

Table des matières

Avant-propos	i
Table des matières	iii
Liste des abréviations	vi
Introduction générale.....	1

CHAPITRE I : Rappel bibliographique sur les réactions de déprotométtallation et de *N*-arylation5

Partie A : La déprotométtallation en série aromatique.....6

1. Généralités sur la réaction de déprotométtallation.....	7
2. Facteurs influençant la réaction d' <i>ortho</i> -méttallation.....	8
2.1. Le choix de l'agent méttallant.....	8
2.2. Les groupes directeurs et l'activation du substrat.....	10
2.3. Influence du solvant ou d'additifs.....	12
3. Bases biméttalliques.....	13
3.1. Étude bibliographique.....	13
3.2. Réactivité des bases 'ate.....	15
4. Les bases mixtes lithium-zinc.....	17
4.1. Étude bibliographique.....	17
4.2. Étude dans notre groupe.....	20

Partie B : Réactions de *N*-arylation catalysées par le cuivre24

1. Mécanisme	26
1.1. Mécanisme AO/ER	26
1.2. Mécanisme de type radicalaire.....	28
2. Conditions expérimentales.....	30
2.1. Sources de cuivre	30
2.2. Ligands.....	30
2.3. La base	34
2.4. Solvant	35
3. Les substrats.....	35
3.1 L'électrophile.....	35
3.1.a. Les halogénures aromatiques.....	35
3.1.b. Les halogénures hétéroaromatiques.....	36
3.2. Les nucléophiles.....	37

CHAPITRE II : Synthèse de bis-hétérocycles par séquence déprotométtallation-iodolyse-*N*-arylation.....40

1. Introduction.....41

2. Métallation des hétérocycles à 5 chaînons	41
2.1. Étude bibliographique	41
2.1.1. Benzo[b]thiophène	41
2.1.2. Benzo[b]furanne	42
2.1.3. Benzothiazole.....	42
2.1.4. Benzoxazole	43
2.2. Métallation d'hétérocycles à 5 chaînons par la base Li-Zn	43
3. Synthèse de bis-hétérocycles par déprotométtallation-iodolyse-N-arylation	46
3.1. Avec des hétérocycles à 5 chaînons.....	46
3.2. Avec des hétérocycles à 6 chaînons.....	52
4. Conclusion	56
5. Partie expérimentale	57
5.1. Généralités	57
5.1.1. Instrumentation	57
5.1.2. Chromatographies	58
5.1.3. Produits chimiques.....	58
5.1.4. Conditions opératoires générales	59
5.2. Métallation des hétérocycles à 5 chaînons.....	59
5.2.1. Procédure générale.....	59
5.2.2. Descriptif des produits synthétisés.....	60
5.3. Synthèse des bis-hétérocycles.....	61
5.3.1. Procédure générale.....	61
5.3.2. Descriptif des produits synthétisés.....	62

CHAPITRE III : Déprotométtallation-iodolyse de pyridines substituées et rationalisation des résultats87

1. Introduction.....	88
2. Rationalisation des résultats	89
2.1. Rappel bibliographique	89
2.2. Calcul théorique des pK_a	90
3. Métallation des pyridines substituées en C3.....	95
3.1. 3-Bromo-, 3-Chloropyridine	95
3.2. 3-Méthoxy-, 3-Fluoropyridine	96
4. Métallation des pyridines substituées en C2 et C4.....	101
4.1. 2-Bromo-, 2-Chloropyridine	101
4.2. 4-Méthoxy-, 2-Méthoxy-, 2-Fluoropyridine	102
5. Métallation des pyridines substituées en 2,6 et 2,3	106
5.1. 2,6-Dibromo-, 2,6-Dichloro-, 2,3-Dibromo-, 2,3-Dichloropyridine.....	106
5.2. 2,6-Diméthoxy-, 2,6-Difluoro-, 2,3-Diméthoxypyridine.....	107
6. Conclusion	110
7. Partie expérimentale	110
7.1. Déprotométtallation des substrats avec 0.5 équivalent de base	110
7.1.1. Procédure générale.....	110
7.1.2. Description des produits synthétisés.....	111
7.2. Déprotométtallation des substrats avec 2 équivalents de base.....	114
7.2.1. Procédure générale.....	114
7.2.2. Description des produits synthétisés.....	114
7.3. Déprotométtallation des substrats avec 1 équivalent de base	116

7.3.1. Procédure générale.....	116
7.3.2. Description des produits synthétisés.....	116

CHAPITRE IV : Optimisation de la réaction de *N*-arylation des iodopyridines synthétisées121

2. Optimisation de la réaction de <i>N</i>-arylation avec ligands	122
2.1. Etude bibliographique	122
2.2. Résultats obtenus	123
2.3. Tentatives pour rationaliser les résultats obtenus	127
3. Séquence déprotoméallation-iodolyse-<i>N</i>-arylation.....	128
4. Réaction de <i>N</i>-arylation sans ligand.....	130
5. Conclusion	134
6. Partie expérimentale	135
6.1. Modes opératoires.....	135
6.1.1. <i>N</i> -arylation avec ligands (Protocole 1)	135
6.1.2. Séquence déprotoméallation-iodolyse- <i>N</i> -arylation	135
6.1.2.a. avec 0.5 équivalent de base (protocole 2).....	135
6.1.2.b. avec 1 équivalent de base (protocole 2').....	135
6.1.3. <i>N</i> -arylation sans ligands (Protocole 3).....	136
6.2. Description des produits synthétisés.....	136

CHAPITRE V : Evaluation biologique des produits synthétisés vis-à-vis du mélanome144

1. Introduction.....	145
2. Traitement existant du mélanome	145
2.1. Traitements conventionnels	145
2.1.1. La chirurgie	145
2.1.2. La radiothérapie	146
2.1.3. Thérapie adjuvante et immunothérapie.....	146
2.1.4. La chimiothérapie	146
2.2. Approches récentes	147
2.2.1.a. Inhibiteurs BRAF	148
2.2.1.b. Inhibiteurs MEK	148
2.2.2. Anticorps et immunothérapie.....	149
3. Evaluation des produits synthétisés	149
3.1. Première série	150
3.2. Détermination de l'IC₅₀ du composé 4h.....	152
3.3. Deuxième série	153
4. Conclusion	153
5. Partie expérimentale	154
Conclusion Générale	156
Liste des produits Synthétisés	158
Annexe	162

Liste des abréviations

AcOEt : acétate d'éthyle

ATR : attenuated total reflectance (réflexion totale atténuée)

AO : addition oxydante

B3LYP : Becke 3-Parameter (Exchange), Lee, Yang and Parr

BINOL : 1,1'-Bi-2-naphtol

BV : basse vacante

BuLi : *n*-butyllithium

CCM : chromatographie sur couche mince

CDA : trans-cyclohexane-1,2-diamine

CIPE : Complexe induite par effet de proximité (Complex-Induced Proximity Effect)

DA : diisopropylamino

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DFT : density functional theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)

DMA : diméthylacétamide

DMAE = 2-diméthylaminoéthylate

DMCDA : *trans-N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMEDA : *N,N*-diméthyléthylènediamine

DMF : diméthylformamide

DMPU : *N,N'*-diméthylpropylidèneurée

DMSO : diméthylsulfoxyde

DOSY : diffusion ordered spectroscopy (diffusion spectroscopique ordonnée)

d : doublet (RMN)

EDA : éthylènediamine

ER : élimination réductrice

Equiv. : équivalent

GD : groupement directeur

h : heure

HO : haute occupée

Hz : hertz

IC₅₀ : concentration inhibitrice à 50%

IEF : Integral Equation Formalism

IR : spectroscopie infrarouge

J : constante de couplage

LiDA : diisopropylamidure de lithium

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LiTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium

m : massif (RMN)

MAPK : Mitogen-activated protein kinases.

MEK : Mitogen-activated extracellular signal-regulated protein kinase.

min : minute

mol% : pourcentage molaire de réactif par rapport au substrat

ORTEP : oak ridge thermal ellipsoid plot program (structures cristallographiques)

PCM : Polarizable Continuum Model

PMDTA : *N,N,N',N'',N'''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine

ppm : partie par million

q : quadruplet (RMN)

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

RPE : Résonance paramagnétique électronique

s : singulet (RMN)

s-BuLi : *sec*-buthyl lithium

sl : signal large (RMN)

T.A : température ambiante

t-Bu ou *t*BuLi : *tert*-butyl ou *tert*-buthyl lithium

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridino

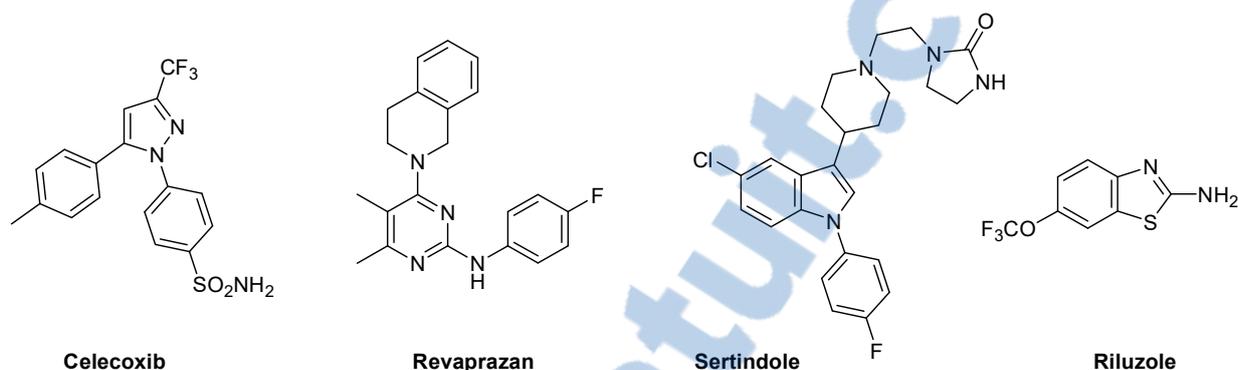
t : triplet (RMN)

ΔG : énergie libre

δ : déplacement chimique

Introduction générale

Les hétérocycles aromatiques suscitent un engouement constant, que ce soit par exemple pour leur participation dans la composition de nombreuses structures d'intérêt biologique, ou comme éléments de base dans des édifices utilisés en chimie supramoléculaire.¹



Exemples de composés hétérocycliques possédant une activité biologique

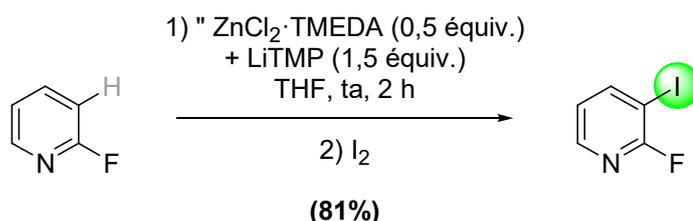
Il est donc fondamental de développer des voies de synthèse permettant d'accéder à des molécules complexes contenant ces unités en un minimum d'opérations synthétiques. La génération régiosélective d'espèces organométalliques est une méthode de choix pour fonctionnaliser les composés aromatiques. Cependant, dans le cas de composés portant des fonctions sensibles, des réactifs métalliques compatibles doivent être utilisés. Dans ce cadre, des études ont été menées par plusieurs groupes de synthèse en vue d'identifier des bases capables de déprotométrer des composés aromatiques sensibles. Les travaux de ces quinze dernières années ont abouti à la découverte d'une série de bases bimétalliques lithium-métal permettant d'atteindre des réactions à la fois hautement efficaces (par exemple des didéprotométrations) et chimiosélectives (tolérant par exemple des hétérocycles très sensibles à température ambiante). Les arylmétaux qui sont obtenus à l'issue de cette étape peuvent être convertis par divers piégeages électrophiles, et il est notamment possible d'accéder à des dérivés iodés ou diiodés qui possèdent un haut potentiel synthétique.²

Les bases bimétalliques développées dans notre équipe permettent d'accéder à des composés iodés ou diiodés selon un protocole qui peut être réalisé entre 0 °C et température ambiante. De plus, elles sont particulièrement adaptées aux hétéroaromatiques sensibles ou

1 Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd ed.; Wiley-VCH, 2003.

2 (a) Mulvey, R. E. *Organometallics* 2006, 25, 1060-1075; (b) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 3802-3824; (c) Mulvey, R. E. *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 743-755; (d) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 9794-9824; (e) Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* 2013, 113, 7470-7562.

aux aromatiques porteurs des fonctions réactives, et ne nécessitent pas, par conséquent, d'étapes coûteuses de protection-déprotection de fonctions. Une partie du travail de thèse consiste donc à optimiser la synthèse, par ce procédé économe en énergie (de refroidissement) et en étapes, de différentes molécules iodées et diiodées (certaines symétriques et d'autres non dans ce dernier cas). C'est une base mise au point au laboratoire, et préparée simplement à partir du chélate $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$ ($\text{TMEDA} = N,N,N',N'$ -tétraméthyléthylènediamine) et de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP), qui sera utilisée pour cette étape, et les conditions de déprotoméallation seront inspirées d'exemples déjà décrits.³

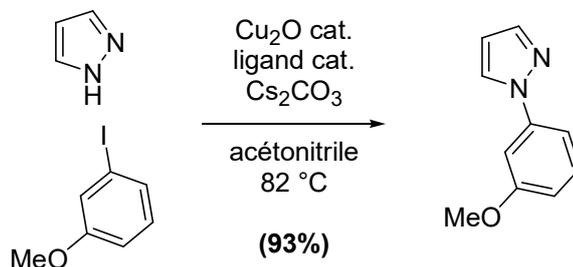


Exemple déjà décrit de déprotoméallation-iodolyse

Par ailleurs, les hétérocycles azotés à cinq chaînons tels que pyrroles, imidazoles, pyrazoles, triazoles et leurs dérivés benzo sont des entités rencontrées dans de nombreux produits d'intérêt biologique ou naturels. Les méthodes permettant de fonctionnaliser ces composés ont, elles aussi, connu récemment un développement important avec un regain d'intérêt pour les réactions de type Ullmann. Des progrès ont notamment été constatés pour les réactions catalysées au cuivre du fait de l'apparition de ligands appropriés permettant des procédés catalytiques. A partir de 2005 sont même apparues des réactions utilisant des conditions réactionnelles « sans ligand », réactions expliquées par le pouvoir coordinant pour le cuivre du solvant et/ou de la base. Néanmoins, l'emploi d'un ligand chélatant du cuivre

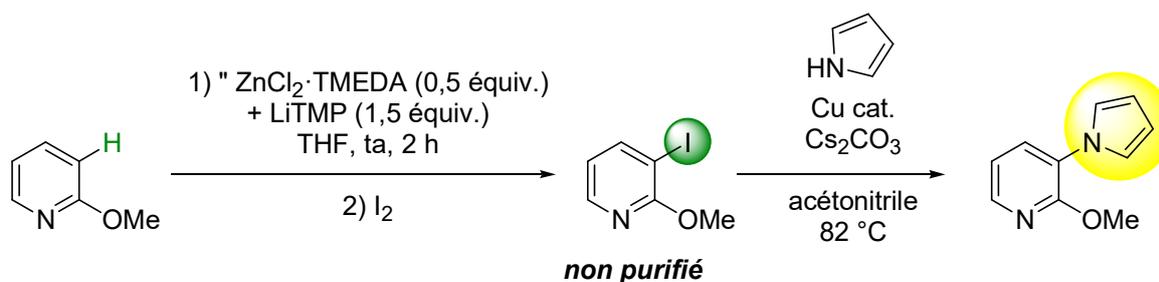
3 (a) Nagaradja, E.; Bentabed-Ababsa, G.; Scalabrini, M.; Chevallier, F.; Philippot, S.; Fontanay, S.; Duval, R. E.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6355-6363; (b) Aneur Messaoud, M. Y.; Bentabed-Ababsa, G.; Hedidi, M.; Dourdour, A.; Chevallier, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Picot, L.; Thiéry, V.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Mongin, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1475-1485; (c) Nagaradja, E.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1475-1487; (d) Kadiyala, R. R.; Tilly, D.; Nagaradja, E.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Halauko, Y. S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7944-7960; (e) Chevallier, F.; Blin, T.; Nagaradja, E.; Lassagne, F.; Roisnel, T.; Halauko, Y. S.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4878-4885; (f) Chevallier, F.; Halauko, Y. S.; Pecceu, C.; Nassar, I. F.; Dam, T. U.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. **2011**, *9*, 4671-4684; (g) Snegaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8191-8201; (h) L'Helgoual'ch, J. M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177-183; (i) Seggio, A.; Lannou, M.-I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982-9989; (j) Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602-6605.

reste considéré comme plus sûr à une échelle industrielle, tant pour l'accélération des réactions que pour leur reproductibilité.⁴



Exemple de *N*-arylation réalisée avec le ligand salicylaldoxime

Le but de cette thèse est de développer un protocole pour combiner ces deux types de fonctionnalisation, à savoir la déprotométtallation et la *N*-arylation, dans des réactions séquentielles pour arriver à synthétiser des bis-hétérocycles.



Exemple de réaction séquentielle

Les tests de l'activité d'anti-prolifération pour le mélanome de composés *N*-arylés synthétisés tout au long de cette thèse seront effectués dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Professeur Valérie Thiéry de l'Université de la Rochelle (France).

Nous avons choisi un plan contenant cinq chapitres :

Chapitre I : Rappel bibliographique sur les réactions de déprotométtallation et de *N*-arylation

Chapitre II : Synthèse de bis-hétérocycles par déprotométtallation-iodolyse-*N*-arylation

Chapitre III : Déprotométtallation de pyridines substituées et rationalisation des résultats

Chapitre IV : Optimisation de la réaction de *N*-arylation des iodopyridines synthétisées

Chapitre V : Evaluation biologique de produits *N*-arylés synthétisés vis-à-vis du mélanome

4 (a) Shaughnessy, K. H.; Ciganek, E.; DeVasher, R. B. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: **2004**;
 (b) Monnier, F.; Taillefer, M. In *Amination and Formation of sp^2 C-N Bonds*; Taillefer, M., Ma, D., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: **2013**; Vol. 46, p 173-204; (c) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2014**.

**CHAPITRE I : Rappel bibliographique
sur les réactions de déprotométtallation et de
N-arylation**

**Partie A : La déprotométtallation en série
aromatique**

1. Généralités sur la réaction de déprotoméallation

La fonctionnalisation régiosélective des cycles aromatiques constitue l'un des problèmes fondamentaux lors de la synthèse de nombreux composés. En réalité, de nombreuses réactions de substitution électrophile ne sont pas sélectives. L'une des techniques les plus employées actuellement dans ce domaine est la réaction de métallation *ortho*-dirigée,⁵ qui consiste à générer des espèces organométalliques pouvant être engagées dans diverses réactions : halogénéation, alkylation, acylation et couplage croisé catalysé par des métaux de transition. Cette méthode permet la fonctionnalisation régiosélective de nombreux composés aromatiques.

La réaction d'*ortho*-métallation consiste en l'arrachement, à l'aide d'une base forte (généralement des alkyllithiens ou amidures de lithium), d'un proton aromatique situé en *ortho* d'un groupement directeur (GD). Le piégeage du lithien intermédiaire par un électrophile permet de fonctionnaliser régiosélectivement le substrat. La régiosélectivité est induite par le groupement *ortho*-directeur qui, par son caractère inducteur attracteur et/ou complexant fort, est susceptible d'augmenter l'acidité cinétique des protons en position *ortho* (Schéma 1).

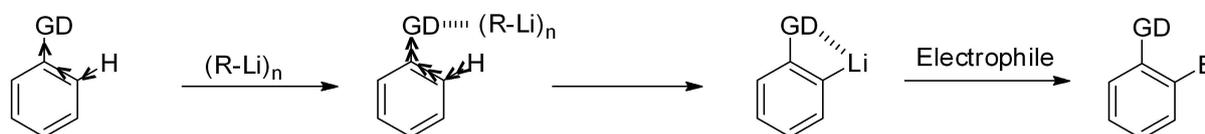


Schéma 1

Compte tenu du caractère ionique de la liaison carbone-lithium, les organolithiens sont très réactifs vis-à-vis d'une large gamme d'électrophiles. Leur génération en série aromatique et hétéroaromatique a été très étudiée, et continue de susciter de nombreuses recherches de méthodes spécifiques de lithiation régiosélective. Depuis les premiers travaux de Wittig⁶ et Gilman,⁷ suivis par ceux de Hauser,⁸ cette réaction constitue aujourd'hui une méthode de

5 (a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React. (N. Y.)* **1979**, *26*, 1-360; (b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933; (c) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360; (d) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis* **2002**, 2nd ed. (Ed.: M. Schlosser), Wiley: New York, Chapter I.

6 (a) Wittig, G.; Pockels, U.; Droge, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1938**, *71B*, 1903-1912; (b) Wittig, G.; Fuhrmann, G. **1940**, *73B*, 1197-1218.

7 (a) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112; (b) Gilman, H.; Morton, J. W., Jr. *Org. React. (N. Y.)* **1954**, 258-304.

8 Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853-856.

choix pour la synthèse régiosélective de cycles aromatiques et hétéroaromatiques polyfonctionnalisés.⁹

Cette méthode a permis de fonctionnaliser des cycles aromatiques puis hétéroaromatiques π -excédentaires tels que le furanne, le pyrrole et le thiophène.¹⁰ Par la suite, la réaction d'*ortho*-métallation a été étendue aux cycles aromatiques π -déficitaires tels que les quinoléines,¹¹ les pyridines,^{12,9} les diazines¹³ et les benzodiazines.^{13b,14}

2. Facteurs influençant la réaction d'*ortho*-métallation

2.1. Le choix de l'agent métallant

Les deux types de bases lithiées couramment utilisées sont les alkyllithiums (bases fortes – $pK_a \approx 50$ – mais fortement nucléophiles) et les dialkylamidures de lithium encombrés (bases plus faibles – $pK_a \approx 35-40$ – plus faiblement nucléophiles).

En série aromatique ou hétérocyclique π -excédentaire, les bases fortes telles que les alkyllithiums (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi) ou des complexes du type BuLi/TMEDA (TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine) sont couramment utilisées pour déprotoner. Il faut noter que les alkyllithiums en solution s'associent sous forme d'agrégats : hexamères (dans les hydrocarbures), tétramères ou dimères (dans le tétrahydrofurane (THF) ou Et₂O). L'ajout de ligands bidentates comme la TMEDA à ces alkyllithiums en solution augmente significativement leur basicité en dissociant les agrégats en dimères ou monomères.^{5b}

Ces bases ont très rarement été utilisées pour métaller les aromatiques π -déficitaires car elles s'additionnent facilement sur ces substrats. Dans ce cas, le choix de l'agent métallant est capital : il doit être suffisamment basique pour réaliser la déprotonation du substrat mais peu nucléophile pour éviter la réaction secondaire d'addition (Schéma 2).¹⁵

9 (a) Narasimhan, N. S.; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957-986; (b) Green, L.; Chauder, B.; Snieckus, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1453-1468; (c) Queguiner, G. **2000**, *37*, 615-621; (d) Familoni, O. B. *Synlett* **2002**, 1181-1210.

10 Gronowitz, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *44*, 1-213.

11 Queguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187-304.

12 Marsais, F.; Breant, P.; Ginguene, A.; Queguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, 139-147.

13 (a) Turck, A.; Ple, N.; Queguiner, G. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2149-2172; (b) Gros, P.; Fort, Y.; Queguiner, G.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791-4794; (c) Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161-1172.

14 Ple, N.; Turck, A.; Queguiner, G.; Glassl, B.; Neunhoeffer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 583-585.

15 (a) Francis, R. F.; Davis, W.; Wisener, J. T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 59-62; (b) Goldstein, S. W.; Dambek, P. J. *Synthesis* **1989**, 221-222.

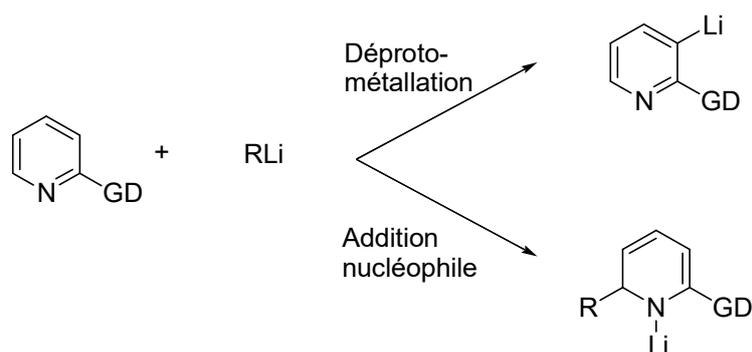


Schéma 2

Cette réaction secondaire est due au faible niveau d'énergie des orbitales basses vacantes des cycles aromatiques π -déficients. En effet, plus le niveau d'énergie de l'orbitale basse vacante (BV) sera bas, plus la différence d'énergie entre cette orbitale et l'orbitale haute occupée (HO) de la base lithiée sera faible, ce qui favorisera la réaction d'addition nucléophile au détriment de la métallation (Figure 1).

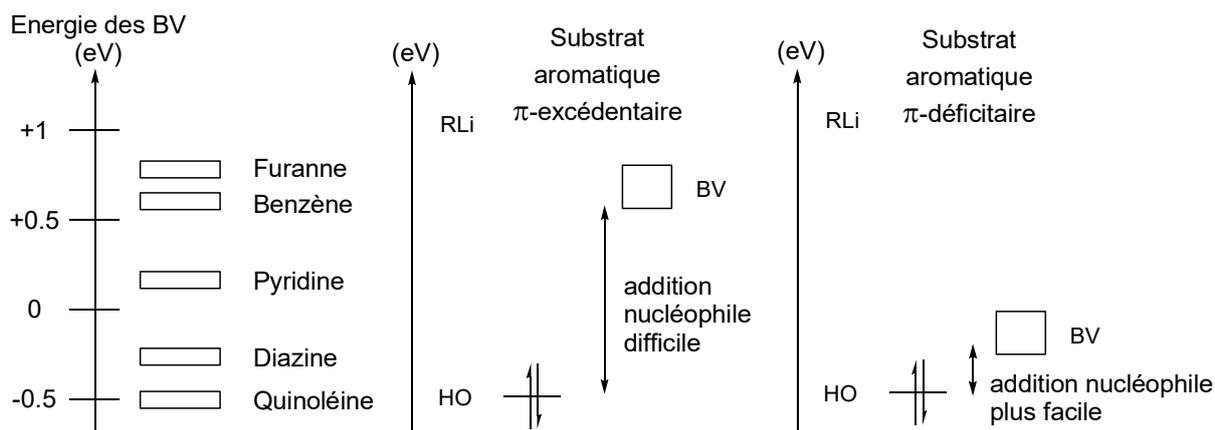


Figure 1 : Niveau d'énergie des orbitales basses vacantes (BV) d'aromatiques de différentes familles.

Dans le cas de composés sensibles à l'addition nucléophile tels que les pyridines, l'agent métallant doit être suffisamment basique pour déprotoner le substrat, mais doit posséder une faible nucléophilie pour éviter la réaction concurrente d'addition nucléophile. Il faut donc trouver un bon compromis entre ces deux critères. Pour cela, on utilise des dialkylamidures de lithium tels que le diisopropylamidure de lithium (LiDA) de $pK_a = 35.7$ ¹⁶ et le 2,2,6,6-tetraméthylpipéridure de lithium (LiTMP) de $pK_a = 37.3$,¹⁷ ou encore le

16 Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 620-621.

17 Fraser, R. R.; Baignee, A.; Bresse, M.; Hata, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4195-4198.

bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) de $pK_a = 29.5^{18}$, qui sont des bases plus faibles que les alkyllithiums ($pK_a \sim 50$) mais beaucoup moins nucléophiles (Schéma 3).

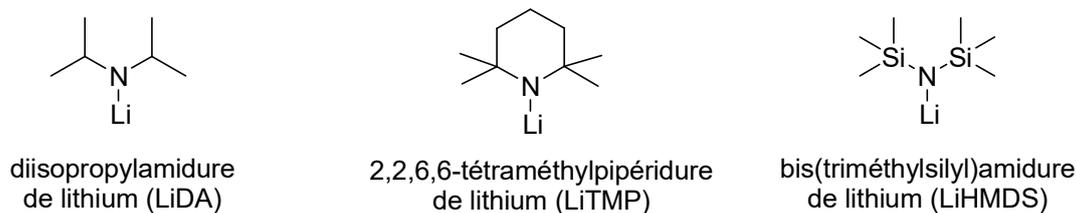


Schéma 3

2.2. Les groupes directeurs et l'activation du substrat¹⁹

Un groupe *ortho*-directeur est composé d'un ou de plusieurs hétéroatomes. Ceux-ci interviennent par plusieurs effets dans la régiosélectivité observée lors des réactions de métallation :

- Effet cinétique : L'hétéroatome, directement lié au cycle, est en général un attracteur par induction, ce qui a pour effet d'augmenter l'acidité de l'hydrogène situé en *ortho* par polarisation des liaisons et de faciliter ainsi sa déprotonation (a). Il favorise également l'approche de l'agent métallant par coordination (complexe CIPE)²⁰ et ainsi la déprotonation régiospécifique en *ortho* (b). Cette complexation permet également la désagrégation de la base et donc une augmentation de sa réactivité. La réaction utilisant les alkyllithiums comme agents de métallation s'effectue sous contrôle cinétique.



- Effet thermodynamique : La réaction de métallation utilisant les dialkylamidures de lithium comme agents de déprotonation s'effectue souvent sous contrôle thermodynamique. En effet, cette réaction peut être considérée comme un équilibre acido-basique de constante d'équilibre $K = k_1/k_2$ (Schéma 4).

18 Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442-3443.

19 Meyers, A. I.; Hanagan, M. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1991-1999.

20 Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

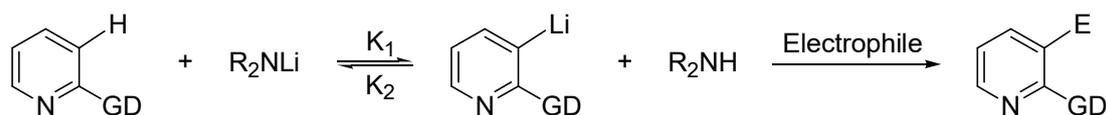
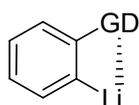
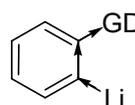


Schéma 4

L'équilibre est donc déplacé vers la formation du lithien le plus stable. L'espèce lithiée formée est stabilisée par complexation du métal par les hétéroatomes présents dans le groupe directeur **(c)** et/ou par effet inducteur attracteur du groupement directeur **(d)**.



(c)



(d)

Si $K < 1$: l'équilibre est déplacé vers la gauche et l'espèce lithiée ne se forme qu'en petite quantité. Afin de déplacer l'équilibre vers la formation du lithien, il est nécessaire de piéger ce dernier au fur et à mesure de sa formation. Comme la réaction entre l'amidure de lithium et certains électrophiles est lente, il est possible d'effectuer un piégeage *in situ* de l'intermédiaire (en rouge sur le schéma) (Schéma 5). Dans ce cas, on peut introduire simultanément l'électrophile et la base lithiée. Cette méthode de «*métallation par accumulation de l'espèce lithiée*» présente un inconvénient : la base doit être inerte vis-à-vis de l'électrophile, ce qui limite le choix des électrophiles à quelques exemples (le chlorure de triméthylsilyle est l'un des plus efficaces). Dans le cas d'un piégeage suffisamment rapide, on peut obtenir le produit cinétique et non le produit thermodynamique, l'équilibre de la réaction étant déplacé vers la droite.

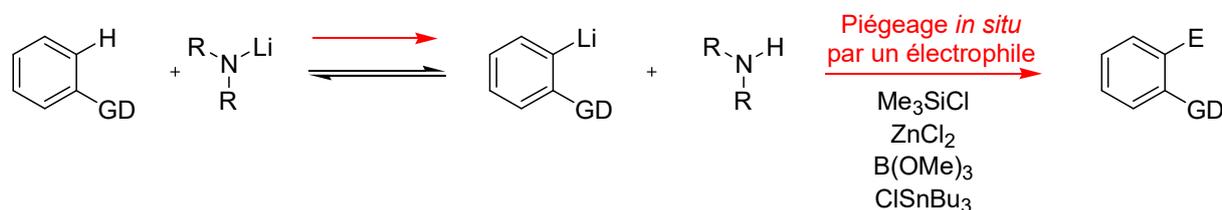


Schéma 5

Si $K \gg 1$: l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de l'organolithien. Dans ce cas, la base est mise au contact du substrat pendant un temps donné ; ensuite, on effectue le piégeage électrophile de l'intermédiaire lithié. On parle alors de «*métallation suivie du piégeage in-situ de l'espèce intermédiaire lithiée*».

Notons que l'hétéroatome présent dans l'hétérocycle a aussi un effet sur la réaction de métallation. Dans le cas de la pyridine, l'azote est capable de coordonner le métal de la base, favorisant ainsi la réaction sur le site adjacent dans des conditions cinétiques. En revanche, dans des conditions thermodynamiques, on forme un lithien plus stable dans lequel la position métallée est éloignée de l'azote pyridinique (répulsion doublet-doublet).

2.3. Influence du solvant ou d'additifs²¹

Les organolithiens sont en général solubles et relativement stables dans les solvants organiques. Leur stabilité est due à leur association sous forme d'agrégats en structure définie : hexamères (dans les hydrocarbures), tétramères ou dimères (dans le THF ou Et₂O).^{2e} C'est pourquoi ils sont en général commercialisés sous forme de solutions dans les alcanes (cyclohexane, hexane, pentane).²²

Afin d'augmenter la réactivité de ces bases dans les réactions de métallation, leur désagrégation peut être obtenue en les diluant dans des solvants décomplexants tels que le THF ou l'éther. Ces solvants stabilisent les organolithiens par coordination de l'atome métallique et permettent la diminution de leur degré d'agrégation, ce qui augmente leur réactivité. Ainsi, le butyllithium se trouve sous forme dimère-tétramère dans le THF (notons qu'il est sous forme hexamérique dans l'hexane)²³ alors que dans l'éther il est sous forme tétramérique (Schéma 6).

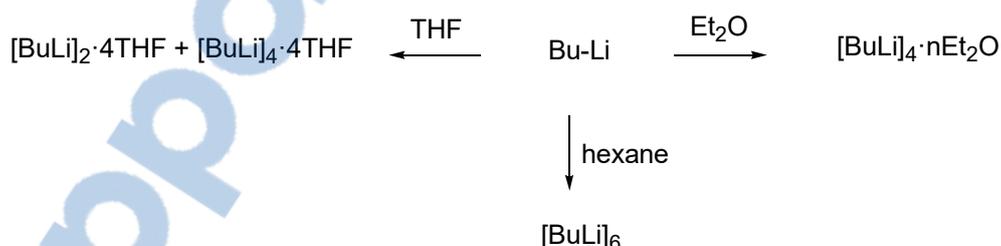


Schéma 6

De plus, il est aussi possible d'ajouter des additifs décomplexants aux organolithiens en solution, ce qui augmentera significativement leur réactivité en dissociant les agrégats en dimères ou monomères. Le plus souvent, ces additifs sont des éthers ou des amines tels que la TMEDA, la *N,N,N',N'',N''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDTA), la *N,N'*-

21 Clayden, J. In *Tetrahedron Organic Chemistry Series*; Jonathan, C., Ed.; Elsevier: 2002; Vol. Volume 23, p 9-109.

22 Wakefield, B. J. In *Organolithium Methods*; Academic Press : London: 1988.

23 Brown, T. L. *Acc. Chem. Res.* 1968, 1, 23-32.

diméthylpropylidèneurée (DMPU) et le 1,2-diméthoxyéthane (DME) (Schéma 7). Par exemple, le butyllithium est présent sous forme dimérique dans la TMEDA et peut être monomérique en présence de PMDTA du fait de la coordination de l'atome de lithium par les doublets libres des trois atomes d'azote.

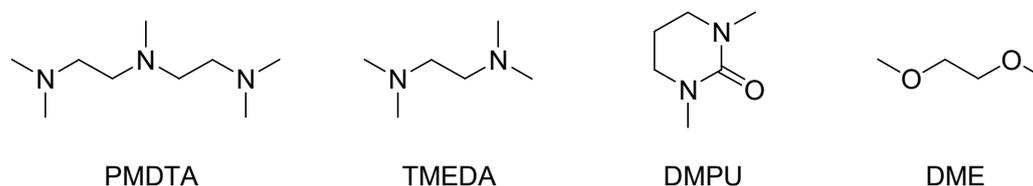


Schéma 7

3. Bases bimétalliques

3.1. Étude bibliographique

Une association bimétallique peut se traduire par une synergie due à l'existence de deux métaux. Si elle est judicieusement choisie, une telle combinaison pourra avoir un comportement plus favorable que la somme des effets des réactifs monométalliques correspondants utilisés séparément.

Cette synergie bimétallique avait déjà été mise en évidence, depuis plusieurs décennies, dans les superbases "alcalin-alcalin". Ces dernières ont été décrites pour la première fois par les groupes de M. Schlosser et L. Lochmann.²⁴ La plus connue en déprotométtallation, le LIC-KOR, résulte de la combinaison du *n*-butyllithium (LIC) avec le *tert*-butylate de potassium (KOR) (Schéma 8).

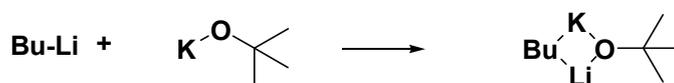


Schéma 8

P. Caubère a lui aussi introduit d'autres superbases alcalines bimétalliques.²⁵ La base homo-bimétallique BuLi-Li(DMAE) (DMAE = 2-diméthylaminoéthylate) a été développée

24 (a) Schlosser, M. J. *Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9-16; (b) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.

25 Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317-2334.

par les équipes de P. Gros et Y. Fort pour la déprotonation en série pyridinique (Schéma 9).²⁶ Celle-ci favorise une réaction chimio- et régiosélective en position 2 du cycle azinique.

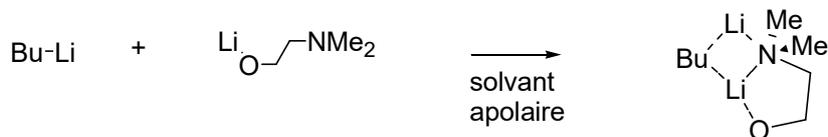


Schéma 9

L'utilisation de ces agents de métallation dans la réaction de déprotonation a ouvert de nouvelles perspectives en chimie organique (réactivité, chimiosélectivité et régiosélectivité), permettant ainsi de générer des composés aromatiques fonctionnalisés notamment hétérocycliques.

Les bases bimétalliques métal alcalin-métal non alcalin sont apparues à partir des années 2000 environ et certaines d'entre elles ont été présentées comme une alternative aux bases métalliques lithiées. En effet, ces dernières présentent des limitations : elles doivent en général être générées à très basse température en raison de leur haute réactivité et sont par conséquent peu compatibles avec les fonctions réactives. Avec les organomagnésiens, un peu plus stables que les lithiens vu que la liaison carbone-magnésium est moins ionique que la liaison carbone-lithium, des groupes fonctionnels sensibles sont plus facilement tolérés. Ainsi, les métallations avec les amidures de magnésium activés par des sels de lithium de type turbo-Grignard^{2d, 27} présentent l'avantage de tolérer des groupes fonctionnels comme nitrile, esters ou encore imines. Parmi ces bases, l'équipe de P. Knochel a développé la base TMPMgCl·LiCl. En comparant avec l'amidure de magnésium DAMgCl·LiCl, la base TMPMgCl·LiCl a l'avantage d'avoir une plus grande réactivité (réduction de la durée de métallation), de pouvoir être utilisée en quantité moindre (un équivalent au lieu de deux), et de permettre des réactions de fonctionnalisation pour un grand nombre d'hétérocycles (thiophènes, pyrimidines, pyrazoles, quinoléines) hautement régio- ou chimiosélectives (Schéma 10).²⁸

26 (a) Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383; (b) Gros, P. C.; Fort, Y. **2009**, 4199-4209.

27 Mongin, F.; Harrison-Marchand, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563-7727.

28 Lin, W.; Baron, O.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673-5676.

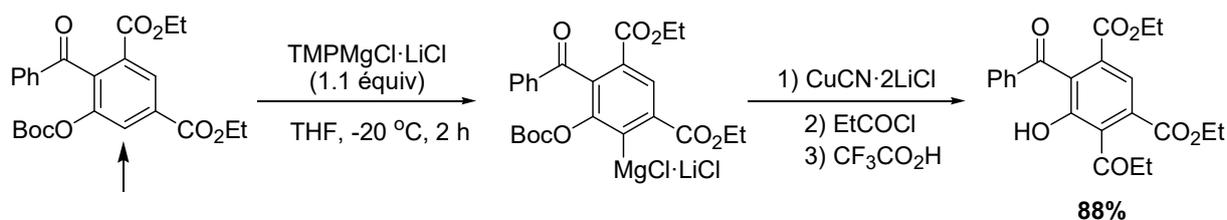


Schéma 10

3.2. Réactivité des bases 'ate

Des complexes 'ate peuvent faire partie des bases bimétalliques. G. Wittig a introduit le terme 'ate il y a environ une soixantaine d'années pour désigner les combinaisons bimétalliques contenant un métal faisant partie d'un complexe anionique.²⁹ Ces complexes peuvent être considérés comme une association entre une base et un acide de Lewis métalliques (organométalliques, amidures métalliques, etc) (Schéma 11).³⁰



Schéma 11

Grâce à un métal central (Mg, Zn, Al, Cu...), des ligands variables (en nature et en nombre) et un second centre métallique choisi en général parmi les alcalins (lithium, sodium ou potassium), les complexes 'ate sont des réactifs très flexibles.

Les bases 'ate peuvent être considérées comme la combinaison d'un composé métallique alcalin polaire R-M' avec un composé métallique non alcalin moins polaire, par exemple du type R'-M-R''. Les réactifs RR'R''MM' peuvent se comporter de façon synergique et ainsi posséder une forte réactivité et/ou permettre une bonne chimiosélectivité (Figure 2).

29 (a) Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 167-201; (b) Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 65-71.

30 (a) Tochtermann, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, 5, 351-371; (b) Wittig, G. *Quart. Rev. (London)* **1966**, 20, 191-210; (c) Uchiyama, M. *Yakugaku Zasshi* **2002**, 122, 29-46.

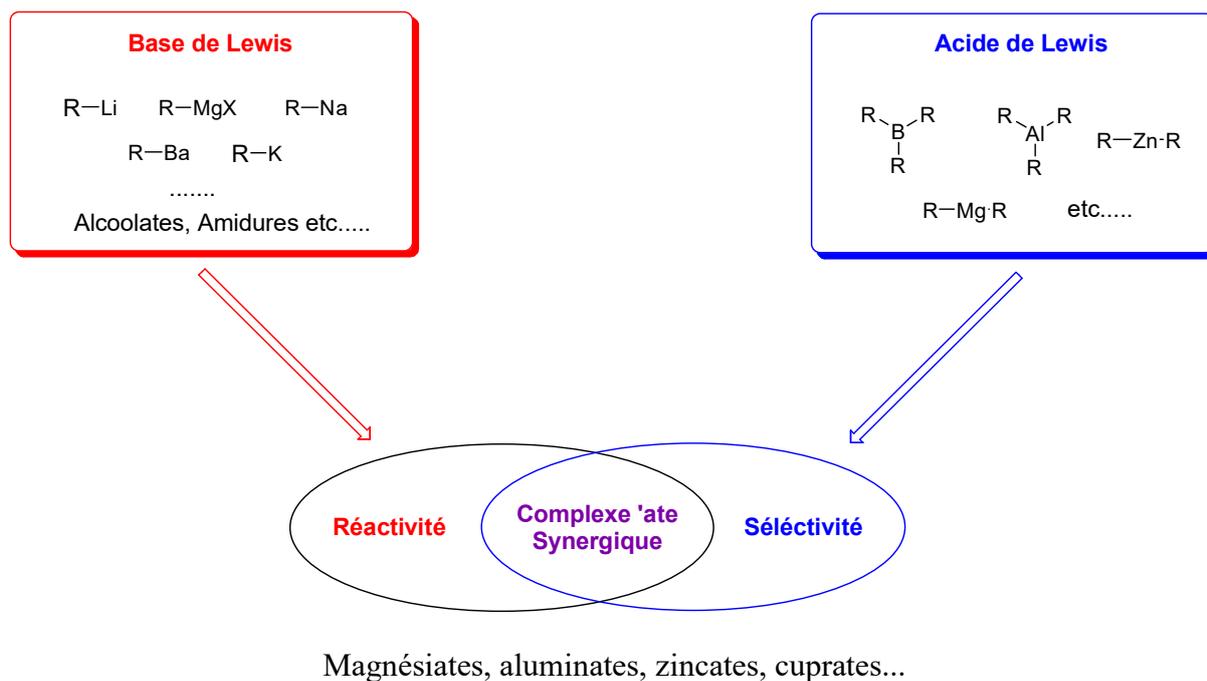


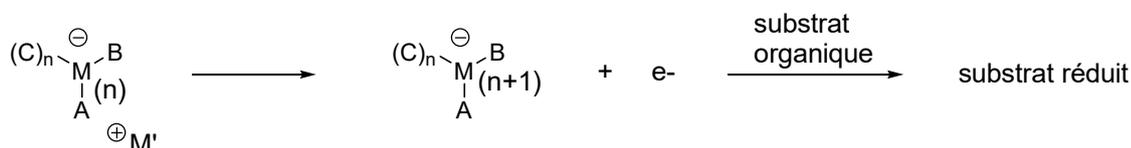
Figure 2 : Synergie dans une combinaison bimétallique.

Parmi les complexes 'ate utilisés en déprotométtallation, nous pouvons citer :

- l'aluminate *i*-Bu₃Al(TMP)Li (Uchiyama, Wheatley et Mulvey),^{31,2b}
- le manganate (Me₃SiCH₂)₂Mn(TMP)Li·TMEDA (Mulvey),³²
- le cuprate de type Lipschutz MeCu(TMP)(CN)Li₂ (Uchiyama et Wheatley),³³
- les zincates R₂Zn(TMP)Li(·TMEDA) (R = *t*-Bu, Bu) (Kondo, Uchiyama et Mulvey).^{2b}

En fonction des métaux entrant dans la composition des complexes 'ate, et selon la nature et le nombre de leur ligands, les complexes 'ate peuvent réagir de trois façons différentes :^{27,30c}

- par transfert monoélectronique :



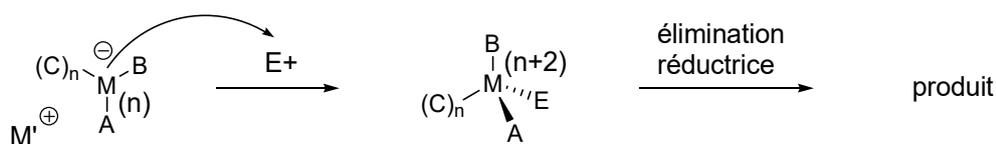
Il est à noter que la formation d'agrégats favorise le mécanisme de transfert d'un électron.

31 (a) Naka, H.; Morey, J. V.; Haywood, J.; Eisler, D. J.; McPartlin, M.; Garcia, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193-16200; (b) Conway, B.; Garcia-Alvarez, J.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Organometallics* **2009**, *28*, 6462-6468.

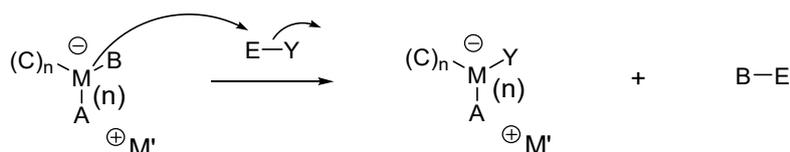
32 Garcia-Alvarez, J.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1105-1108.

33 Usui, S.; Hashimoto, Y.; Morey, J. V.; Wheatley, A. E. H.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102-15103.

- par addition nucléophile du métal sur un site électrophile suivie d'une élimination réductrice :



- par transfert de ligand :



Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à ce dernier type de réactivité pour la déprotonation car le complexe 'ate peut jouer le rôle de base si le métal cède un ou plusieurs ligands.

En général, l'utilisation du TMP très encombré comme ligand dans les complexes 'ate conduit à des bases synergiques. Il a une influence particulièrement forte sur la réactivité, et des études récentes ont mis l'accent sur des bases dérivées de TMP, par exemple des magnésiates, zincates, aluminates, chromates, manganates et ferrates.^{2a-d,27} Dans ces réactifs, c'est l'anion TMP qui permet la métallation du substrat. La force motrice prédominante est l'élimination de la TMP-H de l'ensemble.^{2d}

Nous détaillerons dans les paragraphes suivants l'utilisation des bases mixtes Li-Zn étant donné que c'est ce qui a été utilisé dans notre étude pour la fonctionnalisation des hétérocycles aromatiques.

4. Les bases mixtes lithium-zinc

4.1. Étude bibliographique

Les premières études sur les bases mixtes Li-Zn ont été consacrées à des zincates de lithium. En 1999, l'équipe de Y. Kondo a décrit un nouvel agent de déprotonation en série aromatique, TMP-zincate, synthétisé à partir de Zn^tBu_2 (di-*tert*-butylzinc) et de LiTMP (Schéma 12).³⁴

34 (a) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540; (b) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750.

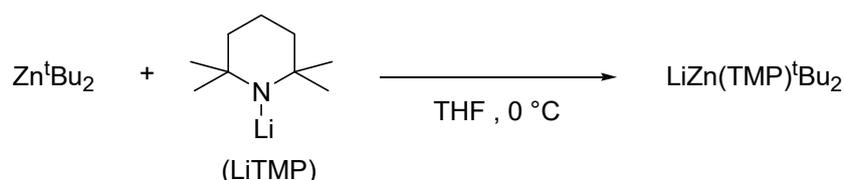


Schéma 12

Compte tenu de sa haute sélectivité, une variété de groupements fonctionnels (esters, amides, nitrile) sont bien tolérés et jouent le rôle de groupes directeurs (GD). Le piégeage de l'espèce métallée par le diiode ou des aldéhydes donne de bons rendements. La métallation peut être suivie d'un couplage croisé catalysé au palladium (Schéma 13).^{34a}

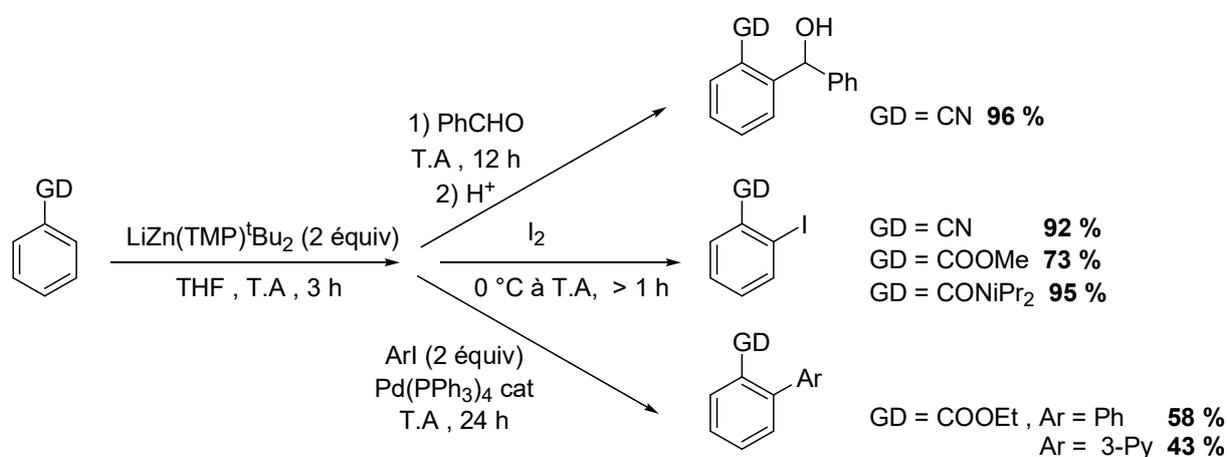


Schéma 13

Durant la réaction de métallation, c'est le proton en position *ortho* du GD qui est déplacé par l'anion TMP, libérant une molécule de TMPH. Le triorganozincate (**e**) a d'abord été décrit comme étant le produit métallé (Schéma 14). Plus tard, les études mécanistiques de M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley et R. E. Mulvey ont montré que l'intermédiaire (**e**) (Schéma 14) correspond plutôt à l'intermédiaire cinétique qui ensuite réagit avec la TMPH pour être transformé en une nouvelle espèce thermodynamiquement plus stable, le TMP-zincate (**f**). Ceci montre que le ligand TMP anionique est l'espèce active dans la déprotonation.³⁵

35 (a) Clegg, W.; Dale, S. H.; Drummond, A. M.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E., 7434-7435; (b) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374-2377; (c) Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E., 2370-2374; (d) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750; (e) Kondo, Y.; Morey, J. V.; Morgan, J. C.; Naka, H.; Nobuto, D.; Raithby, P. R.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. **2007**, *129*, 12734-12738; (f) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Usui, S.; Hashimoto, Y.; Morokuma, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 926-929; (g) Garcia, F.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Nobuto, D.; Kondo, Y.; Naka, H.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**,

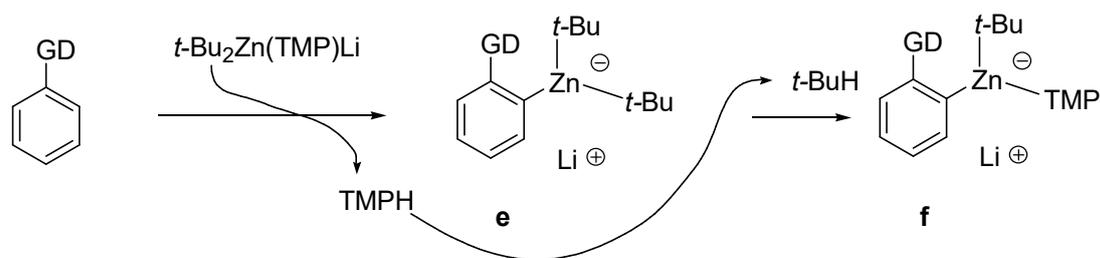


Schéma 14

Cette base TMP-zincate est aussi d'un grand intérêt dans la réaction de déprotonation, à température ambiante, de composés hétéroaromatiques π -excédentaires tels que les carboxylates de thiophène et de furanne, de même que pour les hétérocycles π -déficitaires non substitués (tels que la pyridine, la quinoléine et l'isoquinoléine) qui sont difficilement déprotonables par les bases lithiées classiques (Schéma 15).^{34a}

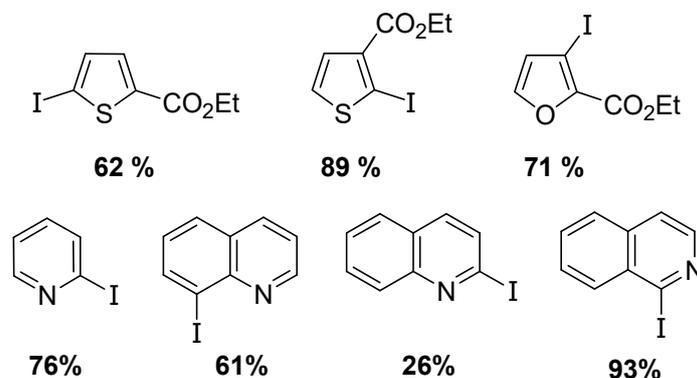


Schéma 15

Plus tard, Kondo et collaborateurs ont synthétisé un nouveau zincate contenant un diisopropylamino (DA) comme ligand, DA-zincate $\text{LiZn(DA)}^t\text{Bu}_2$, et comparé sa réactivité à celle du TMP-zincate (Schéma 16).³⁶

644-647; (h) Clegg, W.; Conway, B.; Hevia, E.; McCall, M. D.; Russo, L.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2375-2384.

36 Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2450-2451.

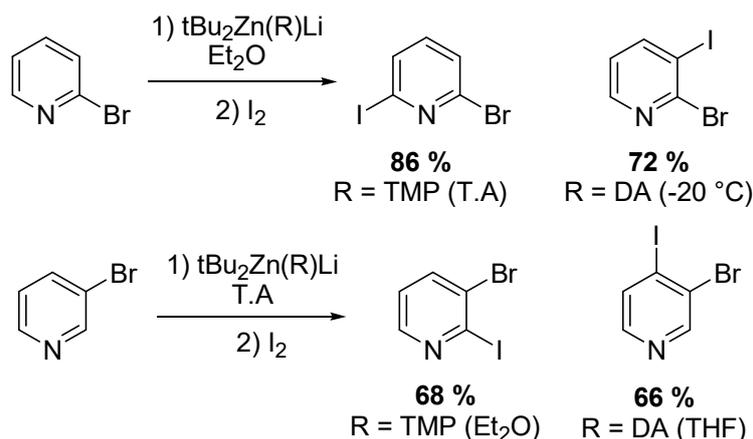


Schéma 16

Les bases zincates peuvent cependant poser des problèmes de compatibilité avec les aldéhydes, les groupements amino et nitro. Vu que la nature des ligands portés par le zinc influence considérablement la réactivité des intermédiaires générés, l'équipe de P. Knochel a pu récemment développer de nouvelles catégories de zinciques, tels que $\text{Zn(TMP)}_2 \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$, $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ ³⁷ et $\text{Zn(TMP)}_2 \cdot 2\text{LiCl}$,³⁸ ne portant que des groupements amino. La présence de MgCl_2 et LiCl dans les solutions est essentielle pour la solubilité et la forte réactivité de ces bases, permettant ainsi la déprotométtation à température ambiante ou à des températures plus élevées (65 °C) de nombreux substrats sensibles.

4.2. Étude dans notre groupe

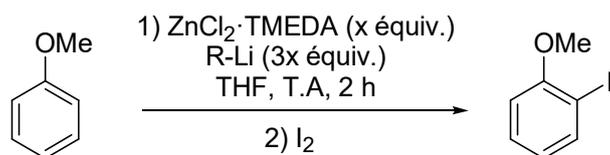
Parmi les différentes bases développées dans notre groupe, on peut citer la nouvelle base mixte Li-Zn préparée à partir de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ ³⁹ (beaucoup moins hygroscopique que ZnCl_2) d'une part, et de 3 équivalents de LiTMP d'autre part.

L'étude comparative de la réaction de déprotométtation de l'anisole par des bases préparées à partir de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et différents alkyllithiums et amidures de lithium suivie par un piégeage au diiode a montré que le meilleur rendement est obtenu en utilisant 0,5 équivalent de $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ et 1,5 équivalents de LiTMP (Tableau 1).^{3g}

37 Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685-7688.

38 (a) Mosrin, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1468-1477; (b) Bresser, T.; Monzon, G.; Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1299-1303.

