988 (**1981**)
6. a) Chermann,J.C.; Gruest,J.; Montagnier,L.; Wendling,F.; Tambourin,P.; Perrin,M.; Pochon,F.; Ducrocq,C.; Rivalle,C.; Bisagni,E. *C.R.Acad.Sc Ser.D.* **1977**,*285*,945-948.
b) Bisagni,E.; Ducrocq,C.; Tambourin,P.; Wendling,F.; Chermann,J.C.; Montagnier,L.
FR 2387229 (**1978**) *CA 91* : 211396 (**1979**)
FR 2422662 (**1979**) *CA 93* : 8153 (**1980**)
FR 2485537 (**1981**) *CA 96* : 119663 (**1981**)
c) Ducrocq,C.; Bisagni,E.; Lhoste,J.M. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I.* **1979**,138-141.
d) Ducrocq,C.; Bisagni,E.; Rivalle,C.; Lhoste,J.M. *Ibid.* **1979**,142-145.
e) Rivalle,C.; Ducrocq,C.; Lhoste,J.M.; Bisagni,E. *J.Org. Chem.* **1980**,*45*,2176-2180.
f) Lidereau,R.; Chermann,J.C.; Gruest,J.; Montagnier,L.; Ducrocq,C.; Rivalle,C.; Bisagni,E. *Bull.Cancer* **1980**,*67*,1-8.
g) Rivalle,C.; Wendling,F.; Tambourin,P.; Lhoste,J.M.; Bisagni,E.; Chermann,J.C. *J.Med.Chem* **1983**,*26*,181-185.
h) Moustacchi,E.; Favaudon,V.; Bisagni,E. *Cancer.Res.* **1983**, *43*,3700-3706.
i) Rivalle,C.; Bisagni,E.; Chermann,J.C. *Eur J Med.Chem. -Chim.Ther.* **1984**,*19*,525-528.
7. Cranwell,P.A.; Saxton,J.E. *J.Chem.Soc.*. **1962**,3482-3487.
8. Moeller,K.; Sues,O.; *Liebigs Ann.Chem.*. **1958**,*612*,153-157.
9. Lorenz,R.R.; Tullar,B.F.; Koelsch,C.F.; Archer,S.
NETH 6414919 (**1965**) *CA 64* : 8152h (**1966**)
J.Org Chem **1965**,*30*,2531-2533.
10. Clark,B.A.J.; El-Bakoush,M.M.S.; Parrick,J. *J Chem.Soc.Perkin Trans.I.* **1974**,1531-1536.
11. Yakhontov.L.N.; Azimov,V.A.; Lapan,E.I. *Tetrahedron Lett.***1969** *10*,1909-1912.
12. Batcho,A.D.; Leimgruber,W.;Third International Congress of Heterocyclic Chemistry,Sendai, Japan, **1971** Abst.Papers,p.462.
US 3976639 (**1976**) *CA 86* : 29624t (**1977**)
Pour une revue pertinente sur le sujet, voir : Clark,R.D.; Repke,D.B. *Heterocycles* **1984**,*22*,195-221.
13. a) Azimov,V.A.; Yakhontov,L.N. *Khim.Geterotsikl.Soedin.* **1977**, *10*,1425, *CA 88* : 37665 p
b) Prokopov,A.A.; Yakhontov,L.N. *Khim.Geterotsikl.Soedin.* **1977**,*8*,1135-1136, *CA 87* : 201382 w.
14. Dormoy,J.R.; Heymes,A. FR 2564836 *CA 105* : 115044w (1986).
15. Taylor,E.C.; Crovetti,A.J. *Org. Synth.* coll.Vol.4, 654-656.
16. Bredereck,H.; Simchen,G.; Wahl,R.*Chem.Ber.***1968**,*101*,4048-4056.
17. Swaringen Jr.,R.A.; Eaddy,J.F.;Henderson,T.R.
J.Org. Chem **1980**,*45*,3986-3989.
EP 1633 (**1979**) *CA 92* : 111056 s (**1980**)
18. N-Méthylindole : n-Buli
a) Shirley,D.A.; Roussel,P.A. *J.Am Chem Soc.***1953**,*75*,375-378.
b) Ziegler,F.E.; Spitzner,E.B. *J.Am.Chem Soc* **1973**,*95*, 7146-7149
N-Benzènsulfonylindole : n-Buli, t-Buli.
c) Sundberg,R.J.; Russel,H.F. *J Org.Chem.* **1973**,*38*,3324-3330.

d) Sundberg,R.J.; Parton,R.L. *J.Org.Chem.* **1976**,*41*,163-165.
e) Sundberg,R.J.; Broome,R.; Walters,C.P.; Schnur,D.*J.Heterocycl.Chem.* **1981**,*18*,807-809.
f) Levy,A.B. *J.Org.Chem.***1978**,*43*,4684-4685.
N-Benzensulfonylindole : iPr_2NLi
g) Kano,S.; Sugino,E.; Hibino,S. *J.Chem Soc.,Chem.Commum.* **1980**,1241-1242.
h) Kano,S.; Sugino,E.; Shibuya,S.; Hibino,S. *J.Org.Chem.***1981**, *46*,3856-3859.
i) *Ibid.***1981**,*46*, 2979-2981.
j) Saulnier,M.G.; Gribble,G.W.; *J.Org.Chem.* **1982**,*47*,757-761 et réf.citées.
k) *Ibid.* **1982**,*47*,2810-2812.
l) *Ibid.* **1983**,*48*,607-609.
19. a) Bisagni,E.; Chi Hung,N.; Lhoste,J.M. *Tetrahedron* **1983**,*39*, 1777-1781.
