



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES



FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES

Jean-Philippe Leclerc

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (chimie)

GRADE / DEGREE

Département de chimie

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Développement et utilisation de nouvelles réactions d'arylation directe en synthèse organique

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

Dr. K. Fagnou

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

Dr. L. Barriault

Dr. A. Beauchemin

Gary W. Slater

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

**Développement et utilisation de nouvelles réactions d'arylation
directe en synthèse organique.**

Par

Jean-Philippe Leclerc

B.Sc., Université de Sherbrooke, 2004

Thèse soumise à la
faculté des études supérieures et postdoctorales
dans le cadre des exigences
du programme de maîtrise en science

Centre de catalyse pour la recherche et l'innovation
Département de chimie
Université d'Ottawa
Ottawa, Ontario
Canada

Candidat

Superviseur

Jean-Philippe Leclerc

Keith Fagnou

Université d'Ottawa



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-32463-9
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-32463-9

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

© Jean-Philippe Leclerc, Ottawa, Canada, 2007

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	I
LISTE DES SCHÉMAS	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
AVANT PROPOS	XIII
REMERCIEMENTS	XV
1. ARYLATION DIRECTE.....	1
1.1. Introduction	1
1.2. Réactions d'arylation directe intramoléculaires.....	3
1.3. Réactions d'arylation directe intermoléculaires.....	9
1.3.1. Arylation directe d'hétérocycles.	9
1.3.2. Arylation directe d'aryles simples.....	13
1.4. Résumé	21
2. FORMATION DE BIARYLES FONCTIONNALISÉS PAR UNE RÉACTION CATALYTIQUE DE HECK, D'ARYLATION DIRECTE ET D'HYDROGÉNATION EN TANDEM.....	22
2.1. Introduction sur les réactions de catalyse en tandem.....	22
2.1.1. Définitions.....	23
2.1.2. Classification des différents cycles catalytiques en tandem.....	24
2.1.3. Chimie médicinale employant des réactions en tandem.....	31
2.1.4. Résumé	34
2.2. Objectifs du projet.....	34
2.2.1. Séquences réactionnelles.....	37
2.3. Première approche.....	38
2.4. Deuxième approche.....	39

2.4.1. Optimisation	40
2.5. Génération d'analogues.....	43
2.5.1. Synthèse des précurseurs.....	43
2.5.1.1. Biaromatiques reliés par une chaîne étherée.....	43
2.5.1.2. Biaromatiques reliés par une chaîne azotée.....	44
2.5.1.3. Indole et aniline.....	46
2.5.2. Produits des réactions de Heck/arylation directe en tandem.....	46
2.6. Application des réactions de Heck/arylation directe en tandem dans la synthèse d'un composé médicamenteux.....	49
2.6.1. Synthèse médicamenteuse.....	51
2.6.2. Notre synthèse.....	52
2.7. Tandem/séquentiel Heck/arylation directe/hydrogénation avec un seul catalyseur.....	53
2.8. Résumé	55
3. RÉACTION D'ARYLATION DIRECTE INTERMOLECULAIRE, CATALYSÉE PAR LE PALLADIUM, UTILISÉE POUR LA SYNTHÈSE RÉGIOSÉLECTIVE DES N-OXYDES D'ARYLDIAZINES.	56
3.1. Introduction sur la formation des aryldiazines.....	56
3.1.1. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryles organométalliques et les halogénures d'aryldiazines.....	58
3.1.1.1. Suzuki.....	59
3.1.1.2. Stille.....	63
3.1.1.3. Negishi.....	65
3.1.2. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryldiazines organométalliques et les halogénures d'aryles.....	66
3.1.2.1. Suzuki.....	68
3.1.2.2. Stille.....	69
3.1.3. Résumé.....	71
3.2. Objectif du projet.....	72
3.3. Oxidation des diazines.....	74
3.4. Optimisation	75
3.5. Génération d'analogues.....	77
3.5.1. N-oxydes de pyrazines.....	77
3.5.2. N-oxydes de quinaxolines.....	79
3.5.3. N-oxyde de pyridazines.....	80
3.5.4. N-oxydes de pyrazines substituées.....	81
3.6. N-oxydes de pyrimidines.....	82
3.6.1. Premier essai.....	82
3.6.2. Empoisonnement du catalyseur.....	84
3.6.3. Additifs.....	87
3.6.4. Génération d'analogues.....	89
3.7. Réduction des N-oxydes d'aryldiazines.....	90

3.8. Versatilité du groupement <i>N</i>-oxyde.	93
3.9. Études calorimétriques.	94
3.10. Régiochimie dans la réaction d'arylation directe.	95
3.11. Synthèse d'un composé médicinal.	96
3.11.1. Chimie médicinale.	97
3.11.2. Notre synthèse.	99
3.11.2.1. Rétrosynthèse proposée.	99
3.11.2.2. Synthèse.	100
3.12. Résumé	102
4. ARYLATION DIRECTE INTERMOLÉCULAIRE UTILISÉE DANS LA SYNTHÈSE RÉGIOSÉLECTIVE DE <i>N</i>-OXYDES D'ARYLIMIDAZOLES.	103
4.1. Introduction sur la formation catalytique des biarylimidazoles par couplage intermoléculaire.	103
4.1.1. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryles organométalliques et les halogénures d'imidazoles.	105
4.1.1.1. Suzuki.	105
4.1.1.2. Stille.	106
4.1.1.3. Negishi.	107
4.1.2. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryles.	108
4.1.2.1. Stille.	108
4.1.2.2. Negishi.	109
4.1.3. Arylation directe.	110
4.1.4. Résumé.	111
4.2. Objectif du projet.	112
4.3. <i>N</i>-oxydes d'imidazole.	113
4.3.1. Oxydation directe.	113
4.3.2. Synthèse des <i>N</i> -oxydes d'imidazoles.	114
4.4. Optimisation	116
4.4.1. Essais préliminaires.	116
4.4.2. Solvants.	117
4.4.3. Ligands.	117
4.5. Optimisation à la température de la pièce.	120
4.5.1. Catalyseur et base.	120
4.5.2. Acide pivaloïque.	120
4.5.3. Autres paramètres.	121
4.6. Génération d'analogues.	123
4.6.1. Arylation directe avec des bromures d'aryles.	123
4.6.2. Arylation directe avec des chlorures et iodures d'aryle.	124
4.7. Projets ultérieurs.	125
4.8. Résumé	126

5. CONCLUSION	128
6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES.	129
6.1. Chimie en tandem.	129
6.1.1. Méthodes générales.....	129
6.1.2 Caractérisation des composés.....	131
6.2. Arylation directe des <i>N</i>-oxydes de diazines	146
6.2.1. Méthodes générales.....	146
6.2.2. Caractérisation des composés.....	148
6.2.2.1. <i>N</i> -oxydes de diazines.....	148
6.2.2.2. <i>N</i> -oxyde de 2-arylpirazines.....	151
6.2.2.3. <i>N</i> -oxydes d'arylpirazines substituées.....	156
6.2.2.4 <i>N</i> -Oxydes de 2-arylpyridazines.....	160
6.2.2.5. <i>N</i> -Oxydes de 2-arylpyrimidines.....	162
6.2.2.6. 2-aryldiazines.....	164
6.2.2.7. <i>N</i> -Oxydes de diazines fonctionnalisés.....	167
6.2.3. Expériences de compétition.....	172
6.3. Synthèse d'un composé médicamenteux à l'aide d'une réaction d'arylation directe employant un <i>N</i>-oxyde de pyridine.	173
6.3.1. Caractérisation des composés.....	173
6.4. Arylation directe employant les <i>N</i>-oxydes d'imidazoles.	177
6.4.1. Méthodes générales.....	177
6.4.2. Caractérisation des composés.....	178
6.4.2.1. <i>N</i> -oxydes d'imidazoles.....	178
6.4.2.2. <i>N</i> -oxydes de 2-aryl-1-méthyl-5-phénylimidazoles.....	180
6.4.2.3. <i>N</i> -oxydes de 2-aryl-1,4-diméthyl-5-phénylimidazoles.....	182
6.4.2.4. <i>N</i> -oxydes de 2-aryl-1,4,5-triméthylimidazoles.....	183
7. APPENDICE	184

Liste des schémas

Schéma 1.1 : Problèmes reliés à la formation des biaryles lors des réactions de couplages classiques.	2
Schéma 1.2 : Réaction développée par Rawal.	4
Schéma 1.3 : Deuxième génération de catalyseur développée par Campeau et Thansandote permettant l'arylation directe de chlorures d'aryle.	6
Schéma 1.4 : Cycles catalytiques proposés pour l'arylation directe du pentafluorobenzène.	18
Schéma 1.5 : Cycles catalytiques proposés impliquant l'acide pivaloïque pour la réaction d'arylation directe.	20
Schéma 2.1 : Deux réactions distinctes à l'aide d'un seul catalyseur.....	25
Schéma 2.2 : Hydroamination/hydrosilation avec un catalyseur d'iridium.....	25
Schéma 2.3 : Plusieurs réactions distinctes à l'aide d'un seul catalyseur.	26
Schéma 2.4 : Trois réactions catalytiques en tandem utilisant le même catalyseur.	27
Schéma 2.5 : Deux réactions distinctes à l'aide de deux catalyseurs différents....	27
Schéma 2.6 : Allylation catalysée par le Pd, suivi d'une réaction de Pauson-Khand.	28
Schéma 2.7 : Cycle catalytique en tandem utilisant un seul réactif.....	29
Schéma 2.8 : Polymérisation de l'éthylène à l'aide du nickel et du titanium.....	29
Schéma 2.9 : Réaction comportant trois cycles catalytiques en tandem.....	30
Schéma 2.10 : Polymérisation de l'éthylène par réactions en tandem effectuée par trois différents catalyseurs.....	31
Schéma 2.11 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'un inhibiteur de kinase.....	32
Schéma 2.12 : Réaction en tandem développée par Merck.....	33
Schéma 2.13 : Réaction en tandem proposée.	35
Schéma 2.14 : Séquences réactionnelles possibles.	37
Schéma 2.15 : Deuxième approche, chemin B.	40
Schéma 2.16 : Synthèse du précurseur de réaction en tandem 2.14.....	44
Schéma 2.17 : Synthèse du biaromatique azoté protégé par un groupement pivaloyle.	45
Schéma 2.18 : Synthèse du biaromatique azoté protégé par un groupement	

mésylate.....	45
Schéma 2.19 : Synthèse de l'indole 2.17 et de l'aniline 2.19.	46
Schéma 2.20 : Synthèse médicale du biaryle cytotoxique 2.20.....	51
Schéma 2.21 : Synthèse du composé médicamenteux 2.20 en utilisant la méthodologie en tandem.	52
Schéma 3.1 : Différentes stratégies possibles pour les couplages intermoléculaires.	58
Schéma 3.2 : Réaction de Suzuki développée par Mitchell.....	59
Schéma 3.3 : Réaction de Suzuki aux micro-ondes tolérant les acides aminés non protégés.	60
Schéma 3.4 : Réaction de Stille sur un halogénure de pyrimidine.	64
Schéma 3.5 : Composés luminescents synthétisés à l'aide de la réaction de Stille.	65
Schéma 3.6 : Réaction de Negishi développée par Buchwald.	66
Schéma 3.7 : Réaction de Suzuki employant des organohétéroaryles.	68
Schéma 3.8 : Réaction de Stille employant des hétéroaryles organométalliques.	70
Schéma 3.9 : Hypothèse postulée concernant l'inhibition du catalyseur par les <i>N</i> -oxydes de pyrimidines.....	85
Schéma 3.10 : Synthèse du <i>N</i> -oxyde de pyrimidine substitué à la position 2.	85
Schéma 3.11 : Versatilité du groupement <i>N</i> -oxyde.	94
Schéma 3.12 : Preuve de la régiochimie pour la réaction avec les <i>N</i> -oxydes de pyrazines.....	96
Schéma 3.13 : D'un semicarbazone à la pyridine substituée 3.13 par analyse "SAR".....	98
Schéma 3.14 : Synthèse médicale du composé pyridinique actif 3.13.....	99
Schéma 3.15 : Rétrosynthèse proposée.	100
Schéma 3.16 : Synthèse du composé 3.13 en utilisant la réaction d'arylation directe.	102
Schéma 4.1 : Réaction de Negishi effectuée sur un halogénure d'imidazole.....	107
Schéma 4.2 : Utilisation d'une 2-stannylimidazole dans un couplage de Stille. ..	109

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Arylation directe intramoléculaire développée par Fagnou <i>et coll.</i>	5
Tableau 1.2 : Troisième génération de catalyseur développée par Fagnou <i>et coll.</i> ..	7
Tableau 1.3 : Conditions développées par Sanford pour l'arylation directe d'indoles.	11
Tableau 1.4 : Arylation directe d'imidazoles.	12
Tableau 1.5 : Conditions développées par Campeau et Rousseaux pour l'arylation directe de <i>N</i> -oxydes de pyridines.	13
Tableau 1.6 : Arylation directe sélective d'un aryle simple à l'aide d'un groupement directeur.	15
Tableau 1.7 : Arylations directes du pentafluorobenzène.	17
Tableau 1.8 : Arylation directe du benzène.	19
Tableau 2.1 : Influence de la quantité de styrène sur le ratio de produits formés. ..	41
Tableau 2.2 : Produits tricycliques étherés et azotés.	47
Tableau 2.3 : Différents régioisomères étherés.	48
Tableau 2.4 : Formation d'indoles substitués et de carbazoles.	49
Tableau 2.5 : Produits générés après trois réactions catalysées par la même source de palladium.	53
Tableau 3.1 : Conditions développées par Buchwald.	61
Tableau 3.2 : Oxidation des diazines.	75
Tableau 3.3 : Optimisation de la réaction d'arylation directe.	76
Tableau 3.4 : Différents analogues comportant un <i>N</i> -oxyde de pyrazine.	78
Tableau 3.5 : Différents analogues comportant un <i>N</i> -oxyde de quinoxaline.	79
Tableau 3.6 : Différents analogues comportant un <i>N</i> -oxyde de pyridazine.	80
Tableau 3.7 : Différents analogues comportant un <i>N</i> -oxyde de pyrazine substituée.	81
Tableau 3.8 : Test avec différents ligands.	83
Tableau 3.9 : Empoisonnement du catalyseur par le <i>N</i> -oxyde de pyrimidine.	84
Tableau 3.10 : Empoisonnement avec les <i>N</i> -oxydes de pyrimidines substituées. ...	86
Tableau 3.11 : Effets de certains additifs sur la réaction d'arylation directe.	88
Tableau 3.12 : Différents analogues de <i>N</i> -oxydes d'arylpyrimidines.	90
Tableau 3.13 : Réduction de l'oxyde avec Pd/C dans le MeOH.	91

Tableau 3.14 : Réduction du <i>N</i> -oxyde de pyridazine à l'aide de différents catalyseurs.	92
Tableau 3.15 : Réduction à l'aide de Pd/C sous conditions basiques.	93
Tableau 4.1 : Réaction de Negishi développée par Knochel employant des imidazoles.	110
Tableau 4.2 : Arylation directe d'imidazoles.	111
Tableau 4.3 : Oxydation directe des imidazoles.	114
Tableau 4.4 : Synthèses des <i>N</i> -oxydes d'imidazoles.	115
Tableau 4.5 : Première optimisation avec différents ligands.	118
Tableau 4.6 : Deuxième optimisation avec différents ligands.	119
Tableau 4.7 : Ajout de différentes quantités d'acide pivaloïque comme additif. ..	121
Tableau 4.8 : Variation du catalyseur et ajout d'additifs.	122
Tableau 4.9 : Arylation directe employant différents <i>N</i> -oxydes d'imidazoles.	124
Tableau 4.10 : Réactions avec un chlorure et un iodure d'aryle.	125

Liste des abréviations

Ac : acétate
Ar : aryle générique
atm : atmosphère
ATRP : « atom-transfer radical polymerization »
Bn : Benzyle
BSA : N,O-Bis(triméthylsilyl)acétamide
Bu : butyle
Bz : benzoyle
°C : degré celcius
cat. : catalyseur
cm : centimètre
Cy : cyclohexyle
d : doublet
dba : dibenzylidène acetone
DCM : dichlorométhane
dd : doublet de doublet
DIPEA : Diisopropyle éthylamine
DMA : diméthylacétamide
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthyl sulfoxide
dppb : 1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dppf : 1,2-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp : 1,2-Bis(diphénylphosphino)propane
dt : doublet de triplet
éq. : équivalent

Et : éthyle
Et₂O : diéthyl éther
EtOAc : « ethyl acetate »
Et₃N : triéthylamine
g : gramme
h : heure
HRMS : « high resolution mass spectroscopy »
HPLC : « high performance liquid chromatography »
HTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine
IPr-HCl : sel d'hydrochloride de 1,3-(2,6-diisopropylphényl)-imidazol-2-ylidene
iPr : isopropyle
IR : infrarouge
J : constante de couplage RMN
K: Kelvin
L : ligand
LTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpiperidinium de lithium
M⁺ : ion moléculaire
M : molaire (texte) et métal générique (sur une molécule)
m : masse
MAP : « Mitogen-activated protein »
MDR : « Multidrug resistance »
mmol : millimole
mCPBA : « *meta* chlorobenzoïque acid » ou acide *meta* chlorobenzoïque
Me : méthyle
MHz : mégahertz
min : minute
mL : millilitre
Ms: groupement mésylate
MTO : Méthyltrioxorhénium, MeReO₃
N : concentration en normal
NGD : groupement directeur azoté

NHC : « *N*-heterocyclic carbenoid »
o : ortho
p : produit
p : para
Ph : phényle
PhH: benzène
PhMe: Toluène ou méthyle benzène
Piv : groupement pivaloïde
PPAR δ : « peroxisome proliferator-activated receptors »
Py : pyridine
q : quadruplet
quant. : quantitative
r : réactif
R : groupe générique
R₁ : groupe générique
R₂ : groupe générique
R₃ : groupe générique
R₄ : groupe générique
R₅ : groupe générique
R_f : référence frontale
RMN : résonance magnétique nucléaire
ROMP : « ring-opening metathesis polymerization »
s : singulet
SAR : «Structure activity relationship»
SN₂ : substitution nucléophile de type 2
t : triplet
t-Bu : *tert*-butyle
TEA : Triéthylamine
Temp.: température
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilane

TP : température de la pièce

Ts : tosyle

UK : United Kindom

US : United States

μW : « micro-waves » ou micro-ondes

v : volume

V : groupement générique

X : halogénure générique

X' : halogénure générique différent de X

Y : groupement générique

Y' : groupement générique différent de Y

Z : groupement générique

Avant propos

Le motif biaryle est présent dans une multitude de composés naturels et médicinaux. Durant les dernières années, plusieurs stratégies ont été développées et améliorées dans le but de former ces motifs de manière rapide et efficace. Parmi ces méthodes, l'arylation directe se démarque depuis quelques années comme étant une façon très efficace de former les biaryles. Cette stratégie consiste à coupler un aryle préactivé avec un simple aryle en utilisant des métaux de transitions en quantité catalytique. Durant les dernières années, le groupe Fagnou a développé différentes réactions d'arylation directe intramoléculaires et intermoléculaires catalysées par le palladium et permettant la formation de ces motifs biaryles.

Récemment, une réaction d'arylation directe intramoléculaire permettant la formation de biaryles tricycliques a été mise en tandem avec une réaction de Heck. Cette nouvelle méthodologie utilise un catalyseur de palladium pour effectuer les deux réactions, de manière consécutive et sans l'ajout supplémentaire de catalyseur ou de réactifs. D'excellents rendements ont été obtenus. Par ailleurs, cette méthode a été utilisée dans la synthèse d'un composé cytotoxique. De plus, une troisième réaction a été ajoutée en séquence des réactions en tandem. Ce processus est un rare exemple de trois réactions consécutives utilisant la même source de catalyseur.

Par la suite, une réaction d'arylation directe intermoléculaire a été développée. Celle-ci permet la synthèse régiosélective d'hétérobiaryles avec d'excellents rendements. La méthode utilise des *N*-oxydes de diazines, des composés pauvres en électrons, comme partenaire de couplage. Les composés finaux obtenus peuvent être facilement désoxygénés ou plus amplement fonctionnalisés en utilisant le groupement *N*-oxyde comme pivot synthétique. De

plus, une réaction d'arylation directe employant un *N*-oxyde de pyridine a été utilisée pour la synthèse d'un produit médicinal.

Enfin, une nouvelle réaction régiosélective d'arylation directe intermoléculaire employant des *N*-oxydes d'imidazoles a été élaborée. Cette nouvelle méthodologie constitue un des premiers exemples d'arylation directe à basse température employant une quantité équimolaire de réactifs de départ. De plus, lors de cette étude, il a été trouvé que l'ajout d'acide pivaloïque ainsi que des sels de cuivre augmentait considérablement le rendement de la réaction.

Remerciements

Ah! Les remerciements! Quel beau moment durant l'écriture d'une thèse. Pourquoi? Parce que cela signifie que j'ai presque terminé ma rédaction, et par le fait même mes études! Après tant d'années passées sur les bancs d'école à investir toute mon énergie et mon temps pour obtenir ce diplôme, comment ne pas être heureux d'enfin pouvoir apprécier le fruit du travail accompli. Je vais donc rejoindre le marché du travail avec un bagage acquis de mes efforts et sacrifices : le savoir et la connaissance dans mon domaine, la fierté d'avoir atteint mes objectifs ainsi que la confiance en moi.

Tout d'abord, j'aimerais sincèrement te remercier Keith pour tout ce que tu as pu m'apporter durant ces deux dernières années. J'ai adoré travailler avec toi et je recommencerais n'importe quand. S.V.P., ne change pas. Tu es le patron que tout le monde rêve d'avoir!

Je voudrais aussi prendre quelques lignes pour remercier tous mes collègues de travail. Tout d'abord, merci à Marc, LC, Mathieu et Mélissa qui ont pris soin de moi à mon arrivée dans le laboratoire. Merci pour vos conseils, votre patience et toute l'aide que vous avez pu m'apporter. Mais, avant tout, je voudrais vous remercier d'être mes amis et j'espère que l'on va toujours garder contact. Marc et LC, je n'oublierai jamais le voyage à Halifax! Je voudrais ensuite remercier le 3^e membre du « Team N-oxide » : Dave. J'ai vraiment aimé travailler dans le même laboratoire que toi. Tu es drôle, compétent et toujours prêt à aider. Ne perds surtout pas ces qualités. J'espère avoir la chance de retravailler avec toi un jour. Bonne chance avec Catherine, vous faites un beau couple! Nicole, même si tu fais officiellement partie du groupe Fagnou que depuis peu, j'ai l'impression de te connaître depuis longtemps... je me demande pourquoi? J'ai apprécié nos discussions, mais surtout ton grand sourire contagieux. Bonne chance! Même si je

vous connais un peu moins à cause de la distance de laboratoire qui nous sépareit, je voudrais vous remercier « Team Anglo » (Megan, Dereck et Koyode) de m'avoir encouragé et aidé, surtout lors de la préparation de mon séminaire et de mes entrevues. Eli, Mr Fixe it (David), Mégan et Laurence, que la force de Sherbrooke soit avec vous! Bon succès chez les Fagnou. Bonne chance aussi aux nouveaux « post-doc » Dan et Ben. Enfin, je voudrais remercier tous les étudiants de premier cycle avec lequel j'ai eu le plaisir de travailler durant ces dernières années. Félicitations à Sophie et Dan qui par leurs efforts soutenus ont réussi à obtenir une place dans le laboratoire Fagnou pour des études supérieures en septembre prochain. Bonne chance! Un merci spéciale à Mathieu André et Sandrine Laserre, deux étudiants d'été venus de France qui ont pris de leur temps pour me donner un coup de main dans mes projets.

Les dernières années n'auraient pas été possibles sans le soutien moral et financier apporté par ma famille. Papa, maman et frerot, je vous remercie tous du fond du coeur pour ce que vous avez fait pour moi. J'espère pouvoir vous consacrer plus de temps dans les années à venir.

Finalement, Mélissa, toi qui aimes tant lire les remerciements des thèses, tu devais commencer à penser que je t'avais oublié! Et bien non, je te gardais pour le dessert. Je voudrais sincèrement te remercier d'être dans ma vie depuis tant d'années. Merci de ton appui et de ta générosité, merci de me supporter. Nous formons une super équipe toi et moi et je nous souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle vie qui commence.

À vaincre sans péril, on triomphe sans gloire!

Chapitre 1

1. Arylation directe.

1.1. Introduction

Depuis plus d'un siècle, les composés biaryles attirent l'attention de la communauté scientifique.¹ Plusieurs méthodes ont été proposées pour effectuer leurs synthèses. La plus populaire demeure cependant la formation du lien biaryle via le couplage de deux aryles en utilisant un métal de transition en quantité catalytique. Plusieurs réactions utilisant le palladium ont été élaborées. Encore aujourd'hui, certaines de ces réactions continuent d'être développées et améliorées. Les réactions de Suzuki, Stille, Negishi, Kumada et Hiyama font partie du type de réactions le plus couramment employées pour la synthèse de biaryles.² Avec les années, les différentes méthodes ont été raffinées et d'excellents rendements peuvent maintenant être obtenus en utilisant des conditions réactionnelles douces. De plus, les conditions utilisées permettent une plus grande tolérance envers différents groupements fonctionnels, ce qui réduit le nombre d'étapes et le temps des synthèses. Enfin, une grande variété d'aryles est aussi offerte commercialement.

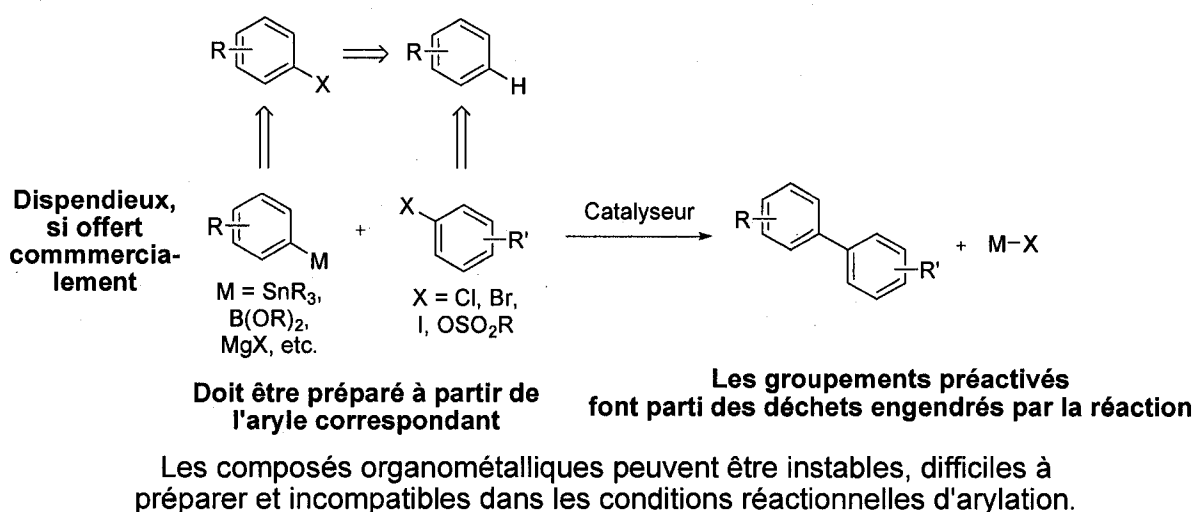
Pour qu'une réaction de couplage puisse s'effectuer, des groupements préactivés doivent être présents sur chacun des aryles utilisés dans la réaction. Ces groupements sont généralement un halogène et un groupement

¹ Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

² Pour une revue sur le sujet, voir : Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH : New York, **1998**.

organométallique. Ces fonctionnalités doivent être installées sur chacun des aryles et ce procédé requiert beaucoup d'étapes de synthèse, ainsi qu'un temps précieux. Comme mentionné précédemment, quelques aryles ayant déjà leurs groupements préactivés installés sont offerts commercialement. Pour certains, le prix élevé reflète leur difficulté à être synthétisés. Ensuite, ces groupements ne sont pas retrouvés sur le biaryle final synthétisé et deviennent des déchets moléculaires. Dans le cas de la réaction de Stille, ces déchets sont toxiques. De plus, la masse moléculaire des déchets excède souvent la masse du biaryle synthétisé. Finalement, certains composés organométalliques sont instables et peuvent être incompatibles avec les conditions réactionnelles utilisées (schéma 1.1).

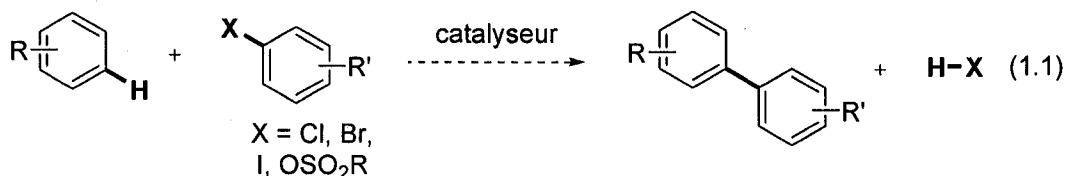
Schéma 1.1 : Problèmes reliés à la formation des biaryles lors des réactions de couplages classiques.



Depuis plusieurs années, les réactions d'arylation directe sont de plus en plus présentes dans la littérature scientifique.³ Dans ce type de réaction, le

³ Pour des revues récentes sur le sujet, voir: a) Kakiuchi, F.; Chatani, N.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077. b) Kakiuchi F.; Murai, S.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826. c) Rittleng, V.; Sirlin C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731. d) Miura, M.; Nomura, M. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 211. e) *Handbook of C-H Transformations*, Dyker, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2005**; Vols. 1 and 2. f) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q.-N.; Lazareva, A.

groupement organométallique est remplacé par un simple hydrogène. Le couplage s'effectue donc entre un halogénure d'aryle et un aryle simple (équation 1.1).

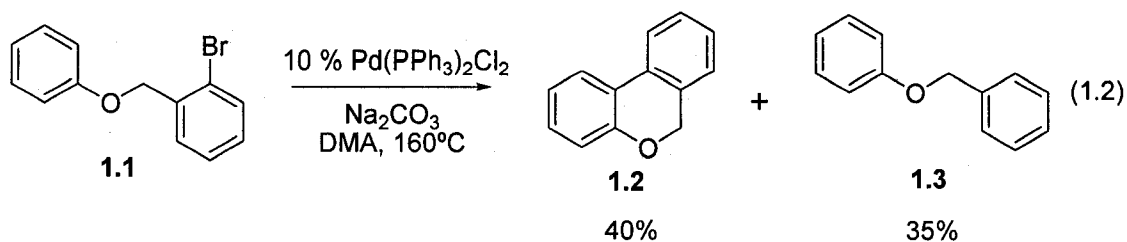


Ces modifications ont comme avantage d'éliminer tous les problèmes liés au groupement organométallique et de ne générer qu'un acide comme déchet moléculaire. Par contre, l'élaboration de ce type de réaction est beaucoup plus complexe. Les prochaines sections seront consacrées aux réactions d'arylations directes intramoléculaires et intermoléculaires. De plus, la discussion portera plus spécifiquement sur les réactions initiales d'arylations directes ainsi que sur celles développées durant les dernières années.

1.2. Réactions d'arylation directe intramoléculaires.

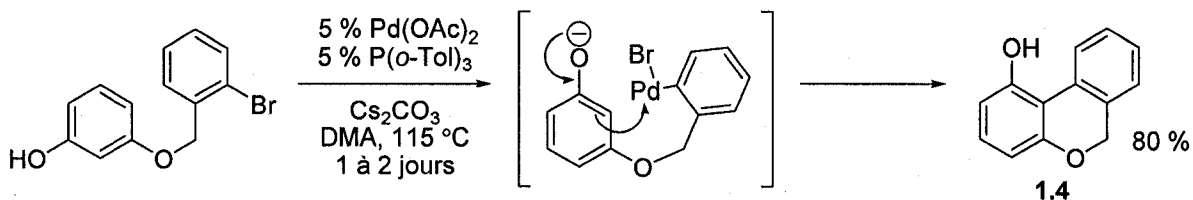
Un des premiers rapports relatant la réaction d'arylation directe fût écrit par Ames et Opalko en 1984.⁴ Celui-ci a utilisé deux aryles reliés par une chaîne étherée comme matériel de départ (**1.1**). Ce réactif, mis en présence de palladium en milieu basique, a engendré la formation du tricycle **1.2** avec un rendement de 40 %. Les problèmes majeurs liés à cette réaction sont la température élevée, le bas rendement et la formation du produit déshalogéné **1.3** en grande quantité (équation 1.2).

Synlett **2006**, *20*, 3382. g) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, *12*, 1253. h) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, article in press.
⁴ Ames, D.E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919.



Ce n'est que 13 ans plus tard que Rawal⁵ a réussi à déterminer des conditions efficaces et plus douces permettant la réalisation de la réaction d'arylation directe avec de bons rendements. Pour ce faire, celui-ci a utilisé le Pd(OAc)₂ comme catalyseur et a ajouté une phosphine comme ligand ((*o*-tol)₃P). Ce système catalytique a permis la synthèse de six analogues semblables au produit **1.4** avec des rendements se situant entre 75 % et 96 %. Par contre, le phénol est absolument nécessaire pour obtenir une bonne réactivité. Pour expliquer ce phénomène, Rawal propose un mécanisme où le phénolate participerait à une attaque de type S_EAr sur le palladium (schéma 1.2). Sans ce phénol, l'aryle ne serait pas assez nucléophile pour effectuer l'attaque.

Schéma 1.2 : Réaction développée par Rawal.

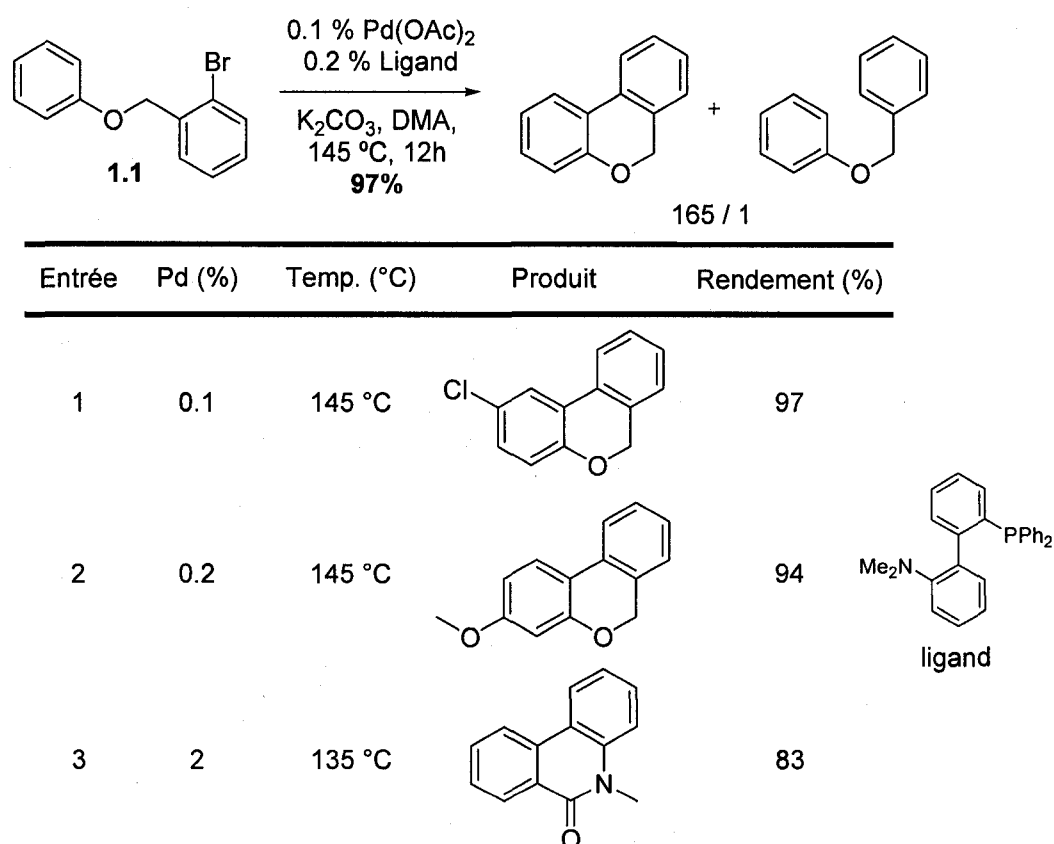


Inspiré par le travail de ces deux groupes, Fagnou *et coll.* ont entrepris, en 2003, des recherches sur l'arylation directe. Le but de leurs études était d'améliorer les conditions réactionnelles développées par Rawal en abaissant la quantité de catalyseur utilisé. L'autre objectif visé était d'élaborer des conditions générales

⁵ Hennings, D. D.; Iwasa, S.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2.

d'arylation directe intramolécule permettant l'utilisation de chlorure et d'iodure d'aryle. Le premier essai, en vue d'atteindre ces objectifs, a été de placer le composé **1.1** dans les conditions développées par Rawal, puis de varier le ligand. Par la suite, plusieurs bases et solvants ont été testés. Finalement, en 2004, les recherches de Fagnou ont permis de développer des conditions générales permettant de former différents types de biaryles, tout en minimisant la quantité de produits déshalogénés formés.⁶ De plus, la quantité de palladium utilisé est très faible et les rendements sont excellents. Voici quelques exemples du type de molécules synthétisées par Campeau, Parisien et Leblanc (tableau 1.1).

