

DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES: SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION

DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES: SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION

Stéphanie Blanchard^{1#}, Irina Grig-Alexa^{1,2}, Oana-Irina Patriciu^{1,2},
Adriana Fînaru², Gérald Guillaumet^{1*}

¹*Université d'Orléans, Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR
CNRS 6005, BP 6759, rue de Chartres, 45067 Orléans Cedex 2, France*

²*Université « Vasile Alecsandri » de Bacău, Laboratoire de Synthèse
Organique et Analyse Structurale, 157, Calea Mărășești, 600115 Bacău,
Roumanie*

*Corresponding author: gerald.guillaumet@univ-orleans.fr

Received: December 10, 2009

Accepted after revision: December 18, 2009

Abstract: Different conceptual synthetic approaches to the elaboration of a new family of planar polynuclear nitrogen containing aromatic heterocycles – the dihydrodipyridopyrazines – are reviewed: the aryne reaction, the sequence palladium coupling reaction - substitution - reduction - cyclization - substitution or through the intermediacy of Smiles rearrangement. Further functionalization of these compounds by substitution reaction, metalation sequence and palladium-catalyzed coupling reaction are also discussed.

Keywords: *dihydrodipyridopyrazines, hetaryne cyclization, Pd catalysis, alkylation, reduction, cyclization, Smiles rearrangement, dipyridinylamines, cross-coupling*

[#] Present address: S* Bio, 1 Science Park Road, Singapore Science Park II, Singapore 117528

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PRINCIPALES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES

Synthèse hétéarynique des dihydrodipyridopyrazines

Nouveau concept d'élaboration des dihydrodipyridopyrazines

Synthèse de l'isomère A

Nouvelle approche

Synthèse de l'isomère B

Stratégie de synthèse de l'isomère B par cyclisation en position ortho des azotes pyridiniques

Stratégie de synthèse de l'isomère B par cyclisation en position méta des azotes pyridiniques

FONCTIONNALISATION DES DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 *via* des réactions de métallation

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 *via* des réactions de couplages pallado-catalysées

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 et 6

CONCLUSION

REMERCIEMENTS

RÉFÉRENCES

INTRODUCTION

Malgré les progrès réalisés au cours des vingt-cinq dernières années dans la prévention, le dépistage et l'efficacité des traitements, le cancer constitue aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans l'ensemble des pays développés après les maladies cardiovasculaires et la première cause de mortalité entre 30 et 65 ans. Le cancer est une maladie grave qui se traduit par une perturbation de la communication cellulaire associée à une absence de mort cellulaire, engendrant le développement d'amas de cellules cancéreuses (appelés tumeurs) qui échappent aux règles de fonctionnement du corps. La cellule cancéreuse se distingue ainsi par deux caractéristiques: une multiplication incontrôlée et anarchique associée à la possibilité de coloniser des tissus ou organes dont elle n'est pas originellement issue.

L'examen de certaines molécules utilisées comme agents anticancéreux (Figure 1) révèle un point commun, à savoir la présence d'un pharmacophore plan constitué de plusieurs cycles aromatiques accolés.

Les composés polycycliques aromatiques comportant des hétérocycles polyazotés constituent donc des structures de base potentielles pour accéder à des substances antitumorales.

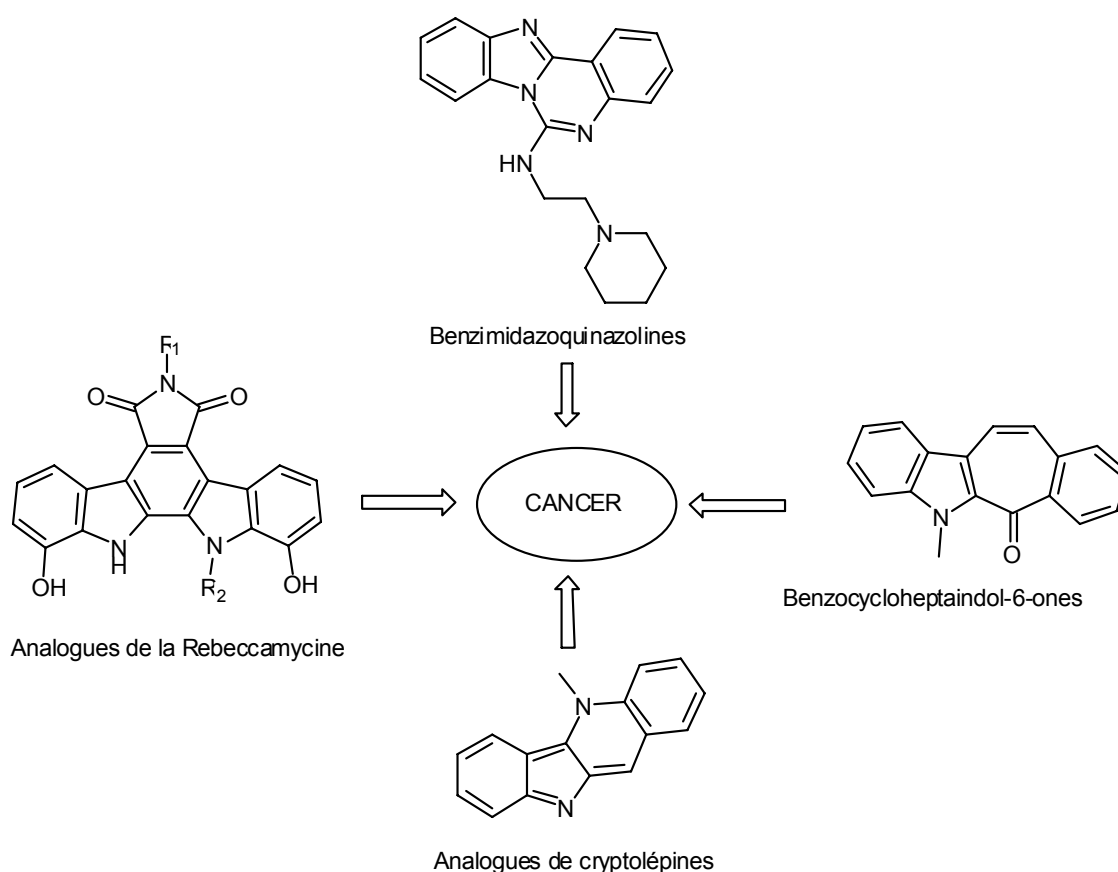


Figure 1. Agents anticancéreux à structure aromatique polycyclique azotée

Nos objectifs concernent aussi bien la synthèse que l'étude de la réactivité des hétérocycles azotés. En parallèle, nous sommes intéressés à un thème plus appliqué, à savoir la mise en évidence de molécules biologiquement actives et susceptibles de devenir des têtes de file de nouvelles familles pharmacologiques et, par la suite, de médicaments.

Dans ce double cadre, des travaux effectués au sein de notre équipe ont fait état de la synthèse et de la réactivité d'une nouvelle famille d'hétérocycles azotés polycycliques – les dihydrodipyridopyrazines (DHDPP) [1–11]. Les résultats pharmacologiques de plusieurs produits testés ont révélé un potentiel caractère anticancéreux. De plus, leur structure très proche de celle des dérivés d'acridine ou de phénazine [12] apporte des arguments supplémentaires quant à l'intérêt que peuvent présenter ces molécules.

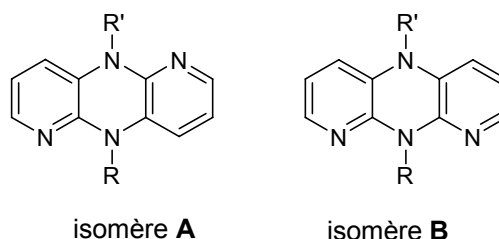
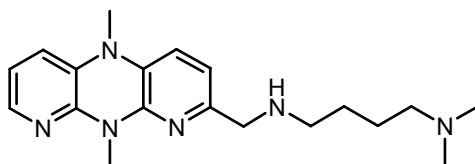


Figure 2. Structures des isomères dihydrodipyridopyraziniques

Diverses pharmacomodulations ont pu être réalisées sur ces composés. Ainsi, par exemple, la molécule tricyclique schématisée ci-dessous, obtenue en quatre étapes, présente une IC_{50} de 0,14 μM avec, de surcroît, une spécificité d'action sur le cycle cellulaire.



Par ailleurs, un grand nombre de composés ainsi obtenus ont pu être "dimérisés", les études *in vitro* de ces produits laissant apparaître une bonne activité sur des cellules cancéreuses, (type L1210 par exemple) avec, pour certains, un effet non négligeable sur le cycle cellulaire [1, 5, 9].

PRINCIPALES METHODES DE SYNTHÈSE DES DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES

Synthèse hétérynique des dihydrodipyridopyrazines

Lors des premiers travaux menés sur le sujet, la synthèse des dihydrodipyridopyrazines a été réalisée *via* une cyclisation hétérynique à partir de 2-amino-3-bromopyridines *N*-substituées par action de la base complexe (BC) $NaNH_2$ -*t*BuONa [3, 8].

Le mécanisme proposé pour expliquer la formation des deux isomères est détaillé sur le Schéma 1.