39 Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4133-4135.



x équiv.	3x R-Li	Rdts (%)
1	2 ^t BuLi + 1 LiTMP	44
1	1 ^t BuLi + 2 LiTMP	65
1	1 ^s BuLi + 2 LiTMP	73
1	1 BuLi + 2 LiTMP	79
1	1 LiDA + 2 LiTMP	73
0.5	1.5 LiTMP	84

Tableau 1

La nature de cette base a été mise en évidence par une étude RMN du mélange 1:3 *in situ* de ZnCl₂·TMEDA et de LiTMP dans le THF afin d'obtenir des informations supplémentaires sur l'espèce active dans la déprotonation. L'analyse du spectre RMN ¹³C n'a permis de détecter que des signaux correspondants aux espèces LiTMP et Zn(TMP)₂. Ceci permet d'affirmer que l'équilibre de la base Li-Zn est largement déplacé vers les amidures monométalliques correspondants (Schéma 17).^{3h}



Schéma 17

Ultérieurement, l'équipe de R. E. Mulvey a affiné la structure de cette base par une analyse RMN plus poussée. Ainsi, l'analyse des spectres DOSY (diffusion ordered spectroscopy) a permis à l'équipe de R. E. Mulvey de préciser la structure exacte et de confirmer les hypothèses de notre équipe sur l'absence d'un zincate de lithium (Schéma 18).⁴⁰



Schéma 18

40 Garcia-Alvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9668-9671.

Ceci a été confirmé par des calculs théoriques DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) effectués dans l'équipe de M. Uchiyama. Ces derniers ont montré que les espèces LiTMP et Zn(TMP)₂ sont en effet favorisées par rapport au (TMP)₃ZnLi (Schéma 19), contrairement aux résultats obtenus pour un dialkylaminozincate (TMP-zincate) dont on a parlé dans le paragraphe précédent.

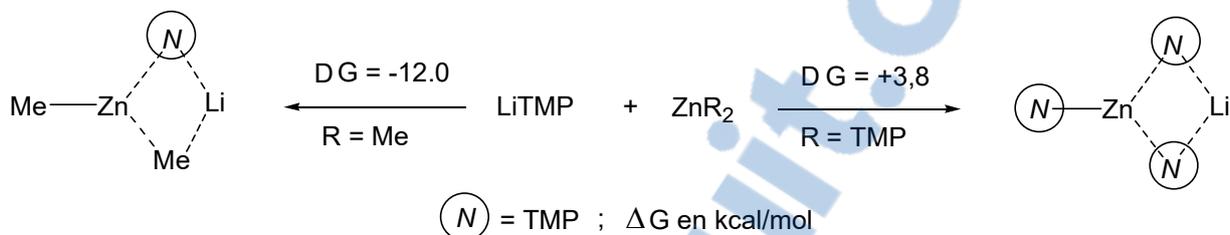


Schéma 19

Ainsi, cette base n'est pas un complexe ate mais elle possède néanmoins un comportement synergique, et Zn(TMP)₂ et LiTMP doivent tous les deux jouer un rôle dans le mécanisme de déprotonation. L'exemple ci-dessous, décrit par notre groupe en 2010 (Schéma 20), montre l'obtention de conversions beaucoup plus basses quand les amidures monométalliques Zn(TMP)₂ et LiTMP sont utilisés séparément dans les mêmes conditions réactionnelles.^{3g} En utilisant les deux ensemble, la déprotométtallation de l'anisole (suivie de son piégeage par le diiode) est obtenue avec un rendement satisfaisant (84%). En revanche, lorsque LiTMP ou Zn(TMP)₂ sont utilisés seuls, les rendements sont plus faibles (9 et 2%, respectivement).



Schéma 20

Ainsi, un mécanisme a été proposé (Schéma 21), supposant que LiTMP est l'espèce déprotonante. L'aryllithien formé est stabilisé par piégeage *in situ* d'un acide de Lewis de type ZnR₂, par exemple Zn(TMP)₂, ce qui déplace l'équilibre vers la droite pour donner intermédiairement un zincate. Ce dernier libère LiTMP qui peut déprotoner à son tour pour aboutir à un organozincique plus stable. Ensuite, l'anisole iodé est obtenu par piégeage par le diiode des différentes espèces métallées.

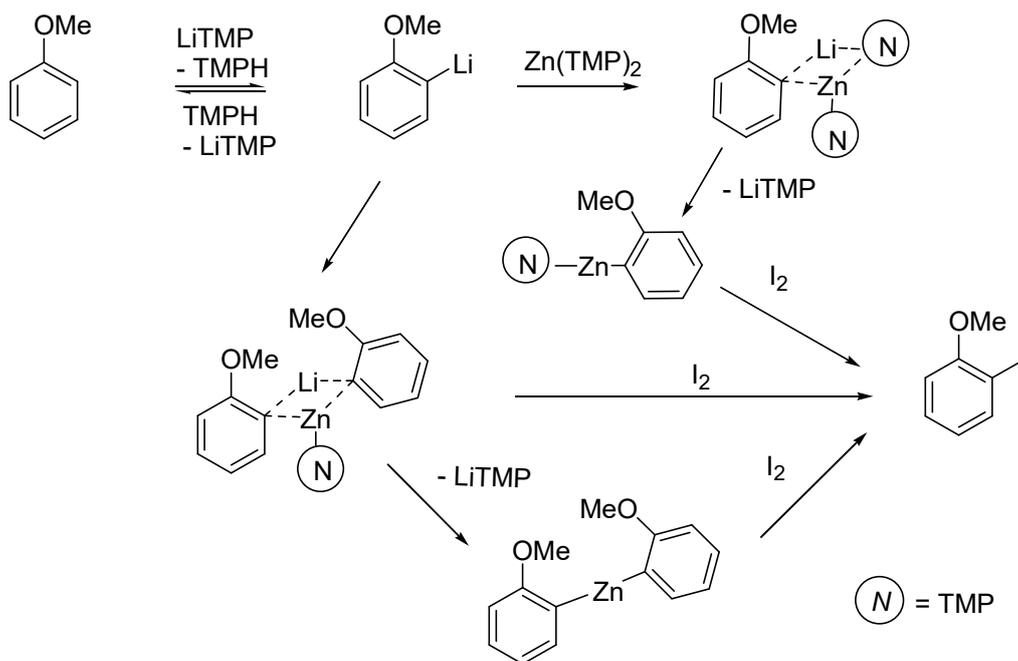


Schéma 21

Cette base Li-Zn est capable de déprotométrer de nombreux substrats sensibles d'une manière efficace et chimiosélective, notamment le *N*-phénylpyrrole, la pyrazine, la pyridazine et la pyrimidine (Schéma 22).^{3g-j}

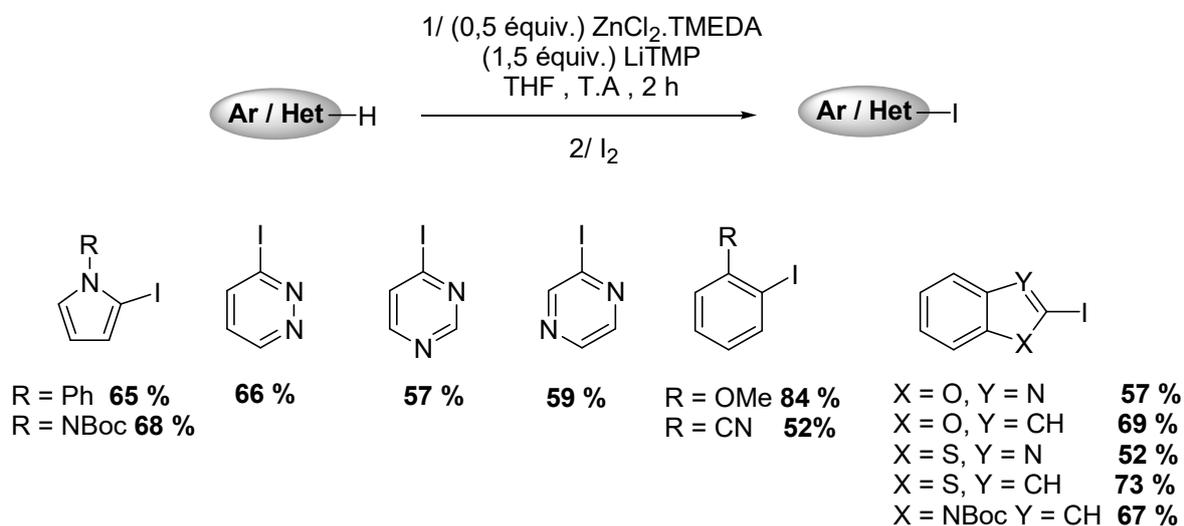


Schéma 22

Dans la partie suivante, nous allons exposer quelques généralités sur les réactions de formation de liaisons C-N catalysées par le cuivre.

**Partie B : Réactions de *N*-arylation
catalysées par le cuivre**

L'utilisation du cuivre dans les réactions de *N*-arylation remonte au début du 20^{ème} siècle. Les chercheurs F. Ullmann et I. Goldberg montrent que l'utilisation de sels de cuivre permet le couplage entre une amine ou un amide et un halogénure d'aryle (Schéma 23).⁴¹ Malgré des conditions assez drastiques (haute température, temps de réaction long, quantité stœchiométrique de cuivre,...), cette découverte est une réelle avancée dans la formation de liaisons de type C-N. D'ailleurs, cette méthode sera grandement exploitée au niveau industriel au cours de ce siècle.⁴²

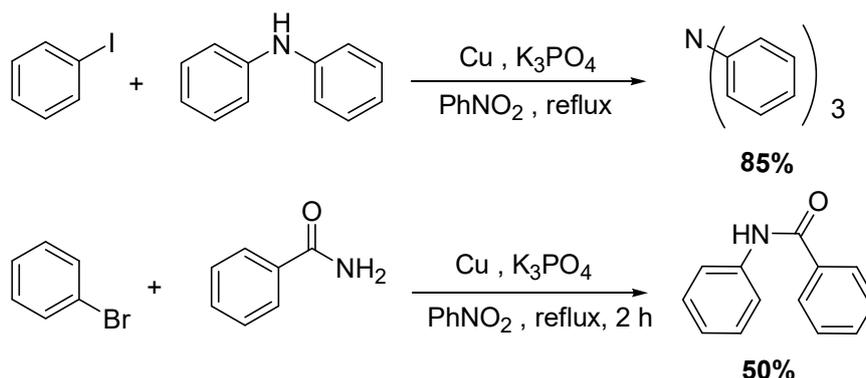


Schéma 23

En 1998, Ma et collaborateurs ont réalisé la *N*-arylation de différents acides aminés par des halogénures d'aryle en présence de sels de cuivre.⁴³ Ils observent alors que la présence des acides aminés permet une augmentation considérable de la vitesse de la réaction. Ils proposent alors que ce type de substrat vient coordonner le cuivre et ainsi former un complexe plus réactif. Alors que l'utilisation de ligands semblait jusque-là néfaste pour ce type de couplage,⁴⁴ les travaux de S. L. Buchwald confirment que l'usage de ligands s'avère être indispensable afin d'obtenir les produits désirés dans des conditions plus douces et dans un temps de réaction plus court.⁴⁵

D'après les premiers résultats obtenus avec cette méthode de couplage, et compte-tenu du faible coût du cuivre par rapport au palladium, cette méthodologie a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces quinze dernières années.

41 (a) Ullmann, F. *Ber.* **1903**, *36*, 2382-2384; (b) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1692.

42 Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.

43 Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467.

44 Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097-1107.

45 Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657-2660.

1. Mécanisme

De nombreuses études ont été réalisées sur le mécanisme de cette réaction afin de pouvoir le comprendre et ainsi rendre ce couplage plus efficace. Cependant, l'identification des espèces actives s'avère difficile car de nombreuses sources de cuivre à différents états d'oxydation peuvent conduire à la formation des produits désirés.⁴² Plusieurs travaux menés par l'équipe de A. J. Paine semblent montrer que l'espèce active est de type Cu(I).⁴⁶ Ainsi, lorsque du Cu(II) est ajouté au milieu réactionnel, celui-ci subirait une réduction conduisant à Cu(I), qui serait alors responsable de l'activité catalytique ; cette réduction a été observée par RPE (résonance paramagnétique électronique) du système catalytique.⁴⁷ En ce qui concerne les sources de cuivre métallique, l'observation au microscope électronique de la surface de celles-ci montre la présence de Cu₂O qui, une fois coordonné par un ligand ou par le substrat, peut se solubiliser et ainsi jouer le rôle d'espèce active.⁴⁶

Cependant, les autres étapes du cycle catalytique sont sujettes à controverse, et aucune des propositions faites jusqu'à maintenant n'a obtenu l'aval de toute la communauté scientifique. Quatre mécanismes différents peuvent être envisagés :

- Un mécanisme faisant intervenir une étape d'addition oxydante (AO) et une étape d'élimination réductrice (ER).
- Un mécanisme radicalaire avec transfert mono-électronique ou transfert d'atome.
- Un mécanisme de type métathèse de liaison σ à quatre centres.
- Un mécanisme faisant intervenir une complexation de type π entre Ar-X et Cu(I).

Les deux premiers mécanismes font intervenir une espèce dont le degré d'oxydation va changer au cours du cycle catalytique alors que les deux suivants ne font intervenir que l'espèce Cu(I). Au vu des récents résultats obtenus dans ce domaine, les mécanismes faisant intervenir un changement de degré d'oxydation du métal sont les plus probables.

1.1. Mécanisme AO/ER

Plusieurs études ont soutenu ce type de mécanisme, basé sur le couple Cu(I)/Cu(III),. En utilisant différents ligands bidentates tels que des acides aminés,⁴⁸ des imines⁴⁹ et des

46 Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496-1502.

47 (a) Weingarten, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3624-3626; (b) Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 2387-2390.

48 Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450-1460.

phénanthrolines, plusieurs chercheurs proposent ce type de mécanisme. Soulagés par des résultats négatifs dans la recherche d'intermédiaires de type radicalaire, ces derniers proposent le mécanisme général représenté sur le Schéma 24.⁴⁹ Cependant, l'ordre des étapes entre l'addition oxydante et la coordination du nucléophile n'est pas clair.

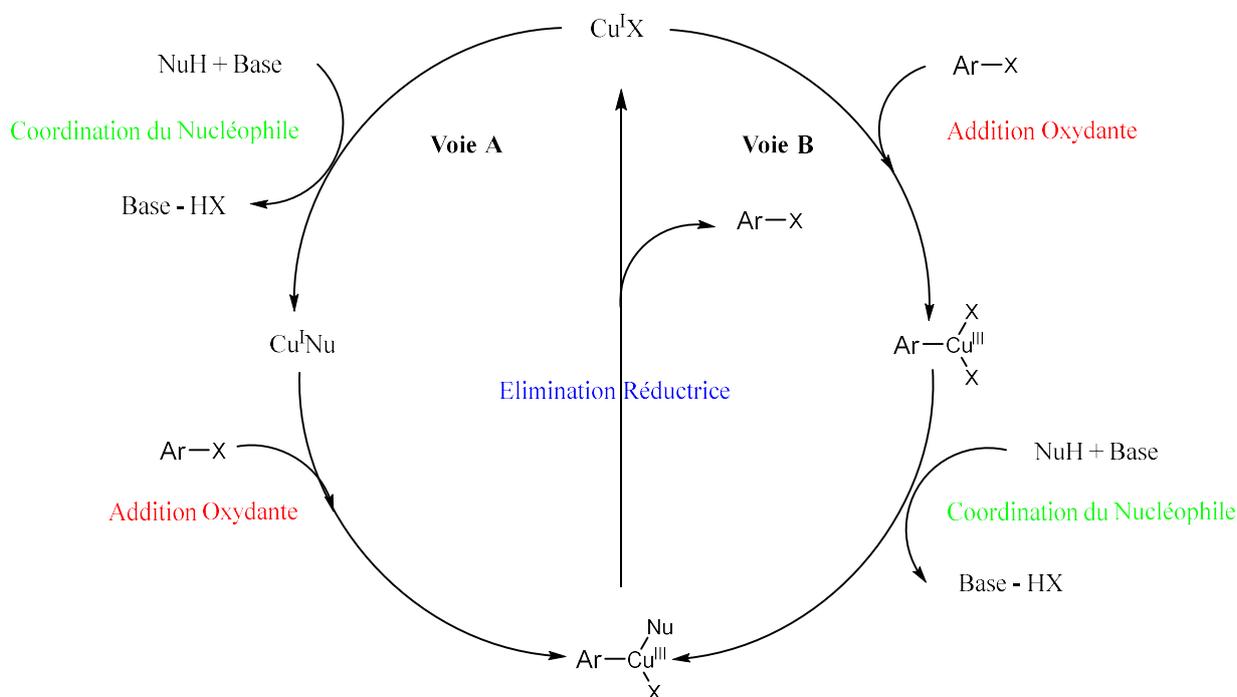


Schéma 24

En 2008, S. S. Stahl et son équipe ont synthétisé et isolé un complexe [Cu(III)-aryle] **I-01**. Lorsqu'il est mis en présence d'un nucléophile azoté celui-ci réagit très vite afin de donner le produit de couplage (Schéma 25).⁵⁰

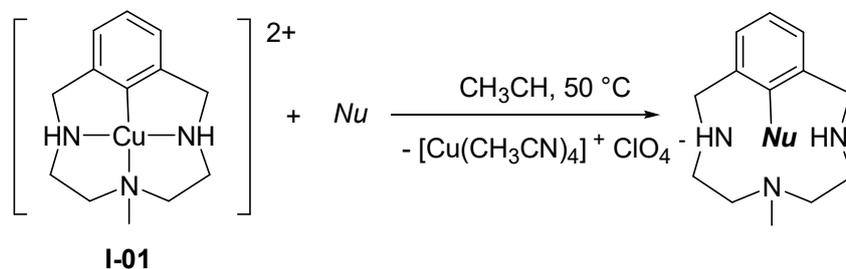


Schéma 25

49 Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J* **2004**, *10*, 5607-5622.

50 Huffman, L. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196-9197.

Même si cette réaction permet de mettre en évidence la grande réactivité d'un complexe de cuivre(III) vis-à-vis d'un nucléophile, il ne permet pas d'affirmer l'étape d'élimination réductrice car l'espèce [Cu(III)(aryl)(Nu)] n'a pas été observée au cours de cette réaction.

D'autres études menées par les groupes de J. F. Hartwig⁵¹ et M. Taillefer,⁵² appuyées par des calculs DFT ou des suivis RMN de réaction, penchent pour ce type de mécanisme. Cependant, aucune preuve formelle ne le confirme réellement.

1.2. Mécanisme de type radicalaire

Le mécanisme faisant intervenir une étape d'addition oxydante suivie d'une élimination réductrice reste le plus accepté par la communauté scientifique. Récemment, l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire a pourtant été rapportée par le groupe de G. Van Koten et celui de S. L. Buchwald. Le premier observe une nette diminution de l'efficacité de son système catalytique pour la formation de liaisons Csp²-N lorsqu'un piège à radical est incorporé au milieu réactionnel. De plus, l'oxydation parasite du nucléophile, la benzylamine, lui laisse suggérer un mécanisme radicalaire.⁵³ Des études par calcul DFT, entreprises par les groupes de S. L. Buchwald et K. N. Houk, conduisent à des résultats très intéressants (Schéma 26).⁵⁴

51 Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F., 9971-9983.

52 Kaddouri, H.; Vicente, V.; Ouali, A.; Quazzani, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 333-336.

53 Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.

54 Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205-6213.

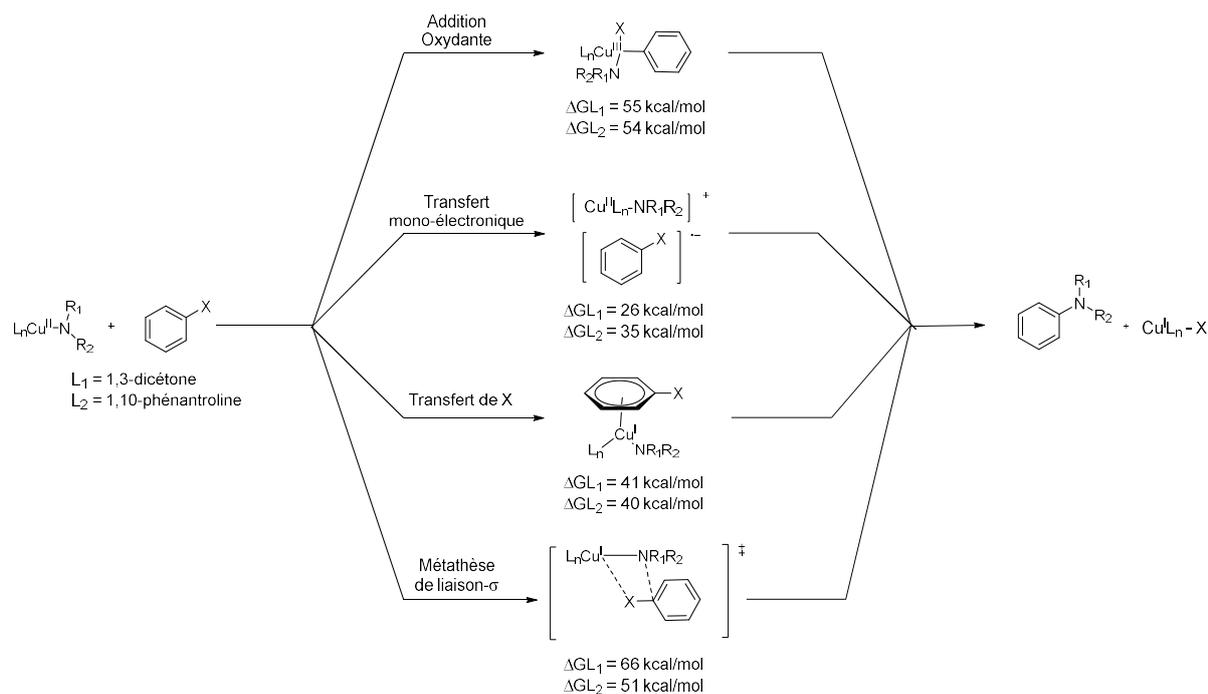


Schéma 26

Ils ont effectué le calcul des énergies libres ΔG associées aux intermédiaires issus des quatre mécanismes d'activation de l'iodure d'aryle. Les valeurs obtenues sont clairement en faveur d'un mécanisme radicalaire avec transfert mono-électronique. De plus, ces études théoriques sont en accord avec des résultats expérimentaux obtenus en étudiant la formation de liaison $C_{sp^2}-N$ vis-à-vis de la liaison $C_{sp^2}-O$.⁵⁵ La formation du complexe Cu(III) semble remise en question au vu de la grande barrière énergétique à laquelle elle est associée. Les auteurs proposent alors le mécanisme radicalaire suivant (Schéma 27) :

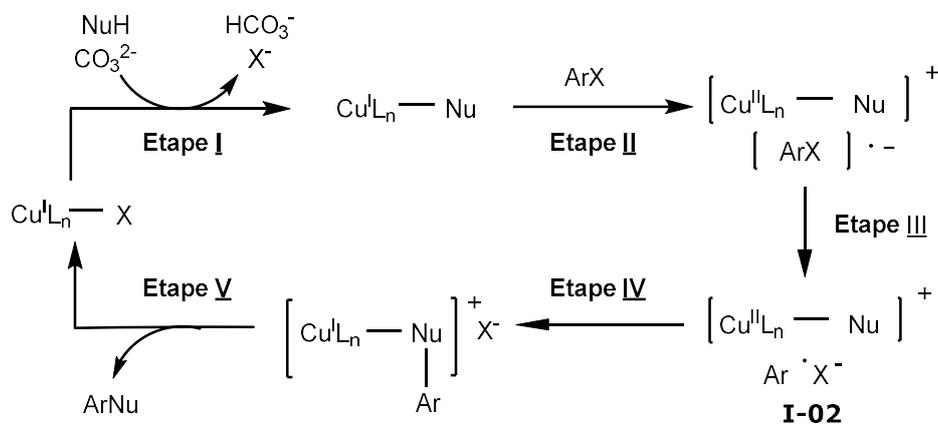


Schéma 27

55 Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. **2007**, *129*, 3490-3491.

Tout d'abord, il y aurait déprotonation et coordination du nucléophile sur le métal (Etape **I**). Puis, le transfert mono-électronique entre le complexe de cuivre et l'iodure d'aryle aurait lieu (Etape **II**). La fragmentation du radical anionique (Etape **III**) entraînerait la formation de l'espèce radicalaire active **I-02** qui réagirait avec le nucléophile porté par le complexe (Etape **IV**). La décooordination du produit formé conduirait à la régénération du complexe de cuivre(I) (Etape **V**). Les auteurs émettent l'hypothèse que les différents radicaux formés au cours du mécanisme, sous la forme de paires radicalaires, sont rapidement convertis en produit désiré. Ceci expliquerait la difficulté expérimentale de pouvoir les piéger grâce à un piège radicalaire.

2. Conditions expérimentales

2.1. Sources de cuivre

Le cuivre peut être utilisé dans des réactions de *N*-arylation sous tous ses degrés d'oxydation, 0, I ou II. Par ailleurs, les sels les plus employés sont les halogénures de Cu(I), plus souvent CuI. Une étude cinétique du couplage de la 4-toluidine avec 2 équivalents de 4-iodotoluène a montré que CuI, CuBr et CuCl donnent des rendements similaires en tri(4-tolyl)amine.⁵⁶ L'oxyde de cuivre(I) est aussi utilisé avec des résultats comparables aux halogénures de cuivre(I). Les sels de cuivre(II) tels que CuO et CuSO₄ sont aussi utilisés pour des systèmes sans ligand ; par contre, avec les systèmes avec ligand, il donne des rendements plus faibles que les sources de cuivre(I).⁵⁷ Cette faible réactivité est probablement due à la réduction lente du pré-catalyseur Cu(II) en Cu(I). La poudre de cuivre est employée dans les conditions traditionnelles d'Ullmann. L'utilisation du Cu(0) a été largement remplacée par l'utilisation des sels de Cu(I). Généralement, 5 à 10% molaire de source de cuivre sont utilisés.

2.2. Ligands

Une avancée majeure, repoussant les limites de la réaction d'Ullmann qui nécessite des solvants polaires et des températures très élevées, est survenue suite à l'utilisation de la 1,10-phénanthroline **L1** (Figure 3) en 1999 par le groupe de S. L. Buchwald, qui a réalisé le couplage de différents imidazoles avec des iodures et bromures d'aryle.⁴⁵ Différents composés

56 Manifar, T.; Rohani, S.; Bender, T. P.; Goodbrand, H. B.; Gaynor, R.; Saban, M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 789-798.

57 (a) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684-11688; (b) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L., 7421-7428; (c) Correa, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673-2676.

bidentates ont été utilisés comme ligands dans cette réaction de couplage. C'est souvent un ratio 2:1 ligand/Cu qui a été employé. Quelques années plus tard, ce même groupe a rapporté que l'utilisation de la 4,6-diméthoxyphénanthroline **L2** donne des meilleurs résultats que la 1,10-phénanthroline **L1**.⁵⁸

En 2002, l'équipe de S. L. Buchwald décrit l'utilisation de ligands azotés de type 1,2-diamine (EDA : éthylènediamine **L3** ; DMEDA : *N,N*-diméthyléthylènediamine **L4** ; CDA : *trans*-cyclohexane-1,2-diamine **L5**, DMCDA : *trans-N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine **L6**) ; ceux-ci donnent d'excellents rendements dans le couplage de divers azoles avec des iodures et bromures d'aryle sous de faibles charges catalytiques.⁵⁹

M. Taillefer et collaborateurs ont développé de nouvelles familles de ligands polydentates de type base de Schiff **L10** et oxime **L7-L9** contenant en extrémité une imine avec un site de coordination oxygéné ou azoté.^{49,60}

Un autre système catalytique a été décrit par W. Bao en utilisant le β -cétoster **L11** pour le couplage de différents nucléophiles azotés avec des iodures et bromures d'aryle.⁶¹ Des acides aminés, et spécialement les L-proline **L12** et *N,N*-diméthylglycine **L13**, ont été employés par le groupe de D. Ma lors du couplage entre halogénures d'aryle et diverses espèces azotées. De bons rendements sont généralement obtenus.⁶²

58 (a) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779-2782; (b) Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190-6199.

59 (a) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. **2004**, *69*, 5578-5587; (b) Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529-3533.

60 Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695-709.

61 Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863-3867.

62 (a) Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453-2455; (b) Ma, D.; Cai, Q. *Synlett* **2004**, 128-130; (c) Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, D. *Synthesis* **2005**, 496-499; (d) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164-5173.

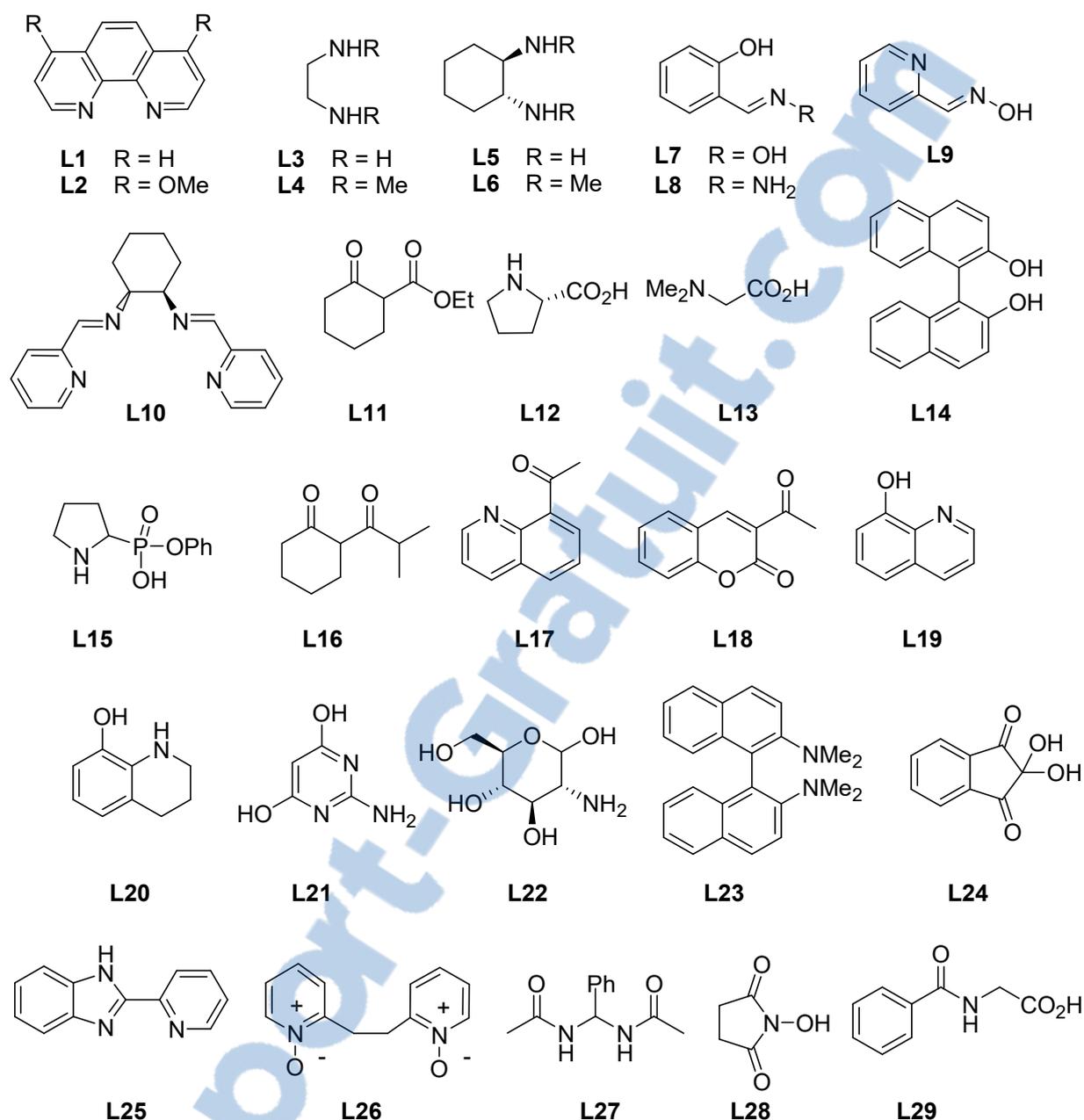


Figure 3 : Ligands utilisés dans la réaction de *N*-arylation catalysée par le cuivre.

Au cours des dernières années, de nombreux systèmes catalytiques ont été rapportés pour la réaction de *N*-arylation. En effet, la *N*-arylation d'hétérocycles catalysée par du cuivre est devenue un véritable test pour le développement de ligands, et un grand nombre de nouveaux ligands a été décrit : le *rac*-BINOL **L14**,⁶³ le monoester de phényle de l'acide pyrrolidine-2-phosphonique **L15**,⁶⁴ la 2-isobutyrylcyclohexanone **L16**,⁶¹ la 1-(5,6,7,8-

63 (a) Zhu, D.; Wang, R.; Mao, J.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 256-260; (b) Jiang, D.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 672-674.

64 Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3636-3646.

tétrahydroquinolin-8-yl)éthanone **L17**,⁶⁵ la 3-acétylcoumarine **L18**,⁶⁶ la 8-hydroxyquinoline **L19**⁶⁷ et son analogue hydrogéné **L20**,⁶⁸ le 2-aminopyrimidine-4,6-diol **L21**,⁶⁹ la D-glucosamine **L22**,⁷⁰ la *N,N,N',N'*-tetraméthyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine **L23**,⁷¹ la ninhydrine **L24**,⁷² le 2-(2'-pyridyl)benzimidazole **L25**,⁷³ le bis(pyridine *N*-oxide) **L26**,⁷⁴ le *N,N'*-(phénylméthylène)diacétamide **L27**,⁷⁵ le *N*-hydroxysuccinimide **L28**⁷⁶ et l'acide hippurique **L29**⁷⁷ (Figure 3).

Une étude DFT comparant les diamines et les dicétonates suggère que l'acidité du nucléophile azoté détermine quel ligand il faut choisir.⁷⁸ Les substrats les plus acides tels que les amides nécessitent un ligand diamine neutre ; en revanche, les nucléophiles aminés les moins acides ont une basse barrière réactionnelle avec des ligands anioniques tels que les acides aminés et les dicétonates. De plus, une étude théorique de la *N*-arylation des amides catalysée par Cu(diamine) a montré que les diamines secondaires DMEDA et DMEDA donnent des complexes qui ont des barrières d'addition oxydante plus basses que les diamines primaires et tertiaires.^{78a}

Des systèmes sans ligand ont également été développés, dans lesquels les solvants coordinants, comme le DMF (diméthylformamide), le DMSO (diméthylsulfoxyde) ou l'acétonitrile, vont venir stabiliser les complexes de cuivre au cours du cycle catalytique.⁷⁹ Les premiers résultats préliminaires ont été rapportés par M. Taillefer et collaborateurs en 2005 (Schéma 28, éq. (1)).⁸⁰ Ainsi, l'arylation des iodobenzène et bromobenzène a été réalisée sans ligand en présence de 5 à 10% de CuI et de 2 équivalents de Cs₂CO₃ comme base dans l'acétonitrile.

65 Wang, D.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 1891-1893.

66 Tao, C.-Z.; Liu, W.-W.; Sun, J.-Y.; Cao, Z.-L.; Li, H.; Zhang, Y.-F. *Synthesis* **2010**, 1280-1284.

67 (a) Liu, L.; Frohn, M.; Xi, N.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10135-10138; (b) Ueda, S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10364-10367.

68 Wang, H.; Li, Y.; Sun, F.; Feng, Y.; Jin, K.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8639-8642.

69 Xie, Y.-X.; Pi, S.-F.; Wang, J.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. **2006**, *71*, 8324-8327.

70 Cheng, D.; Gan, F.; Qian, W.; Bao, W. *Green Chem.* **2008**, *10*, 171-173.

71 Rao, R. K.; Naidu, A. B.; Jaseer, E. A.; Sekar, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4619-4624.

72 Huang, Y.-Z.; Gao, J.; Ma, H.; Miao, H.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 948-951.

73 Haneda, S.; Adachi, Y.; Hayashi, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10459-10462.

74 Liang, L.; Li, Z.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3294-3297.

75 Wan, J.-P.; Chai, Y.-F.; Wu, J.-M.; Pan, Y.-J. *Synlett* **2008**, 3068-3072.

76 Ma, H.-C.; Jiang, X.-Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8943-8946.

77 Mao, J.; Guo, J.; Song, H.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1383-1387.

78 (a) Zhang, S.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4546-4554; (b) Zhang, S.; Ding, Y. **2011**, *30*, 633-641.

79 Zhu, R.; Xing, L.; Wang, X.; Cheng, C.; Su, D.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1253-1257.

80 Taillefer, M.; Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F. Rhodia Chimie, Fr. .2005.French Patent Application 2,859,205 A1 20050304.

Une étude analogue a été rapportée trois ans plus tard par Y. Hu, mais avec une quantité plus élevée de la source de cuivre (20% en mole). Une quantité stœchiométrique d'iodure de potassium (KI) a été utilisée pour permettre l'échange bromure/iodure de l'halogénure d'aryle (Schéma 28, éq. (2)).⁷⁹

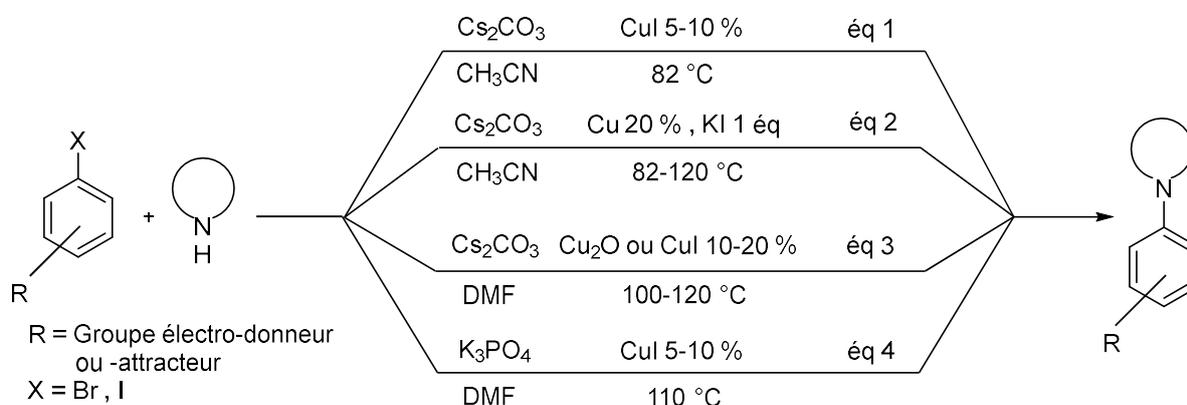


Schéma 28

Un système sans ligand, utilisant 10% de CuI ou Cu₂O dans le DMF, a également été proposé par les groupes de U. Yasutsugu⁸¹ et C. Bolm^{57c} (Schéma 28, éq. (3)). Q. X. Guo et collaborateurs ont utilisé un phosphate (K₃PO₄) comme base et CuI dans le DMF (Schéma 28, éq. (4)).⁸²

2.3. La base

Les bases inorganiques telles que les carbonates et les phosphates sont les plus utilisées dans la réaction de *N*-arylation catalysée par le cuivre. Les carbonates de potassium et de césium sont souvent employés du fait de leur grande solubilité dans les solvants organiques. Le phosphate de potassium est utilisé dans de nombreux systèmes, mais moins que les carbonates. En couplage des amides avec les aryles iodés, les phosphates donnent un meilleur rendement que les carbonates tandis qu'avec les aryles bromés, les carbonates sont mieux adaptés. Avec les aryles bromés, la forte basicité du phosphate augmente la concentration de l'anion amidate qui désactive le catalyseur ; cependant, pour les aryles iodés, la faible basicité des carbonates diminue la concentration de l'espèce active Cu-amidate.⁸³ Les carbonates et les phosphates sont utilisés à cause de leur coût faible et leur tolérance vis-à-vis

81 Yasutsugu, U.; Mayumi, N. (Koei Chem.Co. Ltd.); 2006. Japanese Patent Application JP 2006-342,127.

82 Tao, C. Z.; Li, J.; Cui, X.; Fu, Y.; Guo, Q. X. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1199-1202.

83 Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13-31.

des groupes fonctionnels. Les bases fortes telles que les alcoolates et les hydroxydes sont souvent utilisées pour les nucléophiles les moins acides.

2.4. Solvant

Une large gamme de solvants peut être utilisée pour la réaction de *N*-arylation catalysée par le cuivre. Les plus utilisées sont :

- les solvants polaires aprotiques comme les DMF, DMA (diméthylacétamide) et DMSO,
- les solvants aromatiques tels que le toluène et le xylène.
- les éthers cycliques tels que le THF et le dioxane.

Le choix du solvant dépend du système catalytique. Pour le système catalytique sans ligand, les réactions sont effectuées sans solvant ou en présence de solvants dipolaires aprotiques à haut point d'ébullition, par exemple le DMF ou le DMSO, car ce système nécessite une haute température. En plus, ce type de solvant peut jouer le rôle de ligand pour stabiliser l'espèce catalytique cuivreuse.

3. Les substrats

3.1 L'électrophile

3.1.a. Les halogénures aromatiques

Les iodures et les bromures d'aryle sont les plus employés pour les réactions de *N*-arylation. En général, la réactivité des halogénures d'aryle est $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$, alors que les fluorures et les sulfonates sont inactifs (sauf dans certains cas). Cet ordre de réactivité a été démontré dans de nombreux exemples dans lesquels l'halogène le plus réactif réagit sélectivement en présence d'un autre halogène moins réactif. Le 1-bromo-4-iodobenzène est ainsi couplé avec des bons rendements et sélectivement en faveur de l'iode avec des alkylamines,^{62d} anilines,⁶⁴ amides⁶¹ et l'imidazole⁴⁹ (Schéma 29). De même, c'est la position bromée du 1-chloro-4-bromobenzène qui réagit avec de nombreux nucléophiles azotés.^{67a,84}

84 (a) Altman, R. A.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5167-5169; (b) Zhu, X.; Su, L.; Huang, L.; Chen, G.; Wang, J.; Song, H.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 635-642.

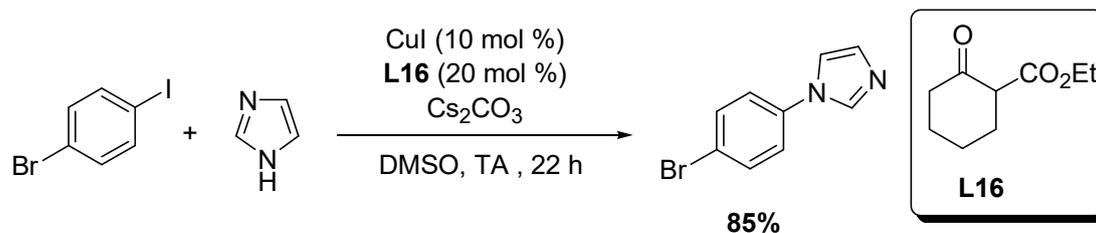


Schéma 29

3.1.b. Les halogénures hétéroaromatiques

La catalyse au cuivre ne semble pas être affectée par le potentiel de coordination des halogénures hétérocycliques contenant N, O, S ou Se. L'effet principal sur leur réactivité semble être électronique. Ainsi, le cycle pyridinique étant plus déficitaire en électrons que le benzène, les halogénures pyridiniques sont plus réactifs que les benzéniques. Plus il y a d'azotes dans l'halogénure d'hétérocycle et plus la réactivité augmente. En revanche, les hétérocycles à cinq chaînons comme le pyrrole, le furanne et le thiophène, dans lesquels l'hétéroatome contribue à l'aromaticité, sont plus riches en électrons que le benzène ; en conséquence, les halogénures de ces hétérocycles sont moins réactifs qu'un simple halogénure benzénique.

Certains auteurs ont noté une meilleure réactivité des bromopyridines, comparée à celle des bromures d'aryle.⁸⁵ Cet effet est très grand pour les 2- et 4-halopyridines. Le couplage de la 3-bromopyridine avec l'imidazole nécessite 24 heures en utilisant le couple CuI/dicétonate à 110 °C alors qu'il ne faut que 12 heures pour la 2-bromopyridine.⁸⁶ La 2,3-dibromopyridine est substituée sélectivement en position 2 par l'indole en utilisant CuI/benzotriazole comme système catalytique dans le DMSO à 120 °C pendant 4 heures (Schéma 30).^{85a}

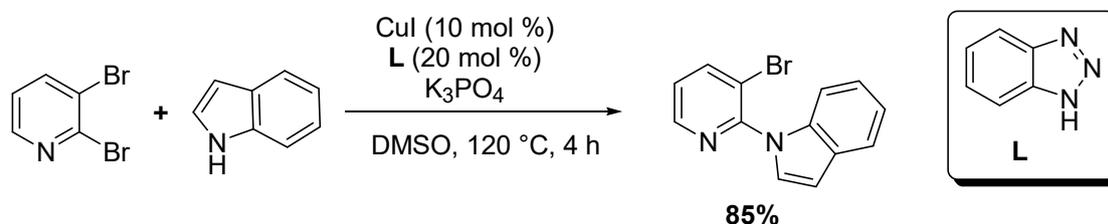


Schéma 30

85 (a) Verma, A. K.; Singh, J.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8434-8439; (b) Zhu, Y.; Shi, Y.; Wei, Y. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1009-1013.

86 Xi, Z.; Liu, F.; Zhou, Y.; Chen, W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254-4259.

Les chloropyridines sont plus réactives que les chloroaryles. De plus, une étude a montré que la 2-chloropyrimidine est plus réactive que la 2-chloropyridine, cette dernière étant elle-même plus réactive que le chlorobenzène (Schéma 31).^{86,69}

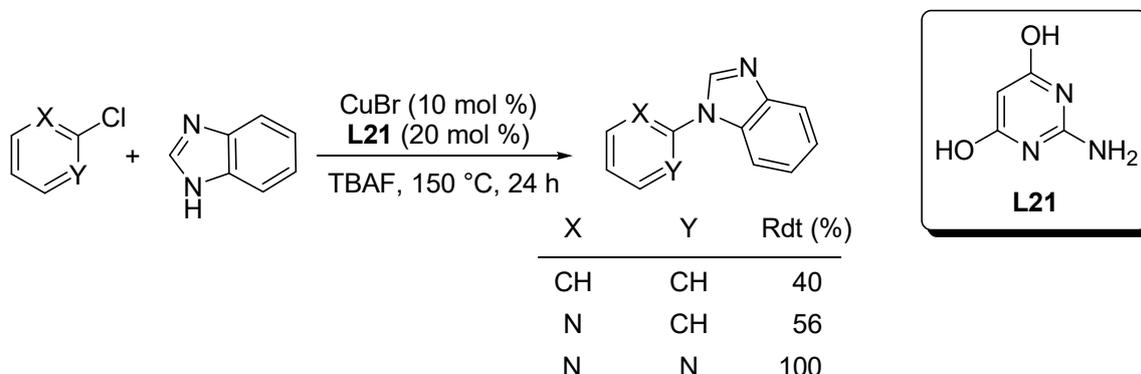


Schéma 31

Les halogénures d'hétérocycles à cinq chaînons peuvent être engagés dans des réactions de *N*-arylation en dépit de leur faible réactivité. Le *N*-méthyl-4-iodopyrazole a été arylé avec le pyrazole avec un bon rendement à 80 °C en utilisant le couple CuI/salicylaldoxime.⁶⁰ Le couplage du 3-bromofuranne avec l'imidazole offre 66% de rendement en utilisant Cu₂O en présence de 4,7-diméthoxyphénanthroline (Schéma 32).^{58b}

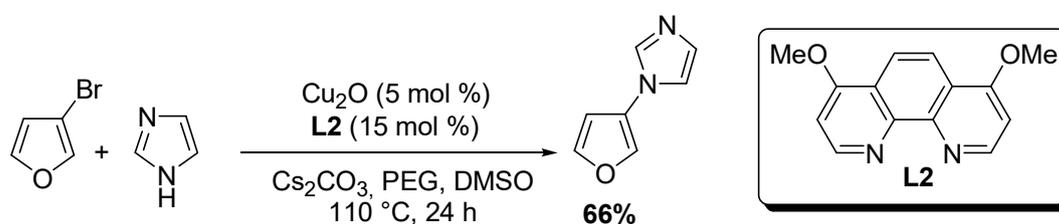


Schéma 32

3.2. Les nucléophiles

De même que des amines primaires et secondaires, aromatiques ou aliphatiques, peuvent être arylées par des réactions catalysées par le palladium, elles peuvent aussi l'être sous catalyse par le cuivre. De plus, ces réactions peuvent être étendues à des nucléophiles plus acides tels que des azoles, amides, urées, carbamates, sulfonamides et ammoniac. Les amides et les azoles sont plus réactifs que les amines. Le couplage du 3-aminobenzamide avec un bromure d'aryle utilisant un système catalytique CuI/DMEDA donne exclusivement

l'amide arylé (Schéma 33).⁸⁷ Cependant, sous catalyse au palladium, c'est l'amine arylée qui est obtenue.

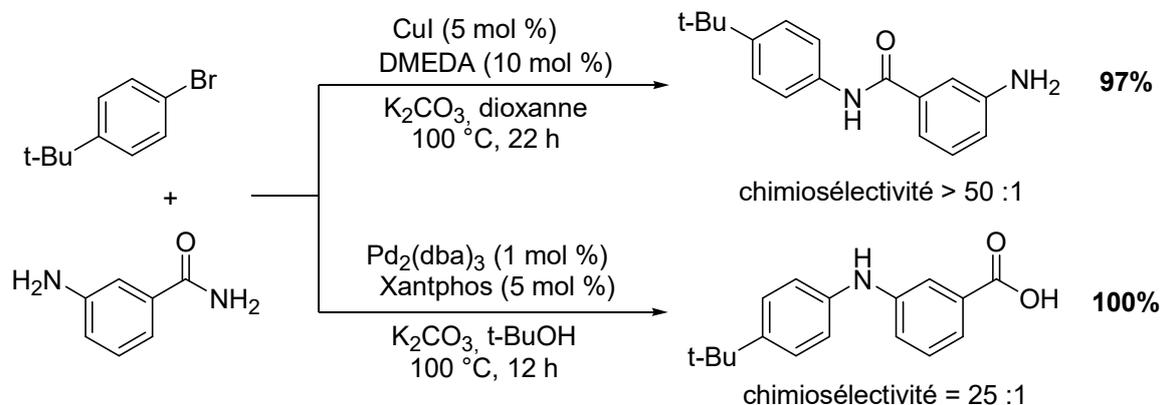


Schéma 33

On observe la même sélectivité pour le 5-aminoindole : avec le cuivre, c'est l'azole de l'indole qui est arylé alors qu'avec le palladium, c'est l'amine qui est arylée (Schéma 34).⁸⁷

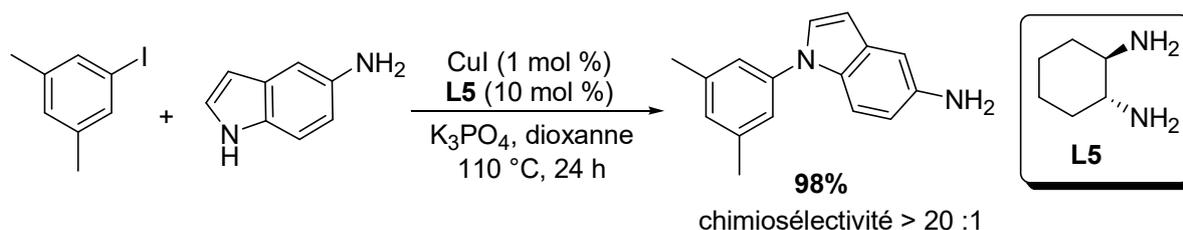


Schéma 34

Les hétérocycles azotés à cinq chaînons sont des substrats très efficaces pour la formation de liaisons C-N catalysée par le cuivre alors qu'avec le palladium on obtient un mélange des produits *N*-arylés et C-arylés.⁸⁸ Presque tous les hétérocycles possédant une liaison N-H sont réactifs, y compris les pyrroles, imidazoles, pyrazoles, triazoles et leurs analogue benzo.

La *N*-arylation de certains azoles avec l'iodobenzène par un système catalytique Cu₂O/base de Schiff tétradentate à 82 °C pendant 24 heures a donné l'ordre de réactivité suivant : pyrazole > imidazole > indole > pyrrole > 1,2,4-triazole >> 5-phényltétrazole (Schéma 35).⁴⁹ Cette tendance peut résulter de l'acidité de la liaison N-H qui favorise la

87 Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.

88 Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteuruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2147-2151.

formation de l'azolate de cuivre, mais aussi de la nucléophilie de l'anion azolate qui favorise la formation de la liaison C-N.

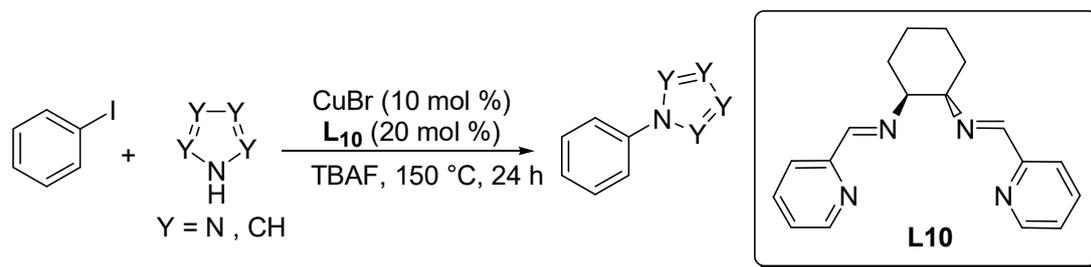


Schéma 35

**CHAPITRE II : Synthèse de bis-
hétérocycles par séquence
déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation**

1. Introduction

Le développement de procédés pour la fonctionnalisation des hétérocycles aromatiques présente un intérêt, en raison de leur présence dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique ou chimique, ainsi que dans des matières organiques pour des applications diverses.

Dans ce contexte, nous allons essayer de synthétiser de nouveaux bis-hétérocycles liés par une liaison C_{sp2}-N entre un azole ou benzoazole d'un côté et un hétérocycle à 5 ou à 6 chaînons de l'autre. Pour cela, nous avons choisi de développer la réaction de *N*-arylation catalysée par le cuivre en absence de ligands entre azoles et benzoazoles (pyrrole, indole, carbazole, pyrazole, indazole, imidazole, benzimidazole, benzotriazole) d'une part, et iodures d'hétérocycles d'autre part. Ces derniers seront obtenus par déprotoméallation, en utilisant la base Li-Zn développée par notre groupe, et par iodolyse subséquente. Nous nous proposons d'effectuer ces deux étapes en séquentiel, sans isoler ni purifier le dérivé iodé intermédiaire.

2. Métallation des hétérocycles à 5 chaînons

2.1. Étude bibliographique

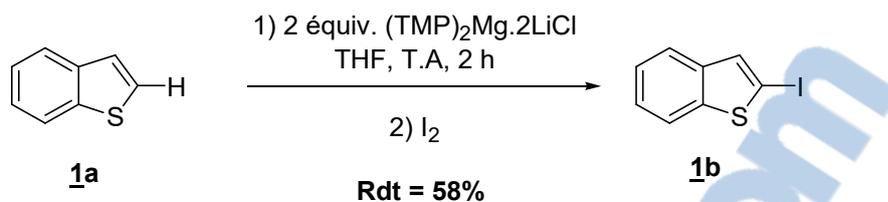
Les hétérocycles aromatiques à 5 chaînons sont des unités structurales présentes dans de nombreux produits naturels et intermédiaires de synthèse de produits pharmaceutiques. Des réactions de métallation au moyen de bases lithiées ou bimétalliques ont été développées pour fonctionnaliser ces substrats.

2.1.1. Benzo[*b*]thiophène

Le benzo[*b*]thiophène (**1a**) peut être facilement métallé en utilisant le butyllithium dans le THF à -50 °C ou dans l'éther à -20 °C pour conduire au produit iodé en **2** avec 75 et 82% de rendement respectivement.⁸⁹ L'utilisation de 2 équivalents de la base magnésiate (TMP)₂Mg·2LiCl dans le THF à T.A mène au produit iodé **1b** avec 58% de rendement⁹⁰ (Schéma 36).

89 (a) Nicolas, Y.; Blanchard, P.; Levillain, E.; Allain, M.; Mercier, N.; Roncali, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 273-276; (b) Ilagouma, A. T.; Boukari, I.; Kamenka, J. M. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.* **2006**, *11*, 67-72.

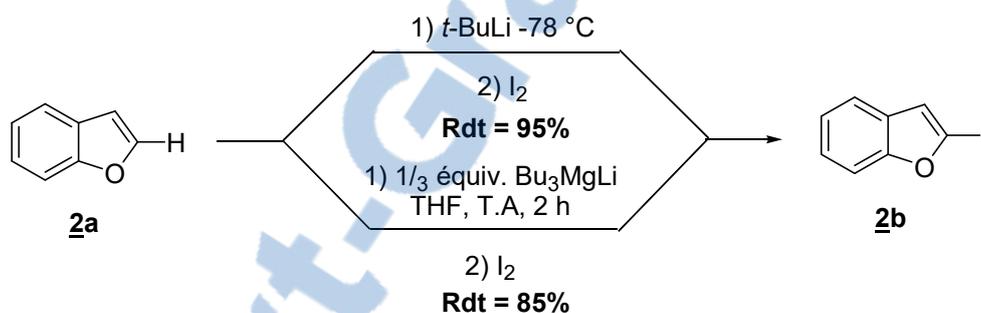
90 Allen, P. H.; Coissard, V.; Hickey, M. J.; Hogg, C.; Kingston, L. P.; Caffrey, M.; Wilkinson, D. J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 81-84.



Sch\u00e9ma 36

2.1.2. Benzo[b]furanne

Des rendements de 70 et 88% en produit iod\u00e9 **2b** sont obtenus en m\u00e9tallant le benzo[b]furanne (**2a**) avec 2 \u00e9quivalents de $\text{MeCu}(\text{TMP})(\text{CN})\text{Li}_2$ ou $i\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$ dans le THF \u00e0 -78°C .^{33,91} Le substrat **2a** avait pr\u00e9c\u00e9demment \u00e9t\u00e9 d\u00e9proton\u00e9 au moyen de $t\text{-BuLi}$ dans le Et_2O \u00e0 -78°C ,⁹² ou en utilisant 1/3 d'\u00e9quivalent du magn\u00e9siate Bu_3MgLi dans le THF \u00e0 T.A.⁹³ (Sch\u00e9ma 37).



Sch\u00e9ma 37

2.1.3. Benzothiazole

La lithiation du benzothiazole (**3a**) a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite au moyen de ph\u00e9nyl- ou de butyllithium dans l'\u00e9ther \u00e0 tr\u00e8s basse temp\u00e9rature.⁹⁴ Le d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 **3b** est obtenu avec 90 et 86% de rendement par r\u00e9action de **3a** avec 2 \u00e9quivalents de $\text{MeCu}(\text{TMP})(\text{CN})\text{Li}_2$ ou

91 Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921-1930.

92 Zhang, H.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048-7056.

93 Mongin, F.; Bucher, A.; Bazureau, J. P.; Bayh, O.; Awad, H.; Trecourt, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7989-7992.