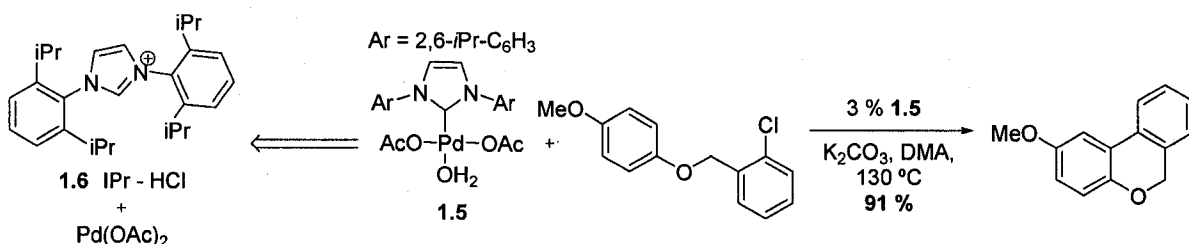
Tableau 1.1 : Arylation directe intramolécule développée par Fagnou *et coll.*



⁶ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186.

Cependant, toutes les tentatives pour effectuer la réaction d'arylation directe sur un chlorure d'aryle ont mené à de mauvais rendements. Les conditions réactionnelles ont dû être réinvestiguées. Il a été trouvé qu'une augmentation significative de la formation du biaryle désiré était observée lorsque le ligand phosphine utilisé précédemment était remplacé par un ligand NHC. Finalement, il a été déterminé que le complexe **1.5** généré à partir du Pd(OAc)₂, en présence d'un équivalent supplémentaire (par rapport au catalyseur) de ligand IPr – HCl (**1.6**), permettait l'obtention d'une réactivité optimum (schéma 1.3). Plusieurs chlorures d'aryle ont été utilisés et des rendements supérieurs à 80 % ont toujours été obtenus.⁷

Schéma 1.3 : Deuxième génération de catalyseur développée par Campeau et Thansandote permettant l'arylation directe de chlorures d'aryle.



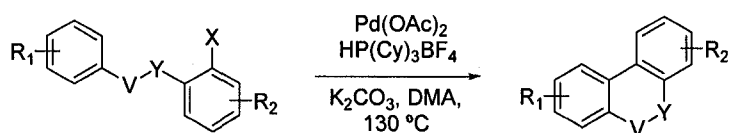
Parallèlement à l'étude sur l'arylation directe des chlorures d'aryle, Fagnou *et coll.* ont décidé de pousser plus loin leur investigation par rapport aux conditions d'arylation directe intramoléculaire. Le but était d'augmenter la réactivité du catalyseur permettant ainsi à des substrats plus encombrés, ainsi qu'à tous les types halogénures d'aryle d'être employés avec des conditions réactionnelles identiques. L'emploi de ligands phosphines riches en électrons utilisés par Fu pour effectuer la réaction de Heck à basse température⁸ a donné l'idée au groupe de tenter ce genre de ligand dans la réaction d'arylation directe. Ceux-ci ce sont

⁷ Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *9*, 1857.

⁸ a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10. b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989. c) Hill, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.

avérés être d'excellents candidats pour ce type de réaction, plus particulièrement le $\text{HP}(\text{Cy}_3)\text{BF}_4$ (tableau 1.2). La formation d'un catalyseur plus actif a permis l'utilisation des chlorures (entrée 1 et 2), bromures (entrée 3 et 4) et iodures (entrée 5 et 6) d'aryle, ainsi que l'emploi de cycles plus encombrés stériquement (entrée 3). La formation de carbazoles (entrée 4) et la cyclisation sur des hétérocycles sont aussi possibles (entrée 6). De plus, la chaîne reliant les biaryles entre eux est modifiable. Au cours de ces études, il a aussi été découvert que des sels d'argent doivent être employés lors de l'utilisation d'iodure d'aryle pour éviter l'empoisonnement du catalyseur par les anions iodures générés au cours du cycle catalytique. Une multitude de composés ont été générés en utilisant cette méthodologie.⁹

Tableau 1.2 : Troisième génération de catalyseur développée par Fagnou *et coll.*



Entrée	Pd (%)	X	Produit	Rendement (%)	Entrée	Pd (%)	X	Produit	Rendement (%)
1	3	Cl		97	4	3	Br		94
2	3	Cl		87	5	3	I		94 ^a
3	5	Br		85	6	5	I		81 ^a

a) 0.5 éq. d' Ag_2CO_3 a été utilisé

⁹ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

Parallèlement à ces investigations, Parisien et Valette du groupe Fagnou, ont aussi tenté de développer des conditions utilisant une source de palladium hétérogène, plutôt qu'homogène pour effectuer la réaction d'arylation directe. Les résultats de leurs recherches ont démontrés que de bons rendements peuvent être obtenus en utilisant le Pd(OH)₂/C en présence de KOAc comme base. De plus, leurs investigations ont permis de démontrer que, même si la source de palladium est hétérogène, la réactivité du catalyseur vient de la formation d'une espèce active de palladium soluble, généré durant la réaction.¹⁰

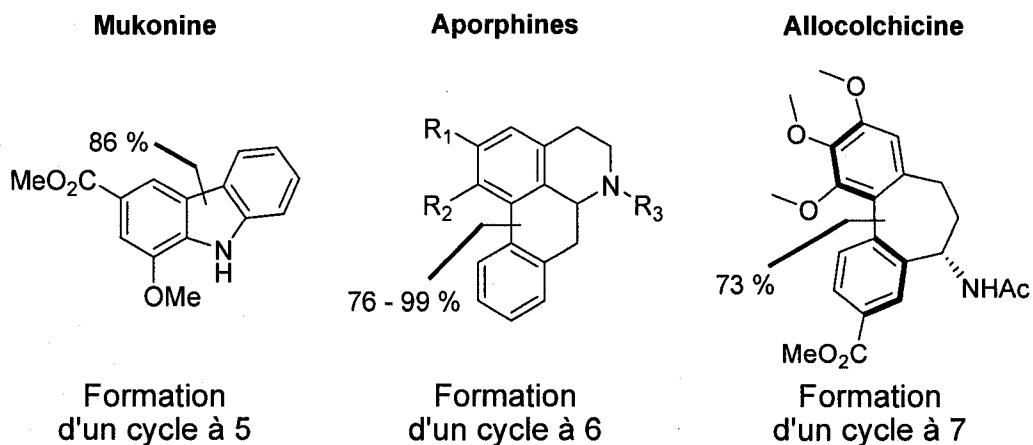
Les nombreuses investigations, effectuées par le groupe Fagnou, ont permis de développer des systèmes catalytiques efficaces pour effectuer des arylations directes intramoléculaires. Dans le but de tester ces systèmes, différentes synthèses de produits actifs biologiquement ont été effectuées (figure 1.1). La Mukonine a été synthétisée en trois étapes avec un rendement global de 75 % par Parisien.⁹ Une des étapes de synthèse comprend la formation d'un cycle à cinq par arylation directe avec un rendement de 86 %. Une série d'analogues des aporphines a aussi été synthétisée par Lafrance et Blaquiere.¹¹ L'étape clé de leur synthèse est la formation du cycle à six par réaction d'arylation directe avec des rendements situés entre 76 et 99 %. Enfin, en 2005, Leblanc et Fagnou ont effectué la synthèse totale de l'allocochicine et d'un de ces analogues en utilisant l'arylation directe pour former le cycle à sept présent sur la molécule avec un rendement de 73 %.¹²

¹⁰ Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578.

¹¹ a) Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2004**, *24*, 2874 b) Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *5*, 811.

¹² Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849.

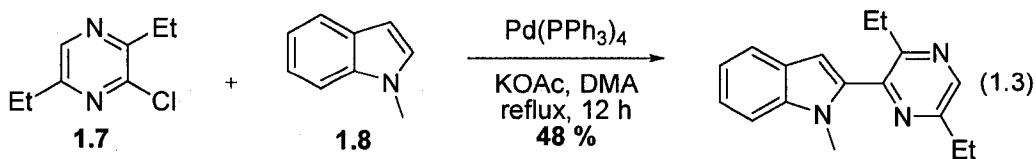
Figure 1.1 : L'arylation directe utilisée pour la synthèse de composés biologiques.



1.3. Réactions d'arylation directe intermoléculaires.

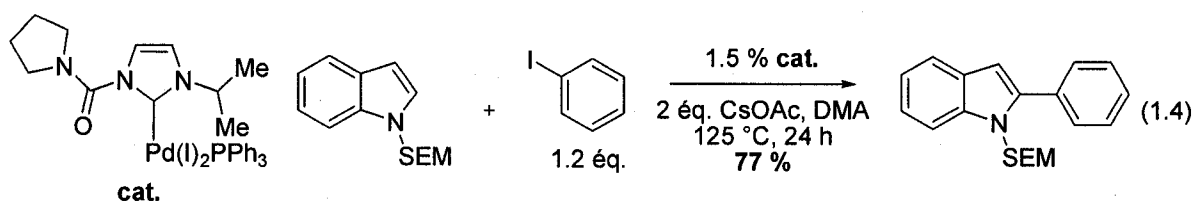
1.3.1. Arylation directe d'hétérocycles.

Le premier exemple de réaction d'arylation directe intermoléculaire a été présenté par Ohta en 1989.¹³ Celui-ci a réussi à former un lien biaryle entre la chloropyrazine substituée **1.7** et le *N*-méthylindole **1.8**. Pour ce faire, ce dernier a utilisé le Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur, en milieu basique et à haute température (reflux, DMA). Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 48 % (équation 1.3).



¹³ Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477.

Par la suite, plusieurs groupes ont effectué des recherches dans le domaine de l'arylation directe. Différents catalyseurs, ainsi qu'une grande variété d'hétérocycles ont été utilisés. Récemment, en 2005, Sames *et coll.* ont déterminé des conditions efficaces permettant l'arylation d'indoles en position C-2.¹⁴ Parallèlement à ces investigations, Sames a aussi développé d'autres systèmes catalytiques à base de palladium¹⁵ permettant l'arylation d'indoles *N*-protégé (équation 1.4).¹⁶



Un autre groupe de recherche a aussi étudié l'arylation directe des indoles en position C-2. Le groupe de Sanford a récemment développé des conditions permettant d'effectuer cette réaction.¹⁷ Par contre, leur système catalytique est différent de ceux développés auparavant, puisque celui-ci utilise le couple Pd(II)/Pd(IV), plutôt que le traditionnel Pd(0)/Pd(II) dans le cycle catalytique. Cette méthode a pour avantage de permettre une température plus basse par rapport aux autres réactions développées. De plus, une variété d'indoles protégée ou non, a facilement été arylée avec de bons rendements (tableau 1.3).

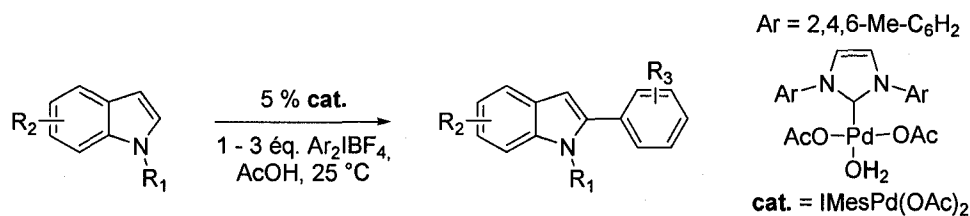
¹⁴ Wang, X.; Lane, B. Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.

¹⁵ Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050

¹⁶ Touré, B. B.; Lane, B. S.; Sames D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979.

¹⁷ Deprez, N. R.; Kalyani, D. Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972.

Tableau 1.3 : Conditions développées par Sanford pour l'arylation directe d'indoles.



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		81	4		80
2		74	5		80
3		70	6		62

L'arylation directe intermoléculaire n'est pas seulement possible avec des indoles. L'arylation de benzimidazoles, d'imidazoles, de thiophènes, d'oxazoles et de pyrroles est aussi possible. Récemment, Bergman et Ellman¹⁸, puis Itami¹⁹ ont développé des systèmes catalytiques utilisant le rhodium pour effectuer l'arylation de ces hétérocycles. Cependant, des rendements moyens, autour de 60 %, ont été obtenus. En 2006, Rossi *et coll.*²⁰ ont élaboré de nouvelles conditions, utilisant un système catalytique de palladium et deux équivalents de cuivre, pour effectuer l'arylation directe d'imidazole et de benzimidazole avec d'excellents rendements. De plus, leur système n'emploie aucun ligand, ni aucune base. Cette particularité leur a permis d'effectuer l'arylation d'imidazoles sans groupement protecteur sur l'azote (tableau 1.4).

¹⁸ a) Lewis, J. C.; Wiedemann, S. H.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 35. b) Lewis, J. C.; Wu; J. Y.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1589.

¹⁹ Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R. Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748.

²⁰ Bellina, F.; Cauteruccio, S; Rossi, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

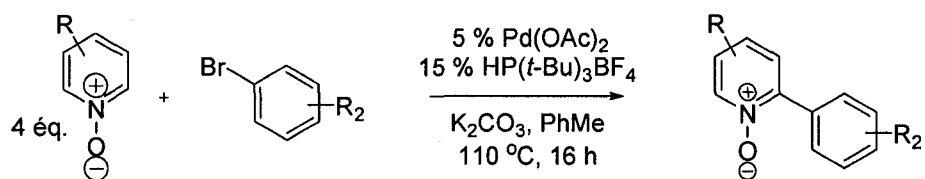
Tableau 1.4 : Arylation directe d'imidazoles.

Entrée	R ₁	Iodure d'aryle	Rendement (%)	Entrée	R ₁	Iodure d'aryle	Rendement (%)
1	Me		84	3	H		53
2	Ms		99	4	H		89

Toutes les méthodes décrites précédemment emploient des hétérocycles riches en électrons π . En 2006, Campeau et Rousseaux du groupe Fagnou ont développé des conditions permettant l'arylation directe sélective d'hétérocycles pauvres en électrons π .²¹ L'emploi des *N*-oxydes de pyridines constitue le premier exemple de l'utilisation de ce type de composés dans une réaction d'arylation directe. Le système catalytique utilisé est constitué de Pd(OAc)₂/HP(*t*-Bu)₃BF₄ et l'arylation est entièrement régiosélective à la position C-2. Plusieurs analogues ont été générés avec de bons rendements (tableau 1.5). De plus, les pyridines libres peuvent être obtenues en effectuant la réduction du *N*-oxyde après l'arylation.

²¹ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020.

Tableau 1.5 : Conditions développées par Campeau et Rousseaux pour l'arylation directe de *N*-oxydes de pyridines.

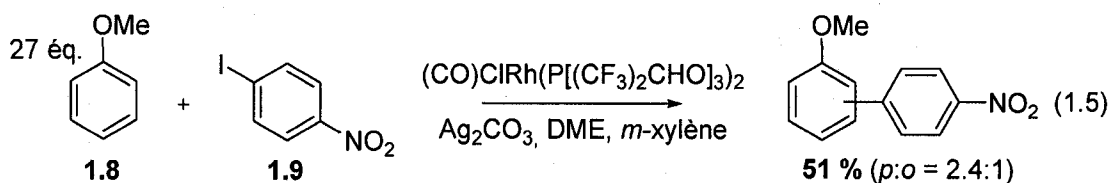


Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		91	4		97
2		80	5		87
3		74	6		78

1.3.2. Arylation directe d'aryles simples.

La réaction d'arylation directe sur des aryles simples est beaucoup plus complexe à développer qu'une réaction d'arylation directe sur des hétéroaryles. La présence d'hétéroatomes favorise certains sites d'arylation en modifiant l'électronique de ces positions ou en agissant comme groupement directeur par addition sur le catalyseur. Pour un aryle simple, toutes les positions sont identiques chimiquement. Des problèmes de régiosélectivité ainsi que des problèmes d'arylation multiple peuvent donc être observés. Itami, en 2006, a développé une

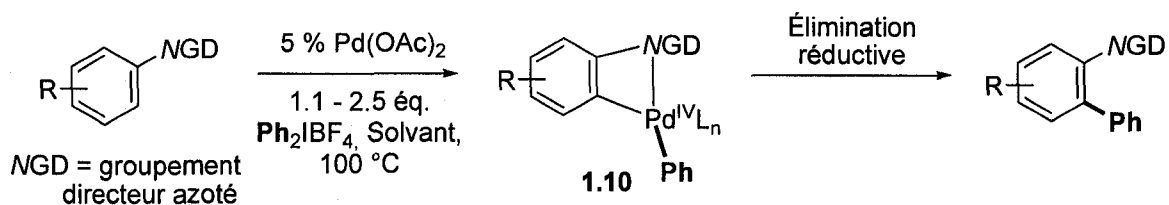
méthode d'arylation directe d'aryle simple employant le rhodium comme catalyseur.¹⁹ Ce dernier a arylé l'anisole **1.8** et le 4-iodonitrobenzène (**1.9**) avec un rendement de 51 %. Par contre, un ratio 2.4 :1 *ortho/para* a été obtenu et 27 équivalents d'anisole ont été nécessaires pour effectuer la réaction (équation 1.5).



Pour tenter de résoudre le problème de sélectivité relié à l'emploi d'aryle simple, Sanford de l'université du Michigan, a installé un groupement directeur azoté sur l'aryle simple permettant le contrôle de l'addition sur celui-ci.²² Cette dernière explique la régiosélectivité obtenue par la formation de l'intermédiaire **1.10** (tableau 1.6). L'azote présent sur le groupement directeur agit comme ligand au niveau du palladium et dirige l'insertion CH en *ortho* du groupement directeur. Lors de l'élimination réductive, le phényle est additionné sélectivement. Plusieurs analogues ont été générés en employant cette méthode et différents types de groupements directeurs azotés peuvent être utilisés.

²² Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330.

Tableau 1.6 : Arylation directe sélective d'un aryle simple à l'aide d'un groupement directeur.



Entrée	Groupement directeur	Produit	Rendement (%)
1			91
2			78
3			83
4			67

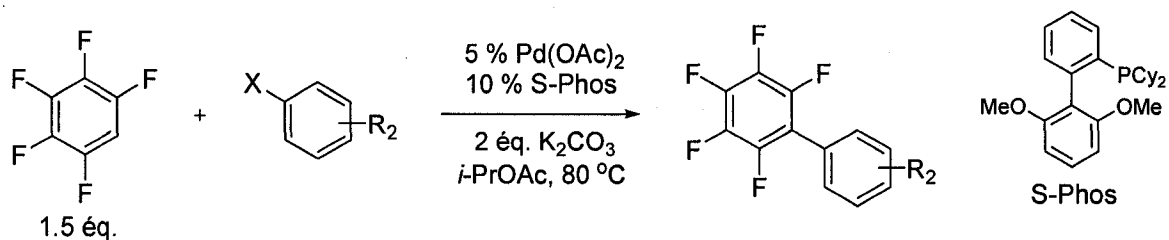
En 2006, Lafrance et Fagnou ont étudié expérimentalement l'arylation directe du pentafluorobenzène. Après plusieurs investigations, il a été trouvé que cette réaction était possible, malgré la déficience en électrons π de ce composé aromatique. Le meilleur système catalytique découvert à ce moment était une combinaison de Pd(OAc)_2 et de $\text{HPMe}(t\text{-Bu})_2\text{BF}_4$. Plusieurs produits ont été

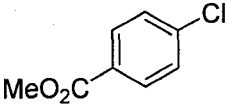
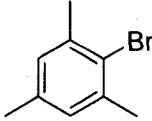
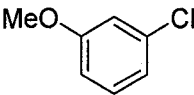
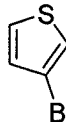
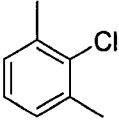
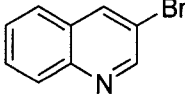
synthétisés en utilisant cette méthode.²³ Par contre, les conditions développées n'ont jamais donné de résultats satisfaisants lorsque des chlorures d'aryles ou des composés encombrés stériquement ont été employés. Pour tenter de résoudre ce problème, des investigations supplémentaires ont été effectuées. Ces études ont mené à l'élaboration d'un nouveau système catalytique utilisant le Pd(OAc)₂ et le ligand S-Phos. De plus, l'acétate d'isopropyle a été utilisé comme solvant et la température de réaction a été abaissée.²⁴ Les nouvelles conditions réactionnelles ont permis l'emploi de substrats inutilisables auparavant (tableau 1.7). De bons rendements sont obtenus autant avec les chlorures d'aryle (entrées 1 à 3) qu'avec les bromures d'aryle (entrées 4 à 6). Des substrats comportant des groupements électroattracteurs (entrée 1) et électrodonneurs (entrée 2) peuvent aussi être utilisés sans problème. De plus, l'encombrement stérique provoqué par des méthyles en *ortho* du groupement halogène n'a pas d'effets négatifs sur le rendement (entrées 3 et 4). Enfin, l'arylation directe d'hétérocycles est aussi possible (entrées 5 et 6).

²³ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.

²⁴ Lafrance, M.; Shore, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2006**, *22*, 5097.

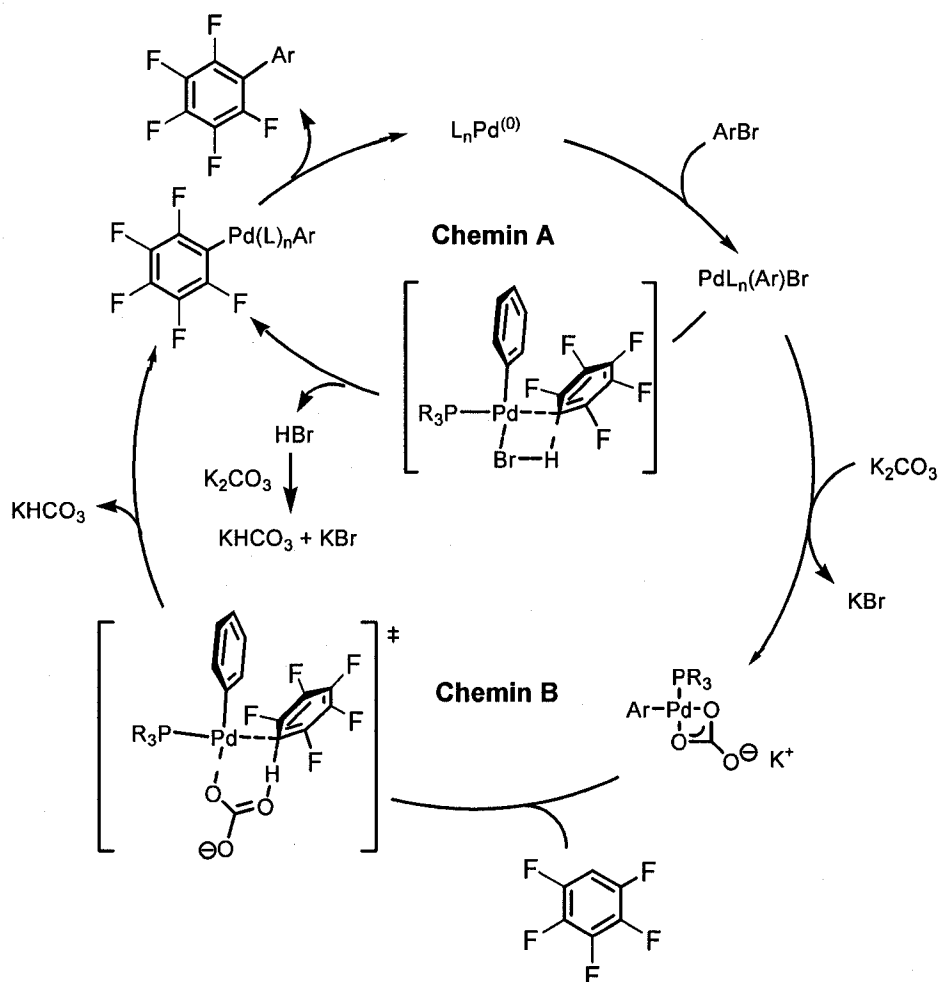
Tableau 1.7 : Arylations directes du pentafluorobenzène.



Entrée	Halogénure d'aryle	Rendement (%)	Entrée	Halogénure d'aryle	Rendement (%)
1		99	4		98
2		89	5		70
3		85	6		92

Parallèlement aux investigations effectuées dans le laboratoire par Lafrance et Fagnou sur les pentafluorobenzènes, des calculs DFT ont été effectuées par Rowley et Woo de l'université d'Ottawa.²³ Les résultats théoriques obtenus, en complémentarité de ceux obtenus expérimentalement, ont permis d'élaborer deux cycles catalytiques plausibles pour la réaction d'arylation directe (schéma 1.4).

Schéma 1.4 : Cycles catalytiques proposés pour l'arylation directe du pentafluorobenzène.

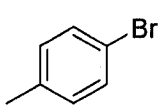
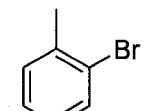
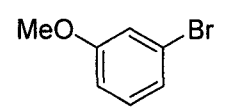
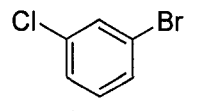
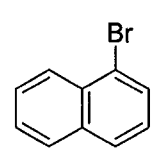
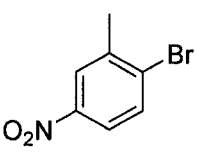


Il a été présumé que la première étape du mécanisme est l'insertion oxydative. Une fois celle-ci effectuée, une palladation/déprotonation concertée génère l'intermédiaire diarylpalladium(II) et du HBr (chemin A). Aussi, après l'insertion oxydative, un échange entre le ligand bromure et l'anion carbonate est également possible. L'intermédiaire généré par cet échange effectue le même type de palladation/déprotonation pour générer l'espèce diarylpalladium(II) (chemin B). D'un point de vue théorique, le chemin B est plus bas en énergie. Par contre, d'un point de vue expérimental, ce chemin pose problème. Il a été démontré que le

K_2CO_3 est peu soluble dans le solvant de réaction à haute température. Il serait alors difficile de former l'intermédiaire de palladium portant le carbonate. Dans cette même ligne de pensée, il a été proposé qu'une base plus soluble améliorerait considérablement la réaction, puisque cela favoriserait la formation de l'intermédiaire actif de palladium dans le milieu réactionnel. Plusieurs bases et additifs ont été testés. Finalement, l'ajout de 30 % d'acide pivaloïque s'est avéré bénéfique pour la réaction. Ce nouveau système catalytique a même permis l'arylation directe du benzène avec d'excellents rendements (tableau 1.8).

Tableau 1.8 : Arylation directe du benzène.²⁵



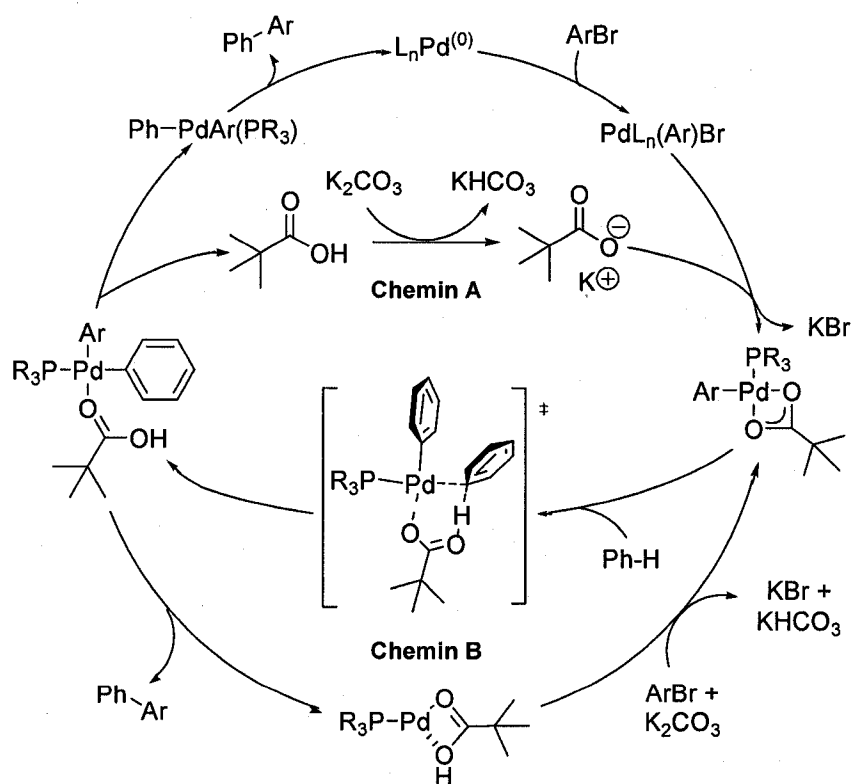
Entrée	Bromure d'aryle	Rendement (%)	Entrée	Bromure d'aryle	Rendement (%)
1		81	4		85
2		69	5		63
3		80	6		81

En supposant toujours que l'arylation directe s'effectue selon un mécanisme de palladation/déprotonation, un cycle catalytique a été proposé impliquant l'action

²⁵ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

de l'acide pivaloïque dans la réaction (schéma 1.5). La première étape serait la déprotonation de l'acide par le carbonate de potassium pour générer du pivalate de potassium, une base beaucoup plus soluble dans le milieu réactionnel. L'échange de ligand sur le palladium est alors favorisé et l'intermédiaire actif qui permet l'arylation directe est formé. Une fois l'arylation directe complétée, deux chemins sont possibles. Le chemin A implique le relargage de l'acide pivaloïque dans le milieu, puis l'élimination réductive. Le chemin B propose l'étape d'élimination réductive en premier, puis l'insertion oxydante de l'halogénure d'aryle sans relargage de l'acide par la suite.

Schéma 1.5 : Cycles catalytiques proposés impliquant l'acide pivaloïque pour la réaction d'arylation directe.



1.4. Résumé

Il est facile de constater que la réaction d'arylation directe s'est améliorée avec le temps. Plusieurs méthodes impliquant différents types de catalyseurs et de substrats ont été développées et des conditions plus douces peuvent maintenant être utilisées. Le côté économique, pratique et efficace de l'arylation directe en fait une méthode de choix pour la formation de biaryles.

Chapitre 2

2. Formation de biaryles fonctionnalisés par une réaction catalytique de Heck, d'arylation directe et d'hydrogénation en tandem.

2.1. Introduction sur les réactions de catalyse en tandem.

Le désir des chimistes d'améliorer l'efficacité des réactions en minimisant la quantité de déchets moléculaires, a amené ceux-ci à développer des procédés catalytiques. Des réactions déjà connues ont donc été perfectionnées en remplaçant certains réactifs, présents en quantité stoechiométrique dans la réaction originale, par des entités catalytiques. Par la suite, il a été proposé que des réactions à plusieurs étapes effectuées en une séquence non interrompue puissent aussi être améliorées, en remplaçant les différentes étapes par une série de réactions en « tandem » catalysées par une ou plusieurs entités. Ces nouvelles réactions permettent une économie d'atomes. Elles ont aussi un impact important, dans les compagnies chimiques, sur la synthèse et le développement de nouvelles molécules.²⁶ La recherche dans ce domaine est importante parce que les défis liés à l'élaboration de ce genre de procédés permettent l'amélioration et la compréhension plus en profondeur des transformations chimiques. De plus, les réactions à plusieurs étapes catalytiques bien développées réduisent le temps réactionnel ainsi que les pertes de produits liées à l'isolation et à la purification des intermédiaires. Enfin, la génération *in situ* de ces intermédiaires, certains

²⁶ Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1233.

toxiques et dangereux, permet la réalisation de la réaction tout en évitant les dangers reliés à la purification ou au transport de ceux-ci.

2.1.1. Définitions

Plusieurs réactions à plusieurs étapes catalytiques ont été rapportées dans la littérature.²⁷ Au fil des années, quelques termes ont été associés à ces différents procédés. Voici une définition de chacun de ceux-ci.

- Réactions en tandem: Processus dans lequel plusieurs réactions sont combinées en une seule étape synthétique.^{27d}
- Tandem « domino ou cascade »: Processus dans lequel des réactions en tandem impliquent la formation ou la transformation de deux ou plusieurs liaisons, sous les mêmes conditions réactionnelles et sans l'ajout supplémentaire d'un réactif ou d'un catalyseur. De plus, chaque réaction effectuée implique la génération d'une nouvelle fonctionnalité nécessaire à la prochaine étape de transformation. Les intermédiaires de réaction ne sont pas isolables.^{27a}
- Tandem « consécutif »: Processus dans lequel des réactions en tandem impliquent la formation ou la transformation de deux ou plusieurs liaisons, sous les mêmes conditions réactionnelles et sans l'ajout supplémentaire d'un réactif ou d'un catalyseur. Les différentes réactions n'impliquent pas toujours la génération de fonctionnalités nécessaires à la réaction subséquente. Par contre, les intermédiaires de réaction sont des entités isolables.²⁸
- Tandem « séquentiel »: Processus dans lequel des réactions en tandem

²⁷ a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) Ikeda, S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 511. c) Foff, D. E.; dos santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365. d) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001. e) Drouin, S. D.; Zamanian, F.; Fogg, D. E. *Organo-metallics* **2001**, *20*, 5495.

²⁸ Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.

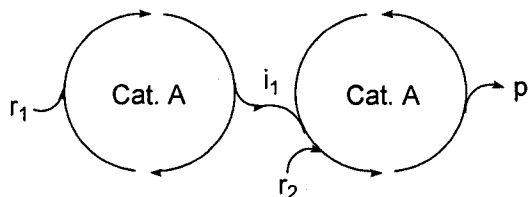
impliquent la formation ou la transformation de deux ou plusieurs liaisons. Les différentes réactions n'impliquent pas toujours la génération de fonctionnalités nécessaires à la réaction subséquente et l'ajout de réactifs ou le changement des conditions réactionnelles est nécessaire pour effectuer la consécution des réactions. En fait, au sens pratique, la réaction tandem séquentielle permet d'effectuer deux réactions ou plus dans un même contenant sans purification entre les étapes.^{27d}

2.1.2. Classification des différents cycles catalytiques en tandem.

Plusieurs facteurs doivent être considérés lors du développement de réactions en tandem, le plus important étant la compatibilité. Si plusieurs catalyseurs sont utilisés, ils ne doivent pas s'interférer l'un envers l'autre. De plus, le ou les catalyseurs doivent être compatibles avec les substrats, les intermédiaires et les matériaux résiduels comme les produits secondaires formés et le/les solvants. Les systèmes doivent aussi être construits de sorte que les catalyseurs s'associent aux sites réactifs désirés. La vitesse relative de chaque réaction est aussi importante. Par exemple, si la première étape du processus requiert un temps de réaction trop long, une déficience en intermédiaire sera observée. Ce phénomène conduit presque toujours à la décomposition d'un des catalyseurs ou à la formation de réactions secondaires non désirées.