Par action de la base complexe sur la 2-amino-3-bromopyridine *N*-substituée **1**, il se formerait l'intermédiaire hétérynique **3** qui pourrait évoluer selon deux voies possibles:

- l'une serait une autocondensation conduisant à l'espèce anionique **4** qui pourrait se protonner au sein du milieu réactionnel pour aboutir au premier isomère **8** ;
- la deuxième voie ferait intervenir une attaque nucléophile intramoléculaire pour conduire à l'espèce azirinique **5** qui évoluerait vers l'intermédiaire **7**, précurseur du deuxième isomère **9** et ce, par cyclisation intramoléculaire. Il n'existe pas de preuve irréfutable de la formation de **7**, mais cette hypothèse paraît tout à fait vraisemblable.

La construction des dihydrodipyridopyrazines par cyclisation aryrique est décrite dans le Schéma 2 et les principaux composés obtenus par cette voie sont résumés dans le Tableau 1. De plus, le rôle joué par le substituant R présent sur l'azote de l'aminopyridine initiale lors des cyclisations hétéryniques en présence de la base complexe au sein du THF a été examiné.

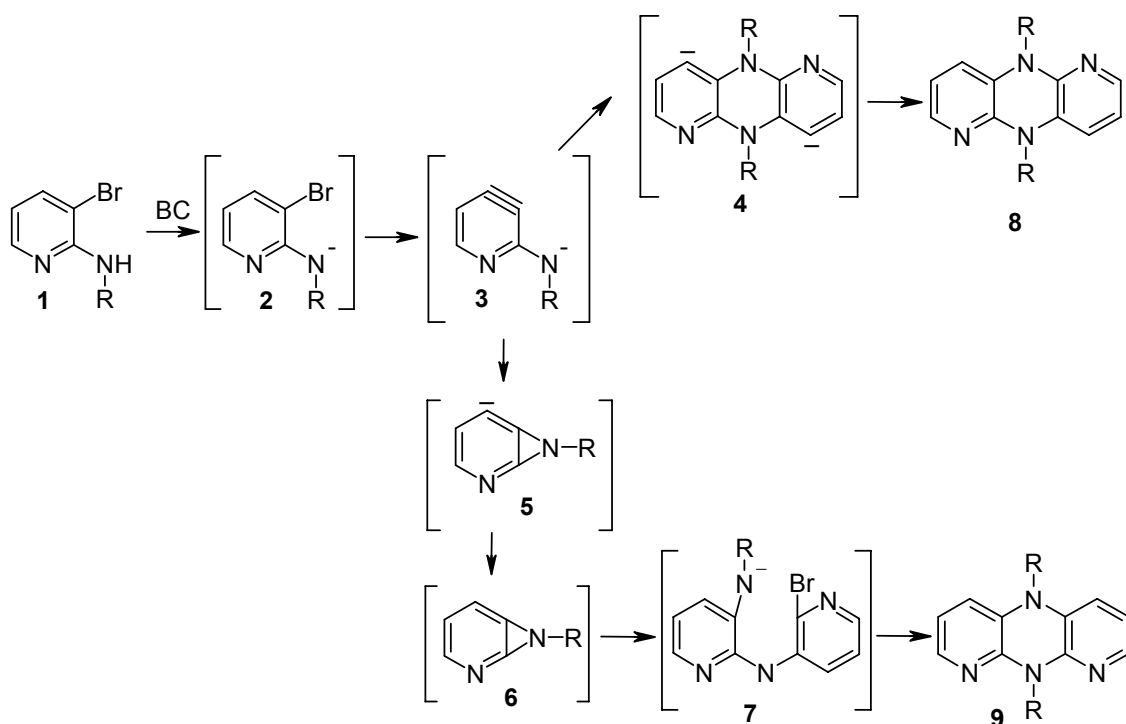


Schéma 1. Mécanisme proposé pour la réaction de cyclisation arynique

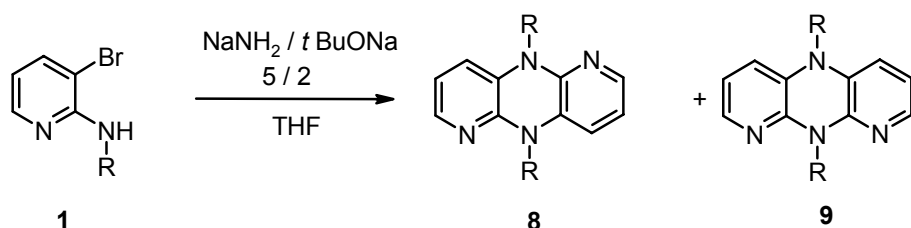
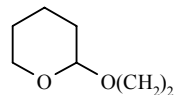
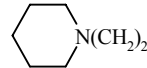
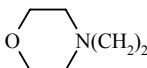


Schéma 2. Cyclisation de 1 avec NaNH₂-tBuONa dans le THF

Tableau 1. Préparation des dihydrodipyridopyrazines 8 et 9 par cyclisation arynique

Essai	R	Temps de réaction (heures)	Produits finaux	Rapport 8/9	Rendement* (%)
1.	CH ₃	144	8a, 9a ^[3]	50/50	50
2.	CH ₃ CH ₂	120	8b, 9b ^[3]	55/45	56
3.	CH ₃ CH ₂ CH ₂	72	8c, 9c ^[8]	45/55	41
4.	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	74	8d, 9d ^[3]	50/50	74
5.	CH ₃ (CH ₂) ₄	72	8e, 9e ^[8]	50/50	48
6.	PhCH ₂	96	8f, 9f ^[8]	70/30	10
7.	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}- \end{array}$	72	8g, 9g ^[3]	100/0	20
8.	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	72	8a, 9a ^[8]	45/55**	34
9.	(CH ₃) ₂ PhSiCH ₂	96	8a, 9a ^[8]	45/55**	24
10.	MeS(CH ₂) ₃	96	8h, 9h ^[8]	50/50	28
11.	MeO(CH ₂) ₃	96	8i, 9i ^[8]	50/50	33

12.		96	8j, 9j ^[8]	100/0	15
13.	Me ₂ N(CH ₂) ₂	96	8k, 9k ^[3]	90/10	50
14.	Me ₂ N(CH ₂) ₃	168	8l, 9l ^[3]	50/50	50
15.	Me ₂ N(CH ₂) ₄	96	8m, 9m ^[8]	35/65	33
16.	Me ₂ N(CH ₂) ₅	96	8n, 9n ^[8]	40/60	26
17.	(Me ₂ CH) ₂ N(CH ₂) ₂	96	8o, 9o ^[8]	40/60	45
18.		96	8p, 9p ^[8]	60/40	34
19.		96	8r, 9r ^[8]	65/35	42

*rendement en produit isolé

obtention des dihydrodipyrindopyrazines **8a et **9a** (R = CH₃).

Les précurseurs possédant des groupements alkyles ont confirmé que, dans cette série, la réaction de cyclisation est tout à fait reproductible et que le rapport des deux isomères avoisine toujours un ratio 50/50. Dans le cas des 2-amino-3-bromopyridines *N*-substituées avec des radicaux silylés, la cyclisation est suivie par le clivage de la liaison Si-C, ce qui conduit aux produits desilylés **8a** et **9a** (essais 8 et 9).

La cyclisation du dérivé comportant un groupement benzyle a permis l'accès, malgré un faible rendement, aux dihydrodipyrindopyrazines correspondantes dans un rapport de 70/30.

La formation d'un seul des deux isomères attendus (**8g** et **8j**) est observée et ce, avec de faibles rendements (essais 7 et 12).

Les dihydrodipyrindopyrazines **8l-r** et **9l-r** se sont avérées des produits relativement polaires vu leurs structures contenant six atomes d'azotes. De ce fait, leur purification par colonne sur gel de silice a nécessité l'emploi d'un mélange de solvants contenant du dichlorométhane, du méthanol et de l'ammoniaque.

En raison de leur faible solubilité, certains mélanges des isomères dihydrodipyrindopyraziniques (essais 15 et 16) se sont avérés inséparables par chromatographie, ce qui a nécessité la détermination de leur pourcentage relatif par RMN du proton conduite sur le mélange.

La réaction de cyclisation hétérymique a permis de synthétiser de nombreuses dihydrodipyrindopyrazines symétriques, certes, sans grandes difficultés de mise en œuvre mais avec un inconvénient majeur résidant dans l'obtention d'un mélange de deux dérivés et ce, avec un rendement global de la réaction n'excédant pas 50%. À noter que l'obtention de ces composés s'accompagne, dans la quasi-totalité des cas, de la dégradation du produit de départ avec formation de goudrons.

Par ailleurs, étant donné que les dihydrodipyrindopyrazines sont des produits relativement polaires, vu leur structure contenant quatre atomes d'azotes, leur purification par colonne sur gel de silice s'avère toujours relativement difficile.

Espérant accéder plus facilement aux isomères **A** et **B** en nous affranchissant des inconvénients précédemment mentionnés, nous avons envisagé de synthétiser chaque isomère séparément.

Nouveau concept d'élaboration des dihydrodipyridopyrazines

Pour accéder aux cycles dihydrodipyridopyraziniques (**A**) et (**B**), nous avons envisagé une séquence selon laquelle une substitution nucléophile aromatique ou une réaction de couplage palladié peut conduire à un produit intermédiaire, en l'occurrence une nitro-dipyridinylamine *N,N'* substituée, qui sera ensuite réduite et cyclisée pour donner la dihydrodipyridopyrazine désirée.

La stratégie de synthèse faisant appel à une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr), utilisant le LiHMDS comme base et le THF comme solvant, se traduit, en fait, par une substitution nucléophile oxydative d'hydrogène (SNOH) [13].