94 (a) Metzger, J.; Koether, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1953**, 708-709; (b) Thames, S. F.; Pinkerton, F. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 257-259; (c) Jutzi, P.; Hoffmann, H. J. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 594-605; (d) Okuhara, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1487-1494; (e) Bushey, D. F.; Johnson, B. F.; Huang, J. **1985**, *50*, 2091-2095.

i Bu₃Al(TMP)Li dans le THF à -78 °C respectivement,^{33,91} et avec 98% de rendement avec la base TMPMgCl·LiCl à 0 °C⁹⁵ (Schéma 38).

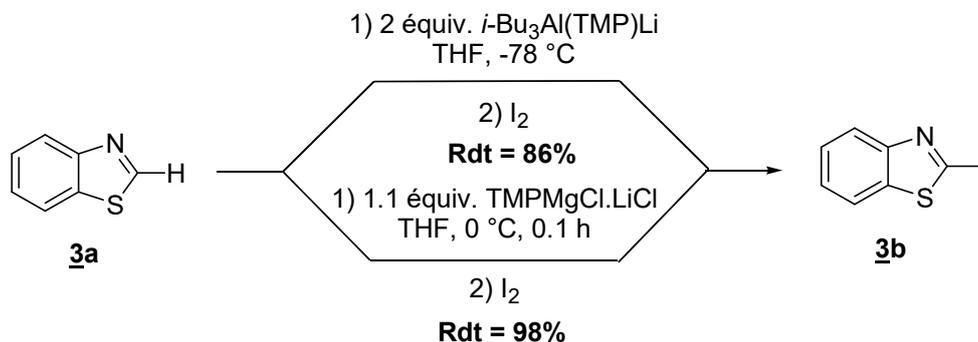


Schéma 38

2.1.4. Benzoxazole

Le benzoxazole (**4a**) n'a été métallé qu'en utilisant 1/3 d'équivalent du magnésiate Bu₃MgLi (préparé à partir de BuLi et de MgBr₂) dans le THF à T.A pour donner le produit iodé **4b** avec 60% de rendement (Schéma 39).⁹⁶

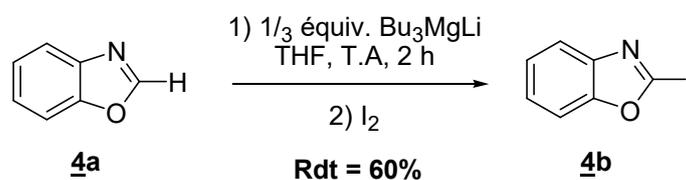


Schéma 39

2.2. Métallation d'hétérocycles à 5 chaînons par la base Li-Zn

La métallation des benzo[*b*]thiophène (**1a**), benzo[*b*]furanne (**2a**), benzothiazole (**3a**) et benzoxazole (**4a**) par 0.5 équivalent de la base LiCd(TMP)₃ dans le THF à T.A, base préparée à partir de 0,5 équivalent de CdCl₂·TMEDA et de 1,5 équivalents de LiTMP fournit les dérivés iodés **1b**, **2b**, **3b** et **4b** avec respectivement 95, 84, 97 et 63% de rendement (Tableau 2, entrées 1, 4, 7 et 10).^{3h,97}

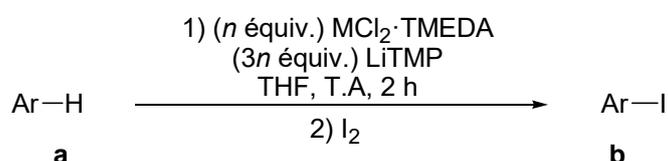
95 Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.

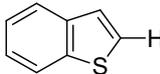
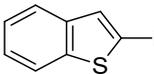
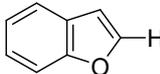
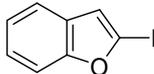
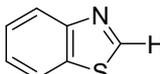
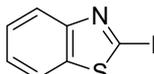
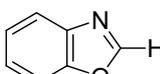
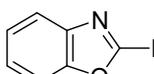
96 Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190-5196.

97 Snegaroff, K.; L'Helgoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Nguyen, T. T.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derdour, A.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280-10290, .

Malgré la bonne réactivité de cette base cadmiante,^{97,98} nous ne l'avons pas utilisée compte tenu de la toxicité des sels de cadmium. Afin de valoriser la base Li-Zn découverte au laboratoire, notre équipe a étudié la métallation des substrats **1a**, **2a**, **3a** et **4a** avec cette dernière, considérée comme un mélange 1:1 de LiTMP et de Zn(TMP)₂ et préparée à partir de ZnCl₂·TMEDA et de LiTMP.

Quand la réaction de métallation est effectuée à température ambiante par le mélange *in situ* préparé à partir de 0,5 équivalent de ZnCl₂·TMEDA et de 1,5 équivalents de LiTMP dans le THF, les produits iodés **1b**, **2b**, **3b** et **4b** sont obtenus respectivement avec 73, 69, 57 et 52% de rendement (Tableau 2, entrées 2, 5, 8 et 11).^{3h}



Entr\u00e9es	Ar-H	M	n (\u00e9quiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	1a 	Cd	0.5	 1b	95
2		Zn	0.5		73
3			1		81
4	2a 	Cd	0.5	 2b	84
5		Zn	0.5		69
6			1		82
7	3a 	Cd	0.5	 3b	97
8		Zn	0.5		57
9			1		67
10	4a 	Cd	0.5	 4b	63
11		Zn	0.5		52
12			1		42

^a Rdts obtenus apr\u00e8s purification par chromatographie.

Tableau 2

98 (a) Mongin, F.; Uchiyama, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2340-2361; (b) Snegaroff, K.; Komagawa, S.; Yonehara, M.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3117-3120; (c) Bentabed-Ababsa, G.; Cheikh Sid Ely, S.; Hesse, S.; Nassar, E.; Chevallier, F.; Nguyen, T. T.; Derdour, A.; Mongin, F., 839-847; (d) Snegaroff, K.; Lassagne, F.; Bentabed-Ababsa, G.; Nassar, E.; Ely, S. C. S.; Stephanie, H.; Perspicace, E.; Derdour, A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4782-4788; (e) Bentabed-Ababsa, G.; Blanco, F.; Derdour, A.; Mongin, F.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Ballesteros, R.; Abarca, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163-169; (f) L'Helgoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derdour, A.; Mongin, F. *Chem. Commun.* **2008**, 5375-5377; (g) L'Helgoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Derdour, A.; Mongin, F. *Synthesis* **2008**, 4033-4035.

Dans le but d'améliorer ces résultats, nous avons effectué la métallation des substrats **1a**, **2a**, **3a** et **4a** en utilisant 1 équivalent de base Li-Zn, préparée *in situ* par le mélange d'un équivalent de $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ et de 3 équivalents de LiTMP dans le THF à 0 °C, et en piégeant ensuite par le diiode à T.A. Nous avons pu noter une légère augmentation du rendement, d'environ 10% (Tableau 2, entrées 3, 6 et 9), sauf dans le cas du benzoxazole (**4a**) avec lequel nous avons constaté une perte dans le rendement de 10% (Tableau 2, entrée 12). Ceci peut être expliqué par une ouverture du cycle oxazole, une fois métallé, pour conduire à un isonitrile, ce dernier pouvant donner lieu à des réactions secondaires indésirables.

Des études par RMN⁹⁹ et par calculs DFT^{3h} ont montré que l'espèce lithiée ouverte (phénolate de lithium portant la fonction isonitrile en *ortho*) est plus stable que celle fermée (2-lithiobenzoxazole). En revanche, l'espèce zincique ouverte (phénolate de zinc portant la fonction isonitrile en *ortho*) est moins stable que celle fermée (2-benzoxazolylzinc) (Figure 4). Compte tenu de la grande stabilité de l'interaction O-Li, on aurait plutôt en utilisant la base Li-Zn formation de l'espèce lithiée ouverte.

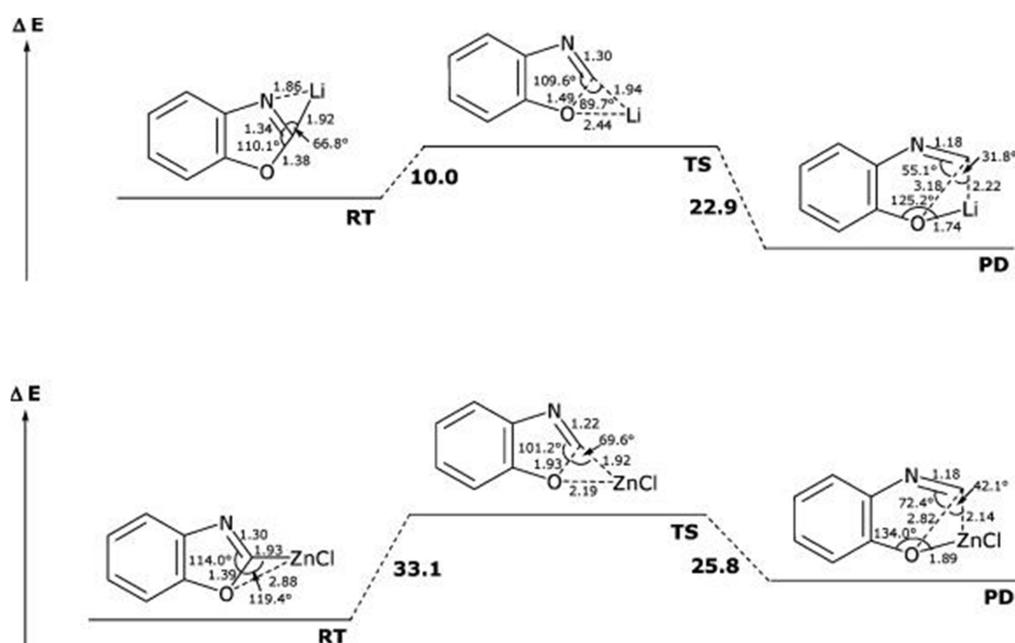


Figure 4 : Longueurs de liaisons en Å. Angles en degrés. Variations d'énergies de Gibbs en kcal/mol. B3LYP/6-31+G* des espèces lithiée ouverte et fermée du benzoxazole.

99 (a) Crowe, E.; Hossner, F.; Hughes, M. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8889-8900; (b) Hilf, C.; Bosold, F.; Harms, K.; Marsch, M.; Boche, G. *Chem. Ber./Recl.* **1997**, *130*, 1213-1221.

3. Synthèse de bis-hétérocycles par déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation

Notre équipe ayant déjà effectué la *N*-arylation du pyrrole et de l'indole par différents iodures d'aryle,^{100,3b} il nous a semblé plus judicieux d'engager directement les bruts réactionnels issus de déprotoméallation-iodolyse dans la réaction de *N*-arylation.

Nous nous sommes donc tournés vers la *N*-arylation d'azoles en utilisant les bruts des iodures **1b-4b** générés par déprotoméallation utilisant $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (0,5 équiv.) et LiTMP (1,5 équiv.) puis par iodolyse. Après hydrolyse, extraction et évaporation, on les a impliqués dans la réaction avec 1,5 équivalent d'azole en utilisant le cuivre métallique (0,2 équiv) comme métal de transition, le carbonate de césium (2 équiv.) en tant que base et de l'acétonitrile comme solvant à sa température de reflux pendant 24 heures.⁷⁹

3.1. Avec des hétérocycles à 5 chaînons

En utilisant le pyrrole, l'indole et le carbazole comme azoles (Schéma 40), les azoles *N*-arylés attendus **1c-4c**, **1d-4d** et **1e-4e** répertoriés dans le Tableau 3 (entrées 1 à 4, 5 à 8 et 9 à 12 respectivement) ont été obtenus avec des rendements totaux allant respectivement de 31 à 53%. Aucune différence significative n'a été notée en utilisant ces trois azoles différents tandis que le benzothiazole (**3a**) et le benzofuranne (**2a**) ont plutôt conduit à des rendements légèrement plus élevés. Les composés **1e** et **3c** ont été identifiés sans ambiguïté par diffraction des rayons X (Figure 5).

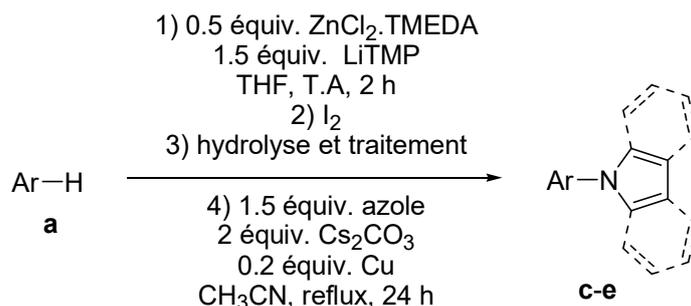
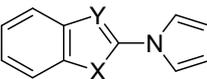
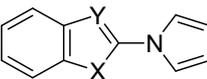
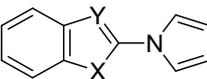
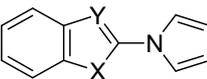
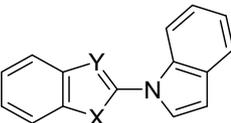
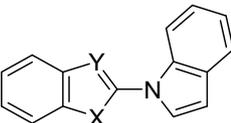
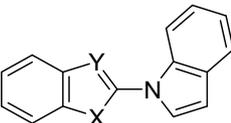
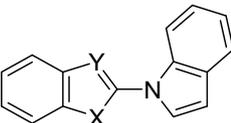
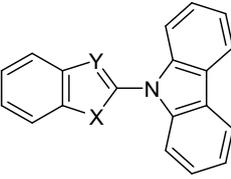
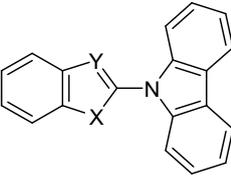
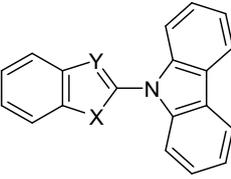
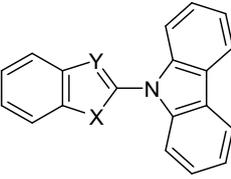


Schéma 40

Entrées	Ar-H	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	1a	S, CH		1c 43
2	2a	O, CH		2c 48
3	3a	S, N		3c 48
4	4a	O, N		4c 40
5	1a	S, CH		1d 33
6	2a	O, CH		2d 31
7	3a	S, N		3d 53
8	4a	O, N		4d 45
9	1a	S, CH		1e 32
10	2a	O, CH		2e 45
11	3a	S, N		3e 50
12	4a	O, N		4e 42

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 3

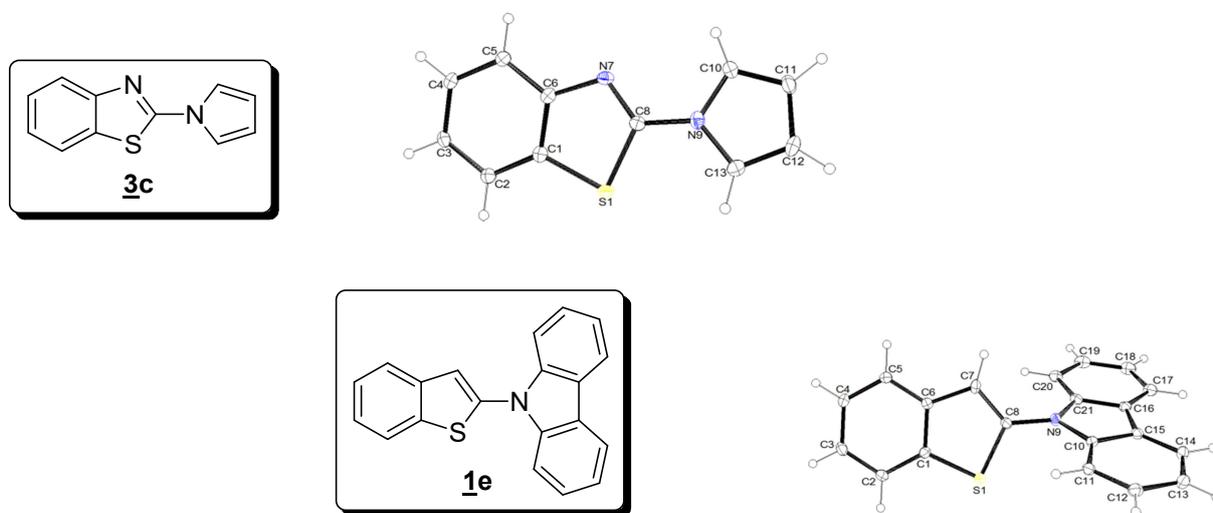


Figure 5: Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **3c** et **1e**.

Les mêmes conclusions peuvent être tirées en employant le pyrazole et l'indazole comme azoles (Schéma 41), avec des rendements globaux variant entre 40 et 54% pour les composés **1f-4f** (Tableau 4, entrées 1 à 4) et **1g-4g** (Tableau 4, entrées 5 à 8), respectivement, ainsi que l'imidazole et le benzimidazole (Schéma 42), avec des rendements de 36 à 81% pour les composés **1h-4h** (Tableau 5, entrées 1 à 4) et **1i-4i** (Tableau 5, entrées 5 à 8),

respectivement. Les structures des composés **1f**, **1g**, **2g** et **4g** (Figure 6), ainsi que celles de **1h**, **2h** et **2i** (Figure 7) ont été confirmées par diffraction des rayons X.

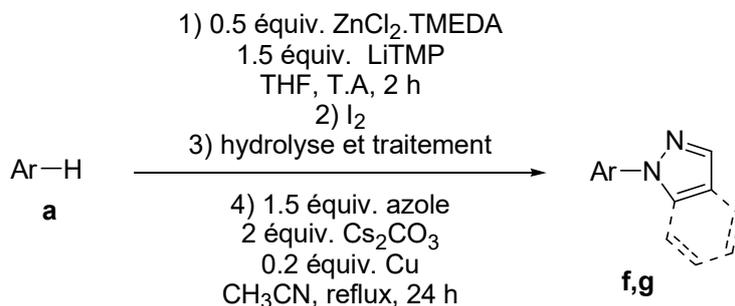
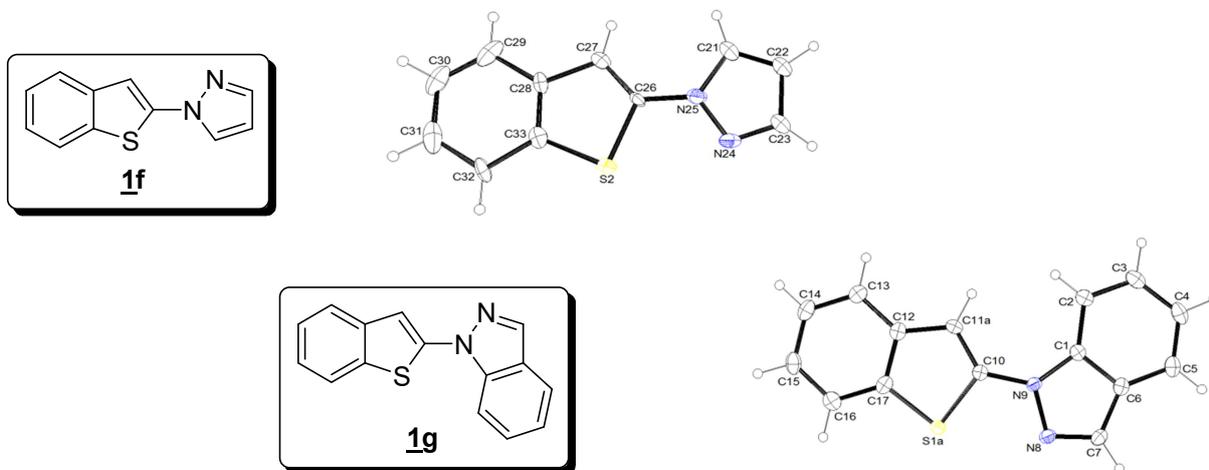


Schéma 41

Entrées	Ar-H	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	1a	S, CH		1f 47
2	2a	O, CH		2f 54
3	3a	S, N		3f 48
4	4a	O, N		4f 41
5	1a	S, CH		1g 46
6	2a	O, CH		2g 40
7	3a	S, N		3g 53
8	4a	O, N		4g 44

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 4



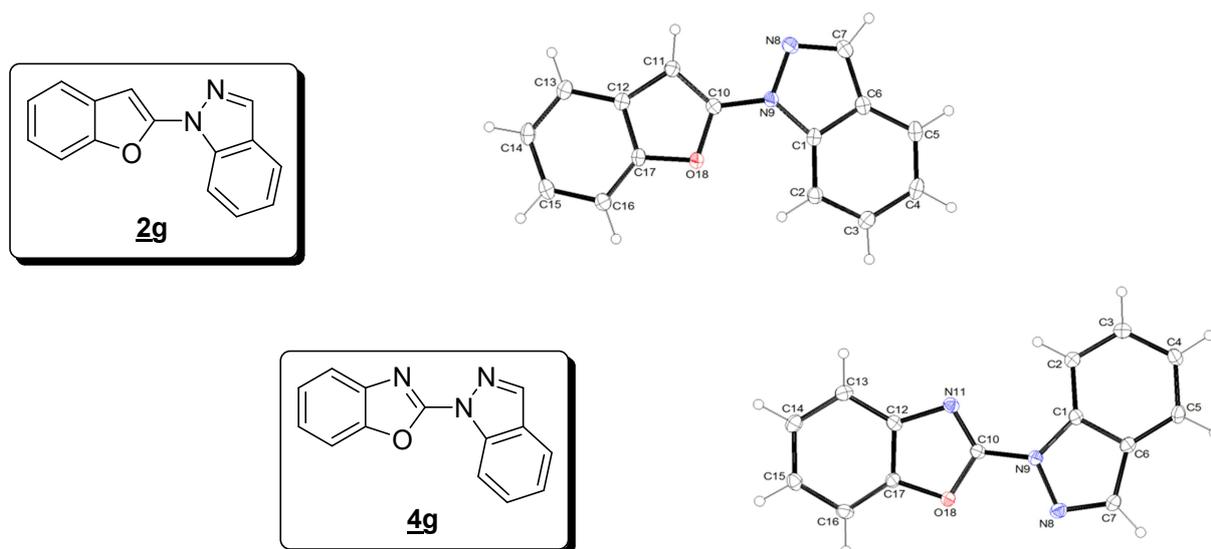


Figure 6: Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **1f**, **1g**, **2g** et **4g**.

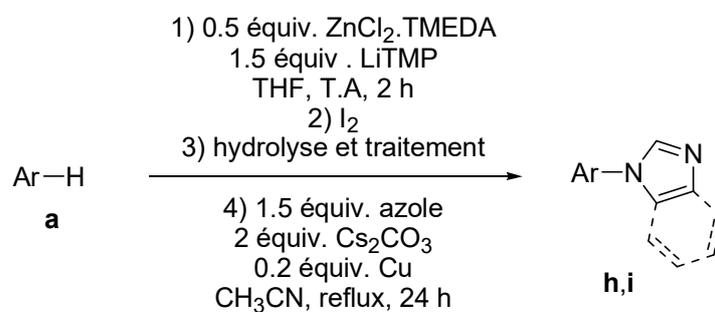


Schéma 42

Entrées	Ar-H	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	1a	S, CH		1h 36
2	2a	O, CH		2h 81
3	3a	S, N		3h 69
4	4a	O, N		4h 66 ^b
5	1a	S, CH		1i 37
6	2a	O, CH		2i 50
7	3a	S, N		3i 56
8	4a	O, N		4i 39

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie. ^b En utilisant 0.5 équiv. d'azole.

Tableau 5

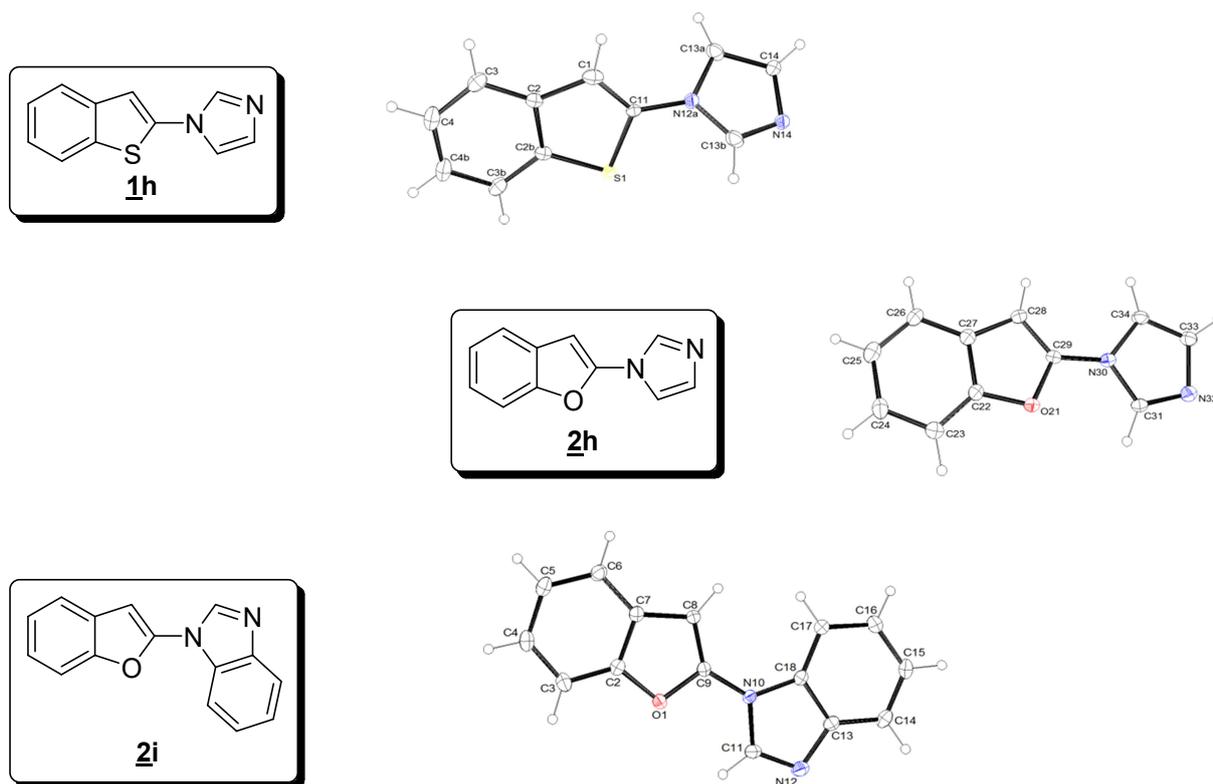


Figure 7: Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **1h**, **2h** et **2i**.

Lorsque le benzotriazole a été employé comme azole (Schéma 43), les rendements pour les composés **1j**, **2j**, **3j** et **4j** ont chuté à 34, 39, 36 et 6%, respectivement (Tableau 6, entrées 1, 2, 4 et 6, Figure 8), un résultat qui pourrait être en relation avec une faible réactivité des triazoles en comparaison avec les azoles et les diazoles.⁴⁹ Nous avons donc décidé de tenter la réaction à partir de **2a** et **3a** en utilisant $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (1 équiv.) et LiTMP (3 équiv.) pour l'étape de déprotoméallation. Dans ces conditions, en effet, des mauvais résultats ont été obtenus, avec 13 et 18% de rendement respectivement enregistrés (entrées 3 et 5) contre 39 et 36% auparavant. Ces résultats montrent que le rendement de la *N*-arylation est affecté par des composés présents dans le brut de l'iodure.

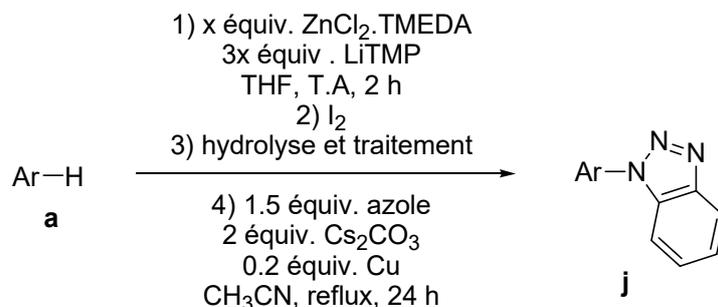
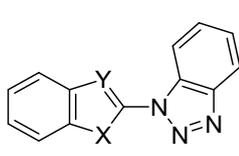


Schéma 43

Entrées	Ar-H	X, Y	x	Produits	Rdts ^a (%)	Rdts ^b (%)	
1	1a	S, CH	0.5		1j	34	47
2	2a	O, CH	0.5		2j	39	57
3			1		2j	13	16
4	3a	S, N	0.5		3j	36	63
5			1		3j	18	27
6	4a	O, N	0.5		4j	6 ^c	12

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie. ^b Rdts de la réaction de *N*-arylation calculés par soustraction des Rdts de la déprotométallation aux Rdts de la séquentielle. ^c En utilisant 0.5 équiv. d'azole.

Tableau 6

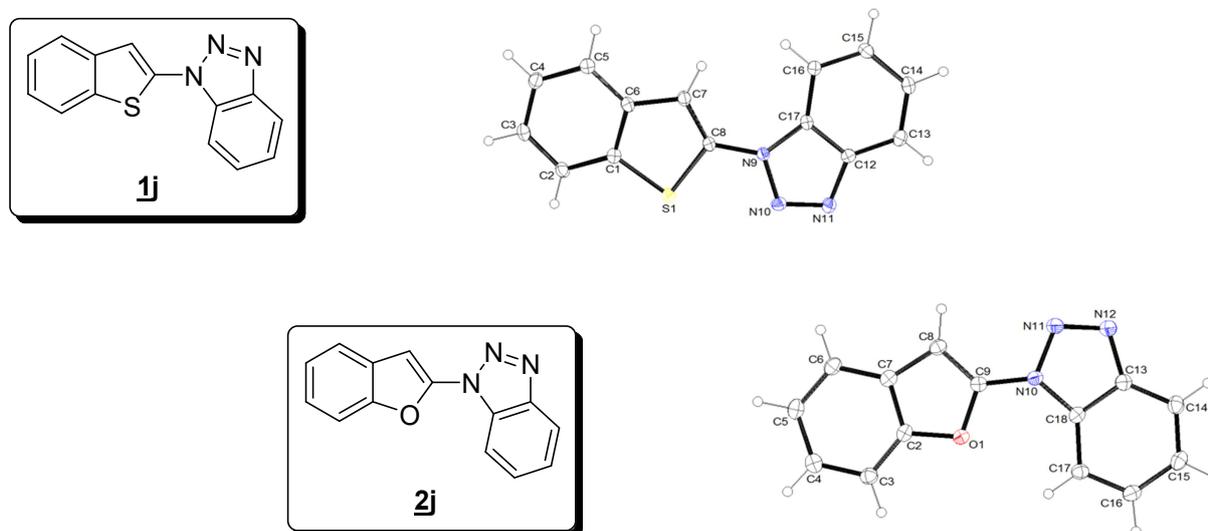
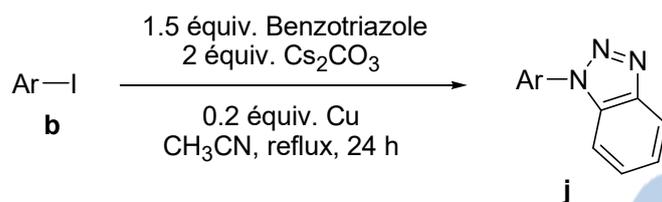


Figure 8: Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **1j** et **2j**.

Afin de tenter une rationalisation de ces résultats, nous avons effectué l'étape de *N*-arylation du benzotriazole en utilisant les iodures purifiés **1b-4b** (Schéma 44, Tableau 7). De manière surprenante, ces réactions ont fourni les benzotriazoles *N*-arylés avec des rendements en général plus faibles que ceux observés en utilisant le procédé sans purification (Tableau 5). A partir du 2-iodobenzothiazole (**3b**), le meilleur rendement de *N*-arylation a été observé en effectuant la réaction en présence de 1,5 équivalents de TMPH (Tableau 7, entrée 3), une quantité équivalente à celle présente après la séquence déprotométallation-iodolyse utilisant ZnCl₂·TMEDA (0,5 équiv.) et LiTMP (1,5 équiv.). Les spectres de RMN montrant la présence de TMPH dans les bruts des iodures, il a été suspecté un effet sur le cours de la réaction de *N*-arylation.



Sch\u00e9ma 44

Entr\u00e9es	Ar-I	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	1b	S, CH	1j ,	10
2	2b	O, CH	2j	28
3	3b	S, N	3j	38 (47) ^b (35) ^c
4	4b	O, N	4j	3

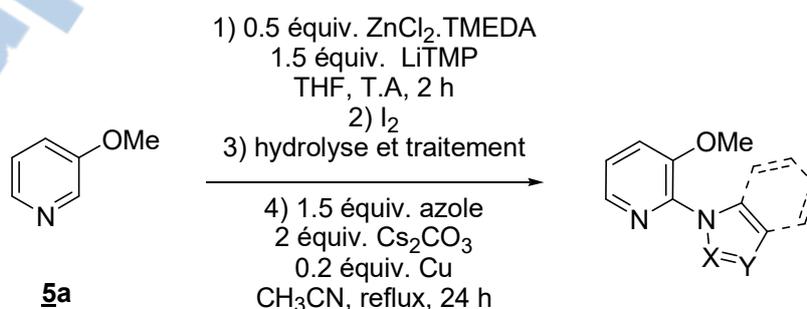
^a Rdts obtenus apr\u00e8s purification par chromatographie. ^b En pr\u00e9sence de 1.5 \u00e9quiv. de TMPH.

^c En pr\u00e9sence de 3 \u00e9quiv. de TMPH

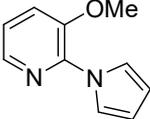
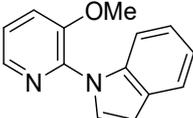
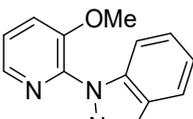
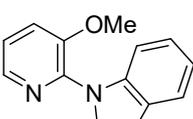
Tableau 7

3.2. Avec des h\u00e9t\u00e9rocycles \u00e0 6 chaînons

L'utilisation de la 3-m\u00e9thoxypyridine (**5a**) dans la s\u00e9quence d\u00e9protom\u00e9tallation-iodolyse-*N*-arylation avec le pyrrole, l'indole, l'indazole et le benzimidazole a conduit aux produits *N*-aryl\u00e9s en C2 **5c1**, **5d1**, **5g** et **5i1** avec 42, 39, 10 et 17% de rendement, respectivement (Sch\u00e9ma 45, Tableau 8). En revanche, aucun produit aryl\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 obtenu lors de l'utilisation des autres azoles. Ce que nous avons not\u00e9, c'est qu'aucun produit aryl\u00e9 en C4 n'a \u00e9t\u00e9 obtenu alors qu'il est connu que la d\u00e9protom\u00e9tallation de **5a** avec la base lithium-zinc utilis\u00e9e donne majoritairement le d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 en C4 et minoritairement en C2^{3d}; ceci laisse supposer que le 4-iodo-3-m\u00e9thoxypyridine est instable dans le milieu r\u00e9actionnel de la deuxi\u00e8me \u00e9tape, et se d\u00e9grade avant de donner le produit *N*-aryl\u00e9 en position 4 pyridinique.



Sch\u00e9ma 45

Entrées	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	CH, CH		5c1 42
2	CH, CH		5d1 39
3	N, CH		5g 10
4	CH, N		5i1 17

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 8

A partir de la 4-méthoxypyridine (**6a**), et en utilisant le pyrrole, le pyrazole et l'indazole (Schéma 46), les produits *N*-arylés en 2 **6c1**, **6f** et **6g** ont été isolés avec respectivement 14, 10 et 9% de rendement. Seules des traces du produit **6j** ont été obtenues en utilisant le benzotriazole (Tableau 9) alors qu'aucun produit arylé n'a été isolé quand les autres azoles ont été utilisés. La formation de pyridines substituées en 2 est surprenante car la déprotoméallation de **6a** avec cette base a lieu en position 3.^{3d} On peut émettre l'hypothèse que la 3-iodo-4-méthoxypyridine n'est pas arylée dans les conditions utilisées, et que seule la 2-iodo-4-méthoxypyridine formée minoritairement réagit. Ceci permettrait d'expliquer les faibles rendements observés.

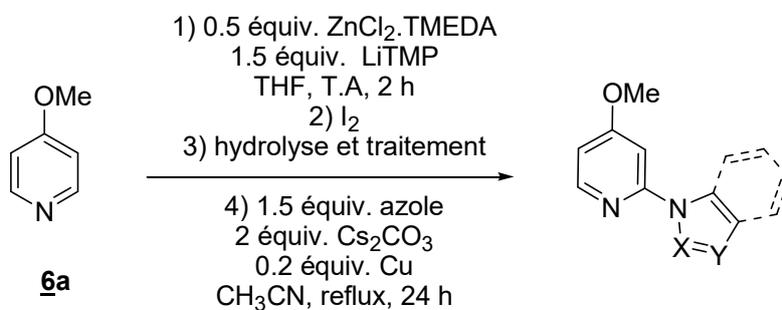
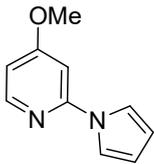
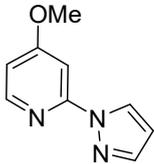
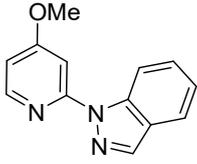
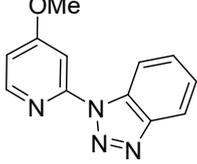


Schéma 46

Entrées	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	CH, CH		6c1 14
2	N, CH		6f 10
3	N, CH		6g 9
4	N, N		6j traces

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 9

Ensuite, nous avons utilisé la 2-méthoxypyridine (**7a**) dans la séquence avec le pyrrole, le pyrazole et le benzimidazole (Schéma 47) ; les composés **7c**, **7f** et **7i** ont été obtenus avec 36, 32 et 12% de rendement, respectivement (Tableau 10). En revanche, aucun produit n'a été isolé quand les cinq autres azoles ont été employés. Le composé **7i** a été identifié par diffraction des rayons X (Figure 9).

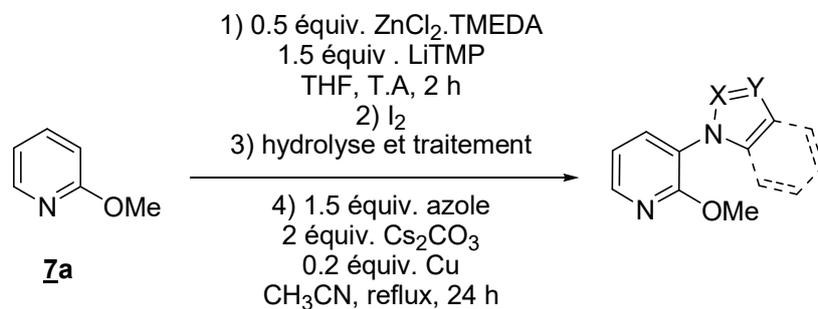
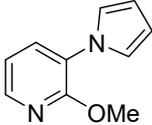
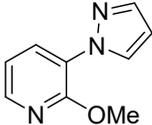
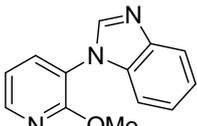


Schéma 47

Entrées	X, Y	Produits	Rdts ^a (%)
1	CH, CH		7c 36
2	N, CH		7f 32
3	CH, N		7i 12

^a Rdt obtenu après purification par chromatographie.

Tableau 10

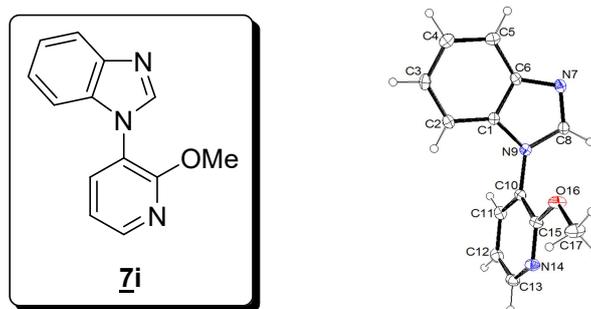


Figure 9: Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **7i**.

Finalement, la 2-fluoropyridine (**8a**) a été engagée dans la séquence en utilisant le pyrazole comme azole. Dans ce cas, la substitution du fluor a accompagné la réaction de *N*-arylation pour donner le produit **8f** avec un rendement de 70% (Schéma 48). La structure du composé **8f** a été définie par diffraction des rayons X (Figure 10).

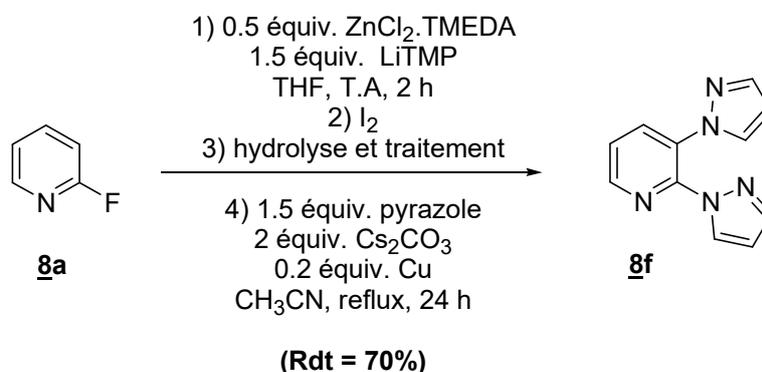


Schéma 48

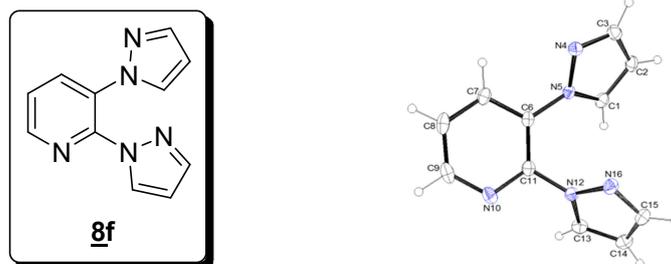


Figure 10: Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **8f**.

4. Conclusion

Ainsi, une large gamme de bis-hétérocycles a été synthétisée à partir des benzothiophène, benzofuranne, benzoxazole ou benzothiazole d'une part, et d'un azole ou benzoazole d'autre part, en utilisant une séquence déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation.

En partant de méthoxypyridines, la séquence a donné quelques bis-hétérocycles avec des rendements en général faibles. De plus, la fonctionnalisation s'est faite dans certains cas à une position autre que celle attendue. Ceci nous a amené à étudier et optimiser chaque réaction à part.

Les produits *N*-arylés synthétisés seront testés pour leur activité anti-proliférative du mélanome par Dr Laurent Picot à La Rochelle (France) dans le cadre d'une collaboration.

5. Partie expérimentale

5.1. Généralités

5.1.1. Instrumentation

a. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de RMN ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre Bruker AC-300 : ^1H (300,13 MHz), ^{13}C (75,47 MHz).

Les déplacements chimiques notés δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (^1H , ^{13}C). Le solvant résiduel en RMN ^1H et le solvant deutérié en RMN ^{13}C sont utilisés comme références internes.

Les constantes de couplage notées J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes indiqueront la multiplicité des signaux :

s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif (signal complexe ou superposition de signaux simples), sl : signal large, td : triplet de doublet, dd : doublet de doublet, ddd : doublet de doublet de doublet, dm : doublet de massif, dq : doublet de quadruplet.

b. Température de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc de Kofler.

c. Spectroscopie Infra-Rouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum 100.

d. Diffraction des rayons X

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre APEX-II Bruker-AXS au Centre de Diffractométrie X (UMR 6226 CNRS, Université de Rennes 1).

e. Calculs théoriques

Les calculs théoriques ont été réalisés en collaboration avec Yury S. Halauko (Minsk, Biélorussie). La méthode de calcul utilisée est basée sur la densité fonctionnelle hybride B3LYP en conjonction avec des ensembles de bases 6-31G*.

5.1.2. Chromatographies

a. Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été réalisées sur des plaques Merck (support aluminium recouvert de gel de silice 60F254, épaisseur 0,2 mm).

Après élution des produits avec le mélange approprié de solvants, les plaques ont été révélées par lumière UV.

b. Chromatographie en phase liquide

Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur colonnes ouvertes contenant comme phase stationnaire un gel de silice Merck Geduran SI60 (40-63 μm).

5.1.3. Produits chimiques

a. Solvants

Les solvants utilisés en synthèse ont été distillés juste avant leur utilisation :

- l'heptane,
- le tétrahydrofurane (THF) sur sodium et benzophénone,
- le DMF sur tamis moléculaire.

b. Réactifs

Les réactifs utilisés sont purifiés par distillation ou par recristallisation puis stockés sous atmosphère d'argon ou sur potasse pour les amines (TMEDA, TMPH) et stockés dans un dessiccateur contenant du pentoxyde de diphosphore.

c. Synthèse du complexe $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ ¹⁰¹

Dans un bicol de 250 mL parfaitement sec, sous atmosphère d'argon, le chlorure de zinc (ZnCl_2) (5 g ; 0,04 mol) est chauffé sous vide au décapeur thermique pendant une demi-heure. Après refroidissement, ce dernier est ajouté à 100 mL de THF sec. La solution est chauffée jusqu'à complète dissolution du sel (environ 60 °C). 11 mL de TMEDA sont alors additionnés lentement au pousse-seringue. Le mélange est laissé sous agitation sous argon pendant deux heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le solide recristallisé dans un minimum de THF (environ 18 mL). Les cristaux blancs sont obtenus par filtration sur

101 Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, 679-682.

Büchner et lavés au pentane. Le complexe $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$ utilisé pour la synthèse de la base est stocké en tube de Schlenk sous atmosphère d'argon dans un dessiccateur contenant du pentoxyde de phosphore.

Aspect : poudre blanche.

Point de fusion : 176 °C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 2,65 (s ; 12H) ; 2,77 (s ; 4H).

d. Dosage du butyllithium

Ce dosage est effectué à l'ouverture de chaque nouvelle bouteille de butyllithium et également une fois par mois lorsque la bouteille est ouverte.

Dans un ballon de 5 mL muni d'une agitation et sous atmosphère inerte, sont introduits le menthol (1 mmol, 156,3 mg), le THF anhydre (1 mL) et l'*ortho*-phénantroline (indicateur coloré). On ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue de 1 mL la solution commerciale d'organolithien jusqu'au virage de l'indicateur coloré (marron). A l'équivalence, on détermine la concentration de la solution commerciale.

5.1.4. Conditions opératoires générales

Pour les réactions effectuées en tube de Schlenk : la verrerie est systématiquement stockée à l'étuve pendant au moins une nuit. Avant la réaction, les tubes de Schlenk sont mis sous vide puis remplis d'argon à l'aide d'une rampe à vide, et cela trois fois successivement.

Les réactifs sont additionnés soit à l'aide d'une microseringue préalablement purgée à l'argon, soit dilués dans quelques millilitres de THF puis transvasés à l'aide d'une seringue ou d'une canule d'un tube de Schlenk à un autre.

5.2. Métallation des hétérocycles à 5 chaînons

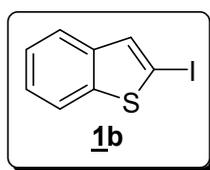
5.2.1. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.25 mL, 1.5 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 1.5 mmol) et, 5 minutes plus tard, le $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$ (0.13 g, 0.50 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (1.0 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à

température ambiante, une solution de I₂ (0.38 g, 1.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de Na₂S₂O₃ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5.2.2. Descriptif des produits synthétisés

➤ 2-Iodobenzo[b]thiophène (**1b**).^{3h}



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 73%.

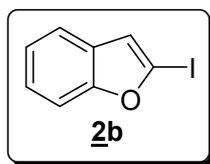
Aspect : poudre jaune pâle.

Point de fusion : 64°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.41-7.45 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 79.3 (C-I), 121.3 (CH), 122.4 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 133.9 (CH), 140.9 (C), 144.5 (C).

➤ Iodobenzo[b]furanne (**2b**).^{3h}



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

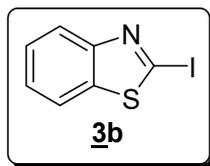
Rdt = 69%.

Aspect : huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6.96 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 96.0 (C-I), 110.9 (CH), 117.3 (CH), 119.8 (CH), 123.2 (CH), 124.3 (CH), 129.3 (C), 158.3(C).

➤ 2-Iodobenzothiazole (**3b**).^{3h}



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane/AcOEt 80/20.

Rdt =52%.

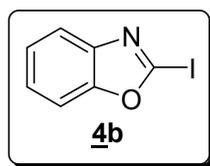
Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 78-82°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.35-7.49 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 105.8 (C-I), 120.6 (CH), 122.7 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 139.3 (C), 154.4 (C).

➤ **2-Iodobenzoxazole (4b).**^{3h}



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane/AcOEt 90/10.

Rdt =57%.

Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 86-90°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.26-7.31 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 109.2 (C-I), 109.9 (CH), 118.9 (CH), 124.4 (CH), 125.1(CH), 142.3 (C), 153.7 (C).

5.3. Synthèse des bis-hétérocycles

5.3.1. Procédure générale

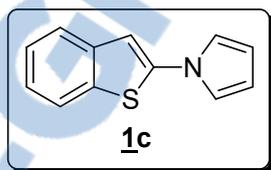
Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.25 mL, 1.5 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 1.5 mmol) et, 5 minutes plus tard, le ZnCl₂.TMEDA (0.13 g, 0.50 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (1.0 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à

température ambiante, une solution de I₂ (0.38 g, 1.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de Na₂S₂O₃ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est mélangé avec Cs₂CO₃ (0.65 g, 2.0 mmol), la poudre de Cu (13 mg, 0.20 mmol), l'azole (1.5 mmol) et MeCN (5 mL). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 24 h. Après filtration sur celite[®], lavage avec AcOEt et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5.3.2. Descriptif des produits synthétisés

➤ **2-(1-Pyrryl)benzo[*b*]thiophène (1c).**



Purification: chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt =43%.

Aspect : poudre beige.

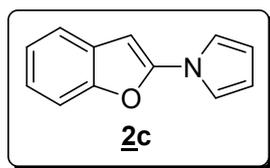
Point de fusion : 168 °C.

IR (ATR) : 720, 773, 880, 956, 1024, 1065, 1207, 1254, 1354, 1371, 1454, 1470, 1481, 1574, 1620, 3123 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6.38 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz), 7.13 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 7.32 (td, 1H, *J* = 7.8 et 1.5 Hz), 7.39 (td, 1H, *J* = 7.5 et 1.2 Hz), 7.71 (dm, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (dm, 1H, *J* = 7.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 119.8 (CH), 111.3 (2CH), 120.9 (2CH), 122.2 (CH), 123.2 (CH), 124.2 (CH), 125.1 (CH), 135.0 (C), 138.9 (C), 143.5 (C).

➤ **2-(1-Pyrryl)benzo[*b*]furanne (2c).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 48%.

Aspect : poudre blanchâtre.

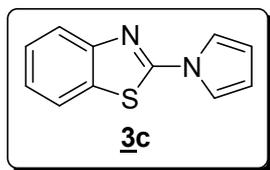
Point de fusion : 112 °C.

IR (ATR) : 721, 773, 880, 956, 1024, 1065, 1169, 1207, 1254, 1354, 1371, 1454, 1470, 1481, 1620, 3050, 3134 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.32 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 6.38 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.09-7.16 (m, 4H), 7.31-7.41 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 87.6 (CH), 110.9 (CH), 111.3 (2CH), 118.9 (2CH), 120.4 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 129.0 (C), 150.3 (C), 151.4 (C).

➤ **2-(1-Pyrrolyl)benzothiazole (3c).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 48%.

Aspect : poudre blanche.

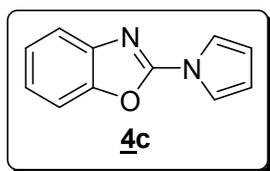
Point de fusion : 146 °C.

IR (ATR) : 695, 722, 749, 911, 996, 1051, 1070, 1278, 1336, 1441, 1456, 1473, 1525, 1541, 1595, 2867, 2930, 3059, 3128 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.39 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.33 (ddd, 1H, $J = 8.7, 7.5$ et 1.2 Hz), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.78 (ddd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ et 0.6 Hz), 7.88 (ddd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ et 0.6 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 112.7 (2CH), 120.1 (2CH), 121.4 (CH), 122.1 (CH), 124.6 (CH), 126.7 (CH), 132.0 (C), 151.2 (C), 159.5 (C). Les spectres de RMN sont analogues à ceux précédemment décrits.¹⁰²

102 Ma, D.; Lu, X.; Shi, L.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Liu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1118-1121.

➤ 2-(1-Pyrryl)benzoxazole (4c).

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 40%.

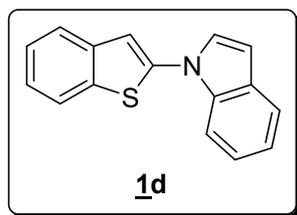
Aspect : poudre blanchâtre.

Point de fusion : 136 °C.

IR (ATR) : 727, 748, 761, 949, 973, 1000, 1056, 1077, 1315, 1399, 1438, 1446, 1491, 1538, 1597, 3059 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.41 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.28 (td, 1H, $J = 7.5$ et 1.5 Hz), 7.33 (td, 1H, $J = 7.5$ et 1.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.8$ et 1.5 Hz), 7.54 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 1.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.1 (CH), 113.1 (2CH), 119.1 (CH), 119.6 (2CH), 124.1 (CH), 125.1 (CH), 141.4 (C), 149.1 (C), 154.8 (C).

➤ 2-(1-Indolyl)benzo[b]thiophène (1d).

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 33%.

Aspect : poudre verte.

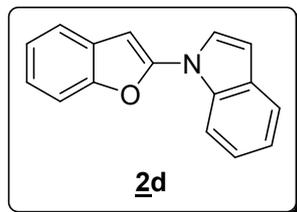
Point de fusion : 56-58 °C.

IR (ATR) : 744, 782, 798, 876, 909, 1008, 1045, 1145, 1158, 1246, 1301, 1438, 1471, 1523, 1738, 3064, 3131 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.79 (dd, 1H, $J = 3.3$ et 0.8 Hz), 7.28-7.51 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.75-7.89 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 105.2 (CH), 111.1 (CH), 115.1 (CH), 121.4 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 124.5 (CH), 125.1 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (C), 136.3 (C), 136.6 (C), 138.5 (C), 141.6 (C).

➤ **2-(1-Indolyl)benzo[b]furanne (2d).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 52%.

Aspect : poudre blanche.

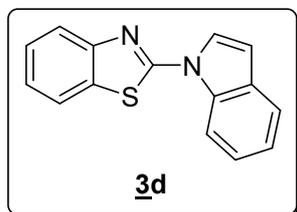
Point de fusion : 64 °C.

IR (ATR) : 697, 723, 748, 912, 1071, 1208, 1337, 1443, 1456, 1475, 1524, 1542, 1596, 3059, 3128 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.58 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 3.3$ et 0.6 Hz), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.36 (td, 1H, $J = 7.6$ et 1.2 Hz), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 0.9 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 90.8 (CH), 106.0 (CH), 111.0 (CH), 111.9 (CH), 120.5 (CH), 121.5 (CH), 121.8 (CH), 123.6 (CH), 123.6 (CH), 123.7 (CH), 126.0 (CH), 129.0 (C), 129.7 (C), 135.2 (C), 149.4 (C), 151.4 (C).

➤ **2-(1-Indolyl)benzothiazole (3d).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 53%.

Aspect : poudre rose pâle.

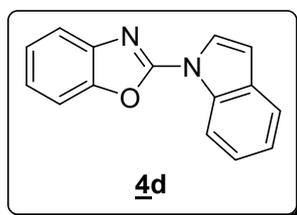
Point de fusion : 110 °C (lit 107-108 °C).¹⁰³

IR (ATR) : 699, 726, 746, 907, 974, 1001, 1056, 1078, 1290, 1315, 1398, 1446, 1539, 1577, 1596, 3058 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6.77 (dd, 1H, *J* = 3.6 et 0.8 Hz), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.80 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 1.2 et 0.6 Hz), 7.98 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 1.1 et 0.6 Hz), 8.65 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 1.6 et 0.7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 108.2 (CH), 114.4 (CH), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 122.1 (CH), 122.9 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 130.5 (C), 131.6 (C), 135.5 (C), 151.3 (C), 158.9 (C).

➤ **2-(1-Indolyl)benzoxazole (4d)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 45%.

Aspect : poudre rose pâle.

Point de fusion : 134 °C.

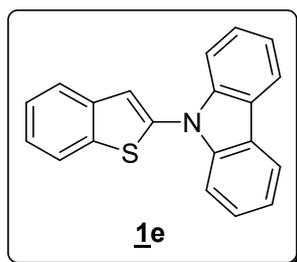
IR (ATR) : 695, 723, 778, 956, 1066, 1207, 1254, 1372, 1454, 1481, 1616, 1948, 3121 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6.78 (dd, 1H, *J* = 3.6 et 0.8 Hz), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.3 et 1.1 Hz), 7.53 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 1.3 et 0.6 Hz), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.71 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 1.4 et 0.6 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.58 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 1.6 et 0.7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 108.6 (CH), 110.0 (CH), 114.7 (CH), 118.9 (CH), 121.3 (CH), 123.1 (CH), 123.6 (CH), 124.7 (CH), 128.4 (CH), 124.9 (CH), 130.2 (C), 134.8 (C), 141.6 (C), 148.5 (C), 154.8 (C).

➤ **2-(9-Carbazolyl)benzo[*b*]thiophène (1e)**.

103 Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965-3968.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 70:30.

Rdt = 32%.

Aspect : poudre jaunâtre.

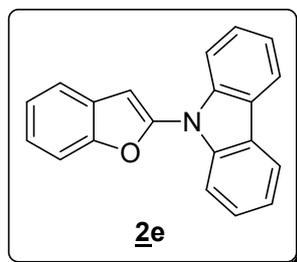
Point de fusion : 96 °C.

IR (ATR) : 717, 738, 790, 981, 1174, 1219, 1228, 1297, 1319, 1333, 1365, 1451, 1479, 1580, 1594, 1609, 3026 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.37 (ddd, 2H, $J = 7.7, 7.2$ et 1.0 Hz), 7.45-7.53 (m, 5H), 7.66 (td, 2H, $J = 8.2$ et 0.8 Hz), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.17 (ddd, 2H, $J = 7.7, 1.2$ et 0.7 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.5 (2CH), 120.4 (2CH), 121.0 (CH), 121.0 (2CH), 122.7 (CH), 123.9 (2C), 124.0 (CH), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 126.5 (2CH), 138.1 (C), 138.2 (C), 139.1 (C), 141.6 (2C).

➤ **2-(9-Carbazolyl)benzo[*b*]furanne (2e).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 70:30.

Rdt = 45%.

Aspect : poudre blanche.

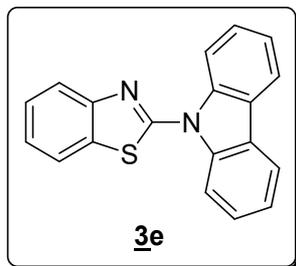
Point de fusion : 152 °C.

IR (ATR) : 726, 748, 974, 1000, 1056, 1078, 1290, 1315, 1398, 1438, 1446, 1539, 1596, 3060 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.84 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.36-7.46 (m, 4H), 7.54 (ddd, 2H, $J = 8.3, 7.3$ et 1.3 Hz), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.79 (td, 2H, $J = 8.2$ et 0.7 Hz), 8.17 (ddd, 2H, $J = 7.8, 1.1$ et 0.7 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 97.0 (CH), 111.3 (CH), 111.4 (2CH), 120.4 (2CH), 120.9 (CH), 121.6 (2CH), 123.5 (CH), 124.3 (2C), 124.3 (CH), 126.7 (2CH), 128.5 (C), 139.9 (2C), 147.7 (C), 152.1 (C).