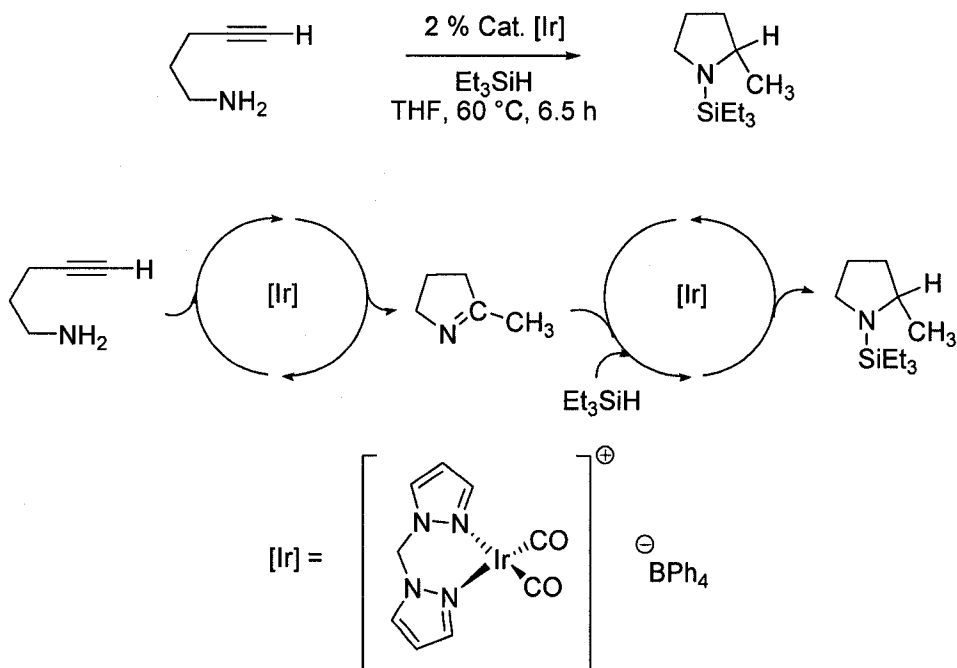
L'exemple de réaction en tandem le plus simple est celui où un seul catalyseur effectue deux réactions distinctes (schéma 2.1). Le premier réactif (r_1) entre dans le cycle catalytique et génère un intermédiaire (i_1). Cet intermédiaire entre dans le deuxième cycle en présence d'un second réactif (r_2) pour former le produit final (p).

Schéma 2.1 : Deux réactions distinctes à l'aide d'un seul catalyseur.



Un exemple concret de ce genre de processus catalytique a été développé pour effectuer une hydroamination suivie d'une hydrosilylation à l'aide d'un catalyseur d'iridium (schéma 2.2).²⁹

Schéma 2.2 : Hydroamination/hydrosilylation avec un catalyseur d'iridium.

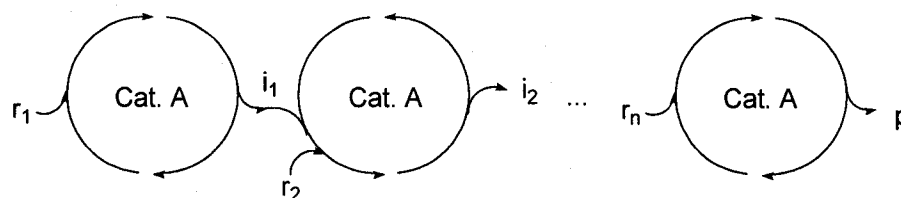


²⁹ Field, L. D.; Messerle, B. A.; Wren, S. L. *Organometallics* **2003**, *22*, 4393.

D'autres procédés en tandem du même type, mais utilisant le Pd comme catalyseur ont aussi été développés par Rawal en 2002.³⁰

Le nombre de cycles catalytiques reliés à ce type de réaction en tandem peut être, théoriquement, augmenté indéfiniment (schéma 2.3). Par contre, les difficultés augmentent aussi, puisque la coordination entre les cycles devient plus complexe.

Schéma 2.3 : Plusieurs réactions distinctes à l'aide d'un seul catalyseur.



Ce type de processus est très rare. Toutefois, en 2000, Grubbs a développé une réaction impliquant trois transformations différentes à l'aide d'un seul catalyseur (schéma 2.4).³¹ En premier lieu, le catalyseur de ruthénium effectue deux réactions distinctes de manière sélective par rapport aux réactifs de départ. Une ROMP (ring-opening metathesis polymerisation)³² et une ATRP (atom-transfer radical polymerisation)³³ génèrent le produit intermédiaire insaturé. En second lieu, la réaction mise sous atmosphère d'hydrogène génère une espèce de Ru(H₂). Cette entité permet l'hydrogénation des doubles liaisons.

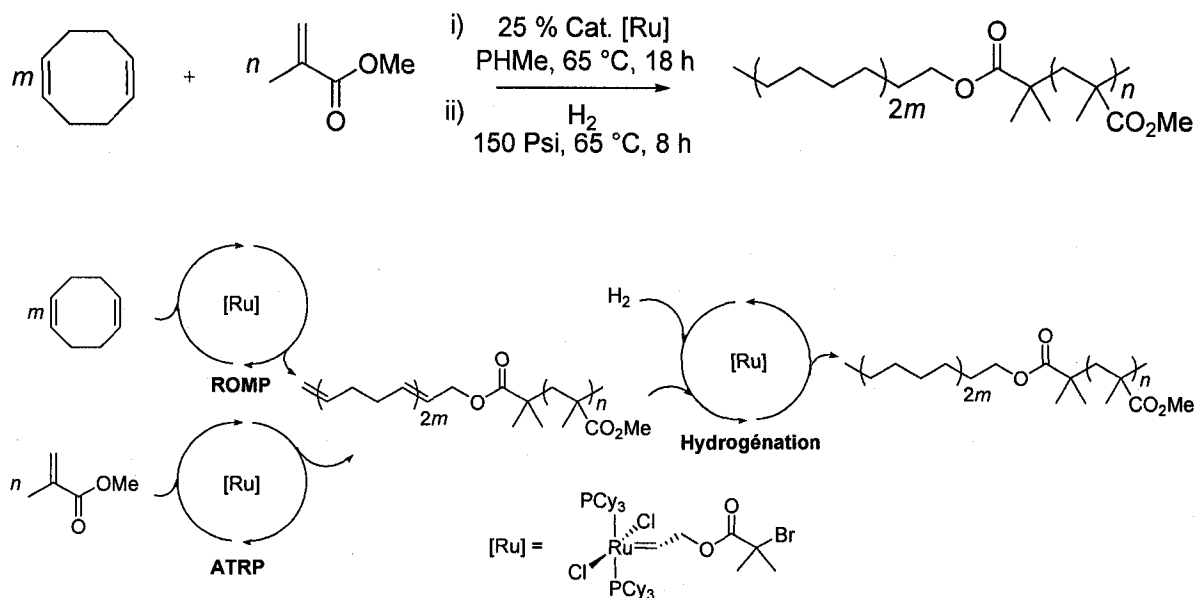
³⁰ a) Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4317. b) Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4321.

³¹ Bielawski, C. W.; Louie, J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12872.

³² Schwab, P. E.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

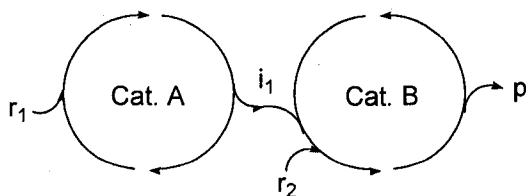
³³ Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 538.

Schéma 2.4 : Trois réactions catalytiques en tandem utilisant le même catalyseur.



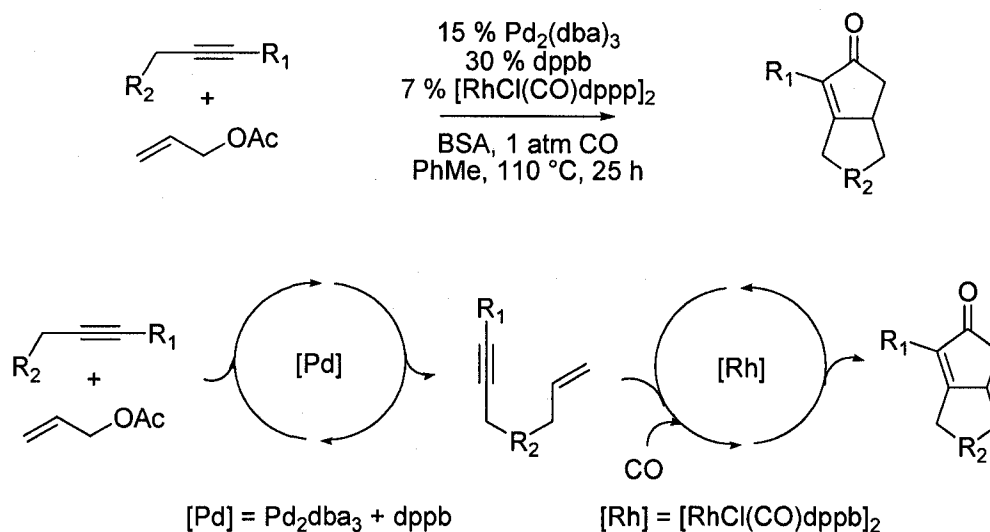
Un autre type possible de réactions en tandem implique l'utilisation de deux catalyseurs distincts. Dans ce genre de procédé, le premier catalyseur (Cat. A) transforme le réactif de départ (r_1) pour générer un intermédiaire (i_1), qui à son tour sera transformé par le deuxième catalyseur (Cat. B) pour produire le composé final désiré (p) (schéma 2.5).

Schéma 2.5 : Deux réactions distinctes à l'aide de deux catalyseurs différents.



Un exemple de ce type de réaction a été développé par Jeong *et coll.*³⁴ Ceux-ci ont effectué une première réaction d'allylation catalysée par le palladium. Par la suite, l'enyne intermédiaire générée réagit avec le catalyseur de ruthénium pour effectuer la réaction de Pauson-Khand en présence de monoxyde de carbone. Un produit bicyclique est alors obtenu (schéma 2.6).

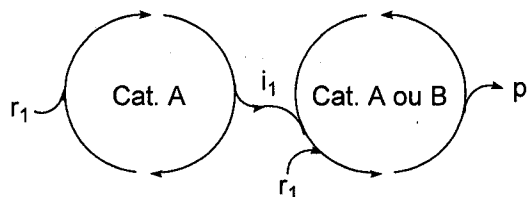
Schéma 2.6 : Allylation catalysée par le Pd, suivi d'une réaction de Pauson-Khand.



Le prochain exemple de réactions en tandem implique l'utilisation d'un ou deux catalyseurs. Par contre, un seul réactif (r₁) est impliqué dans les deux cycles catalytiques (schéma 2.7).

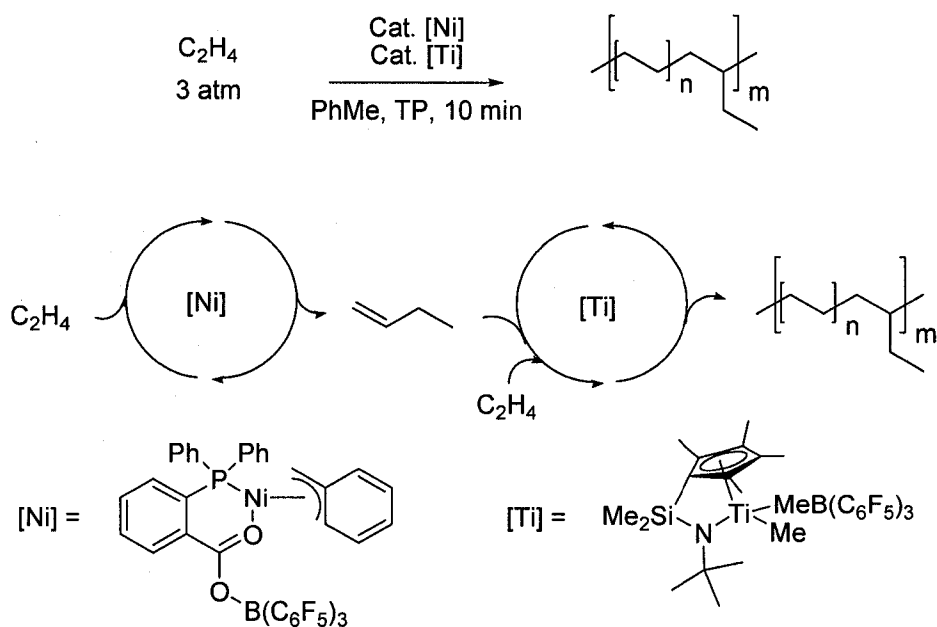
³⁴ Jeong, N.; Seo, S. D.; Shin, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1830.

Schéma 2.7 : Cycle catalytique en tandem utilisant un seul réactif.



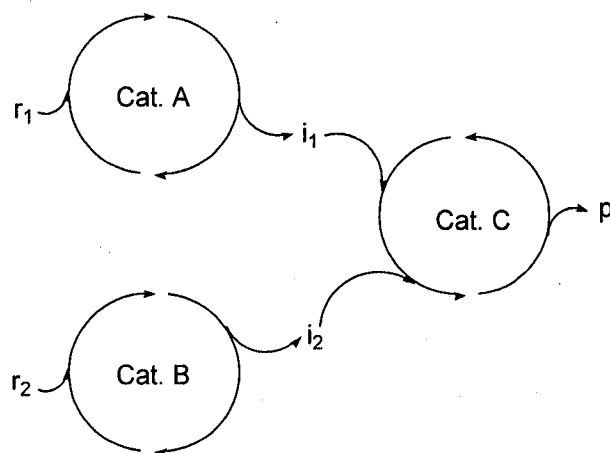
Cette classe de réactions en tandem est souvent employée pour effectuer différents types de polymérisation. Par exemple, cette stratégie a été utilisée dans la fabrication de polymère à haute densité comme le poly(éthylène-co-butène) (schéma 2.8). Le premier catalyseur de nickel dimérise exclusivement l'éthylène en butène. Puis, le catalyseur de titane copolymérise l'éthylène et le butène pour former le polymère désiré.

Schéma 2.8 : Polymérisation de l'éthylène à l'aide du nickel et du titane.



La dernière classe de réactions en tandem comporte trois catalyseurs différents, répartis dans les différents cycles catalytiques. Une multitude de variantes est possible. En général, deux cycles catalytiques (Cat A et B) génèrent séparément les intermédiaires (i_1 et i_2) de réaction. Ces intermédiaires seront par la suite transformés par le dernier cycle catalytique (Cat. C) pour générer le composé final désiré (p) (schéma 2.9).

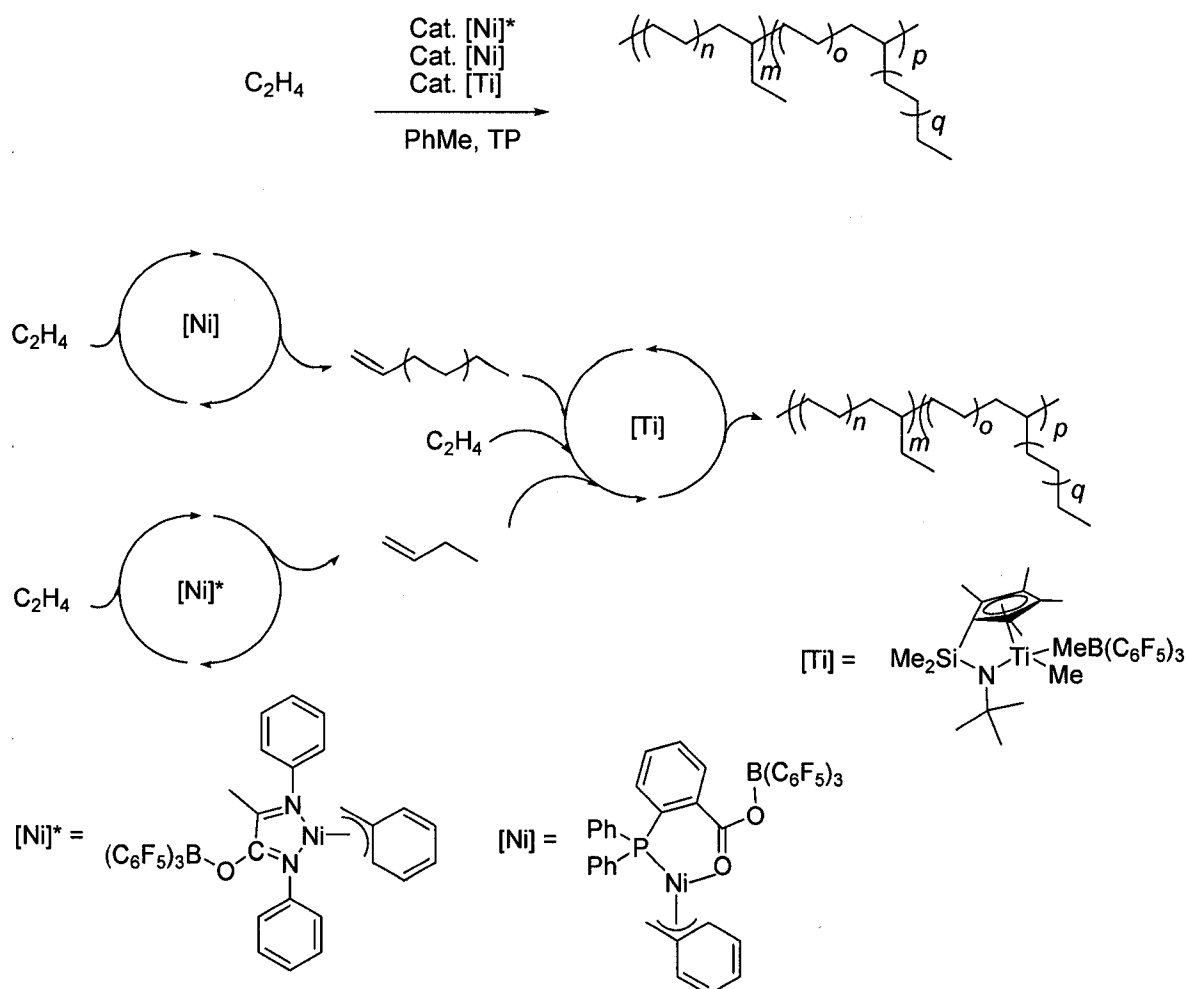
Schéma 2.9 : Réaction comportant trois cycles catalytiques en tandem.



Komon *et coll.* ont développé une réaction tandem de ce type pour effectuer la polymérisation de l'éthylène (schéma 2.10).³⁵

³⁵ Komon, Z. J. A.; Diamond, G. M.; Leclerc, M. K.; Murphy, V.; Okazaki, M.; Bazan, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15280.

Schéma 2.10 : Polymérisation de l'éthylène par réactions en tandem effectuée par trois différents catalyseurs.



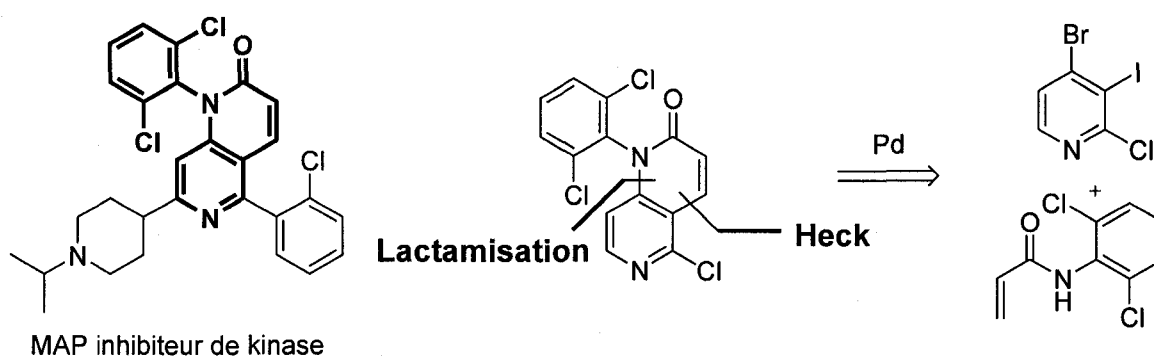
2.1.3. Chimie médicinale employant des réactions en tandem.

Comme mentionné précédemment, l'utilisation de procédés en tandem peut être très bénéfique pour les entreprises pharmaceutiques lors de la synthèse de composés médicinaux. Ces méthodes donnent un accès rapide à des composés fonctionnalisés dans un laps de temps plus court, tout en étant plus économique.

Voici un exemple récent où des réactions ont été utilisées en tandem dans la conception d'une molécule pharmaceutique.

Le groupe de Merck à Rahway cherchait une route efficace pour la synthèse d'un MAP inhibiteur de kinase comportant un squelette naphthyridinone³⁶ (schéma 2.11).

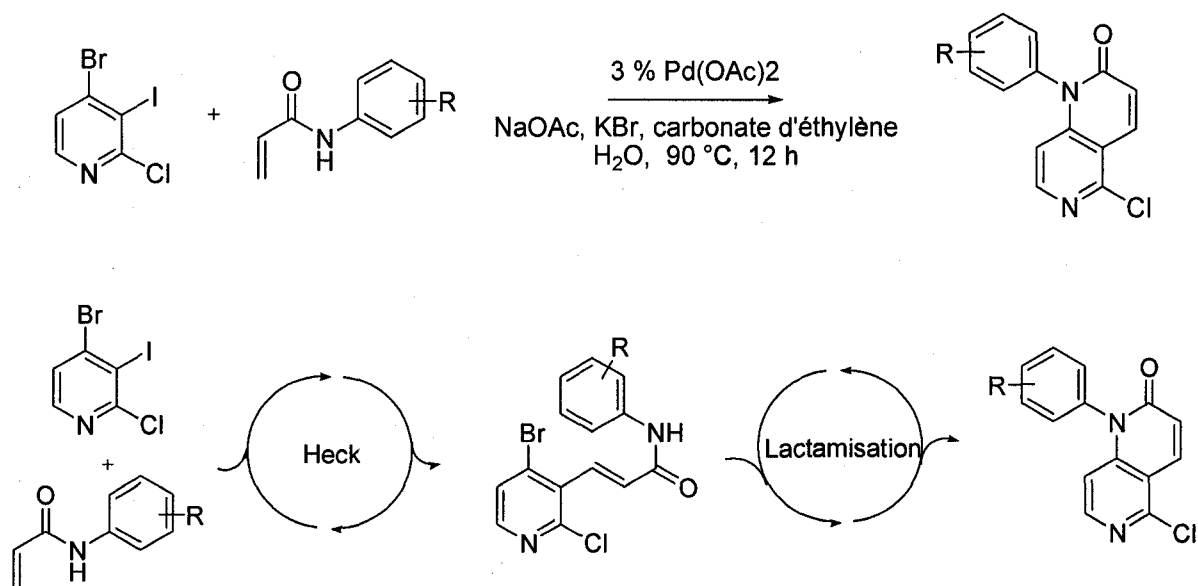
Schéma 2.11 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'un inhibiteur de kinase.



Durant leurs investigations, il a été proposé que ce squelette puisse être généré en une seule étape à l'aide des réactions, catalysées par le palladium, de Heck/lactamisation en tandem (schéma 2.11). Les premières conditions utilisées pour l'élaboration de cette réaction n'ont pas été concluantes. Lorsque du Pd(OAc)₂ en présence de DIPEA et de DMA a été employé, une multitude de produits secondaires différents et un rendement très faible du produit désiré ont été obtenus. Par contre, des analyses intensives par rapport au solvant, à la base et au sel ajouté ont mené à la découverte de conditions efficaces pour cette transformation. Il a aussi été trouvé que des rendements de réaction supérieurs sont obtenus lorsque des groupements électroattracteurs sont installés sur l'acrylanilide. Plusieurs analogues ont été générés (schéma 2.12).

³⁶ Cvetovich, R. J.; Reamer, R. A.; DiMichele, L.; Chung, J. Y. L.; Chilenski, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8610.

Schéma 2.12 : Réaction en tandem développée par Merck.



Entrée	acrylanilide	Rendement (%)	Entrée	acrylanilide	Rendement (%)
1		68	3		95
2		71	4		99

Condition : 3 % Pd(OAc)₂, 2 éq. acrylanilide, 2 éq. NaOAc, 6 éq. KBr, carbonate d'éthylène, H₂O, 90 °C, 12 h

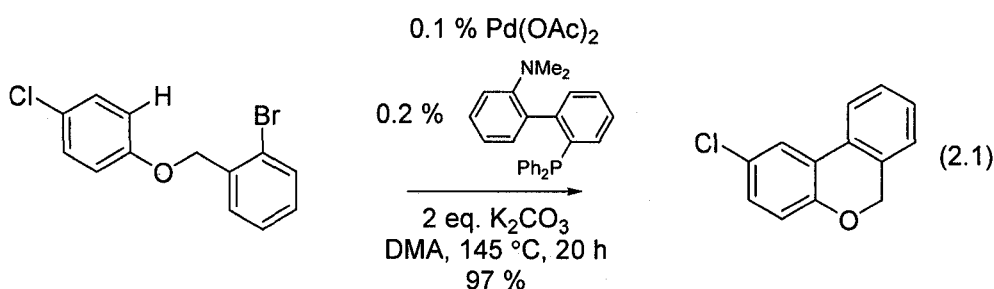
Il est important de mentionner que le mécanisme réactionnel de cette transformation n'a pas été élucidé durant l'étude et que la séquence réactionnelle en tandem proposée au schéma 2.12 est hypothétique.

2.1.4. Résumé

La section précédente dénote bien l'importance des réactions en tandem. Des voies de synthèses plus courtes, efficaces et économiques ont pu être élaborées. De plus, ces études ont permis l'investigation et la compréhension plus en profondeur de certaines transformations chimiques. Il est donc important que la recherche dans ce domaine continue, puisqu'elle profite autant aux chimistes académiques qu'aux chimistes médicaux.

2.2. Objectifs du projet.

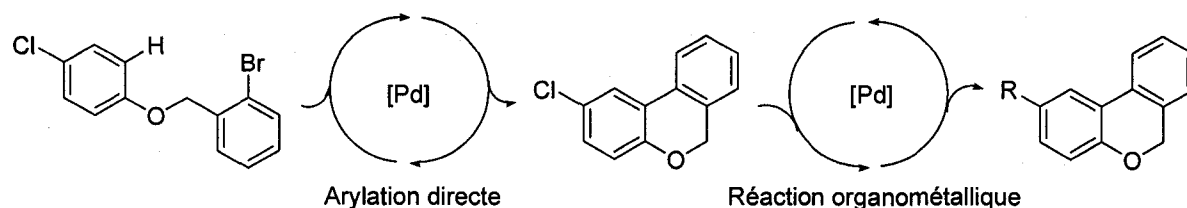
À l'été 2004, le groupe Fagnou a élaboré de nouvelles conditions pour la formation de biaryles tricycliques.⁶ Cette nouvelle méthodologie, catalysée par le palladium, a permis la synthèse de ce type de structure d'une façon rapide et efficace. Lors de leurs investigations, les membres du groupe Fagnou ont démontré qu'il est possible d'effectuer de manière sélective l'arylation directe avec de bons rendements lorsque chacun des groupements aryles possède un groupement halogéné différent. Cette réaction est chimiosélective et le produit majoritaire généré conserve l'atome de chlore (équation 2.1).



Les nouvelles conditions catalytiques élaborées récemment pour la formation des biaryles¹ nous permettent maintenant de former ces composés à partir de chlorures d'aryle. Comme l'atome de chlore demeure intact dans la réaction

développée précédemment par Fagnou *et coll.*,⁶ il a été supposé qu'une réaction catalysée par le palladium pourrait être effectuée en tandem de la réaction d'arylation directe sur cette fonctionnalité (schéma 2.13).

Schéma 2.13 : Réaction en tandem proposée.



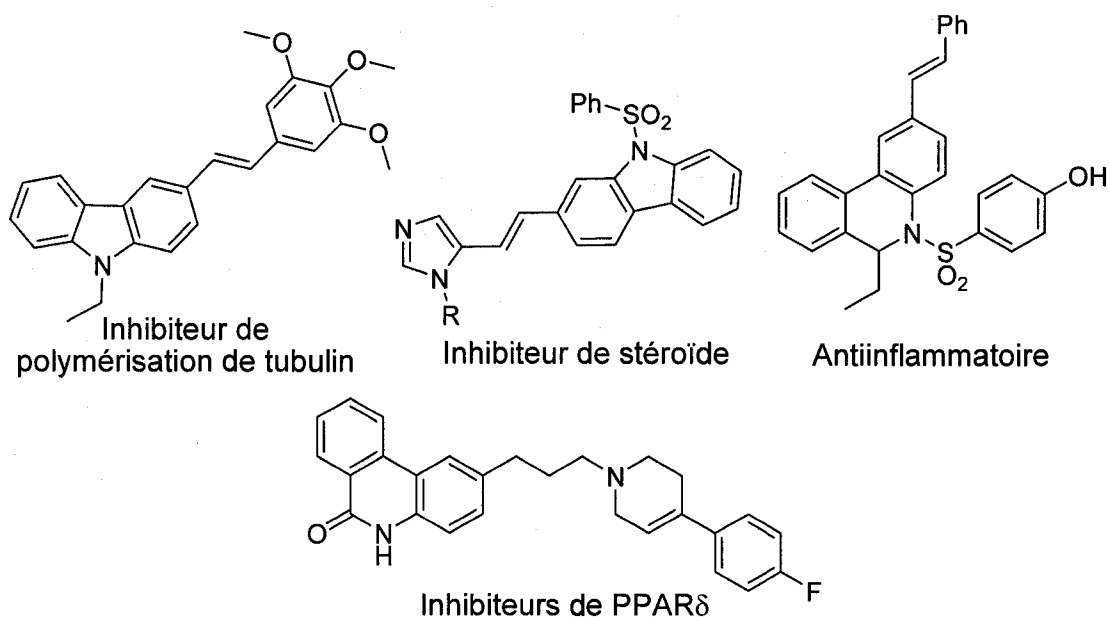
L'objectif du projet a été de développer des conditions réactionnelles permettant la réalisation d'une réaction en tandem consécutive catalytique, dans le but de former un biaryle tricyclique fonctionnalisé tout en respectant les conditions suivantes :

- Le catalyseur utilisé devra être le même pour les deux réactions.
- Aucun réactif supplémentaire ne sera ajouté durant la réaction.
- Aucune isolation d'intermédiaires ne devra être effectuée entre les réactions.

Comme mentionné ci-haut, le catalyseur devra être le même pour tout le processus en tandem. Donc, le choix du type de réaction utilisant un organométallique s'est tourné uniquement vers les réactions catalysées par le palladium. Durant les dernières années, le groupe de Fu a développé des conditions réactionnelles particulièrement efficaces pour effectuer, dans des conditions douces et avec de bons rendements, la réaction de Heck sur des chlorures d'aryle.⁸ En 2006, le groupe de Fagnou a publié un manuscrit complet sur l'arylation directe intramoléculaire où de nouvelles conditions ont été développées permettant l'utilisation des chlorures d'aryle.⁹ Le système catalytique utilisé

(catalyseur de palladium et des ligands phosphines riches en électrons) ressemble beaucoup aux conditions réactionnelles développées par Fu pour la réaction de Heck. De plus, les deux types de réactions utilisent une base dans un solvant polaire pour favoriser la formation du produit final. Comme les réactions sont similaires, il a été proposé que la réaction de Heck pourrait être compatible en tandem avec la réaction d'arylation directe. Enfin, le développement d'un système comme celui-ci permettrait la synthèse rapide et efficace de motifs biaryles tricycliques substitués souvent retrouvés dans la composition de différents produits médicaux (figure 2.1).³⁷

Figure 2.1 : Différents composés médicaux accessibles via une réaction d'arylation directe et de Heck en tandem.

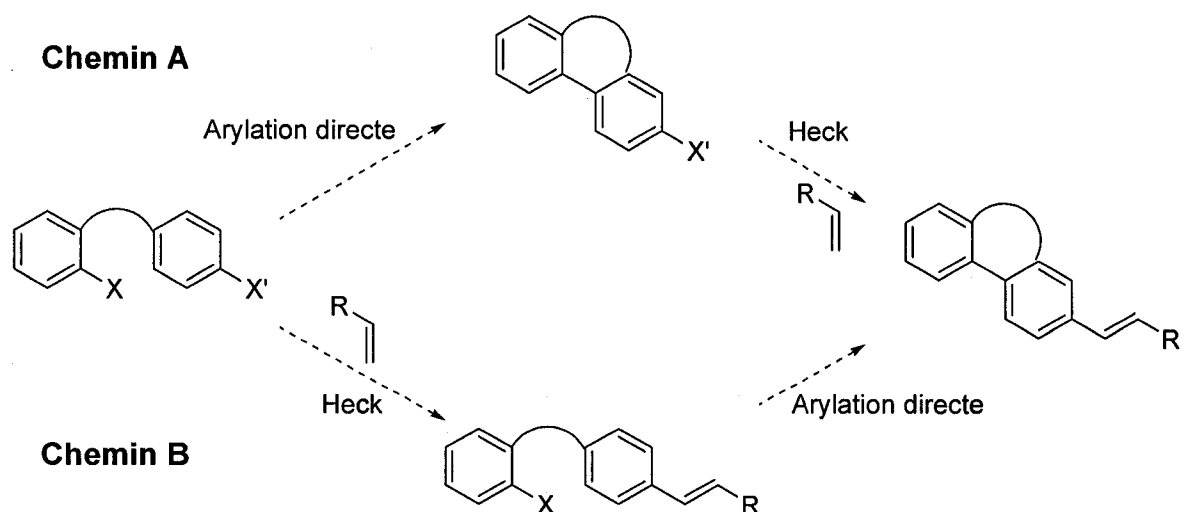


³⁷ a) Maya, A.; *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556. b) Toru, Y.; *et al.* WO9626927. c) Yamamoto, H.; Mukoyoshi, K.; Hattori, K. WO2003080581.

2.2.1. Séquences réactionnelles.

Comme ce type de processus en tandem comporte deux réactions différentes, deux séquences réactionnelles menant au même produit final sont envisageables (schéma 2.14). La réaction d'arylation directe pourrait s'effectuer dans un premier temps, suivie de la réaction de Heck (chemin A). L'inverse est aussi possible (chemin B). Le choix de la séquence est déterminé par la structure du produit de départ, plus précisément par le choix des groupements halogènes présents sur les aryles. Si X est un brome et que X' est un chlore, alors le chemin A sera favorisé en premier, puisque l'insertion oxydative du palladium se fait plus rapidement dans les liens carbone-brome que dans les liens carbone-chlore.³⁸ De plus, le chemin A est aussi favorisé puisque les réactions intramoléculaires de formation de cycle sont plus rapides que les réactions intermoléculaires. Enfin, le choix du substrat avec l'halogène en *para* de la chaîne liant les aryles a été fait dans le but d'éviter des problèmes de régiosélectivité lors de la réaction d'arylation directe.