En appliquant les conditions optimisées de cette séquence à différentes 3-nitropyridines halogénées ou non et à diverses 2-, 3- et 4-aminopyridines, plusieurs 3-nitro-*N,N'*-dipyridinylamines, substituées ou non, ont pu ainsi être isolées (Schéma 3) [14].

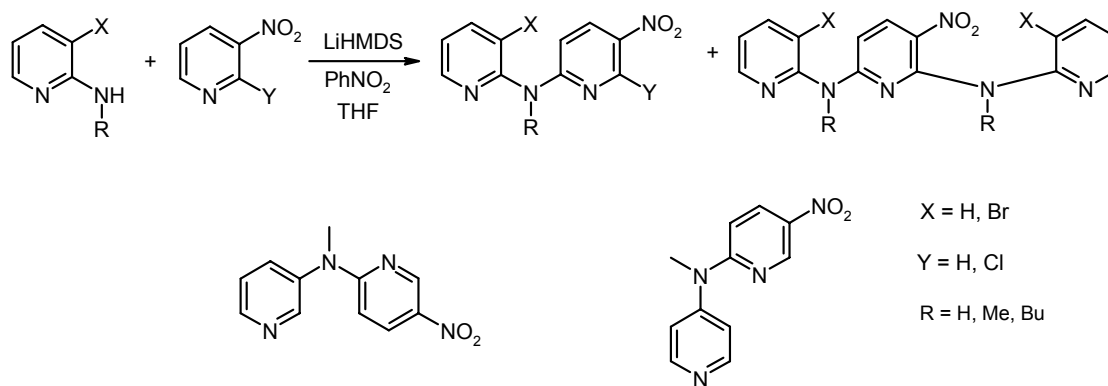


Schéma 3. Synthèse de 3-nitro-*N,N'*-dipyridinylamines par SNOH

Suite au manque de sélectivité rencontré lors de formation de la liaison C-N par réaction de S_NAr via l'utilisation d'amidures, nous nous sommes tournés vers des techniques de *N*-arylations catalysées par le palladium.

Nous inspirant des conditions décrites par Yin et Buchwald [15, 16] ainsi que de celles mises en œuvre au sein de notre laboratoire [17], nous avons engagé des couplages avec différents composés hétéroaromatiques halogénés en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme source de palladium, de xantphos comme ligand et de K_2CO_3 comme base au sein du dioxane ce qui a permis l'élaboration de *N,N'*-dipyridinylamines substituées avec de bons rendements [10].

Synthèse de l'isomère A

La voie de synthèse choisie pour accéder au motif dihydrodipyridopyrazinique correspondant à l'isomère **A** (Schéma 4) passe par la cyclisation intramoléculaire d'une *N,N'*-dipyridinylamine halogénée provenant de la réduction du groupement nitro présent dans un précurseur judicieusement choisi.

Concernant la préparation de potentiels intermédiaires de l'isomère **A**, nous avons fait appel à des réactions catalysées par le palladium. Pour ce faire, dans un premier temps, diverses pyridines aminées en position 3 ont été couplées avec la 2-chloro-3-nitropyridine. Les meilleurs résultats sont présentés dans le Tableau 2.

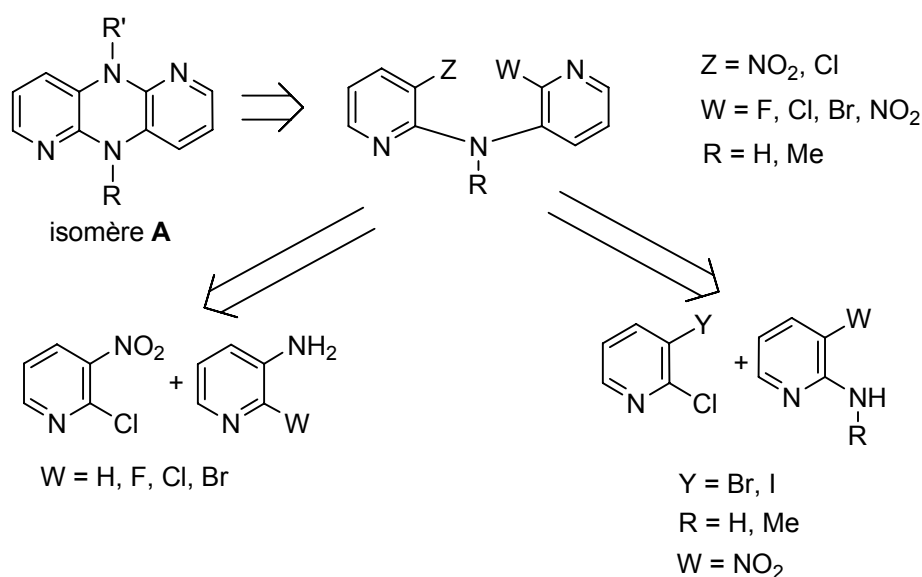


Schéma 4. Schéma rétrosynthétique d'élaboration de l'isomère dihydrodipyridopyrazinique A

Tableau 2. Préparation des intermédiaires clés utilisés dans la synthèse de l'isomère A par réaction de couplage avec des halogénonitropyridines

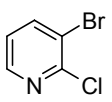
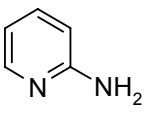
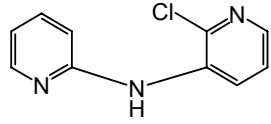
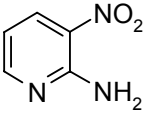
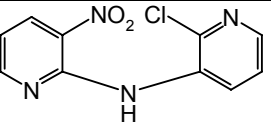
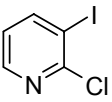
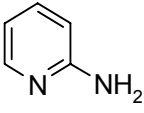
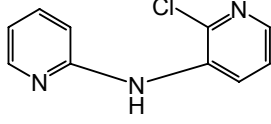
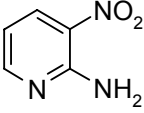
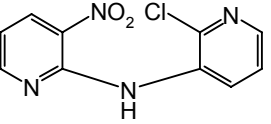
Essai	Halogéno-nitropyridine	Aminopyridine	Produit de couplage	Rendement (%) [*]
1			 10	94
2			 11a	20 ^{**}
3			 11b	67
4			 11c	86

^{*}rendement en produit isolé

^{**}avec récupération des produits de départ

A noter que l'utilisation de 3-amino-2-halogéno-pyridines donne accès aux précurseurs utilisables pour la synthèse univoque de l'isomère dihydrodipyridopyrazinique A. De plus, le couplage de diverses 2-aminopyridines et nitroaminopyridines avec différents dérivés aromatiques dihalogénés permet l'obtention des dipyridinylamines correspondantes, avec, dans la plupart des cas, de bons rendements.

Tableau 3. Préparation des intermédiaires clés utilisés dans la synthèse de l'isomère A par réaction de couplage avec des dihalogénopyridines

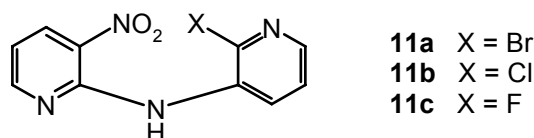
Essai	Halogéno-nitropyridine	Aminopyridine	Produit de couplage	Rendement* (%)
1			 12	44
2			 11b	42**
3			 12	76
4			 11b	90

*rendement en produit isolé

**avec récupération des produits de départ

Ces séquences ont permis d'isoler les produits recherchés avec des rendements oscillant entre 42 à 90%.

Nous avons retenu, comme intermédiaires parmi les produits obtenus *via* les réactions catalysées par le palladium, les composés qui possèdent les motifs fonctionnels nécessaires pour parvenir aux entités désirées, à savoir un groupement nitro et un halogène. L'utilisation du composé **11a** n'a pas été considérée dans la suite des travaux eu égard au faible rendement enregistrée lors de sa formation.



Pour réduire le groupement nitro en amine, nous avons utilisé le protocole décrit par Bellamy et Ou [18]. La réduction au moyen du chlorure d'étain dihydraté à reflux dans l'éthanol pendant 5 heures a été tentée. Mais, à notre grande surprise, les analyses RMN et masses ont montré que le produit généré ne possède pas la structure attendue, mais celle du composé **13** qui provient d'une réaction de cyclisation intramoléculaire survenue après la réduction des composés **11b,c** suivie d'une aromatisation du cycle (Schéma 5).

Afin d'augmenter le rendement en **13**, nous avons tenté la réaction de réduction en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dans l'éthanol, mais cette fois, à température ambiante pendant 44 heures. Dans ces conditions, l'amine **14** est isolée avec un rendement de 68%. Pour l'étape de cyclisation nous avons, lors d'un premier essai, chauffé au reflux d'éthanol le composé **14**. Cette séquence conduit au produit aromatisé recherché avec un rendement de seulement 30%.

Par contre, la cyclisation intramoléculaire du composé **14** catalysée par le palladium en utilisant les conditions de la méthode A ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10%), xantphos (20%), K_2CO_3 (1,5 équivalents) dans le dioxane) permet d'obtenir le composé **13** avec un bon rendement puisque de 79%.