➤ **2-(9-Carbazolyl)benzothiazole (3e).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 70:30.

Rdt = 50%.

Aspect : poudre jaune.

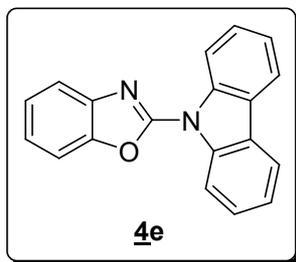
Point de fusion : 140 °C.

IR (ATR) : 694, 719, 801, 956, 1016, 1067, 1208, 1253, 1331, 1373, 1440, 1454, 1476, 1516, 1571, 1622, 3125 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.38-7.45 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H, $J = 7.9$ et 0.6 Hz), 8.10 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz), 8.52 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 113.4 (2CH), 120.2 (2CH), 121.2 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (2CH), 124.6 (CH), 125.3 (2C), 126.7 (CH), 127.1 (2CH), 132.1 (C), 139.3 (2C), 150.3 (C), 157.8 (C). Les données de RMN sont conformes à celles précédemment rapportés.¹⁰⁴

➤ **2-(9-Carbazolyl)benzoxazole (4e).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 70:30.

Rdt = 42%.

Aspect : poudre jaunâtre.

¹⁰⁴ Mitsuda, S.; Fujiwara, T.; Kimigafukuro, K.; Monguchi, D.; Mori, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3585-3590.

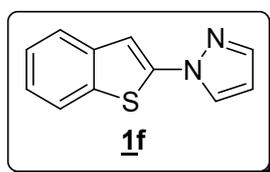
Point de fusion : 206 °C.

IR (ATR) : 726, 763, 881, 987, 1129, 1176, 1211, 1345, 1375, 1456, 1476, 1523, 1542, 1576, 1604, 3056, 3143 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.26-7.45 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.75 (ddd, 1H, $J = 7.8$, 1.3 et 0.6 Hz), 8.06 (ddd, 1H, $J = 7.7$, 1.1 et 0.6 Hz), 8.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.0 (CH), 115.2 (2CH), 118.9 (CH), 120.1 (2CH), 123.3 (2CH), 123.6 (CH), 125.0 (CH), 125.7 (2C), 127.4 (2CH), 138.0 (2C), 141.3 (C), 148.3 (C), 155.6 (C).

➤ **2-(1-Pyrazoly)benzo[*b*]thiophène (1f).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 47%.

Aspect : poudre blanchâtre.

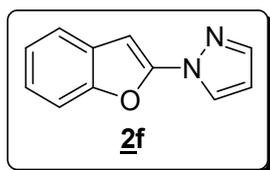
Point de fusion : 102 °C.

IR (ATR) : 727, 748, 761, 973, 1000, 1056, 1077, 1236, 1289, 1315, 1398, 1438, 1446, 1491, 1538, 1597, 3059 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.46 (dd, 1H, $J = 2.4$ et 2.0 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.31 (td, 1H, $J = 7.2$ et 1.4 Hz), 7.36 (td, 1H, $J = 7.5$ et 1.3 Hz), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 108.4 (CH), 108.6 (CH), 122.2 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 125.0 (CH), 127.9 (CH), 135.5 (C), 138.5 (C), 141.6 (CH), 143.0 (C).

➤ **2-(1-Pyrazoly)benzo[*b*]furanne (2f).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 54%.

Aspect : poudre beige.

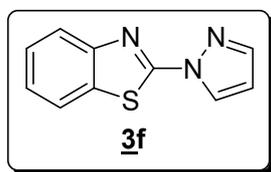
Point de fusion : 74 °C.

IR (ATR) : 737, 763, 881, 1017, 1129, 1172, 1212, 1344, 1376, 1455, 1476, 1575, 1608, 1622, 1928, 3056, 3143 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.48 (dd, 1H, $J = 2.5$ et 1.8 Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 90.0 (CH), 107.8 (CH), 111.0 (CH), 121.0 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (C), 142.6 (CH), 149.4 (C), 151.6 (C).

➤ **2-(1-Pyrazolyl)benzothiazole (3f).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 48%.

Aspect : poudre blanche.

Point de fusion : 146 °C.

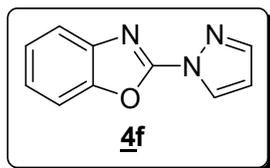
IR (ATR) : 727, 749, 762, 973, 1000, 1056, 1077, 1288, 1315, 1398, 1438, 1446, 1491, 1538, 1597, 1793, 1832, 1975, 3058 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.52 (dd, 1H, $J = 2.7$ et 1.8 Hz), 7.35 (td, 1H, $J = 7.6$ et 1.2 Hz), 7.47 (td, 1H, $J = 7.6$ et 1.2 Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.83 (dd, 1H, $J = 7.8$ et 1.2 Hz), 7.89 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 1.2 Hz), 8.48 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 109.4 (CH), 121.7 (CH), 122.4 (CH), 125.0 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 133.2 (C), 143.4 (CH), 151.0 (C), 160.5 (C). Les données de RMN sont analogues à celles décrites précédemment.¹⁰⁵

➤ **2-(1-Pyrazolyl)benzoxazole (4f).**

¹⁰⁵ Deng, X.; Roessler, A.; Brdar, I.; Faessler, R.; Wu, J.; Sales, Z. S.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8262-8269.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 41%.

Aspect : poudre orange pâle.

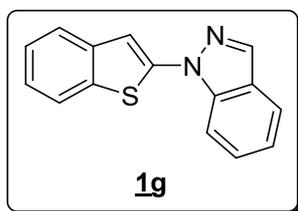
Point de fusion : 146 °C.

IR (ATR) : 727, 749, 761, 973, 1000, 1056, 1077, 1117, 1288, 1315, 1398, 1438, 1446, 1491, 1538, 1597, 1793, 1832, 3059 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.55 (dd, 1H, $J = 2.7$ et 1.5 Hz), 7.31 (td, 1H, $J = 7.5$ et 1.8 Hz), 7.35 (td, 1H, $J = 7.5$ et 1.8 Hz), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 109.8 (CH), 110.8 (CH), 119.7 (CH), 124.8 (CH), 125.3 (CH), 129.9 (CH), 140.8 (C), 144.6 (CH), 149.5 (C), 153.8 (C).

➤ **2-(1-Indazolyl)benzo[b]thiophène (1g).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 46%.

Aspect : poudre beige.

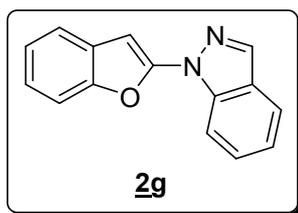
Point de fusion : 94 °C.

IR (ATR) : 700, 724, 745, 770, 902, 937, 1003, 1110, 1184, 1350, 1385, 1426, 1443, 1539, 1597, 1612, 1744, 3050 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.26-7.41 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz), 7.53 (ddd, 1H, $J = 8.4, 7.0$ et 1.1 Hz), 7.76-7.84 (m, 3H), 7.93 (ddd, 1H, $J = 8.5, 1.6$ et 0.7 Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.0 (CH), 110.9 (CH), 121.6 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (CH), 123.4 (CH), 124.2 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (C), 128.1 (CH), 135.6 (C), 136.7 (CH), 138.8 (C), 138.9 (C), 142.8 (C).

➤ **2-(1-Indazolyl)benzo[b]furanne (2g).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 40%.

Aspect : poudre rose pâle.

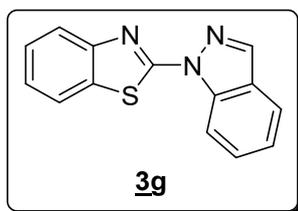
Point de fusion : 100 °C.

IR (ATR) : 700, 725, 746, 770, 902, 939, 1003, 1110, 1145, 1205, 1350, 1386, 1426, 1443, 1539, 1597, 1612, 1745, 3063 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.78 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.81 (dt, 1H, $J = 8.0$ et 1.0 Hz), 8.08 (dq, 1H, $J = 8.5$ et 0.9 Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 91.4 (CH), 111.2 (CH), 111.9 (CH), 120.8 (CH), 121.4 (CH), 122.8 (CH), 123.8 (CH), 123.8 (CH), 125.1 (C), 128.4 (CH), 128.6 (C), 137.9 (CH), 138.9 (C), 150.0 (C), 151.8 (C).

➤ **2-(1-Indazolyl)benzothiazole (3g).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 53%.

Aspect : poudre blanchâtre.

Point de fusion : 146 °C.

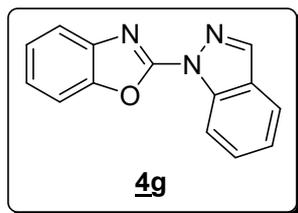
IR (ATR) : 724, 752, 938, 1110, 1171, 1184, 1350, 1385, 1426, 1443, 1539, 1597, 1612, 1743, 2924, 3051 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.30-7.38 (m, 2H), 7.47 (ddd, 1H, $J = 8.5$, 7.3 et 1.3 Hz), 7.62 (ddd, 1H, $J = 7.6$ et 1.2 Hz), 7.77 (dt, 1H, $J = 8.1$ et 0.8 Hz), 7.83 (dd, 1H, $J = 7.9$ et 0.7 Hz),

7.96 (ddd, 1H, $J = 8.1, 1.0$ et 0.5 Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz), 8.81 (dd, 1H, $J = 8.5$ et 0.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 114.5 (CH), 121.2 (CH), 121.3 (CH), 122.2 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 126.2 (C), 126.3 (CH), 129.2 (CH), 132.3 (C), 138.7 (C), 138.9 (CH), 151.8 (C), 161.1 (C).

➤ 2-(1-Indazolyl)benzoxazole (**4g**).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 44%.

Aspect : poudre blanchâtre.

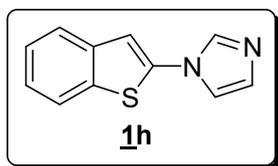
Point de fusion : 148 °C.

IR (ATR) : 700, 724, 746, 770, 937, 1003, 1110, 1184, 1350, 1385, 1426, 1443, 1539, 1597, 1612, 1743, 2924, 3051 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.32-7.44 (m, 3H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.78 (dm, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.83 (dt, 1H, $J = 8.0$ et 0.8 Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 8.63 (dd, 1H, $J = 8.5$ et 0.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.5 (CH), 113.9 (CH), 119.3 (CH), 121.3 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (CH), 125.0 (CH), 125.7 (C), 129.3 (CH), 138.9 (C), 140.1 (CH), 141.3 (C), 148.8 (C), 154.4 (C).

➤ 2-(1-Imidazolyl)benzo[b]thiophène (**1h**).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 36%.

Aspect : poudre blanchâtre.

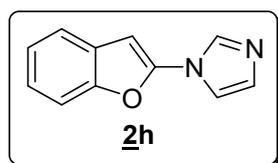
Point de fusion : 128 °C.

IR (ATR) : 723, 750, 809, 822, 1038, 1066, 1103, 1231, 1438, 1457, 1481, 1575, 1660, 3112 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.23 (sl, 2H), 7.32 (sl, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.94 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 113.5 (CH), 119.5 (CH), 122.2 (CH), 123.7 (CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 130.6 (CH), 135.7 (C), 136.6 (CH), 138.0 (C), 138.3 (C).

➤ **2-(1-Imidazolyl)benzo[*b*]furanne (2h).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 81%.

Aspect : poudre blanchâtre.

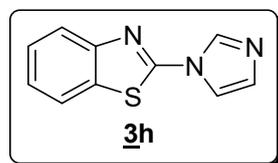
Point de fusion : 60 °C.

IR (ATR) : 749, 783, 813, 995, 1058, 1102, 1205, 1253, 1330, 1453, 1472, 1485, 1512, 1623, 1644, 3114 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.56 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.48-7.58 (m, 3H), 8.18 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 91.0 (CH), 111.0 (CH), 120.8 (CH), 123.8 (CH), 124.4 (CH), 127.9 (C), 130.6 (CH), 146.5 (C), 151.6 (C), 2 CH non détectés.

➤ **2-(1-Imidazolyl)benzothiazole (3h).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 69%.

Aspect : poudre beige.

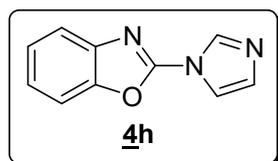
Point de fusion : 138 °C.

IR (ATR) : 695, 722, 761, 844, 935, 1033, 1090, 1240, 1312, 1372, 1442, 1472, 1541, 1594, 1695, 3112 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.22 (sl, 1H), 7.39 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 117.7 (CH), 121.4 (CH), 122.7 (CH), 125.4 (CH), 127.0 (CH), 131.1 (CH), 132.0 (C), 135.8 (CH), 150.3 (C), 155.7 (C). Les spectres RMN sont analogues à ceux décrits précédemment.¹⁰²

➤ **2-(1-Imidazolyl)benzoxazole (4h).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 66%.

Aspect : poudre jaune.

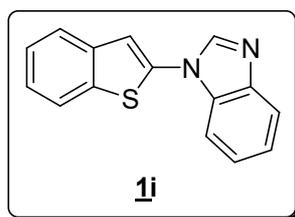
Point de fusion : 112 °C.

IR (ATR) : 709, 739, 755, 990, 1006, 1051, 1094, 1239, 1318, 1408, 1456, 1486, 1583, 1634, 2924, 2955, 3115 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.15 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.62 (sl, 1H), 8.29 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.5 (CH), 117.2 (CH), 119.6 (CH), 125.0 (CH), 125.4 (CH), 131.4 (CH), 140.4 (C), 148.9 (C), 152.0 (C), 1 CH non détecté.

➤ **2-(1-Benzimidazolyl)benzo[b]thiophène (1i).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 37%.

Aspect : poudre beige.

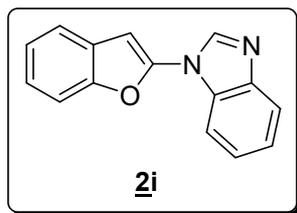
Point de fusion : 122 °C.

IR (ATR) : 725, 764, 987, 1017, 1071, 1129, 1210, 1241, 1338, 1375, 1457, 1475, 1523, 1542, 1596, 1621, 3057, 3143 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.39-7.50 (m, 5H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 3H), 8.25 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.9 (CH), 117.1 (CH), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 123.5 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.4 (CH), 125.4 (CH), 136.8 (C), 137.1 (C), 137.9 (C), 1 CH et 2 C non détectés.

➤ **2-(1-Benzimidazolyl)benzo[b]furanne (2i).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane.

Rdt = 50%.

Aspect : poudre blanchâtre.

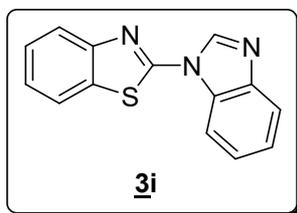
Point de fusion : 118 °C.

IR (ATR) : 726, 763, 987, 1018, 1129, 1211, 1345, 1375, 1457, 1475, 1523, 1543, 1576, 1599, 1621, 1928, 3055, 3143 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.69 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.28-7.45 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.39 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 93.0 (CH), 111.2 (CH), 111.5 (CH), 120.9 (CH), 121.0 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 128.1 (C), 132.5 (C), 140.9 (CH), 143.9 (C), 145.9 (C), 151.7 (C).

➤ **2-(1-Benzimidazolyl)benzothiazole (3i).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 56%.

Aspect : poudre beige.

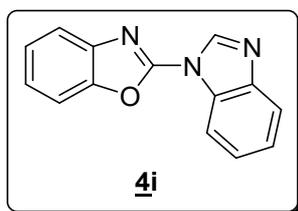
Point de fusion : 120 °C.

IR (ATR) : 695, 724, 735, 765, 957, 1066, 1119, 1207, 1221, 1253, 1305, 1370, 1452, 1480, 1516, 1615, 3055, 3125 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.35-7.54 (m, 4H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.98 (ddd, 1H, $J = 8.1, 1.1$ et 0.6 Hz), 8.30 (ddd, 1H, $J = 8.1, 1.3$ et 0.8 Hz), 8.59 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 113.4 (CH), 121.0 (CH), 121.5 (CH), 122.8 (CH), 124.6 (CH), 125.4 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (CH), 131.8 (C), 132.0 (C), 141.3 (CH), 144.3 (C), 150.5 (C), 155.6 (C).

➤ **2-(1-Benzimidazolyl)benzoxazole (4i)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 39%.

Aspect : poudre blanche.

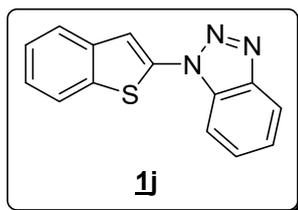
Point de fusion : 160 °C.

IR (ATR) : 695, 723, 749, 912, 996, 1051, 1070, 1110, 1240, 1278, 1336, 1394, 1442, 1456, 1474, 1525, 1541, 1595, 1907, 3059, 3127 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.29-7.43 (m, 3H), 7.48 (td, 1H, $J = 8.0$ et 1.2 Hz), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.67 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.4 (CH), 114.0 (CH), 119.6 (CH), 120.9 (CH), 124.8 (CH), 124.8 (CH), 125.4 (CH), 125.7 (CH), 131.0 (C), 140.1 (C), 140.8 (CH), 143.8 (C), 148.6 (C), 152.3 (C).

➤ **2-(1-Benzotriazolyl)benzo[b]thiophène (1j)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 34%.

Aspect : poudre beige.

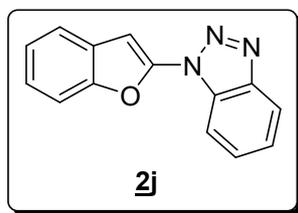
Point de fusion : 136 °C.

IR (ATR) : 699, 727, 749, 762, 948, 973, 1000, 1056, 1077, 1117, 1236, 1275, 1289, 1300, 1315, 1398, 1438, 1446, 1491, 1538, 1597, 3058 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.40-7.51 (m, 3H), 7.63 (d, 1H, $J = 0.3$ Hz), 7.64 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.2$ et 1.2 Hz), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.92 (dt, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz), 8.17 (dt, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 110.6 (CH), 114.1 (CH), 120.7 (CH), 122.4 (CH), 124.2 (CH), 125.1 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 129.1 (CH), 132.4 (C), 136.5 (C), 137.7 (C), 138.0 (C), 146.6 (C).

➤ **2-(1-Benzotriazolyl)benzo[*b*]furanne (2j).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 39%.

Aspect : poudre rose pâle.

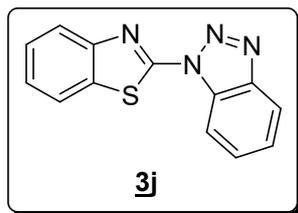
Point de fusion : 102 °C.

IR (ATR) : 695, 721, 742, 957, 1054, 1068, 1118, 1208, 1249, 1331, 1372, 1455, 1476, 1516, 1615, 1947, 3056, 3127 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.05 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.32 (td, 1H, $J = 7.3$ et 1.4 Hz), 7.36 (td, 1H, $J = 7.3$ et 1.7 Hz), 7.45 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.0$ et 1.0 Hz), 7.56-7.67 (m, 3H), 8.00 (dt, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz), 8.13 (dt, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 95.0 (CH), 111.4 (CH), 111.4 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 124.1 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 127.7 (C), 129.3 (CH), 131.7 (C), 145.8 (C), 146.4 (C), 152.3 (C).

➤ **2-(1-Benzotriazolyl)benzothiazole (3j).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10 à 50:50.

Rdt = 36%.

Aspect : poudre beige clair.

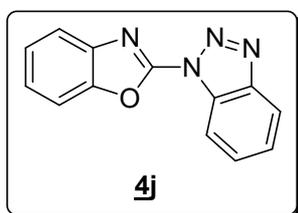
Point de fusion : 166 °C (lit. 174 °C).¹⁰⁶

IR (ATR) : 698, 727, 749, 762, 973, 1000, 1056, 1077, 1117, 1274, 1288, 1300, 1315, 1398, 1438, 1446, 1538, 1597, 3059 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.38 (td, 1H, *J* = 7.6 et 1.2 Hz), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.67 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 7.1 et 1.0 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 7.9 et 0.7 Hz), 7.98 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 0.6 Hz), 8.12 (dt, 1H, *J* = 8.3 et 0.9 Hz), 8.59 (dt, 1H, *J* = 8.3 et 0.9 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 114.0 (CH), 120.3 (CH), 121.7 (CH), 123.1 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 130.1 (CH), 131.2 (C), 132.4 (C), 146.9 (C), 150.9 (C), 157.4 (C).

➤ **2-(1-Benzotriazolyl)benzoxazole (4j).**¹⁰⁷



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10 à 50:50.

Rdt = 6%.

Aspect : poudre rouge.

Point de fusion : 190 °C.

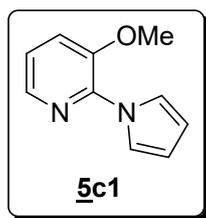
IR (ATR) : 739, 808, 938, 952, 1014, 1158, 1257, 1448, 1475, 1584, 1761, 2924 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.42-7.47 (m, 2H), 7.57 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 7.2 et 0.9 Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.77 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.2 et 0.9 Hz), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.51 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 111.1 (CH), 113.2 (CH), 120.3 (CH), 120.7 (CH), 125.7 (CH), 125.7 (CH), 126.2 (CH), 130.5 (CH), 131.4 (C), 139.5 (C), 140.7 (C), 146.2 (C), 149.2 (C).

¹⁰⁶ Orth, R. E.; Soedigdo, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 486-487.

¹⁰⁷ Martineau, A.; DeJongh, D. C. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **1983**, 5, 39-68.

➤ **3-Méthoxy-2-(1-pyrrolyl)pyridine (5c1).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

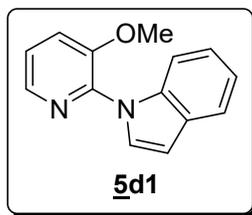
Rdt = 42%.

Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 726, 790, 925, 1016, 1061, 1071, 1114, 1205, 1239, 1279, 1313, 1333, 1394, 1434, 1450, 1472, 1580, 1738, 2839, 2941, 3008 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.89 (s, 3H), 6.35 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 4.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.2$ et 1.4 Hz), 7.65 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.9 (CH₃), 109.8 (2CH), 120.3 (CH), 121.0 (2CH), 121.2 (CH), 139.7 (CH), 141.9 (C), 146.7 (C).

➤ **3-Méthoxy-2-(1-indolyl)pyridine (5d1).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

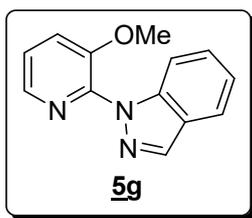
Rdt = 39%.

Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 688, 720, 739, 765, 794, 1011, 1124, 1199, 1213, 1239, 1282, 1308, 1329, 1432, 1457, 1519, 1577, 1737, 2837, 2939, 3059 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.85 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H, $J = 3.4$ et 0.8 Hz), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.73 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.27 (dd, 1H, $J = 4.7$ et 1.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.7 (CH₃), 103.8 (CH), 112.7 (CH), 120.2 (CH), 120.7 (CH), 120.7 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (C), 136.0 (C), 139.8 (CH), 142.1 (C), 148.5 (C).

➤ **3-Méthoxy-2-(1-indazolyl)pyridine (5g).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

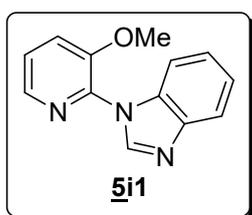
Rdt = 10%.

Aspect : huile jaunâtre.

IR (ATR) : 751, 774, 797, 990, 1007, 1130, 1203, 1228, 1284, 1416, 1435, 1453, 1470, 1497, 1575, 1614, 1737, 2839, 2940, 3061 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.86 (s, 3H), 7.21 (ddd, 1H, $J = 7.8, 6.9$ et 0.9 Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 4.5 Hz), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.59 (dq, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz), 7.77 (dt, 1H, $J = 8.1$ et 1.1 Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.5 Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 56.2 (CH₃), 111.9 (CH), 120.9 (CH), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 123.9 (CH), 124.7 (C), 127.1 (CH), 136.2 (CH), 140.1 (CH), 141.9 (C), 149.6 (C), 1 C non détecté.

➤ **3-Méthoxy-2-(1-benzimidazolyl)pyridine (5i1).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 17%.

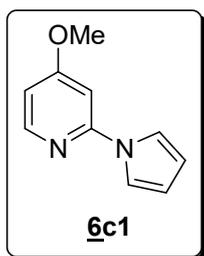
Aspect : huile jaunâtre.

IR (ATR) : 745, 766, 786, 796, 1009, 1126, 1209, 1238, 1285, 1435, 1461, 1480, 1492, 1578, 1737, 2841, 3075, 3390 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.80 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H, $J = 8.2$ et 1.3 Hz), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H, $J = 4.7$ et 1.4 Hz), 8.43 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 56.0 (CH₃), 113.2 (CH), 120.1 (CH), 120.4 (CH), 123.0 (CH), 123.2 (CH), 123.7 (CH), 133.2 (C), 139.7 (C), 140.1 (CH), 143.0 (C), 143.3 (C), 148.1 (CH).

➤ 4-Méthoxy-2-(1-pyrryl)pyridine (**6c1**).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 14%.

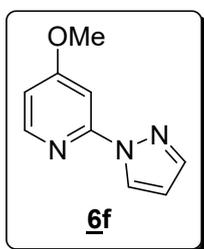
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 684, 727, 805, 909, 1013, 1084, 1175, 1187, 1280, 1293, 1399, 1437, 1475, 1569, 1737, 2223, 2844, 2940 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.90 (s, 3H), 6.34 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 6.67 (dd, 1H, $J = 5.9$ et 2.2 Hz), 6.80 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.48 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.6 (CH₃), 97.5 (CH), 107.0 (CH), 111.4 (2CH), 118.4 (2CH), 149.8 (CH), 153.1 (C), 167.9 (C).

➤ 4-Méthoxy-2-(1-pyrazolyl)pyridine (**6f**).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 10%.

Aspect : poudre jaune.

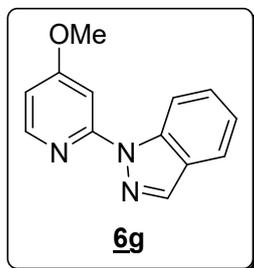
Point de fusion : 60 °C.

IR (ATR) : 753, 814, 844, 879, 947, 1030, 1043, 1097, 1183, 1202, 1218, 1289, 1385, 1403, 1437, 1458, 1492, 1519, 1574, 1596 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.93 (s, 3H), 6.45 (dd, 1H, $J = 2.5$ et 1.7 Hz), 6.72 (dd, 1H, $J = 5.8$ et 2.4 Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 8.55 (dd, 1H, $J = 2.5$ et 0.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.7 (CH₃), 97.1 (CH), 107.8 (CH), 109.6 (CH), 127.4 (CH), 142.0 (CH), 149.0 (CH), 153.4 (C), 167.9 (C).

➤ **4-Méthoxy-2-(1-indazolyl)pyridine (6g).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 9%.

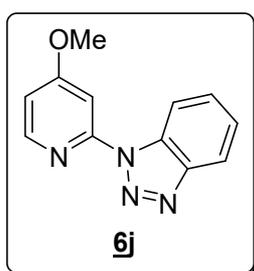
Aspect : huile jaunâtre.

IR (ATR) : 750, 845, 858, 911, 1011, 1038, 1167, 1244, 1302, 1350, 1433, 1450, 1469, 1487, 1569, 1581, 1600, 1718, 2940 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.87 (s, 3H), 6.71 (dd, 1H, $J = 5.8$ et 2.3 Hz), 7.27 (ddd, 1H, $J = 7.9$, 7.0 et 0.8 Hz), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 7.0 et 1.0 Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.65 (dt, 1H, $J = 8.0$ et 0.8 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.85 (dt, 1H, $J = 8.6$ et 0.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.6 (CH₃), 97.7 (CH), 108.6 (CH), 115.6 (CH), 120.8 (CH), 122.6 (CH), 126.1 (C), 128.1 (CH), 136.8 (CH), 139.1 (C), 148.8 (CH), 156.2 (C), 167.5 (C).

➤ **4-Méthoxy-2-(1-benzotriazolyl)pyridine (6j).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = traces.

Aspect : poudre grise.

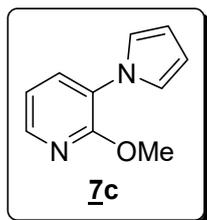
Point de fusion : 120 °C.

IR (ATR) : 752, 769, 812, 847, 1027, 1059, 1233, 1257, 1288, 1306, 1456, 1480, 1571, 1605, 1738, 2945 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.99 (s, 3H), 6.86 (dd, 1H, $J = 5.7$ et 2.1 Hz), 7.45 (ddd, 1H, $J = 8.4$, 7.2 et 1.2 Hz), 7.60 (ddd, 1H, $J = 8.1$, 6.9 et 1.2 Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 0.6 Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.66 (dd, 1H, $J = 8.4$ et 0.9 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.9 (CH₃), 99.2 (CH), 110.5 (CH), 115.1 (CH), 119.9 (CH), 125.0 (CH), 128.9 (CH), 131.9 (C), 146.9 (C), 149.3 (CH), 153.5 (C), 167.8 (C).

➤ **2-Méthoxy-3-(1-pyrryl)pyridine (7c).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 80:20.

Rdt = 36%.

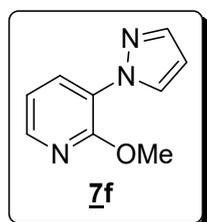
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 721, 762, 794, 922, 1009, 1074, 1104, 1225, 1245, 1307, 1336, 1413, 1468, 1493, 1591, 1723, 2951 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 4.04 (s, 3H), 6.37 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 4.8 Hz), 7.07 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 1.8 Hz), 8.12 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.7 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.9 (CH₃), 109.7 (2CH), 117.1 (CH), 121.8 (2CH), 125.3 (C), 132.5 (CH), 144.1 (CH), 157.1 (C).

➤ **2-Méthoxy-3-(1-pyrazolyl)pyridine (7f).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 80:20.

Rdt = 32%.

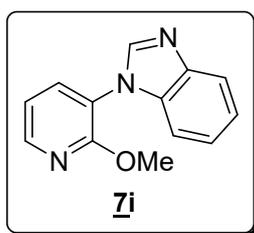
Aspect : huile jaunâtre.

IR (ATR) : 752, 795, 933, 1016, 1045, 1105, 1189, 1251, 1304, 1394, 1415, 1471, 1521, 1593, 1736, 2956 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 4.04 (s, 3H), 6.42 (dd, 1H, $J = 2.5$ et 1.8 Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 7.6$ et 5.0 Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H, $J = 2.5$ et 0.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 54.0 (CH₃), 106.8 (CH), 117.4 (CH), 124.8 (C), 131.3 (CH), 131.8 (CH), 140.8 (CH), 144.3 (CH), 154.9 (C).

➤ **2-Méthoxy-3-(1-benzimidazolyl)pyridine (Zi).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 80:20.

Rdt = 12%.

Aspect : poudre beige.

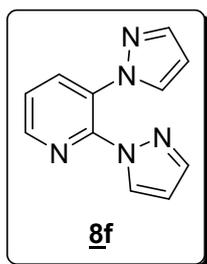
Point de fusion : 104 °C.

IR (ATR) : 738, 763, 1018, 1125, 1170, 1213, 1239, 1339, 1377, 1455, 1477, 1575, 1611, 1623, 1776, 1929, 3056, 3142 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.97 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 5.0 Hz), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 1.8 Hz), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.17 (sl, 1H), 8.29 (dd, 1H, $J = 5.0$ et 1.7 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 54.1 (CH₃), 110.6 (CH), 117.1 (CH), 120.0 (C), 120.6 (CH), 122.9 (CH), 123.7 (CH), 135.0 (CH), 143.5 (CH), 146.8 (CH), 158.5 (C), 2 C non détectés.

➤ **2,3-Bis(1-pyrazolyl)pyridine (8f).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

Rdt = 70%.

Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 98 °C.

IR (ATR) : 757, 808, 937, 1018, 1036, 1050, 1262, 1297, 1393, 1458, 1479, 1521, 1584, 3090, 3122 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.29 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 6.34 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 4.8 Hz), 7.61-7.67 (m, 3H), 8.05 (dd, 1H, $J = 7.8$ et 1.5 Hz), 8.50 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 107.6 (CH), 107.7 (CH), 123.6 (CH), 129.8 (CH), 130.2 (C), 130.6 (CH), 136.2 (CH), 141.5 (CH), 142.0 (CH), 144.9 (C), 147.8 (CH).

**CHAPITRE III : Déprotomé-tallation-
iodolyse de pyridines substituées et
rationalisation des résultats**

1. Introduction

Les pyridines sont présentes dans de nombreuses molécules biologiques, avec des dérivés tels que la nicotine, le nicotinamide (niacine), le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) et la pyridoxine (vitamine B₆) (Schéma 49). En plus de leur utilisation dans des produits pharmaceutiques et des produits agrochimiques,¹ les pyridines peuvent aussi faire partie de matériaux organiques.¹⁰⁸

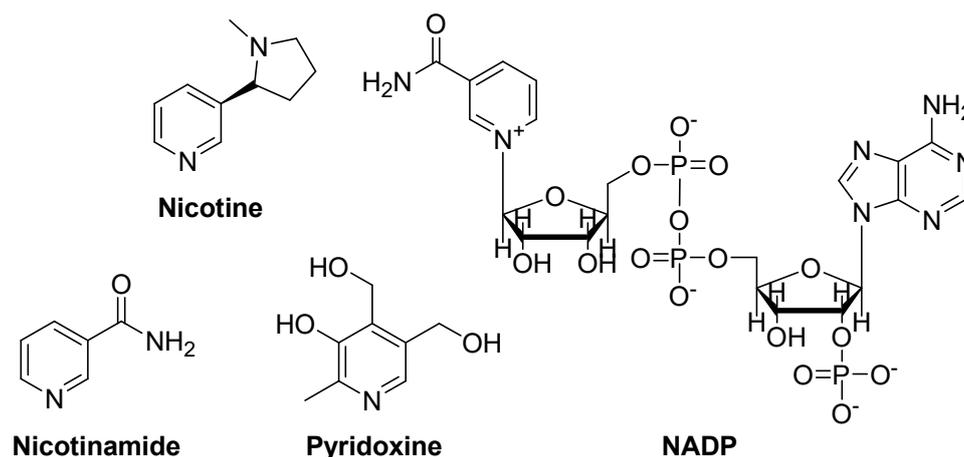


Schéma 49

Dans ce chapitre, nous allons étudier la déprotoméallation de pyridines substituées par des groupements méthoxy et fluoro par notre base Li-Zn, d'une part pour compléter l'étude déjà publiée par notre groupe sur la méallation des bromo et chloropyridines en 2011,¹⁰⁹ et d'autre part pour essayer d'optimiser la première étape de la séquence déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation des méthoxypyridines effectuée dans le chapitre précédent.

Nous décrivons et commentons ici les résultats, et notamment les régiosélectivités observées, sur la base des acidités C-H calculées dans le THF, des réactions effectuées à partir des dérivés de la pyridine.

108 (a) Kim, M.; Lee, J. Y. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 899-902; (b) Lin, H.-W.; Lu, C.-W.; Lin, L.-Y.; Chen, Y.-H.; Lin, W.-C.; Wong, K.-T.; Lin, F. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 1770-1777.

109 Snégaroff, K.; Nguyen, T. T.; Marquise, N.; Halauko, Y. S.; Harford, P. J.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Chevallier, F.; Wheatley, A. E. H.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13284-13297.

2. Rationnalisation des résultats

2.1. Rappel bibliographique

Comme nous l'avons déjà vu dans la partie A 2.2 du chapitre I illustrée par la Figure 11 ci-dessous, le groupement directeur (GD) peut jouer un rôle dans la direction de la réaction de déprotométtation :

- par coordination dans l'approche de la base **(b)** ou pour stabiliser le lithien **(c)** ;
- en acidifiant les hydrogènes voisins, ce qui va faciliter la déprotométtation **(a)** ou en stabilisant le lithien formé **(d)**.

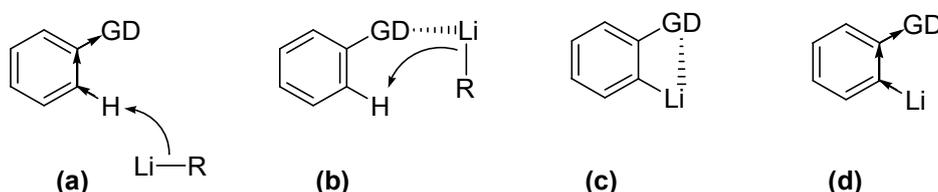


Figure 11 : Rôle du groupement directeur (GD) dans la direction de la réaction de déprotométtation.

Pour évaluer l'acidité des différents hydrogènes du substrat, le recours aux méthodes de calcul théorique peut être un moyen très efficace. Des études antérieures de calcul de l'acidité C-H par la théorie fonctionnelle de densité (DFT) ont pu expliquer l'effet acidifiant dans la réaction de déprotométtation des nombreux composés hétérocycliques.^{3b-f}

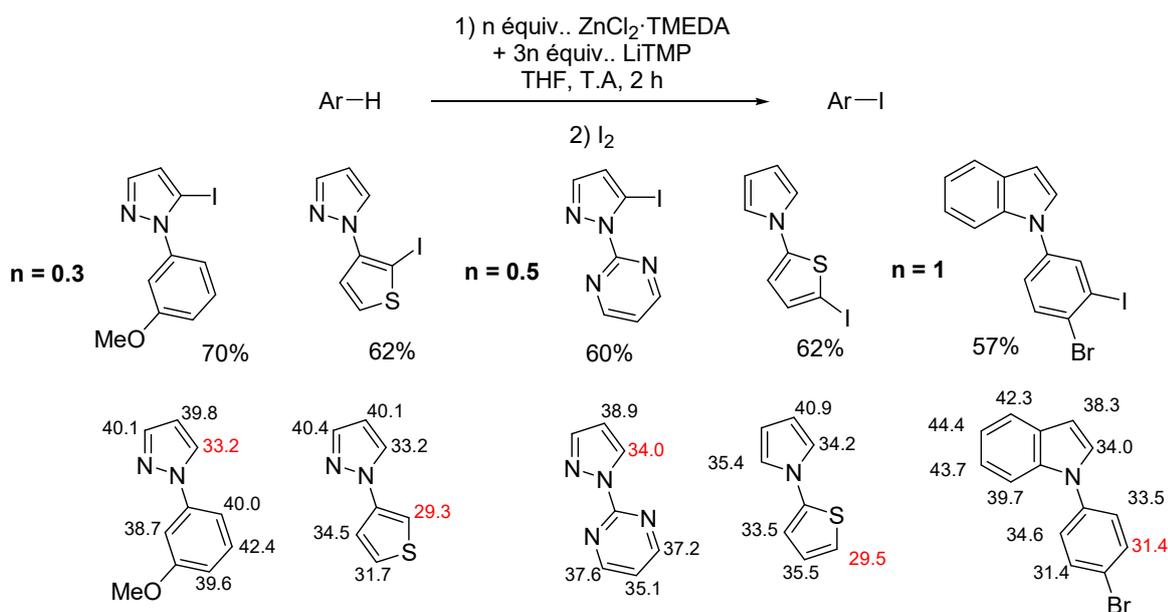


Schéma 50

2.2. Calcul théorique des pK_a

Dans le but d'étudier la régiosélectivité de la réaction de métallation des substrats pyridiniques, nous avons essayé de rationaliser les résultats des réactions en utilisant les acidités C-H dans le THF. Des calculs théoriques de ces dernières ont été réalisés en Biélorussie par le groupe du Dr. Yury S. Halauko (Belarusian State University) dans le cadre d'une collaboration.

Les valeurs d'acidité C-H des dérivés pyridiniques ont été calculées en phase gazeuse ($\Delta_{\text{acid}}G$) et en solution dans le THF (pK_a) au moyen de la chimie quantique.

Les valeurs de l'acidité en phase gazeuse sont importantes pour développer une échelle d'acidité qui ne dépend pas de la basicité du solvant dans laquelle l'ionisation prend place. Pour cela, la mesure de l'énergie de Gibbs ($\Delta_{\text{acid}}G$) de la substance déprotonée est recommandée.



Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian 03 en utilisant deux différentes approches, à savoir : la méthode DFT B3LYP et la méthode hybride G3MP2B3,¹¹⁰ décrites ci-dessous :

- *DFT B3LYP* : Les géométries ont été optimisées au niveau de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) B3LYP utilisant la base 6-31G(d), les contraintes de symétrie n'ont pas été impliquées et les minimums des énergies ont été trouvés par le balayage de la surface de l'énergie. Afin d'interpréter les caractéristiques du point stationnaire et de calculer les énergies de vibration au point zéro et les corrections thermiques, les fréquences de vibration ont été calculées au même niveau de théorie. Les énergies des calculs « single point » ont été obtenues en utilisant la base 6-311+G(d,p) et des critères de convergence rigoureux.
- *La méthode Hybride G3MP2B3* : G3MP2B3 est la version modifiée de Gaussian-3 (G3) pour calculer les énergies des molécules avec une grande précision. Au lieu de MP4, G3MP2B3 utilise MP2 pour les corrections des bases étendues, les géométries

110 Baboul, A. G.; Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 7650-7657.

et les énergies de vibration au point zéro et au même niveau de théorie B3LYP/6-31G(d).

Les valeurs ($\Delta_{\text{acid}}G$) ont été calculées à partir des valeurs de l'énergie de Gibbs des espèces à l'état gazeux par l'équation suivante :

$$\Delta_{\text{acid}}G = G^0_{298}(\text{R}^-) + G^0_{298}(\text{H}^+) - G^0_{298}(\text{R-H})$$

Les valeurs d'acidité C-H en phase gazeuse calculées aux niveaux DFT B3LYP en rouge et G3MP2B3 en bleu (Figure 12) sont en excellent accord (écart maximal de 1.5 kcal mol⁻¹), et typiques d'acides faibles.

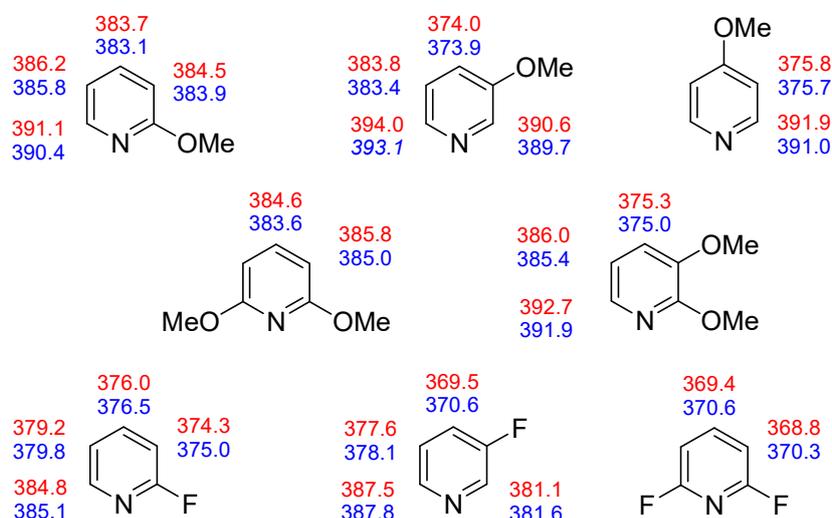
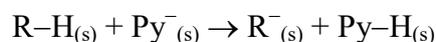


Figure 12 : valeurs d'acidité C-H en phase gazeuse calculées aux niveaux DFT B3LYP en rouge et G3MP2B3 en bleu

Les effets de solvant ont été traités en utilisant le formalisme IEF du modèle de continuum polarisée (PCM) avec les paramètres par défaut de THF. Les énergies PCM ont été calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) à partir de géométries optimisées pour les structures isolées.

Les valeurs de pK_a ont ensuite été calculées au moyen de la réaction homodesmique suivante :



Expérimentalement, la valeur de pK_a du proton en position 4 pyridinique dans le THF est de 40,2.

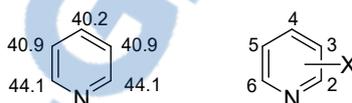
L'énergie libre de la réaction homodesmique est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\Delta_r G_s = \sum_{\text{produits}} G_s - \sum_{\text{réactifs}} G_s$$

En outre, il peut être prouvé que :

$$pK_a(\text{R-H}) = 40.2 + \frac{\Delta_r G_s}{RT} \cdot \frac{1}{\ln 10}$$

Les valeurs d'acidité C-H pour les fluoro- et les méthoxy-pyridines en solution dans le THF peuvent être comparées à celles préalablement déterminées pour les chloro- et bromo-pyridines (Tableau 11).¹⁰⁹



		$\Delta pK_a(\text{THF})$					
		X	C2	C3	C4	C5	C6
	Cl	-	+6.9	+4.5	+3.1	+3.9	
	Br	-	+7.4	+5.2	+3.5	+4.4	
	F	-	+6.9	+3.3	+2.2	+3.4	
	OMe	-	+0.7	-0.5	-1.2	-0.5	
	Cl	+3.7	+7.9	-	+7.9	+3.7	
	Br	+4.3	+8.8	-	+8.8	+4.3	
	OMe	-0.4	+3.8	-	+3.8	-0.4	
	Cl	+6.2	-	+8.1	+4.1	+2.5	
	Br	+6.3	-	+8.8	+4.5	+3.0	
	F	+7.1	-	+8.7	+3.4	+1.7	
	OMe	+1.3	-	+3.8	+0.1	-1.3	
	Cl	-	+9.3	+8.4	+9.3	-	
	Br	-	+9.9	+9.7	+9.9	-	
	F	-	+9.0	+6.4	+9.0	-	
	OMe	-	-0.7	-1.2	-0.7	-	
	Cl	-	-	+11.3	+6.4	+6.2	
	Br	-	-	+12.2	+7.0	+6.8	
	OMe	-	-	+3.0	-1.4	-1.6	

Tableau 11

Alors que les valeurs de pK_a (THF) des méthoxypyridines sont comparables à celles de benzènes monosubstitués,¹¹¹ l'insertion d'halogènes sur la pyridine conduit à des composés beaucoup plus acides. Lorsqu'un fluor est présent en position 2, il exerce un effet inducteur attracteur (-I) à courte distance similaire à celui du chlore; en revanche, il est connu que les positions éloignées du fluor sont moins acidifiées qu'avec le chlore et, surtout, le brome.¹¹² Quand un méthoxy est en position 2 ou 4, il acidifie (effet -I) le(s) seul(s) site(s) voisin(s). Quand un groupement fluoro ou méthoxy est présent en position 3, il affecte de la même façon l'acidité des sites en 2 et en 4 (effet -I). Parce que la position 4 est plus éloignée du doublet libre de l'azote, il en résulte que cette dernière est plus acidifiée.

Dans le cas des 2,6-dihalogénopyridines, même si c'est inférieur à l'effet sur les sites 3 et 5, la position 4 est également acidifiée, bénéficiant des effets à longue distance cumulés des halogènes (-I). En revanche, avec la 2,6-diméthoxypyridine, les effets inductifs acidifiants (-I) de courte distance exercés en C3 et en C5 par les groupements méthoxy sont masqués par des effets «para» électro-donneurs forts à longue distance (+M). Pour la 2,3-diméthoxypyridine, l'effet "méta" électro-donneur (+M) exercé par le groupement méthoxy en C2 ne compense pas l'effet inductif acidifiant à courte distance exercé en C4 par le groupement méthoxy en C3 (-I); par conséquent, la position 4 est plus acidifiée pour la 2,3-diméthoxypyridine que pour la 2,6-diméthoxypyridine.

En utilisant l'approche de calcul décrite ci-dessus, nous avons également étudié l'influence d'espèces lithiées coordonnées par le substrat sur les valeurs de pK_a (THF) (Figure 13). Nous avons considéré les complexes 1:1 des 3-, 4- et 2-méthoxypyridine avec LiCl et LiTMP.

111 Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790-7791.

112 (a) Mongin, F. *Chimia* **2016**, *70*, in press; (b) Mongin, F.; Curty, C.; Marzi, E.; Leroux, F. R.; Schlosser, M. *ARKIVOC* **2015**, 48-65.

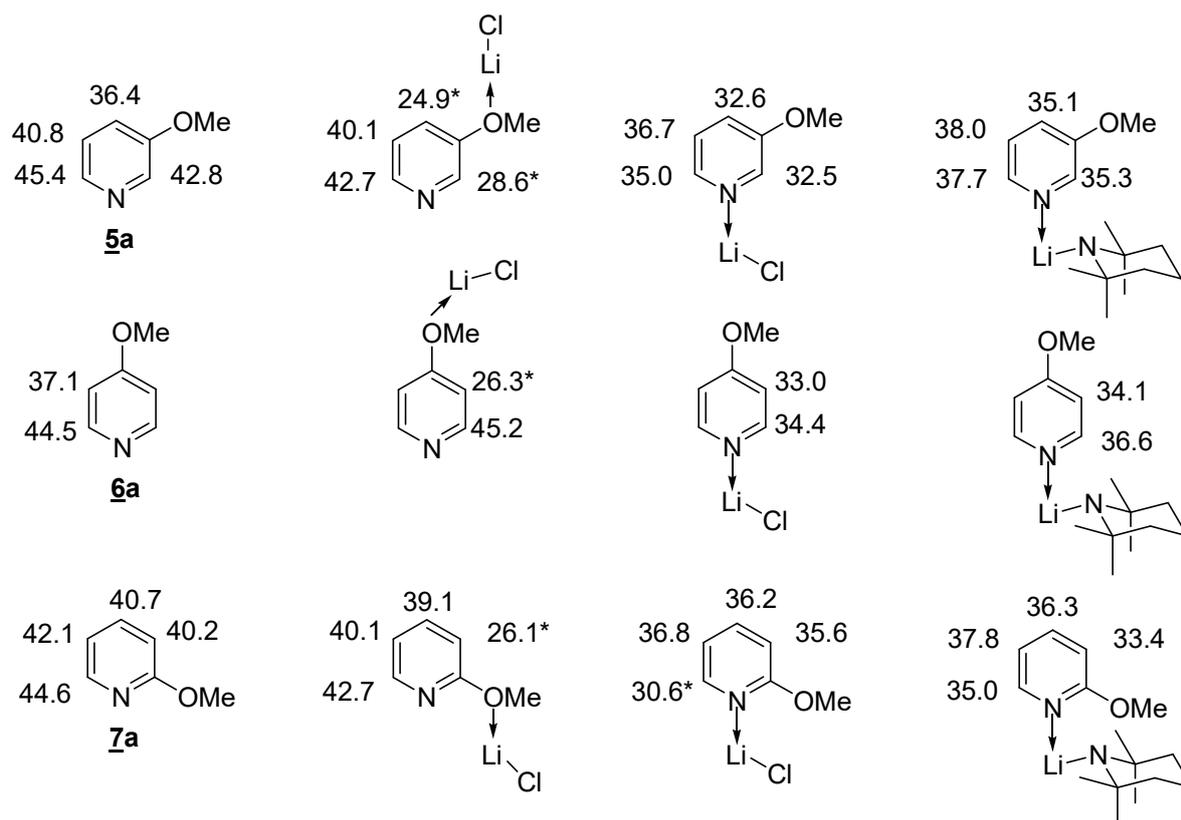


Figure 13 : Effet des espèces lithiées coordonnées par le substrat sur les valeurs de pK_a (THF).

Avec LiCl, deux types de coordination – à savoir par l’azote et par l’oxygène - ont été étudiées, et plusieurs tendances peuvent être notées ici. Comme on s’y attendait, la coordination des méthoxypyridines au LiCl par l’azote est plus efficace que par l’oxygène (avec des complexes correspondants jusqu’à 8 kcal mol^{-1} plus stables). Dans le cas de la complexation O-Li, les anions formés par déprotonation à des positions adjacentes au groupement méthoxy bénéficient d’une stabilisation cyclique supplémentaire (Schéma 51, valeurs marquées par un astérisque sur la Figure 13). Enfin, la coordination du métal par le doublet libre de l’azote du cycle augmente considérablement l’acidité C-H des positions adjacentes, ce qui les rend concurrentielles dans les processus de déprotométtation.

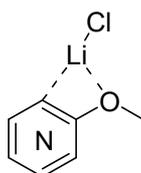


Schéma 51

3. Métallation des pyridines substituées en C3

3.1. 3-Bromo-, 3-Chloropyridine

La métallation de la 3-bromopyridine par le LiDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ¹¹³ ou par $\text{Li}(\text{DA})\text{Zn}(t\text{-Bu})_2$ dans le THF à température ambiante³⁶ conduit au dérivé substitué en C4. Le traitement d'une solution de 3-bromopyridine dans le THF par le $t\text{-BuLi}$ à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, suivi d'un piégeage avec du chlorotriméthylsilane, conduit également au dérivé substitué en C4.¹¹⁴ Les réactions effectuées dans le THF à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, ou à l'aide du chlorotriméthylsilane comme agent de piégeage *in situ*, donnent lieu à des mélanges de 3-bromopyridines substituées en 2 et en 4.¹¹⁵ En revanche, la réaction a lieu exclusivement en position 2 en utilisant $\text{Li}(\text{TMP})\text{Zn}(t\text{-Bu})_2$ dans Et_2O à température ambiante³⁶ ou $\text{Zn}(\text{TMP})_4$ dans le THF à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁰⁹

Le mélange 1:1 $\text{LiTMP-Zn}(\text{TMP})_2$,^{3h} facilement généré *in situ* en ajoutant 1,5 équivalent de LiTMP à 0,5 équiv. de $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$,³⁹ a permis de développer une nouvelle approche de la déprotométtallation à température ambiante de la 3-bromopyridine. Après traitement par le mélange basique dans du THF pendant 2 h et piégeage par le diiode, l'halogénoypyridine a été convertie en un mélange des dérivés 2- et 4-iodés, qui ont pu être isolés avec 83 et 13% de rendement, respectivement (Schéma 52).¹⁰⁹

Comme observé avec la 3-bromopyridine, la 3-chloropyridine est régiosélectivement lithiée en position 4 à l'aide des amidures de lithium encombrés à des températures très basses dans le THF.¹¹³ Les magnésiates de lithium à base de TMP peuvent aussi être employés à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le même but.¹¹⁶ En revanche, la métallation se déroule en position 2 à l'aide de BuLi-TMEDA dans Et_2O à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹² mais aussi en utilisant $\text{BuLi-Li}(\text{DMAE})$ dans l'hexane à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹¹⁷ le mélange 2:1 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li-Li}(\text{DMAE})$ dans l'hexane à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹¹⁸ $(\text{TMP})\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ dans du THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ¹¹⁹ et $\text{Zn}(\text{TMP})_4$ dans du THF à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹²⁰

113 (a) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4137-4140; (b) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Heterocycles* **1993**, 35, 151-169.

114 Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Synlett* **2004**, 2319-2322.

115 Effenberger, F.; Daub, W. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2119-2125.

116 Awad, H.; Mongin, F.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7873-7877.

117 Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 603-606.

118 Doudouh, A.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Woltermann, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6166-6171.

119 Jaric, M.; Haag, B. A.; Unsinn, A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5451-5455.

120 (a) Jeganmohan, M.; Knochel, P., 8520-8524; (b) Jeganmohan, M.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8699-8703.

L'utilisation du mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ a été testée pour la métallation de la 3-chloropyridine. Dans les conditions utilisées pour le substrat 3-bromé, la réaction a lieu de façon similaire en C2 pour donner, après piégeage par le diiode, le dérivé 2-iodé avec 66% de rendement (Schéma 52).¹⁰⁹

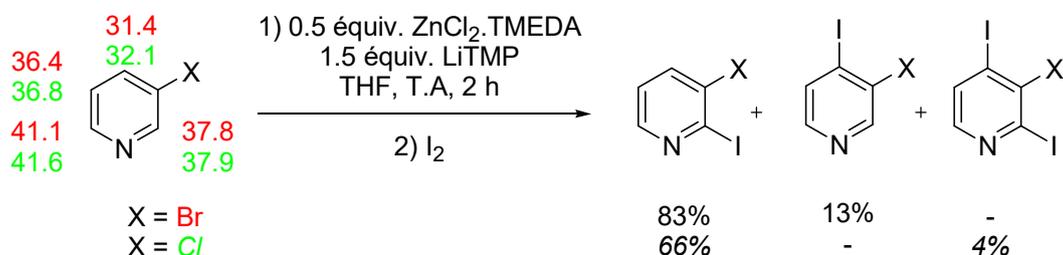


Schéma 52

3.2. 3-Méthoxy-, 3-Fluoropyridine

La 3-méthoxypyridine (**5a**) peut être déprotolithiée régiosélectivement en C2 à l'aide de BuLi-TMEDA dans le THF à -40 °C, comme le montre le piégeage par l'acétaldéhyde pour conduire à l'alcool attendu avec 49% de rendement.¹²¹ Une coordination du métal de la base favorisée dans le cas de l'azote pyridinique par rapport au substituant méthoxy a été avancée pour rationaliser ce résultat. En augmentant la température de déprotométtallation à -23 °C, ce qui est rendu possible en utilisant le mésityllithium moins nucléophile, les 3-méthoxypyridines 2-substituées sont formées avec un meilleur rendement.¹²² Quand le LiDA est utilisé dans le THF à -42 °C, il n'est efficace qu'en présence de chlorotriméthylsilane comme agent de piégeage *in situ*, mais donne principalement lieu à un mélange des dérivés substitués en C2 et en C4.¹²²

La magnésiation de la 3-méthoxypyridine (**5a**) peut être réalisée de façon sélective en position 4 à l'aide d'un tétra(alkyl)magnésiate dipotassique comprenant un N-donneur polydentate, (PMDETA)₂K₂Mg(CH₂SiMe₃)₄, dans l'hexane à 0 °C.¹²³ De même, **5a** peut donner le zincique correspondant en C4 à l'aide du TMP-zincate de Kondo et Uchiyama, Li(TMP)Zn(^tBu)₂,^{34a} dans le THF à 25 °C.¹²⁴

121 Marsais, F.; Le Nard, G.; Queguiner, G. *Synthesis* **1982**, 235-237.

122 Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 773-776.

123 Baillie, S. E.; Bluemke, T. D.; Clegg, W.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L.; de Tullio, M.; Hevia, E. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12859-12862.

124 Blair, V. L.; Blakemore, D. C.; Hay, D.; Hevia, E.; Pryde, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4590-4594.

Le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂, obtenu à partir de ZnCl₂.TMEDA et LiTMP,^{3h,40} a été impliqué dans la réaction avec **5a** afin de mieux comprendre le comportement de cette combinaison (Schéma 53, Tableau 12).

