



NOUVELLE METHODE DE SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE 2,4-DICHLORO ET DE 4-CHLORO PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES♦

Abdellatif Tikad^{1,2}, Sylvain Routier^{1*}, Mohamed Akssira²,
Jean-Michel Leger³, Christian Jarry³, Gérald Guillaumet¹

¹*Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, UMR
CNRS 6005, B.P. 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France*

²*Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique, Université Hassan II-
Mohammedia, BP 146, 20650 Mohammedia, Morocco*

³*EA 2962, Pharmacochimie, Université Victor Segalen Bordeaux II,
France*

*Correspondance : sylvain.routier@univ-orleans.fr

Abstract: New mono- and disubstituted pyrido[3,2-*d*]pyrimidines have been synthesized starting from 2,3-pyridinedicarboxylic anhydride. After obtaining the key intermediate 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine, many regioselective reactions, showed that dechlorination and S_NAr have been realized in position 4. Subsequently, the residual chlorine atom in position 2 has been involved in a series of palladium-catalyzed couplings of Suzuki type.

Keywords: *pyridine, pyrimidine, palladium, nucleophilic substitution, selectivity.*

Résumé: De nouvelles pyrido[3,2-*d*]pyrimidines mono- et disubstituées ont été synthétisées à partir de l'anhydride 2,3-

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

pyridinedicarboxylique. Après avoir été obtenu comme intermédiaire clé, la 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine, de nombreuses réactions régiosélectives telles que des déchloration et S_NAr ont été réalisées soit en position 4. Par la suite, l'atome de chlore résiduel en position 2 a été engagé dans une série de couplages pallado-catalysés de type Suzuki.

Mots clés: *pyridine, pyrimidine, palladium, substitution nucléophile, sélectivité.*

INTRODUCTION

Les hétérocycles polyazotés tels que les diazines sont en grande partie employés dans la conception de structure biologiquement actives [1, 2]. Récemment, des molécules contenant le motif quinoxaline ont été décrites comme étant des inhibiteurs sélectifs de kinase agissant sur l'accepteur de triphosphate d'adénosine. Cette stratégie a conduit à plusieurs molécules extrêmement actives telles que le ZD-1839 (Gefitinib, Iressa®) et le PD-173074 qui possèdent des activités antiangiogéniques très intéressantes (*Figure 1*) [3 - 5].

Les pyridopyrimidines, isostères azotés des hétérocycles précédemment évoqués, ont eux aussi été citées comme possédant des applications médicales [6]. Le développement récent des agents anticancéreux a notamment conduit à la synthèse d'analogues de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines tels que le PD-166285 et le VK-19911, inhibiteurs de MAP kinase (*Figure 1*) [7, 8].

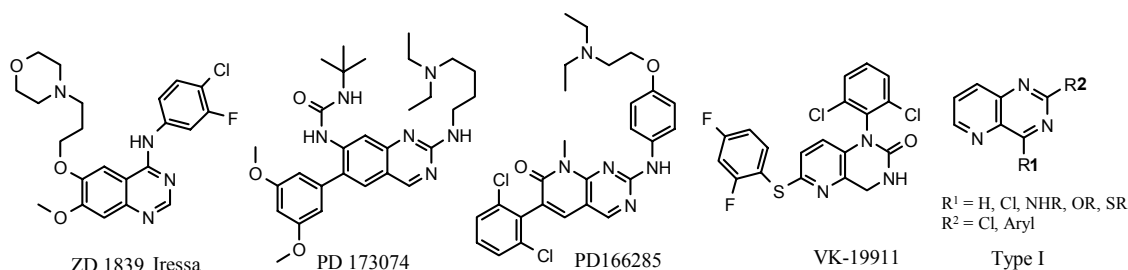


Figure 1. *Quinoxalines et pyridopyrimidines en tant qu'agents anticancéreux efficaces*

Dans ce travail, nous décrivons une nouvelle méthode de synthèse de 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidines qui a été ensuite employée dans des réactions nucléophiles régiosélectives et des réactions pallado-catalysées de type Suzuki menant aux composés de Type I (*Figure 1*).

SYNTHESE DE 2,4-DICHLOROPYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES

En se basant sur les travaux déjà réalisés dans notre laboratoire, le composé **4** est synthétisé avec un rendement de 71% à partir de l'anhydride **1** puis le *p*-méthoxybenzyle est coupé quantitativement dans l'anisole en présence de $AlCl_3$. Le

composé **5** subit une chloration dans un mélange $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ pour conduire au composé **6** avec un rendement de 58% (29 % à partir de l'anhydride **1**) (*Schéma 1*).

Une alternative de synthèse du composé **6** avait déjà été décrite dans la littérature en partant de l'acide 3-aminopicolinique. Malheureusement celui-ci n'est plus commercial ce qui nous a conduit à réinventer une synthèse plus performante que celle précédemment décrite, qui ne fournit le composé **9** qu'avec un très faible rendement de 9 %.