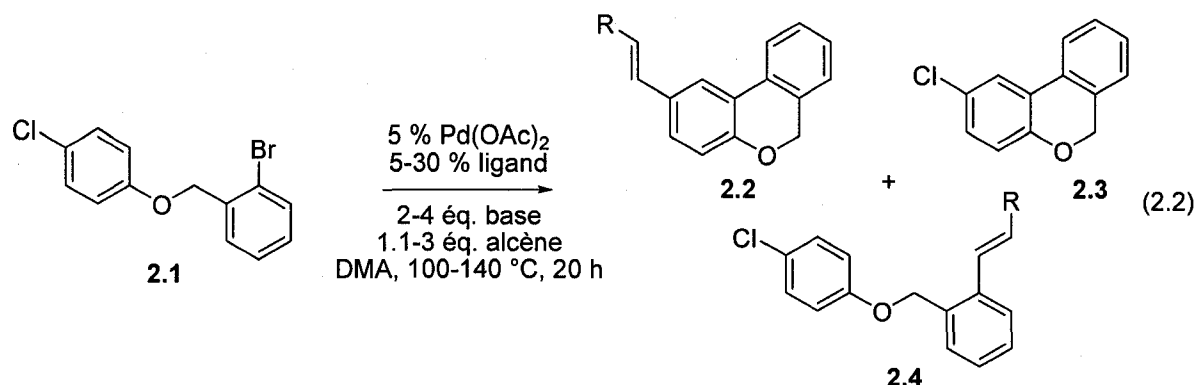
Schéma 2.14 : Séquences réactionnelles possibles.



³⁸ Pour une discussion sur le sujet voir: a) Grushin, V. V.; Alper, H. *In Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Murai, S., Ed.; Springer : Berlin, 1999; pp 193. b) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

2.3. Première approche.

La première approche choisie, pour l'élaboration de cette nouvelle méthodologie, a été d'opter pour le chemin A (schéma 2.14). Le composé dihalogéné **2.1** a donc été soumis à différentes conditions d'arylation directe similaires à ceux développés précédemment par Fagnou *et coll.*⁹ (équation 2.2).



Plusieurs essais ont été effectués. Dans chacun de ceux-ci, le Pd(OAc)₂ et le DMA ont toujours été utilisés respectivement comme catalyseur et solvant. Une multitude de combinaisons d'une variété de ligands (trialkyles phosphines, phosphines bidentates et phosphines de Buchwald³⁹), de différentes bases inorganiques (carbonate de potassium, carbonate de césium, acétate de césium, fluorure de potassium) ou organiques ont été tentées (MeNCy₂). Quelques alcènes (acrylates et styrène) ont également été essayés. Le ratio ligand/palladium a été modifié et un nombre varié d'équivalents de bases et d'alcènes utilisés ont été expérimentés. La réaction a aussi été soumise à des températures sur une plage allant de 100 °C à 140 °C. Il a aussi été tenté d'ajouter l'alcène à différents moments de la réaction. Dans toutes les combinaisons essayées, la formation de trois produits distincts dans des ratios dissemblables a toujours été observée. Il s'agit du produit de la réaction en tandem **2.2** en faible quantité, du produit

³⁹ a) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 366. b) Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 925.

majoritaire d'arylation directe **2.3** et du produit de la mono réaction de Heck sur le bromure d'aryle **2.4**. De plus, malgré tous les essais effectués, la réaction n'a jamais présenté une conversion de 100 %. Néanmoins, certaines observations intéressantes ont été effectuées durant cette étude : l'utilisation de K_2CO_3 comme base et de $HP(t-Bu)_3BF_4$ comme ligand a augmenté le ratio produit désiré **2.2**/produits secondaires. Après une analyse approfondie des différents résultats, il a été constaté que le problème se situait au niveau de la réaction de Heck sur le chlorure d'aryle. Le manque de réactivité de ce type de substrat a déjà été étudié par Fu en 2004.^{8c} Il a été démontré que la réaction de Heck est particulièrement difficile sur les chlorures d'aryle. Une nouvelle stratégie a donc dû être envisagée.

2.4. Deuxième approche.

La stratégie adoptée pour la deuxième approche a été d'utiliser le chemin B (schéma 2.15). L'investigation de cette stratégie a été possible en synthétisant le produit de départ **2.5**. Avec les groupements halogènes installés de cette manière, aucun problème de réactivité ne devrait être observé puisque l'arylation directe s'effectuera dans le lien carbone-chlore et le Heck dans le lien carbone-brome. Le groupe Fagnou a d'ailleurs déjà démontré l'efficacité de leur système catalytique pour l'arylation de chlorures d'aryles.^{7,9}

Schéma 2.15 : Deuxième approche, chemin B.

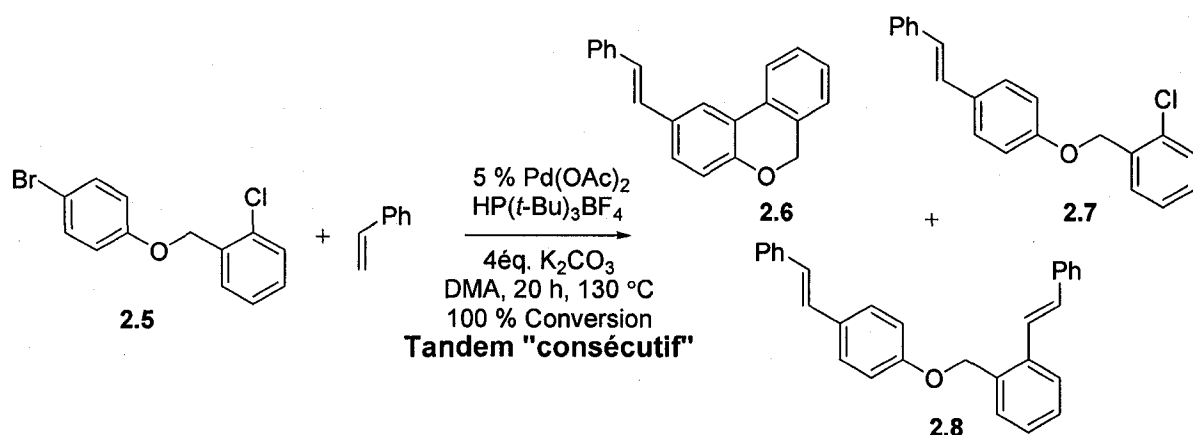


2.4.1. Optimisation

La nouvelle stratégie a tout d'abord été testée en se basant sur les observations de la première approche. Le composé dihalogéné **2.5** (tableau 2.1) a été mis en présence de Pd(OAc)₂, de HP(*t*-Bu)₃BF₄ comme ligand et de K₂CO₃ comme base dans le DMA. Cette fois-ci, aucune trace du produit de départ **2.5** n'a été observée à la fin de la réaction. Par la suite, une étude quantitative a été entamée en utilisant le styrène comme alcène à une température de 130 °C. Les résultats ont pu être analysés par RMN ¹H en ce basant sur le déplacement chimique de certains protons caractéristiques présents sur les produits formés. Il a été trouvé que le nombre d'équivalents de styrène utilisé influençait le ratio du produit final versus la présence des autres produits formés. Lorsqu'un excès d'alcène est ajouté, une compétition est présente entre la réaction d'arylation directe et la réaction de Heck sur le chlorure d'aryle. Un ratio majoritaire du produit **2.8** est obtenu (entrée 1). L'ajout d'une quantité stoechiométrique de l'alcène a favorisé le produit désiré **2.6** (entrée 3). Il a aussi été démontré que de meilleurs résultats sont

obtenus lorsque l'alcène est ajouté au début de la réaction. La méthodologie développée est donc un « vrai » processus en tandem consécutif et non séquentiel.

Tableau 2.1 : Influence de la quantité de styrène sur le ratio de produits formés.

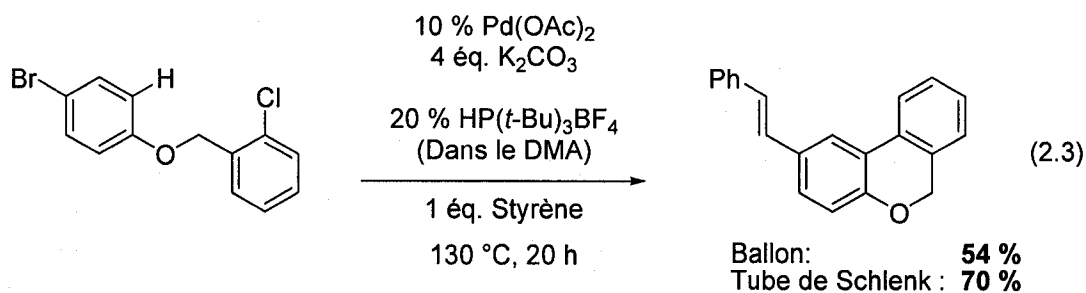


Entrée	% ligand	éq. de styrène	Ratio RMN ¹ H 2.6 / 2.7 / 2.8
1	10	3.0	1 / 3 / 25
2	10	1.1	4.2 / 2.1 / 1
3	10	1.0	11 / 1 / 1.3

2.4.2. Reproductibilité et amélioration du rendement isolé.

La réaction précédente a été effectuée à plusieurs reprises dans le but d'être isolée. Malheureusement, les rendements obtenus variaient et étaient bas d'un essai à l'autre, et ce, même en présence de 10 % de catalyseur. Suite à plusieurs investigations, le problème s'est avéré être au niveau de l'ordre d'addition des réactifs de départ. La présence de groupements alkyles sur le phosphore du HP(*t*-Bu)₃BF₄ rend celui-ci riche en électrons, donc bon nucléophile. La phosphine est donc facilement oxydable en présence d'une base et d'oxygène. Il a été trouvé que le dihalogène de départ **2.5** (un liquide) solubilisait la base ainsi que le sel de

phosphine avant la purge du ballon. Il a donc été proposé comme hypothèse que le ligand s'oxydait, une fois déprotonné par la base, au contact de l'oxygène. Celui-ci devenait donc inutilisable pour effectuer la réaction. Le problème a été résolu en contrôlant l'ordre d'addition des réactifs (équation 2.3).



Les réactifs doivent être ajoutés dans cet ordre précis pour assurer la reproductibilité des résultats.

Le palladium, la base et le dihalogènes ont été additionnés dans un ballon, puis purgés sous atmosphère d'azote. Ensuite le ligand HP(*t*-Bu)₃BF₄, dissous dans le DMA dégazé, a été ajouté. L'alcène a ensuite été additionné à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel et le tout a été chauffé à 130 °C pendant 20 h. Malgré un rendement de réaction faible (54 %), les résultats étaient reproductibles. La réaction a alors été effectuée dans un tube de Schlenk. Ce changement a eu un impact important sur le rendement qui a grimpé à 70 %. Les modifications effectuées ont eu pour effet d'éviter tout contact possible de la phosphine avec l'oxygène. Ces nouvelles conditions optimisées sont celles qui serviront à la génération d'analogues.

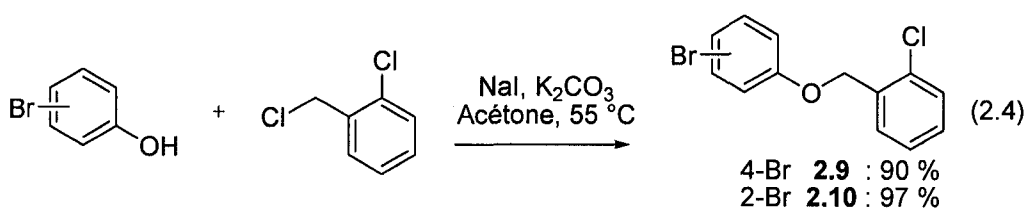
2.5. Génération d'analogues.

2.5.1. Synthèse des précurseurs.

Plusieurs substrats de départ ont été synthétisés dans le but de tester la nouvelle méthodologie développée. Un total de sept composés ont été fabriqués : trois composés biaromatiques reliés par une chaîne étherée, deux composés biaromatiques reliés par une chaîne azotée, un composé indolique et une aniline. Ces synthèses ont été effectuées avec la collaboration de Mathieu André, un étudiant en stage au laboratoire Fagnou durant l'été 2005.

2.5.1.1. Biaromatiques reliés par une chaîne étherée.

Deux chemins de synthèse différents ont été nécessaires pour la synthèse de ces trois précurseurs de réactions en tandem. Le 4- et le 2-bromophénol ont été traités en milieu basique en présence du 1-chloro-2-(chlorométhyl) benzène dans l'acétone⁴⁰ pour donner les produits désirés **2.9** et **2.10** avec des rendements respectifs de 90 % et 97 % (équation 2.4).

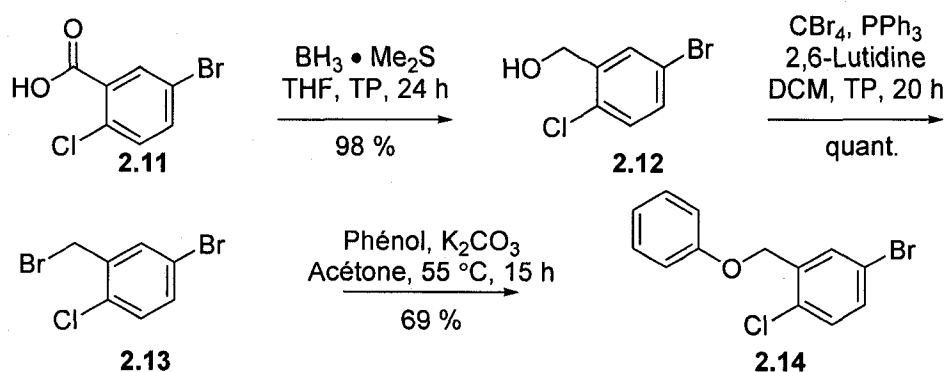


Le dernier des précurseurs avec la chaîne étherée a été synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 68 % (schéma 2.16). L'acide **2.11** a d'abord

⁴⁰ Voir « Supporting information » de Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

été réduit en utilisant le BH_3 . Par la suite, l'alcool⁴¹ **2.12** généré a été transformé en bromure en utilisant du tétrabromure de carbone et de la triphénylphosphine en milieu basique. Une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ a été effectuée sur le bromure de benzyle **2.13** dans l'acétone à 55 °C en présence de carbonate de potassium pour générer le produit final **2.14** avec un rendement de 69 %.⁴⁰

Schéma 2.16 : Synthèse du précurseur de réaction en tandem **2.14**.



2.5.1.2. Biaromatiques reliés par une chaîne azotée.

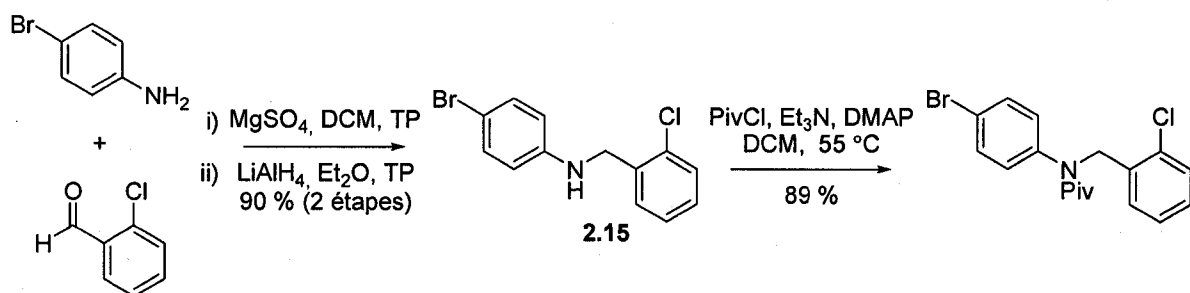
Pour cette série de substrats, deux chemins de synthèses distincts ont été employés dans le but de générer deux composés ayant leur azote protégé par des groupements différents. La synthèse de la première molécule est présentée dans le schéma 2.17. La 4-bromoaniline a été condensée sur le 2-chlorobenzaldehyde pour former l'imine correspondante.⁴² Celle-ci a, par la suite, été utilisée brute, dans des conditions réductives, pour générer le composé **2.15** avec un rendement de 90 %. Comme dernière étape de synthèse, un groupement pivaloyle a été installé en utilisant des conditions standard de protection d'aniline.⁴³

⁴¹ Produit commercialement offert CAS # = 149965-40-2.

⁴² Midland M. M.; Koops R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1158.

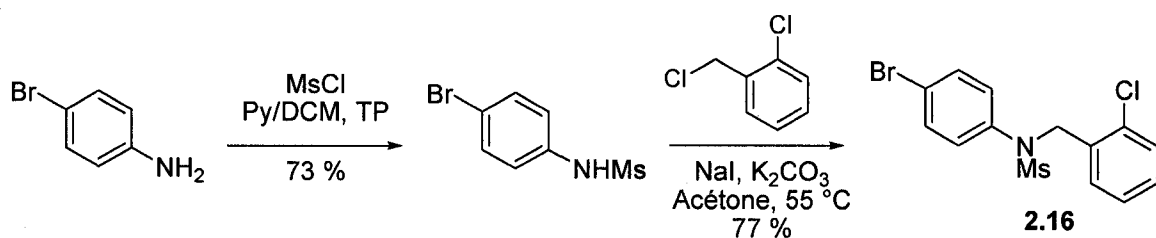
⁴³ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York **1999**, 550-555, 740-743.

Schéma 2.17 : Synthèse du biaromatique azoté protégé par un groupement pivaloyle.



Ensuite, un second substrat ayant l'azote protégé par un groupement mésylate a été synthétisé (schéma 2.18). La sulfone a été installée en utilisant le chlorure de mésylate en présence de pyridine dans le CH_2Cl_2 . L'aniline protégée a été obtenue avec un rendement de 73 %. Une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ a par la suite été effectuée sur le chlorure de benzyle pour générer le produit final désiré **2.16**, avec un rendement de 77 %.⁴⁰

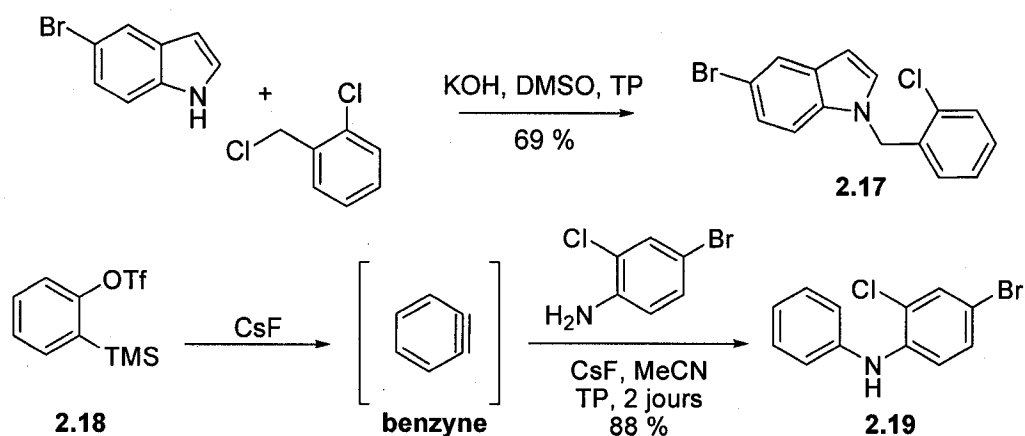
Schéma 2.18 : Synthèse du biaromatique azoté protégé par un groupement mésylate.



2.5.1.3. Indole et aniline.

Les deux derniers précurseurs de réactions en tandem ont été synthétisés en une seule étape (schéma 2.19). La synthèse du composé **2.17** s'est effectuée en mélangeant tout d'abord l'indole et l'hydroxyle de potassium dans le DMSO. Le chlorure de benzyle a ensuite été ajouté pour donner un seul régioisomère du produit attendu avec un rendement de 69 %. L'aniline **2.19** a été synthétisée en employant la méthodologie développée par Larock.⁴⁴ Celle-ci consiste à former *in situ* un benzyne en traitant le composé **2.18** avec une base fluorée. L'aniline nucléophile s'additionne par la suite sur le benzyne électrophile pour former le produit **2.19**.

Schéma 2.19 : Synthèse de l'indole **2.17** et de l'aniline **2.19**.



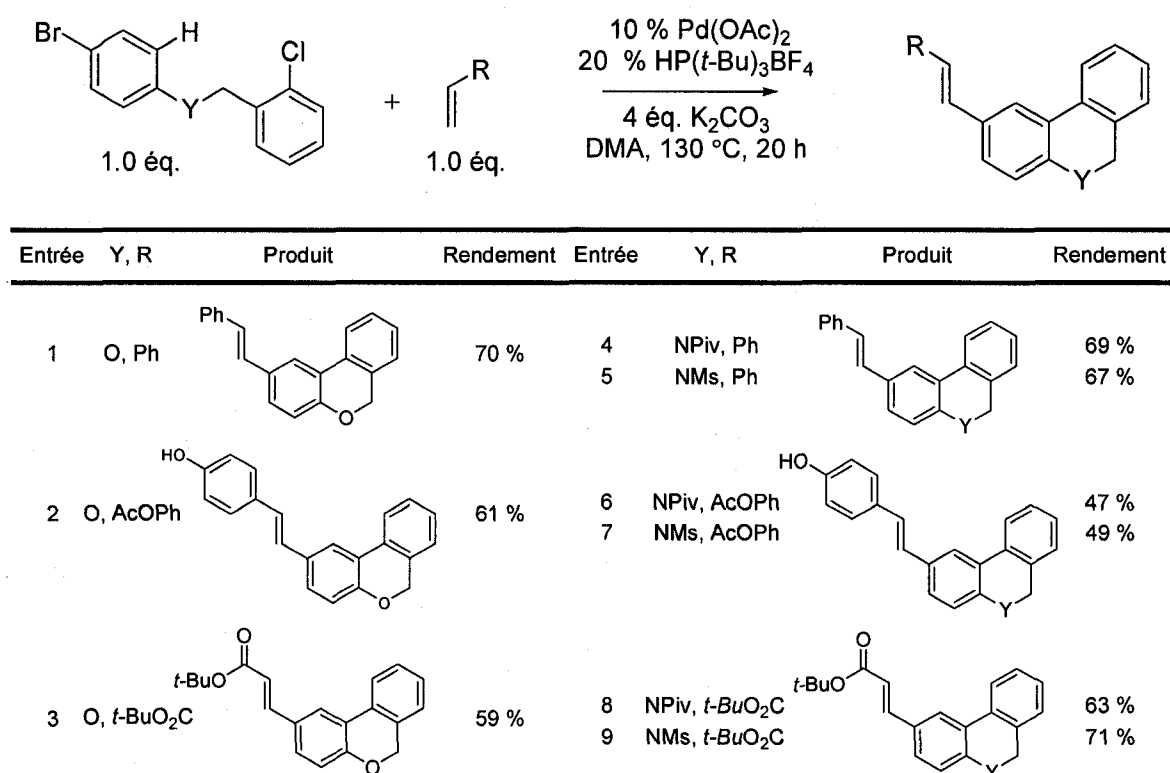
2.5.2. Produits des réactions de Heck/arylation directe en tandem.

Les conditions optimisées ont été utilisées sur les différents substrats dont la synthèse a été décrite précédemment. Le système catalytique développé s'est

⁴⁴ Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4673.

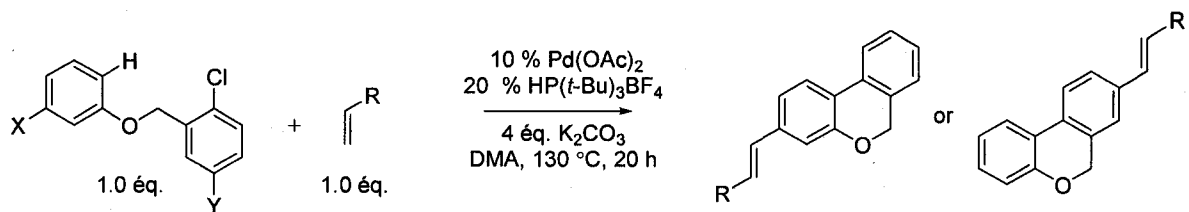
avéré efficace pour tous les types de substrats et des rendements acceptables ont été obtenus. La réaction est compatible avec les biaromatiques éthers et azotés (tableau 2.3 et 2.4). De plus, les groupements pivaloyle et mésylates sont tolérés dans les conditions réactionnelles (tableau 2.2, entrée 4-9).

Tableau 2.2 : Produits tricycliques éthers et azotés.



Dans le cas où l'atome de brome se trouve en position *mé*ta de la chaîne reliant les aryles, la réaction est régiosélective et l'arylation directe ne s'effectue qu'en position *para* de ce brome. Un seul régioisomère a été observé pour chaque substrat testé (tableau 2.3, entrées 1-3). Les deux halogènes peuvent aussi se retrouver sur le même aryle, ce qui donne accès à une nouvelle classe de molécules (tableau 2.3, entrées 4 et 5).

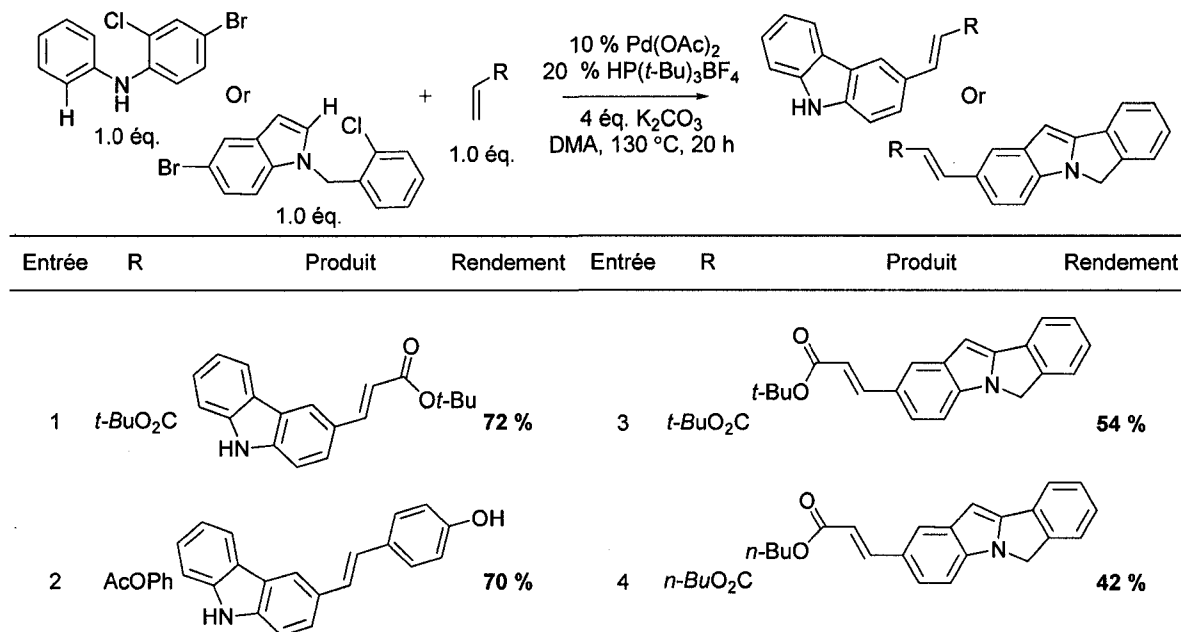
Tableau 2.3 : Différents régioisomères étherés.



Entrée	X, Y, R	Produit	Rendement	Entrée	X, Y, R	Produit	Rendement
1	Br, H, Ph		67 %	4	H, Br, AcOPh		49 %
2	Br, H, AcOPh		60 %	5	H, Br, <i>t</i> -BuO ₂ C		67 %
3	Br, H, <i>t</i> -BuO ₂ C		69 %				

Il a été aussi possible d'utiliser des anilines et des indoles pour effectuer les réactions en tandem. Des carbazoles (tableau 2.4 entrées 1 et 2) et des indoles (tableau 2.4, entrées 3 et 4) sont alors générés. Dans le cas des carbazoles, il est à noter que la protection de l'azote n'est pas nécessaire pour pouvoir effectuer la réaction. Enfin, les alcènes compatibles avec la réaction sont le styrène, les styrènes substitués en position 4 ainsi que les acrylates (tableau 2.2, 2.3 et 2.4).

Tableau 2.4 : Formation d'indoles substitués et de carbazoles.



2.6. Application des réactions de Heck/arylation directe en tandem dans la synthèse d'un composé médicamenteux cytotoxique.

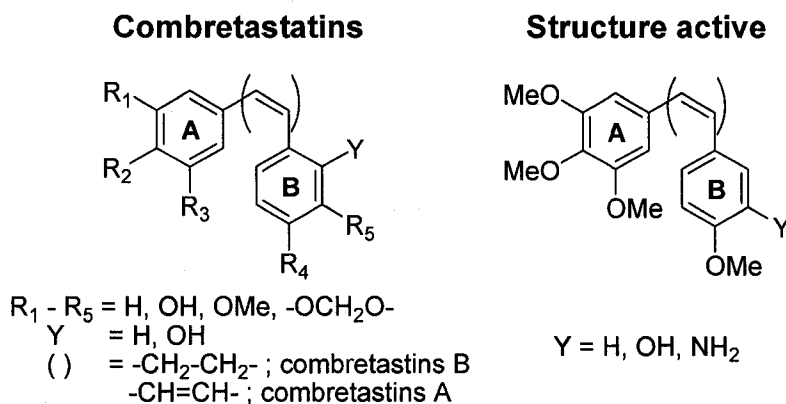
Il est estimé que le squelette biaryle est présent dans 4.3 % des drogues offertes sur le marché.⁴⁵ De plus, la bonne activité biologique liée aux molécules ayant des noyaux carbazole⁴⁶ rend ces derniers intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Le développement de nouvelles méthodes pour la formation de ce genre de motif permet de diminuer considérablement le temps de synthèse, tout en augmentant l'efficacité de celles-ci.

⁴⁵ Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

⁴⁶ Pour une revue sur l'activité des carbazoles, voir : Knölker, H.-J.; Reddy, K.R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.

Les combretastatins (figure 2.2) sont une classe de produits d'origine naturelle qui ont reçu beaucoup d'attention de la part des chimistes médicaux.⁴⁷ Leur structure simple, ainsi que leur haut potentiel cytotoxique⁴⁸ font d'eux des candidats intéressants dans la lutte contre le cancer.

Figure 2.2 : Combretastatins et structures actives.



Ces produits agissent au niveau des cellules cancéreuses, en inhibant leur reproduction. La structure des Combretastatins leur permet de se fixer aux protéines tubulaires en les empêchant d'effectuer la mitose des cellules malades. La faible solubilité de ceux-ci dans le corps humain rend leur utilisation difficile. C'est pourquoi des études "SAR" ont alors été entreprises.⁴⁹ Les résultats ont démontré que les structures les plus actives comprenaient les motifs suivants : 3,4,5-triméthoxyphényle et 4-méthoxy-3-"substituant"-phényle substitué relié ensemble par un pont de deux carbones sp_2 (figure 2.2). Récemment, en 2005, le groupe de Medarde de la faculté de chimie pharmaceutique de l'Université de Salamanca en Espagne a décidé d'effectuer des investigations sur la cytotoxicité des Combretastatins.⁵⁰ L'étude a porté sur l'activité de ces derniers lorsque des

⁴⁷ Nam, N. H. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697.

⁴⁸ Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; He, H. M.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2293.

⁴⁹ Voir références 10 et 11 ainsi que 26-47 dans la référence 50.

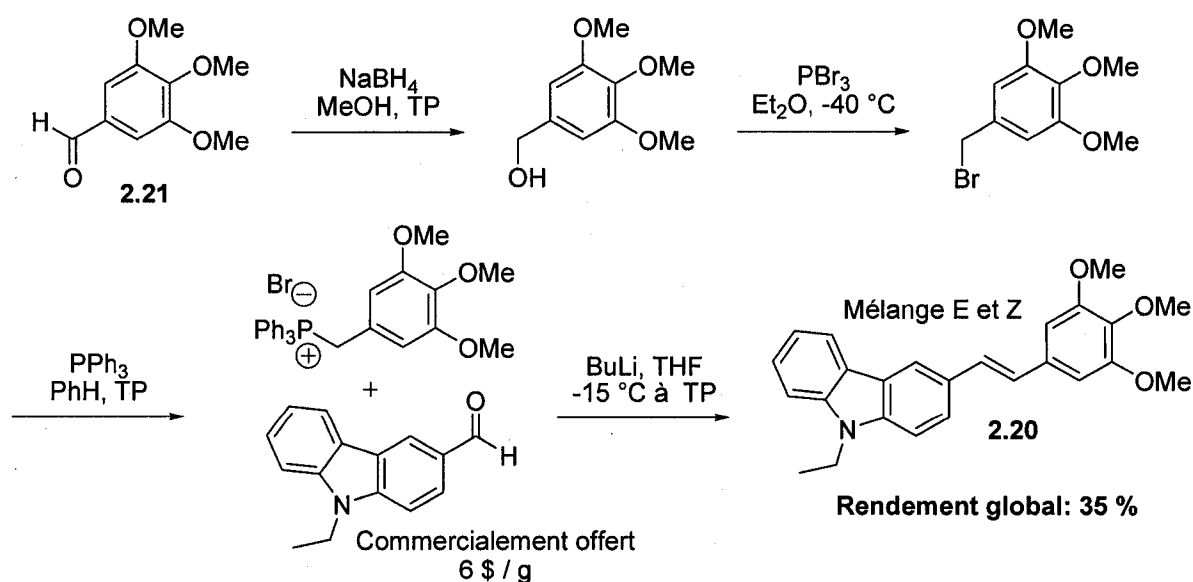
⁵⁰ Medarde, M. *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556.

groupements naphtyles et triméthoxyphényles sont employé comme cycles A et B, en présence d'autres motifs cycliques actifs dans le corps humain.

2.6.1. Synthèse médicinale.

L'un des composés actifs synthétisés par le groupe Medarde est particulièrement intéressant, dû à son squelette carbazole. Il s'agit du biaryle cytotoxique **2.20** (schéma 2.20). La synthèse de celui-ci, par ces chercheurs, s'est effectuée à partir de l'aldéhyde **2.21**. Celui-ci a tout d'abord été réduit à l'aide de NaBH_4 . L'alcool généré a été transformé en bromure benzylique à -40°C par l'action du PBr_3 . Le sel de phosphine correspondant est ensuite formé à l'aide de la triphénylphosphine. Une réaction de Wittig a par la suite été effectuée en présence du 9-éthylcarbazole-3-carbaldéhyde pour générer le composé cytotoxique **2.20** avec un rendement global de 35 %.