20. Dormoy,J.R.; Heymes,A. FR 2574406 *CA 107* : 39778n (1987).
21. a) Hasan,I.; Marinelli,E.R.; Chang Lin,L.C.; Fowler,F.W.; Levy,A.B. *J Org.Chem.* **1981**,*46*,157-164.
b) Cheng,A.C.; Shulgin,A.T.; Castagnoli Jr,N. *J.Org.Chem.* **1982**,*47*,5258-5262.
c) Clarck,R.D. *J.Heterocyl.Chem.***1983**,*20*,1393-1395.
d) Kline,T. *Ibid* **1985**,*22*,505-509.
22. a) Chadwick,D.J.; Ngochindo,R.I. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I.* **1984**,481-486.
b) Carpenter,A.J.;Chadwick,D.J.*Tetrahedron* **1986**,*42*,2351-2358.
23. a) Illi,V.O. *Synthesis* **1979**,136.
b) *Ibid* **1979**,387-388.
24. Thomas,E.W. *J Org Chem.* **1986**,*51*,2184-2191 et réf.citées.
25. Trecourt,F.; Mallet,M.; Marsais,F.; Queguiner,G. *J.Org.Chem.* **1988**,*53*,1367-1371. et réf.citées.
26. a) De Silva,S.O.; Ahmad,J.; Snieckus,V. *Tetrahedron Lett.* **1978**,*18*,5107-5110.
b)Laube,T.; Dunitz,J.D.;Seebach,D. *Helv.Chim.Acta* **1985**,*68*, 1373-1393.
27. Soula,G. *J Org.Chem.* **1985**,*50*,3717-3721.
28. a) Merchan,F.L.; Garin,J.; Melendez,E.; Tejero,T. *Synthesis* **1983**,154-156.
b) Sainsbury,M.; Schinazi,R.F. *J.Chem.Soc Perkin Trans.I* **1976** 1155-1160.
29. a) Epsztajn,J.; Berski,Z.; Brzezinski,J.Z.; Jozwiak,A. *Tetrahedron Lett* **1980**,*21*,4739-4742.
b) Epsztajn,J.; Bieniek,A.; Brzezinski,J.Z.; Jozwiak,A. *Ibid* **1983**,*24*,4735-4738.
30. Iwao,M.; Kuraishi,T. *Tetrahedron Lett.* **1983**,*24*,2649-2652.
31. a) Meyers,A.I.; Gabel,R. *Heterocycles* **1978**;*11*,133-138.
b) *Ibid. J.Org.Chem* **1982**,*47*,2633-2637.
32. a) Meyers,A.I.; Gabel,R. *J.Org.Chem* **1977**,*42*,2653-2654.
b) Meyers,A.I.; Lutomski,K.A. *Synthesis* **1983**,105-107.
33. a) Meyers,A.I.; Hanagan,M.A.; Trefonas,L.M.; Baker,R.J. *Tetrahedron* **1983**,*39*,1991-1999.
b) Ried,J.N.; Snieckus,V.*Tetrahedron Lett.***1984**,*25*,5505-5508.
c) Mills,R.J.; Horvath,R.F.; Sibi,M.P.; Snieckus,V. *Tetrahedron Lett* **1985**,*26*,1145-1148.
d) Meyers,A.I.; Dickman,D.A.; Bailey,T.R. *J.Am Chem.Soc.* **1985**,*107*,7974-7978.
e) Beak,P.; Meyers,A.I. *Acc.Chem.Res.* **1986**,*19*,356-363.
f) Comins,D.L.; Brown,J.D. *J.Org.Chem.* **1986**,*51*,3566-3572.
g) Godard,A.; Robin,Y.; Queguiner,G. *J.Organomet.Chem.* **1987**, *336*,1-12.
h) Gillies,I.; Soft,M.S. *Synth.Commun.* **1988**,*18*,191-195.
34. Fraser,R.R.; Mansour,T.S. *J.Org Chem.* **1984**,*49*,3442-3443.

35. Willette,R.E. *Adv.Heterocycl.Chem.* **1968**,*9*,27-105.
36. Herz,W.; Murty,D.R.K. *J.Org.Chem.* **1961**,*26*,122-125.
37. Riley,P.G.; Robinson,B. *Can.J.Chem.* **1969**,*47*,3257-3259.
38. Clark,B.A.; Parrick,J. *Tetrahedron* **1974**,*30*,475-478.
39. a) Iwao,M.; Mahalanabis,K.K.; Watanabe,M.; De Silva,O.S.; Snieckus,V. *Tetrahedron* **1983**,*24*,1955-1962.
b) Sibi,M.P.; Jalil Miah,M.A.; Snieckus,V. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*,737-742.
40. Pohmakotr,M.; Geiss,K.H.; Seebach,D. *Chem.Ber.* **1979**,*112*, 1420-1439.
41. Imamoto,T.; Kusumoto,T.; Tawarayama,Y.; Sugiura,Y.; Mita,T.; Hatanaka,Y.; Yokohama,M. *J Org.Chem.* **1984**,*49*,3904-3912.
42. Cahiez,G.; Rivas-Enterrios,J.; Granger-Veyron,H. *Tetrahedron Lett.* **1986**,*27*,4441-4444 et réf.citées.
43. a) Préparé par réaction du chlorure d'acétyle avec le chlorhydrate de N-O-diméthylhydroxylamine en présence de pyridine.Rendement 85%. Eb_{20}= 70-75°C.
b) Préparé par réaction du phosgène en excès avec le chlorhydrate de N-O-diméthylhydroxylamine en présence de triéthylamine.Rendement 50 % Eb_{10}=52°C
44. Dormoy,J.R.; Castro,B. *Tetrahedron Lett* **1979**,*20*,3321-3322.
45. Omura,K.; Swern,D. *Tetrahedron* **1978**,*34*,1651-1660.