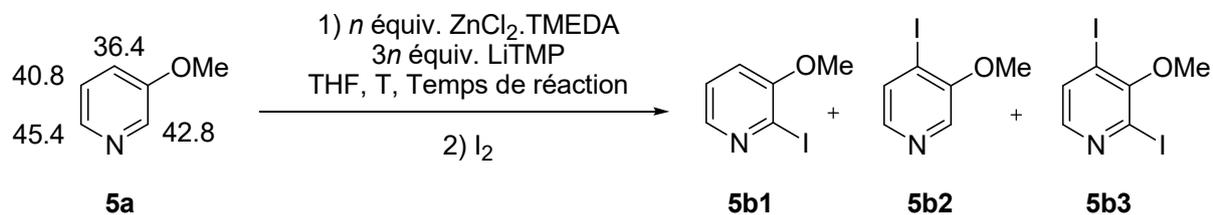


Schéma 53

Entrées	n (équiv.)	T (°C)	Temps de réaction	Produits	Rdts (%)
1	0.5	20 ^a	2 h	5b1 5b2	10 ^b 85 ^b
2	0.5	-40	2 h	-	-
3	0.5	20	10 min	5b1 5b2	50 ^b 25 ^b
4	1	20	2 h	5b1 5b2 5b3	11 ^b 50 ^b 30 ^b
5	2	20	2 h	5b2 5b3	58 ^b 35 ^b
6	2	20	20 h	5b2 5b3	45 ^c 55 ^c

^a Un résultat similaire a été obtenu à 0 °C et à T.A dans Et₂O. ^b Rdts obtenus après purification par chromatographie. ^c Rdts déterminés à partir du spectre RMN ¹H du brut.

Tableau 12

Après traitement par la base (0,5 équiv. de chaque amidure métallique) dans du THF pendant 2 h à température ambiante (ou à 0 °C) puis piégeage par le diiode, **5a** a été converti en un mélange des dérivés 2- et 4-iodés **5b1** et **5b2**, à la fois purifiés et isolés avec des rendements respectifs de 10 et 85% (Entrée 1). Afin de voir si ce ratio pourrait être modifié, des réactions ont été réalisées à des températures inférieures ou en écourtant le temps de réaction. Alors qu'aucune réaction n'a été observée à -40 °C (Entrée 2), raccourcir le temps de réaction à 10 min conduit à un mélange de **5b1** (rendement de 50%) et **5b2** (rendement de 25%) (Entrée 3). En maintenant un temps de contact de 2 h avec la base à température ambiante, l'utilisation de 1 équivalent de base conduit à la formation compétitive du dérivé

2,4-diiodé **5b3** (rendement de 30%, entrée 4) ; la structure de ce dernier a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure 14).



Figure 14 : Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **5b3**

Avec 2 équivalents de chaque amidure métallique, les dérivés **5b2** (rendement de 58%) et **5b3** (rendement de 35%) ont été les seuls produits isolés (Entrée 5) ; malgré la prise en masse du mélange réactionnel, la formation de **5b3** s'est avérée favorisée par l'extension de la durée de contact entre la base et le substrat à 20 h (Entrée 6)^{3d}. En utilisant LiTMP (2 équiv.) dans des conditions de réaction similaires, le dérivé 4-iodé **5b2** a été obtenu avec un rendement de 6% en plus de traces de **5b1** et du dimère 4,4'¹²⁵ (rendement 25%). Après un traitement similaire, mais en présence de TMEDA (2 équiv.), **5b2** et le dimère 4,4' sont formés avec 5 et 11% de rendement, respectivement, ainsi que des traces de **5b1**.

Quelques conclusions peuvent être tirées de ces données. Les différents résultats ci-dessus montrent que les espèces métallées en C2 et en C4 de la 3-méthoxypyridine correspondent à des produits cinétiques et thermodynamiques, respectivement. Les produits cinétiques sont observés en utilisant les bases organolithiées (de type alkyl ou aryl). De plus, la coordination du cycle azoté au lithium favorise la réaction en C2 à la fois par effet de proximité et par la forte décroissance des valeurs de pK_a correspondantes (Figure 13). Les résultats montrent également la formation intermédiaire du produit métallé en C2 de la 3-méthoxypyridine lorsque des bases de type amidure telles que LiDA, LiTMP et 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ sont utilisées. Si le chlorotriméthylsilane est absent pour piéger les espèces métallées en C2, ces dernières se transforment probablement en dérivés métallés en C4 plus stables (réactions réversibles). Une telle isomérisation pourrait également avoir lieu en présence de TMP-zincate, avec la coordination du lithium par l'azote de la pyridine donnant en premier lieu une espèce métallée en C2,^{35d,e} mais à condition que cette conversion soit plus rapide que la consommation de la TMP-H produite par les ligands *tert*-butyle.^{35h}

125 Dehmlow, E. V.; Slegers, A. *Liebigs. Ann. Chem* **1992**, 953-959.

La formation de l'espèce 2,4-dimétallée n'est observée qu'en utilisant le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (1 ou 2 équiv.). Si le lithium est coordonné par l'azote de la pyridine dans la 3-méthoxypyridine métallé en C2, le groupement méthoxy peut rester disponible pour stabiliser l'espèce métallé en C4. De même, si le lithium est coordonné par le groupement méthoxy dans la 3-méthoxypyridine métallé en C4, l'azote de la pyridine est libre pour jouer un rôle dans la formation du dérivé métallé en C2 (Schéma 54).

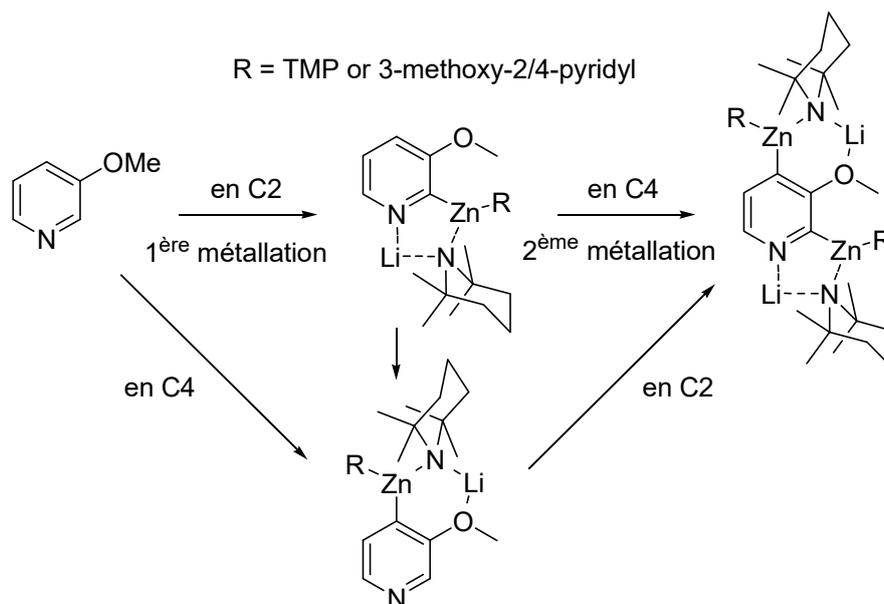


Schéma 54

Contrairement au composé **5a**, pour lequel on observe une déprotométallation en C4 après traitement par le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ dans du THF à température ambiante pendant 2 h, la 3-chloro et la 3-bromopyridine sont attaquées en C2 dans des conditions similaires.¹⁰⁹ Une telle différence pourrait être liée à une capacité plus élevée à coordonner le lithium dans le cas du groupement méthoxy, contribuant à une plus grande stabilisation du dérivé métallé en C4 correspondant, comme représenté sur la Figure 15.

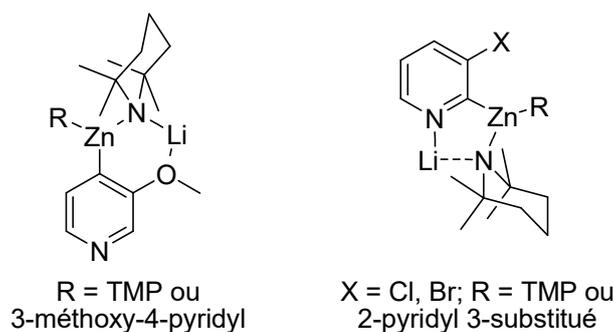


Figure 15 : Coordination du lithium par le groupement méthoxy et l'azote pyridinique.

Cette différence de comportement nous a conduits à étudier le comportement de la 3-fluoropyridine (**9a**). Cette dernière réagit avec le BuLi-TMEDA à -40 °C pour donner soit l'espèce lithiée en C2 (cinétique) soit celle lithiée en C4 (thermodynamique), en fonction de si Et₂O ou le THF est respectivement utilisé comme solvant, l'isomérisation C2/C4 devait se produire à travers la formation de l'espèce 2,4-dilithiée.¹²⁶ L'utilisation de BuLi-DABCO (DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) dans Et₂O à -75 °C permet l'attaque sélective de **9a** à côté de l'azote en C6.^{126b} En revanche, **9a** donne les produits substitués en C4 lorsque le LiDA est utilisé dans le THF à -75 °C.^{113a,126b} Une régiosélectivité similaire peut être observée en utilisant BuLi-tBuOK dans le THF à -75 °C¹²⁷ et LiMgBu₃ dans le THF à -10 °C.¹²⁸

Ainsi, la 3-fluoropyridine (**9a**) a été impliquée dans la réaction avec le mélange 1:1 de Zn(TMP)₂ et LiTMP (0,5 équiv. de chaque amidure métallique) (Schéma 55). Après 2 h de contact avec la base dans du THF à température ambiante, le piégeage par le diiode fournit un mélange des dérivés 2- et 4-iodé **9b1** et **9b2** avec 57 et 37% de rendement, respectivement (Tableau 13, entrée 1). En comparaison avec le groupement méthoxy (*cf* chapitre III page 98) et les autres atomes d'halogène (chlore, brome),¹⁰⁹ le fluor en position 3 est moins capable que le premier et plus que les derniers à contribuer à la stabilisation d'une espèce métallée en C4 ; sa capacité à coordonner semble être intermédiaire entre le méthoxy et les autres halogènes.

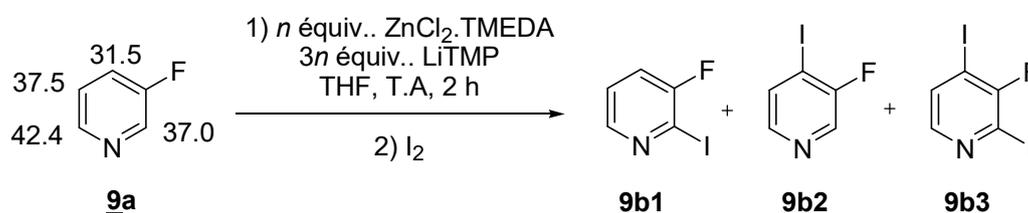


Schéma 55

L'augmentation de la quantité de base (à 1 équivalent de chaque amidure métallique) nous a permis d'obtenir le diiodé **9b3** avec un rendement de 46% en plus des 4-iodé **9b2** (rendement de 45%) et 2-iodé **9b1** (rendement 9%) (Tableau 13, entrée 2). L'expérience effectuée en utilisant 2 équivalents de chaque amidure métallique fournit le diiodé **9b3** quantitativement (Tableau 13, entrée 3) ; ce résultat est différent de ce qui est observé à partir

126 (a) Marsais, F.; Mallet, M.; Queguiner, G.; Pastour, P. *Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1972**, 275, 1535-1538; (b) Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2009-2021.

127 Shi, G.-q.; Takagishi, S.; Schlosser, M. **1994**, 50, 1129-1134.

128 Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Queguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6697-6701.

de **5a**, et peut être relié à la baisse des valeurs de pK_a . Le composé **9b3** a été identifié par diffraction des rayons X (Figure 16).

Entrées	<i>n</i> (équiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	0.5	9b1	57
		9b2	37
		9b3	1
2	1	9b1	9
		9b2	45
		9b3	46
3	2	9b1	-
		9b2	6
		9b3	94

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 13

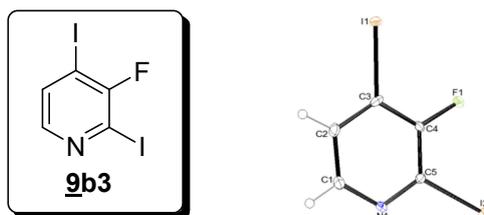


Figure 16: Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **9b3**.

4. Métallation des pyridines substituées en C2 et C4

4.1. 2-Bromo-, 2-Chloropyridine

Le LiDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ favorise la réaction de métallation de la 2-bromopyridine en position 3.¹²⁹ La position 3 est également préférentiellement attaquée en utilisant $\text{Li}(\text{DA})\text{Zn}(t\text{-Bu})_2$ dans Et_2O à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.³⁶ L'emploi du chlorotriméthylsilane comme agent de piégeage *in situ* donne majoritairement la lithiation en position 3, et minoritairement en 4.¹¹⁵ Le LiTMP dans Et_2O à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de chlorotriméthylsilane et $\text{Li}(\text{TMP})\text{Zn}(t\text{-Bu})_2$ dans du THF à température ambiante conduisent tous deux à une fonctionnalisation en position 6.³⁶

129 Marsais, F.; Laperdrix, B.; Guengoer, T.; Mallet, M.; Queguiner, G. *J. Chem. Res., Synop.* **1982**, 278-279.

Lorsque la 2-bromopyridine est traitée avec 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv. de chaque) dans le THF à température ambiante pendant 2 h, la métallation a lieu en position 3, 4 et 6, et une certaine dimétallation est observée (Schéma 56).¹⁰⁹

La 2-chloropyridine peut être lithiée en position 3 en utilisant soit le LiDA^{113,130} soit le PhLi en présence d'une quantité catalytique de diisopropylamine¹³¹ dans du THF à basse température. Les bases TMP-magnésiates de lithium peuvent aussi être utilisées dans du THF à -10 °C.¹¹⁶ En revanche, BuLi-Li(DMAE)¹³² et le mélange 2:1 Me₃SiCH₂Li-Li(DMAE)¹¹⁸ permettent une fonctionnalisation régiosélective en C6 lorsqu'ils sont employés dans l'hexane à -78 °C et 0 °C, respectivement.

Comme noté précédemment pour la 2-bromopyridine, la 2-chloropyridine est convertie en un mélange des dérivés 3, 4 et 6-iodé, et 3,6-diiodé lorsque celle-ci est traitée successivement par le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv. de chaque) dans le THF à température ambiante pendant 2 h et par I₂ (Schéma 56).¹⁰⁹

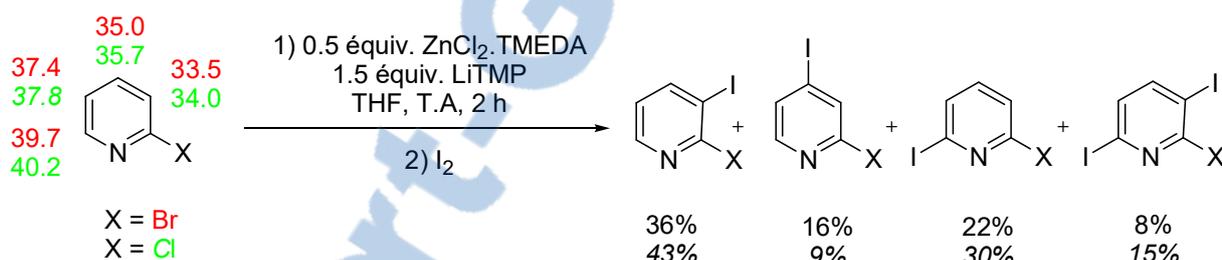


Schéma 56

4.2. 4-Méthoxy-, 2-Méthoxy-, 2-Fluoropyridine

Nous avons ensuite mis l'accent sur les 4- et 2-méthoxypyridines **6a** et **7a**. En ce qui concerne la 4-méthoxypyridine (**6a**), l'utilisation du LiDA dans du THF en présence de chlorotriméthylsilane conduit au dérivé 3-silylé (rendement de 61%) en plus du 3,5-disilylé (16%).¹²² La déprotolithiation peut être effectuée en position 3 de façon plus efficace à l'aide de mésityllithium dans du THF à -23 °C¹²² ou de phényllithium dans du THF à 0 °C.¹³³

130 Trecourt, F.; Marsais, F.; Gungor, T.; Queguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.

131 Mallet, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 406, 49-56.

132 Choppin, S.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 803-805.

133 Trécourt, F.; Mallet, M.; Mongin, O.; Gervais, B.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8373-8380.

En raison de son niveau de BV inférieur, la 2-méthoxypyridine (**7a**) est plus sensible aux attaques nucléophiles que les 3- et 4-méthoxypyridines **5a** et **6a**.¹³⁴ L'utilisation du BuLi dans le THF avec **7a**, à des températures comprises entre 0 et 20 °C, conduit à la fois à la déprotolithiation et à l'addition nucléophile.¹³⁵ En utilisant le LiDA en présence de chlorotriméthylsilane comme agent de piégeage *in-situ*, la réaction fournit quantitativement le dérivé 3-triméthylsilylé.¹³⁴ Pour rendre efficace cette déprotométallation par le LiDA et l'étendre à d'autres types de piégeage électrophile, il est possible de consommer la diisopropylamine formée par la réaction soit avec MeLi¹³⁴ soit avec PhLi.¹³¹

Comme dans le cas de la 3-méthoxypyridine (**5a**), le mésityllithium peut être utilisé dans du THF à température ambiante.¹²² Les bases bimétalliques tels que Li(TMP)Al(*i*-Bu)₃ (dans du THF à -78 °C),⁹¹ LiCo(TMP)₃ (dans le THF à température ambiante),¹³⁶ LiCu(TMP)₂ (dans le THF à température ambiante)¹³⁷ et LiFe(TMP)₃ (dans le THF à température ambiante),¹³⁸ peuvent être utilisées dans le même but. La régiosélectivité de la réaction peut passer de la position la plus acide C3 à la moins acide C6 en utilisant Li(DMAE) dans l'hexane à 0 °C, conditions qui favorisent une réaction conduite par la coordination plutôt que par l'acidité.¹³⁹

Comme précédemment pour la 3-méthoxypyridine (**5a**), les 4- et 2-méthoxypyridines **6a** et **7a** peuvent être converties en dérivés 3-iodés avec 58 et 70% de rendement, respectivement, en utilisant (PMDETA)₂K₂Mg(CH₂SiMe₃)₄ dans de l'hexane à 0 °C,¹²³ ou avec 92 à 70% de rendement, respectivement, en utilisant le TMP-zincate dans du THF à température ambiante.¹²⁴

Après traitement par le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv. de chaque amidure métallique) dans du THF pendant 2 h à température ambiante suivi d'un piégeage par le diiode, la 4-méthoxypyridine (**6a**) a conduit au dérivé 3-iodo **6b1**, qui a été isolé avec 89% de rendement (Schéma 57, Tableau 14, entrée 1). Lorsque la quantité de base a été augmentée à 1 équivalent de chaque amidure métallique, il n'a plus resté de produit de départ et les 3,5-diiido-4-méthoxypyridine (**6b2**, 7% de rendement), 2,3-diiido-4-méthoxypyridine (**6b3**, 2% de rendement) et 2,5-diiido-4-méthoxypyridine (**6b4**, traces) ont été isolées avec de faibles

134 Trécourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1367-1371.

135 Thomas, E. W. **1986**, *51*, 2184-2191.

136 Dayaker, G.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8904-8910.

137 Nguyen, T. T.; Marquise, N.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10405-10416.

138 Nagardja, E.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Jouikov, V.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3063-3073.

139 Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080.

rendements en plus du monoiodure **6b1** (88% de rendement) (Tableau 14, entrée 2). Il est à noter que, en utilisant du LiTMP (1,5 équiv.) sans Zn(TMP)₂ dans le THF à 0 °C pendant 2 h, le rendement en **6b1** a chuté à 38%.

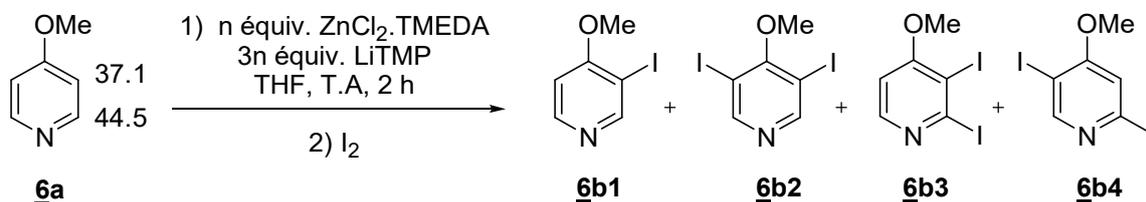


Schéma 57

Entrées	<i>n</i> (équiv.)	Produits	Rdts (%)
1	0.5	6b1	89 ^a
		6b1	88 ^a
2	1	6b2	7 ^b
		6b3	2 ^b
		6b4	traces ^b

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie. ^b Rdts estimés par RMN

Tableau 14

Dans les mêmes conditions de réaction, en utilisant le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv. de chaque amidure métallique), la 2-méthoxypyridine (**7a**) a été convertie en dérivé 3-iodé **7b**, mais avec un rendement modéré de 31% (Schéma 58, Tableau 15, entrée 1), un résultat qui pourrait être dû à des valeurs de p*K*_a élevées en position 3. Un rendement quantitatif a été atteint en doublant la quantité de base (Tableau 15, entrée 2).

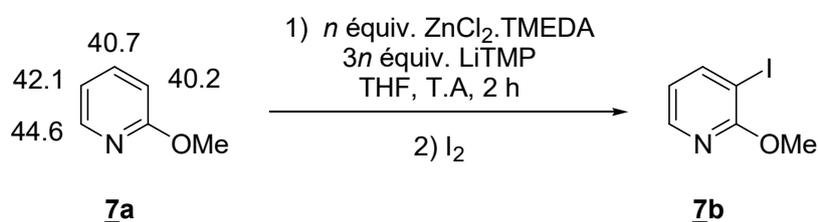


Schéma 58

Entrées	<i>n</i> (équiv.)	Rdts ^a (%)
1	0.5	31 ^b
2	1	98

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

^b Le reste est le produit de départ.

Tableau 15

En comparaison avec la 2-méthoxypyridine (**7a**), la 2-fluoropyridine (**8a**) est plus réactive. L'alkyllithium réagit avec celle-ci par addition nucléophile à basse température, comme c'est le cas par exemple avec $\cdot\text{BuLi}$ -TMEDA dans Et_2O à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ou à $-60\text{ }^\circ\text{C}$.¹⁴⁰ En revanche, l'utilisation de LiDA ^{140,141} ou $\text{BuLi-}t\text{BuOK}$,¹²⁷ dans du THF à $-75\text{ }^\circ\text{C}$, favorise la déprotonation (qui se produit à côté de fluor). En ce qui concerne $\text{Li}_2(\text{TMP})\text{MgBu}_3$ ¹²⁸ et $\text{LiCu}(\text{TMP})_2$,¹³⁷ ils permettent la déprotoméallation de **8a** dans du THF à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ et à température ambiante, respectivement.

Cette réactivité plus élevée de la 2-fluoropyridine (**8a**) par rapport à **7a** est probablement liée à ses valeurs de $\text{p}K_a$ plus faibles, comme mis en évidence par la réaction avec 1:1 $\text{LiTMP-Zn}(\text{TMP})_2$ pour donner, dans les mêmes conditions de réaction, la 2-fluoro-3-iodopyridine (**8b1**) comme produit majoritaire en même temps que 15% de 2-fluoro-3,6-diiodopyridine (**8b2**) (Schéma 59, Tableau 16). Une fois de plus, le comportement du fluor est intermédiaire entre le groupe méthoxy et les autres halogènes (chlore, brome). En effet, pour ces derniers, non seulement les dérivés 2-halogéno-3-iodés et 2-halogéno-3,6-diiodés sont formés, mais également les dérivés 2-halogéno-6-iodés et 2-halogéno-4-iodés.¹⁰⁹

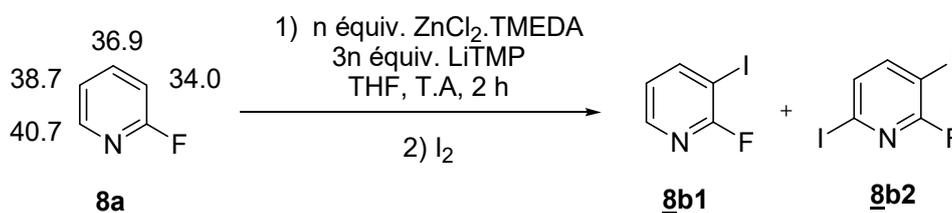


Schéma 59

140 Marsais, F.; Granger, P.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4494-4497.

141 (a) Güngör, T.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 139-150; (b) Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231-2233; (c) Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Ma, Y.; Viciu, M. S.; Faggini, M. F.; Collum, D. B. **2013**, *78*, 4214-4230.

Entrée	<i>n</i> (équiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	0.5	8b1	66
		8b2	15
2	1	8b1	82
		8b2	15

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 16

5. Métallation des pyridines substituées en 2,6 et 2,3

5.1. 2,6-Dibromo-, 2,6-Dichloro-, 2,3-Dibromo-, 2,3-Dichloropyridine

La 2,6-dichloropyridine peut être lithiée en position 3 en utilisant PhLi à -40 °C dans le THF en présence d'une quantité catalytique de diisopropylamine.¹³¹ Le LiDA dans le THF à -80 °C conduit à la formation des dérivés substitués en C3 en plus de leurs isomères substitués en C4 ; par contre, le BuLi favorise en général la formation des dérivés substitués en C4, mais sans écarter les régioisomères substitués en C3.¹⁴² Les magnésiates de lithium à base de TMP conduisent également à des mélanges.¹¹⁶ Une déprotonation en C4 des 2,6-dibromo et 2,6-dichloropyridine peut être effectuée à l'aide de (TMP)MgCl·LiCl dans du THF à -30 °C et 25 °C, respectivement.¹⁴³

La réaction de la 2,6-dibromopyridine avec le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv.. de chaque) donne le dérivé 4-iodé avec 87% de rendement et le dérivé 3-iodé avec 12% de rendement (Schéma 60). Les réactions avec la 2,6-dichloropyridine conduisent à des mélanges de mono et diiodures lors de l'utilisation du mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv.. de chaque). (Schéma 60).¹⁰⁹

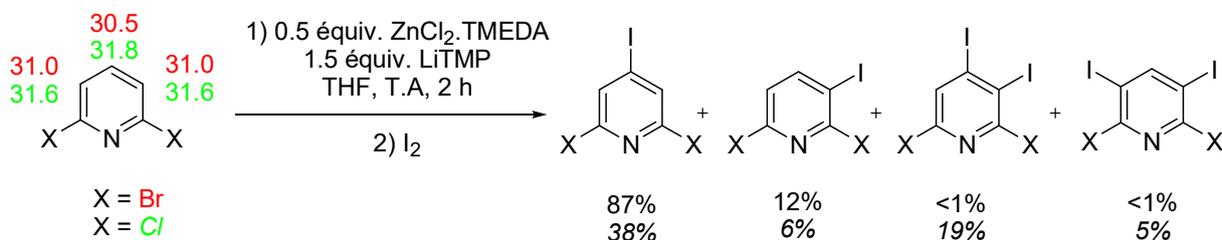


Schéma 60

142 Radinov, R.; Chaney, K.; Khaimova, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4793-4796.

143 Rohbogner, C. J.; Wunderlich, S. H.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1781-1795.

Il est connu que le 2,3-dibromopyridine peut être convertie en 2,4-dibromopyridine substituée en C3 par traitement avec le LiDA dans du THF à -70 °C en présence d'une quantité catalytique de brome, suivie par le piégeage électrophile.¹⁴⁴

En utilisant le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,5 équiv. de chaque) avec la 2,3-dibromopyridine, le dérivé 4-iodé attendu a été obtenu, mais avec la 2,4-dibromo-3-iodopyridine qui a également été identifiée (Schéma 61).¹⁰⁹

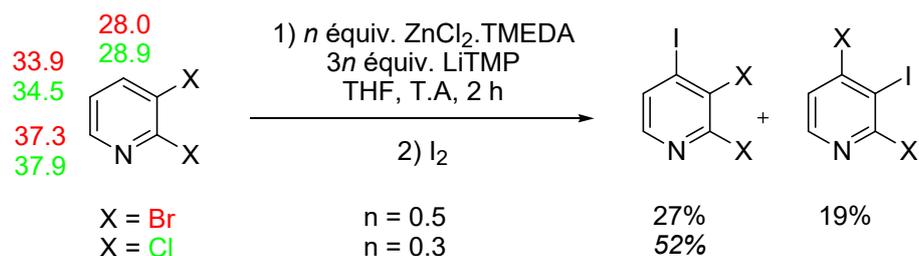


Schéma 61

La 2,3-dichloropyridine a été préalablement lithiée dans du THF en position 4 en utilisant soit le LiDA ou le BuLi à -75 °C.¹⁴⁵ En utilisant le mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (0,3 équiv. chacun pour éviter la formation compétitive de diiodures), le dérivé 4-iodé est le seul composé isolé (Schéma 61).¹⁰⁹

5.2. 2,6-Diméthoxy-, 2,6-Difluoro-, 2,3-Diméthoxypyridine

En comparaison avec la 2-méthoxypyridine (**7a**), la 2,6-diméthoxypyridine (**10a**) est moins sensible aux attaques nucléophiles. Le BuLi peut donc être utilisé efficacement pour fonctionnaliser la position 3.¹⁴⁶ La base bimétallique LiCo(TMP)₃ peut également être utilisée dans le THF à température ambiante dans le même but.¹³⁶

Le composé **10a** peut être déprotométallé quantitativement à côté du groupement méthoxy à l'aide de 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂ (1 équiv. de chaque amidure métallique) (Schéma 62). La dimétallation de **10a** n'a été observée que lorsque la quantité de base a été doublée et la durée de réaction prolongée à 20 heures pour donner le dérivé **10b2** (Tableau 17). La structure de ce dernier a été identifiée par diffraction des rayons X (Figure 17).

144 Mallet, M.; Branger, G.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 319-332.

145 Marzi, E.; Bigi, A.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1371-1376.

146 Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *Heterocycles* **1990**, *31*, 505-516.

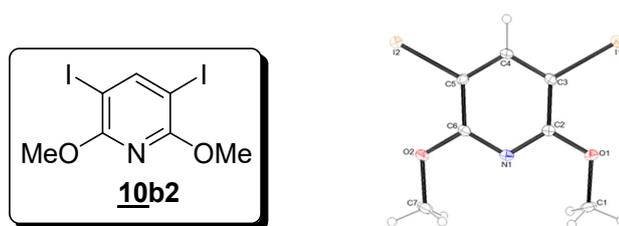


Schéma 62

Entrées	n (équiv.)	Y (h)	Produits	Rdts ^a (%)
1	1	2	10b1	98
2	2	20	10b1 10b2	70 30

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 17

Figure 17 : Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **10b2**.

Dans le cas de la 2,3-diméthoxypyridine (**11a**), 2 équivalents de BuLi sont nécessaires pour effectuer une fonctionnalisation efficace de la position 4.¹⁴⁷ Par contre, 1 équivalent a suffi en utilisant le mélange 1:1 $\text{LiTMP-Zn}(\text{TMP})_2$ pour obtenir le dérivé substitué en C4 avec 98% de rendement. La réduction de la quantité de base dans le cas de **11a** a conduit à un rendement inférieur à 20% (Schéma 63, Tableau 18). Le composé **11b** a été identifié par diffraction des rayons X (Figure 18).

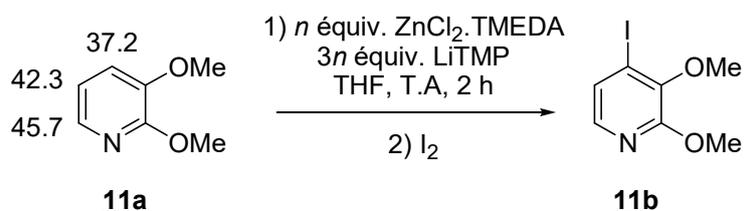


Schéma 63

147 Trécourt, F.; Mallet, M.; Mongin, O.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6173-6178.

Entrées	<i>n</i> (équiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	0.5	11b	20
2	1	11b	98

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 18

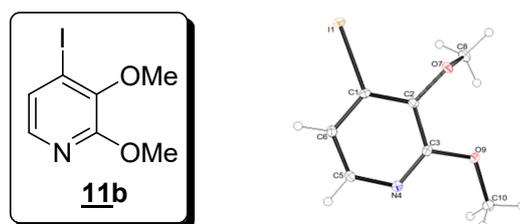


Figure 18 : Diagramme ORTEP (probabilité 30%) du composé **11b**.

Nous avons finalement étudié le comportement de la 2,6-difluoropyridine (**12a**) Cette dernière peut être proprement déprotolithiée en position 3 par traitement avec du LiDA dans du THF à -75 °C.^{141b,c,148} Une réaction similaire est également possible à l'aide de $\text{Li}_2(\text{TMP})\text{MgBu}_3$ dans du THF à -10 °C.¹²⁸

De notre part, l'emploi du mélange 1:1 $\text{LiTMP-Zn}(\text{TMP})_2$ (0,5 ou 1 équivalent de chaque amidure métallique) dans le THF à température ambiante conduit respectivement à la mono ou à la didéprotonation de la 2,6 difluoropyridine (**12a**) pour fournir, après piégeage par le diiode, soit le monoiodo **12b1** (66% de rendement) soit le diiodo **12b2** (85% de rendement) (Schéma 64, Tableau 19).

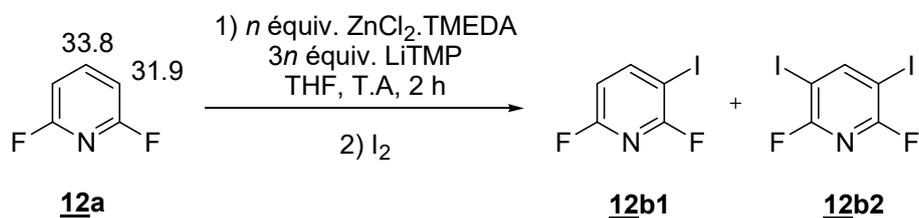


Schéma 64

148 (a) Shutske, G. M.; Roehr, J. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 789-795; (b) Schlosser, M.; Rausis, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1018-1024.

Entrées	<i>n</i> (équiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	0.5	12b1	66
2	1	12b2	85

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 19

En comparaison avec la 2,6-diméthoxypyridine (**10a**), la 2,6-difluoropyridine (**12a**) est plus sensible à la dimétallation, probablement en rapport avec des valeurs de pK_a plus basses. Comparées à **12a**, les pyridines portant des halogènes plus lourds (chlore, brome) donnent, dans des conditions de réaction similaires, plus d'un produit,¹⁰⁹ conséquence résultant probablement des deux effets stériques et de l'acidification à longue distance.¹¹²

6. Conclusion

L'étude de la régiosélectivité de la déprotométallation des pyridines substituées par des groupements méthoxy ou fluoro nous a permis d'accéder à des dérivés mono et diiodés avec de bons rendements (excellents dans le cas des substrats **7a**, **10a** et **11a**) en utilisant un protocole à température ambiante dans le THF. Nous avons aussi pu mettre en évidence le caractère intermédiaire du groupement fluoro dans l'orientation de la métallation par rapport aux autres halogènes d'une part et au groupement méthoxy d'autre part.

La déprotométallation des substrats **5a** et **9a** s'effectue soit sous contrôle cinétique soit sous contrôle thermodynamique selon les conditions opératoires utilisées. De plus, le calcul des acidités C-H nous a permis de rationaliser les résultats obtenus.

7. Partie expérimentale

7.1. Déprotométallation des substrats avec 0.5 équivalent de base

7.1.1. Procédure générale

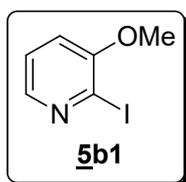
Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.25 mL, 1.5 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 1.5 mmol) et, 5 minutes plus tard, le ZnCl₂.TMEDA (0.13 g, 0.50 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (1.0

mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, une solution de I₂ (0.38 g, 1.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de Na₂S₂O₃ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

7.1.2. Description des produits synthétisés

- **2-Iodo-3-méthoxypyridine (5b1)**. (temps de contact avec la base : 10 min).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

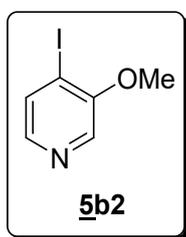
Rdt = 50%.

Aspect : huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.87 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 1.5 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 4.5 Hz), 7.96 (dd, 1H, *J* = 4.5 et 1.5 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 56.4 (CH₃), 111.6 (C), 116.9 (CH), 123.6 (CH), 142.5 (CH), 155.3 (C). Les spectres de RMN sont analogues à ceux précédemment décrits.¹⁴⁹

- **4-Iodo-3-méthoxypyridine (5b2)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80).

Rdt = 89%.

149 Mongin, F.; Trécourt, F.; Mongin, O.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 309-314.

Aspect : poudre jaune.

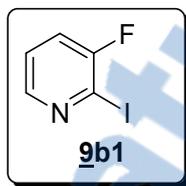
Point de fusion : 88-90 °C.

IR (ATR) : 720, 815, 1015, 1065, 1196, 1250, 1281, 1403, 1473, 1558 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.98 (s, 3H), 7.72 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.10 (s, 1H). Le spectre RMN ^1H est similaire à celui précédemment décrits.¹²⁴

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 57.1 (CH₃), 97.4 (C), 132.9 (CH), 134.4 (CH), 143.0 (CH), 155.2 (C).

➤ **3-Fluoro-2-iodopyridine (9b1).**



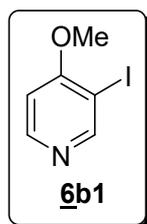
Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 .

Rdt = 57%.

Aspect : huile jaune.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.29-7.42 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H, $J = 4.5$ and 1.5 Hz). Le spectre RMN ^1H est similaire à celui précédemment décrit.¹⁵⁰

➤ **3-Iodo-4-méthoxypyridine (6b1).**



Purification: chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80).

Rdt = 89%.

Aspect : poudre jaune pâle.

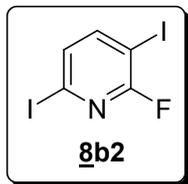
Point de fusion : 62-64 °C (lit. 64 °C).^{3d}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.82 (s, 3H), 6.65 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.63 (s, 1H). Le spectre RMN ^1H est similaire à celui précédemment décrit.^{3d}

¹⁵⁰ Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. **1993**, 49, 49-64.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.7 (CH₃), 84.6 (C), 106.5 (CH), 150.1 (CH), 156.8 (CH), 163.2 (C).

➤ **2-Fluoro-3,6-diiodopyridine (8b2).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 15%.

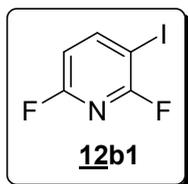
Aspect : poudre jaunâtre.

Point de fusion : 88 °C (lit. 89 °C).^{3g}

IR (ATR) : 671, 727, 823, 871, 1010, 1114, 1135, 1226, 1257, 1368, 1416, 1531, 1548, 3508 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.38 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz). Le spectre RMN ^1H est similaire à celui précédemment décrits.^{3g}

➤ **2,6-Difluoro-3-iodopyridine (12b1).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 66%.

Aspect : poudre blanche.

Point de fusion : < 50 °C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.69 (ddd, 1H, $J = 8.4, 3.0$ et 0.9 Hz), 8.19 (td, 1H, $J = 8.1$ et 7.8 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 69.3 (dd, C, $J = 40$ et 5.9 Hz), 108.4 (dd, CH, $J = 35$ et 5.9 Hz), 153.6 (dd, CH, $J = 7.4$ Hz), 160.3 (dd, C, $J = 241$ et 14 Hz), 162.0 (dd, C, $J = 247$ et 13 Hz). Les données de RMN sont conformes à celles précédemment rapportées.¹²⁸

7.2. Déprotoméallation des substrats avec 2 équivalents de base

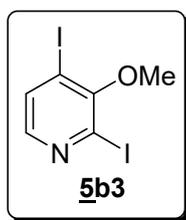
7.2.1. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.50 mL, 3.0 mmol) et le THF (5 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 3.0 mmol) et, 5 minutes plus tard, le $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ (0.26 g, 1.0 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (0.50 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, une solution de I_2 (0.76 g, 3.0 mmol) dans du THF (8 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ (8 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

7.2.2. Description des produits synthétisés

➤ 2,4-Diiodo-3-méthoxypyridine (**5b3**).^{3d}



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 30%.

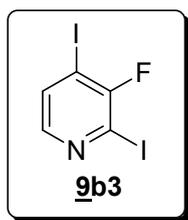
Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 146-148 °C.

IR (ATR) : 698, 810, 840, 919, 978, 1012, 1185, 1247, 1358, 1452, 1523, 1540, 1717, 2931, 3345 cm^{-1} .

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.92 (s, 3H), 7.66 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 61.2 (CH₃), 100.9 (C), 115.2 (C), 134.3 (CH), 146.8 (CH), 157.1 (C).

➤ **3-Fluoro-2,4-diiodopyridine (9b3)**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 90:10.

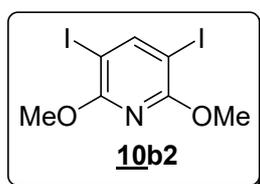
Rdt = 94%.

Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 102 °C. (lit 102 °C).¹⁵¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7.63 (dd, 1H, J = 4.8 and 4.2 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 5.1 and 0.9 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 91.1 (d, C, J = 17 Hz), 105.4 (d, C, J = 32 Hz), 134.0 (d, CH, J = 1.1 Hz), 146.9 (d, CH, J = 6.2 Hz), 158.6 (d, C, J = 254 Hz).

➤ **3,5-Diiodo-2,6-diméthoxypyridine (10b2)**. (temps de contact avec la base : 20 h).

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-CH₂Cl₂ 60:40.

Rdt = 30%.

Aspect : poudre jaunâtre.

Point de fusion : 126 °C.

IR (ATR) : 708, 736, 908, 999, 1038, 1235, 1247, 1288, 1315, 1385, 1361, 1459, 1552, 2948 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.96 (s, 6H), 8.16 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 54.9 (2CH₃), 66.8 (2C), 156.8 (CH), 161.3 (2C).

151 Rocca, P.; Cochenec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L.; Mallet, M.; Godard, A.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7832-7838.

7.3. Déprotoméallation des substrats avec 1 équivalent de base

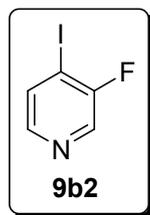
7.3.1. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.25 mL, 1.5 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 1.5 mmol) et, 5 minutes plus tard, le $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (0.13 g, 0.50 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (0.5 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, une solution de I_2 (0.38 g, 1.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

7.3.2. Description des produits synthétisés

➤ 4.3.2. 3-Fluoro-4-iodopyridine (**9b2**)



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane- CH_2Cl_2 80:20.

Rdt = 45%.

Aspect : poudre jaune.

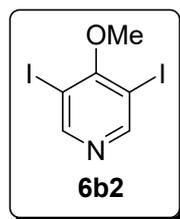
Point de fusion : 94 °C (lit 94 °C).¹⁵⁰

IR (ATR) : 1415, 1475, 1550, 1570, 3060 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.35 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 92.4 (d, C, $J = 23$ Hz), 133.7 (s, CH), 137.1 (d, CH, $J = 26$ Hz), 145.6 (d, CH, $J = 5.1$ Hz), 159.1 (d, C, $J = 256$ Hz).

➤ 3,5-Diiodo-4-méthoxypyridine (**6b2**).

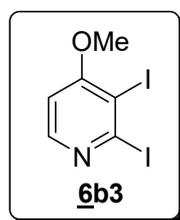


Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt : estimé à 7% ; produit identifié par RMN.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 8.74 (s, 2H).

➤ **2,3-Diiodo-4-méthoxypyridine (6b3).**

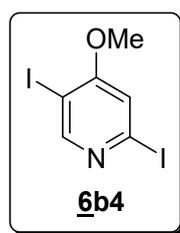


Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt : estimé à 2% ; produit identifié par RMN.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 6.68 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 5.4 Hz).

➤ **2,5-Diiodo-4-méthoxypyridine (6b4).**

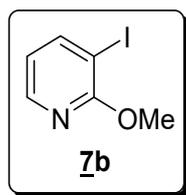


Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt : traces identifiées par RMN

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.91 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

➤ **3-Iodo-2-méthoxypyridine (7b).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 80:20.

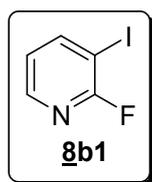
Rdt = 98%.

Aspect : huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.97 (s, 3H), 6.63 (dd, 1H, *J* = 7.5 et 4.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, *J* = 7.5 et 1.8 Hz), 8.10 (dd, 1H, *J* = 5.1 et 1.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 54.7 (CH₃), 79.9 (C), 118.3 (CH), 146.5 (CH), 148.0 (CH), 161.9 (C). Les données de RMN sont conformes à celles précédemment rapportées.¹³⁶

➤ **2-Fluoro-3-iodopyridine (8b1).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 82%.

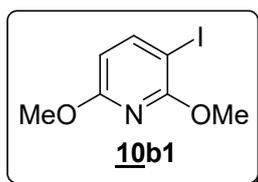
Aspect : poudre blanche.

Point de fusion : < 50 °C.

IR (ATR) : 737, 794, 843, 1018, 1065, 1137, 1253, 1370, 1407, 1424, 1557, 1576, 3383 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 6.96 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 5.1 et 2.1 Hz), 8.13-8.19 (m, 2H). Les données de RMN sont conformes à celles précédemment rapportées.^{3g}

➤ **3-Iodo-2,6-diméthoxypyridine (10b1).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 98%.

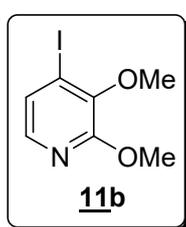
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 670, 807, 950, 1002, 1020, 1050, 1112, 1191, 1234, 1265, 1309, 1372, 1411, 1462, 1567, 2948, 2985 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.15 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.5 (CH₃), 54.3 (CH₃), 65.5 (C), 103.4 (CH), 149.3 (CH), 160.5 (C), 163.1 (C). Les données de RMN sont conformes à celles précédemment rapportées.¹³⁶

➤ **4-Iodo-2,3-diméthoxypyridine (11b)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 98%.

Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : < 50 °C.

IR (ATR) : 659, 769, 819, 855, 986, 1020, 1157, 1215, 1383, 1460, 1562, 2938 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.22 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.7 (CH₃), 60.0 (CH₃), 101.7 (C), 126.6 (CH), 141.4 (CH), 144.3 (C), 156.8 (C).

➤ **2,6-Difluoro-3,5-diiodopyridine (12b2)**.



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 10:90.

Rdt = 85%.

Aspect : poudre jaune.

Point de fusion : 102 °C.

IR (ATR) : 666, 728, 811, 1047, 1268, 1363, 1423, 1567, 2922 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 8.50 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 70.7-71.3 (m, 2C), 160.6 (t, CH, $J = 2.8$ Hz), 160.7 (dd, 2C, $J = 243$ et 13 Hz).

**CHAPITRE IV : Optimisation de la
réaction de *N*-arylation des iodopyridines
synthétisées**

1. Introduction

Les *N*-hétérocycles substitués sont répandus dans les composés biologiquement actifs. Des dérivés de la pyridine tels que les *N*-pyridyl-pyrazoles, -imidazoles, -pyrroles, -indoles et -amides ont attiré une attention particulière, et plusieurs de ces composés ont trouvé une utilisation dans les domaines biologique et pharmaceutique.¹⁵² Par ailleurs, ils se sont avérés prometteurs comme ligands dans la catalyse par des métaux.¹⁵³ Ils peuvent être généralement assemblés de manière simple par des réactions de type Ullmann catalysées par le cuivre.

Dans ce chapitre, nous allons essayer d'optimiser la seconde étape de notre réaction séquentielle à partir des dérivés iodés isolés et purifiés obtenus par déprotoméallation. Nous partirons de la 3-iodo-4-méthoxypyridine comme substrat de départ.

2. Optimisation de la réaction de *N*-arylation avec ligands

2.1. Etude bibliographique

Les réactions de *N*-arylation impliquant des halogénoypyridines sont moins décrites dans la littérature que celles utilisant des halogénures d'aryle malgré leur réactivité supérieure. Les bromopyridines sont en général plus utilisées que les iodopyridines, probablement en raison de leur coût. Peu d'exemples ont été cités pour la *N*-arylation d'azoles et de leurs dérivés benzo avec des iodopyridines.

L'indole et le pyrrole peuvent être arylés avec la 2-iodopyridine ou la 3-iodopyridine dans le DMSO en présence de CuI et de différents ligands (4-hydroxypipéridines,¹⁵⁴ 8-hydroxyquinoline,¹⁵⁵ benzotriazole^{85a}) avec de très bons rendements. La *N*-arylation du benzimidazole avec la 2-iodopyridine en présence de CuI et de 1,10-phénanthroline comme ligand dans le DMF fonctionne avec 90% de rendement (Schéma 65).¹⁵⁶

152 (a) Roppe, J.; Smith, N. D.; Huang, D.; Tehrani, L.; Wang, B.; Anderson, J.; Brodtkin, J.; Chung, J.; Jiang, X.; King, C.; Munoz, B.; Varney, M. A.; Prasit, P.; Cosford, N. D. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645-4648; (b) Denton, T. T.; Zhang, X.; Cashman, J. R. **2005**, *48*, 224-239; (c) Zhang, H.-C.; Derian, C. K.; McComsey, D. F.; White, K. B.; Ye, H.; Hecker, L. R.; Li, J.; Addo, M. F.; Croll, D.; Eckardt, A. J.; Smith, C. E.; Li, Q.; Cheung, W.-M.; Conway, B. R.; Emanuel, S.; Demarest, K. T.; Andrade-Gordon, P.; Damiano, B. P.; Maryanoff, B. E., 1725-1728; (d) Wang, Y.; Li, Y.; Wang, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, *8*, 166-179; (e) He, L.; Duan, L.; Qiao, J.; Wang, R.; Wei, P.; Wang, L.; Qiu, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 2123-2131.

153 (a) Sugiyarto, K. H.; Goodwin, H. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1645-1663; (b) Elguero, J.; Fruchier, A.; de la Hoz, A.; Jalon, F.; Manzano, B. R.; Otero, A.; Gomez-de la Torre, F. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 589-594; (c) Elemans, J. A. A. W.; Bijsterveld, E. J. A.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 751-757.

154 Patil, P. H.; Nallasivam, J. L.; Fernandes, R. A. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 552-559.

155 Yang, X.; Xing, H.; Zhang, Y.; Lai, Y.; Zhang, Y.; Jiang, Y.; Ma, D. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 875-880.

156 Siddle, J. S.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2746-2750, .

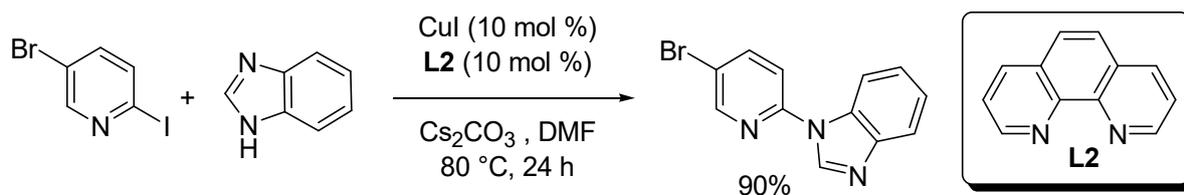


Schéma 65

Notre groupe a décrit la *N*-arylation du benzotriazole avec la 3-iodopyridine en présence de CuI et de DMEDA dans le DMF à 110 °C pendant 72 h ; le benzotriazole arylé est formé avec 69% de rendement (Schéma 66).^{3c}

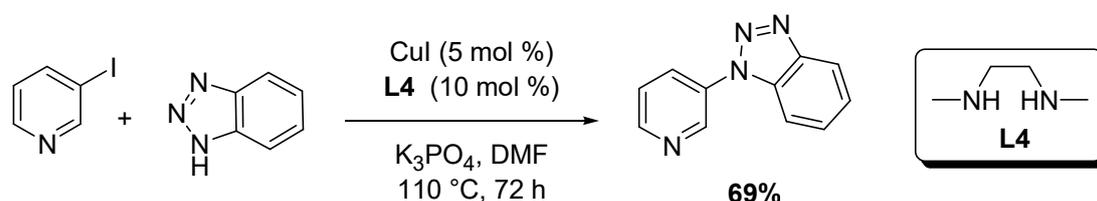


Schéma 66

Le pyrrole et l'indole ont été arylés par la 3-iodopyridine avec un système catalytique sans ligand, en utilisant 20% molaire de poudre de cuivre et 2 équivalents de carbonate de césium dans l'acétonitrile à reflux. Le pyrrole arylé est obtenu avec 65% de rendement après 32 heures de reflux alors que l'indole arylé a été isolé avec 70% de rendement après 48 heures de réaction (Schéma 67).^{3b,100}

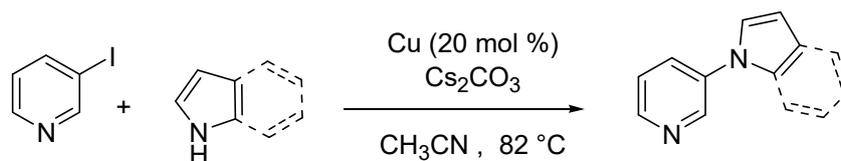


Schéma 67

2.2. Résultats obtenus

Dans le but d'améliorer les rendements de notre séquence déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation élaborée au chapitre II, nous avons procédé à l'optimisation de la deuxième étape de cette dernière (Schéma 68). Nous avons pour cela choisi le dérivé 3-iodo-4-méthoxypyridine (**6b1**) issu de la déprotoméallation-iodolyse de la 4-méthoxypyridine (**6a**) comme substrat de départ (Chapitre III).

Nous avons effectué le premier test en faisant réagir le dérivé **6b1** avec le pyrrole dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées dans la séquence (20 mol% de Cu et 2 équivalents de carbonate de césium dans l'acétonitrile à reflux pendant 24 h).⁷⁹ Comme déjà observé lors de la réaction séquentielle, nous n'avons obtenu aucun produit *N*-arylé en 3, et ceci même en doublant la quantité de catalyseur (Tableau 20, entrées 1 et 2).

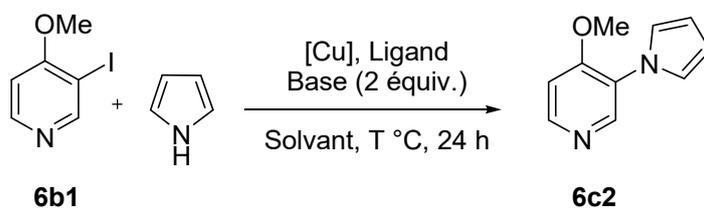


Schéma 68

Entrées	[Cu]	Base	Ligand	Solvant	Rdts (%) ^a
1	Cu (20 mol%)	CS ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	- ^b
2	Cu (40 mol%)	CS ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	- ^b
3	CuI (20 mol%)	CS ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	8 ^b
4	CuI (1.2 \u00e9quiv.)	CS ₂ CO ₃	-	CH ₃ CN	17 ^b
5	Cu ₂ O (10 mol%)	CS ₂ CO ₃	salicylaldoxime (20 mol%)	CH ₃ CN	- ^c
6	CuI (5 mol%)	K ₃ PO ₄	DMEDA (10 mol%)	DMF	44 ^c
7	CuI (5 mol%)	K ₃ PO ₄	TMEDA (10 mol%)	DMF	42 ^c
8	CuI (5 mol%)	K ₃ PO ₄	TMEDA (1 \u00e9quiv.)	DMF	13 ^c

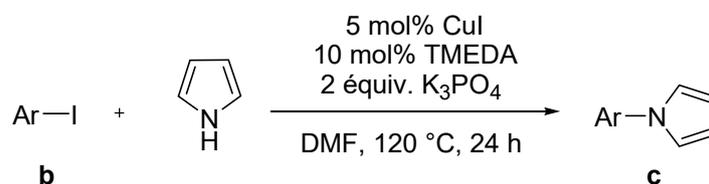
^a Rdts obtenus apr\u00e8s purification par chromatographie. ^b En utilisant 1 \u00e9quiv. de 3-iodo-4-m\u00e9thoxy-pyridine avec 1,5 \u00e9quiv. de pyrrole. ^c En utilisant 1.2 \u00e9quiv. de 3-iodo-4-m\u00e9thoxy-pyridine avec 1 \u00e9quiv. de pyrrole.

Tableau 20

Par la suite, nous avons remplac\u00e9 la poudre de cuivre par l'iodure de cuivre(I).⁸⁰ En utilisant 20 mol% de CuI, le produit *N*-arylé en C3 de la pyridine **6c2** est obtenu avec 8% de rendement, alors qu'en utilisant 1.2 \u00e9quivalent de CuI nous obtenons un rendement de 17% (entr\u00e9es 3 et 4). Nous avons aussi essay\u00e9 un protocole d\u00e9j\u00e0 d\u00e9crit dans la litt\u00e9rature utilisant Cu₂O en pr\u00e9sence de salicylaldoxime comme syst\u00e8me catalytique.⁴⁹ Cependant, nous n'avons pas obtenu de produit aryl\u00e9 (entr\u00e9e 5). Un autre syst\u00e8me catalytique utilisant CuI/DMEDA

dans le DMF à 110 °C pendant 24 heures ¹⁵⁷ a été testé ; dans ces conditions, le produit **6c2** est obtenu avec 44% de rendement (entrée 6). A ce stade, nous avons pensé remplacer la DMEDA par la TMEDA qui sera probablement présente dans le brut réactionnel de notre réaction séquentielle, et nous avons dans ce cas obtenu le produit arylé **6c2** avec 42% de rendement (entrée 7). Cependant, l'utilisation de 1 équivalent de TMEDA au lieu de 10 mol% affecte considérablement la réaction et le dérivé **6c2** est obtenu avec 13% de rendement seulement (entrée 8).

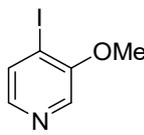
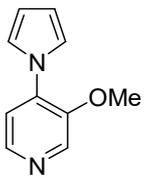
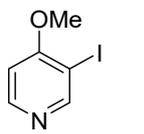
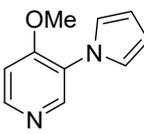
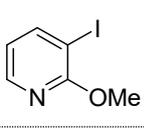
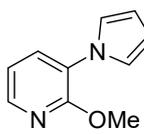
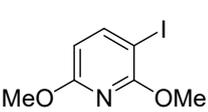
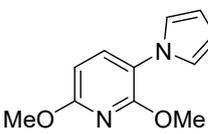
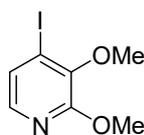
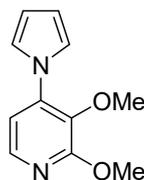
Nous avons réalisé les réactions de *N*-arylation des méthoxypyridines monoiodées **5b2**, **6b1**, **7b**, **10b1** et **11b** avec 1.2 équivalent de pyrrole en présence de CuI (5 mol%), de TMEDA (10 mol%) et de 2 équivalents de K₃PO₄ dans le DMF à 120 °C pendant 24 heures (Schéma 69).