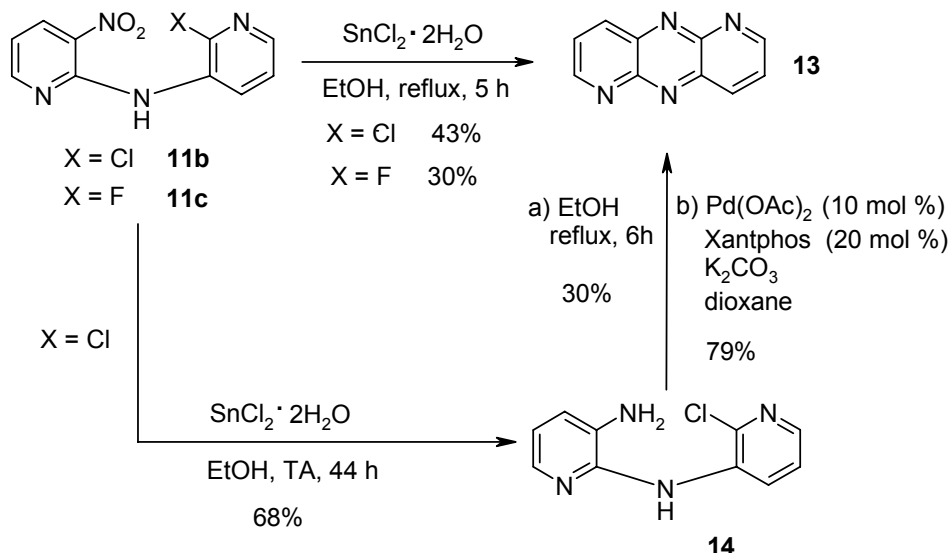


Schéma 5. Obtention du produit aromatisé **13**

Nouvelle approche

Les conditions de réduction par $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à reflux ou à température ambiante nous conduisant au même produit d'aromatisation, nous avons décidé de fixer un substituant sur l'amine intermédiaire pour essayer de stabiliser la molécule avant l'étape de réduction.

Nous avons donc fait réagir le composé **11b** avec l'iodure de méthyle ou le bromure de butyle en présence d'hydruure de sodium dans le DMF anhydre. Les produits alkylés **15** et **16**, isolés avec de bons rendements, ont ensuite été traités avec $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans l'éthanol à reflux pour donner les dihydrodipyridopyrazines souhaitées **17** et **18**. Toutefois, dans la mesure où ces dérivés semblent instables sur colonne de silice, les isomères **A** monosubstitués ont été employés sans purification préalable dans les réactions suivantes.

A partir des produits **17** et **18** ainsi générés, nous avons envisagé d'obtenir plusieurs isomères **A** différemment *N*-substitués. Pour ce faire, la dihydrodipyridopyrazine monosubstituée **17** a été alkylée par divers dérivés halogénés, en utilisant également l'hydruure de sodium dans le DMF, ce qui permis la formation exclusive des 5,10-dialkyl-5,10-dihydrodipyrido[2,3-*b*:2',3'-*e*]pyrazines **A** avec d'excellents rendements.

Les composés **17** et **18** ont été soumis, sans purification préalable, à une réaction classique d'acylation en présence de chlorure de pivaloyle et de triéthylamine au sein du dichlorométhane. Cette séquence se traduit par l'obtention des produits désirés **22** et **23** avec de bons rendements calculés sur les deux étapes (Schéma 6).

La 5,10-diméthyl-5,10-dihydrodipyrido[2,3-*b*:2',3'-*e*]pyrazine **8a**, obtenue avec un rendement de 90% pour deux étapes, possède les mêmes données spectroscopiques que celles enregistrées pour le composé isolé par séquence arynique.

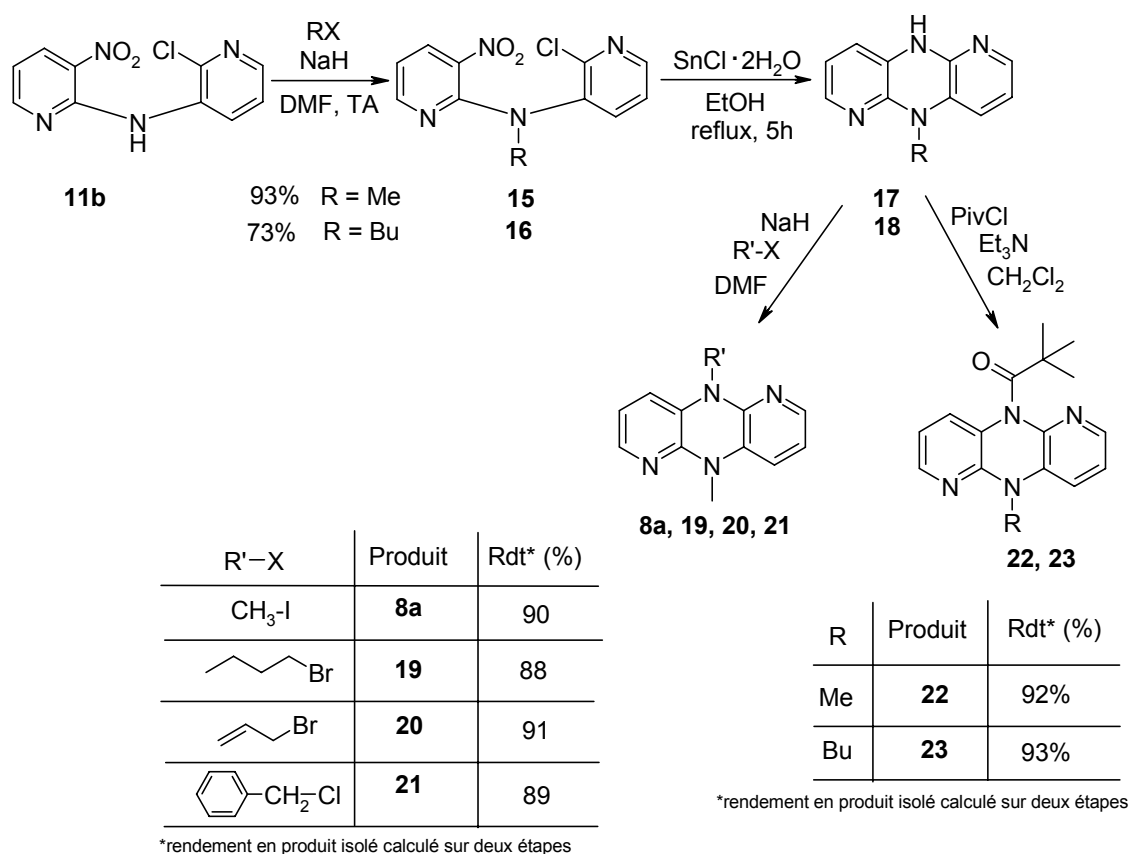


Schéma 6. Synthèse univoque des isomères dihydrodipyridopyraziniques **A**

Synthèse de l'isomère **B**

Pour parvenir à synthétiser l'isomère **B**, deux approches peuvent être envisagées (Schéma 7) :

- Cyclisation en position *ortho* des azotes pyridiniques
- Cyclisation en position *méta* des azotes pyridiniques.

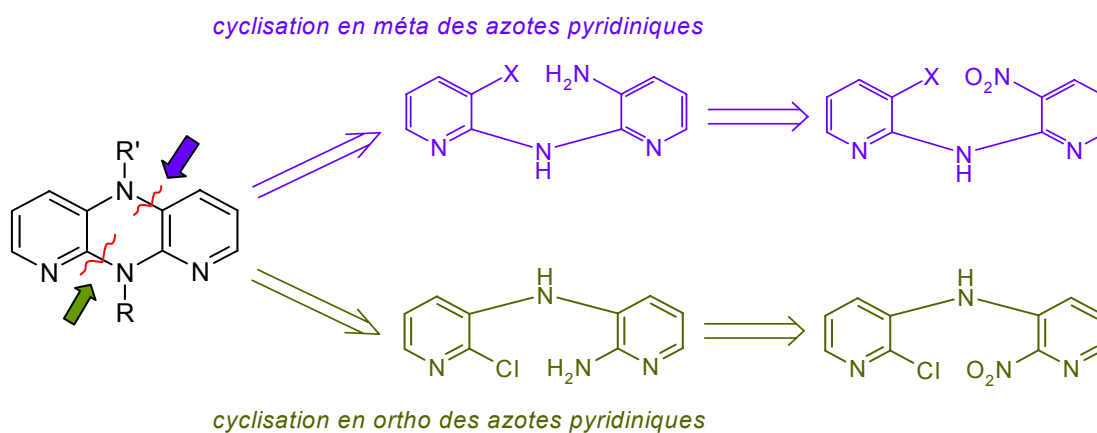
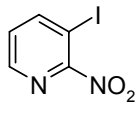
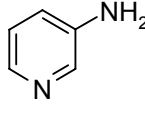
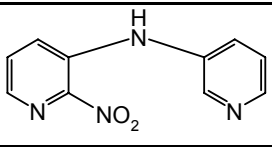
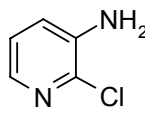
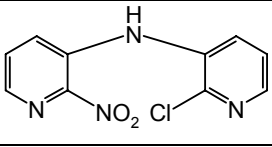
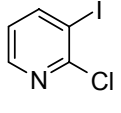
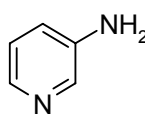
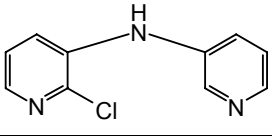
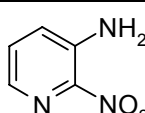
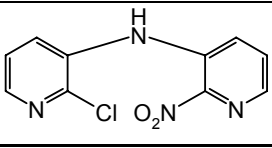


Schéma 7. Approches rétrosynthétiques permettant l'obtention des isomères dihydrodipyridopyraziniques **B**

Stratégie de synthèse de l'isomère B par cyclisation en position ortho des azotes pyridiniques

Pour la synthèse des dérivés halogénés intermédiaires nous avons fait appel à des réactions catalysées par le palladium. Pour ce faire, diverses 3-aminopyridines ont été couplées avec différents dérivés iodopyridiniques (Tableau 4).