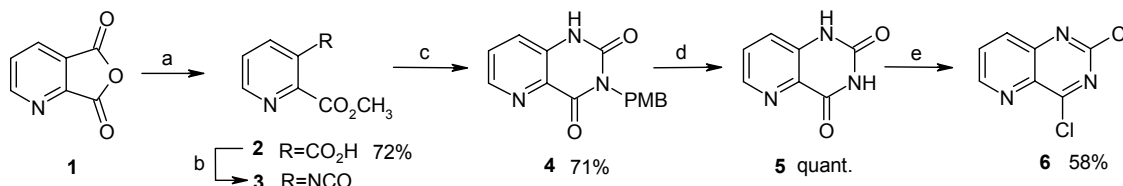


Schéma 1. a) MeOH, *reflux*, 48h; b) i) Et₃N, ClCO₂Et, -10°C, 1.5h ii) NaN₃/H₂O, -10°C à 0°C, 1.5h iii) toluène, *reflux*, 2h; c) PMBNH₂, pyridine/toluène, *reflux*, 24h; d) AlCl₃, anisole, t.a., 2h; e) PCl₅/POCl₃, *reflux*, 4h

SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES MONOSUBSTITUEES

La 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine est traitée avec une quantité équimolaire de nucléophile dans le THF en présence de base (1.05 éq), à température ambiante (*Schéma 2*). Après 12h de réaction, les composés **7-9** sont obtenus avec des bons rendements. La régiosélectivité des S_NAr en position C-4 a été prouvée par cristallisation du composé **9** et sa structure clairement élucidée par Diffraction aux Rayons X.

Forts de ce succès en S_NAr en position C-4 du composé **6**, nous avons tenté d'appliquer cette sélectivité à des réactions catalysées par le palladium. Nous avons décidé de réaliser une déshalogénéation sélective en position C-4 dans les conditions de Stille, en utilisant 1.1 éq de Bu₃SnH et 5% mol de palladium Pd(PPh₃)₄ dans le toluène à 100°C. Après 1h de réaction le composé **25** est isolé avec un rendement de 86%. Il est important de noter que la réaction du composé **6** avec 2 éq de Bu₃SnH dans les mêmes conditions mais sans catalyseur ne conduit à aucun produit. La structure du composé **25** a été une fois de plus caractérisée par la Diffraction aux Rayons X, confirmant ainsi de nouveau la régiosélectivité d'insertion du palladium en position C-4.

SYNTHESE DE PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINES DISUBSTITUEES

L'atome de chlore résiduel porté par les composés **9-11** et **25** a de nouveau été utilisé lors de réactions de couplages de type Suzuki en utilisant cette fois 1.2 équivalents de différents acides boroniques, 5% mol de Pd(PPh₃)₄ et 2 éq de Na₂CO₃ dans un mélange de solvants adapté. Après 1-4h de réaction, les produits finaux **10-24** et **26-30** sont obtenus avec des bons rendements (*Schéma 2*).

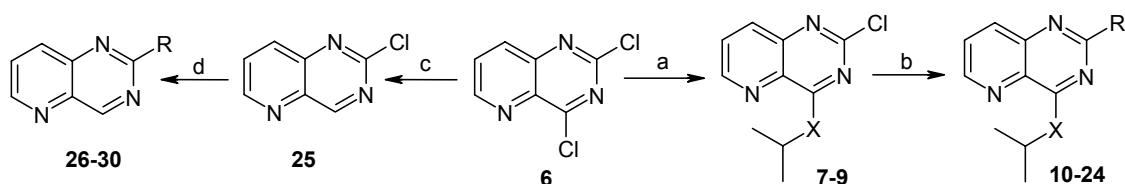


Schéma 2. a) pour $X=NH$, Et_3N 1.05 éq, pour $X=O, S$, NaH 1.05 éq, THF, $0^\circ C$ à t.a., 12h; (b) acide boronique 1.2 éq, $Pd(PPh_3)_4$ 5mol %, Na_2CO_3 2 éq, DME/ H_2O 2/1, $75^\circ C$; (c) Bu_3SnH 1.1 éq, toluène, $Pd(PPh_3)_4$ 5 % mol, $100^\circ C$, 1h; (d) acide boronique 1.2 éq, $Pd(PPh_3)_4$ 5mol %, Na_2CO_3 2 éq, toluène/ $EtOH$ 2/1, $100^\circ C$

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons décrit une stratégie de synthèse originale des 2,4-dichloropyrido- [3,2-*d*]pyrimidine et 2-chloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Ces précurseurs pourront être employés dans d'autres réactions de couplage pallado-catalysé pour aboutir facilement à différentes pyrido[3,2-*d*]pyrimidines mono- et disubstituées en positions *C*-2 et *C*-4. Ces travaux préliminaires nous offrent une extrême diversité structurale dans deux positions de l'hétérocycle travaillé et vont nous permettre d'étendre cette méthodologie vers des composés biologiquement actifs.

REFERENCES

1. Handratta, V.D., Vasaitis, T.S., Njar, V.C.O., Gediya, L.K., Kataria, R., Chopra, P., Newman, D. Jr., Farquhar, R., Guo, Z., Qiu, Y., Brodie, A.M.H.: *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2972-2984;
2. Gohlke, H., Gundisch, D., Schwarz, S., Seitz, G., Tilotta, M.C., Wegge, T.: *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1064-1072.
3. Levitzki, A.: *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 462-469.
4. Manegold, C.: *EJC Supplements* **2004**, 2, 34-39.
5. Skaper, S.D., Kee, W.J., Facci, L., McDonald, G., Doherty, P., Walsh, F.S.: *J. Neurochem.* **2000**, 75, 1520-1527.
6. Audoux, J., Plé, N., Turck, A., Queguiner, G.: *Tetrahedron* **2004**, 60, 6353-6362.
7. Hamby, J.M., Showalter, H.D.H.: *Pharmacol. Ther.* **1999**, 82, 169-193.
8. Natarajan, S.R., Wisnoski, D.D., Singh, S.B., Stelmach, J.E., O'Neill, E.A., Schwartz, C.D., Thompson, C.M., Fitzgerald, C.E., O'Keefe, S.J., Kumar, S., Hop, C.E.C.A., Zaller, D.M., Schmatz, D.M., Doherty, J.B.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 273-276