Sch\u00e9ma 69

Dans ces conditions, nous avons obtenu les produits aryl\u00e9s correspondants avec des rendements compris entre 35 et 54% (Tableau 21), sauf dans le cas du d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 **10b** pour lequel un rendement de 5% a \u00e9t\u00e9 obtenu (entr\u00e9e 4). Les structures des compos\u00e9s **5c2** et **10c** ont \u00e9t\u00e9 identifi\u00e9es par diffraction des rayons X (Figure 19).

157 Tao, C.-Z.; Li, J.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 70-75.

Entrées	Ar-I	Produits	Rdts ^a (%)
1	<u>5b2</u> 		<u>5c2</u> 39
2	<u>6b1</u> 		<u>6c2</u> 42
3	<u>7b</u> 		<u>7c</u> 54
4	<u>10b1</u> 		<u>10c</u> 5
5	<u>11b</u> 		<u>11c</u> 35

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 21

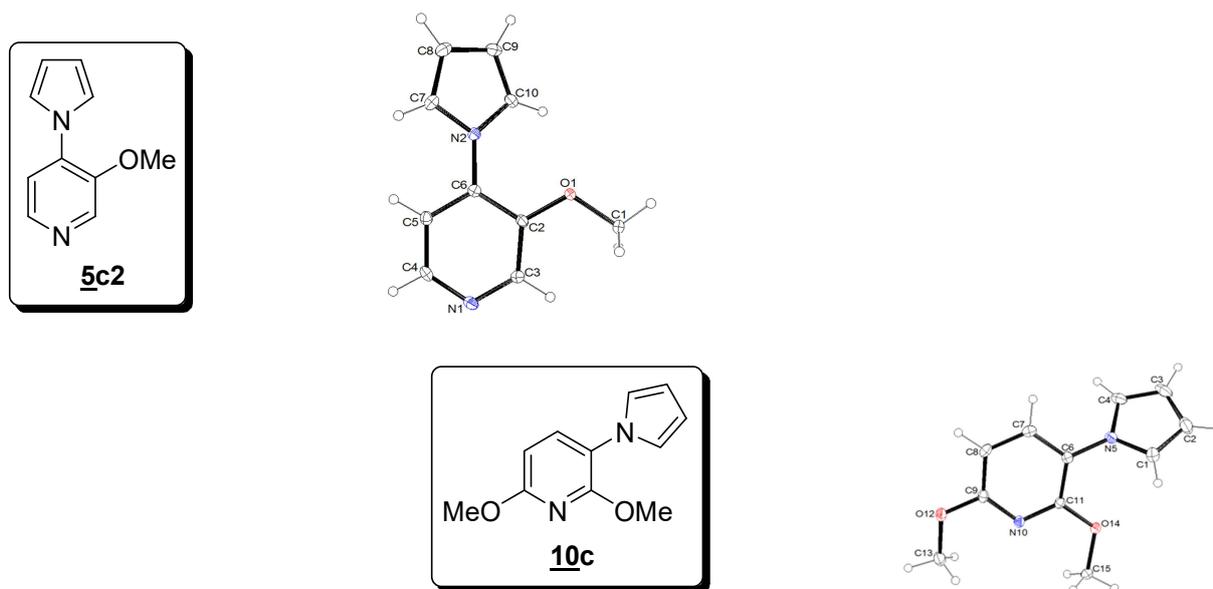


Figure 19 : Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **5c2** et **10c**.

2.3. Tentatives pour rationaliser les résultats obtenus

La polarisation de la liaison C-I dans nos substrats iodés peut être déterminée par calcul DFT, mais nous avons utilisé la méthode élaborée par le groupe de Handy,¹⁵⁸ basée sur la spectroscopie RMN. Les valeurs de déplacement chimique sont très sensibles aux effets électroniques et peuvent donner une image de l'environnement électronique des différentes parties de la molécule. En comparant les déplacements chimiques des protons du système hétéroaromatique non halogéné parent, nous serons en mesure de classer les différents substrats par ordre de réactivité, selon le principe que plus le proton dans le substrat non iodé est blindé moins la liaison C-I est polaire et plus la réaction de *N*-arylation est difficile. En nous basant sur les déplacements chimiques RMN obtenus dans le CDCl₃ des protons en C3 et C4 des substrats non iodés **5a**, **6a**, **7a**, **10a**, **11a** et de la pyridine (Tableau 22), nous avons pu faire une rationalisation sommaire des résultats obtenus précédemment.

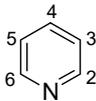
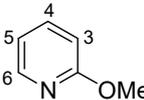
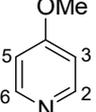
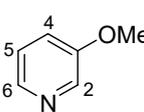
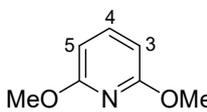
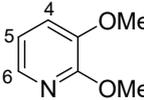
	δ (ppm) dans CDCl ₃				
	C2	C3	C4	C5	C6
	8.59	7.23	7.62	7.32	8.59
	-	6.72	7.51	6.82	8.16
	8.43	6.81	-	6.81	8.43
	8.22	-	7.10	7.08	8.11
	-	6.28	7.45	6.28	-
	-	-	6.95	6.75	7.65

Tableau 22

Nous pouvons tirer quelques remarques :

- La réaction de *N*-arylation avec les dérivés iodés des méthoxypyridines sera plus difficile que celle des 3-iodo- et 4-iodo-pyridines du fait que l'introduction du groupement méthoxy enrichit le cycle pyridinique.
- Lorsque le substrat iodé contient un seul groupement méthoxy, le dérivé iodé en C4 est plus réactif que celui où l'iode est en C3. De plus, la présence d'un deuxième groupement méthoxy dans la molécule diminue considérablement la réactivité du substrat.

Les résultats expérimentaux montrent que les rendements obtenus avec la 2-méthoxy- et la 4-méthoxy-pyridine (54 et 42%, respectivement) sont un peu supérieurs à ceux avec la 3-méthoxy- et la 2,3-diméthoxy-pyridine (39 et 35%, respectivement) ; cela peut être expliqué par le fait que les dérivés iodés en C4 sont instables et qu'ils se dégradent facilement.

3. Séquence déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation

Après optimisation de la réaction de *N*-arylation des iodopyridines isolées, nous avons repris la réaction séquentielle en employant les meilleures conditions pour chaque substrat (Schéma 70). Pour les substrats **5a** et **6a**, la déprotoméallation-iodolyse a été effectuée en utilisant 0,5 équivalent de base Li-Zn puis la *N*-arylation avec le pyrrole en présence de 5% molaire de CuI, 10% molaire de TMEDA et 2 équivalents de K₃PO₄ dans le DMF à 120 °C pendant 24 heures (Tableau 23, entrées 1 et 2). Le produit **5c1** a été obtenu avec 45% de rendement en plus de son isomère **5c2** avec 22% de rendement. Ce résultat peut être expliqué par l'instabilité du dérivé iodé **5b2** dans le milieu réactionnel, ce qui entraîne une déiodation de ce dernier suivie d'une iodation en position 2.

En effet, dans des conditions équivalentes et en présence d'iode, la 3-méthoxypyridine peut être iodée en position 2.¹⁵⁹ Ceci explique le fort rendement en produit **5c1** bien que le rendement en dérivé iodé **5b1** issu de la déprotoméallation-iodation ne dépasse pas 10% dans les conditions opératoires utilisées. Ensuite, nous avons fait réagir la 4-méthoxypyridine (**6a**) dans les mêmes conditions que précédemment ; le produit **6c2** a été isolé avec 25% de rendement alors qu'il reste encore du dérivé iodé à la fin de la réaction. Les substrats **7a**, **10a** et **11a** ont subi la même séquence mais en utilisant 1 équivalent de base pour l'étape de

159 Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13577-13586.

métallation ; nous avons obtenu les produits arylés **7c**, **10c** et **11c** avec 52, 46 et 33% de rendement respectivement (Tableau 23, entrées 3, 4 et 5).

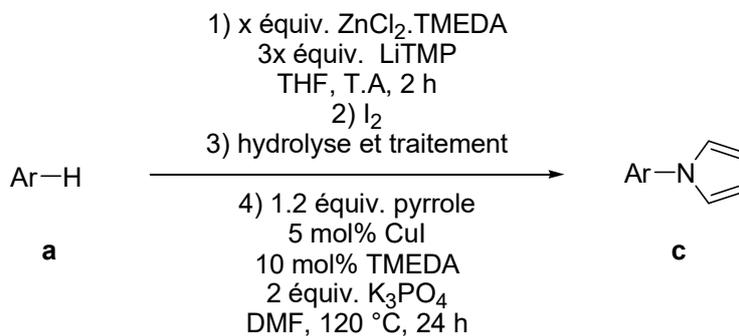
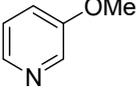
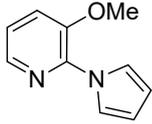
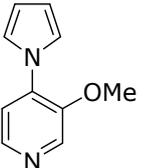
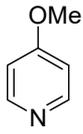
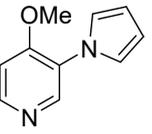
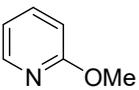
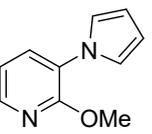
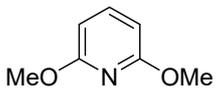
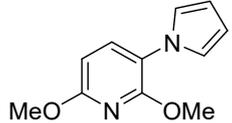
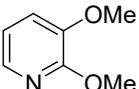
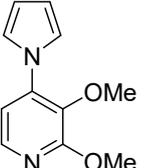


Schéma 70

Entrées	Ar-H	x (équiv.)	Produits	Rdts ^a (%)
1	5a 	0.5	 5c1	45
			 5c2	22
2	6a 	0.5	 6c2	25
3	7a 	1	 7c	52
4	10a 	1	 10c	46
5	11a 	1	 11c	33

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 23

4. Réaction de *N*-arylation sans ligand

En 2013, le groupe de Teo a décrit un système catalytique sans ligand impliquant des iodopyridines dans des réactions avec des azoles en présence de Cu_2O dans le DMSO à 110 °C pendant 24 heures avec de bons rendements.¹⁶⁰ Nous avons adopté ce protocole pour nos substrats iodés pour réaliser les réactions avec le pyrrole et l'indole (Schéma 71). Les produits arylés ont été isolés avec des rendements de 55 à 95% (Tableau 24). Un produit secondaire a été obtenu avec 7% de rendement lors de la réaction du dérivé **6b1** avec le pyrrole (entrée 2) ; il s'agit du produit de double arylation en position 3 et 4 (**6c3**).

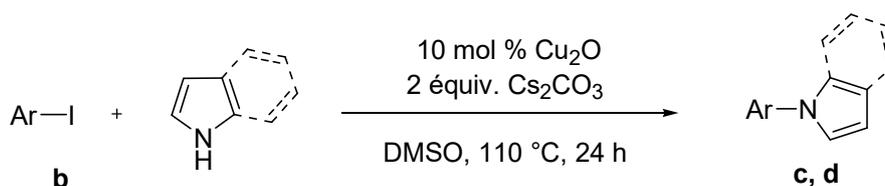
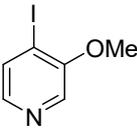
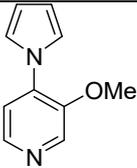
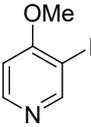
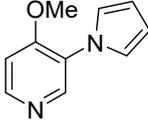
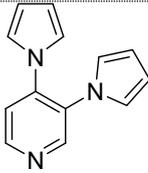
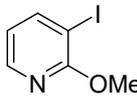
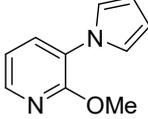
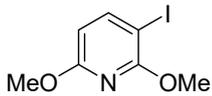
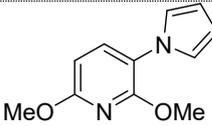
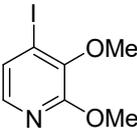
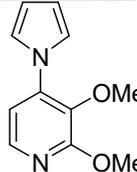


Schéma 71

160 Teo, Y.-C.; Yong, F.-F.; Sim, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7279-7284.

Entrées	Ar-I	Produits	Rdts ^a (%)
1	5b2 		5c2 97
2	6b1 		6c2 55
			6c3 07
3	7b 		7c 63
4	10b1 		10c 90
5	11b 		11c 93

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 24

Par la suite, nous avons utilisé l'indole avec les iodométhoxypyridines dans les conditions précédentes (Schéma 71). Les produits attendus sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 25), à l'exception du substrat **6b1** (entrée 2) où nous n'obtenons le produit arylé qu'avec un rendement de 27% compte tenu de la formation d'un produit secondaire identifié comme étant le *N*-méthylindole obtenue avec 42% de rendement. Les composés **5d2** et **7d** ont été identifiés par diffraction des rayons X (Figure 20).

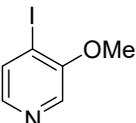
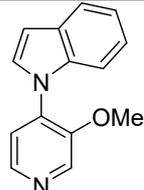
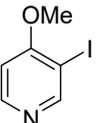
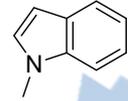
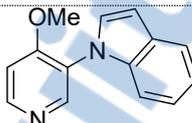
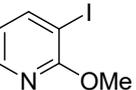
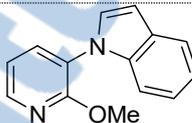
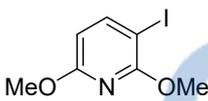
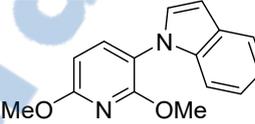
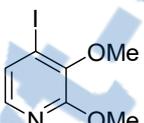
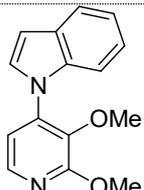
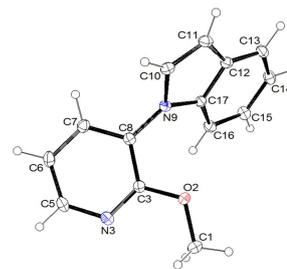
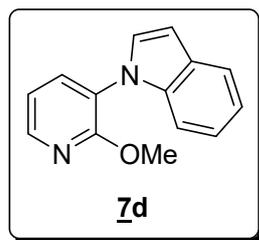
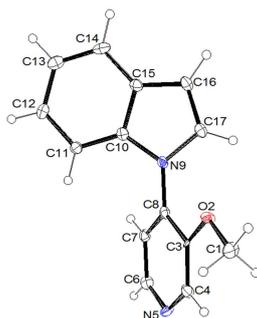
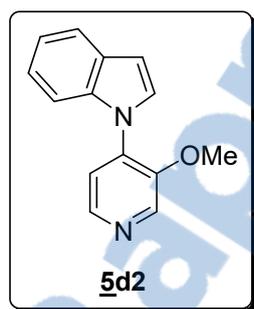
Entrées	Ar-I	Produits	Rdts ^a (%)
1	5b2 	5d2 	81
2	6b1 	d1  6d2 	42 27
3	7b 	7d 	93
4	10b1 	10d 	70
5	11b 	11d 	68

Tableau 25

Figure 20: Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) des composés **5d2** et **7d**.

Afin de vérifier l'origine de la formation du produit **6c3**, nous avons effectué la réaction de *N*-arylation de la 4-méthoxyypyridine (**6a**) avec le pyrrole dans les conditions utilisant Cu_2O dans le DMSO.¹⁶⁰ Nous avons pu isoler un produit arylé en C4 avec 5% de rendement, issu probablement de la substitution nucléophile du méthoxy (Schéma 72).

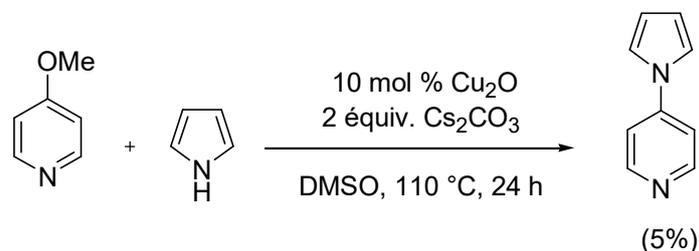


Schéma 72

Quant à la formation du produit **d1**, elle semble correspondre au clivage du groupement méthoxy en position 4 (Schéma 73).

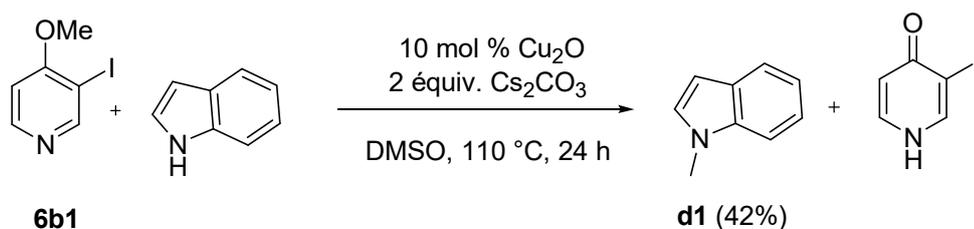


Schéma 73

Enfin, nous avons réalisé des réactions de *N*-arylation impliquant nos substrats iodés avec le benzimidazole (Schéma 74, Tableau 26). Seuls les dérivés **5b2** et **7b** ont donné les produits arylés attendus avec 75 et 60% de rendement, respectivement (entrées 1 et 3). En revanche, le dérivé **6b1** a donné le *N*-méthylbenzimidazole avec 40% de rendement (entrée 2). De plus, aucun produit arylé n'a été détecté lorsque les dérivés **10b1** et **11b** ont été employés (entrées 4 et 5).

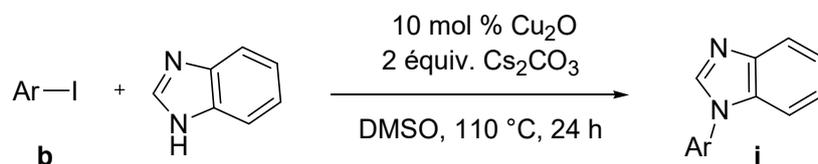
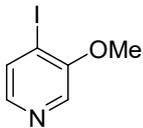
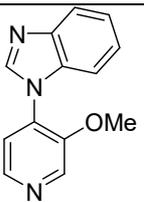
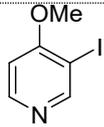
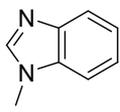
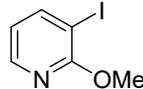
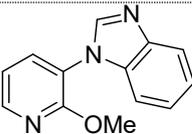
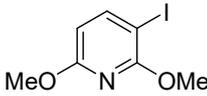
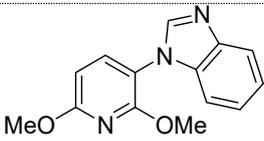
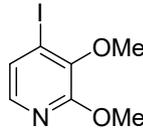
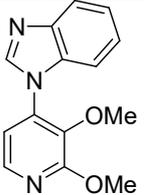


Schéma 74

Entrées	Ar-I	Produits	Rdts ^a (%)
1	5b2 		5i2 75
2	6b1 		i1 40
3	7b 		7i 60
4	10b1 		10i -
5	11b 		11i -

^a Rdts obtenus après purification par chromatographie.

Tableau 26

5. Conclusion

Nous avons pu améliorer considérablement les rendements de la réaction de N-arylation des méthoxypyridines en présence de CuI et de TMEDA comme ligand dans le DMF, mais surtout sans ligand en employant Cu₂O dans le DMSO, ainsi que la séquence permettant d'aboutir à des bis-hétérocycles originaux.

Les bis-hétérocycles synthétisés seront testés pour leur activité anti-proliférative de mélanome par le Dr Laurent PICOT à La Rochelle (France) dans le cadre d'une collaboration.

6. Partie expérimentale

6.1. Modes opératoires

6.1.1. *N*-arylation avec ligands (Protocole 1)

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits le substrat iodé (1.2 mmol), l'azole (1.0 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), K₃PO₄ (0.42 g, 2 mmol), la TMEDA (0.015 ml, 0.1 mmol) et le DMF (2 mL), puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 h à 120 °C. Après dilution avec AcOEt (10 mL), filtration sur celite[®], lavage avec AcOEt et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6.1.2. Séquence déprotoméallation-iodolyse-*N*-arylation

6.1.2.a. avec 0.5 équivalent de base (protocole 2)

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.25 mL, 1.5 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 1.5 mmol) et, 5 minutes plus tard, le ZnCl₂.TMEDA (0.13 g, 0.50 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (1.0 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, une solution de I₂ (0.38 g, 1.5 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de Na₂S₂O₃ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est mélangé avec l'azole (1.2 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), K₃PO₄ (0.42 g, 2 mmol), la TMEDA (0.015 ml, 0.1 mmol) et le DMF (2 mL), puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 h à 120 °C. Après dilution avec AcOEt (10 mL), filtration sur celite[®], lavage avec AcOEt et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6.1.2.b. avec 1 équivalent de base (protocole 2')

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0.5 mL, 3 mmol) et le THF (2-3 mL). Le milieu réactionnel est placé sous agitation

magnétique, puis le butyllithium (solution 1,6 M dans les hexanes, 3 mmol) et, 5 minutes plus tard, le $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$ (0.26 g, 1 mmol) sont ajoutés successivement à 0 °C. A la fin de l'addition, le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes à 0 °C. Le substrat (1.0 mmol) est alors additionné au milieu réactionnel à 0-10 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, une solution de I_2 (0.76 g, 3 mmol) dans du THF (4 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant une nuit.

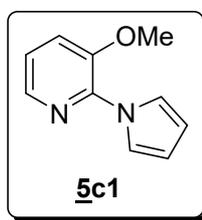
Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4 mL). Après décoloration du milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite par 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, et séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées. Après évaporation des solvants, le produit brut est mélangé avec l'azole (1.2 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol), K_3PO_4 (0.42 g, 2 mmol), la TMEDA (0.015 ml, 0.1 mmol) et le DMF (2 mL), puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 h à 120 °C. Après dilution avec AcOEt (10 mL), filtration sur celite[®], lavage avec AcOEt et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6.1.3. *N*-arylation sans ligands (Protocole 3)

Dans un tube de Schlenk sous argon sont introduits le substrat iodé (1.0 mmol), Cu_2O (14.3 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (0.65 g, 2 mmol), l'azole (2.0 mmol) et le DMSO (0.5 mL), puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 24 h à 110 °C. Après dilution avec AcOEt (10 mL), filtration sur celite[®], lavage avec AcOEt et évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6.2. Description des produits synthétisés

➤ 3-Méthoxy-2-(1-pyrryl)pyridine (**5c1**).



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane- AcOEt 20:80.

Rdt = 45% (protocole 2).

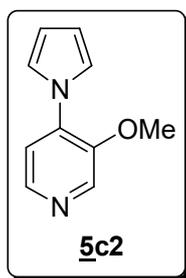
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 726, 790, 925, 1016, 1061, 1071, 1114, 1205, 1239, 1279, 1313, 1333, 1394, 1434, 1450, 1472, 1580, 1738, 2839, 2941, 3008 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.89 (s, 3H), 6.35 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 4.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.2$ et 1.4 Hz), 7.65 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.5 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.9 (CH₃), 109.8 (2CH), 120.3 (CH), 121.0 (2CH), 121.2 (CH), 139.7 (CH), 141.9 (C), 146.7 (C).

➤ **3-Méthoxy-4-(1-pyrryl)pyridine (5c2).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 39% (protocole 1), 22% (protocole 2), 97% (protocole 3).

Aspect : poudre jaune pâle.

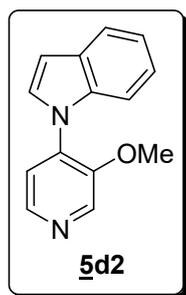
Point de fusion : 54 °C.

IR (ATR) : 671, 724, 806, 924, 1014, 1059, 1074, 1240, 1290, 1320, 1342, 1418, 1470, 1514, 1575, 1584, 2833 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.93 (s, 3H), 6.34 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.38 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 56.5 (CH₃), 110.4 (2CH), 117.4 (CH), 121.3 (2CH), 135.9 (CH), 136.0 (C), 143.6 (CH), 147.4 (C).

➤ **3-Méthoxy-4-(1-indolyl)pyridine (5d2).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt-NEt₃ 20:78:2.

Rdt = 81% (protocole 3).

Aspect : poudre beige.

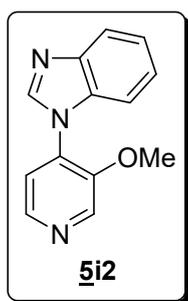
Point de fusion : 134 °C.

IR (ATR) : 692, 722, 736, 747, 763, 838, 1016, 1128, 1178, 1197, 1226, 1242, 1253, 1288, 1334, 1347, 1423, 1454, 1511, 1522, 1581, 1737, 3053 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.92 (s, 3H), 6.76 (dd, 1H, *J* = 3.3 et 0.9 Hz), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.55 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 56.5 (CH₃), 104.3 (CH), 111.0 (CH), 120.5 (C), 120.9 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 135.2 (C), 135.8 (C), 136.2 (CH), 143.5 (CH), 149.4 (C).

➤ **3-Méthoxy-4-(1-benzimidazolyl)pyridine (5i2).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80 puis MeOH-AcOEt 5:95.

Rdt = 75% (protocole 3).

Aspect : poudre jaune pâle.

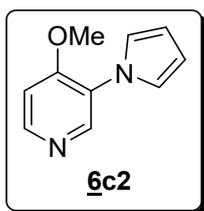
Point de fusion : 112 °C.

IR (ATR) : 698, 744, 765, 833, 1015, 1190, 1260, 1293, 1418, 1456, 1493, 1514, 1584, 3065, 3417 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.93 (s, 3H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.53 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 56.6 (CH₃), 110.7 (CH), 119.6 (CH), 120.6 (CH), 123.2 (CH), 124.0 (CH), 131.9 (C), 133.1 (C), 136.0 (CH), 143.1 (CH), 143.4 (C), 143.6 (CH), 148.9 (C).

➤ **4-Méthoxy-3-(1-pyrryl)pyridine (6c2).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 42% (protocole 1), 25% (protocole 2), 55% (protocole 3).

Aspect : poudre blanchâtre.

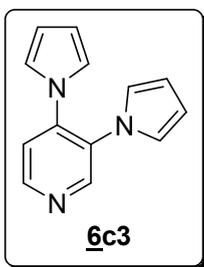
Point de fusion : 58 °C.

IR (ATR) : 699, 712, 739, 804, 829, 921, 1019, 1070, 1278, 1293, 1337, 1476, 1510, 1585, 3126 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.90 (s, 3H), 6.35 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 6.98 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 8.43 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.47 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.8 (CH₃), 107.2 (CH), 109.6 (2CH), 121.9 (2CH), 127.2 (C), 146.1 (CH), 149.4 (CH), 158.6 (C).

➤ **3,4-Bis(1-pyrryl)pyridine (6c3).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 7% (protocole 3).

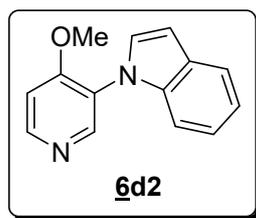
Aspect : poudre verdâtre.

Point de fusion : 88 °C.

IR (ATR) : 725, 842, 1022, 1064, 1340, 1422, 1483, 1507, 1570, 1589, 3102 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 6.26 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 6.33 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 6.49 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 6.63 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.61 (br d, 1H), 8.66 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 111.1 (2CH), 111.8 (2CH), 118.6 (CH), 120.3 (2CH), 121.5 (2CH), 130.1 (C), 142.4 (C), 149.3 (CH), 149.8 (CH).

➤ **4-Méthoxy-3-(1-indolyl)pyridine (6d2).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : MeOH-AcOEt 5:95.

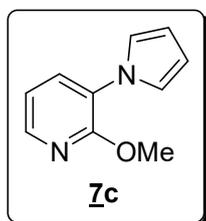
Rdt = 27% (protocole 3).

Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 742, 764, 809, 1022, 1189, 1213, 1226, 1295, 1334, 1441, 1459, 1506, 1516, 1572, 1587, 1740, 3039 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.85 (s, 3H), 6.72 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.56 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.58 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 55.8 (CH₃), 103.6 (CH), 107.5 (CH), 110.6 (CH), 120.4 (CH), 121.1 (CH), 122.4 (CH), 125.4 (C), 128.7 (C), 129.0 (CH), 136.9 (C), 148.8 (CH), 150.5 (CH), 160.6 (C).

➤ **2-Méthoxy-3-(1-pyrrolyl)pyridine (7c).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 80:20.

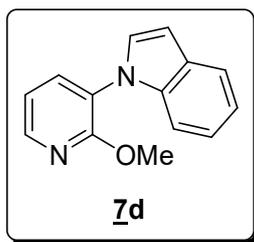
Rdt = 54% (protocole 3), 52% (protocole 2'), 63% (protocole 3).

Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 721, 762, 794, 922, 1009, 1074, 1104, 1225, 1245, 1307, 1336, 1413, 1468, 1493, 1591, 1723, 2951 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 4.04 (s, 3H), 6.37 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 4.8 Hz), 7.07 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 7.5$ et 1.8 Hz), 8.12 (dd, 1H, $J = 4.8$ et 1.7 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.9 (CH₃), 109.7 (2CH), 117.1 (CH), 121.8 (2CH), 125.3 (C), 132.5 (CH), 144.1 (CH), 157.1 (C).

➤ **2-Méthoxy-3-(1-indolyl)pyridine (7d).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt-NEt₃ 78:20:2.

Rdt = 93% (protocole 3).

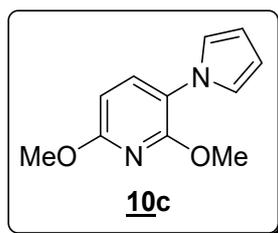
Aspect : poudre jaune pâle.

Point de fusion : 70 °C.

IR (ATR) : 693, 722, 736, 747, 763, 838, 1015, 1128, 1197, 1225, 1242, 1253, 1288, 1334, 1347, 1423, 1454, 1481, 1512, 1522, 1583, 1736, 2845, 2934, 3054 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.84 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.88 (dd, 1H, *J* = 7.5 et 5.1 Hz), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H, *J* = 4.8 et 1.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 53.8 (CH₃), 103.4 (CH), 110.6 (CH), 116.9 (CH), 120.4 (CH), 121.1 (CH), 122.3 (CH), 123.2 (C), 128.8 (C), 128.9 (CH), 135.5 (CH), 136.6 (C), 145.4 (CH), 158.9 (C).

➤ **2,6-Diméthoxy-3-(1-pyrryl)pyridine (10c).**

Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 5% (protocole 1), 33% (protocole 2'), 90% (protocole 3).

Aspect : poudre beige.

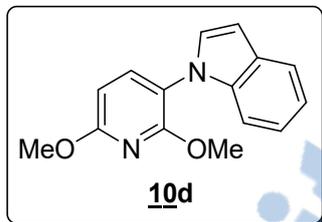
Point de fusion : 58 °C.

IR (ATR) : 690, 721, 809, 955, 1008, 1038, 1068, 1230, 1246, 1279, 1305, 1342, 1393, 1456, 1497, 1589, 1735, 2949 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.37 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 6.41 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.98 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.7 (CH₃), 53.8 (CH₃), 100.9 (CH), 108.9 (2CH), 117.5 (C), 121.9 (2CH), 136.6 (CH), 155.8 (C), 160.9 (C).

➤ **2,6-Diméthoxy-3-(1-indolyl)pyridine (10d).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt-NEt₃ 78:20:2.

Rdt = 70% (protocole 3).

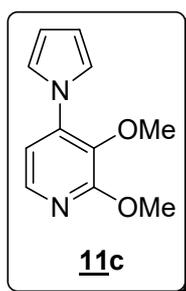
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 723, 738, 763, 813, 1011, 1036, 1097, 1188, 1213, 1225, 1271, 1303, 1375, 1389, 1425, 1456, 1484, 1514, 1585, 1605, 1740, 2949, 2981 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 4.02 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.52 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.75-7.79 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 53.8 (CH₃), 54.0 (CH₃), 101.2 (CH), 102.8 (CH), 110.5 (CH), 114.9 (C), 120.1 (CH), 121.0 (CH), 122.1 (CH), 128.5 (C), 129.3 (CH), 137.1 (C), 139.3 (CH), 157.8 (C), 161.9 (C).

➤ **2,3-Diméthoxy-4-(1-pyrryl)pyridine (11c).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt 20:80.

Rdt = 35% (protocole 1), 46% (protocole 2'), 93% (protocole 3).

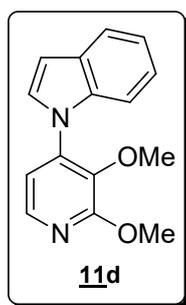
Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 724, 811, 945, 994, 1088, 1161, 1219, 1259, 1294, 1352, 1395, 1457, 1500, 1593, 1736, 2845, 2950 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.67 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.34 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.20 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 54.0 (CH₃), 60.3 (CH₃), 110.6 (2CH), 112.0 (CH), 121.1 (2CH), 135.2 (C), 140.1 (C), 141.4 (CH), 159.5 (C).

➤ **2,3-Diméthoxy-4-(1-indoly)pyridine (11d).**



Purification : chromatographie sur gel de silice, éluant : heptane-AcOEt-NEt₃ 85:5:10.

Rdt = 68% (protocole 3).

Aspect : huile jaune.

IR (ATR) : 719, 739, 762, 821, 985, 1058, 1092, 1145, 1171, 1221, 1265, 1303, 1343, 1396, 1451, 1466, 1490, 1590, 2948 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 3.51 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H, $J = 3.6$ et 0.9 Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J = 7.2$ et 2.1 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 54.1 (CH₃), 60.6 (CH₃), 104.7 (CH), 111.2 (CH), 114.8 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 122.7 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (C), 135.8 (C), 137.7 (C), 139.3 (C), 141.2 (CH), 159.5 (C).

CHAPITRE V : Evaluation biologique des produits synthétisés vis-à-vis du mélanome

1. Introduction

Le cancer est une maladie constituant l'une des principales causes de décès dans le monde, dépassant même depuis les années 2000 les maladies cardiovasculaires.¹⁶¹ Le mélanome est un des trois principaux cancers de la peau avec le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire. Le mélanome se développe à partir des mélanocytes, cellules de la peau responsable de la synthèse de la mélanine. Il ne représente que 4% des cancers cutanés, mais son caractère invasif conduit à une mortalité beaucoup plus importante que les autres pathologies de la peau (80% des décès).¹⁶²

Les produits synthétisés dans cette thèse ont été testés pour leur activité anti-proliférative du mélanome invasif au laboratoire de La Rochelle par le Dr Laurent PICOT.

2. Traitement existant du mélanome

Les chances de survie des patients atteintes de mélanome métastasé sont très faibles ; ceci est dû principalement au manque d'efficacité des traitements actuels face à cette maladie. Si la chimiothérapie (principalement par des agents alkylants) occupe aujourd'hui une place prépondérante, celle-ci pourrait être remplacée par de nouvelles thérapies cibles.

Nous allons voir dans ce qui suit les différents traitements existants selon le stade d'avancement de la maladie.

2.1. Traitements conventionnels

2.1.1. La chirurgie

En cas de suspicion de lésion cancéreuse, une exérèse chirurgicale est pratiquée avec une marge de sécurité ; cette intervention est limitée aux stades I et II, pour lesquels une rémission de 80% est observée. Après une biopsie positive du ganglion sentinelle, une ablation de la chaîne ganglionnaire correspondant à la région de la tumeur peut être réalisée. Toutefois, cette pratique permet seulement de diminuer le risque de récurrence locale sans améliorer la survie globale.¹⁶³

161 Jemal, A.; Siegel, R.; Xu, J.; Ward, E. *CA Cancer J Clin* **2010**, *60*, 277-300.

162 Miller, A. J.; Mihm, M. C., Jr. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 51-65.

163 Morton, D. L.; Thompson, J. F.; Cochran, A. J.; Mozzillo, N.; Elashoff, R.; Essner, R.; Nieweg, O. E.; Roses, D. F.; Hoekstra, H. J.; Karakousis, C. P.; Reintgen, D. S.; Coventry, B. J.; Glass, E. C.; Wang, H.-J.;

2.1.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à traiter une lésion interne par des rayonnements ionisants de haute énergie. On distingue la radiothérapie externe (rayonnements électromagnétiques émis par une source externe placée à proximité des lésions à traiter ; elle peut montrer une efficacité après exérèse ou peut limiter le risque de récurrence dans les stades les moins avancés),¹⁶⁴ et interne (irradiation émise par un médicament radioactif -appelé radiopharmaceutique- préalablement administré au patient).¹⁶⁵

2.1.3. Thérapie adjuvante et immunothérapie

Le seul traitement adjuvant (surtout utilisé en poste traitement chimiothérapeutique) est l'interféron- α 2b qui possède des propriétés anti-prolifératives et immunomodulatrices.¹⁶⁶ L'usage de cet interféron en tant qu'adjuvant pour des mélanomes à haut risque de récurrence (stades II et III) reste très débattu en raison notamment d'une morbidité importante due aux fortes doses employées.

L'unique traitement d'immunothérapie approuvé par la FDA est l'interleukine-2 (IL-2). Cette protéine de la famille des cytokines est connue principalement pour son rôle de facteur de croissance des cellules T et est également impliquée dans d'autres processus tels que la phosphorylation de tyrosine kinases ou l'induction de l'expression de protéines anti-apoptiques.¹⁶⁷

2.1.4. La chimiothérapie

Relativement peu de traitements de chimiothérapie contre le mélanome sont utilisés en clinique. Le seul traitement du mélanome disséminé approuvé par la FDA est la dacarbazine (DTIC) ou son analogue, le témolozomide. La dacarbazine reste un traitement de référence.¹⁶⁸ C'est un agent alkylant de la classe des triazènes ; il doit être métabolisé au préalable par les enzymes hépatiques pour former le 5-(3-méthyl-1-triazéno)imidazole-4-carboxamide (MTIC) qui se décompose spontanément en 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) et en diazométhane. C'est ce dernier qui est responsable de la méthylation des guanines contenues

Kirkwood, J.; Daly, J.; Kutner, M.; Mihm, M.; Smith, G.; Urist, M.; Beegun, N.; Leong, S. P. L.; Kraybill, W.; Smithers, M.; Nathanson, S. D.; Huth, J. F.; Wong, J. H.; Fraker, D. L.; Paul, E.; Morton, D. L., 1307-1317.

164 Schild, S. E. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2009**, *9*, 583-586.

165 Testori, A.; Rutkowski, P.; Marsden, J.; Bastholt, L.; Chiarion-Sileni, V.; Hauschild, A.; Eggermont, A. M. M. *Ann Oncol* **2009**, *20 Suppl 6*, vi22-29.

166 Pestka, S.; Krause, C. D.; Walter, M. R. *Immunol. Rev.* **2004**, *202*, 8-32.

167 Waldmann, T. A. *Nat. Rev. Immunol.* **2006**, *6*, 595-601.

168 Lens, M. B.; Eisen, T. G. *Expert Opin. Pharmacother.* **2003**, *4*, 2205-2211.

dans l'ADN. C'est l'alkylation en position 6 qui induit les effets cytotoxiques majeurs (Schéma 75).¹⁶⁹

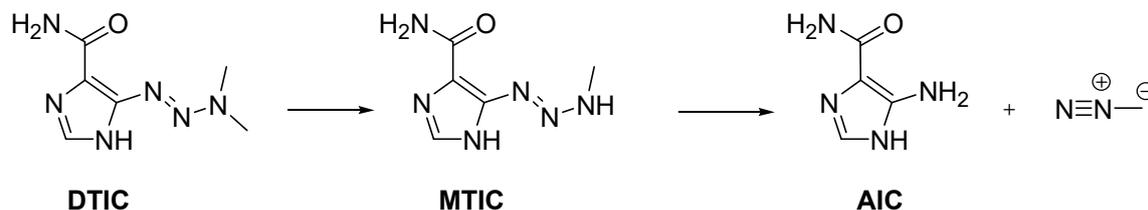


Schéma 75

Il existe un analogue de la dacarbazine administrable par voie orale, le témolozomide. Son mécanisme d'action diffère légèrement puisqu'il se dégrade spontanément par voie non-enzymatique en AIC et diazométhane (Schéma 76).

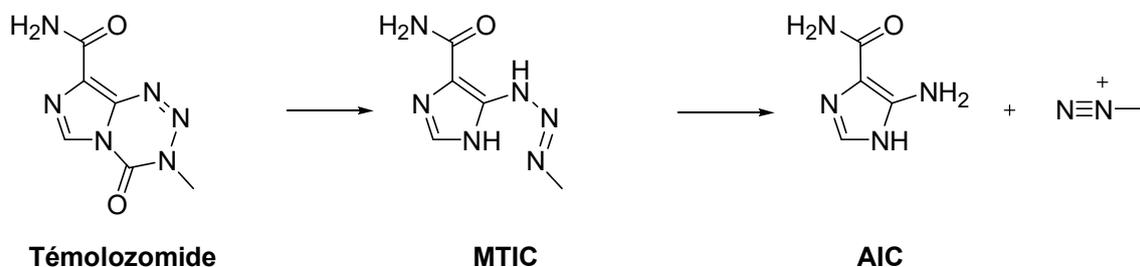


Schéma 76

2.2. Approches récentes

L'amélioration de la compréhension des systèmes biologiques tumoraux et des réponses immunitaires anti-tumorales ont conduit à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant des protéines ou des récepteurs clés impliqués dans le développement et la progression des cancers.¹⁷⁰

2.2.1. Thérapies ciblées et inhibiteurs de kinases

Ces thérapies ciblent les molécules qui sont impliquées dans la cancérogenèse des mélanocytes. Parfois, les thérapies ciblées fonctionnent alors que les chimiothérapies ne fonctionnent pas et peuvent causer des effets secondaires moins importants.

169 Lee, S. M.; Margison, G. P.; Thatcher, N.; O'Connor, P. J.; Cooper, D. P. *Br J Cancer* **1994**, *69*, 853-857.

170 (a) Eggermont, A. M. M.; Robert, C. *Eur J Cancer* **2011**, *47*, 2150-2157; (b) Ji, Z.; Flaherty, K. T.; Tsao, H. *Mol. Aspects Med.* **2010**, *31*, 194-204.

Parmi les thérapies ciblées, celles qui ciblent la voie MAPK (Mitogen-activated protein kinases) qui joue un rôle primordial dans la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie) sont les plus courantes. Elles se répartissent entre les inhibiteurs de BRAF et les inhibiteurs de MEK (Mitogen-activated extracellular signal-regulated protein kinase).

2.2.1.a. Inhibiteurs BRAF

La découverte de la mutation du gène BRAF présente dans 40 à 60% des mélanomes a conduit au développement des inhibiteurs de BRAF. La mutation BRAF_{V600E} est responsable d'une activation de la voie MAP Kinase (Mitogen Activated Protein Kinase) dans les mélanomes avancés.¹⁷¹ Dans ce contexte, des inhibiteurs sélectifs de kinases tels que le vemurafenib et le dabrafenib (Figure 21) ont été développés et sont actuellement en cours d'évaluation clinique.¹⁷²

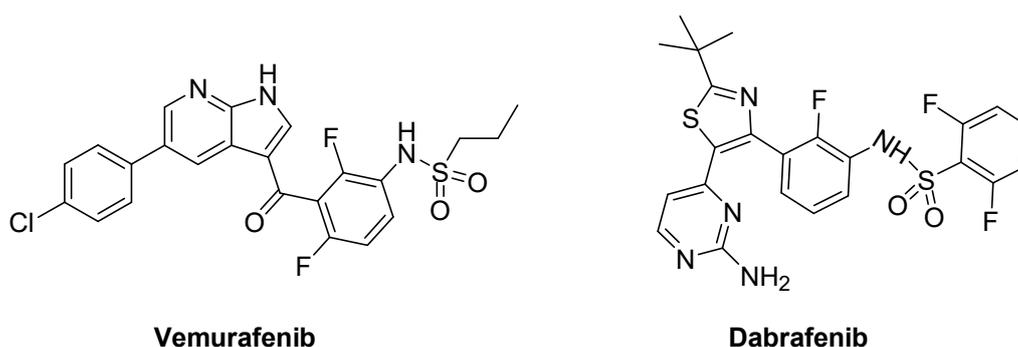


Figure 21 : Exemple d'inhibiteur BRAF.

2.2.1.b. Inhibiteurs MEK

MEK fait partie de la cascade de signalisation MAPK, activée dans le mélanome. L'inhibition de MEK conduit au blocage de la prolifération cellulaire et à l'apoptose. Il existe plusieurs inhibiteurs de la voie MEK en phase de test clinique, par exemple le sélumétinib¹⁷³ et le tramétinib¹⁷⁴ (Figure 22).

171 Satyamoorthy, K.; Li, G.; Gerrero, M. R.; Brose, M. S.; Volpe, P.; Weber, B. L.; van Belle, P.; Elder, D. E.; Herlyn, M. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 756-759.

172 Garbe, C.; Eigentler, T. K.; Keilholz, U.; Hauschild, A.; Kirkwood, J. M. *Oncologist* **2011**, *16*, 5-24.

173 Margolin, K. A.; Moon, J.; Flaherty, L. E.; Lao, C. D.; Akerley, W. L., III; Othus, M.; Sosman, J. A.; Kirkwood, J. M.; Sondak, V. K. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 1129-1137.

174 Zheng, Y.-j.; Feng, Y.-f. *Zhongguo Xinyao Zazhi* **2014**, *23*, 1723-1725, 1733.

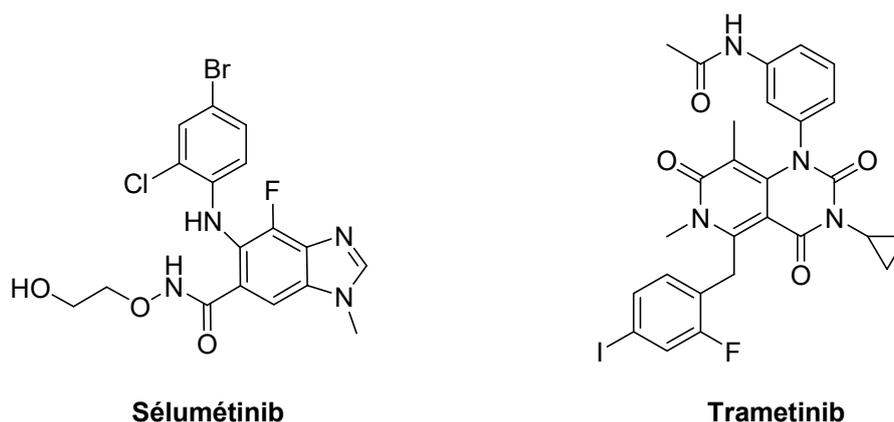


Figure 22 : Exemple d'inhibiteur MEK.

2.2.2. Anticorps et immunothérapie

Les anticorps capables de cibler spécifiquement des antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses se sont avérés être une approche complexe pour l'oncologie moderne. Contrairement à d'autres traitements validés pour le traitement du mélanome de stade avancé ciblant directement les cellules tumorales, les inhibiteurs de points de contrôle modulent l'activité des lymphocytes T afin d'améliorer la réponse immunitaire antitumorale.¹⁷⁵

Parmi les anticorps évalués en clinique (phase II et III), nous pouvons citer l'ipilimumab¹⁷⁶ et le tremelimumab.¹⁷⁷

3. Evaluation des produits synthétisés

Les bis-hétérocycles synthétisés dans cette thèse ont été répartis sur deux séries. La première comprend les produits synthétisés par *N*-arylation des benzoxazole, benzothiophène, benzofuranne et benthiazole ; la deuxième série comporte les hétérocycles synthétisés par *N*-arylation des méthoxypyridines. Les deux séries ont été testées pour leur activité anti-proliférative du mélanome.

¹⁷⁵ Eggermont, A. M. M.; Robert, C. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2014**, *11*, 181-182.

¹⁷⁶ McDermott, D.; Lebbe, C.; Hodi, F. S.; Maio, M.; Weber, J. S.; Wolchok, J. D.; Thompson, J. A.; Balch, C. M. *Cancer Treat Rev* **2014**, *40*, 1056-1064.

¹⁷⁷ Ribas, A.; Kefford, R.; Marshall, M. A.; Punt, C. J. A.; Haanen, J. B.; Marmol, M.; Garbe, C.; Gogas, H.; Schachter, J.; Linette, G.; Lorigan, P.; Kendra, K. L.; Maio, M.; Trefzer, U.; Smylie, M.; McArthur, G. A.; Dreno, B.; Nathan, P. D.; Mackiewicz, J.; Kirkwood, J. M.; Gomez-Navarro, J.; Huang, B.; Pavlov, D.; Hauschild, A. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 616-622.

3.1. Première série

Les composés de la première série (Figure 23) ont été évalués pour leur activité d'anti-prolifération vis-à-vis de cellules de mélanome, après un traitement de 72 h avec une concentration de 10^{-5} M (Figure 24).

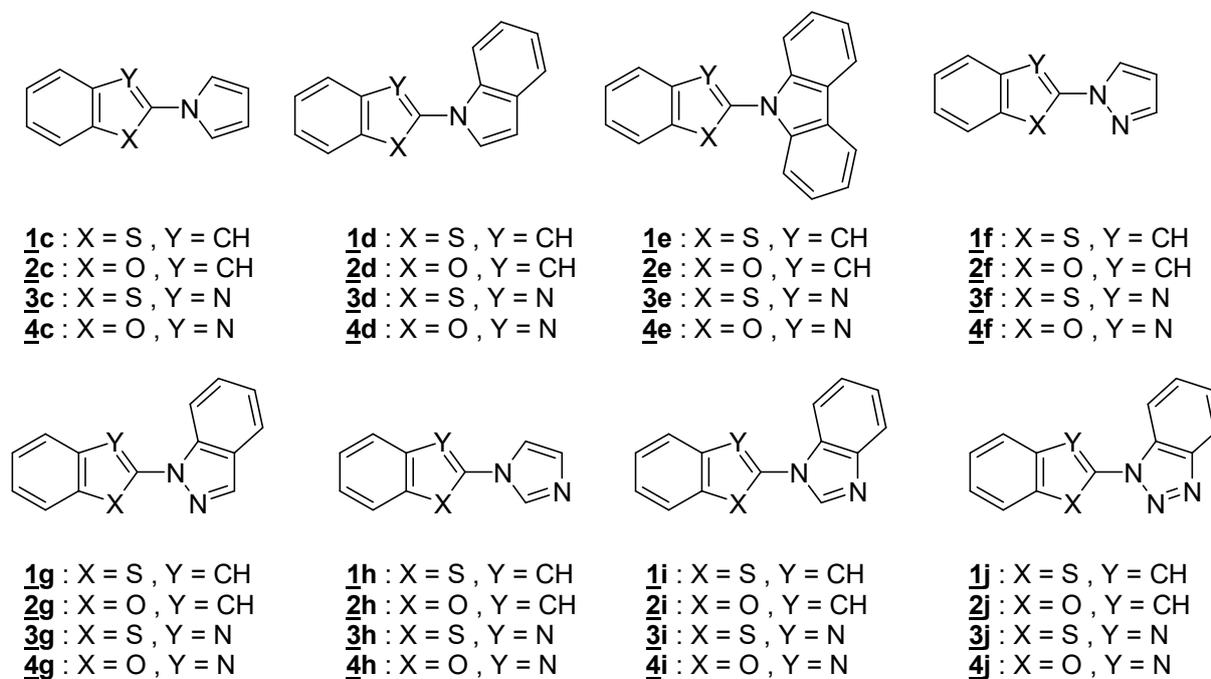


Figure 23 : Composés de la première série

Le composé **4h** est la molécule la plus cytotoxique avec une inhibition tumorale de $84.3 \pm 2.7\%$. En plus, les quatre bis-hétérocycles contenant le benzimidazole (**1i**, **2i**, **3i** et **4i**) ont été parmi les sept molécules les plus anti-prolifératives, ce qui suggère que ce pharmacophore est impliqué dans l'inhibition de cibles pharmacologiques spécifiques dans les cellules de mélanome. En particulier, la topoisomérase II a été précédemment rapportée comme une cible des dérivés benzimidazoles,¹⁷⁸ et d'autres études doivent être considérées pour valider l'activité de nos dérivés sur la topoisomérase II isolée.

178 (a) Oksuzoglu, E.; Tekiner-Gulbas, B.; Alper, S.; Temiz-Arpaci, O.; Ertan, T.; Yildiz, I.; Diril, N.; Sener-Aki, E.; Yalcin, I. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2008**, *23*, 37-42; (b) Pinar, A.; Yurdakul, P.; Yildiz, I.; Temiz-Arpaci, O.; Acan, N. L.; Aki-Sener, E.; Yalcin, I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *317*, 670-674.

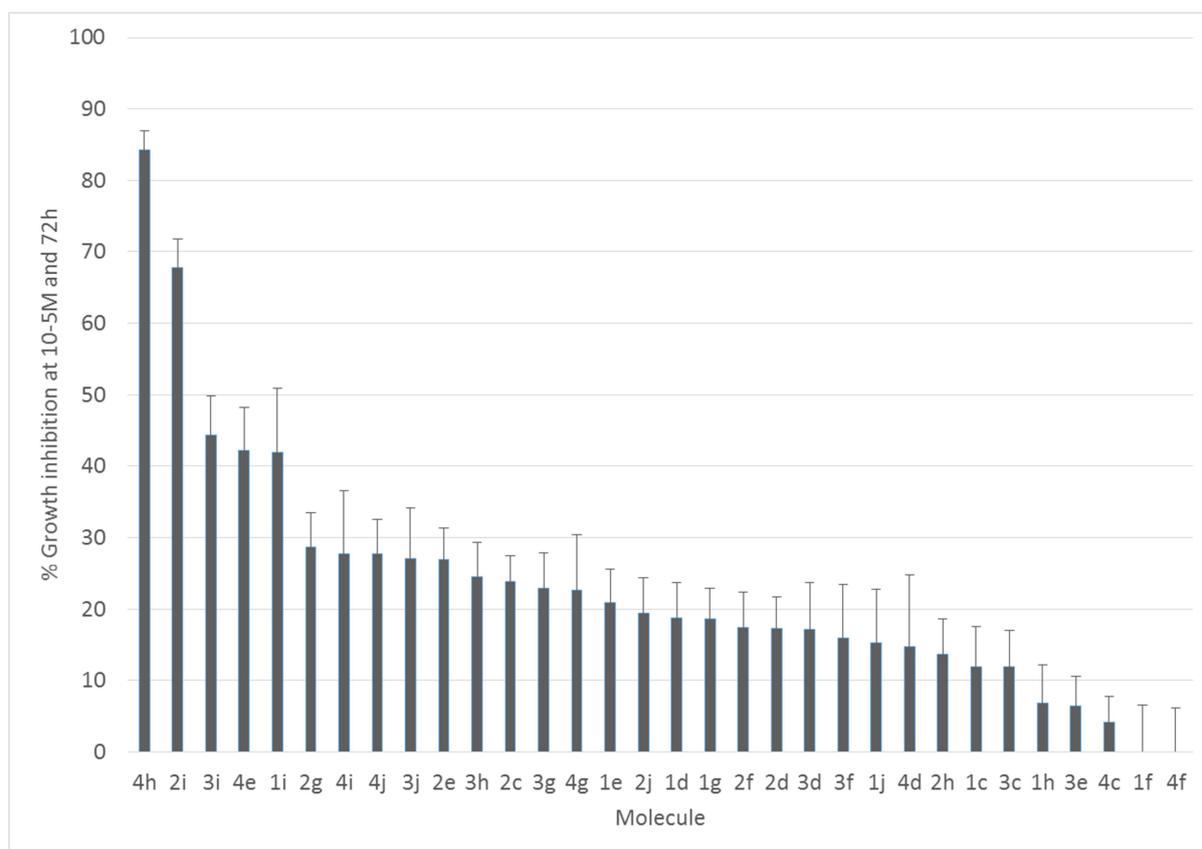


Figure 24 : Activité d’anti-prolifération vis-à-vis de cellules de mélanome, après un traitement de 72 h avec une concentration de 10⁻⁵ M.

Sur la Figure 25, on peut voir à gauche des cellules de mélanome témoins et à droite des cellules traitées avec une solution 10⁻⁵ M de la molécule **4h** après 4 heures, ce qui confirme sa forte cytotoxicité.

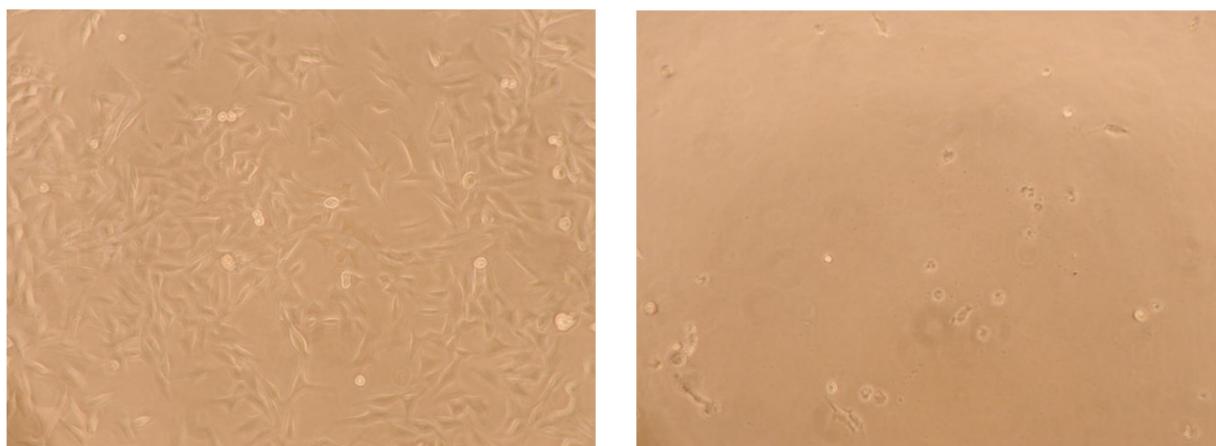


Figure 25 : à gauche des cellules de mélanome témoins et à droite des cellules traitées avec une solution 10⁻⁵ M de la molécule **4h** après 4 heures

3.2. Détermination de l'IC₅₀ du composé **4h**

La détermination de la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) du composé **4h** a été réalisée en traitant des cellules de mélanome avec différentes concentrations de **4h** pendant 4 heures. Les résultats obtenus (Tableau 27, Figure 26) ont permis de déterminer graphiquement l'IC₅₀, d'une valeur de 7.1 μ M.