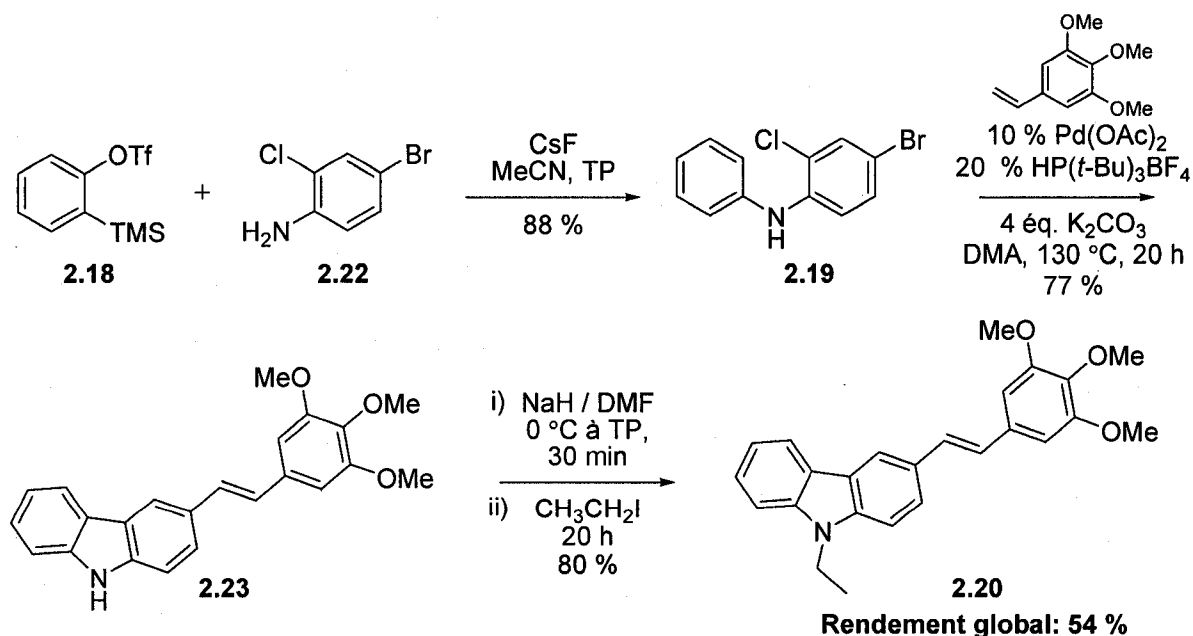
Schéma 2.20 : Synthèse médicinale du biaryle cytotoxique **2.20**.



2.6.2. Notre synthèse.

La méthodologie en tandem développée précédemment est parfaitement adaptée à la synthèse de ce biaryle (schéma 2.21). L'aryle **2.18** a été réagi avec la bromoaniline **2.22** selon la méthode développée par Larock⁴⁴ pour former le précurseur de réactions en tandem avec un rendement de 88 %. Le triméthoxystyrène⁵¹ a ensuite été traité dans les conditions en tandem optimisées, en présence du composé **2.19** pour générer en une seule étape le carbazole substitué **2.23** avec un rendement isolé de 77 %. La dernière étape de la synthèse est l'éthylation de l'azote pour générer le biaryle cytotoxique **2.20** avec un rendement global de 54 %. La méthodologie en tandem a permis de synthétiser le produit médicinal désiré **2.20** en retranchant une étape à la synthèse originale. De plus, le rendement global est passé de 35 % à 54 %.

Schéma 2.21 : Synthèse du composé médicinal **2.20** en utilisant la méthodologie en tandem.

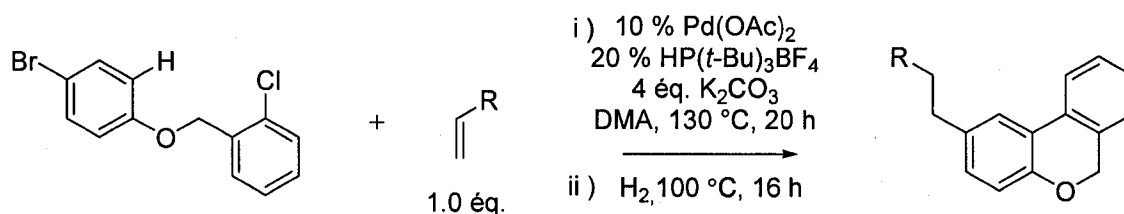


⁵¹ Pour la synthèse de ce fragment, voir : Kreuzfeld, H.-J.; Schmidt, U.; Döbler, C.; Krause, H. W. *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1101.

2.7. Tandem, séquentiel Heck/arylation directe/hydrogénation avec un seul catalyseur.

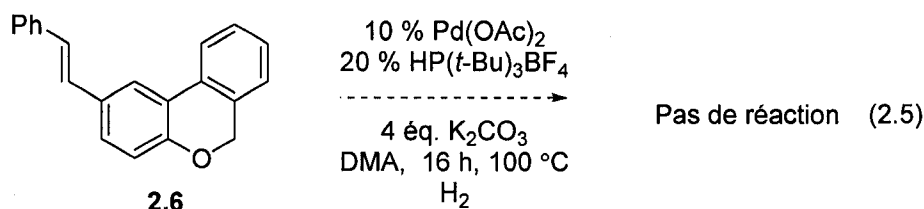
Les catalyseurs de palladium sont fréquemment employés dans l'hydrogénation des liaisons doubles. La catalyse hétérogène utilisant le Pd(0) est la méthode la plus souvent utilisée. À l'inverse, les catalyseurs homogènes de palladium/phosphine sont rarement utilisés. Néanmoins, il a été suggéré que notre système catalytique pourrait s'avérer compatible pour l'hydrogénation d'une liaison double. Si tel est le cas, une troisième réaction, séquentielle à la réaction en tandem pourrait être effectuée en utilisant le même catalyseur de palladium. Cette nouvelle idée a donc été testée. Pour ce faire, une fois la réaction en tandem terminée, de l'hydrogène a été introduit dans le milieu réactionnel pour remplacer l'atmosphère d'azote déjà présente. Le tout a été chauffé à 100 °C pendant 16 heures. En utilisant cette méthode, deux analogues ayant leur double liaison hydrogénée ont été isolés et d'excellents rendements ont été obtenus (Tableau 2.5).

Tableau 2.5 : Produits générés après trois réactions catalysées par la même source de palladium.



Entrée	R	Produit	Rendement
1	O, Ph		69 %
2	O, <i>t</i> -BuO ₂ C		69 %

Par la suite, dans le but de tester notre système catalytique homogène d'hydrogénation, le substrat isolé **2.6** a été placé dans les mêmes conditions de réaction en tandem, mais l'atmosphère d'azote a été remplacée par de l'hydrogène. Étonnamment, même après 16 heures, aucune réaction n'a été observée (équation 2.5).



Comme il a été démontré que le produit désiré peut être obtenu avec de très bons rendements si la réaction d'hydrogénation est effectuée après la réaction en tandem, cela suggère que le catalyseur utilisé au début de la réaction se transforme durant celle-ci pour devenir actif afin de pouvoir effectuer la réaction d'hydrogénation. Le changement de couleur du clair au noir durant le processus en tandem implique l'apparition de palladium noir et de colloïdes de palladium. Ces formes de palladium pourraient être responsables de l'activité observée et servir de catalyseur à la réaction d'hydrogénation.⁵²

Le dénouement de ces investigations devrait inciter les chercheurs à être prudents lors de leurs recherches. Les résultats obtenus impliquent que des conditions optimisées pour chaque réaction dans un processus en tandem ne seront pas nécessairement les conditions optimales pour le processus global.

⁵² Pour une évidence sur la formation *in situ* d'une espèce active de Pd, voir : Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578.

2.8. Résumé

En conclusion, des conditions pour la préparation de biaryles tricycliques substitués via des réactions en tandem de Heck/arylation directe ont été développées. Ce processus a été utilisé pour la synthèse d'un produit médicinal ayant des propriétés cytotoxiques. De plus, une méthodologie permettant les réactions tandem/séquentiel de Heck/arylation directe/hydrogénation a été développée.⁵³ Cette méthodologie constitue un des rares exemples de triples réactions catalytiques. Durant le déroulement de ces études, il a aussi été démontré que les conditions initiales de réaction ne sont pas compatibles avec la réaction d'hydrogénation. Par contre, celle-ci mise en séquence des réactions en tandem, donne d'excellents résultats. Ceci indique une transformation du catalyseur durant la séquence arylation directe/Heck.

⁵³ Leclerc, J.-P.; André, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711.

Chapitre 3

3. Réaction d'arylation directe intermoléculaire, catalysée par le palladium, utilisée pour la synthèse régiosélective des N-oxydes d'aryldiazines.

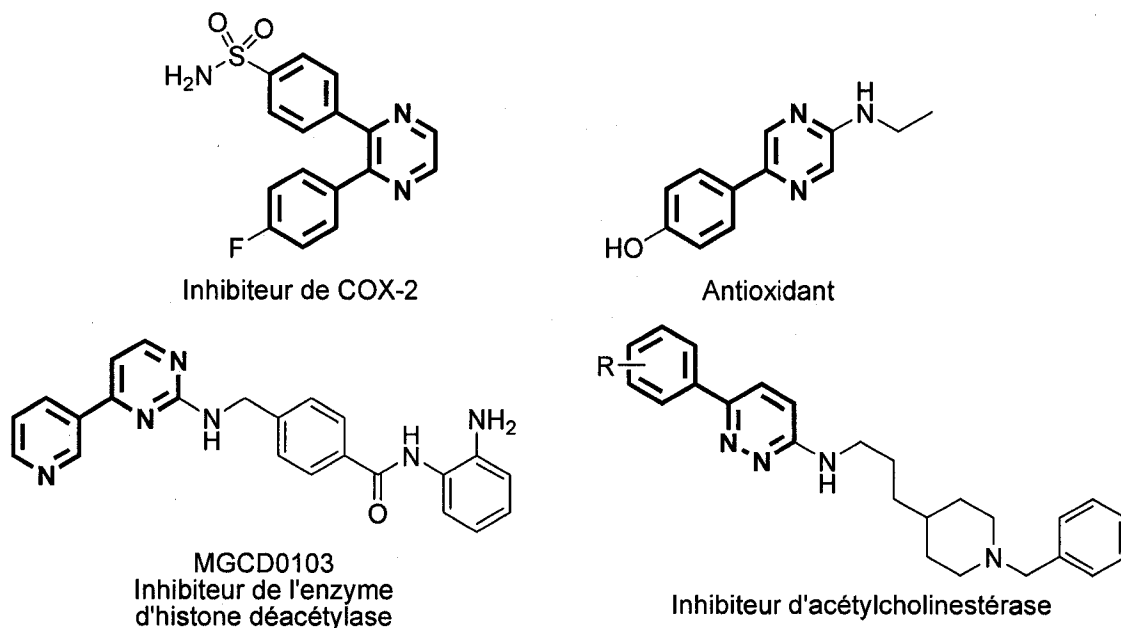
3.1. Introduction sur la formation des aryldiazines.

Dans une revue écrite en 2006, Carey *et coll.*⁵⁴ ont analysé 128 synthèses de différents composés médicaux effectuées dans trois compagnies. Ils ont démontré que plus de 90 % de ces molécules actives comportaient au moins un atome d'azote et que 90 % d'entre elles comprenaient aussi des cycles aromatiques. Donc, les molécules azotées aromatiques sont prisées par les compagnies pharmaceutiques pour leur activité biologique. Cet énoncé peut être facilement confirmé en constatant la multitude de composés de ce genre dans la littérature. Certains motifs sont privilégiés comparativement à d'autres, et c'est le cas des 2-aryldiazines. Ces squelettes sont présents dans plusieurs composés biologiquement actifs (figure 3.1).⁵⁵

⁵⁴ Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

⁵⁵ a) Singh, S. K. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1881. b) Jeanjot, P. *et al. Synthesis* **2003**, *3*, 513. c) Yarnell, A. *Chem Eng. News* Jan 9th, **2006**, 43. d) Contreras, J.-M.; Parrot, I.; Sippl, W.; Rival, Y. M.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2707.

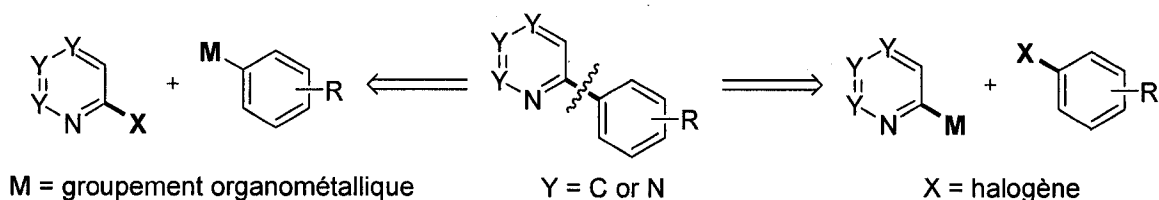
Figure 3.1 : Molécules actives biologiquement, comportant un motif 2-aryldiazine.



Plusieurs voies de synthèse sont envisageables pour la formation d'aryldiazines, la première méthode étant la synthèse des hétérocycles. Cependant, celle-ci ne sera pas discutée dans les pages qui suivent. La deuxième méthode couramment utilisée est la formation du lien biaryle, par le couplage de deux aryles préactivés, à l'aide d'une quantité catalytique d'un métal de transition. Cette voie synthétique est souvent utilisée par les chimistes, car une multitude d'aryles et d'hétérocycles préactivés sont offerts commercialement. De plus, les techniques de couplage intermoléculaire employant le palladium ont été perfectionnées avec les années et plusieurs variantes de ce type de réaction sont maintenant possibles.² Deux groupements préactivés différents doivent être présents sur les partenaires de couplage pour assurer le bon fonctionnement de la réaction. Généralement, ceux-ci se composent d'un halogène et d'un groupement organométallique. Ces fonctionnalités sont interchangeableables entre les aryles couplés, ce qui rend possible l'élaboration de deux stratégies différentes pour la formation du même biaryle (schéma 3.1). Le groupement organométallique peut se retrouver sur l'aryle et

l'halogène sur l'hétérocycle. L'inverse est aussi possible. Regardons plus en détail quelques réactions, catalysées par le palladium, qui ont été développées au fil des années et qui utilisent cette stratégie pour la formation des 2-aryldiazines simples.

Schéma 3.1 : Différentes stratégies possibles pour les couplages intermoléculaires.



3.1.1. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryles organométalliques et les halogénures d'aryldiazines.

La première stratégie, lorsque l'halogène se retrouve sur l'hétéroatome, est la plus utilisée. L'insertion facile du palladium dans les liens carbone-halogène juxtaposés à un hétéroatome, ainsi que la stabilité du groupement organométallique présent sur un aryle simple en font la méthode de choix pour la synthèse de ce type de biaryle. Les formes de couplage au palladium le plus utilisés sont la réaction de Suzuki, Stille et Negishi. La littérature fait aussi référence à quelques couplages de Kumada, mais ceux-ci emploient des catalyseurs de fer⁵⁶ et de nickel,^{57,58} plutôt que du palladium. Aucun couplage de Hiyama employant cette stratégie n'a été trouvé dans la littérature.

⁵⁶ Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856.

⁵⁷ Mongrin, F.; Mojovic, L.; Guillamet, B.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8991.

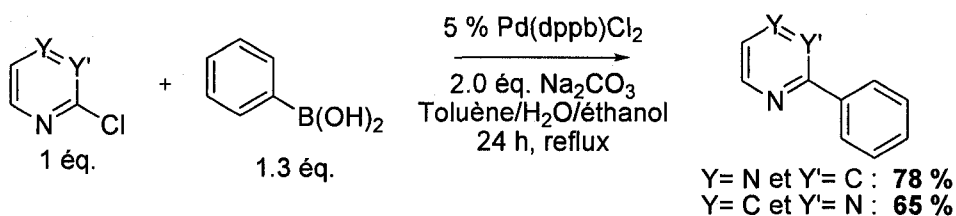
⁵⁸ Blythin, D. J. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3161.

3.1.1.1. Suzuki

La réaction de Suzuki est reconnue comme étant une méthode efficace pour la synthèse des biaryles.⁵⁹ Cette voie est la plus utilisée pour la formation d'aryldiazines.

Pendant plusieurs années, ce type de couplage impliquait seulement des bromures et des iodures de diazines. L'utilisation des chlorures était impossible, dû à l'insertion plus difficile du Pd(PPh₃)₄ dans le lien carbone/chlore. En 1991, Mitchell⁶⁰ a résolu ce problème en développant des conditions utilisant un catalyseur de palladium (Pd(dppb)Cl₂) plus nucléophile, donc plus apte à l'insertion (schéma 3.2). Cette modification a permis l'utilisation des chlorures de diazines dans la réaction de Suzuki. Des rendements de 78 % et de 65 % ont été obtenus pour le couplage de la 2-chloropyrazine et de la 2-chloropyrimidine, comparativement à 0 % de rendement dans les conditions précédentes utilisant le Pd(PPh₃)₄. Ceci est une amélioration importante, puisque ces hétérocycles chlorés sont beaucoup moins coûteux et plus facilement accessibles que leurs homologues bromés.

Schéma 3.2 : Réaction de Suzuki développée par Mitchell.

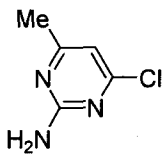
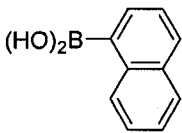
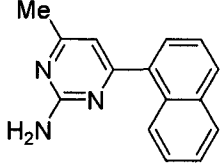
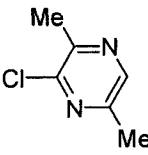
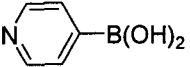
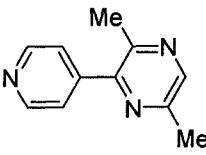
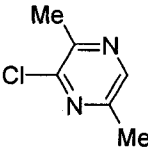
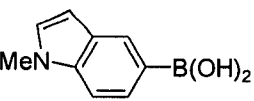
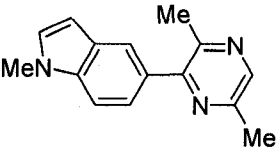


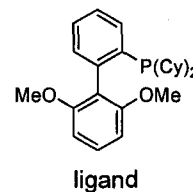
⁵⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

⁶⁰ Mitchell, M. B.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2273.

changements ont permis d'effectuer la réaction avec des substrats plus encombrés stériquement, tout en employant une faible quantité de catalyseur (tableau 3.1). De bons rendements ont été obtenus lorsque l'acide boronique est encombré stériquement (entrée 1, 92 %), mais aussi lorsque la 2-arylpzrazine est encombrée d'un méthyle en position 3 (entrées 2 et 3, 83 % et 90 %). Ces résultats sont obtenus avec seulement 2 % de catalyseur.

Tableau 3.1 : Conditions développées par Buchwald.

Entrée	Chlorure d'aryle	Acide boronique	Produit	Rendement (%) ^a
1				92 ^b
2				83
3				90



Conditions : a) 1 éq. halogénure d'hétéroaryle, 1.5 éq. d'acide boronique, 2 éq. K_3PO_4 , 2 % $Pd(OAc)_2$, 4 % ligand, *s*-butanol, 100 °C, 12 h. b) Le dioxane est employé comme solvant.

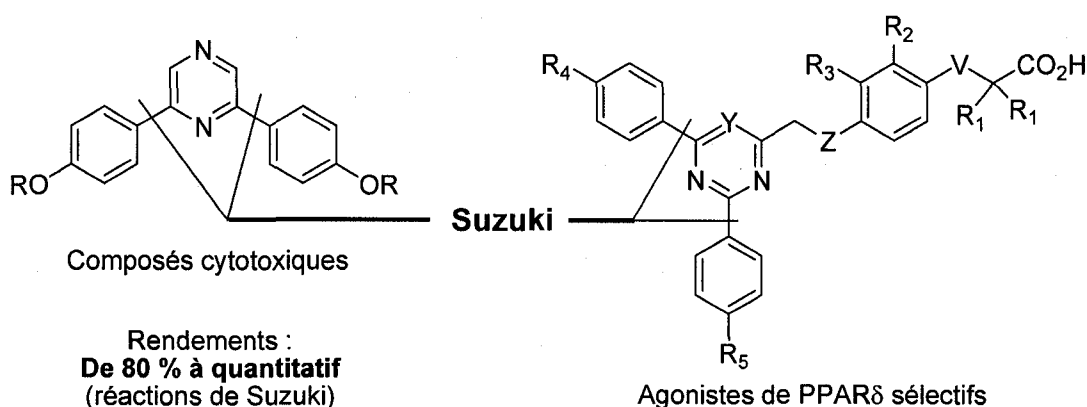
Finalement, l'efficacité de la réaction de Suzuki, pour ce genre de biaryle, a été prouvée par l'utilisation fréquente et actuelle de celle-ci dans la synthèse de composés biologiquement actifs. Différents composés cytotoxiques⁶⁴ ainsi que des agonistes de PPAR δ sélectifs⁶⁵ ont été synthétisés en 2005 et 2006 respectivement

⁶⁴ Dias, N. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1206.

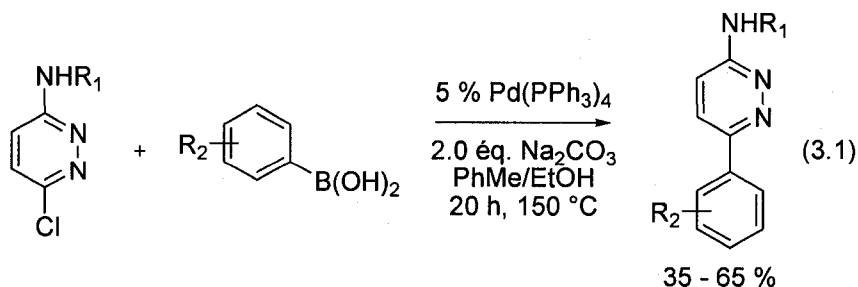
⁶⁵ Epple, R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2969.

en utilisant la réaction de Suzuki. De bons rendements ont été observés (figure 3.2).

Figure 3.2 : Composés biologiquement actifs synthésés en utilisant la réaction de Suzuki.



La réaction de Suzuki est aussi employée dans la formation des 2-arylpuridazines. Cette méthode est par contre beaucoup moins documentée. Les conditions développées pour cette réaction ont évoluées différemment et sont distinctes de ceux développés pour les pyrazines et les pyrimidines.⁶⁶ De bonnes conditions ont été établies par Wermuth en 1999.⁶⁷ Celles-ci ont permis la synthèse d'une variété d'aminopyridazine dans une plage de rendement allant de 35 % à 65 % (équation 3.1)



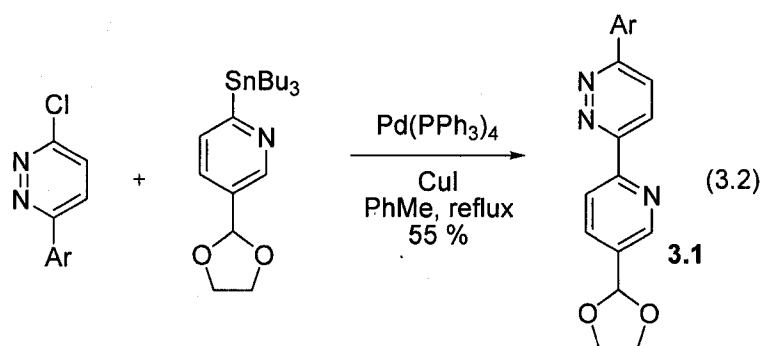
⁶⁶ Nara, S.; Martinez, J.; Wermuth, C.-G.; Parrot, I. *Synlett* **2006**, 19, 3185.

⁶⁷ Parrot, I.; Rival, Y.; Wermuth, C.-G. *Synthesis* **1999**, 1163.

3.1.1.2. Stille

La réaction de Stille est utile pour la formation de biaryle, puisque celle-ci s'effectue dans des conditions douces et qu'elle tolère une variété de fonctionnalités. De plus, les entités d'étain sont isolables, stables à l'oxygène et à l'humidité, contrairement à certains autres groupements organométalliques. Par contre, la réaction de Stille génère une quantité stoechiométrique d'étain comme produit secondaire, un déchet toxique. Cette raison justifie peut-être la rareté de ce type de réaction pour la formation d'aryldiazines.

Seulement deux exemples de Stille employant les 2-halogéno-pyridazines ont été trouvés dans la littérature. Le premier a été effectué par Lehn et Romero-Salguero⁶⁸ en 1999. Ceux-ci ont effectué le couplage d'une 2-chloropyridazine avec une stannylpyridine en présence de palladium pour obtenir le composé **3.1** avec un faible rendement de 55 % (équation 3.2).



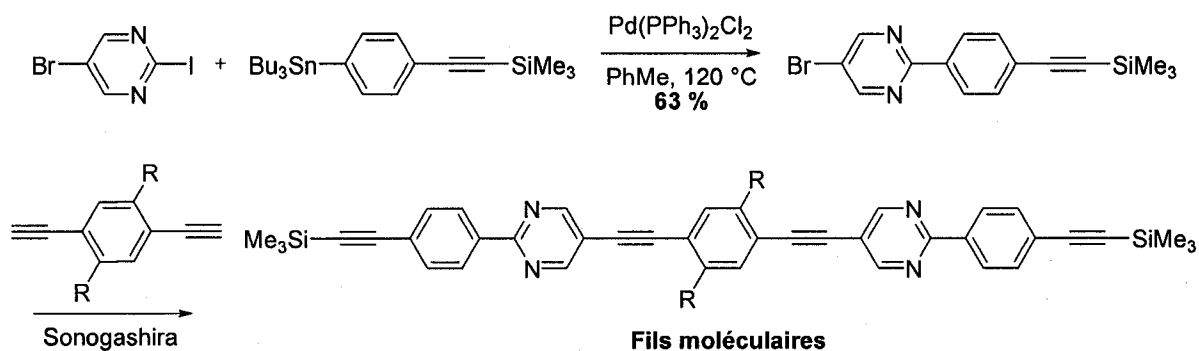
Un an plus tard, Lemière *et coll.*⁶⁹ ont développé une méthode utilisant le Pd(PPh₃)₂Cl₂ comme catalyseur pour effectuer la réaction de Stille. Cette modification a permis de générer quelques 2-arylpypyridazines avec des rendements variant entre 87 et 99 %.

⁶⁸ Romero-Salguero, F. J.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 859.

⁶⁹ Maes, B. U. W.; Lemière, G. L. F.; Dommissse, R.; Augustyns, K.; Haemers, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1777.

La réaction de Stille est aussi possible avec les autres diazines. En 2001, un groupe de recherche de l'université de Taipei,⁷⁰ à Taiwan, a construit des fils moléculaires (molecular wires) en utilisant la réaction de Stille sélectivement sur une 2-iodo-4-bromopyrimidine. Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ est employé comme catalyseur. Malheureusement, le rendement de la réaction est inférieur à 70 % (schéma 3.4).

Schéma 3.4 : Réaction de Stille sur un halogénure de pyrimidine.

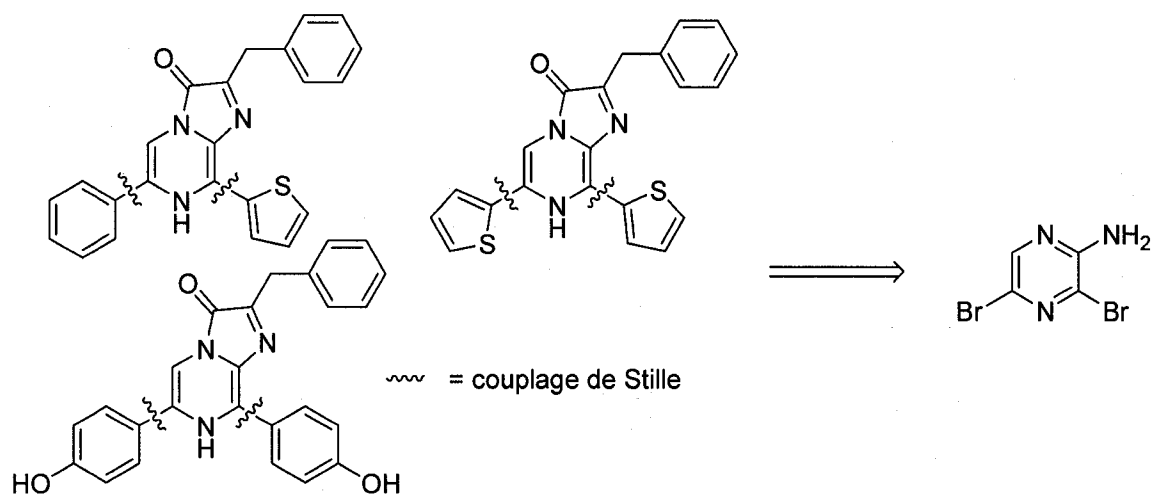


Encore en 2001, Wu *et coll.*⁷¹ utilise la réaction de Stille pour effectuer la synthèse de composés chemioluminescents et bioluminescents. Ces molécules possèdent un squelette 2,6-arylpurazine. Quelques exemples de ces composés sont représentés au schéma 3.5.

⁷⁰ Wong, K.-T.; Lu, Y.-R.; Liao, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6341.

⁷¹ Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Shimomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2997.

Schéma 3.5 : Composés luminescents synthétisés à l'aide de la réaction de Stille.



3.1.1.3. Negishi

La réaction de Negishi est un autre type de couplage utilisant le Pd en quantité catalytique. Cette réaction permet la formation de liens biaryles en employant le zinc comme groupement organométallique. Cette fonctionnalité est stable et peut être facilement générée par une réaction de transmétallation à partir d'organolithiens ou d'organomagnésiens.⁷² De plus, le zinc est un métal beaucoup moins toxique que l'étain.

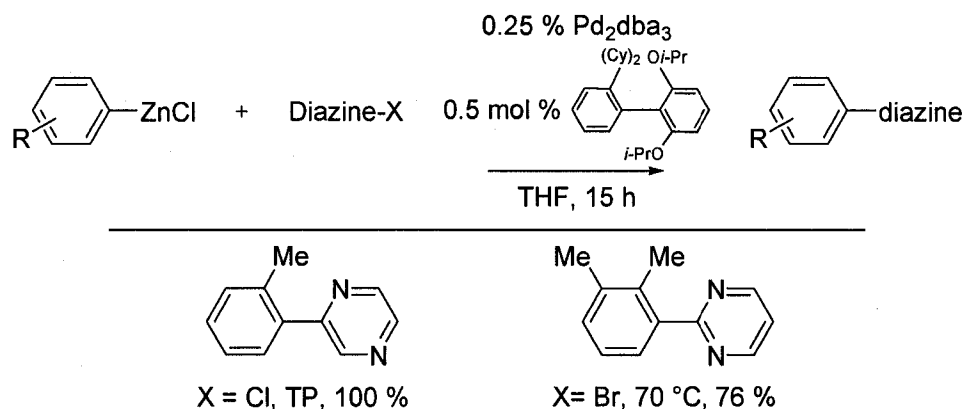
En 2004, Buchwald⁷³ a développé des conditions de Negishi très efficace, utilisant une très faible quantité de palladium, pour la synthèse d'hétérobiaryles. Le système catalytique utilisé est une combinaison de Pd₂dba₃ et d'un ligand biaryle. Ces conditions, utilisées avec des halogénures de diazines, ont permis d'obtenir les hétérobiaryles désirés avec d'excellents rendements en utilisant une quantité très

⁷² Negishi, E.-i. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

⁷³ Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.

faible de catalyseur (0.25 %). De plus, certaines réactions sont effectuées à température de la pièce (schéma 3.6).

Schéma 3.6 : Réaction de Negishi développée par Buchwald.



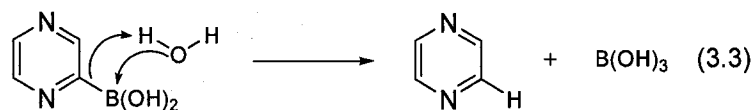
Parallèlement aux études de Buchwald, Kasatkin *et coll.*⁷⁴ ont utilisé la réaction de Negishi pour effectuer la mono arylation de la 2,6-chloropyridazine. Leur condition utilise le Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur dans le THF à 20 °C, sans ajout de ligand supplémentaire. Les rendements obtenus s'échelonnent sur une plage allant de 27 % à 92 %, dépendant de l'organozinc utilisé.

3.1.2. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryldiazines organométalliques et les halogénures d'aryles.

La deuxième stratégie utilisée pour la formation d'hétérobiaryles consiste à installer le groupement organométallique directement sur l'hétérocycle. Cette voie de synthèse est beaucoup moins utilisée que la stratégie exposée précédemment pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les diazines organométalliques sont rarement

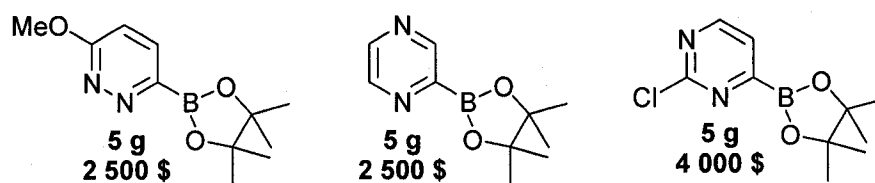
⁷⁴ Chekmarev, D. S.; Stepanov, A. E.; Kasatkin, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1303.

stables à haute température et se décomposent facilement durant la réaction. Une simple trace d'eau est souvent responsable de l'hydrolyse du métal (équation 3.3).



Cette conséquence a pour effet de rendre la commercialisation des diazines organométalliques presque impossible. Certains sont offerts commercialement,⁷⁵ mais leur prix élevé reflète les difficultés liées à leur synthèse et à leur distribution (figure 3.3). L'installation d'un groupement organométallique sur les diazines est difficile et les rendements obtenus ne sont pas constants. Une recherche dans la littérature a permis de constater que seulement des réactions de Suzuki et de Stille ont été développées, jusqu'à maintenant, pour le couplage de diazines organométalliques. De plus, seule l'utilisation des organopyrazines et des organopyrimidines est rapportée. Aucune publication trouvée ne fait état de l'utilisation des organopyridazines.

Figure 3.3 : Quelques diazines organométalliques vendus commercialement.

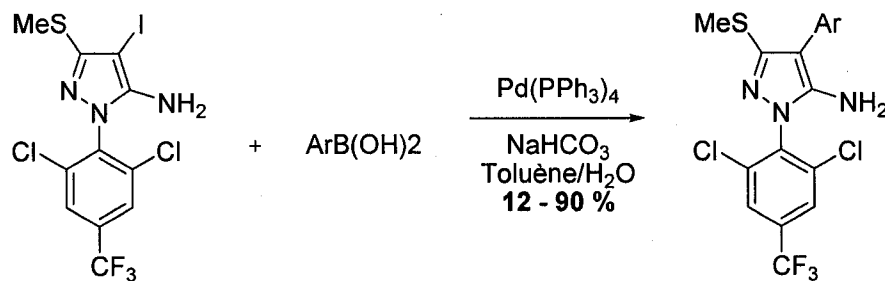


⁷⁵ www.combiphos.com

3.1.2.1. Suzuki

Seulement deux publications ont été trouvées dans la littérature concernant l'emploi d'une diazine organométallique dans une réaction de Suzuki. La pharmaceutique Johnson & Johnson a utilisé, en 2004, la réaction de Suzuki pour introduire différents hétérocycles sur un iodure d'aryle.⁷⁶ La pyrazine, ainsi qu'une variété d'hétérocycles ont été installées. Les rendements varient entre 12 et 90 % (schéma 3.7).

Schéma 3.7 : Réaction de Suzuki employant des organohétéroaryles.



ArB(OH)₂ = Pyrazine, thiophènes, pyridines, etc ...

En 2004, une autre division de Johnson & Johnson a utilisé la réaction de Suzuki pour former des biaryles biologiquement actifs.⁷⁷ Leur méthode a aussi employé le catalyseur Pd(PPh₃)₄ en condition basique. Par contre, la réaction a été conduite dans un four micro-ondes pendant 10 minutes. Malheureusement, les rendements obtenus sont faibles.

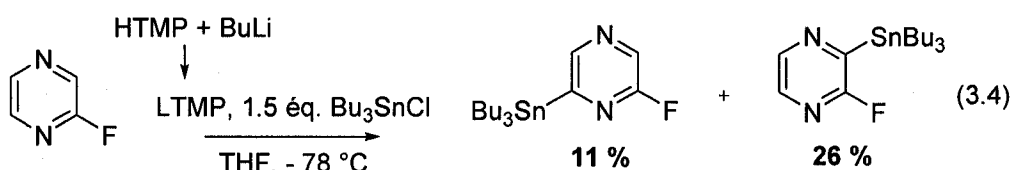
⁷⁶ Meegalla, S. K. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4949.

⁷⁷ Coats, S. J. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5493.