Tableau 4. Préparation des intermédiaires clés par réaction de couplage des 3-aminopyridines

Essai	Halogéno-nitropyridine	Aminopyridine	Produit de couplage	Rendement* (%)
1			 24	80
2			 25	43
3			 26	56
4			 25	85

*rendement en produit isolé

Ces séquences ont permis d'isoler les produits recherchés avec des rendements oscillant entre 43 et 85%.

Dans le cas du composé **25**, potentiel précurseur de l'isomère dihydrodipyrido-pyrazinique **B**, le traitement usuel avec $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dans l'éthanol à température ambiante ou au reflux conduit directement au produit d'aromatisation correspondant **27** et ce, avec des rendements respectivement de 55% et de 69% (Schéma 8). Contrairement à ce qui a été observé pour l'isomère **A**, l'intermédiaire issu de la réaction de réduction du groupe nitro n'a pas été détecté, ce qui peut s'expliquer par la grande réactivité des fonctions présentes en position *ortho* des cycles pyridiniques.

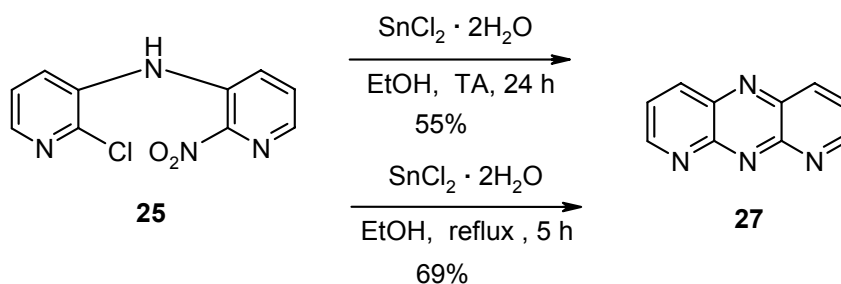


Schéma 8. Synthèse du composé **27**

En se conformant à la procédure utilisée avec l'isomère **A**, le produit **28** issu de la réaction de *N*-méthylation de **25** a été isolé avec un rendement de 83%. La cyclisation de ce composé en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dans l'éthanol à reflux pendant 5 heures, permet d'obtenir l'isomère **B** monosubstitué **29**. Eu égard à son instabilité, le produit **29** a été engagé brut dans des réactions d'alkylation menées avec différents dérivés halogénés ce qui conduit aux 5,10-dialkyl-5,10-dihydrodipyrido[2,3-*b*:3',2'-*e*]pyrazines recherchées avec de bons rendements (Schéma 9).

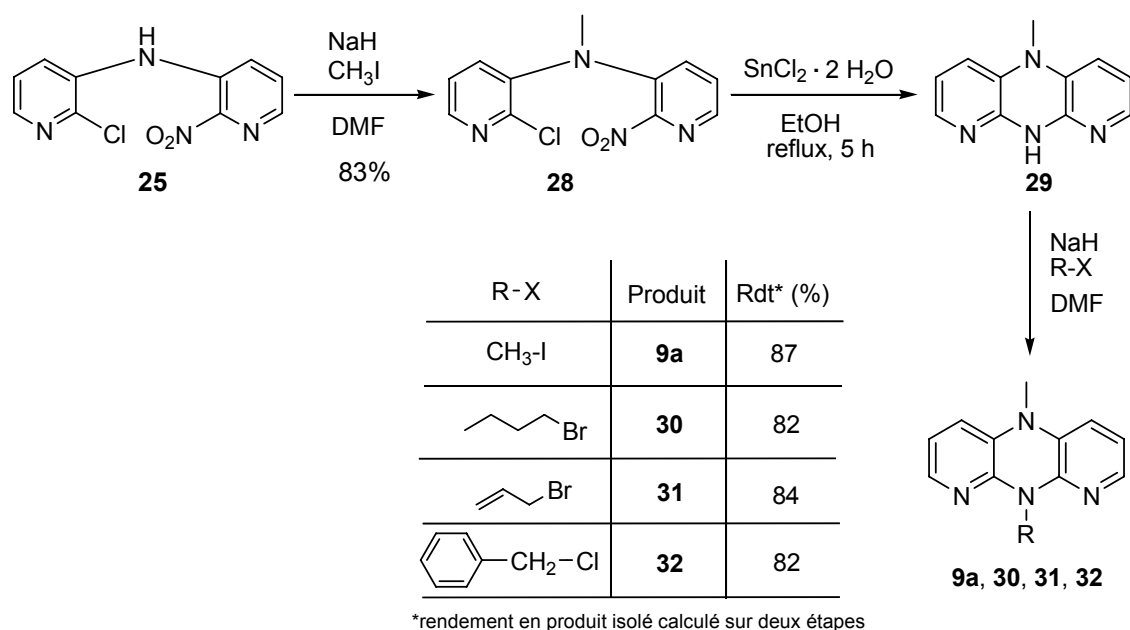


Schéma 9. Synthèse univoque des isomères dihydrodipyridopyraziniques **B**

Les données spectroscopiques du produit **9a**, isolé avec un rendement de 87% pour deux étapes, sont les mêmes que celles enregistrées pour la 5,10-diméthyl-5,10-dihydrodipyrido[2,3-*b*:3,2-*e*]pyrazine synthétisée par séquence arynique.

Stratégie de synthèse de l'isomère **B** par cyclisation en position méta des azotes pyridiniques

La retrosynthèse présentée dans le Schéma 10 est similaire à celle décrite pour l'isomère **A**.

Pour la préparation des nitro-*N,N'*-dipyridinylamines possédant la structure requise, nous avons choisi les mêmes conditions de couplage, c'est-à-dire $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme source de palladium, xantphos comme ligand, K_2CO_3 comme base, dans le 1,4-dioxane. La réaction de couplage engagée entre la 2-amino-3-bromopyridine et la 2-chloro-3-nitropyridine utilisant 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 20 mol % de xantphos et de 1,5 équivalents de K_2CO_3 dans le dioxane anhydre conduit au produit de couplage attendu **33** avec un bon rendement de 83%.

Nous avons constaté que, dans le cas du couplage entre la 3-chloro-2-iodopyridine et la 2-amino-3-nitropyridine, l'augmentation des quantités de catalyseur (15 mol %) et de ligand, toujours dans un rapport $\frac{1}{2}$, permet d'obtenir le produit désiré **34** avec un très bon rendement de 91%.

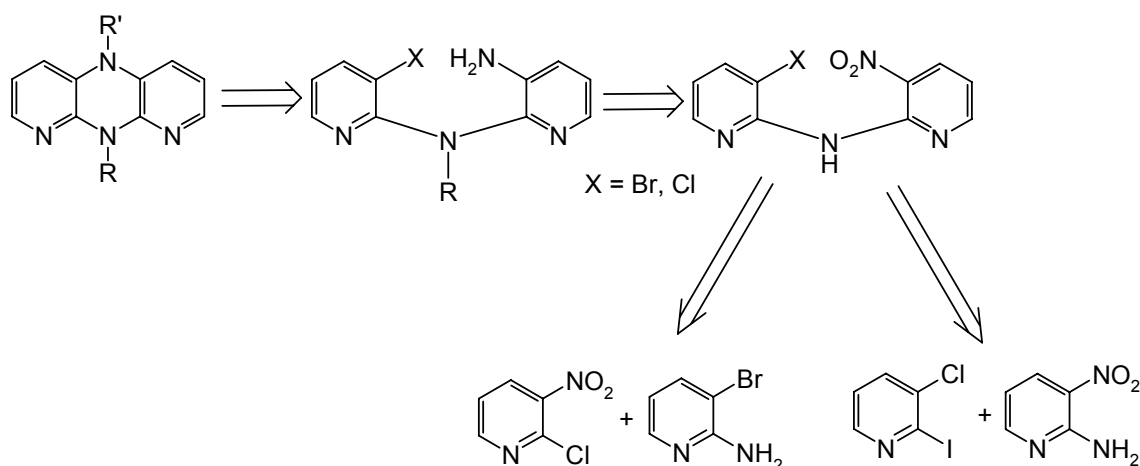
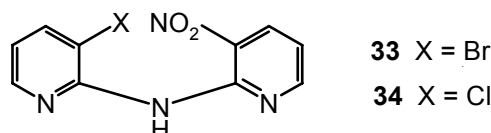


Schéma 10. Schéma rétrosynthétique d'élaboration des isomères dihydrodipyrido-pyraziniques **B** par cyclisation en position méta des azotes pyridiniques

En utilisant les composés **33** et **34** comme produit de départ, nous avons examiné la possibilité d'obtenir les isomères dihydrodipyrido-pyraziniques **B**.



Pour mener à bien le travail envisagé, le composé **33** a été soumis à la réduction soit par le chlorure d'étain dihydraté dans l'éthanol soit par le fer et l'acide chlorhydrique 37% [19]. Dans tous les cas, le produit obtenu s'avère identique. Les analyses de RMN réalisées au sein de différents solvants ne nous ont pas permis de conclure sur la structure de ce produit : signaux du spectre proton mal résolus, carbones absents dans le spectre ^{13}C . Par contre, la spectrométrie de masse montre que nous sommes en présence d'un produit possédant la masse attendue. Seul l'ajout de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le tube RMN a rendu l'analyse possible. De plus une confirmation de la structure par analyse cristallographique a également été réalisée.