Concentration de 4h	0	1,00 10 ⁻⁹	5,00 10 ⁻⁹	1,00 10 ⁻⁸	5,00 10 ⁻⁸	1,00 10 ⁻⁷	5,00 10 ⁻⁷	1,00 10 ⁻⁶	5,00 10 ⁻⁶	1,00 10 ⁻⁵	5,00 10 ⁻⁵
GI (%)	0	10,91	6,43	7,60	5,79	2,30	7,14	3,90	30,76	83,08	92,07

Tableau 27

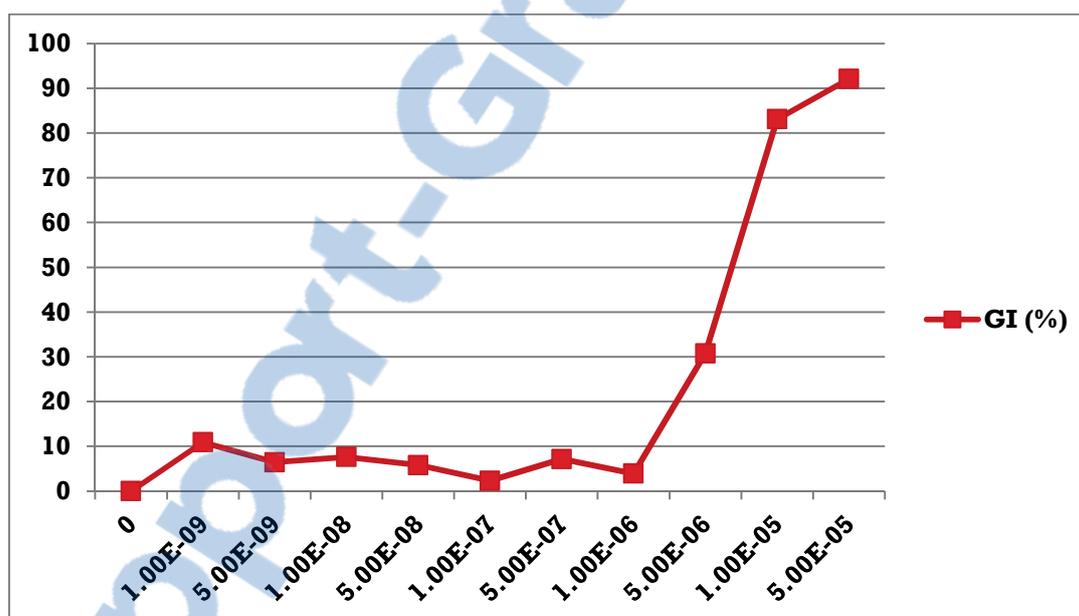


Figure 26 : Détermination de l'IC₅₀ du composé **4h**.

3.3. Deuxième série

Les composés de la deuxième série ont subi le même traitement que la première série. Seulement 7 composés (Figure 27) ont donné une activité modérée ou faible (Figure 28).

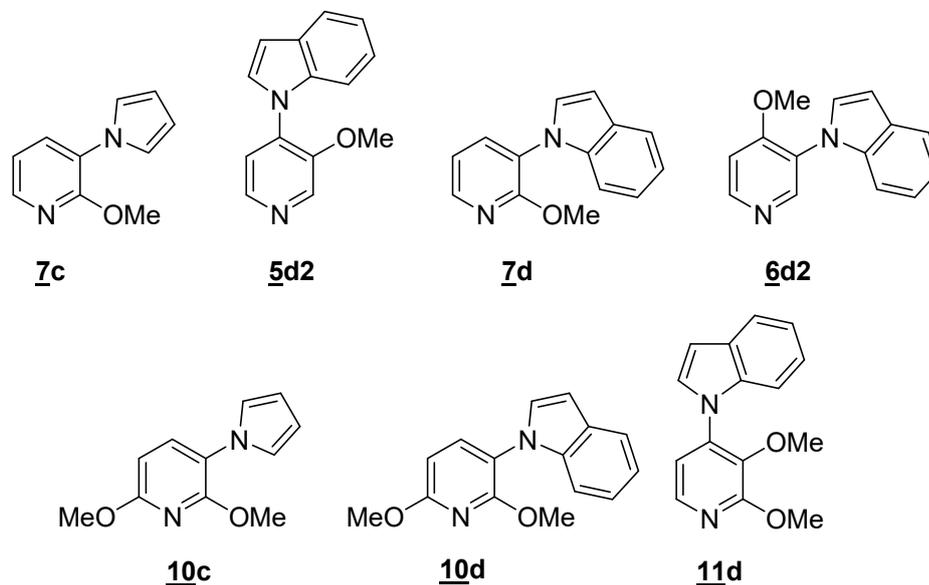


Figure 27 : Composés de la deuxième série

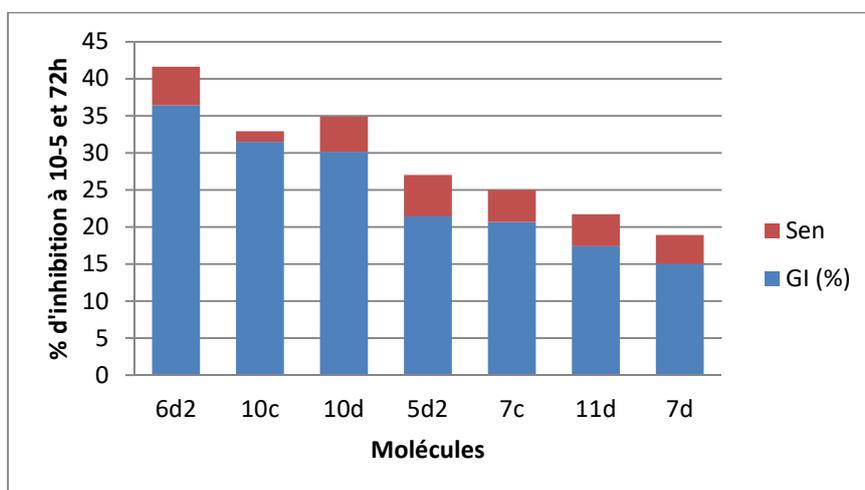


Figure 28 : Activité d'anti-prolifération vis-à-vis de cellules de mélanome, après un traitement de 72 h avec une concentration de 10^{-5} M

4. Conclusion

Les produits *N*-arylés synthétisés le long de cette thèse ont été évalués pour leur activité anti-proliférative du mélanome. Certains d'entre eux présentent une activité très intéressante ; cependant, une étude plus approfondie reste à envisager pour déterminer leur mécanisme d'action.

5. Partie expérimentale

L'activité anti-proliférative des bis-hétérocycles synthétisés a été étudiée dans la lignée cellulaire A2058 (ATCC[®] CRL-11147), selon le protocole décrit par Mosmann (test MTT).¹⁷⁹

A2058 sont des cellules hautement invasives épithéliales humaines adhérentes de mélanome, provenant de ganglions lymphatiques, les cellules métastatiques sont obtenus à partir d'un patient de 43 ans de sexe masculin. Ils sont tumorigènes à une fréquence de 100% chez des souris « nude », et considérés comme très résistantes aux médicaments anticancéreux. Toutes les expériences de culture cellulaire ont été réalisées à 37 °C.

Les cellules ont été cultivées jusqu'à confluence dans des flacons de 75 cm² dans du DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) avec 10% de sérum de veau foetal (FCS) et 1% de pénicilline-streptomycine (Dominique Dutscher, France), dans une atmosphère humidifiée à 5% en CO₂.

Les bis-hétérocycles ont été solubilisés dans du DMSO à 10⁻³ M et dilués dans le milieu de culture cellulaire pour obtenir des solutions à 2.10⁻⁵ M. Les cellules confluentes ont été trypsinisées et centrifugées à 1500 g à FCS pendant 5 min. Le surnageant contenant la trypsine a été jeté et la pastille cellulaire a été mise en suspension dans un milieu de culture cellulaire pour obtenir une suspension 4.10⁴ cell.mL⁻¹. A t₀, 50 µL de la solution 2.10⁻⁵ M de bis-hétérocycles ont été déposés dans une microplaque à fond plat de 96 puits, et 50 µL de la suspension cellulaire ont été ajoutés.

Les 2000 cellules ont ensuite été cultivées pendant 72 h dans du milieu de culture cellulaire contenant 10⁻⁵ M de bis-hétérocycle. A t = 72 h, 20 µL d'une solution de MTT 5 g.L⁻¹ ont été ajoutés dans chaque puits de la microplaque, ce qui permet des cellules vivantes contenant un mitochondriale succinate déshydrogénase fonctionnel à métaboliser le MTT en sel de formazan bleu correspondant pendant 4 h. Le milieu de culture cellulaire a été éliminé en utilisant un Eppendorf epMotion 5070 pipetage robot (Eppendorf, France) et les cristaux de formazan ont été dissous dans 200 µL de DMSO.

179 Mosmann, T. *J.Immunol.Meth.*1983,65,55-63.

La microplaque a été placée à 37 °C pendant 5 min pour solubiliser les cristaux de formazan et l'absorbance a été mesurée à 550 nm en utilisant un lecteur de microplaque Versamax (Molecular Devices, France). Le pourcentage d'inhibition de croissance a été calculé comme suit:

$$GI (\%) = 100 - \left(\frac{(A_{550 \text{ nm}} \text{ sample} - A_{550 \text{ nm}} \text{ BG})}{(A_{550 \text{ nm}} \text{ control} - A_{550 \text{ nm}} \text{ BG})} \right) \times 100$$

Avec :

- $A_{550 \text{ nm}} \text{ sample}$: absorbance médiane de 8 puits contenant des cellules et 10^{-5} M de bis-heterocycle.
- $A_{550 \text{ nm}} \text{ BG}$: absorbance médiane de la référence de 8 puits contenant le milieu de culture cellulaire témoin + 1% de DMSO.
- $A_{550 \text{ nm}} \text{ control}$: absorbance médiane de 8 puits contenant des cellules et le milieu de culture cellulaire témoin + 1% de DMSO.

Les résultats sont exprimés en GI (%) + sem (%) d'après la moyenne de 3 essais indépendants.

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nombreux hétérocycles en combinant la réaction de déprotoméallation par la base Li-Zn, considérée comme un mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂, avec la *N*-arylation catalysée par le cuivre.

Dans un premier temps, nous avons obtenu avec de bons rendements des bis-hétérocycles à partir d'hétérocycles à cinq chaînons avec différents azoles et benzoazoles en utilisant les deux réactions précédentes de manière séquentielle (sans purification des dérivés iodés intermédiaires). Cependant, cette méthode séquentielle appliquée aux méthoxypyridines a donné des rendements faibles et des produits inattendus. Pour cela, nous avons étudié et optimisé par la suite chaque étape de cette séquence.

Ceci nous a amené dans un seconds temps à étudier la réaction de déprotoméallation de méthoxypyridines et, dans le but de compléter l'étude sur la déprotoméallation des pyridines substituées, de fluoropyridines. Les calculs théoriques des p*K*_a des substrats étudiés, en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité DFT, nous ont permis de rationaliser la régiosélectivité des réactions de déprotoméallation. Nous avons ainsi obtenu différents dérivés monoiodés et diiodés avec d'excellents rendements. Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'effet des groupements méthoxy et fluoro sur la régiosélectivité par rapport aux groupements chloro et bromo déjà étudiés au laboratoire.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la *N*-arylation, deuxième étape de notre séquence. Une optimisation de cette réaction a été effectuée et les meilleures conditions ont été appliquées à notre séquence avec des bons rendements.

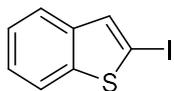
Enfin, tous les produits *N*-arylés synthétisés dans cette thèse ont été testés pour leur activité anti-proliférative vis-à-vis du mélanome invasif. Une dizaine de produits ont montré une bonne activité, l'un d'eux (**4h**) présentant un IC₅₀ de 7.1 μM.

Quelques perspectives peuvent être envisagées :

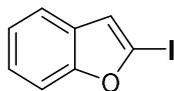
- Utiliser les dérivés diiodés pour effectuer des réactions de *N*-arylation avec le même azole (symétriques) ou avec deux azoles différents (dissymétriques).
- Etudier le mécanisme d'action du composé **4h** et essayer de moduler sa structure afin d'augmenter son activité.
- Evaluer les produits synthétisés sur d'autres cibles potentielles (bactéries, kinases, ...).

Liste des produits Synthétisés

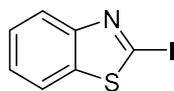
Chapitre II



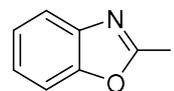
1b



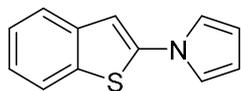
2b



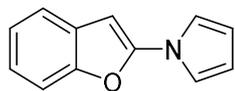
3b



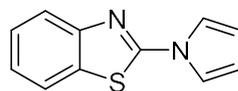
4b



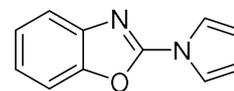
1c



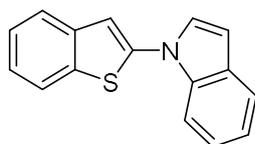
2c



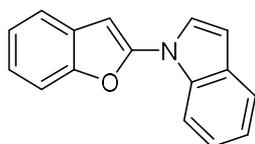
3c



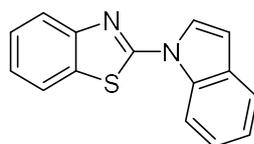
4c



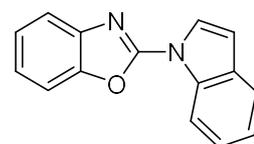
1d



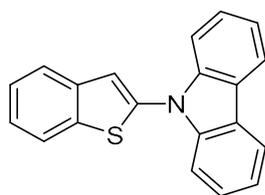
2d



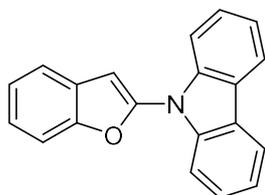
3d



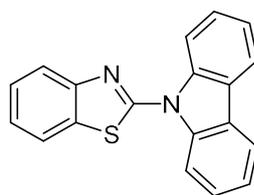
4d



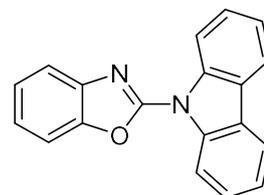
1e



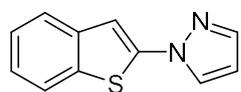
2e



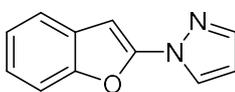
3e



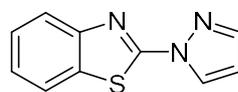
4e



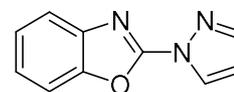
1f



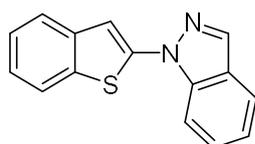
2f



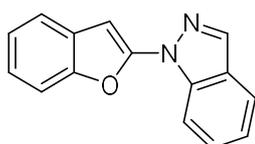
3f



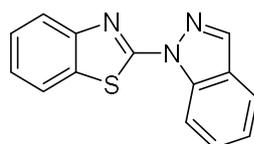
4f



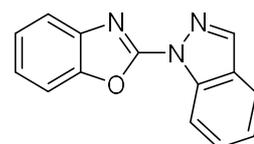
1g



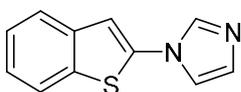
2g



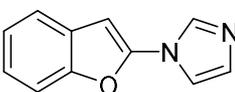
3g



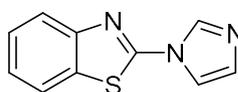
4g



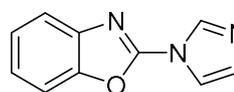
1h



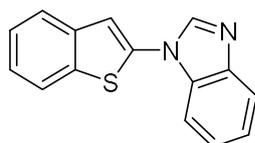
2h



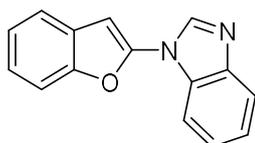
3h



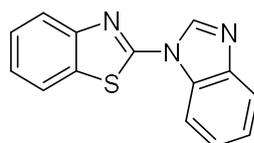
4h



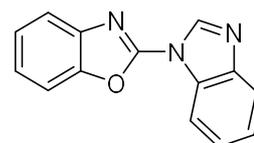
1i



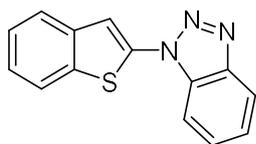
2i



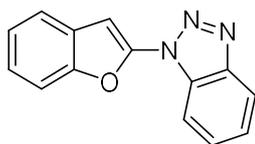
3i



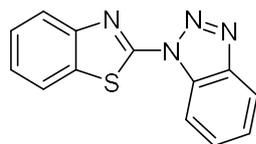
4i



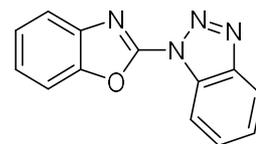
1j



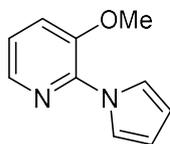
2j



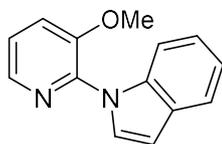
3j



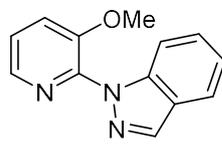
4j



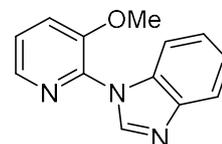
5c1



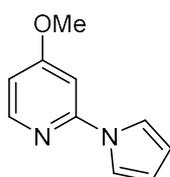
5d1



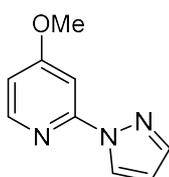
5g



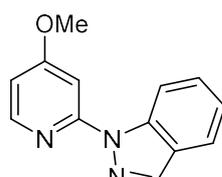
5i1



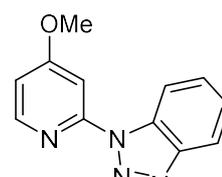
6c1



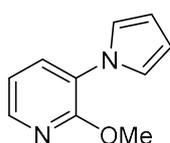
6f



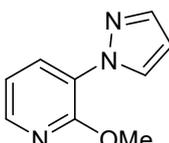
6g



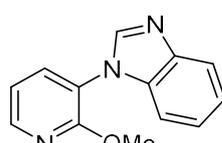
6j



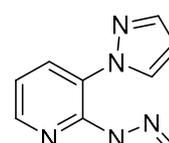
7c



7f

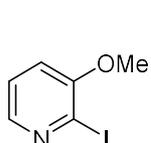


7i

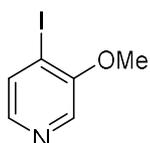


8f

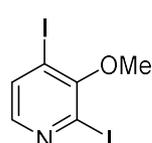
Chapitre III



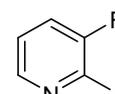
5b1



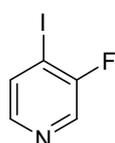
5b2



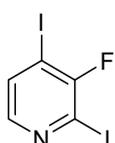
5b3



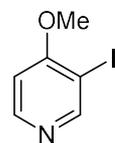
9b1



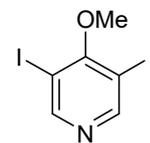
9b2



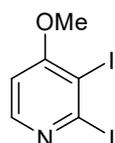
9b3



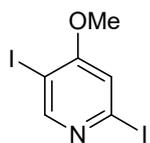
6b1



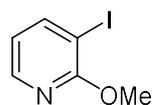
6b2



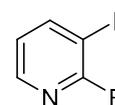
6b3



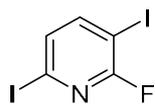
6b4



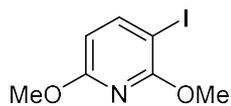
7b



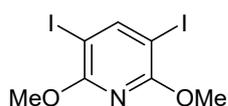
8b1



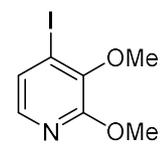
8b2



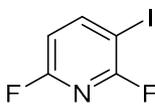
10b1



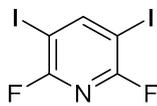
10b2



11b

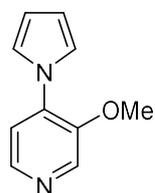


12b1

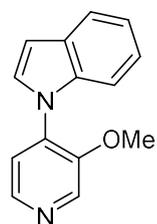


12b2

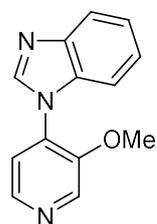
Chapitre IV



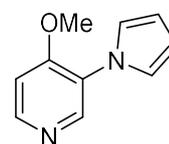
5c2



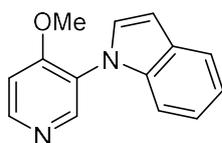
5d2



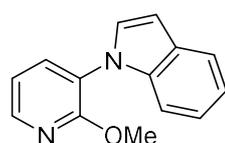
5i2



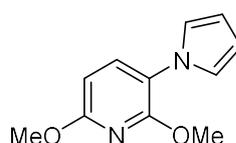
6c2



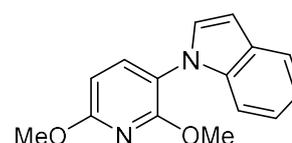
6d2



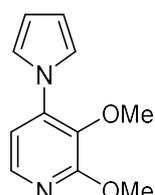
7d



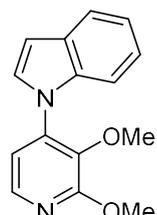
10c



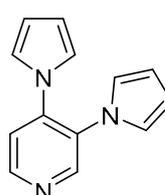
10d



11c



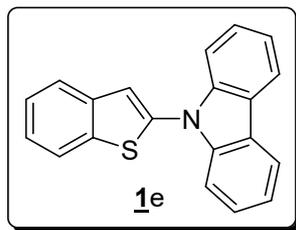
11d



6c3

Rapport-Gratuit.com

Annexe

2-(9-Carbazolyl)benzo[*b*]thiophène (**1e**).

DONNEES STRUCTURALES

($2(C_{20} H_{13} N S)$); $M = 598.75$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic P21/c (I.T.#14), $a = 22.0832(5)$, $b = 6.1505(2)$, $c = 23.8915(6) \text{ \AA}$, $\beta = 117.3650(10)^\circ$, $V = 2881.88(14) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.38 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.219 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 6561 unique intensities and 397 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.121$ ($R(F) = 0.0445$) for 5254 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

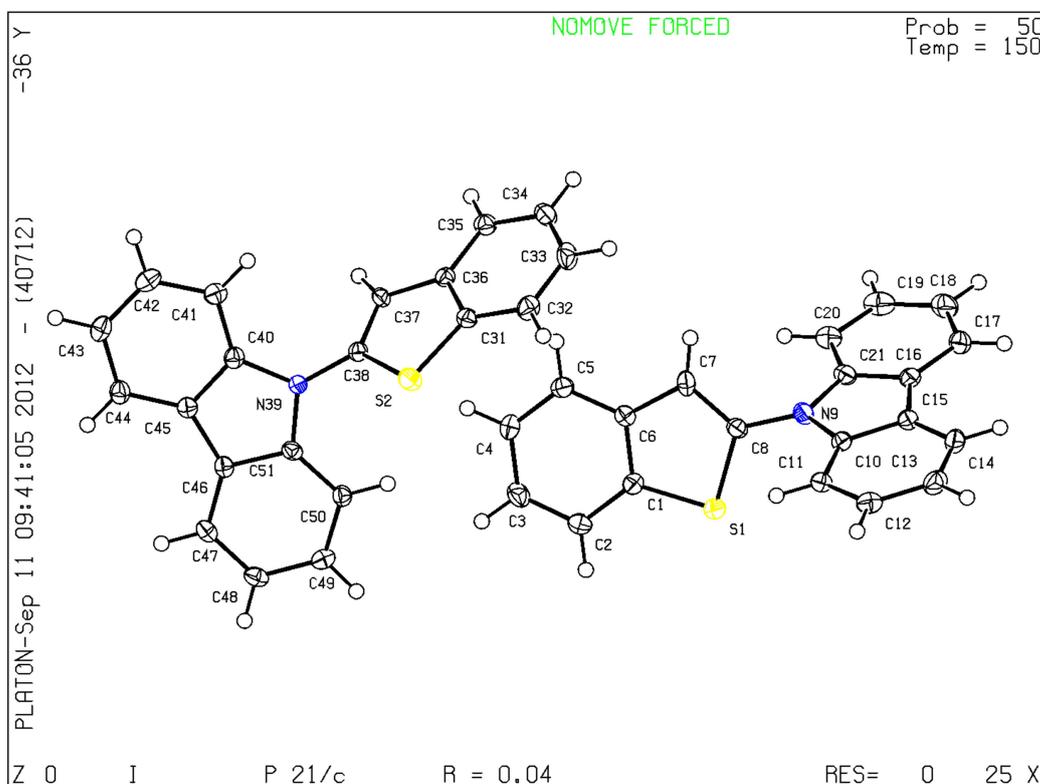
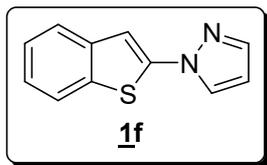


Table 1: Crystal data and structure refinement **1e**.

Empirical formula	C ₄₀ H ₂₆ N ₂ S ₂
Extended formula	2(C ₂₀ H ₁₃ N S)
Formula weight	598.75
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 22.0832(5) Å, α = 90 ° b = 6.1505(2) Å, β = 117.3650(10) ° c = 23.8915(6) Å, γ = 90 °
Volume	2881.88(14) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.38 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.219 mm ⁻¹
F(000)	1248
Crystal size	0.4 x 0.29 x 0.2 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.12 to 27.48 °
h_min, h_max	-20, 28
k_min, k_max	-7, 7
l_min, l_max	-31, 30
Reflections collected / unique	24153 / 6561 [R(int) = 0.0403]
Completeness to theta_max	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.957, 0.901
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6561 / 0 / 397
Goodness-of-fit	1.042
Final R indices [I > 2σ]	R1 ^a = 0.0445, wR2b = 0.121
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0572, wR2b = 0.1297
Largest diff. peak and hole	0.662 and -0.383 e.Å ⁻³

2-(1-Pyrazolyl)benzo[*b*]thiophène (**1f**).

DONNEES STRUCTURALES

(3(C₁₁ H₈ N₂ S)); M = 600.76. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150(2) K; monoclinic P c (I.T.#7), a = 7.3675(4), b = 7.8206(4), c = 25.5774(13) Å, $\beta = 93.082(3)^\circ$, V = 1471.59(13) Å³. Z = 2, d = 1.356 g.cm⁻³, $\mu = 0.287$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 6115 unique intensities and 338 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1322$ (R(F) = 0.0577) for 4010 observed reflections with I > 2 σ (I).

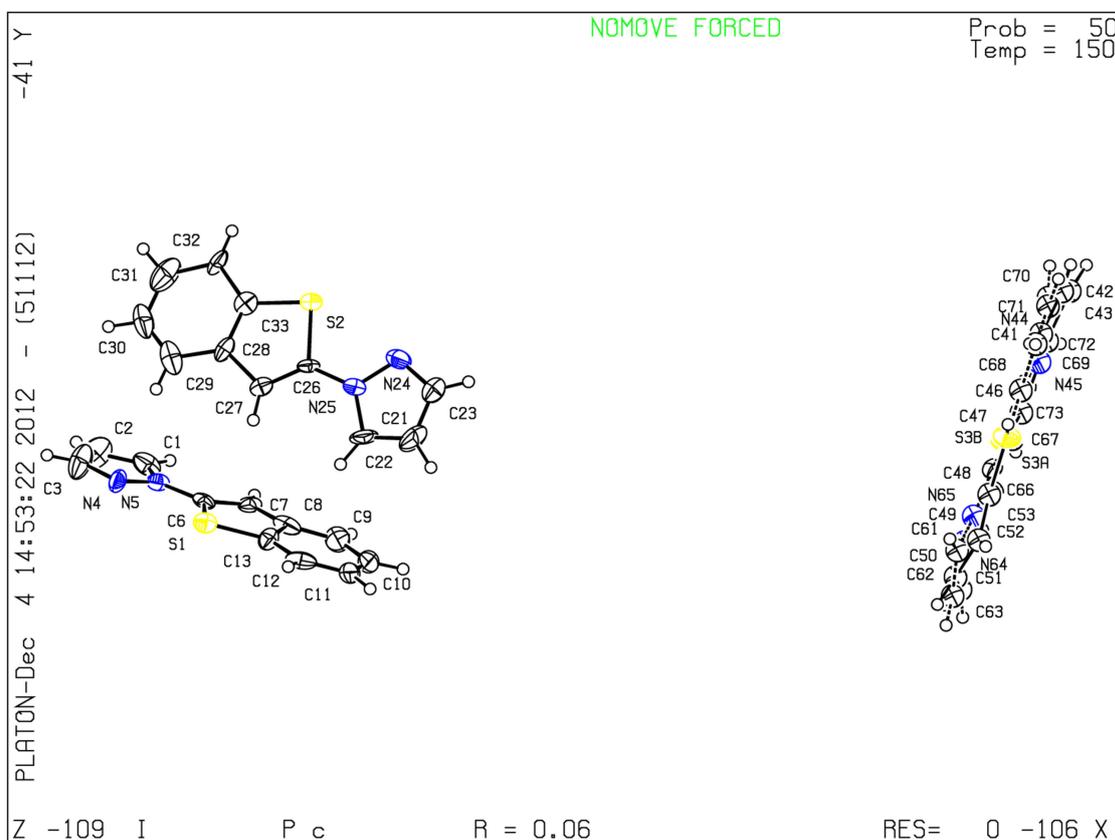
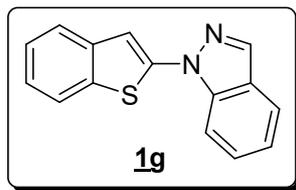


Table 2: Crystal data and structure refinement **1f**.

Empirical formula	C ₃₃ H ₂₄ N ₆ S ₃
Extended formula	3(C ₁₁ H ₈ N ₂ S)
Formula weight	600.76
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P c
Unit cell dimensions	a = 7.3675(4) Å, α = 90 ° b = 7.8206(4) Å, β = 93.082(3) ° c = 25.5774(13) Å, γ = 90 °
Volume	1471.59(13) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.356 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.287 mm ⁻¹
F(000)	624
Crystal size	0.47 x 0.24 x 0.03 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.54 to 27.48 °
h_min, h_max	-9, 9
k_min, k_max	-10, 10
l_min, l_max	-32, 33
Reflections collected / unique	11484 / 6115 [R(int)a = 0.0385]
Reflections [I>2σ]	4010
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.991, 0.730
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6115 / 2 / 338
bGoodness-of-fit	1.028
Final R indices [I>2σ]	R1 ^c = 0.0577, wR2d = 0.1322
R indices (all data)	R1 ^c = 0.0985, wR2d = 0.1544
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.382 e-.Å ⁻³

2-(1-Indazolyl)benzo[*b*]thiophène (1g**).****DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₅ H₁₀ N₂ S); M = 250.31. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150(2) K; orthorhombic P 21 21 21 (I.T.#19), a = 4.9340(2), b = 11.8093(4), c = 20.1488(6) Å, V = 1174.01(7) Å³. Z = 4, d = 1.416 g.cm⁻³, $\mu = 0.256$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2694 unique intensities and 170 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0748$ (R(F) = 0.0323) for 2459 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

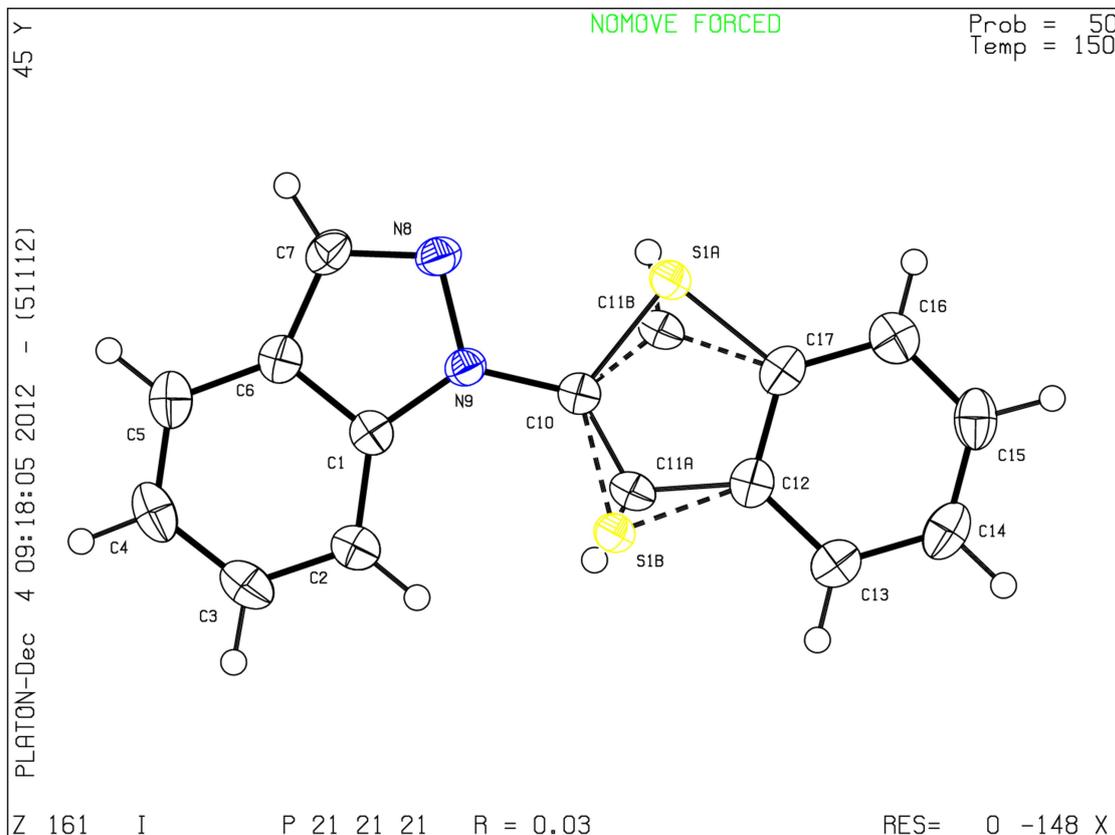
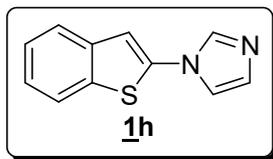


Table 3: Crystal data and structure refinement **1g**.

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ S
Formula weight	250.31
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 4.9340(2) Å, α = 90 ° b = 11.8093(4) Å, β = 90 ° c = 20.1488(6) Å, γ = 90 °
Volume	1174.01(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.416 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.256 mm ⁻¹
F(000)	520
Crystal size	0.52 x 0.31 x 0.13 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.49 to 27.48 °
h_min, h_max	-6, 5
k_min, k_max	-15, 15
l_min, l_max	-26, 24
Reflections collected / unique	9339 / 2694 [R(int)a = 0.0361]
Reflections [I>2σ]	2459
Completeness to theta_max	0.998
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.967, 0.853
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2694 / 0 / 170
Goodness-of-fit	0.96
Final R indices [I>2σ]	R1 ^c = 0.0323, wR2d = 0.0748
R indices (all data)	R1 ^c = 0.037, wR2d = 0.0778
Largest diff. peak and hole	0.17 and -0.162 e ⁻ .Å ⁻³

2-(1-Imidazolyl)benzo[*b*]thiophène (**1h**).

DONNEES STRUCTURALES

(C₁₁ H₈ N₂ S); M = 200.25. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150(2) K; orthorhombic F d 2 d (I.T.#43), a = 9.3280(7), b = 12.0169(10), c = 16.2272(11) Å, V = 1819.0(2) Å³. Z = 8, d = 1.462 g.cm⁻³, $\mu = 0.309$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 772 unique intensities and 71 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0751$ (R(F) = 0.0279) for 752 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

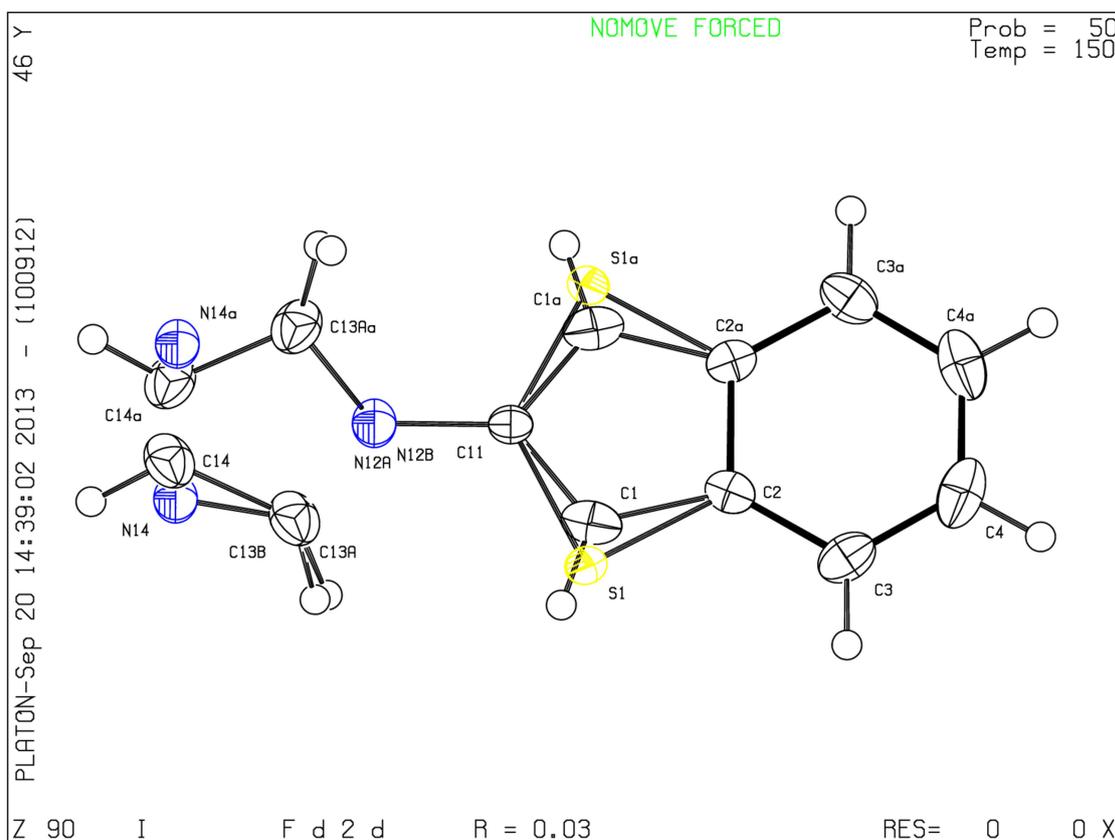
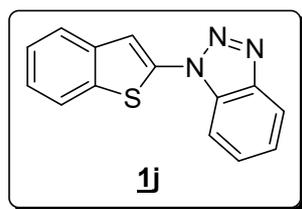


Table 4: Crystal data and structure refinement **1h**.

Empirical formula	C ₁₁ H ₈ N ₂ S
Formula weight	200.25
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, F d 2 d
Unit cell dimensions	a = 9.3280(7) Å, α = 90 ° b = 12.0169(10) Å, β = 90 ° c = 16.2272(11) Å, γ = 90 °
Volume	1819.0(2) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.462 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.309 mm ⁻¹
F(000)	832
Crystal size	0.52 x 0.38 x 0.2 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.04 to 27.41 °
h_min, h_max	-12, 12
k_min, k_max	-10, 15
l_min, l_max	-11, 20
Reflections collected / unique	1857 / 772 [R(int)a = 0.0263]
Reflections [I>2σ]	752
Completeness to theta_max	0.993
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.940, 0.812
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	772 / 1 / 71
Goodness-of-fit	1.16
Final R indices [I>2σ]	R1 ^o = 0.0279, wR2d = 0.0751
R indices (all data)	R1 ^o = 0.0289, wR2d = 0.0767
Largest diff. peak and hole	0.207 and -0.212 e-Å ⁻³

2-(1-Benzotriazolyl)benzo[*b*]thiophène (**1j**).

DONNEES STRUCTURALES

(C₁₄ H₉ N₃ S₁); M = 251.3. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), T = 150(2) K; orthorhombic Pc21b (I.T.#29), a = 5.42050(10), b = 8.1997(2), c = 25.1666(7) \AA , V = 1118.57(5) \AA^3 , Z = 4, d = 1.492 g.cm⁻³, $\mu = 0.271 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2454 unique intensities and 163 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0881$ (R(F) = 0.0363) for 2308 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

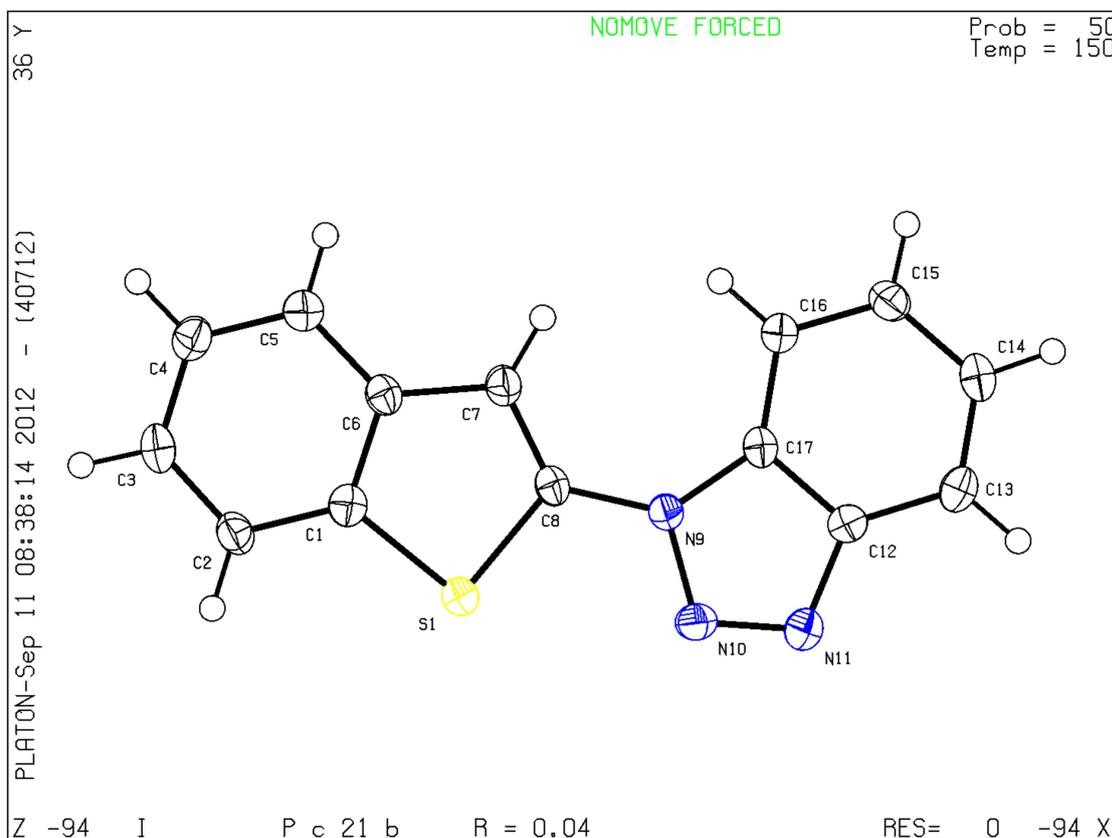
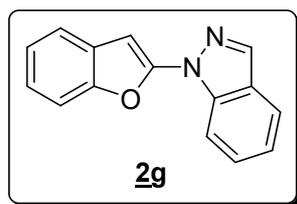


Table 5: Crystal data and structure refinement **1j**.

Empirical formula	C ₁₄ H ₉ N ₃ S
Extended formula	C ₁₄ H ₉ N ₃ S ₁
Formula weight	251.3
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P c 21 b
Unit cell dimensions	a = 5.42050(10) Å, α = 90 ° b = 8.1997(2) Å, β = 90 ° c = 25.1666(7) Å, γ = 90 °
Volume	1118.57(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.492 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.271 mm ⁻¹
F(000)	520
Crystal size	0.31 x 0.2 x 0.17 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.97 to 27.46 °
h_min, h_max	-7, 5
k_min, k_max	-10, 10
l_min, l_max	-27, 32
Reflections collected / unique	7231 / 2454 [R(int) = 0.0302]
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.955, 0.826
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2454 / 1 / 163
Goodness-of-fit	1.06
Final R indices [I>2σ]	R1 ^a = 0.0363, wR2b = 0.0881
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0391, wR2b = 0.0911
Largest diff. peak and hole	0.489 and -0.257 e.Å ⁻³

2-(1-Indazolyl)benzo[*b*]furanne (2g).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₅ H₁₀ N₂ O); M = 234.25. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; monoclinic C 2/c (I.T.#15), a = 24.6806(12), b = 6.7281(3), c = 14.0318(6) Å, β = 105.777(2) °, V = 2242.25(18) Å³, Z = 8, d = 1.388 g.cm⁻³, μ = 0.089 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2543 unique intensities and 163 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0929 (R(F) = 0.0379) for 2096 observed reflections with I > 2 σ (I).

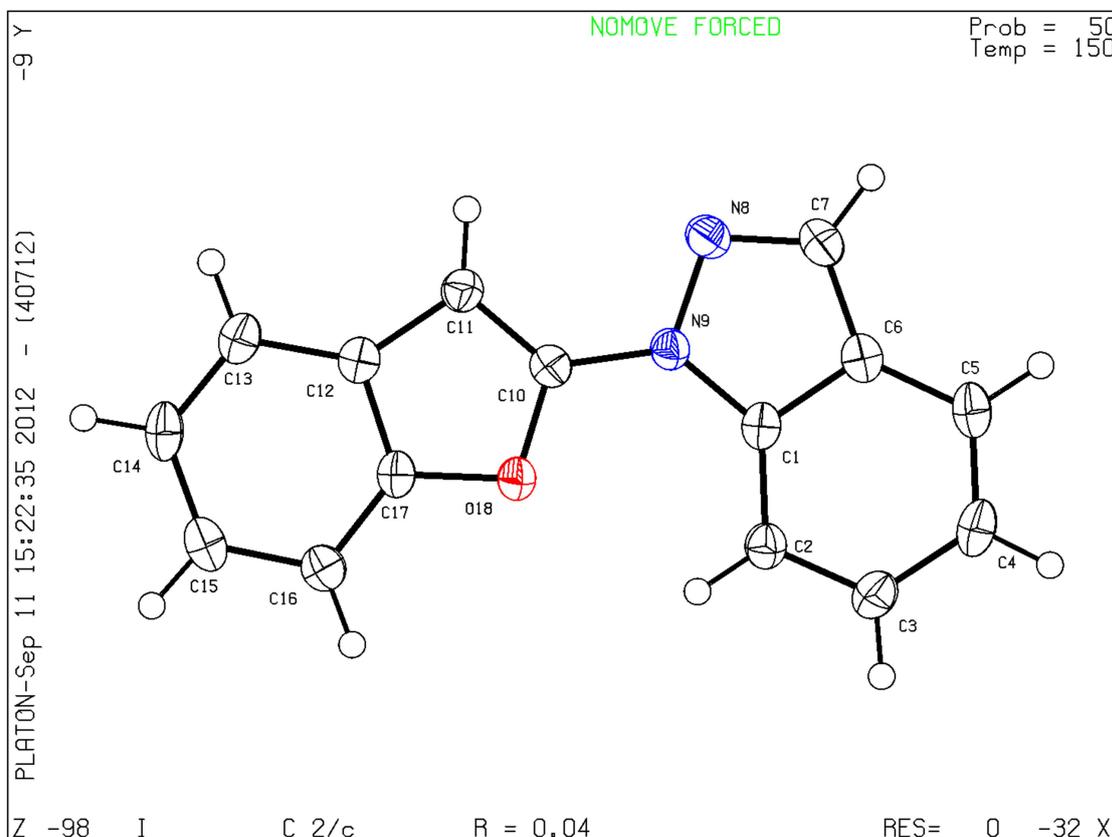
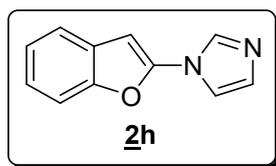


Table 6: Crystal data and structure refinement **2g**.

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O
Formula weight	234.25
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C 2/c
Unit cell dimensions	a = 24.6806(12) Å, α = 90 ° b = 6.7281(3) Å, β = 105.777(2) ° c = 14.0318(6) Å, γ = 90 °
Volume	2242.25(18) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.388 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	976
Crystal size	0.58 x 0.48 x 0.42 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.59 to 27.46 °
h_min, h_max	-32, 32
k_min, k_max	-8, 8
l_min, l_max	-18, 13
Reflections collected / unique	9551 / 2543 [R(int) = 0.0368]
Completeness to theta_max	0.988
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.963, 0.832
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2543 / 0 / 163
Goodness-of-fit	1.049
Final R indices [I > 2σ]	R1 ^a = 0.0379, wR2b = 0.0929
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0478, wR2b = 0.0986
Largest diff. peak and hole	0.224 and -0.161 e.Å ⁻³

2-(1-Imidazolyl)benzo[*b*]furanne (2h).**DONNEES STRUCTURALES**

(6(C₁₁ H₈ N₂ O)); M = 1105.16. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150(2) K; monoclinic P 21/n (I.T.#14), a = 18.6374(10), b = 13.8711(6), c = 22.2273(11) Å, $\beta = 113.7840(10)^\circ$, V = 5258.2(4) Å³. Z = 4, d = 1.396 g.cm⁻³, $\mu = 0.093$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 12028 unique intensities and 758 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.153$ (R(F) = 0.0653) for 5680 observed reflections with I > 2 σ (I).

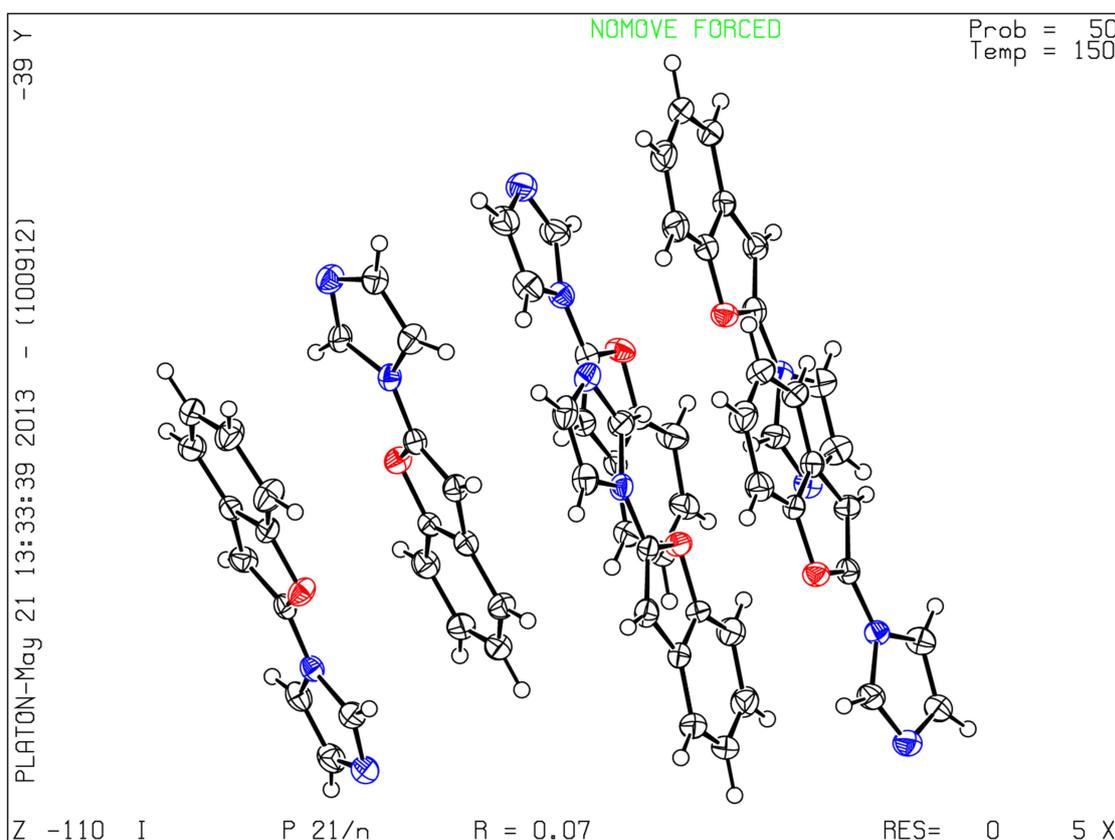
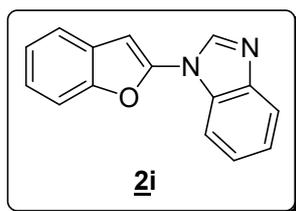


Table 7: Crystal data and structure refinement **2h**.

Empirical formula	$C_{66} H_{48} N_{12} O_6$
Extended formula	$6(C_{11} H_8 N_2 O)$
Formula weight	1105.16
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	$a = 18.6374(10)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.8711(6)$ Å, $\beta = 113.7840(10)^\circ$ $c = 22.2273(11)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$5258.2(4)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.396 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
F(000)	2304
Crystal size	0.32 x 0.19 x 0.11 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	1.21 to 27.5 °
h_min, h_max	-24, 21
k_min, k_max	-12, 17
l_min, l_max	-27, 28
Reflections collected / unique	29680 / 12028 [R(int)a = 0.0528]
Reflections [I>2σ]	5680
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.990, 0.793
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12028 / 0 / 758
bGoodness-of-fit	0.958
Final R indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0653$, $wR2d = 0.153$
R indices (all data)	$R1^c = 0.1527$, $wR2d = 0.2157$
Largest diff. peak and hole	0.506 and -0.465 e-.Å ⁻³

2-(1-Benzimidazolyl)benzo[*b*]furanne (**2i**).

DONNEES STRUCTURALES

($2(C_{15} H_{10} N_2 O)$); $M = 468.5$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $C 2/c$ (I.T.#15), $a = 24.8998(14)$, $b = 10.4891(6)$, $c = 19.2261(11) \text{ \AA}$, $\beta = 118.094(2)^\circ$, $V = 4429.8(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $d = 1.405 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.090 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 5074 unique intensities and 325 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1043$ ($R(F) = 0.0479$) for 3471 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

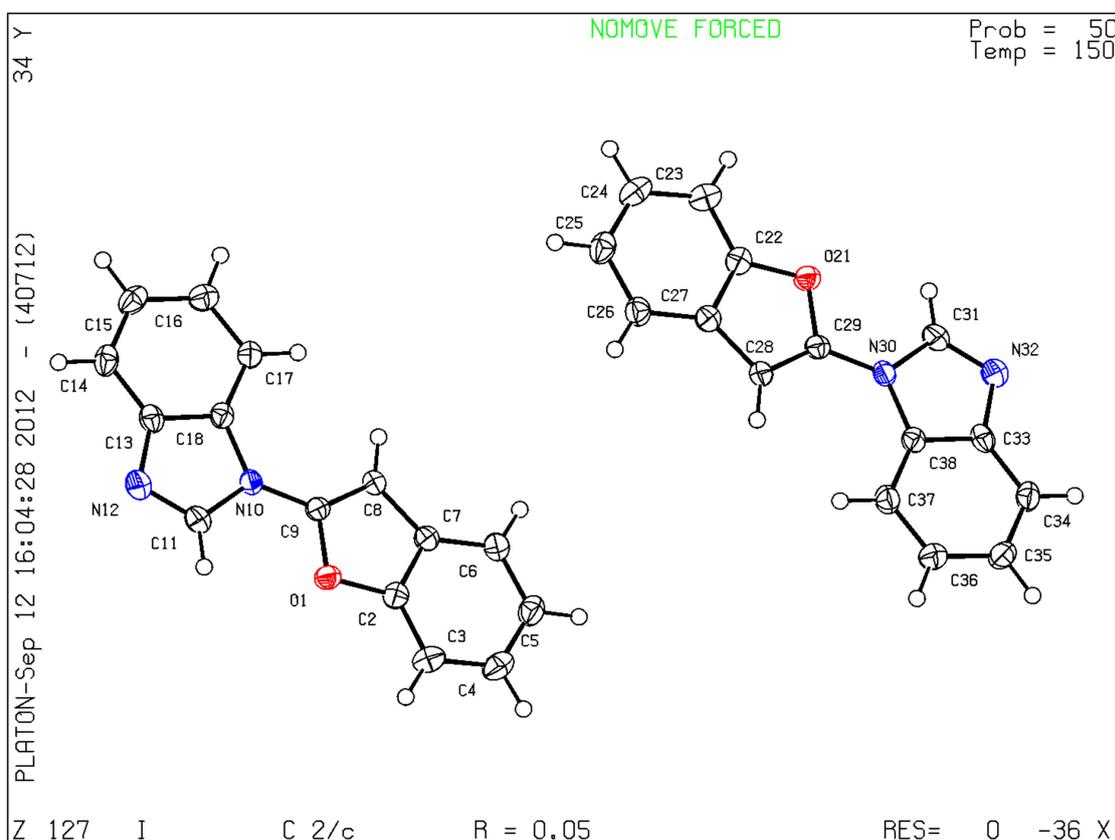
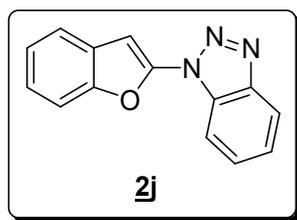


Table 8: Crystal data and structure refinement **2i**.

Empirical formula	C ₃₀ H ₂₀ N ₄ O ₂
Extended formula	2(C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O)
Formula weight	468.5
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C 2/c
Unit cell dimensions	a = 24.8998(14) Å, α = 90 ° b = 10.4891(6) Å, β = 118.094(2) ° c = 19.2261(11) Å, γ = 90 °
Volume	4429.8(4) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.405 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	1952
Crystal size	0.59 x 0.22 x 0.09 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.13 to 27.47 °
h_min, h_max	-32, 32
k_min, k_max	-13, 12
l_min, l_max	-24, 24
Reflections collected / unique	18831 / 5074 [R(int) = 0.0476]
Completeness to theta_max	0.997
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.992, 0.891
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5074 / 0 / 325
Goodness-of-fit	1.017
Final R indices [I>2σ]	R1 ^a = 0.0479, wR2b = 0.1043
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0801, wR2b = 0.1182
Largest diff. peak and hole	0.273 and -0.196 e.Å ⁻³

2-(1-Benzotriazolyl)benzo[*b*]furanne (2j).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₄ H₉ N₃ O₁); M = 235.24. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; orthorhombic P212121 (I.T.#19), a = 4.6488(3), b = 12.9438(7), c = 18.0315(10) Å, V = 1085.01(11) Å³, Z = 4, d = 1.44 g.cm⁻³, μ = 0.095 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 1471 unique intensities and 163 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0825 (R(F) = 0.0311) for 1390 observed reflections with I > 2 σ (I).