3.1.2.2. Stille

La réaction de Stille est la méthode la plus utilisée pour effectuer le couplage intermoléculaire de diazines comportant un groupement organométallique. L'hydrolyse plus lente des groupements stannyles, par rapport aux autres groupements organométalliques, retarde le processus de décomposition, ce qui rend cette méthode plus pratique et efficace. Par contre, l'installation difficile de ces groupements sur les diazines ainsi que les rendements réactionnels variables demeure une barrière à l'emploi quotidien de ce type de couplage.

Au cours d'une synthèse vers l'élaboration de cristaux liquides fluorés, Quéguiner⁷⁸ a effectué des investigations sur l'installation de groupement stannyles sur une pyrazine, pour ensuite utiliser celle-ci dans un couplage de Stille. Les premiers tests ont été effectués dans le but de former la 2-fluoro-6-tributystannylpyrazine à partir de la 2-fluoropyrazine. Pour ce faire, du LTMP généré *in situ* a été employé en présence de chlorure de tributylétain. Le premier essai a été décevant, puisqu'un mélange de deux produits a été obtenu dans un faible rendement (équation 3.4).

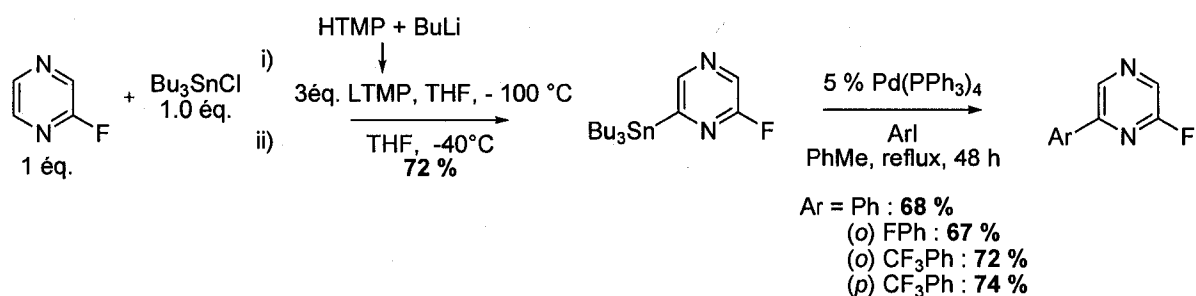


Par la suite, plusieurs réactions ont été effectuées en variant le nombre d'équivalents de chlorure de tributylétain et la température de réaction. Leurs investigations ont permis de trouver des conditions pour l'obtention régiosélective du produit désiré. L'ajout d'un mélange de pyrazine et d'étain dans du THF à une solution de LTMP, généré *in situ* à -100 °C, a permis d'obtenir le réactif d'étain avec

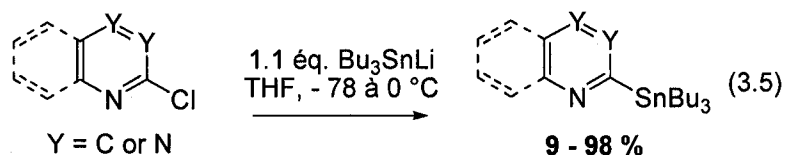
⁷⁸ Toudic, F.; Heynderickx, A.; Plé, N.; Turck, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6375.

un rendement de 72 % (schéma 3.8). La 2-fluoro-6-tributylstannyldiazine a par la suite été couplée avec différents iodures d'aryle pour obtenir les biaryles avec des rendements modérés (schéma 3.8).

Schéma 3.8 : Réaction de Stille employant des hétéroaryles organométalliques.

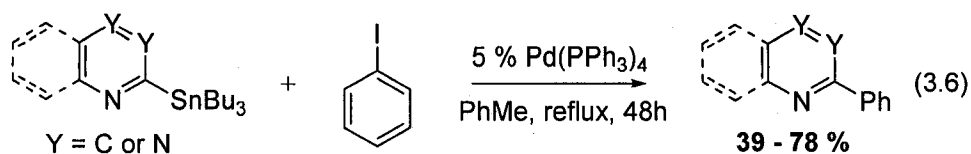


Récemment, en 2005, Plé⁷⁹ a aussi utilisé la réaction de Stille pour générer des 2-aryldiazines. Des 2-stannyldiazines ont été employés comme partenaire de couplage. Contrairement à Quéguiner, Plé utilise les diazines comme électrophile et l'anion d'étain comme nucléophile pour la formation des stannylesdiazines (équation 3.5). Des rendements compris entre 9 et 98 % ont été obtenus.

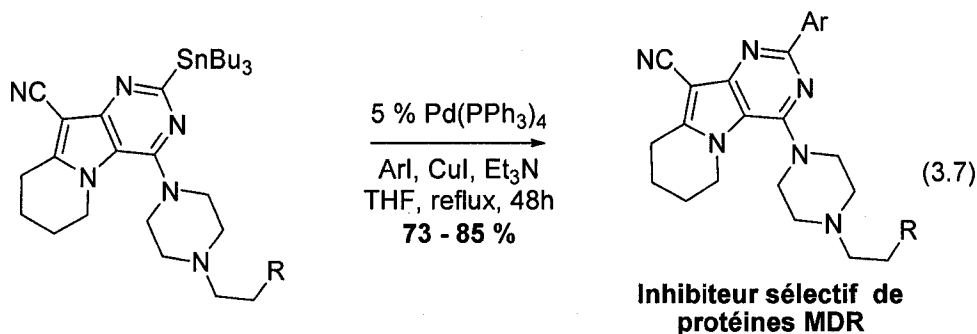


Ensuite, ces diazines organométalliques ont été employées dans un couplage de Stille. Les rendements sont variables, tout dépendant des substrats utilisés. Les conditions réactionnelles utilisées sont classiques, c'est-à-dire Pd(PPh₃)₄ dans le toluène à reflux (équation 3.6).

⁷⁹ Darabantu, M.; Bouilly, L.; Turck, A.; Plé, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2897.



Des couplages de type Stille, avec des pyrimidines organométalliques, ont déjà été employés pour effectuer la synthèse de certains inhibiteurs sélectifs de protéines MDR (Multidrug resistance).⁸⁰ Dans ces couplages, un sel de cuivre a été ajouté en plus du catalyseur. Cet additif aide l'étape de transmétallation en activant le catalyseur. Cela a eu un effet bénéfique sur la réaction, puisque les rendements obtenus se situent entre 73 et 85 % (équation 3.7).



3.1.3. Résumé

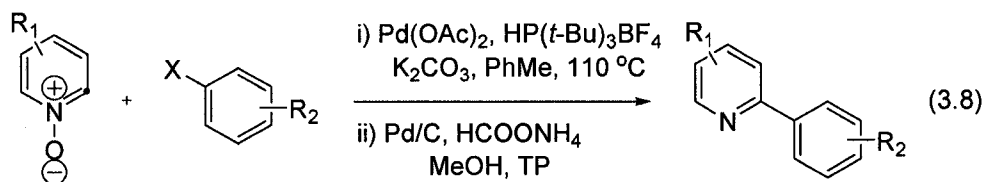
Finalement, plusieurs méthodes de synthèse sont possibles pour former des 2-aryldiazines. La façon la plus directe consiste cependant à construire le lien biaryle en utilisant des métaux de transition en quantité catalytique comme le palladium. Cette stratégie peut être divisée en deux voies de synthèse différentes menant à la fabrication du même biaryle. Malheureusement, les différents obstacles reliés à cette stratégie rendent l'utilisation de ces réactions moins attrayantes. Par

⁸⁰ Wang, S. et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1329.

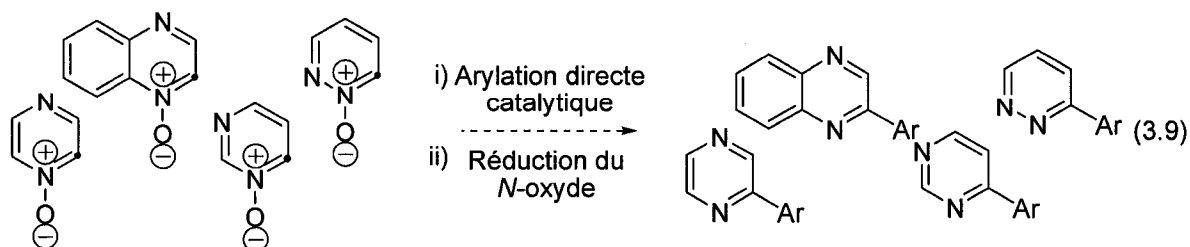
contre, cela laisse une place à l'amélioration ou à l'élaboration de nouvelles méthodes de couplage. L'arylation directe intermoléculaire serait une alternative intéressante pour pallier aux différents problèmes liés aux diazines organométalliques.

3.2. Objectif du projet.

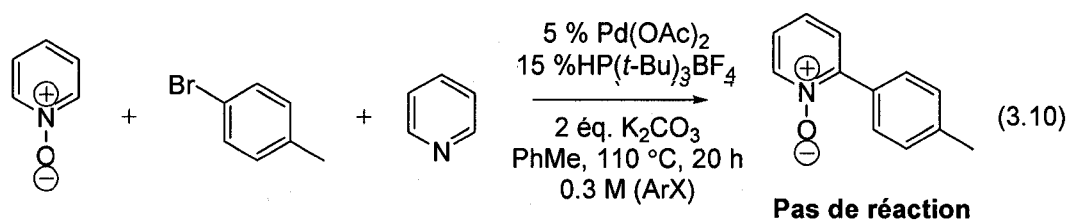
En 2005, Campeau, Rousseaux et Fagnou ont publié de nouvelles conditions employant le palladium en quantité catalytique et utilisant des *N*-oxydes de pyridines pour former régiosélectivement des arylpyridines (équation 3.8).²¹



Cette méthode s'est avérée une solution efficace aux problèmes classiques rencontrés lorsque des pyridyles organométalliques sont utilisés dans des couplages intermoléculaires. Il a alors été proposé que cette solution puisse aussi s'appliquer dans la formation d'aryles diazines. L'objectif du projet a donc été de développer une réaction catalysée par le palladium utilisant des *N*-oxydes de diazines dans le but de former des aryl diazines (équation 3.9).



Le fait que les diazines possèdent un atome d'azote de plus que les pyridines pourrait apporter des défis considérables dans l'élaboration de la réaction d'arylation directe intermoléculaire. C'est-à-dire que les conditions développées par le groupe Fagnou pour les *N*-oxydes de pyridines ne seront pas nécessairement compatibles avec les *N*-oxydes de diazines. La présence du second azote dans le cycle pourrait avoir des conséquences négatives sur la réaction d'arylation directe. En premier lieu, cet azote supplémentaire a pour effet de diminuer considérablement le caractère π du système aromatique. Par conséquent, les carbones des diazines sont beaucoup moins nucléophiles que ceux des pyridines. Présentement, les hypothèses concernant le mécanisme d'arylation directe présenté dans la littérature impliquent toujours une étape de substitution électrophile aromatique.³ Si le système développé par Campeau, Rousseaux et Fagnou²¹ suit la même tendance mécanistique que ceux proposés, la réaction avec les diazines sera beaucoup plus difficile, voire même impossible. En deuxième lieu, le second azote pourrait s'ajouter sur le catalyseur comme ligand et, par le fait même, inhiber celui-ci. Lors de l'étude effectuée avec les *N*-oxydes de pyridines, il a été découvert que lorsque de la pyridine libre est additionnée au mélange réactionnel, aucune réaction d'arylation n'est observée (équation 3.10).



3.3. Oxidation des diazines.

Les *N*-oxydes de diazines ne sont pas offerts commercialement.⁸¹ Des conditions réactionnelles ont donc dû être trouvées pour accomplir efficacement l'oxydation de l'un des azotes en évitant la suroxydation (formation du bis *N*-oxydes de diazine). Le premier défi de ce projet a été de trouver une méthode efficace et générale qui permettrait la génération d'une quantité considérable de différents oxydes. Plusieurs oxydants ont été essayés, tels que l'Oxone dans différents solvants (THF, MeOH, acétone et l'eau), ainsi que le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique. L'oxydation à l'Oxone s'est avéré une mauvaise méthode puisqu'une faible quantité de produits désirés a été isolée. L'utilisation du peroxyde d'hydrogène en milieu acide, quant à elle, nécessite une extraction aqueuse basique et la majorité des *N*-oxydes sont très solubles dans l'eau. Ces deux méthodes d'oxydation n'étaient donc pas appropriées. Le *m*CPBA a par la suite été testé. De très bons résultats ont été observés pour cet oxydant. Par contre, une adsorption directe du produit brut sur silice suivi d'une purification par colonne chromatographique doit être effectuée, pour purifier le produit, plutôt qu'une extraction basique, sous peine d'une diminution significative du rendement isolé. Cette méthode⁸² a été utilisée pour effectuer la synthèse d'une variété de *N*-oxydes de diazines (tableau 3.2, méthode A). En employant cette méthodologie, aucun produit de dioxydation n'a été observé. Le seul problème rencontré a été la séparation de l'acide 3-chlorobenzoïque, produit secondaire de la réaction, et des composés *N*-oxydes finaux. L'adaptation d'une réaction développée par Sharpless⁸³ servant à l'oxydation de pyridine à l'aide d'un catalyseur de rhénium a été une solution à ce problème. Les résultats obtenus (tableau 3.2, méthode B) sont similaires à l'oxydation avec le *m*CPBA et ce, malgré le fait que cette réaction n'a jamais été testée pour ce genre de composé.⁸⁴

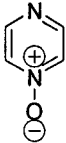
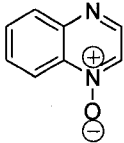
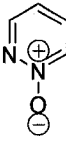
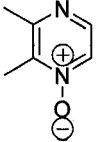
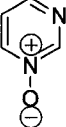
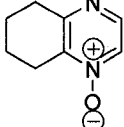
⁸¹ Aucune mono *N*-oxyde de diazine n'était offerte commercialement au cours de cette recherche.

⁸² Adaptation de Kim, K. S. *et al. J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2335.

⁸³ Adaptation de Copéret, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T-A. V.; Yudin A. K.; Sharpless B. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.

⁸⁴ Résultats non publiés.

Tableau 3.2 : Oxidation des diazines.

Entrée	Méthode	Produit	Rendement	Entrée	Méthode	Produit	Rendement
1 2	A B		78 - 80 % 80 %	7 8	A B		66 - 70 % 63 %
3 4	A B		88 - 98 % 94 %	9 10	A B		70 - 88 % 85 %
5 6	A B		78 - 79 % 94 %	11 12	A B		74 - 77 % 84 %

Conditions : Méthode A : i) 1.0 éq. *m*CPBA, CH₂Cl₂, TP ii) 0.5 éq. PPh₃ (Pour réduire le *m*CPBA qui n'a pas réagi)
Méthode B : 1 - 2 % MeReO₃, 1.0 éq. H₂O₂ (50 % m/m), CH₂Cl₂, TP

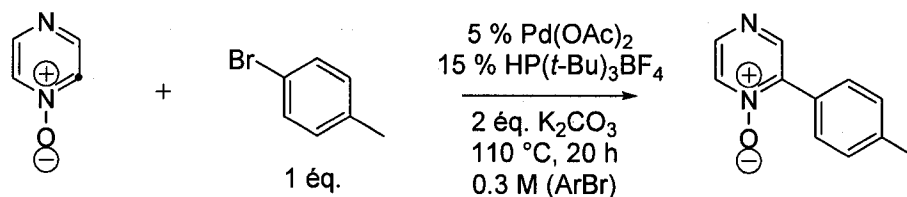
Finalement, deux méthodes différentes se sont avérées efficaces pour la génération de mono *N*-oxydes de diazines. De plus, les *N*-oxydes synthétisés se sont avérés être stables plusieurs mois à la température de la pièce et n'ont montré aucun signe de décomposition en étant entreposés sur la paillasse.

3.4. Optimisation

L'optimisation de la réaction d'arylation directe a été effectuée en utilisant le *N*-oxyde de pyrazine et le bromotoluène. Les résultats préliminaires, en utilisant les conditions développées précédemment par Fagnou *et coll.*,²¹ se sont avérés décevants. Un rendement de 42 % a été obtenu (tableau 3.3, entrée 1). Différents ratios phosphine/palladium ont par la suite été testés, mais sans succès. Par la suite, les investigations effectuées ont démontré l'importance du solvant dans ce type de réaction. Des rendements de 66 % et 75 % ont été obtenus lorsque le mésitylène a été remplacé par du toluène et du dioxane (entrées 2 et 3). Un

nombre d'équivalents de *N*-oxyde d'au moins deux est aussi nécessaire pour l'obtention d'un rendement supérieur à 70 % (entrées 3 versus 4).

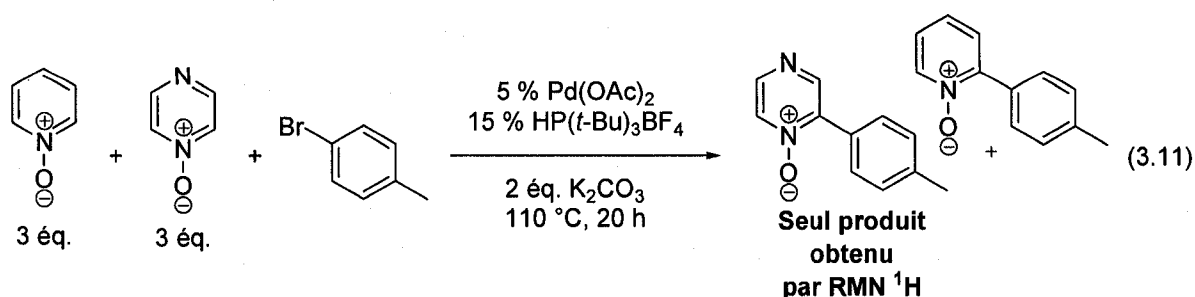
Tableau 3.3 : Optimisation de la réaction d'arylation directe.



Entr\u00e9e	\u00e9q. d'oxyde	Solvant	Rendement
1	2.0	Mesityl\u00e8ne	42
2	2.0	Tolu\u00e8ne	66
3	2.0	Dioxane	75
4	1.0	Dioxane	54

Le fait de pouvoir effectuer la r\u00e9action d'arylation directe sur les *N*-oxydes de diazines prouve que la pr\u00e9sence du deuxi\u00eame azote (celui non oxyd\u00e9) et la d\u00e9ficiency en \u00e9lectron du cycle aromatique n'interf\u00e8rent pas dans le d\u00e9roulement de la r\u00e9action. Ces observations laissent donc supposer que le m\u00e9canisme d'arylation directe impliquant les *N*-oxydes d'azines s'effectuerait via une substitution aromatique nucl\u00e9ophile, plut\u00f4t qu'une substitution aromatique \u00e9lectrophile. De plus, la r\u00e9action de comp\u00e9tition repr\u00e9sent\u00e9e \u00e0 l'\u00e9quation 3.11 supporte cette hypoth\u00e8se, puisque les *N*-oxyde de diazines ont une r\u00e9activit\u00e9 sup\u00e9rieure aux *N*-oxydes de pyridines. Ce d\u00e9nouement a eu un impact important dans les analyses m\u00e9canistiques effectu\u00e9es par Louis-Charles Campeau.⁸⁵

⁸⁵ R\u00e9sultats non discut\u00e9s ici, mais qui seront publi\u00e9s sous peu.



3.5. Génération d'analogues.

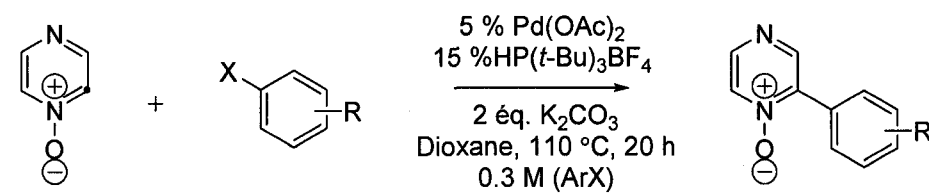
Les *N*-oxydes de diazines synthétisés précédemment (tableau 3.2) ont été utilisés pour tester les conditions optimisées. Différents analogues ont pu être générés et de très bons rendements ont été obtenus pour la majorité des substrats. Ce qui fait de la méthode développée un procédé général et efficace.

3.5.1. *N*-oxydes de pyrazines.

Les arylations directes utilisant les *N*-oxydes de pyrazines sont possibles (tableau 3.4). De bons rendements ont été obtenus, non seulement avec des bromures d'aryles, mais aussi avec des chlorures (entrées 1, 4, 5 et 12) et un iodures (entrée 3) d'aryle. Ces résultats constituent les plus hauts rendements jamais observés pour un couplage direct catalytique utilisant des chlorures d'aryle. Des sels d'argent comme le Ag₂CO₃ sont nécessaires avec les iodures d'aryle pour obtenir de bons résultats. Des investigations antérieures⁹ ont permis de découvrir que l'accumulation d'iode au cours de la réaction pourrait être le problème. La trop grande concentration de cet ion mènerait à l'empoisonnement du catalyseur. Une grande variété de substituants sont tolérés sur l'halogénure d'aryle. Il est possible d'utiliser des groupements électrodonneurs (entrées 9 à 11) et électroattracteurs (entrées 12 à 16). Des halogénures d'aryle comportant des groupements plus encombrants stériquement (entrées 4 à 8) peuvent aussi être utilisés. Ensuite, si un excès d'halogénure d'aryle est utilisé relativement à la

quantité d'oxyde, le produit de double arylation directe peut être obtenu (entrée 18). Enfin, le β -bromostryrène peut aussi être utilisé comme halogénure (entrée 17). Il est aussi important de mentionner que le rendement obtenu dépend de la quantité initiale d'oxyde de départ. Une plus grande quantité d'oxyde augmentera le rendement de la réaction (entrées 4 et 5, 7 et 8, 10 et 11, 14 et 15). De plus, cette quantité excédentaire d'oxyde peut être facilement récupérée par une simple chromatographie sur gel de silice à la fin, puisque celui-ci demeure intact durant la réaction.

Tableau 3.4 : Différents analogues comportant un *N*-oxyde de pyrazine.



Entrée	éq. oxyde	X	Produit	Rendement (%)	Entrée	éq. oxyde	X	Produit	Rendement (%)
1	2	Cl		75	12	2	Cl		82
2	2	Br		75	13	2	Br		70
3	2	I ^a		75	14	2	Br		50
4	2	Cl		60	15	4	Br		96
5	3	Cl		68	16	2	Br		53
6	2	Br		89	17	3	Br		40
7	2	Br		70	18	0.3	Br		50
8	3	Br		76					
9	2	Br		75					
10	2	Br		72					
11	3	Br		84					

[a] 0.5 éq. de Ag₂CO₃ est ajouté (Un rendement de 17 % est obtenu si non ajouté)

3.5.2. *N*-oxydes de quinoxalines.

Les arylations directes utilisant les *N*-oxydes de quinoxalines sont possibles (tableau 3.5). Ce substrat s'est avéré un excellent partenaire de couplage, puisqu'une quantité équimolaire a pu être utilisée, une première dans le domaine de l'arylation directe. Cet oxyde est aussi compatible avec les halogénures d'aryle riche (entrée 3) et pauvres en électron (entrées 4 à 7).

Tableau 3.5 : Différents analogues comportant un *N*-oxyde de quinoxaline.

Entrée	éq. oxyde	X	Produit	Rendement (%)	Entrée	éq. oxyde	X	Produit	Rendement (%)
1	1	Br		68	4	1	Cl		84
2	1	I ^a		84	5	1	Br		50
					6	2	Br		80
3	1	Cl		57	7	1	I ^a		70

[a] 0.5 éq. de Ag₂CO₃ est ajouté

3.5.3. *N*-oxydes de pyridazines.

Les arylations directes utilisant les *N*-oxydes de pyridazines sont aussi possibles (tableau 3.6). Les rendements obtenus se situent entre moyen à excellent. Il est à noter que la réaction d'arylation directe peut être effectuée sur grande échelle. Des grammes de substrats peuvent ainsi être générés sans effet négatif sur le rendement (entrée 2).

Tableau 3.6 : Différents analogues comportant un *N*-oxyde de pyridazine.

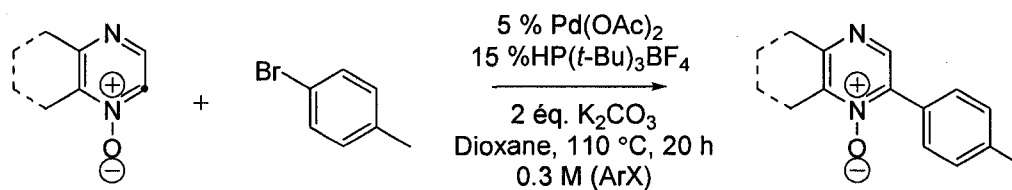
Entrée	éq. oxide	X	Produit	Rendement (%)	Entrée	éq. oxide	X	Produit	Rendement (%)
1	2	Cl		73	4	2	Br		60
2	2	[a,b]		92	5	2	Cl		47
3	2	Br		76	6	2	Br		64

[a] 0.5 éq. de Ag₂CO₃ est ajouté, [b] Réaction effectuée sur 1 g

3.5.4. *N*-oxydes de pyrazines substituées.

Les arylations directes utilisant des *N*-oxydes de pyrazines substituées sont aussi possibles (tableau 3.7). Les rendements obtenus sont cependant plus bas que ceux observés pour les autres diazines.

Tableau 3.7 : Différents analogues comportant un *N*-oxyde de pyrazine substituée.

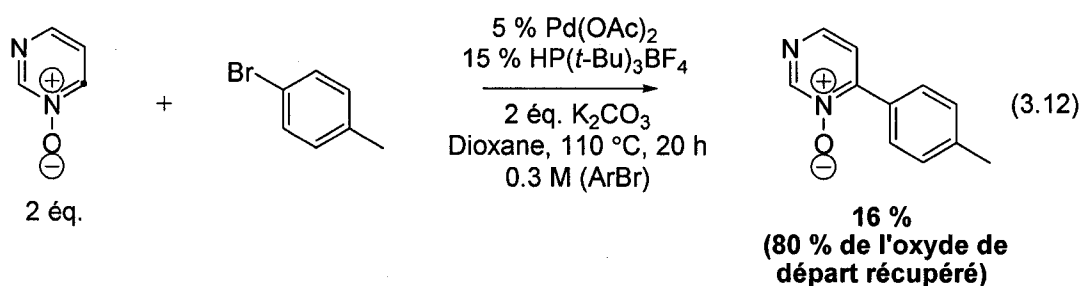


Entrée	éq. oxide	Produit	Rendement (%)
1	2		48
2	3		56
3	2		52
4	3		56

3.6. N-oxydes de pyrimidines.

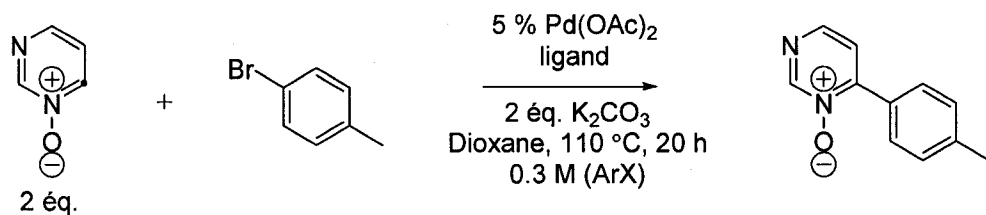
3.6.1. Premier essai.

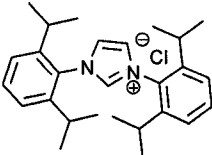
Lorsque la N-oxyde de pyrimidine a été utilisée dans la réaction d'arylation directe, seulement un faible pourcentage de produit désiré a été obtenu (16 %). De plus, 80 % de l'oxyde de départ a été récupéré (équation 3.12).



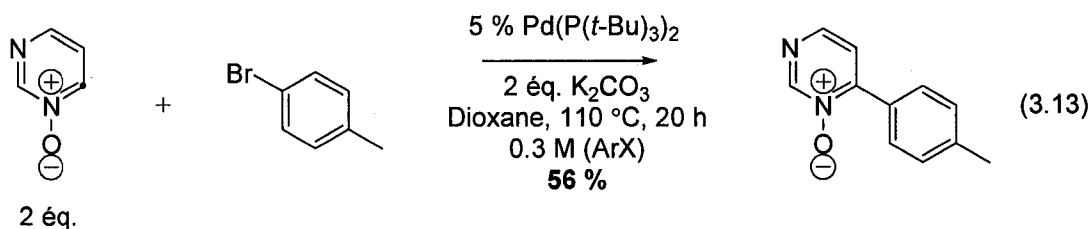
Pour tenter de remédier à ce problème, différentes expériences ont été tentées. Tout d'abord, le nombre d'équivalents d'oxyde a été augmenté à quatre. Dans un deuxième essai, des sels d'argent ont été ajoutés. Le rendement est demeuré inchangé pour les deux tests. Afin de vérifier si la solubilité du substrat de départ ne serait pas le problème, différents solvants comme le DMA et le toluène ont été essayés. Des rendements de 10 % et 7 % ont respectivement été obtenus. Quelques ligands ont par la suite été testés (tableau 3.8). Des phosphines riches (entrées 1 et 2) et pauvres (entrée 3) en électrons ainsi qu'une phosphine bidentate (entrée 4) ont été essayées. Un ligand carbène a aussi été tenté (entrée 5). Aucun de ces tests n'a donné de résultats satisfaisants.

Tableau 3.8 : Test avec différents ligands.



Entrée	%	ligand	Rendement (%)
1	15	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	16
2	15	HP(Cy) ₃ BF ₄	trace
3	15	PPh ₃	trace
4	10	dppe	trace
5	10		Aucune réaction

Une variété de catalyseurs de palladium a par la suite été essayée. Le rendement de la réaction a rapidement grimpé à 56 % lorsque qu'une quantité catalytique de palladium(0) portant déjà les deux ligands tri(*t*-butyl)phosphines a été employée (équation 3.13).



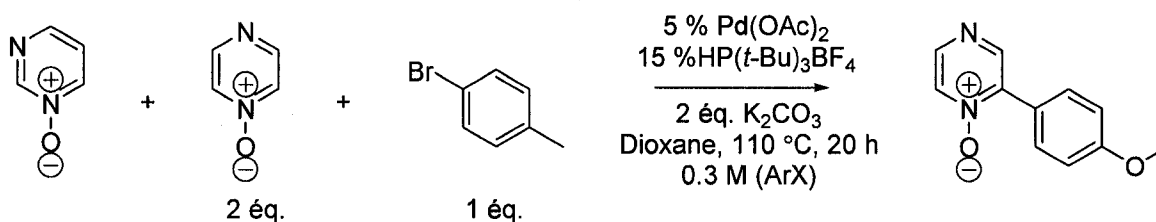
Différents essais ont alors été faits, en utilisant ce catalyseur, dans le but d'augmenter encore le rendement. Le pourcentage de catalyseur ajouté a été

augmenté à 10 %. Trois équivalents d'oxyde de départ ont été additionnés. Un équivalent de ligand $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$ a été ajouté en surplus. Des sels de Ag_2CO_3 et différentes concentrations du milieu réactionnel ont aussi été essayés. Aucun des paramètres testés individuellement n'a permis d'améliorer les résultats. Des rendements entre 34 % et 48 % ont été obtenus.

3.6.2. Empoisonnement du catalyseur.

Comme aucune modification au protocole n'augmentait le résultat de la réaction, il a été proposé que le problème pourrait se situer au niveau de l'oxyde de départ et de sa réactivité. Pour vérifier cette hypothèse, une expérience « d'empoisonnement » a été effectuée. Différentes quantités de *N*-oxydes de pyrimidines ont été ajoutées comme additif à une réaction connue d'arylation directe (tableau 3.9). Les résultats démontrent que le rendement de produit final (*N*-oxyde d'arylpyrazine) attendu est inversement proportionnel à la quantité de *N*-oxyde de pyrimidine ajoutée.

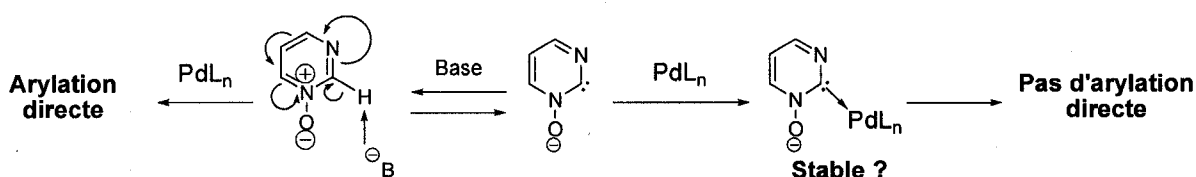
Tableau 3.9 : Empoisonnement du catalyseur par le *N*-oxyde de pyrimidine.



Entrée	<i>N</i> -oxyde de pyrimidine (éq.)	Rendement (%)
1	0	82
2	0.5	53
3	1	39

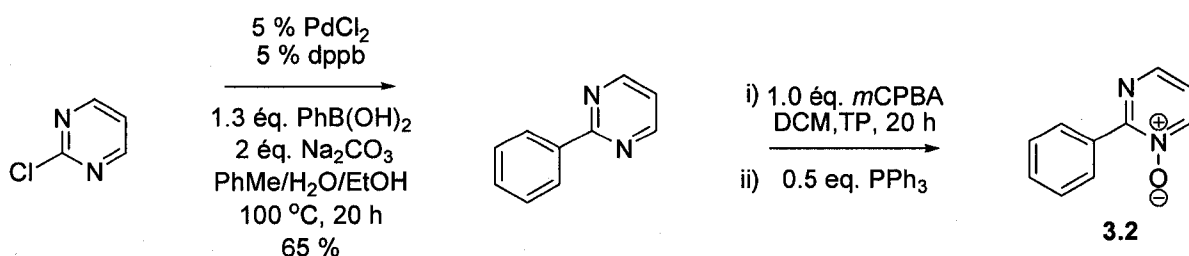
Il a été proposé que ces résultats puissent s'expliquer par le fait que le *N*-oxyde de pyrimidine se lierait au catalyseur de façon irréversible. Ce phénomène mènerait progressivement à la génération d'un catalyseur inactif pour la réaction d'arylation directe. Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant la manière avec laquelle l'oxyde pourrait se lier au catalyseur. Une de celles-ci impliquerait la formation de carbènes hétérocycliques⁸⁶ en *ortho* de l'azote oxydé (schéma 3.9).

Schéma 3.9 : Hypothèse postulée concernant l'inhibition du catalyseur par les *N*-oxydes de pyrimidines.



Deux autres expériences d'empoisonnement ont été effectuées avec des *N*-oxydes de pyrimidines substitués en position 2 et 6, dans le but de vérifier l'hypothèse de la formation des carbènes. Mais pour ce faire, le produit **3.2** a dû d'abord être synthétisé à l'aide d'une réaction de Suzuki,⁶⁰ suivi d'une d'oxydation⁸² (schéma 3.10).

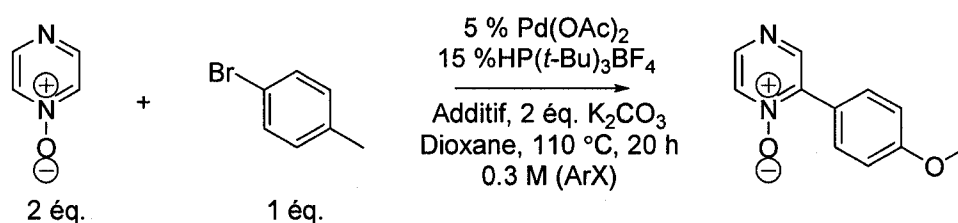
Schéma 3.10 : Synthèse du *N*-oxyde de pyrimidine substitué à la position 2.