Différentes méthodes de cyclisation comme celle de Tietze ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *o*-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl et *t*BuONa dans le toluène) [20], celle de Nolan (Pd -carbene, *t*BuONa dans le toluène) [21] ainsi que celle utilisant le système $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -xantphos ont été essayées. Malheureusement, toutes ces tentatives se sont traduites par la récupération du produit de départ.

Dans la suite de notre étude, nous avons décidé de fixer un substituant sur les amines **33** et **34** avant l'étape de réduction. Les dérivés alkylés ont été obtenus avec de bons rendements au moyen des halogénures d'alkyle en présence d'hydruure de sodium dans le DMF (Schéma 11).

Des essais de réduction du groupement nitro ont été effectués en utilisant les méthodes précédemment décrites. Les conditions de réduction soit par $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, soit par Fe/HCl , ont toutes conduit aux mêmes produits (Schéma 12).

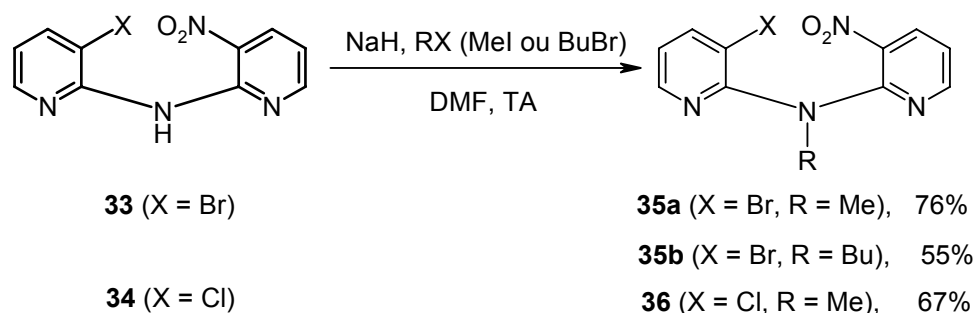


Schéma 11. Alkylation des produits **33** et **34**

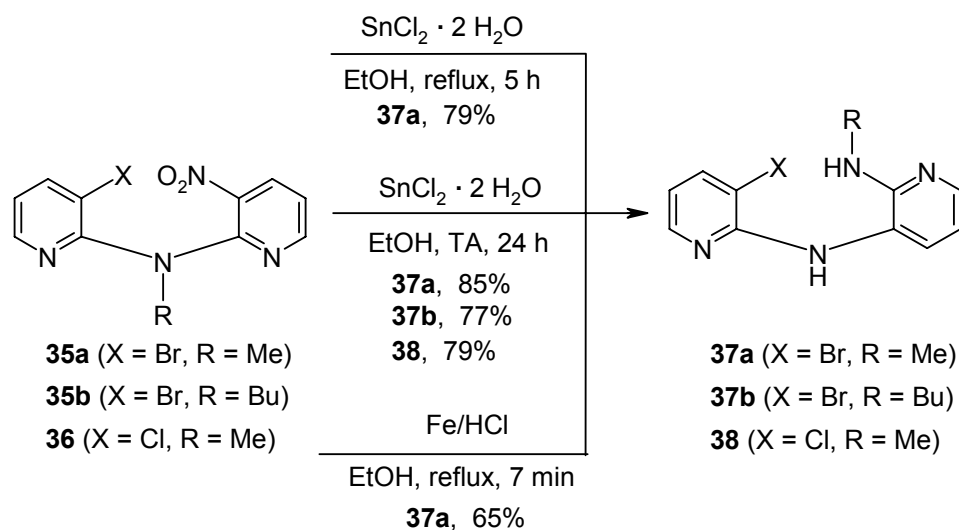


Schéma 12. Obtention des produits issus du réarrangement de Smiles

Les spectres RMN ^1H nous ont intrigués par le fait que les deux hydrogènes de la fonction amine (la présence des NH étant mise en évidence par échange à l'eau lourde) présentent deux signaux séparés. Nous avons conclu que les produits obtenus **37a,b** et **38** provenaient d'une réaction mettant en jeu le réarrangement de Smiles.

Nous avons procédé à la réaction d'acylation sur le dérivé **37a** avec le chlorure de pivaloyle ce qui a permis d'isoler l'amide **39** (schéma 13). La structure par analyse cristallographique du composé **39** nous indique clairement que le groupement pivaloyle se trouve sur l'azote substitué par le méthyle, ce qui prouve indirectement la structure du produit de réarrangement de Smiles **37a** [11].

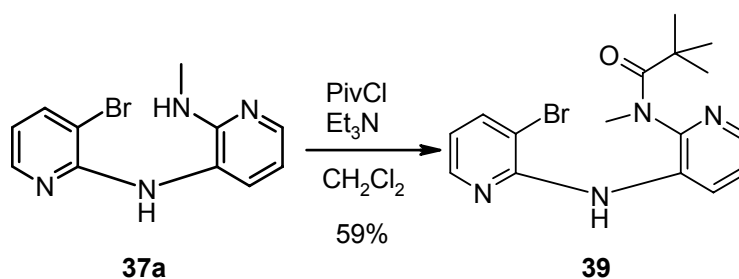
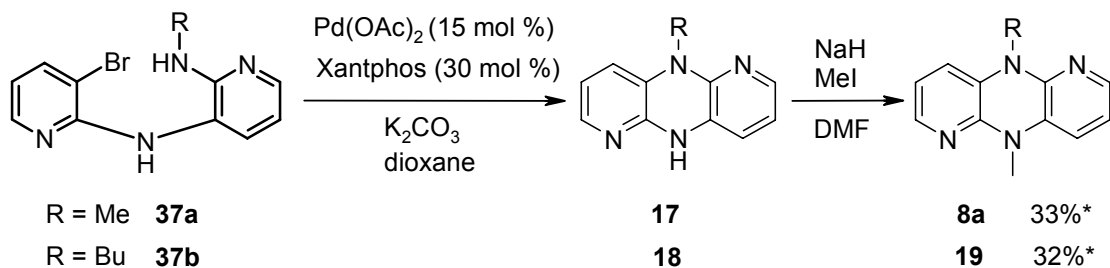


Schéma 13. Acylation du produit **37a**

Au départ des produits **37a,b** et **38**, nous avons envisagé la cyclisation en présence du système $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -xantphos. Cette séquence permet d'accéder aux dérivés monosubstitués **17** et **18**. Les produits bruts ont été ensuite engagés dans une réaction d'alkylation avec l'iodure de méthyle, ce qui conduit aux isomères **A** dihydrodipyriddyraziniques attendues **8a** et **19** avec des rendements relativement moyens de, respectivement, 33% et 32% sur les deux étapes.



*rendement en produit isolé calculé sur deux étapes

Schéma 14. Synthèse des isomères dihydrodipyriddyraziniques **A** via le réarrangement de Smiles

Les données spectroscopiques et physiques des produits **8a** et **19** sont identiques à celles enregistrées pour les composés préalablement isolés lors de la séquence couplage-alkylation-réduction-cyclisation-alkylation.

D'une manière surprenante, la cyclisation du composé **38** avec l'acétate de palladium et le xantphos dans les conditions précédemment utilisées ne conduit pas au dérivé souhaité, seul 65% du produit de départ étant récupérés.

Ainsi, lors de la réduction de potentiels précurseurs des isomères **B**, nous avons préparé divers produits nés du réarrangement de Smiles, ce qui, après cyclisation et substitution, nous a permis de synthétiser des molécules possédant la structure de l'isomère **A**.

FONCTIONNALISATION DES DIHYDRODIPYRIDOPYRAZINES

Les dihydrodipyriddyrazines ont aussi fait l'objet de différentes fonctionnalisations par métallation, substitutions électrophile et/ou nucléophile [2–4]. Ces réactions ont permis de générer plusieurs dérivés diversement fonctionnalisés sur le cycle pyridinique (Fig. 3).

A noter qu'une réactivité différente entre les deux isomères **A** et **B** diméthylés a été observée. Sachant que la structure plane de ces composés peut avoir comme conséquence une délocalisation électronique au niveau des azotes pipéraziniques, les substituants méthyles liés à ces azotes peuvent constituer de potentielles positions pour la métallation. Ainsi, pour l'isomère **A** diméthylé, l'électrophile est introduit sur les groupements méthyles alors que pour l'isomère **B**, la réaction conduit aux composés fonctionnalisés sur le noyau pyridinique.