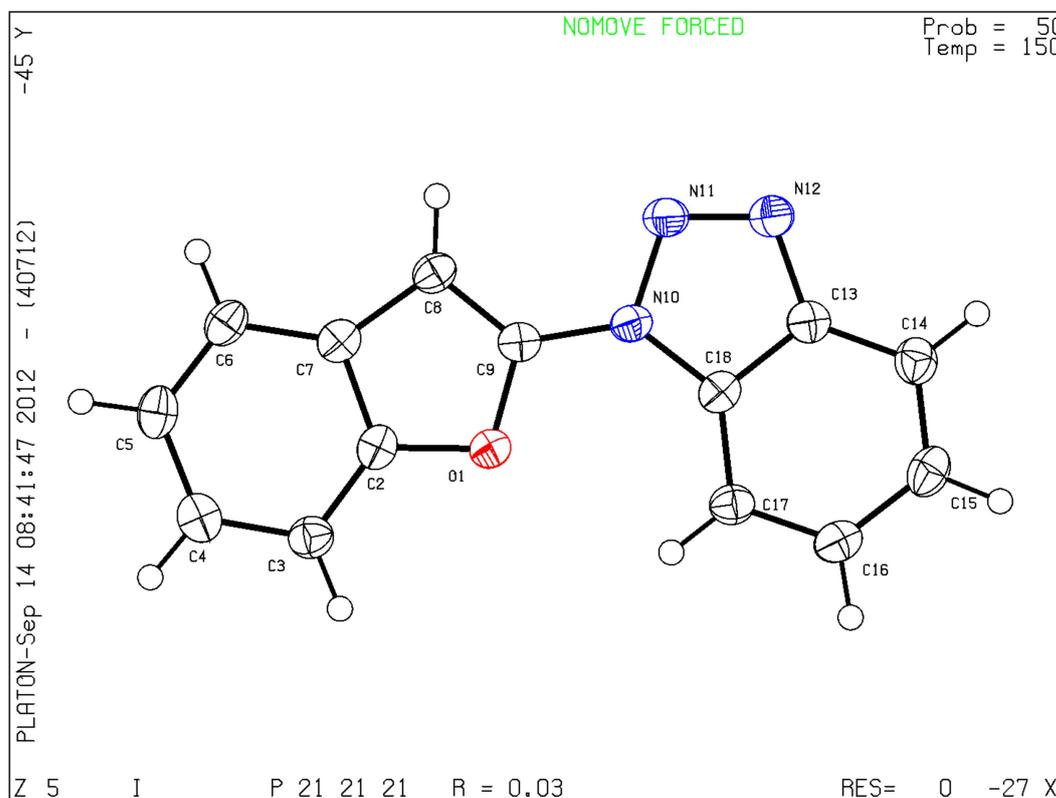
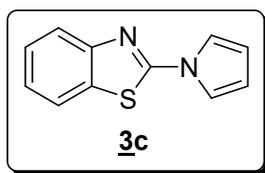


Table 9: Crystal data and structure refinement **2j**.

Empirical formula	C ₁₄ H ₉ N ₃ O
Extended formula	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₁
Formula weight	235.24
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 4.6488(3) Å, α = 90 ° b = 12.9438(7) Å, β = 90 ° c = 18.0315(10) Å, γ = 90 °
Volume	1085.01(11) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.44 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
F(000)	488
Crystal size	0.35 x 0.15 x 0.09 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.15 to 27.46 °
h_min, h_max	-6, 6
k_min, k_max	-16, 15
l_min, l_max	-23, 23
Reflections collected / unique	15556 / 1471 [R(int) = 0.0569]
Completeness to theta_max	0.998
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.991, 0.798
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1471 / 0 / 163
Goodness-of-fit	1.195
Final R indices [I>2σ]	R1 ^a = 0.0311, wR2b = 0.0825
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0334, wR2b = 0.0847
Largest diff. peak and hole	0.151 and -0.21 e.Å ⁻³

2-(1-Pyrryl)benzothiazole (**3c**).

DONNEES STRUCTURALES

(C₁₁ H₈ N₂ S); M = 200.25. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; monoclinic P21/a (I.T.#14), a = 11.3079(9), b = 6.4758(5), c = 12.6883(10) Å, β = 90.263(3) °, V = 929.13(13) Å³, Z = 4, d = 1.432 g.cm⁻³, μ = 0.303 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2122 unique intensities and 128 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1279 (R(F) = 0.0528) for 1924 observed reflections with I > 2 σ (I).

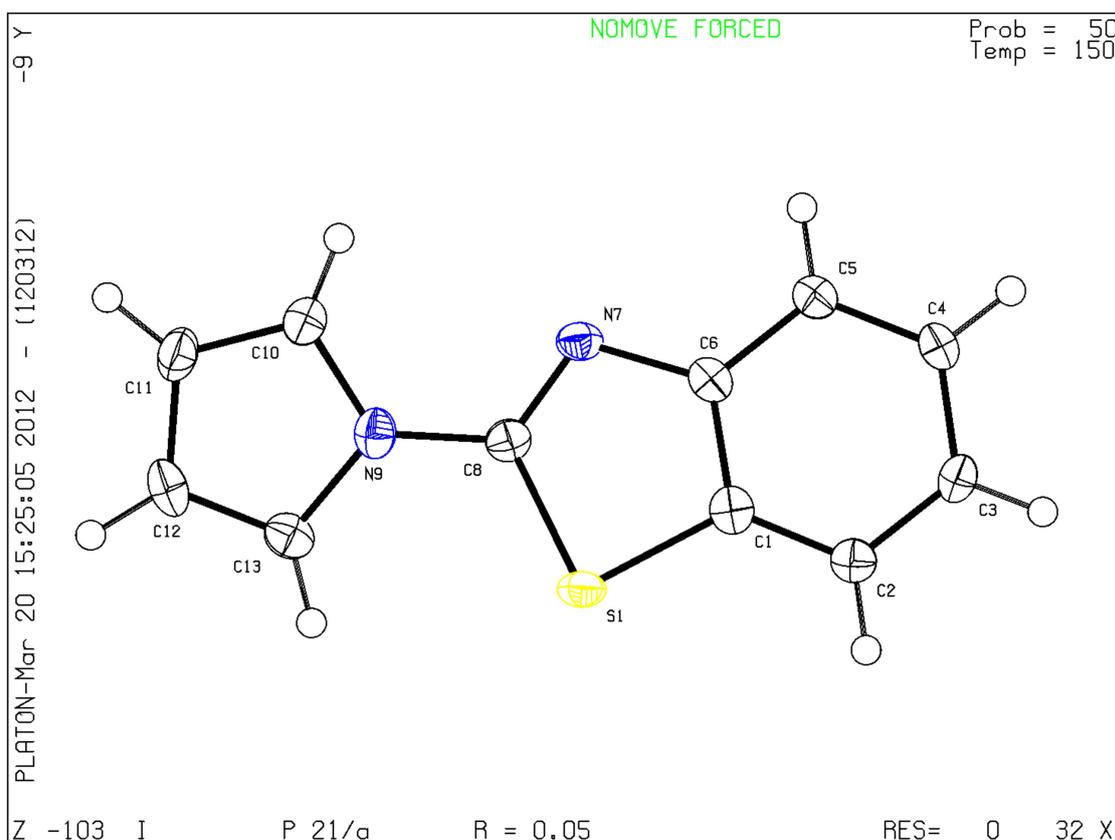
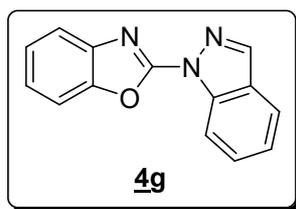


Table 10: Crystal data and structure refinement **3c**.

Empirical formula	C ₁₁ H ₈ N ₂ S
Formula weight	200.25
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/a
Unit cell dimensions	a = 11.3079(9) Å, α = 90 ° b = 6.4758(5) Å, β = 90.263(3) ° c = 12.6883(10) Å, γ = 90 °
Volume	929.13(13) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.432 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.303 mm ⁻¹
F(000)	416
Crystal size	0.28 x 0.24 x 0.21 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.53 to 27.48 °
h_min, h_max	-14, 14
k_min, k_max	-8, 6
l_min, l_max	-16, 16
Reflections collected / unique	7808 / 2122 [R(int) = 0.035]
Completeness to theta_max	0.993
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.938, 0.887
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2122 / 0 / 128
Goodness-of-fit	1.111
Final R indices [I > 2σ]	R1 ^a = 0.0528, wR2b = 0.1279
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0574, wR2b = 0.1311
Largest diff. peak and hole	1.138 and -0.636 e.Å ⁻³

2-(1-Indazolyl)benzoxazole (4g).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₄ H₉ N₃ O); M = 235.24. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; monoclinic P21/a (I.T.#14), a = 8.2690(15), b = 14.389(3), c = 9.7013(17) Å, β = 110.499(8) °, V = 1081.2(4) Å³, Z = 4, d = 1.445 g.cm⁻³, μ = 0.095 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2428 unique intensities and 163 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.1239 (R(F) = 0.0596) for 1550 observed reflections with I > 2 σ (I).

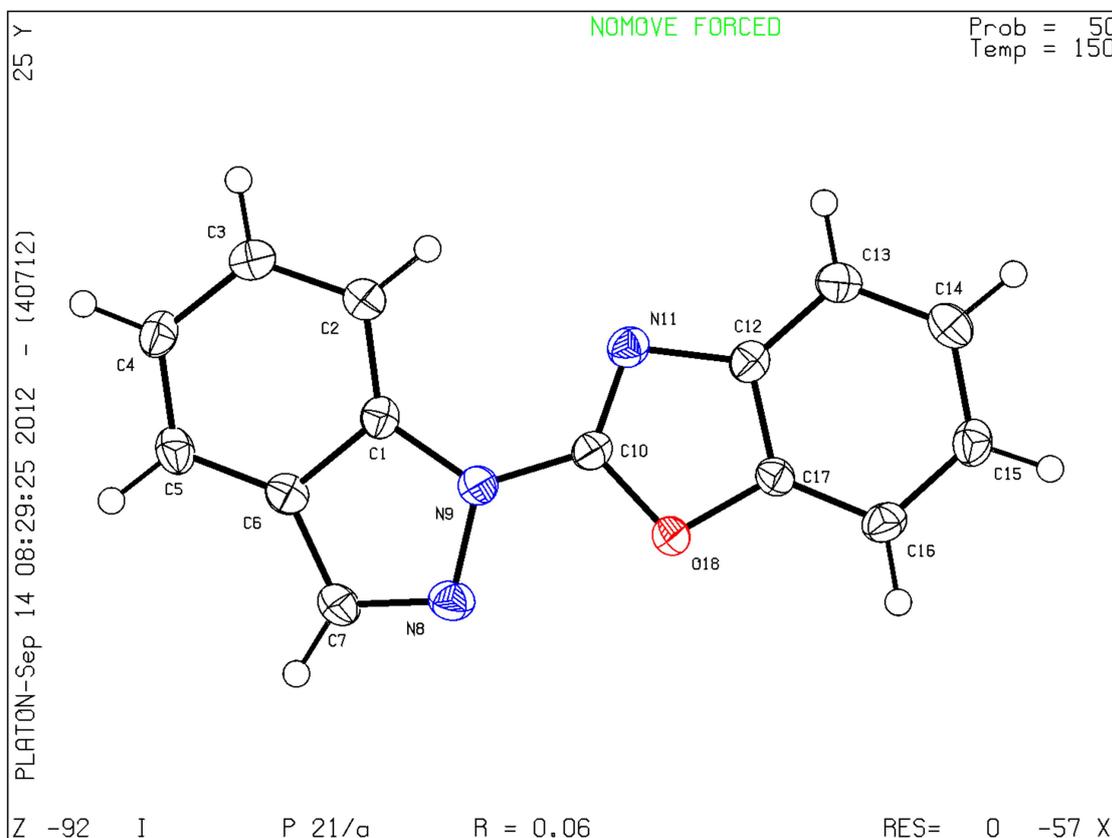
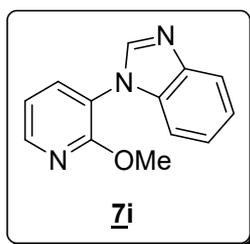


Table 11: Crystal data and structure refinement **4g**.

Empirical formula	C ₁₄ H ₉ N ₃ O
Formula weight	235.24
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/a
Unit cell dimensions	a = 8.2690(15) Å, α = 90 ° b = 14.389(3) Å, β = 110.499(8) ° c = 9.7013(17) Å, γ = 90 °
Volume	1081.2(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.445 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
F(000)	488
Crystal size	0.6 x 0.14 x 0.08 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.99 to 27.48 °
h_min, h_max	-10, 10
k_min, k_max	-18, 18
l_min, l_max	-11, 12
Reflections collected / unique	7466 / 2428 [R(int) = 0.0655]
Completeness to theta_max	0.977
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.992, 0.809
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2428 / 0 / 163
Goodness-of-fit	0.991
Final R indices [I>2σ]	R1 ^a = 0.0596, wR2b = 0.1239
R indices (all data)	R1 ^a = 0.1035, wR2b = 0.1423
Largest diff. peak and hole	0.217 and -0.244 e.Å ⁻³

2-Méthoxy-3-(1-benzimidazolyl)pyridine (7i).**DONNEES STRUCTURALES**

($4(C_{13} H_{11} N_3 O_1)$); $M = 900.99$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo- $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P21/n$ (I.T.#14), $a = 25.2017(7)$, $b = 7.4141(2)$, $c = 25.3329(7) \text{ \AA}$, $\beta = 108.2920(10)^\circ$, $V = 4494.2(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.332 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.088 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 10235 unique intensities and 617 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2357$ ($R(F) = 0.0776$) for 7761 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

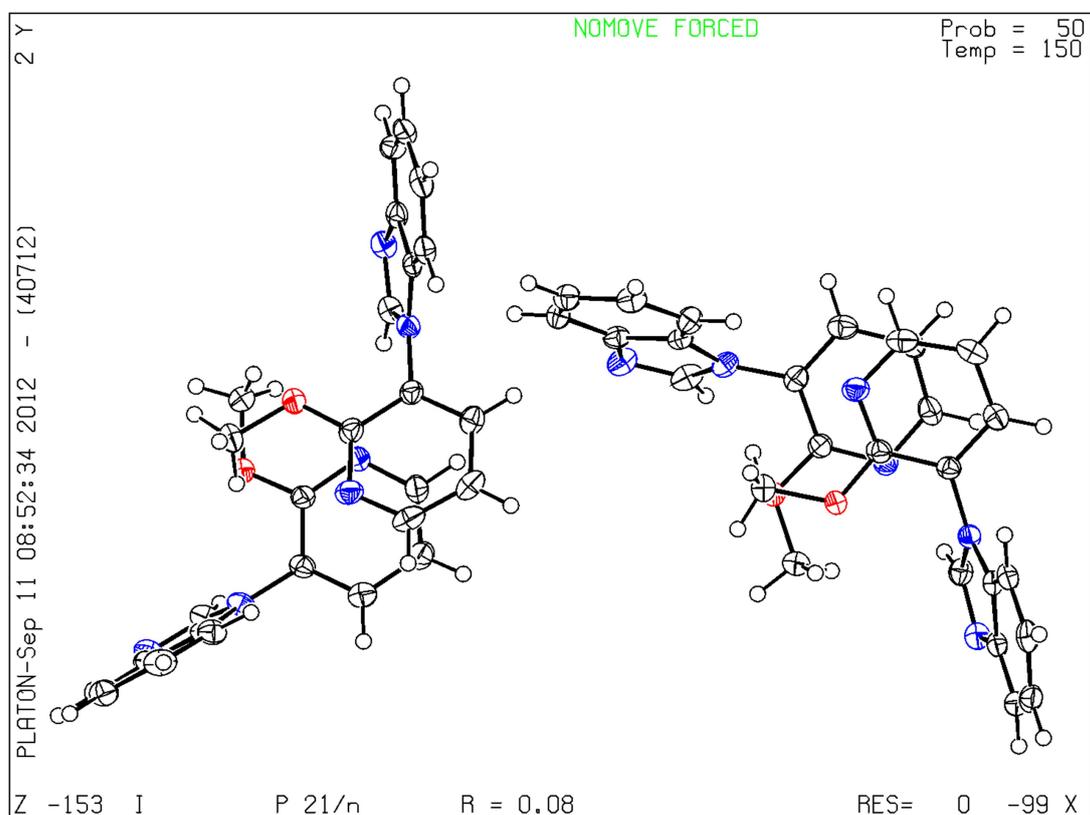
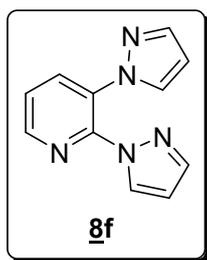


Table 12: Crystal data and structure refinement **7i**.

Empirical formula	C ₅₂ H ₄₄ N ₁₂ O ₄
Extended formula	4(C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₁)
Formula weight	900.99
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 25.2017(7) Å, α = 90 ° b = 7.4141(2) Å, β = 108.2920(10) ° c = 25.3329(7) Å, γ = 90 °
Volume	4494.2(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.332 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	1888
Crystal size	0.27 x 0.18 x 0.15 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.92 to 27.46 °
h_min, h_max	-32, 32
k_min, k_max	-9, 9
l_min, l_max	-23, 32
Reflections collected / unique	37637 / 10235 [R(int) = 0.0403]
Completeness to theta_max	0.993
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.987, 0.903
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10235 / 0 / 617
Goodness-of-fit	1.177
Final R indices [I > 2σ]	R1 ^a = 0.0776, wR2b = 0.2357
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0982, wR2b = 0.2454
Largest diff. peak and hole	0.405 and -0.331 e.Å ⁻³

2,3-Bis(1-pyrazolyl)pyridine (8f).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₁ H₉ N₅); M = 211.23. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; orthorhombic P 21 21 21 (I.T.#19), a = 8.7934(9), b = 8.9384(7), c = 13.0819(14) Å, V = 1028.22(17) Å³, Z = 4, d = 1.365 g.cm⁻³, μ = 0.090 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2] with the aid of the WINGX [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 1369 unique intensities and 145 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0937$ (R(F) = 0.0392) for 1211 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

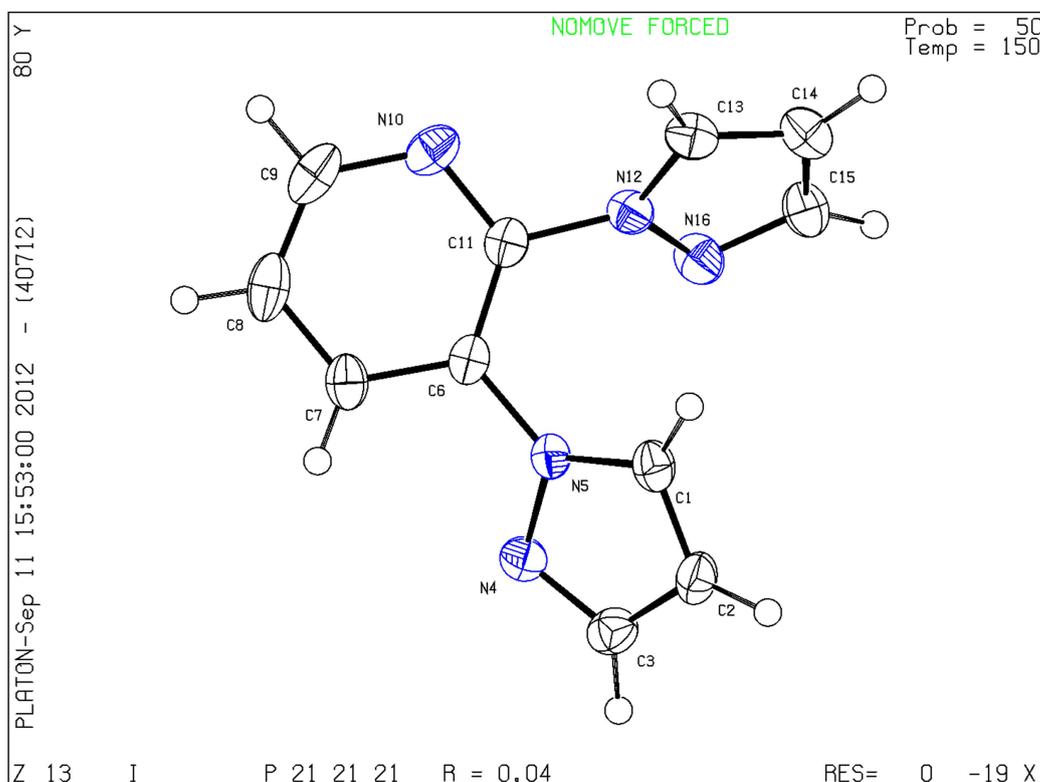
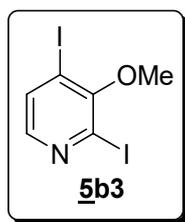


Table 13: Crystal data and structure refinement **8f**.

Empirical formula	C ₁₁ H ₉ N ₅
Formula weight	211.23
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.7934(9) Å, α = 90 ° b = 8.9384(7) Å, β = 90 ° c = 13.0819(14) Å, γ = 90 °
Volume	1028.22(17) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.365 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	440
Crystal size	0.59 x 0.56 x 0.27 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.6 to 27.46 °
h_min, h_max	-7, 11
k_min, k_max	-7, 11
l_min, l_max	-16, 16
Reflections collected / unique	4796 / 1369 [R(int) = 0.047]
Completeness to theta_max	0.992
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.976, 0.774
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1369 / 0 / 145
Goodness-of-fit	1.127
Final R indices [I > 2σ]	R1 ^a = 0.0392, wR2b = 0.0937
R indices (all data)	R1 ^a = 0.0447, wR2b = 0.0975
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.216 e.Å ⁻³

2,4-Diiodo-3-méthoxypyridine (5b3).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₆ H₅ I₂ N O); M = 360.91. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 150(2) K; Orthorhombic P b c a (I.T.#61), a = 13.2964(7), b = 8.6329(3), c = 15.5558(7) Å, V = 1785.60(14) Å³. Z = 8, d = 2.685 g.cm⁻³, μ = 6.982 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2035 unique intensities and 93 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0730 (R(F) = 0.0311) for 1679 observed reflections with I > 2 σ (I).

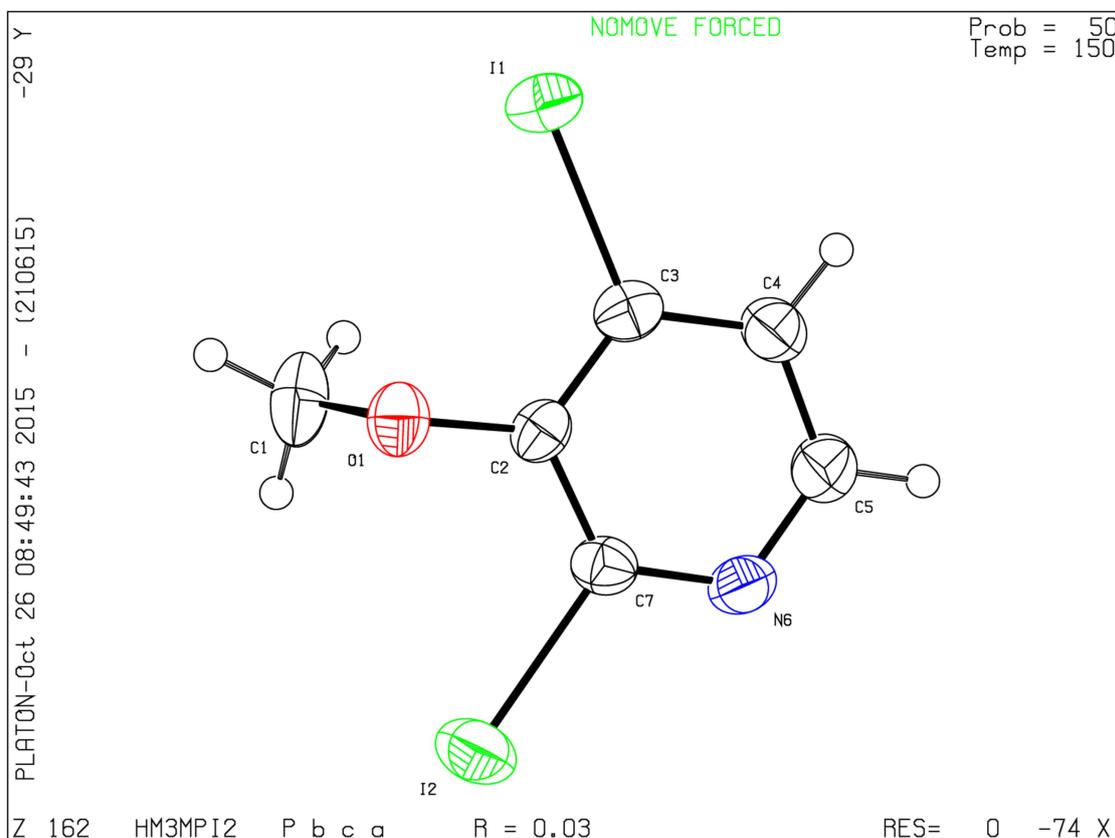
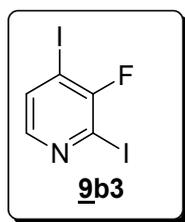


Table 14: Crystal data and structure refinement **5b3** .

Empirical formula	C ₆ H ₅ I ₂ N O
Formula weight	360.91
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P b c a
Unit cell dimensions	a = 13.2964(7) Å, α = 90 ° b = 8.6329(3) Å, β = 90 ° c = 15.5558(7) Å, γ = 90 °
Volume	1785.60(14) Å ³
Z, Calculated density	8, 2.685 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	6.982 mm ⁻¹
F(000)	1296
Crystal size	0.350 x 0.250 x 0.180 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.034 to 27.477 °
h_min, h_max	-17, 11
k_min, k_max	-11, 10
l_min, l_max	-20, 19
Reflections collected / unique	8081 / 2035 [R(int)a = 0.0518]
Reflections [I>2σ]	1679
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.285, 0.213
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2035 / 0 / 93
Goodness-of-fit	1.056
Final R indices [I>2σ]	R1c = 0.0311, wR2d = 0.0730
R indices (all data)	R1c = 0.0396, wR2d = 0.0780
Largest diff. peak and hole	0.827 and -0.780 e ⁻ .Å ⁻³

2,4-Diiodo-3-fluoropyridine (9b3).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₅ H₂ F I₂ N); M = 348.88. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150 K; Triclinic P -1 (I.T.#2), a = 7.1039(4), b = 7.8955(5), c = 7.9442(5) Å, $\alpha = 109.945(2)$, $\beta = 105.973(2)$, $\gamma = 102.495(2)$ °, V = 378.21(4) Å³. Z = 2, d = 3.063 g.cm⁻³, $\mu = 8.244$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 1737 unique intensities and 83 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1171$ (R(F) = 0.0389) for 1639 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

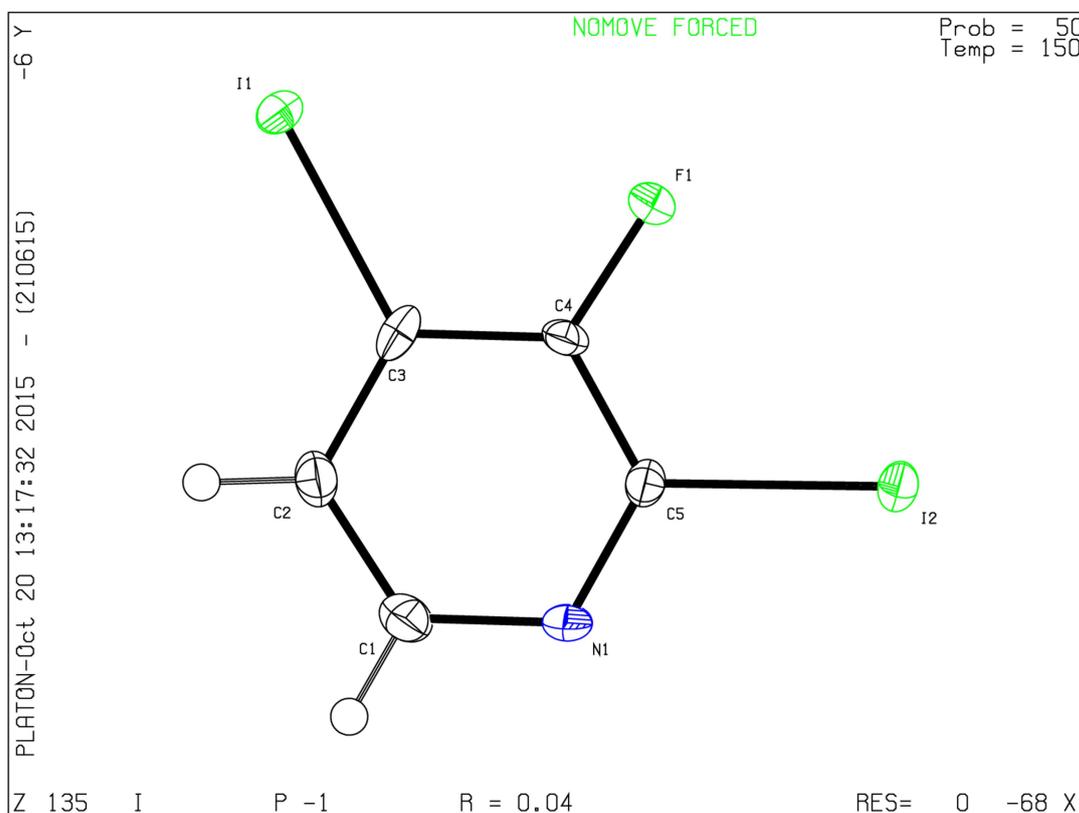
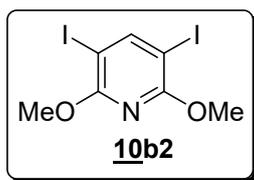


Table 15: Crystal data and structure refinement **2b3**.

Empirical formula	C ₅ H ₂ F I ₂ N
Formula weight	348.88
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 7.1039(4) Å, α = 109.945(2) ° b = 7.8955(5) Å, β = 105.973(2) ° c = 7.9442(5) Å, γ = 102.495(2) °
Volume	378.21(4) Å ³
Z, Calculated density	2, 3.063 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	8.244 mm ⁻¹
F(000)	308
Crystal size	0.520 x 0.450 x 0.110 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.922 to 27.504 °
h _{min} , h _{max}	-9, 9
k _{min} , k _{max}	-10, 10
l _{min} , l _{max}	-10, 10
Reflections collected / unique	9191 / 1737 [R(int)a = 0.0488]
Reflections [I>2σ]	1639
Completeness to theta _{max}	0.998
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.404, 0.166
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1737 / 0 / 83
Goodness-of-fit	1.103
Final R indices [I>2σ]	R1c = 0.0389, wR2d = 0.1171
R indices (all data)	R1c = 0.0405, wR2d = 0.1189
Largest diff. peak and hole	1.508 and -3.103 e ⁻ .Å ⁻³

3,5-Diiodo-2,6-diméthoxypyridine (10b2).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₇ H₇ I₂ N O₂); M = 390.94. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), T = 150 K; Monoclinic P 1 21/c 1 (I.T.#14), a = 8.2579(3), b = 8.6432(3), c = 14.7789(6) \AA , $\beta = 104.7150(10)^\circ$, V = 1020.24(7) \AA^3 . Z = 4, d = 2.545 g.cm⁻³, $\mu = 6.128 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2337 unique intensities and 112 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0433$ (R(F) = 0.0174) for 2190 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

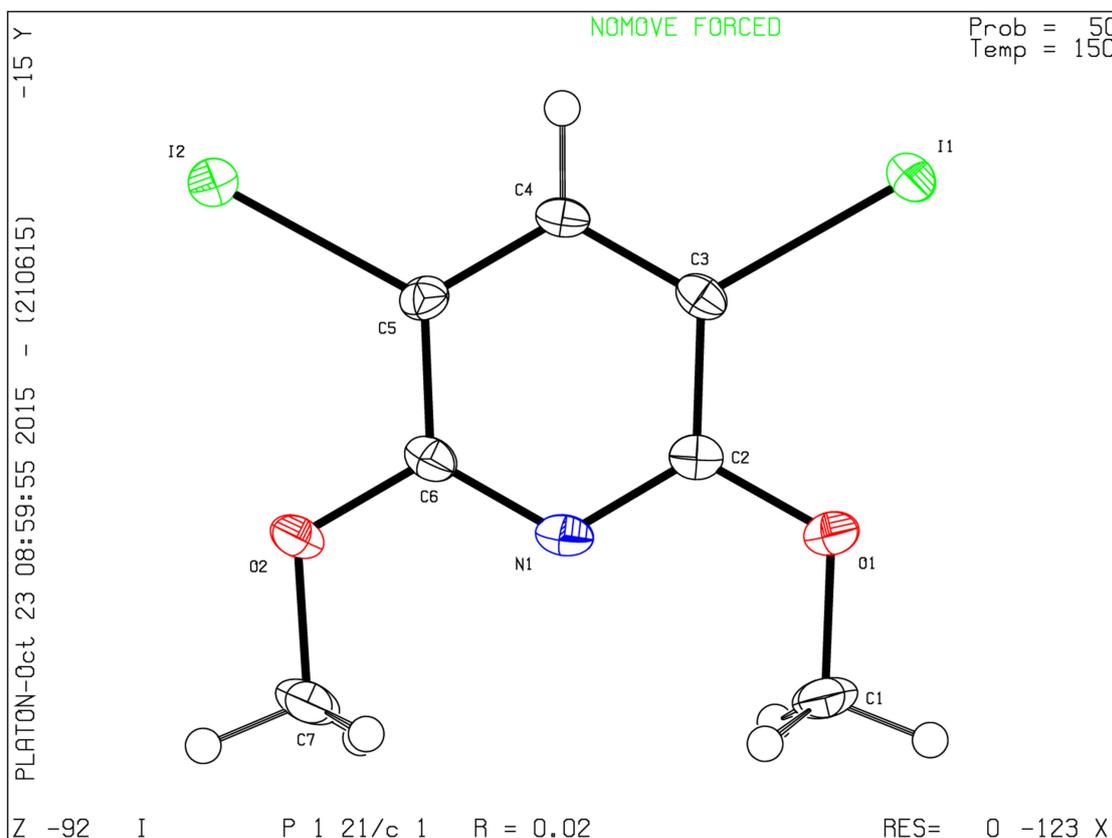
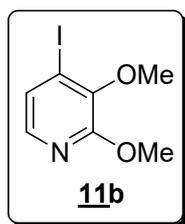


Table 16: Crystal data and structure refinement **10b2**.

Empirical formula	C ₇ H ₇ I ₂ N O ₂
Formula weight	390.94
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 8.2579(3) Å, α = 90 ° b = 8.6432(3) Å, β = 104.7150(10) ° c = 14.7789(6) Å, γ = 90 °
Volume	1020.24(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 2.545 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	6.128 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.320 x 0.250 x 0.170 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.307 to 27.497 °
h_min, h_max	-10, 10
k_min, k_max	-11, 11
l_min, l_max	-19, 19
Reflections collected / unique	15637 / 2337 [R(int)a = 0.0461]
Reflections [I>2σ]	2190
Completeness to theta_max	0.996
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.353, 0.161
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2337 / 0 / 112
Goodness-of-fit	0.995
Final R indices [I>2σ]	R1c = 0.0174, wR2d = 0.0433
R indices (all data)	R1c = 0.0201, wR2d = 0.0446
Largest diff. peak and hole	0.690 and -0.455 e ⁻ Å ⁻³

4-Iodo-2,3-diméthoxyypyridine (11b).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₇ H₈ I N O₂); $M = 265.04$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150 \text{ K}$; Orthorhombic $P b c a$ (I.T.#61), $a = 8.0585(4)$, $b = 13.4414(6)$, $c = 15.7058(7) \text{ \AA}$, $V = 1701.21(14) \text{ \AA}^3$. $Z = 8$, $d = 2.070 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 3.715 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 1957 unique intensities and 102 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0408$ ($R(F) = 0.0177$) for 1730 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

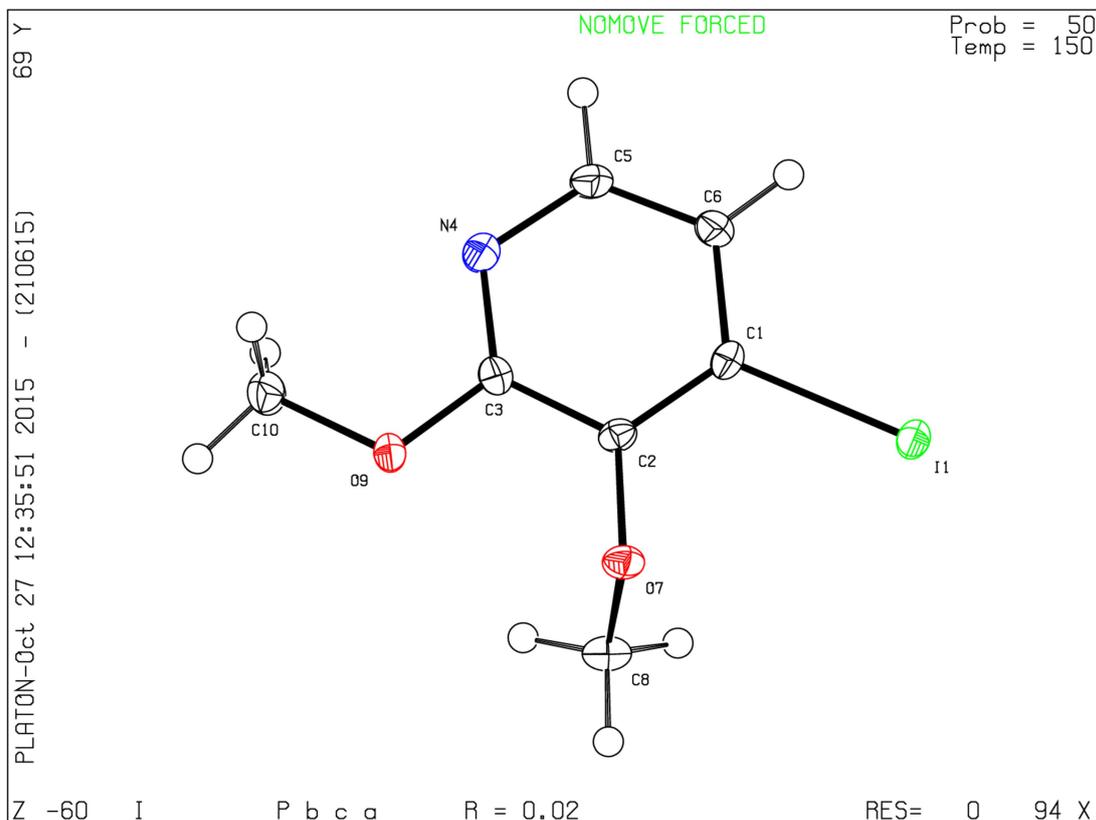
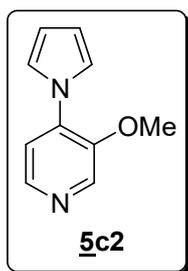


Table 17: Crystal data and structure refinement **11b**.

Empirical formula	C ₇ H ₈ I N O ₂
Formula weight	265.04
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P b c a
Unit cell dimensions	a = 8.0585(4) Å, α = 90 ° b = 13.4414(6) Å, β = 90 ° c = 15.7058(7) Å, γ = 90 °
Volume	1701.21(14) Å ³
Z, Calculated density	8, 2.070 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	3.715 mm ⁻¹
F(000)	1008
Crystal size	0.250 x 0.170 x 0.040 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.220 to 27.550 °
h_min, h_max	-10, 10
k_min, k_max	-17, 17
l_min, l_max	-20, 20
Reflections collected / unique	25204 / 1957 [R(int)a = 0.0331]
Reflections [I>2σ]	1730
Completeness to theta_max	0.992
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.862, 0.614
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1957 / 0 / 102
Goodness-of-fit	1.125
Final R indices [I>2σ]	R1c = 0.0177, wR2d = 0.0408
R indices (all data)	R1c = 0.0221, wR2d = 0.0426
Largest diff. peak and hole	0.381 and -0.733 e ⁻ .Å ⁻³

3-Méthoxy-4-(1-pyrryl)pyridine (5c2).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₀ H₁₀ N₂ O); M = 174.20. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 150(2) K; Orthorhombic P c a 21 (I.T.#29), a = 7.5200(4), b = 16.8481(8), c = 6.7791(3) Å, V = 858.90(7) Å³. Z = 4, d = 1.347 g.cm⁻³, $\mu = 0.090$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 1853 unique intensities and 119 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.0903$ (R(F) = 0.0375) for 1663 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

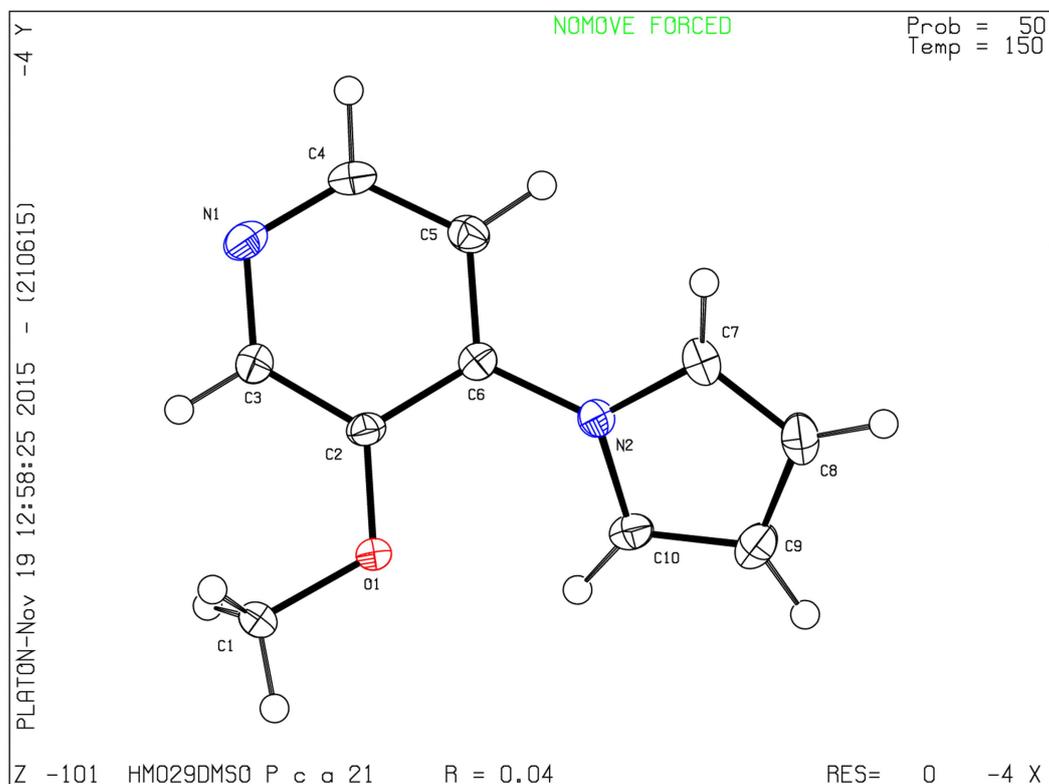
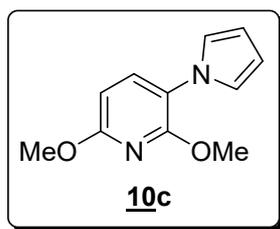


Table 18: Crystal data and structure refinement **5c2**.

Empirical formula	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
Formula weight	174.20
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P c a 21
Unit cell dimensions	a = 7.5200(4) Å, α = 90 ° b = 16.8481(8) Å, β = 90 ° c = 6.7791(3) Å, γ = 90 °
Volume	858.90(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.347 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
F(000)	368
Crystal size	0.300 x 0.260 x 0.050 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.628 to 27.466 °
h_min, h_max	-9, 9
k_min, k_max	-21, 20
l_min, l_max	-8, 8
Reflections collected / unique	5171 / 1853 [R(int)a = 0.0335]
Reflections [I>2σ]	1663
Completeness to theta_max	0.993
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.996, 0.879
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1853 / 1 / 119
Flack parameter	-0.5(8)
bGoodness-of-fit	1.082
Final R indices [I>2σ]	R1c = 0.0375, wR2d = 0.0903
R indices (all data)	R1c = 0.0443, wR2d = 0.0937
Largest diff. peak and hole	0.239 and -0.226 e-.Å ⁻³

2,6-Diméthoxy-3-(1-pyrryl)pyridine (**10c**).

DONNEES STRUCTURALES

(C₁₁ H₁₂ N₂ O₂); $M = 204.23$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P -1$ (I.T.#2), $a = 7.2557(8)$, $b = 7.3465(7)$, $c = 9.8113(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 97.939(4)$, $\beta = 92.874(5)$, $\gamma = 95.531(4)^\circ$, $V = 514.49(9) \text{ \AA}^3$. $Z = 2$, $d = 1.318 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2] with the aid of the *WINGX* [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2331 unique intensities and 138 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1017$ ($R(F) = 0.0414$) for 1827 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

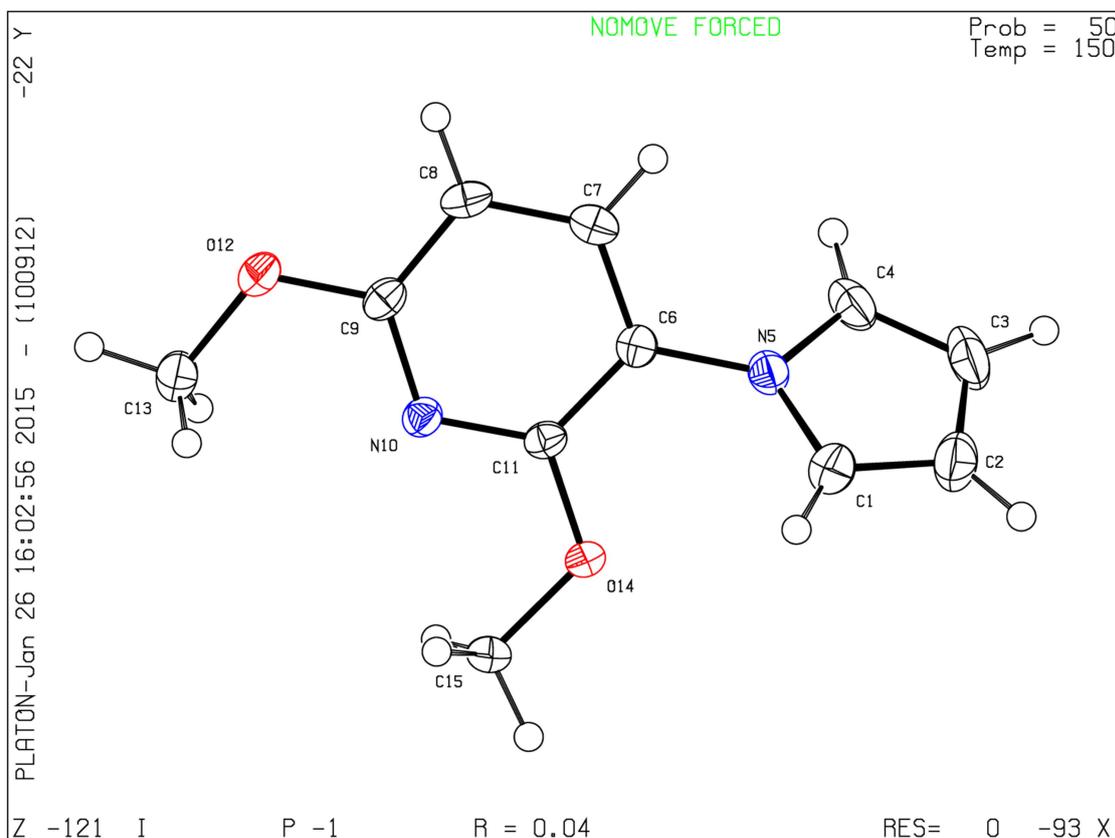
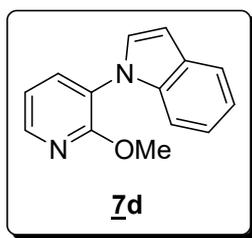


Table 19: Crystal data and structure refinement **10c**.

Empirical formula	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂
Formula weight	204.23
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 7.2557(8) Å, α = 97.939(4) ° b = 7.3465(7) Å, β = 92.874(5) ° c = 9.8113(11) Å, γ = 95.531(4) °
Volume	514.49(9) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.318 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
F(000)	216
Crystal size	0.51 x 0.42 x 0.12 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.26 to 27.46 °
h_min, h_max	-9, 9
k_min, k_max	-7, 9
l_min, l_max	-12, 12
Reflections collected / unique	5281 / 2331 [R(int)a = 0.0293]
Reflections [I>2σ]	1827
Completeness to theta_max	0.986
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.989, 0.881
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2331 / 0 / 138
Goodness-of-fit	1.064
Final R indices [I>2σ]	R1 ^c = 0.0414, wR2d = 0.1017
R indices (all data)	R1 ^c = 0.0531, wR2d = 0.1085
Largest diff. peak and hole	0.209 and -0.23 e-.Å ⁻³

2-Méthoxy-3-(1H)-pyridine (7d).**DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₄ H₁₂ N₂ O); $M = 224.26$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 150(2)$ K; Monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $V = 1131.70(8)$ Å³. $Z = 4$, $d = 1.316$ g.cm⁻³, $\mu = 0.085$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2538 unique intensities and 156 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1016$ ($R(F) = 0.0396$) for 2051 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

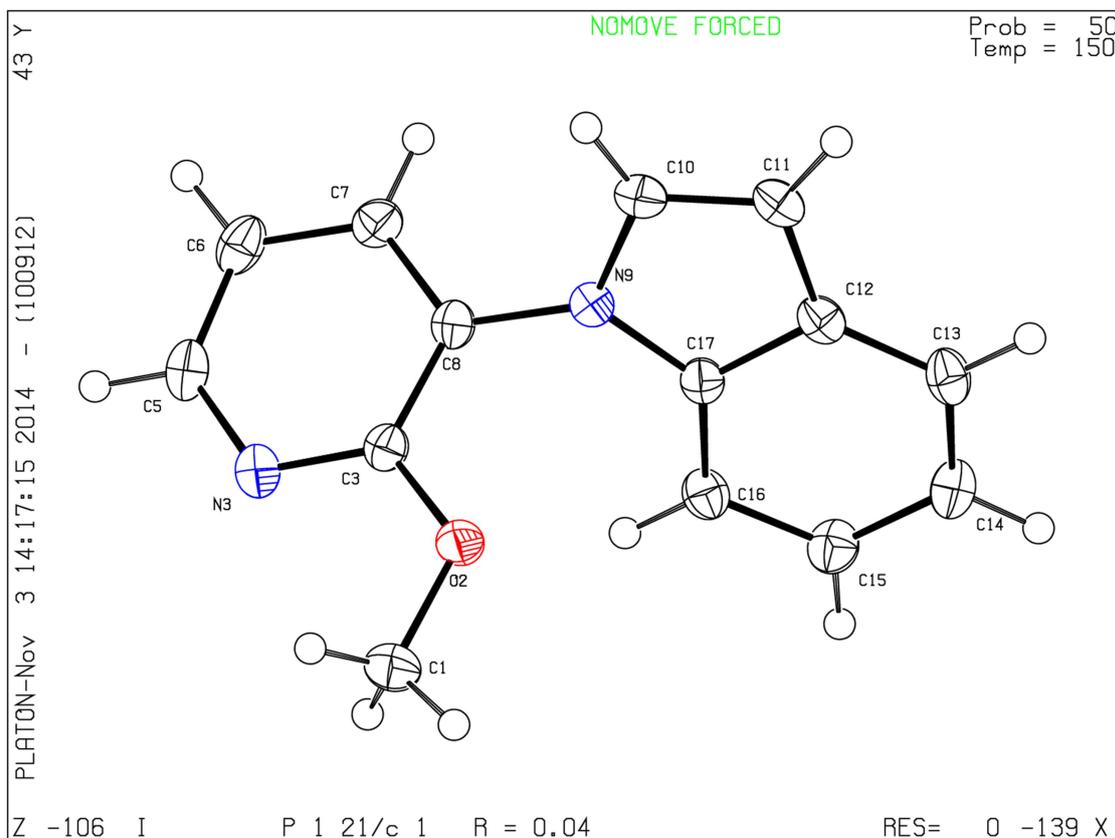
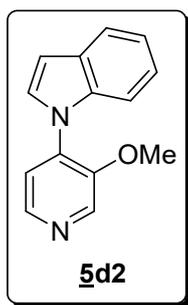


Table 20: Crystal data and structure refinement **7d**.

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O
Formula weight	224.26
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 7.8318(3) Å, α = 90.00 ° b = 19.3628(9) Å, β = 114.879(2) ° c = 8.2262(3) Å, γ = 90.00 °
Volume	1131.70(8) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.316 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
F(000)	472
Crystal size	0.380 x 0.350 x 0.230 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.93 to 27.48 °
h_min, h_max	-10, 9
k_min, k_max	-24, 24
l_min, l_max	-9, 10
Reflections collected / unique	7115 / 2538 [R(int)a = 0.0255]
Reflections [I>2σ]	2051
Completeness to theta_max	0.976
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.981, 0.877
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2538 / 0 / 156
Goodness-of-fit	1.069
Final R indices [I>2σ]	R1 ^c = 0.0396, wR2d = 0.1016
R indices (all data)	R1 ^c = 0.0508, wR2d = 0.1109
Largest diff. peak and hole	0.232 and -0.206 e-Å ⁻³

3-Méthoxy-4-(1-indolyl)pyridine (5d2).**DONNEES STRUCTURALES**

($4(C_{14}H_{13}N_2O)$); $M = 897.02$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 150(2)$ K; monoclinic Cc (I.T.#9), $a = 10.5675(9)$, $b = 10.5257(9)$, $c = 39.948(4)$ Å, $\beta = 90.131(4)^\circ$, $V = 4443.4(7)$ Å³. $Z = 4$, $d = 1.341$ g.cm⁻³, $\mu = 0.086$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2] with the aid of the *WINGX* [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 7585 unique intensities and 618 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1162$ ($R(F) = 0.0476$) for 7060 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

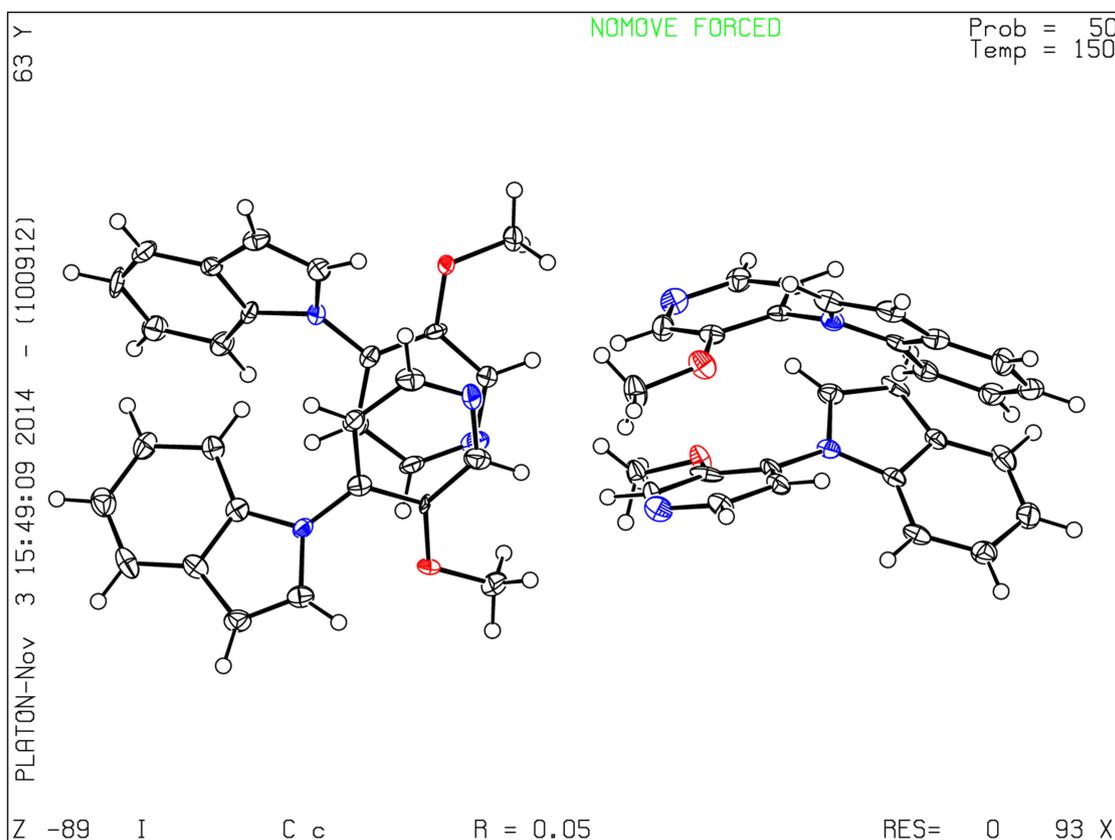


Table 21: Crystal data and structure refinement **5d2**.

Empirical formula	$C_{56} H_{48} N_8 O_4$
Extended formula	$4(C_{14} H_{13} N_2 O)$
Formula weight	897.02
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C c
Unit cell dimensions	$a = 10.5675(9)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.5257(9)$ Å, $\beta = 90.131(4)^\circ$ $c = 39.948(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$4443.4(7)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.341 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	1888
Crystal size	0.4 x 0.3 x 0.2 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.91 to 27.48 °
h_min, h_max	-13, 13
k_min, k_max	-12, 13
l_min, l_max	-35, 51
Reflections collected / unique	15161 / 7585 [R(int)a = 0.0399]
Reflections [I>2σ]	7060
Completeness to theta_max	0.995
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.983, 0.869
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	7585 / 2 / 618
bGoodness-of-fit	1.053
Final R indices [I>2σ]	$R1^c = 0.0476$, $wR2d = 0.1162$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0514$, $wR2d = 0.1193$
Largest diff. peak and hole	0.265 and -0.226 e-.Å ⁻³

Étude de réactions de métallation d'aromatiques par des bases fortes lithium-métal de type amidure ; *N*-arylation subséquente vers des composés potentiellement antitumoraux et anticancéreux

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nombreux hétérocycles en combinant la réaction de déprotoméallation par la base Li-Zn, considérée comme un mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)₂, avec la *N*-arylation catalysée par le cuivre.

Dans un premier temps, nous avons obtenu avec de bons rendements des bis-hétérocycles à partir d'hétérocycles à cinq chaînons avec différents azoles et benzoazoles en utilisant les deux réactions précédentes de manière séquentielle (sans purification des dérivés iodés intermédiaires). Cependant, cette méthode séquentielle appliquée aux méthoxypyridines a donné des rendements faibles et des produits inattendus. Pour cela, nous avons étudié et optimisé par la suite chaque étape de cette séquence.

Ceci nous a amené dans un seconds temps à étudier la réaction de déprotoméallation de méthoxypyridines et, dans le but de compléter l'étude sur la déprotoméallation des pyridines substituées, de fluoropyridines. Les calculs théoriques des pK_a des substrats étudiés, en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité DFT, nous ont permis de rationaliser la régiosélectivité des réactions de déprotoméallation. Nous avons ainsi obtenu différents dérivés monoiodés et diiodés avec d'excellents rendements. Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'effet des groupements méthoxy et fluoro sur la régiosélectivité par rapport aux groupements chloro et bromo déjà étudiés au laboratoire.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la *N*-arylation, deuxième étape de notre séquence. Une optimisation de cette réaction a été effectuée et les meilleures conditions ont été appliquées à notre séquence avec des bons rendements.

Enfin, tous les produits *N*-arylés synthétisés dans cette thèse ont été testés pour leur activité anti-proliférative vis-à-vis du mélanome invasif. Une dizaine de produits ont montré une bonne activité, l'un d'eux (**4h**) présentant un IC₅₀ de 7.1 μ M.

Mots Clés: Déprotoméallation, iodolyse, *N*-arylation, couplage C-N, hétérocycles, amidure, , lithium, zinc, cuivre, mélanome.