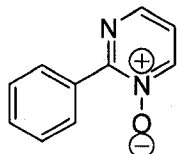
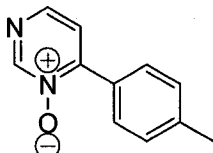


⁸⁶ a) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; *125*; 13314. b) Yun, J.; Marinez, E. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 4172.

Si les résultats démontrent une augmentation du rendement de la réaction lorsque ces positions sont bloquées, cela suggère que l'empoisonnement du catalyseur s'effectue par les carbones adjacents à l'azote oxydé. Le compte rendu de cette étude est rapporté dans le tableau 3.10. L'ajout des pyrimidines substituées en position 2 (entrée 2) et 6 (entrées 3 et 4) a abaissé le rendement de la réaction. Ce qui suggère que l'empoisonnement du catalyseur est toujours présent.

Tableau 3.10 : Empoisonnement avec les *N*-oxydes de pyrimidines substituées.



Entrée	éq.	Additif	Rendement (%)
1	0	aucun	82
2	0.5		16
3	0.5		trace
4	1		trace

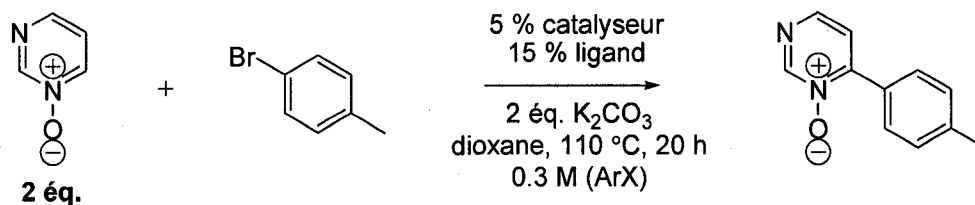
Le prochain test qui devrait être effectué serait une étude d'empoisonnement avec le *N*-oxyde de pyrimidine substituée aux positions 2 et 6. Par contre, ce produit est difficilement synthétisable. Des investigations sont toujours en cours et présentement, l'hypothèse ne peut être confirmée ou infirmée.

3.6.3. Additifs

L'investigation sur cette réaction s'est alors poursuivie en tenant compte de la formation de carbènes mentionnée précédemment. Il a été proposé que l'ajout de certains additifs dans la réaction puisse défavoriser la formation du lien carbène/palladium et par le fait même aider la réaction d'arylation directe. L'étude sur l'addition de différents additifs a été entreprise (tableau 3.11). Seulement les résultats les plus significatifs ont été tabulés. L'addition de différents sels de potassium a tout d'abord été tentée (entrée 3 à 7), sachant que l'anion de ceux-ci peuvent s'additionner sur le palladium et, peut-être, dans le cas présent déplacer les *N*-oxydes de pyrimidines liées au catalyseur afin de rendre celui-ci disponible pour l'arylation directe. Des rendements inférieurs à 56 % (le meilleur résultat obtenu jusqu'à maintenant, entrée 2) ont toujours été obtenus lorsque du KCl a été employé. Par la suite, des additifs de cuivre ont été testés (entrées 8 à 12), sachant que ce métal possède une bonne affinité avec les ligands carbènes.⁸⁷ Cette fois, de bons résultats ont été obtenus en utilisant 10 % de CuCN. Dans le but de vérifier si le contre-ion pourrait avoir un effet sur les résultats, du sel de KCN a été ajouté comme additif (entrée 13). Aucun impact n'a été observé. Finalement, le nombre d'équivalents d'oxyde de départ a été varié. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque 10 % de CuCN a été utilisé en présence de trois équivalents d'oxyde de pyrimidine (entrée 14).

⁸⁷ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144.

Tableau 3.11 : Effets de certains additifs sur la réaction d'arylation directe.



Entrée	Catalyseur	Ligand	Additif	Rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	—	16
2	10 % Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂	—	—	56
3	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	10 % KI	Trace
4	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	5% KCl	5
5	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	10 % KCl	40
6	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	20 % KCl	21
7	Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂	—	10 % KCl	28
8	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	10 % CuBr	49
9	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	5 % CuCN	46
10	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	10 % CuCN	55
11	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	20 % CuCN	29
12	Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂	—	10 % CuCN	27
13	Pd(OAc) ₂	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	10 % KCN	19
14	Pd(OAc)₂	HP(<i>t</i>-Bu)₃BF₄	10 % CuCN 3.0 eq <i>N</i>-Oxide	61

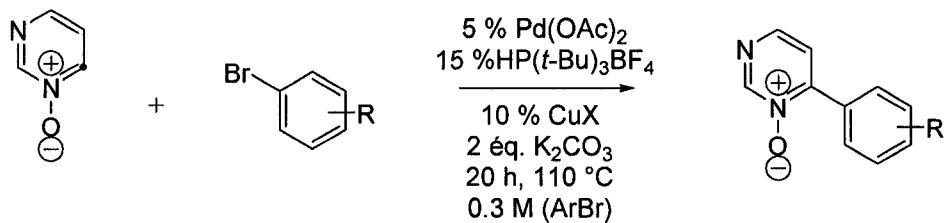
L'ensemble de ces résultats sur les additifs, combinés au résultat des études sur l'empoisonnement, ne permet pas d'affirmer avec certitude la raison du

problème relié aux *N*-oxydes de pyrimidines. La formation d'un carbène pourrait être une explication, mais d'autres hypothèses sont aussi envisageables. Des investigations sur le sujet sont toujours en cours dans le laboratoire Fagnou.

3.6.4. Génération d'analogues.

La génération d'analogues a été effectuée en utilisant les additifs de cuivre et trois équivalents du *N*-oxyde de pyrimidine. Comme le réactif de cyanure représente un certain risque pour la santé (surtout sur une grande échelle), chaque substrat a aussi été synthétisé en utilisant 10 % de CuBr. Les rendements sont comparables, mais légèrement supérieurs lorsque le cyanure de cuivre est utilisé (tableau 3.12).

Tableau 3.12 : Différents analogues de *N*-oxydes d'arylpyrimidines.



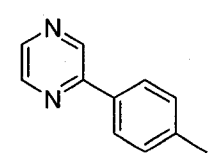
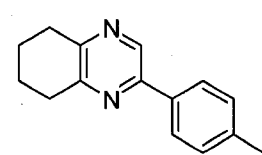
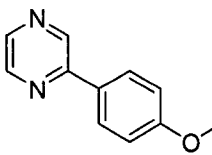
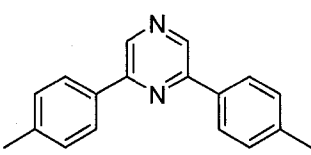
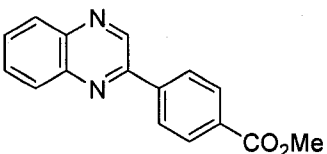
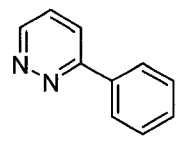
Entrée	éq. oxide	10 % Cu	Produit	Rendement (%)
1	3	CuCN		61
2	3	CuBr		56
3	3	CuCN		55
4	3	CuBr		39
5	3	CuCN		62
6	3	CuBr		45
7	3	CuCN		50
8	3	CuBr		41

3.7. Réduction des *N*-oxydes d'aryldiazines.

La réduction des diazines a été effectuée en utilisant la même méthode que celle employée par Campeau, Rouseaux et Fagnou pour la réduction des *N*-oxydes d'arylpyrimidines.²¹ L'hydrogène ou le formate d'ammonium a été utilisé en

présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon pour générer les aryldiazines avec de bons rendements (tableau 3.13).⁸⁸

Tableau 3.13 : Réduction de l'oxyde avec Pd/C dans le MeOH.

Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		86	4		84
2		82	5		76
3		98	6		décomposition

Conditions: 10 éq. HCOONH₄ ou H₂, 10 % Pd / C, MeOH, TP

Par contre, des produits de décomposition ont uniquement été observés lorsque cette méthode a été utilisée pour la réduction des *N*-oxydes de pyridazines (entrée 6). Ce résultat a forcé la réinvestigation des conditions de réduction pour ces substrats. Plutôt que d'employer une source d'hydrure pour la réduction, différents métaux à transfert simple d'électron ont d'abord été essayés. L'étain, le fer et le zinc ont été utilisés dans différentes conditions. Malheureusement, des rendements variables entre 0 et 48 % ont été obtenus. D'autres catalyseurs, en présence d'hydrogène, ont aussi été essayés (tableau 3.14). Le catalyseur de Wilkinson (entrée 1), le catalyseur de Lindlar (entrée 2), le Pd/Ba (entrée 3), le Pd(OH)₂ (entrée 4) et le PtO₂ (entrée 5) ont été utilisés, mais, encore une fois, de faibles rendements ont été obtenus. Puisqu'aucune des méthodes ne semblait

⁸⁸ Balicki, R. *Synthesis* **1989**, 645.

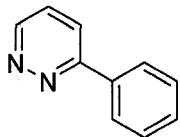
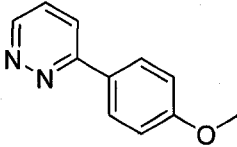
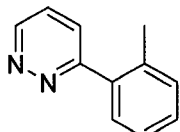
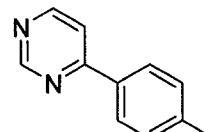
vouloir fonctionner, il a été tenté de modifier les conditions initiales (Pd/C, H₂) en changeant le solvant de la réaction (entrées 6 à 8). Finalement, il a été trouvé que des conditions de réaction basiques empêchaient la décomposition durant la réaction (entrée 8).

Tableau 3.14 : Réduction du *N*-oxyde de pyridazine à l'aide de différents catalyseurs.

Entrée	10 % Catalyseur	Solvant	Rendement (%)
1	(PPh ₃) ₃ RhCl (Wilkinson)	Benzène	0
2	Pd/Pb (Lindlar)	MeOH	12
3	Pd/Ba	AcOEt	20
4	Pd(OH) ₂	AcOEt	23
5	PtO ₂	AcOEt	35
6	Pd/C	MeOH	Décomposition
7	Pd/C	AcOEt	5
8	Pd/C	NH₄OH	87

Le NH₄OH a été employé comme solvant et une série d'analogues pyridazines ont pu être générés (tableau 3.15). Cette méthode fonctionne aussi très bien pour la réduction d'autres *N*-oxydes (entrée 4)

Tableau 3.15 : Réduction à l'aide de Pd/C sous conditions basiques.

Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		87	3		70
2		70	4		81

Conditions: H₂, 10 % Pd / C, NH₄OH, TP

3.8. Versatilité du groupement *N*-oxyde.

Le groupement *N*-oxyde est un intermédiaire clé dans l'introduction de différentes fonctionnalités adjacentes à l'azote. Par exemple, à partir de l'intermédiaire **3.3**, différentes réactions peuvent être effectuées (schéma 3.11). Une nouvelle liaison carbone-oxygène a été formée lorsque l'anhydride acétique a été utilisé à haute température.⁸⁹ Le produit **3.4** a été généré avec un rendement de 71 %. Une deuxième arylation directe peut aussi être effectuée pour installer un groupement aryle différent (produit **3.7**). La fonction *N*-oxyde peut aussi servir à l'introduction d'un groupement chloré attachant à l'azote pour donner le chlorure d'aryle **3.9** avec un rendement de 98 %.⁹⁰ À partir de cet intermédiaire, des réactions de substitution nucléophile aromatique (produit **3.10**), aussi bien que des réactions de couplage catalytique comme l'amination de Buchwald⁹¹ peuvent être effectuées (produit **3.8**). Le palladium a été utilisé pour réduire la fonction *N*-oxyde

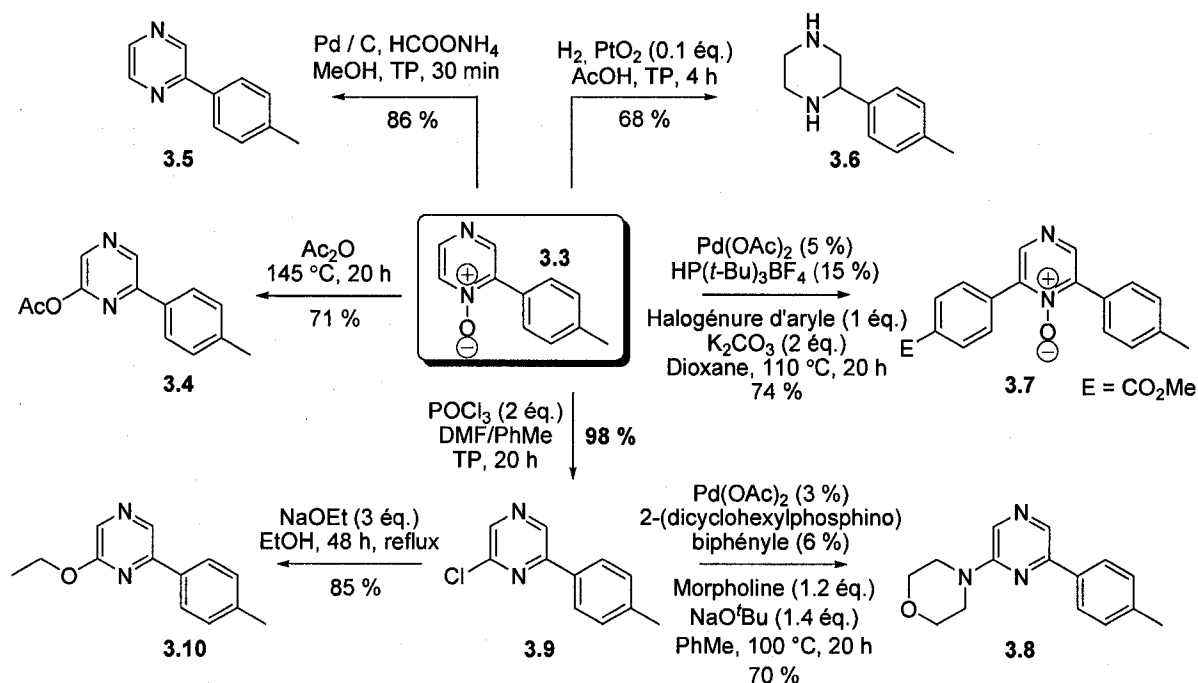
⁸⁹ Adaptation de la méthode de Choshi, T.; Matsuya, Y.; Okita, M.; Inada, K.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2341.

⁹⁰ van Galen, P. J. M. *et. al. J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1202.

⁹¹ Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1158.

(produit **3.5**) et il a aussi été possible d'utiliser un catalyseur de platine pour saturer complètement l'hétérocycle et former l'arylpipérazine **3.6**.

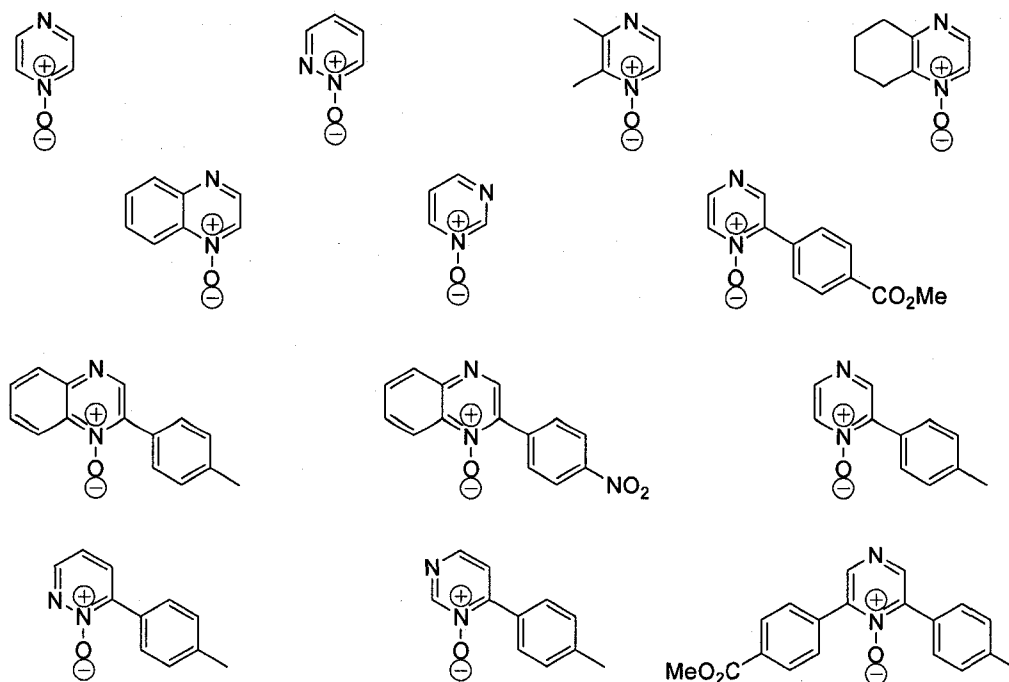
Schéma 3.11 : Versatilité du groupement *N*-oxyde.



3.9. Études calorimétriques.

Comme mentionné précédemment, les *N*-oxydes de diazines sont stables plusieurs mois et ne décomposent pas à température de la pièce. Par contre, ce type de composés pourrait avoir tendance à générer de forts exothermes (en décomposant) lorsqu'exposé à de haute température. Des études DSC « differential scanning calorimetry » ont alors été effectuées par le Dr Greg Hughes (Merck Frosst, Montréal) sur certains composés types (figure 3.4).

Figure 3.4 : Différents composés testés par analyse DSC.



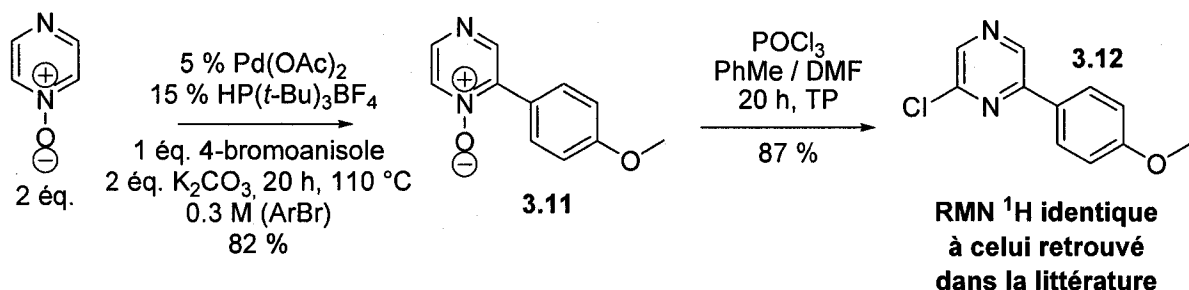
Aucune décomposition exothermique n'a été observée pour chacun des composés testés. Par contre, une vigilance constante est suggérée dans l'emploi de ce type de produit, plus particulièrement lorsque la réaction est effectuée à grande échelle.

3.10. Régiochimie dans la réaction d'arylation directe.

Toutes les réactions d'arylation directe effectuées sur les *N*-oxydes de diazines sont régiosélectives. L'addition du groupement aryle s'effectue sur le carbone adjacent à la fonction *N*-oxyde. Pour ce qui est des *N*-oxydes de pyrimidines, l'arylation s'effectue en *para* de l'azote non oxydé. Les autres régioisomères possibles n'ont jamais été observés, et ce, pour toutes les diazines. Des expériences rayons X démontrent clairement cette régiosélectivité pour les *N*-

oxyde de pyridazines⁹² et les *N*-oxyde de pyrimidines.⁹³ Pour ce qui est des *N*-oxydes de pyrazines, une preuve chimique a été effectuée pour déterminer la régiochimie (schéma 3.12). La réaction d'arylation directe a été effectuée en présence de 4-bromoanisole pour donner le produit **3.11**.⁹⁴ Par la suite, le chlorure d'aryle **3.12** a été généré avec un rendement de 87 % en utilisant le *N*-oxyde en présence de POCl₃.⁹⁰ Puisque la position quatre sur la pyrazine est bloquée par la présence de l'azote non oxydé, la chloration ne peut que se produire sur le carbone adjacent à l'azote oxydé. Le spectre RMN ¹H du produit obtenu correspond exactement au spectre RMN ¹H retrouvé dans la littérature.⁹⁵ Ce qui signifie que l'arylation directe sur les *N*-oxydes de pyrazines est régiosélective à la position voisine de l'azote oxydé.

Schéma 3.12 : Preuve de la régiochimie pour la réaction avec les *N*-oxydes de pyrazines.



3.11. Synthèse d'un composé médicinal.

Puisque la chimie d'arylation directe intermoléculaire est maintenant développée pour la formation d'arylazine, il serait intéressant d'appliquer cette

⁹² Données cristallographiques, # ref : CCDC 612951.

⁹³ Données cristallographiques, # ref : CCDC 612952.

⁹⁴ Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7945.

⁹⁵ Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Queguigner, G.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2616.

nouvelle méthodologie à la formation d'un produit médicinal. Cette synthèse a permis de tester l'efficacité de l'arylation directe avec des *N*-oxydes d'azines. Comme mentionné précédemment dans ce même chapitre, des scientifiques ont étudié la synthèse de 128 produits médicaux fabriqués par trois compagnies pharmaceutiques.⁵⁴ Leur étude a démontré que le squelette pyridinique se retrouvait dans 37 % des produits médicaux. Ceci laisse donc croire que ce motif est très actif biologiquement.

3.11.1. Chimie médicinale.

La recherche dans le domaine du contrôle de la douleur est importante. Plusieurs médicaments sont offerts sur le marché, du simple analgésique comme l'aspirine, aux analgésiques narcotiques et antidépresseurs tricycliques comme la morphine et la carbamazépine. Dans le corps humain, les canaux à voltage sodium dépendant sont responsables de la transmission de l'influx nerveux, donc du « transport » de la douleur jusqu'au cerveau.⁹⁶ Le blocage sélectif de ces canaux inhibe la sensation de douleur.⁹⁷ Le problème majeur relié à certains des médicaments employés contre la douleur neuropathique est leurs effets secondaires négatifs sur le système nerveux central.⁹⁸ La récente découverte des semicarbazones de 4-(4-fluorophénoxy)benzaldéhyde, comme bloqueur de canaux sodium sans effet secondaire négatif, a poussé la compagnie Purdue Pharma à investiguer sur le sujet. Les études "SAR", pour trouver une seconde génération active de semicarbazones, l'ont menée à synthétiser une variété de pyridines substituées.⁹⁹ Un des composés testés a démontré des aptitudes intéressantes pour le contrôle de la douleur. Il s'agit de la pyridine substituée **3.13** (schéma 3.13).

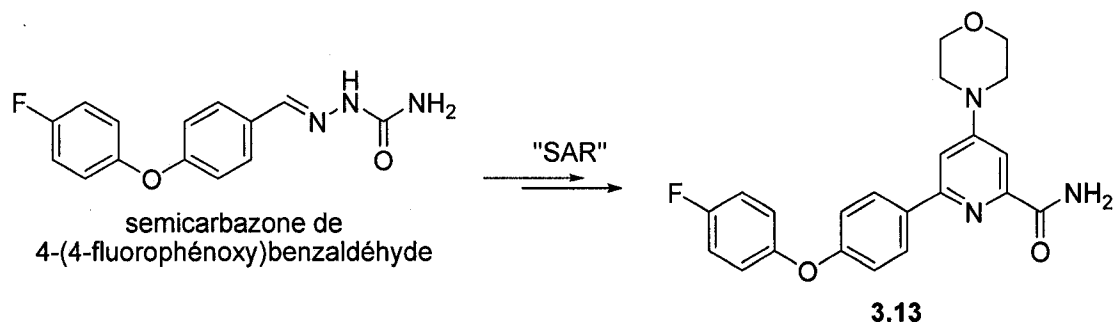
⁹⁶ www.vulgaris-medical.com

⁹⁷ Black, J. A. *et al. Prog. Pain Res. Manage.* **2001**, *21*, 19.

⁹⁸ Harke, H.; Gretenkort, P.; Ladleif, H. U.; Rahman, S.; Harke, O. *Anesth. Analg.* **2001**, *92*, 488.

⁹⁹ Shao, B. *et. al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4277.

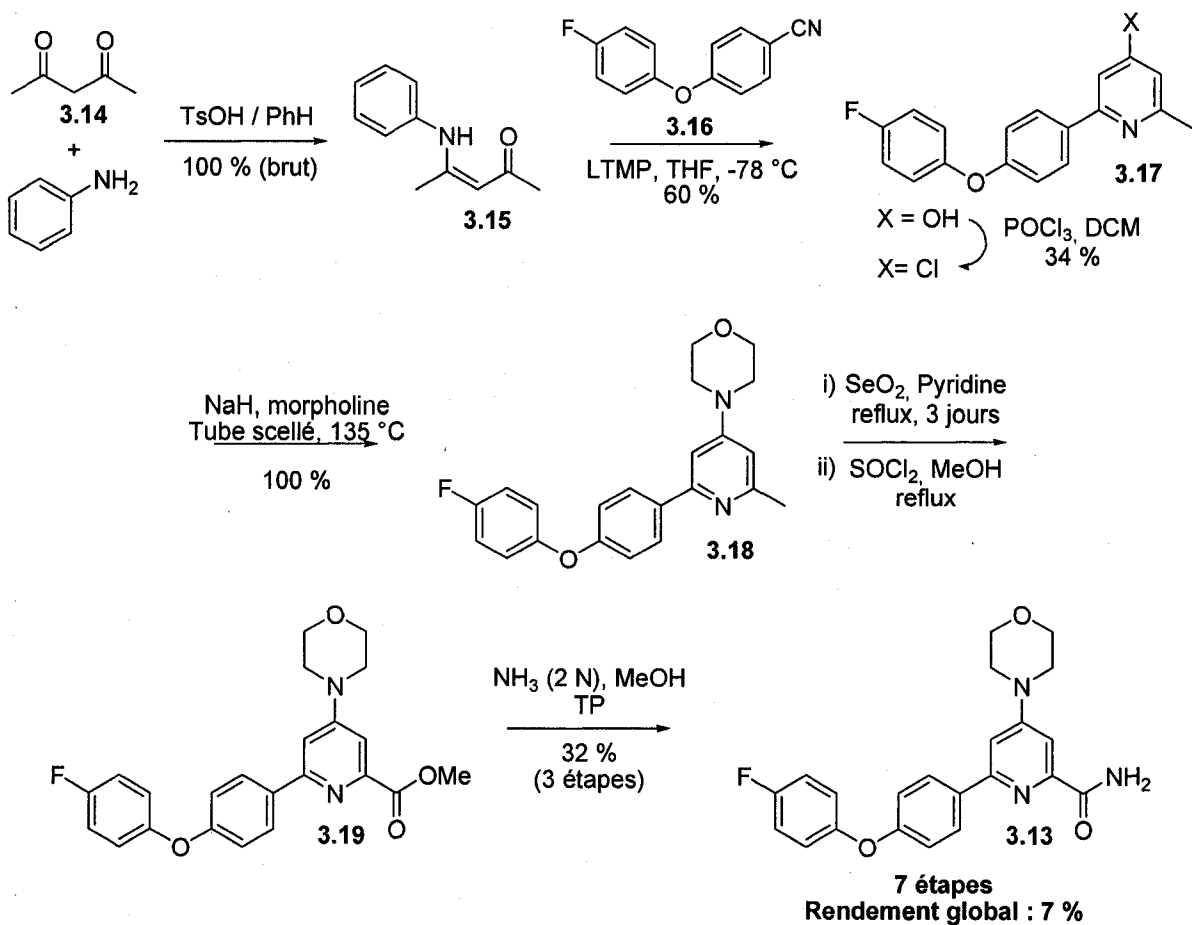
Schéma 3.13 : D'un semicarbazone à la pyridine substituée **3.13** par analyse "SAR".



La compagnie pharmaceutique a développé la synthèse suivante pour la formation du composé actif **3.13** (schéma 3.14). Un équivalent d'aniline a été condensé sur la dicétone **3.14**. Par la suite, l'énamine **3.15** a été mis en présence d'une base (LTMP). Le dianion généré *in situ* a été additionné sur le nitrile **3.16**¹⁰⁰ pour former la pyridine substituée **3.17** avec un rendement de 60 %. Le groupement alcool a par la suite été transformé en chlorure en utilisant du POCl₃. Puis, une substitution nucléophile aromatique a été effectuée à l'aide de la morpholine dans un tube scellé à haute température pour obtenir la pyridine **3.18** avec un rendement quantitatif. Trois réactions subséquentes ont alors été nécessaires pour terminer la synthèse. Une oxydation au sélénium, suivie d'une estérification à l'aide du chlorure de thionyle dans le méthanol a permis d'obtenir l'ester **3.19**. Cet ester a par la suite été transformé en amide à l'aide de l'ammoniac. Le produit désiré **3.13** a été synthétisé en sept étapes avec un rendement global de 7 %.

¹⁰⁰ Produit non offert commercialement. Aucune référence n'est citée dans la publication.

Schéma 3.14 : Synthèse médicinale du composé pyridinique actif 3.13.



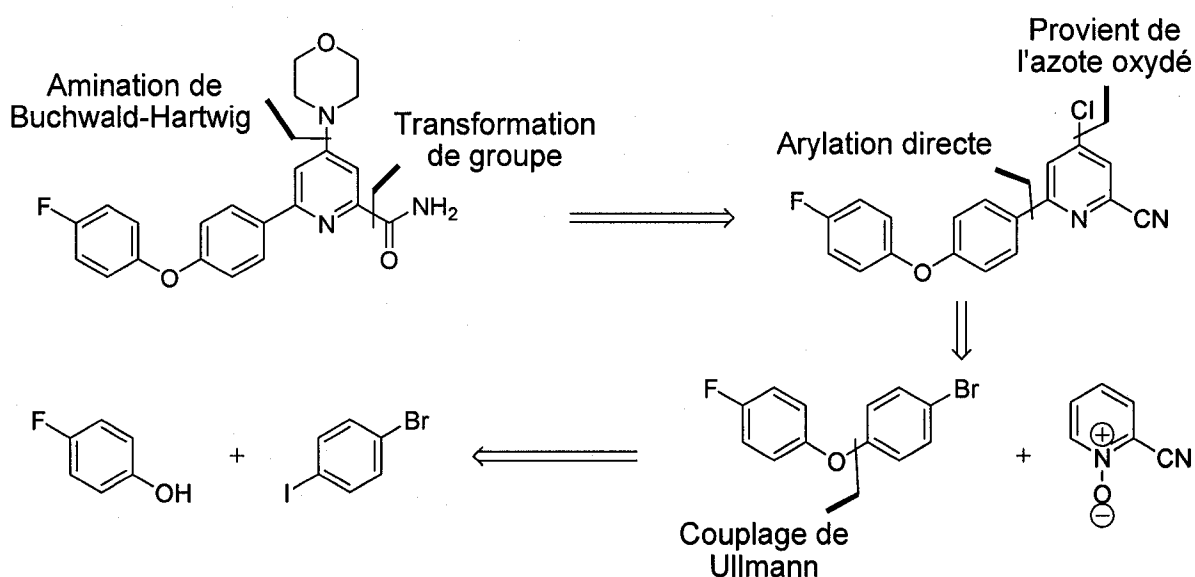
3.11.2. Notre synthèse.

3.11.2.1. Rétrosynthèse proposée.

Notre approche envisagée pour la synthèse du produit médicinal est différente de celle élaborée par la compagnie Purdue Pharma (schéma 3.15). Tout d'abord, le groupement morpholine pourrait être introduit par une réaction catalytique d'amination de Buchwald-Hartwig. L'amide, quant à elle, proviendrait de

la transformation directe d'un groupement nitrile. L'halogénure d'aryle étheré serait installé sur le carbone adjacent à l'azote par la réaction d'arylation directe en employant le *N*-oxyde de cyanopyridine. Par la suite, l'utilisation de l'oxyde pour installer le groupement chloré en position *para* sur la pyridine permettrait d'éviter l'étape de réduction tout en installant la fonctionnalité halogène désirée. Le bromure d'aryle utilisé dans la réaction d'arylation directe pourrait être formé à l'aide d'un couplage d'Ullmann en utilisant le phénol et l'halogénure d'aryle approprié.

Schéma 3.15 : Rétrosynthèse proposée.



3.11.2.2. Synthèse

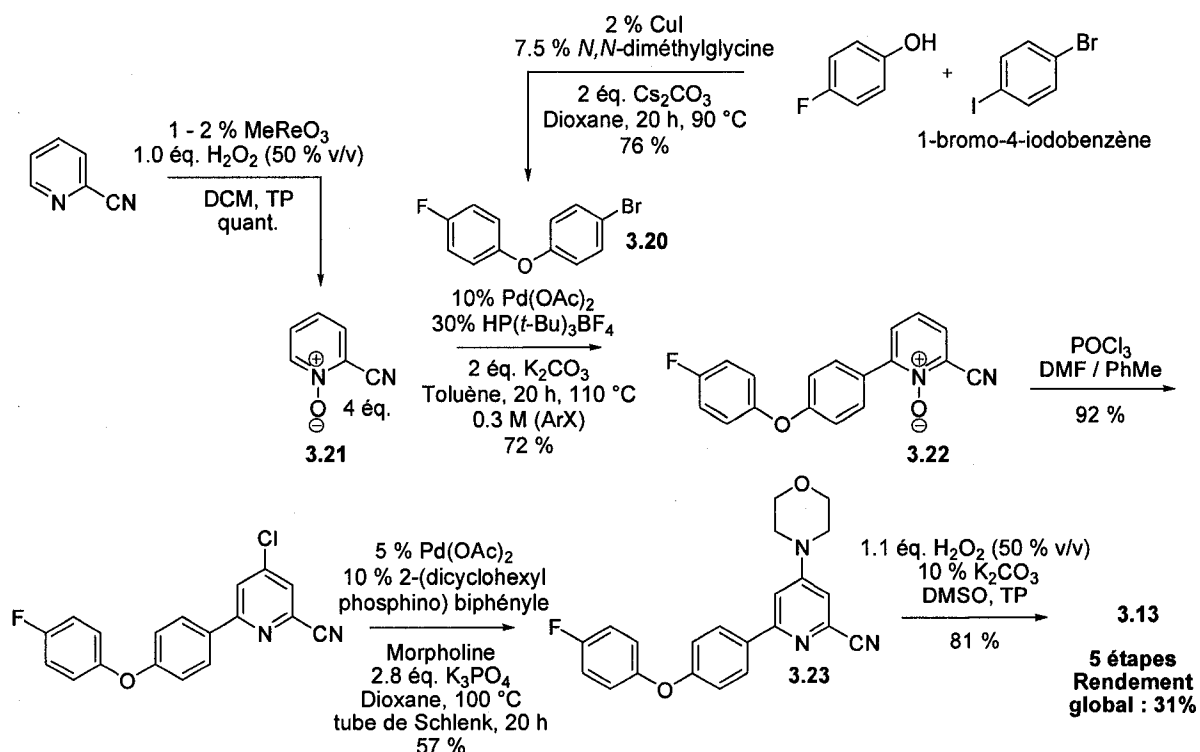
La synthèse (schéma 3.16) du produit médicinal **3.13** débute par la formation des réactifs nécessaires à la réaction d'arylation directe. Le 4-fluorophénol a donc réagi avec le bromo-4-iodobenzène en présence d'une quantité catalytique d'iodure

de cuivre pour former le l'éther de diaryle **3.20** avec un rendement de 76 %.¹⁰¹ L'oxyde de départ **3.21**, quant à lui, a été synthétisé en employant la méthode d'oxydation, utilisant le rhénium, développée par Sharpless.⁸³ Les deux réactifs ont, par la suite, été couplés en utilisant la réaction d'arylation directe élaborée par Campeau, Rousseaux et Fagnou²¹ pour obtenir, avec un rendement de 72 %, la pyridine arylée **3.22**. La réduction de la fonction oxyde et l'introduction régiosélective du chlore ont été effectuées en employant le POCl₃.⁹⁰ L'introduction de la fonction morpholine a été effectuée en utilisant l'amination de Buchwald-Hartwig.⁹¹ Plusieurs essais ont été tentés dans le but d'obtenir de meilleurs rendements. Différents ligands phosphines ont été utilisés et la température de réaction a aussi été variée. Des rendements inférieurs à 60 % ont toujours été observés. Une substitution aromatique nucléophile dans différents solvants a aussi été tentée, mais sans succès. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque l'amination de Buchwald-Hartwig a été effectuée à 100 °C dans un tube de Schlenk en présence d'une quantité catalytique de palladium et 10 % de ligand 2-(dicyclohexylphosphino) biphényle. Un rendement de 57 % a été obtenu pour la formation du produit **3.23**. La dernière réaction a été effectuée dans le but de transformer le groupement nitrile présent sur la pyridine en amide. Pour ce faire, une quantité catalytique de carbonate de potassium dans le DMSO a été utilisée en présence d'un équivalent de peroxyde d'hydrogène.¹⁰² Le produit médicinal **3.13** a été synthétisé en cinq étapes avec un rendement global de 31 %. La méthodologie d'arylation directe a permis de synthétiser le produit médicinal désiré en retranchant deux étapes à la synthèse originale élaborée par Purdue Pharma. De plus, le rendement global est passé de 7 % à 31 %.