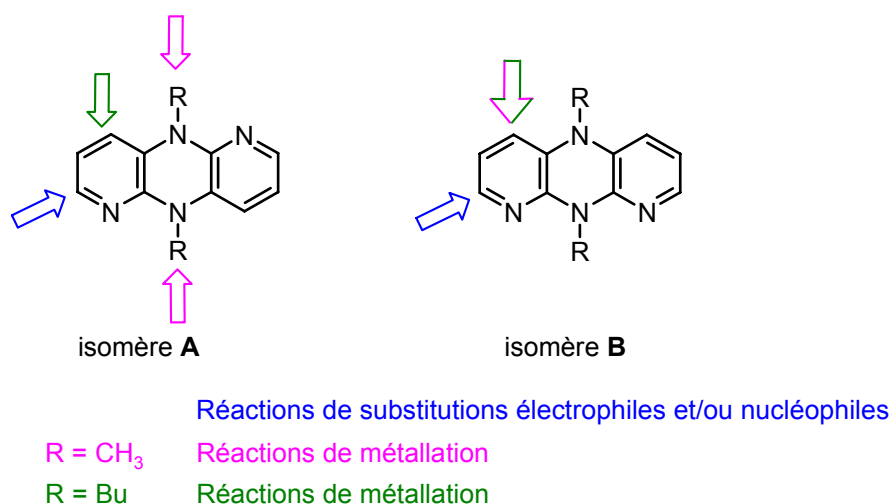


Figure 3. Fonctionnalisations des dihydrodipyridopyrazines

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 *via* des réactions de métallation

La métallation des dihydrodipyridopyrazines **9a** et **9d** nous a permis d'isoler les composés **40-48** substitués en position 4 (Schéma 15). Les différents résultats sont consignés dans le Tableau 5.

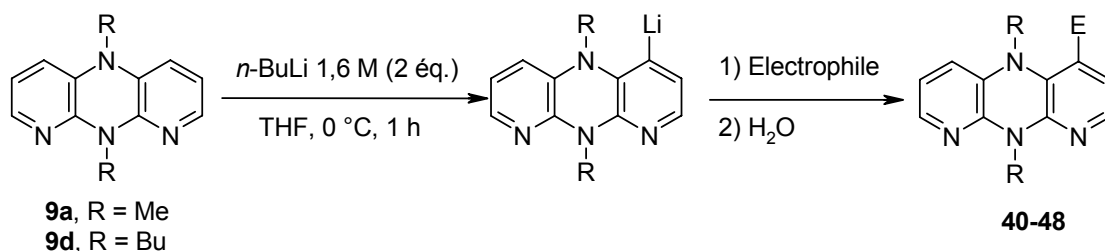


Schéma 15. Métallation des composées **9a** et **9d**

Tableau 5. Résultats des métallations de **9a**, **9d** et **8d**

Produit de départ	R	Electrophile	Produit final	E	Rendement * (%)
9a	Me	CBr ₄	40	Br	63
9a	Me	I ₂	41	I	60
9a	Me	Bu ₃ SnCl	42	SnBu ₃	71
9a	Me	Me ₃ SiCl	43	SiMe ₃	70
9a	Me	MeSSMe	44	SMe	62
9a	Me	DMF	45	CHO	72
9d	Bu	I ₂	46	I	68
9d	Bu	MeSSMe	47	SMe	66
9d	Bu	DMF	48	CHO	70
8d	Bu	MeSSMe	49	SMe	49
8d	Bu	DMF	50	CHO	48
8d	Bu	Me ₃ SiCl	51	SiMe ₃	53

*rendement en produit isolé

L'obtention des produits substitués en C4 lors de la métallation de l'isomère dibutylé **8d** (Schéma 16) mérite d'être soulignée. *A priori*, lorsque les carbones substituant le noyau pyrazinique sont secondaires, la fonctionnalisation a lieu sur le cycle pyridinique. Les résultats des métallations de **8d** sont également rapportés dans le Tableau 5.

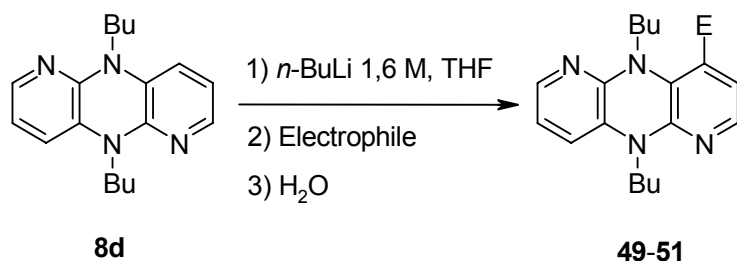
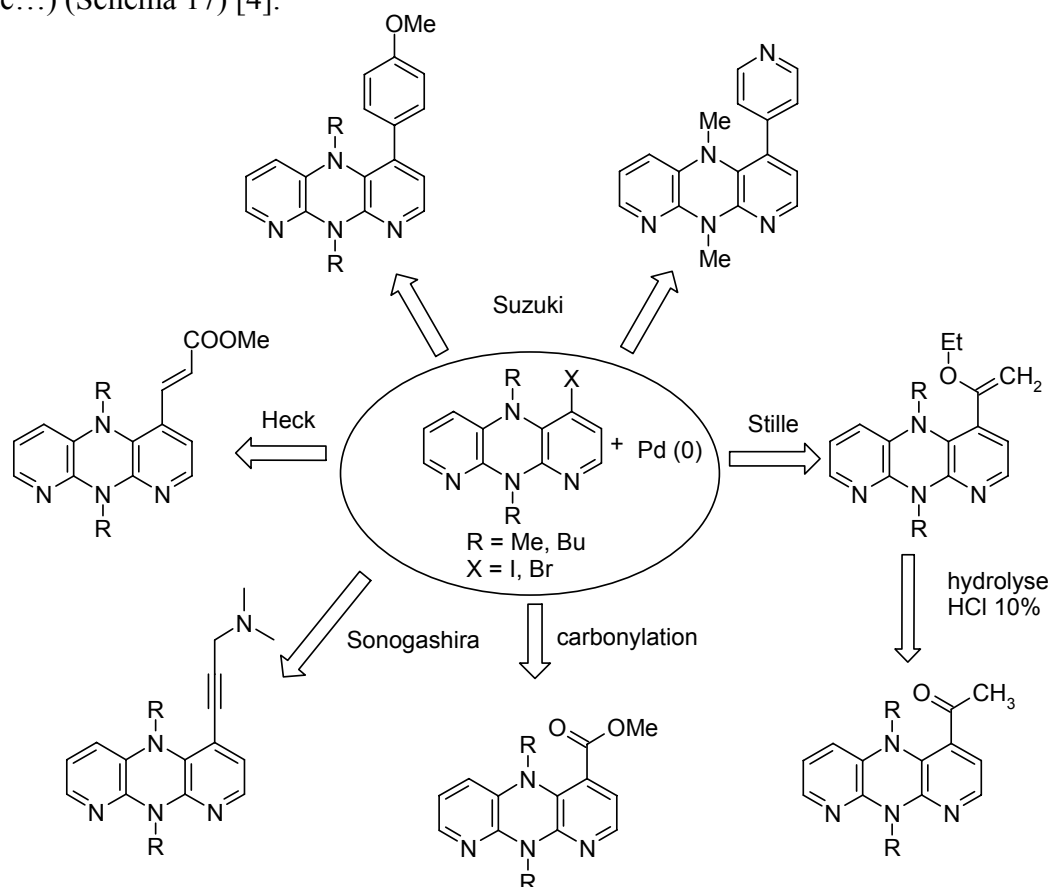


Schéma 16. Métallation du composé 8d

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 *via* des réactions de couplages pallado-catalysées

Les couplages catalysés par le palladium(0), réalisés sur les halogéno-dihydrodipyridopyrazines issues de la métallation en position 4, ont permis l'introduction de nombreux groupements (aromatiques, hétéroaromatiques, alcyniques, etc...) (Schéma 17) [4].



*Schéma 17. Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 *via* des réactions de couplages pallado-catalysées*

Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en position 4 et 6

Le dérivé formylé en position 4 isolé au cours des précédents travaux s'est révélé un intermédiaire de synthèse particulièrement intéressant. Ainsi, les séquences d'« *ortho*-lithiation » menées sur cet aldéhyde ont permis l'introduction de divers groupements sur le sommet 6, conduisant à de nouveaux composés qui, à leur tour, constituent le point de départ en vue d'autres fonctionnalisations. Différents dérivés nés des couplages de type Suzuki, Stille, Heck et Sonogashira ainsi que diverses entités émanant d'aminations réductrices ont ainsi été engendrés (Schéma 18) [7].

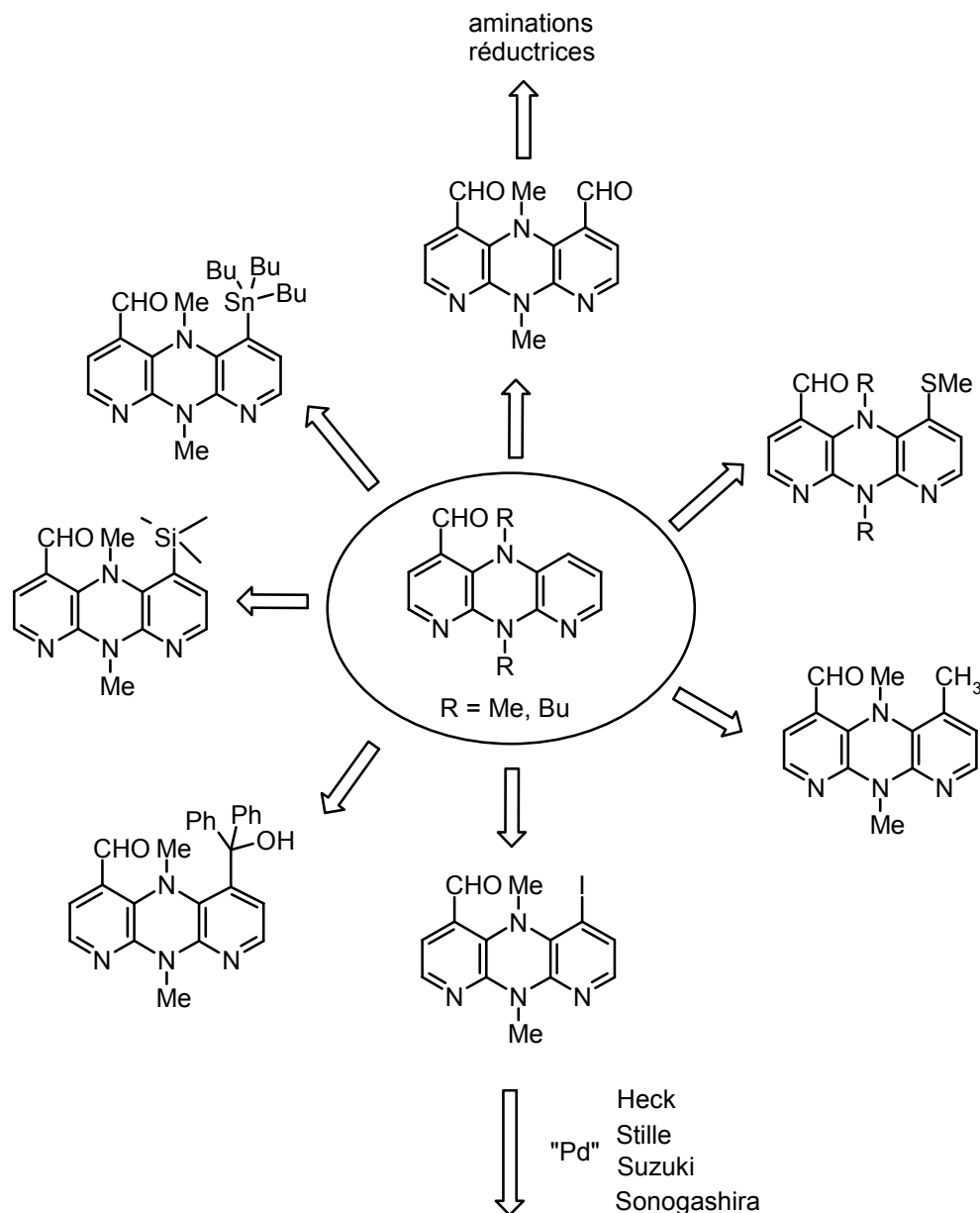


Schéma 18. Fonctionnalisation des dihydrodipyridopyrazines en positions 4 et 6

CONCLUSION

En résumé, nous avons réalisé la synthèse de dihydrodipyridopyrazines symétriques diversement substituées sur les azotes pyraziniques par cyclisation hétarynique des 2-alkylamino-3-halogénopyridines en présence de la base complexe NaNH_2 -*t*BuONa.

Par ailleurs, nous avons mis au point une stratégie rapide, efficace, reproductible et facile de mise en œuvre permettant l'accès à chacun des isomères dihydrodipyridopyraziniques. Pour ce faire, nous avons fait appel à des séquences de substitution-réduction-cyclisation-substitution à partir des produits de couplages adéquats. Cette séquence constitue une nouvelle méthode d'élaboration de dihydrodipyridopyrazines symétriques ou non, difficiles d'accès par une autre voie.

L'intérêt du réarrangement de Smiles pour synthétiser des molécules possédant la structure de l'isomère **A** dihydrodipyridopyrazinique a aussi été mise en évidence.

En conclusion de ce travail, nous pouvons dire que les dihydrodipyridopyrazines constituent une famille de composé possédant des propriétés chimique riches et intéressantes, offrant de multiples possibilités de fonctionnalisation avec un potentiel anticancéreux avéré.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à exprimer leurs plus vifs remerciements à l'Ambassade de France en Roumanie et à l'Agence Universitaire de la Francophonie pour leur soutien et le financement partiel.

RÉFÉRENCES

1. Caubère, P., Guillaumet, G., Rodriguez, I., Vinter-Pasquier, K., Kuehm-Caubère, C., Blanchard, S., Atassi, G., Pierre, A., Pfeiffer, B., Renard, P.P.: *Eur. Pat. Appl.* . EP 0963986, **1999**; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 22978;
2. Blanchard, S., Rodriguez, I., Caubère, P., Guillaumet, G.: Metallation and Functionalisation of Dihydrodipyridopyrazines, *Synlett*, **2002**, 1356-1358;
3. Blanchard, S., Rodriguez, I., Kuehm-Caubère, C., Renard, P., Pfeiffer, B., Guillaumet, G., Caubère, P.: Hetarynic Synthesis and Chemical Transformation of Dihydrodipyridopyrazines, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3513-3524;
4. Grig-Alexa, I. C., Finaru, A., Ivan, L., Caubère, P., Guillaumet, G.: Functionalization of Dihydrodipyridopyrazines Involving Palladium-Catalyzed Coupling Reactions, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2343-2346;
5. Blanchard, S., Rodriguez, I., Tardy, C., Baldeyrou, B., Bailly, C., Colson, P., Houssier, C., Léonce, S., Kraus-Berthier, L., Pfeiffer, B., Renard, P., Pierre, A., Caubère, P., Guillaumet, G.: Synthesis of Mono- and Bisdihydrodipyridopyrazines and Assessment of their DNA Binding and Cytotoxic Properties, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 978-987;
6. Himbert, F., Pennanec, R., Guillaumet, G., Lafosse, M.: Preparative Liquid Chromatography and Centrifugal Partition Chromatography for Purification of New Anticancer Precursors, *Chromatographia*, **2004**, *60*, 269-274;
7. Grig-Alexa, I. C., Finaru, A., Caubère, P., Guillaumet, G.: Lithiation Directed by Amino Alkoxides. Application to the Synthesis of New Disubstituted Dihydrodipyridopyrazines, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4187-4189;
8. Grig-Alexa, I.-C., Finaru, A.-L., Ivan, L., Caubère, P., Guillaumet, G.: Efficient Synthesis of 3-Bromo-2-[(*N*-substituted)amino]pyridines and their Hetarynic Cyclization, *Synthesis*, **2006**, 619-628;

9. Grig-Alexa, I.C., Finaru, A.L., Routier, S., Bailly, C., Caubere, P., Guillaumet, G.: Synthesis of 4,6-Disubstituted dihydrodipyridopyrazines and Assessment of their DNA Binding, *Rev. Chim. (Bucuresti)*, **2008**, **59**, 266-268;
10. Patriciu, O.-I., Finaru, A.-L., Massip, S., Léger, J.-M., Jarry, C., Guillaumet, G. Efficient and Selective Method for the Synthesis of Dihydrodipyridopyrazines Based on the Pd-Catalysed Amination of Halopyridines, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3753–3764;
11. Patriciu, O.-I., Finaru, A.-L., Massip, S., Léger, J.-M., Jarry, C., Guillaumet, G.: Smiles Rearrangement as a Tool for the Preparation of Dihydrodipyridopyrazines, *Org. Lett.*, **2009**, **11**, 5502-5505;
12. Gamage, S. A., Spiecer, J. A., Finlay, G. J., Stewart, A. J., Charlton, P., Baguley, B. C., Denny, W. A.: Dicationic Bis(9-methylphenazine-1-carboxamides): Relationships between Biological Activity and Linker Chain Structure for a Series of Potent Topoisomerase Targeted Anticancer Drugs, *J. Med. Chem.*, **2001**, **44**, 1407-1415;
13. Małkosza, M., Wojciechowski, K.: Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry, *Chem. Rev.* **2004**, **104**, 2631-2666;
14. Patriciu, O.-I., Pillard, C., Finaru, A.-L., Săndulescu, I., Guillaumet, G.: Synthesis of Nitro *N,N*-dipyridinylamines via Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen, *Synthesis*, **2007**, 3868–3876;
15. Yang, B. H., Buchwald, S. L.: The Development of Efficient Protocols for the Palladium-Catalyzed Cyclization Reactions of Secondary Amides and Carbamates, *Org. Lett.*, **1999**, **1**, 35-38;
16. Yin, J., Buchwald, S. L.: Palladium-Catalyzed Intermolecular Coupling of Aryl Halides and Amides, *Org. Lett.*, **2000**, **2**, 1101-1104;
17. Garnier, E., Audoux, J., Pasquinet, E., Suzenet, F., Poullain, D., Le Bret, B., Guillaumet, G.: Easy Access to 3- or 5-Heteroaryl-amino-1,2,4-triazines by S_NAr , S_NH , and Palladium-Catalyzed *N*-Heteroarylations, *J. Org. Chem.*, **2004**, **69**, 7809-7815;
18. Bellamy, F. D., Ou, K.: Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, **25**, 839–842;
19. Fox, B. A., Threlfall, T. L.: 2,3-Diaminopyridine, *Org. Synth.*, **1973**, Coll. Vol. **5**, 346-351;
20. Tietze, M., Iglesias, A., Merison, E., Conrad, J. U., Klaiber, I., Beifuss, U.: Efficient Methods for the Synthesis of 2-Hydroxyphenazine Based on the Pd-Catalyzed *N*-Arylation of Aryl Bromides, *Org. Lett.*, **2005**, **7**, 1549-1552;
21. Cämmerer, S. S., Viciu, M. S., Stevens, E. D., Nolan, S. P.: Use of (NHC)Pd(h3-allyl)Cl (NHC = *N*-Heterocyclic Carbene) in a Palladium-Mediated Approach to *Cryptocarya* Alkaloids, *Synlett*, **2003**, 1871-1873.