¹⁰¹ Ma, D.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3799.

¹⁰² Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. *Synthesis* **1989**, 949.

Schéma 3.16 : Synthèse du composé 3.13 en utilisant la réaction d'arylation directe.



3.12. Résumé

En conclusion, les *N*-oxydes de diazines sont faciles d'utilisation et peu dispendieuses. Elles sont également une façon efficace et sûre de remplacer les diazines organométalliques, des composés problématiques dans les couplages croisés employant le palladium. Dans certains des cas, une source de sel de cuivre est nécessaire pour obtenir une bonne réactivité. De plus, les produits d'arylation directe peuvent être transformés facilement en une variété d'hétérocycle azoté substitué en tirant avantage de la fonction *N*-oxyde. Il a aussi été prouvé que la chimie d'arylation directe intermoléculaire devrait être considérée dans la synthèse de produits médicinaux, puisque celle-ci peut en améliorer le nombre d'étapes et l'efficacité.

Chapitre 4

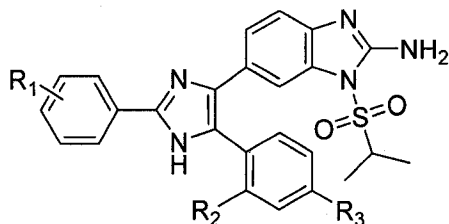
4. Arylation directe intermoléculaire utilisée dans la synthèse régiosélective de *N*-oxydes d'arylimidazoles.

4.1. Introduction sur la formation catalytique des biarylimidazoles par couplage intermoléculaire.

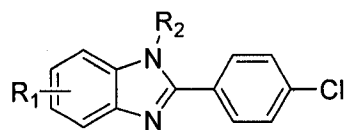
Les 2-arylimidazoles et les 2-arylbenzimidazoles sont des motifs souvent retrouvés dans les composés médicinaux. Eli Lilly, une des dix plus grosses compagnies pharmaceutiques au monde, ainsi que l'Institut de recherche Servier en France, ont incorporé le motif arylimidazole/arylbenzimidazole dans certains de leurs composés médicinaux (figure 4.1).¹⁰³

¹⁰³ a) Magnus, N. A.; Diseroad, W. D.; Nevill Jr, C. R.; Wepsiec, J. P. *Organic Process Research & Development*, **2006**, *10*, 556. b) Dhainault, A. *et al. J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2165. c) Evans, D. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 635.

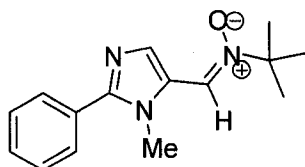
Figure 4.1 : Composés médicinaux comportant un squelette 2-arylimidazole.



**Inhibiteur de kinases p48 MAP
Eli Lilly, Indianapolis (US)**



**Anti-inflammatoire
Eli Lilly, Surrey (UK)**



**Agent neuroprotectif
Institut de recherche Servier, France**

Plusieurs réactions sont connues pour former ce type d'hétérocycles substitués.¹⁰⁴ Cependant, la méthode la plus directe demeure la formation du lien biaryle. Plusieurs couplages catalytiques intermoléculaires employant le palladium ont été étudiés et améliorés au cours des dernières années.² Ces réactions sont semblables, puisque deux aryles portant chacun un groupement préactivé sont connectés ensemble. La différence se situe au niveau du groupement préactivé organométallique qui varie selon le type de réaction utilisé. Trois différentes stratégies sont possibles pour la formation catalytique d'arylimidazoles. La première consiste à placer le groupement organométallique sur l'aryle simple. La deuxième stratégie consiste à installer le métal sur l'imidazole. Finalement, dans la troisième stratégie aucun groupement préactivé organométallique n'est utilisé (arylation directe). La prochaine section portera sur les différentes techniques de couplage intermoléculaire rapportées dans la littérature et utilisées pour la formation des 2-arylimidazoles.

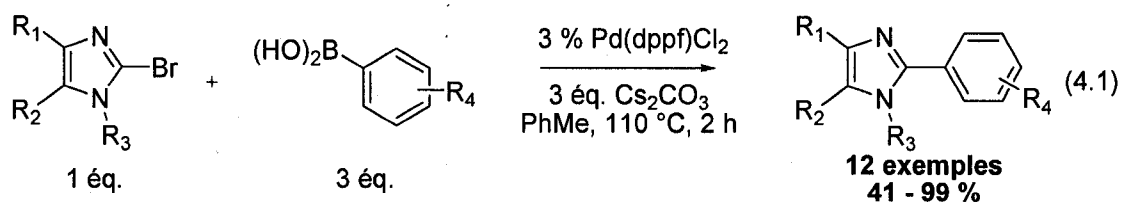
¹⁰⁴ Zifiasak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991.

4.1.1. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les aryles organométalliques et les halogénures d'imidazoles.

Seulement quelques réactions de Suzuki, Stille et Negishi ont été trouvées dans la littérature pour la formation des 2-arylimidazoles.

4.1.1.1. Suzuki

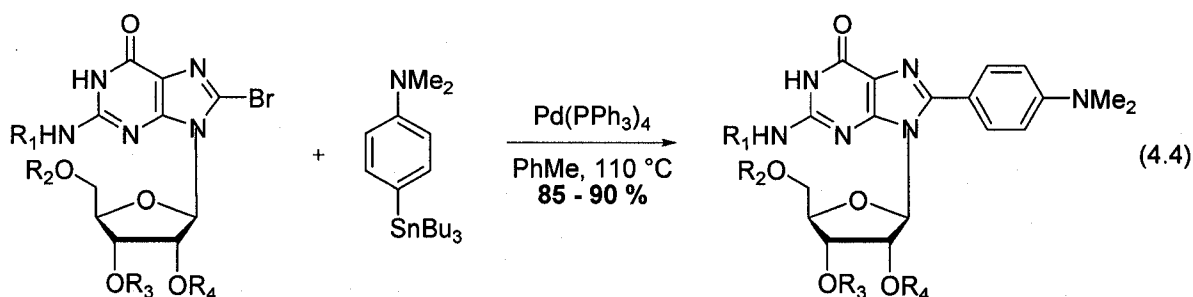
La réaction de Suzuki, utilisée pour la formation d'arylimidazole, ne semble jamais avoir été étudiée en détail par un groupe de recherche. Par contre, celle-ci a quand même été employée quelques fois pour la synthèse de composés. En 2004, un groupe de l'Institut Scripps en Californie s'associe à la compagnie Novartis Pharma pour effectuer la synthèse de différents médicaments potentiels comportant un squelette arylimidazole.¹⁰⁵ La stratégie employée a été l'utilisation de la réaction de Suzuki en fin de synthèse pour générer 12 arylimidazoles différents avec des rendements allant de moyens à excellents (équation 4.1). Les rendements variaient selon le substrat utilisé.



La réaction de Suzuki a par la suite été utilisée par deux groupes de l'université de Prague pour la formation de purines substituées. Ces composés sont reconnus pour être biologiquement actifs. Une réaction de couplage a été

¹⁰⁵ Lee, S.-H.; Yoshida, K.; Matsushita, H.; Clapham, B.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8829.

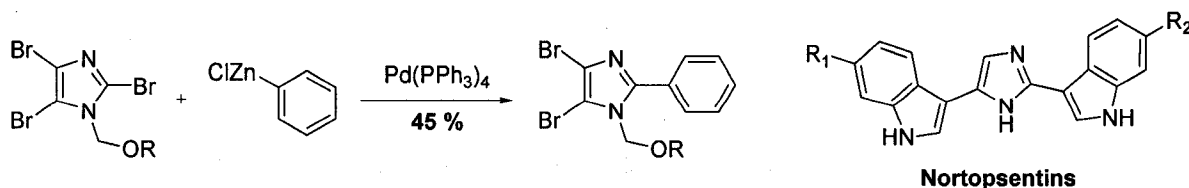
l'auteur font état de cette réaction.¹⁰⁸ Différentes purines ont été synthétisées avec des rendements se situant entre 85 % et 90 % (équation 4.4).



4.1.1.3. Negishi

Une seule publication semble rapporter l'utilisation d'un couplage de type Negishi pour la formation d'un arylimidazole.¹⁰⁹ En 1994, Ohta a effectué la synthèse de différents Nortopsentins, des alcaloïdes isolés d'éponges de mer. Durant l'étude de ces synthèses, celui-ci a testé la réaction de Negishi comme une voie potentielle vers les Nortopsentins. Malheureusement, malgré le fait que celle-ci ait été régiosélective, la réaction de Negishi n'a pas été retenue due au faible rendement obtenu (schéma 4.1).

Schéma 4.1 : Réaction de Negishi effectuée sur un halogénure d'imidazole.



¹⁰⁸ a) Sessler, J. L. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1300. b) Sessler, J. L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3655.

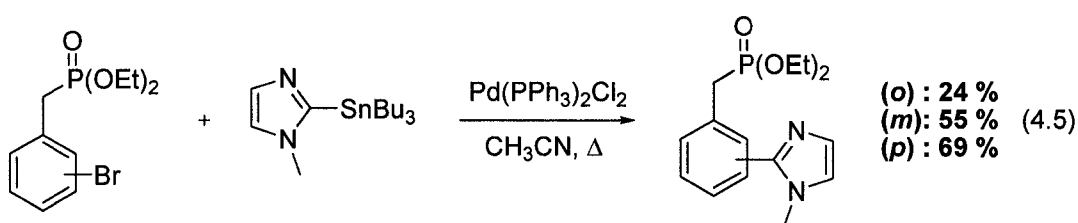
¹⁰⁹ Kaswasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2085.

4.1.2. Couplage intermoléculaire, catalysé par le palladium, entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryles.

Seulement quelques exemples de ce type de couplage semblent présents dans la littérature scientifique. L'hydrolyse facile du groupement organométallique sur l'hétérocycle demeure un des problèmes majeurs reliés à l'utilisation de cette stratégie (voir chapitre 3.1.2.). Des réactions de Stille et de Negishi ont été utilisées pour la formation des 2-arylimidazoles.

4.1.2.1. Stille

En 1996, Kennedy et Perboni du centre de recherche GlaxoWellcome SpA en Italie ont étudié la réaction de Stille pour la formation de biaryles comportant une fonction phosphonate.¹¹⁰ Le but de cette étude était de synthétiser différents analogues hétérobiaryles pouvant servir subséquemment comme substrats dans une réaction de Wittig ou d'Horner-Wadsworth-Emmons. Trois bromures d'aryles ont été couplés avec une 2-stannylimidazole (équation 4.5). Les rendements de la réaction varient selon la position du bromure sur l'aryle.

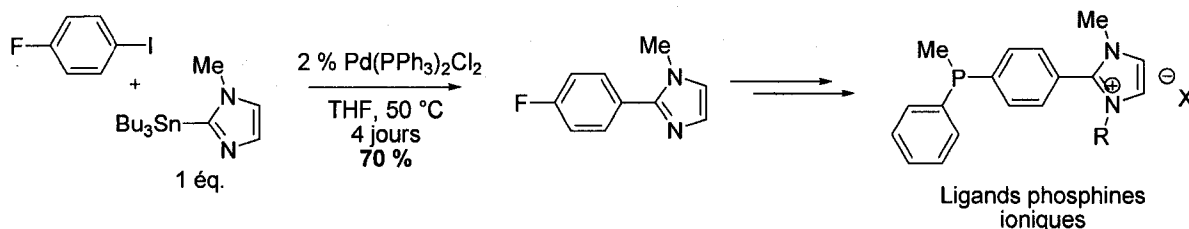


Les investigations sur l'élaboration et l'utilisation de nouveaux ligands sont importantes pour la découverte et l'amélioration des réactions chimiques. En 2001,

¹¹⁰ Kennedy, G.; Perboni, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 42, 7611.

Stelzer *et coll.*¹¹¹ ont consacré leurs efforts à la synthèse de nouveaux ligands phosphines ioniques. Par la suite, ceux-ci ont été testés dans une réaction d'hydroformilation catalysée par le rhodium. Une réaction de Stille a été utilisée au cours de la synthèse du ligand pour former une 2-arylimidazole (schéma 4.2).

Schéma 4.2 : Utilisation d'une 2-stannylimidazole dans un couplage de Stille.



4.1.2.2. Negishi

En 1997, Knochel¹¹² a effectué une étude sur l'emploi de différents hétérocycles dans la réaction de Negishi. Ses investigations ont permis d'élaborer une méthode de couplage très efficace employant le Pd(dba)₂ et le (o-furyl)₃P comme système catalytique. Les conditions développées permettent l'utilisation de différents types d'hétérocycles. De plus, la réaction est effectuée à la température de la pièce et une faible quantité de palladium est utilisée (tableau 4.1).

¹¹¹ Stelzer, O. *et al.* *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 177.

¹¹² Prasad, A. S. B.; Stevenson, T. M.; Citinini, J. R.; Nyzam, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, 21, 7237.

Tableau 4.1 : Réaction de Negishi développée par Knochel employant des imidazoles.

Entrée	Imidazole départ	Iodure d'aryle	Produit final	Rendement (%)
1				75
2				70
3				62
4				68

Conditions : 1.3 % Pd(dba)₂, 2.6 % (o-furyl)₃P, 1 éq. iodure d'aryle, 1 éq. imidazole
THF, TP, 14 h

4.1.3. Arylation directe.

L'arylation directe est une autre stratégie aussi employée dans la formation des hétérobiaryles. Différentes méthodes pour effectuer ce type de couplage ont été développées au fil des années.^{3d} Récemment, Rossi²⁰ a élaboré des conditions réactionnelles efficaces permettant la formation des 2-arylimidazoles avec de bons rendements. De plus, la réaction peut être effectuée sans groupement protecteur sur l'azote, sans ligand et sans base (tableau 4.2).

Tableau 4.2 : Arylation directe d'imidazoles.

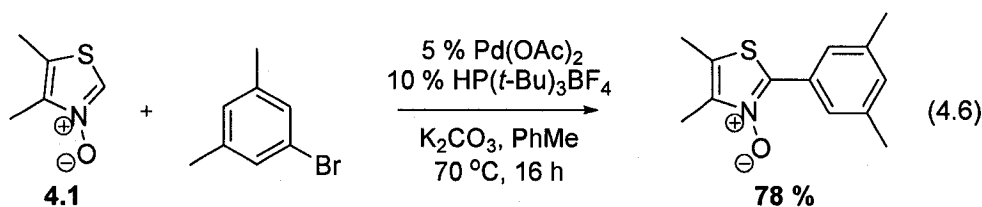
Entrée	R ₁	Iodure d'aryle	Rendement (%)	Entrée	R ₁	Iodure d'aryle	Rendement (%)
1	Me		84	3	H		53
2	Ms		99	4	H		89

4.1.4. Résumé

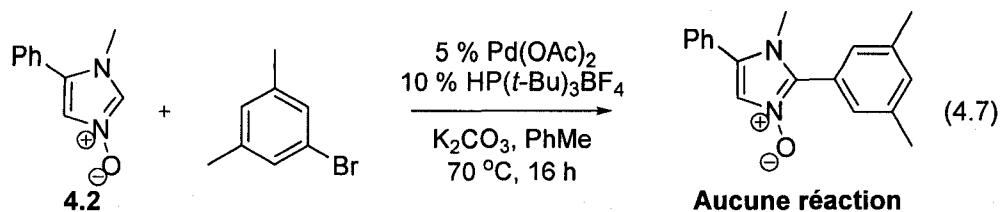
Finalement, dans la plupart des cas, les différentes réactions employées pour former le lien biaryle entre un imidazole et un aryle simple ont été peu étudiées par la communauté scientifique. Celles-ci ont plutôt été utilisées simplement, sans optimisation, pour effectuer les synthèses des différentes molécules désirées. Les conditions réactionnelles utilisées lors de ces synthèses ne sont pas générales et les rendements varient d'une réaction à l'autre. Parmi toutes ces stratégies, la réaction d'arylation directe émerge comme étant une alternative intéressante pour effectuer ce type de transformation.

4.2. Objectif du projet.

Suite au projet sur l'arylation directe des *N*-oxydes d'azine^{21,94} effectué dans le groupe Fagnou, il a été proposé qu'une réaction d'arylation directe intermoléculaire puisse aussi être développée pour la synthèse de *N*-oxydes d'azoles. Les différentes investigations effectuées au cours des années par le groupe Fagnou sur l'arylation directe semblent indiquer une tendance quant à la réactivité des substrats par rapport à cette réaction. Plus les protons aromatiques sont acides sur le substrat à aryle, plus la réaction sera régiosélective et rapide à cet endroit.²³ L'acidité du proton situé entre les hétéroatomes des azoles est supérieure à l'acidité des protons retrouvés sur les azines. Ce site devrait donc être plus réactif. Il a donc été proposé que la réaction d'arylation directe impliquant les *N*-oxydes d'azoles soient régiosélective à cet endroit, et que des conditions réactionnelles plus douces (basse température) puissent être développées, vu la plus grande réactivité anticipée des azoles. Les premiers tests ont été effectués en utilisant le *N*-oxyde de thiazole **4.1** (équation 4.6). Celui-ci a été placé dans les conditions d'arylation directe développée précédemment. Un excellent rendement de 78 % a alors été obtenu.



Par contre, lorsque la même expérience a été tentée avec le *N*-oxyde d'imidazole **4.2**, aucun produit final n'a été obtenu (équation 4.7). L'objectif de ce projet a alors été de développer des conditions réactionnelles permettant l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole.



4.3. N-oxydes d'imidazole.

4.3.1. Oxydation directe.

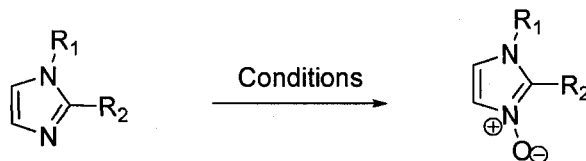
Le premier défi relié au projet, avant même de débiter l'investigation sur la réaction elle-même, a été de synthétiser les *N*-oxydes d'imidazoles puisque ceux-ci ne sont pas offerts commercialement. L'idée de départ a été d'oxyder directement les imidazoles à l'aide des méthodes utilisées précédemment avec les azines (tableau 4.3, entrées 1 et 2).^{82, 83} Malheureusement, plusieurs produits inconnus ont été obtenus dans les deux cas. Différentes méthodes ont alors été tentées pour remédier à ce problème. Il a donc été décidé d'utiliser le peroxyde d'hydrogène¹¹³ et l'Oxone.¹¹⁴ Ces derniers n'ont pas donné de meilleurs résultats puisque des produits de décomposition ont été obtenus avec le peroxyde (entrée 3) et qu'aucune réaction ne s'est produite dans le cas de l'Oxone (entrée 4). Pour expliquer les produits de décomposition obtenus, il a été proposé que le groupement R₁ tosyle ne résisterait peut-être pas aux conditions d'oxydation. Ce dernier a été remplacé par un méthyle (entrée 5) et un benzyle (entrée 6). Par ailleurs, un second changement serait de remplacer le groupement R₂, un hydrogène, par un autre groupement. Ce site particulièrement nucléophile pourrait réagir avec la source oxydante électrophile. Un méthyle a donc été installé à la position C-2 (entrées 5 et 6). Encore une fois, ces tests n'ont donné aucun bon résultat et des produits inconnus

¹¹³ Lin, Y.-S.; Liu, C.-W.; Tsai, T. Y. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1859.

¹¹⁴ Murray, R. R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847.

ont été observés. Notre attention s'est alors tournée vers la possibilité de fabriquer les imidazoles avec le groupement oxyde déjà présent sur l'azote.

Tableau 4.3 : Oxydation directe des imidazoles.



Entrée	R ₁ , R ₂	Conditions	Résultat	Entrée	R ₁ , R ₂	Conditions	Résultat
1	Ts, H	<i>m</i> CPBA DCM	Produits inconnus	4	Ts, H	Oxone Acétone / H ₂ O Tampon phosphate	Aucun réaction
2	Ts, H	3 % MTO H ₂ O ₂ , DCM	Produits inconnus	5	Me, Me	3 % MTO H ₂ O ₂ , DCM	Produits inconnus
3	Ts, H	H ₂ O ₂ , THF	Produits de décomposition	6	Bn, Me	3 % MTO H ₂ O ₂ , DCM	Produits inconnus

4.3.2. Synthèse des *N*-oxydes d'imidazoles.

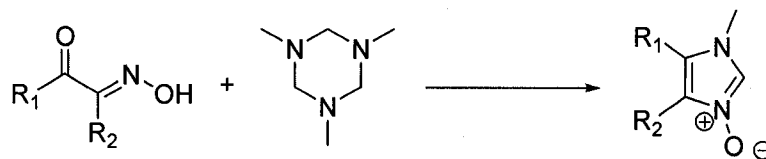
Cette partie du projet a été effectuée avec l'aide de Sandrine Laserre, une étudiante française en stage coopératif pour l'été.

En 2004, le groupe de Laufer en Allemagne a développé une nouvelle méthodologie pour la formation d'oxydes d'imidazole.¹¹⁵ Cette méthode emploie le 1,3,5-triméthyl-1,3,5-triazine en présence d'une oxime dans l'éthanol à haute température pour former un *N*-oxyde d'imidazole substitué. L'utilisation de cette méthode s'est avérée efficace pour générer deux *N*-oxydes d'imidazoles substitués

¹¹⁵ Laufer, S. A.; Zimmermann, W.; Ruff, K. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6311.

en positions 3, 4 et 5 avec de bons rendements (tableau 4.4, entrées 1 et 2). Par contre, lorsque cette méthodologie a été employée pour la synthèse de *N*-oxydes d'imidazole substitués en positions 3 et 4 seulement, de faibles rendements ont été obtenus (entrée 3). Dans une publication écrite par Cerecetto en 2004,¹¹⁶ l'acide acétique a été employé comme solvant pour la formation d'imidazoles simples. Inspiré par cet article, la réaction de Laufer a été tentée, mais en employant l'acide acétique comme solvant. Après quelques optimisations, le *N*-oxyde d'imidazole désiré a été obtenu avec un rendement isolé de 90 % (entrée 4), et ce, sans l'utilisation d'une chromatographie éclair sur gel de silice pour la purification. Il est à noter que ces nouvelles conditions sont incompatibles avec la formation de *N*-oxydes d'imidazole substitués en positions 3, 4 et 5 (entrée 5) et que les conditions de Laufer doivent absolument être employées dans ce cas (entrée 1).

Tableau 4.4 : Synthèses des *N*-oxydes d'imidazoles.



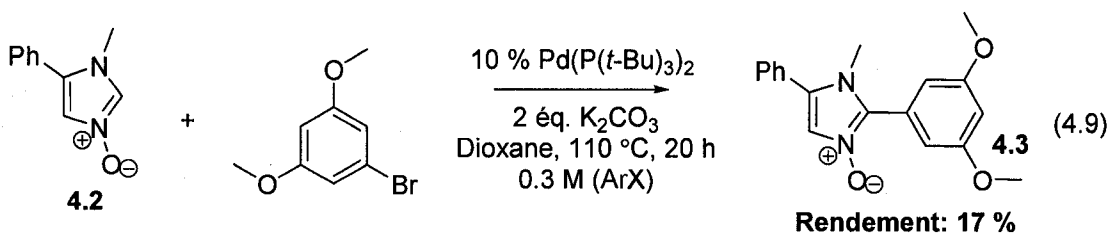
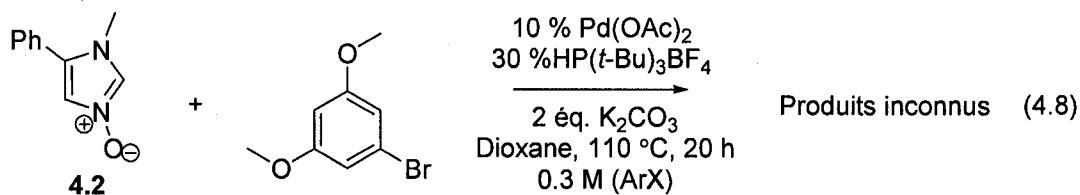
Entrée	R ₁ , R ₂	Conditions	Rendement (%)
1	Ph, Me	EtOH, 80 °C	63-67
2	Me, Me	EtOH, 80 °C	71
3	Ph, H	EtOH, 80 °C	15-36
4	Ph, H	AcOH, TP	90
5	Ph, Me	AcOH, TP	Produits de décomposition

¹¹⁶ Cerecetto, H.; Gerpe, A.; Gonzalez, M.; Sainz, Y. F.; Piro, O. E. *Synthesis* **2004**, 2678.

4.4. Optimisation de l'arylation directe.

4.4.1. Essais préliminaires.

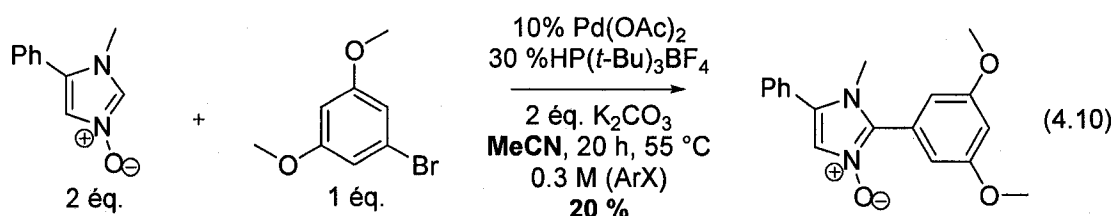
Une fois les *N*-oxydes d'imidazoles en main, l'optimisation de la réaction d'arylation directe a été effectuée. Le *N*-oxyde d'imidazole **4.2** a tout d'abord été traité dans les mêmes conditions de réaction d'arylation directe développée précédemment pour les *N*-oxydes de diazine,⁹⁴ mais avec 10 % de palladium. Aucun produit d'arylation n'a été observé (équation 4.8). Pour tenter de remédier à ce problème, la température et le solvant ont été modifiés, mais sans succès. Par contre, 17 % de produit désiré **4.3** a été obtenu lorsque le Pd(P(*t*-Bu)₃)₂ a été utilisé comme catalyseur (équation 4.9).



Sachant maintenant que cette réaction est possible, une optimisation exhaustive a été réalisée en se basant sur l'analyse RMN ¹H de la réaction brute sous différentes conditions à basse température.

4.4.2. Solvants

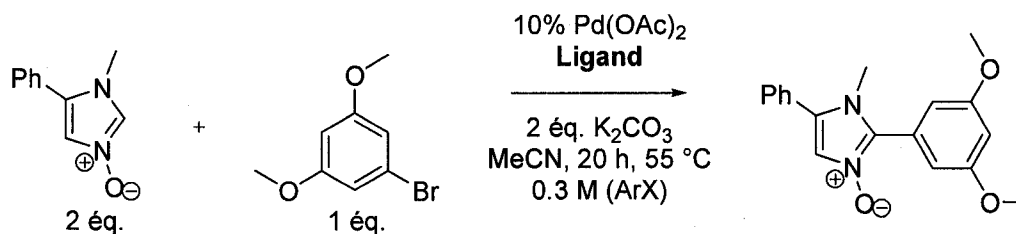
Une température arbitraire de 55 °C a été choisie dans le but de pouvoir entreprendre l'optimisation avec une variété de solvant de réaction sans dépasser leur point d'ébullition. Le dioxane, le toluène, le THF, le DME, l'acétone et l'acétate d'éthyle ont été essayés, mais seulement une trace de produit final a été obtenue. Par contre, lorsque l'acétonitrile a été employé, un rendement par RMN ¹H de 20 % a été observé (équation 4.10). Par conséquent, l'acétonitrile s'est avéré être le solvant de choix dans l'optimisation subséquente de la réaction.

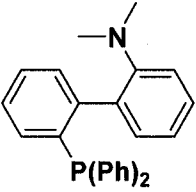


4.4.3. Ligands

Différents ligands ont par la suite été testés (tableau 4.5). Il a été observé que des rendements bas étaient toujours obtenus lorsque des ligands riches en électrons étaient employés (entrées 1 à 3). Par contre, lorsque des ligands plus pauvres en électrons ont été tentés, le rendement (RMN ¹H) est grimpé de 20 % à 100 % (entrées 4 et 5).

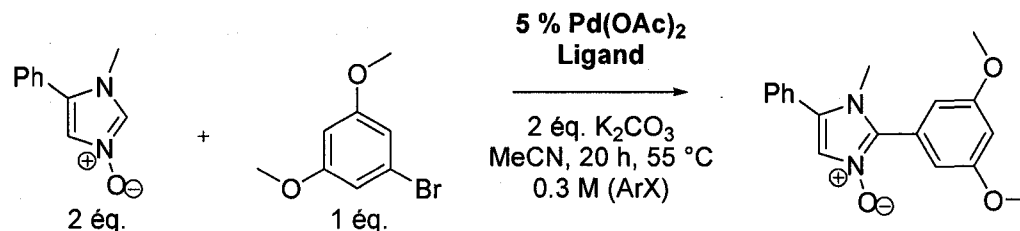
Tableau 4.5 : Première optimisation avec différents ligands.



Entrée	30 % ligand	Rendement RMN ¹ H (%)
1	HP(<i>t</i> -Bu) ₃ BF ₄	20
2	HP(<i>t</i> -Bu) ₂ MeBF ₄	5
3	HP(Cy) ₃ BF ₄	5
4		100
5	PPh ₃	100

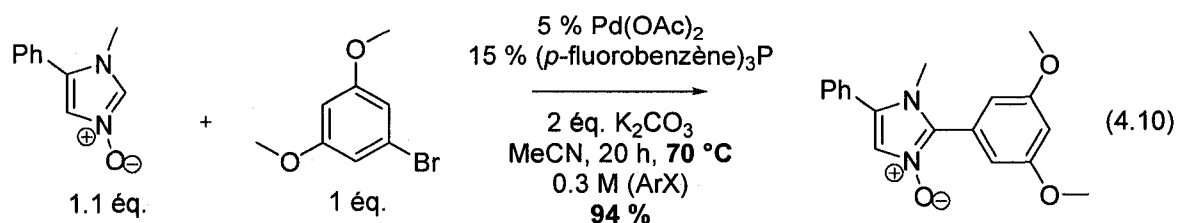
Sachant maintenant que de meilleurs résultats sont obtenus en présence de ligand pauvre en électron, un échantillonnage de ce type de ligand a été testé avec une quantité moindre de catalyseur (tableau 4.6). L'utilisation de 5 % de catalyseur a eu l'effet de diminuer considérablement le rendement de la réaction (entrées 1 et 2). D'autres ligands déficients en électrons ont alors été testés (entrées 3 à 5). De faibles rendements ont été obtenus jusqu'à ce que des ligands fluorés soient utilisés. Un rendement optimum de 90 % a été observé lorsque le (*p*-fluorobenzène)₃P a été utilisé (entrée 7). La quantité d'oxyde d'imidazole a par la suite été diminué à 1.1 équivalents (entrée 8) et d'autres ligands fluorés ont été testé (entrées 9 et 10), mais sans succès.

Tableau 4.6 : Deuxième optimisation avec différents ligands.



Entrée	15 % ligand	Rendement RMN ¹ H (%)	Entrée	15 % ligand	Rendement RMN ¹ H (%)
1		32	6	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₅) ₃ P	48
			7	(<i>p</i> -FC ₆ H ₅) ₃ P	90
2	PPh ₃	29	8	(<i>p</i> -FC ₆ H ₅) ₃ P	75 1.1 éq. de <i>N</i> -oxyde
3	P(<i>o</i> -tol) ₃	8	9	(C ₆ F ₅) ₃ P	Aucune réaction 1.1 éq. de <i>N</i> -oxyde
4	(<i>m</i> -Xy) ₃ P	16			
5	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅) ₃ P	22	10	bis((C ₆ F ₅) ₂ P)éthane	Aucune réaction 1.1 éq. de <i>N</i> -oxyde

Par la suite, il a été décidé de rehausser de quelques degrés la température en utilisant 1.1 équivalents d'oxyde de départ et le ligand (*p*-FC₆H₅)₃P dans le but d'obtenir de meilleurs résultats. À 70 °C, un rendement de 94 % a été obtenu et ces conditions réactionnelles sont celles optimisées (équation 4.10).



4.5. Optimisation à la température de la pièce.

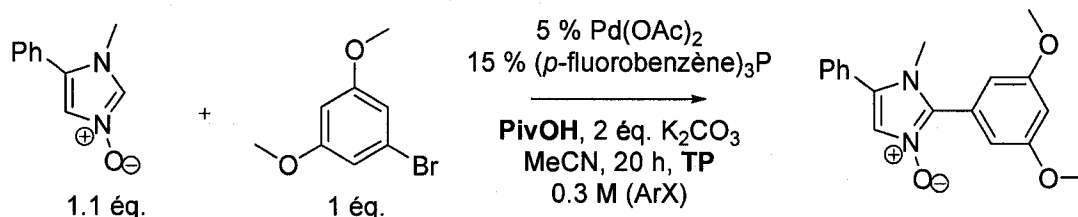
4.5.1. Catalyseur et base.

Il a aussi été tenté d'optimiser la réaction à la température de la pièce. La première étape a d'abord été d'essayer les mêmes conditions que l'équation 4.10, mais à température de la pièce. Aucun produit final n'a été obtenu. Par la suite, les premiers tests effectués ont été de varier la base (KHCO_3 , KOH , KOAc , CsF et PivK) ainsi que le catalyseur (Pd_2dba_3). Dans chacune des réactions essayées, aucun produit final désiré n'a été obtenu.

4.5.2. Acide pivaloïque.

Dans un papier écrit en 2006 par Lafrance et Fagnou,²⁵ l'utilisation de l'acide pivaloïque en quantité catalytique a eu comme effet d'augmenter le rendement de leurs réactions d'arylation directe. Leur hypothèse, supportée par des évidences expérimentales ainsi que des calculs informatiques, suggère la génération *in situ* d'une espèce plus soluble de palladium. Comme l'insolubilité de l'espèce active de catalyseur pourrait être le problème dans la réaction à la température de la pièce avec les *N*-oxydes d'imidazoles, l'ajout d'acide pivaloïque a été tenté. Différents équivalents ont donc été ajoutés (tableau 4.7). Le rendement est passé automatiquement de 0 % à 23 % lorsque 10 % de PivOH a été utilisés (entrées 1 et 2). Par contre, des résultats optimums ont été obtenus lorsque 30 % d'acide pivaloïque ont été ajoutés (entrée 3). Au-delà de ce pourcentage, les rendements isolés chutent (entrées 4 et 5).

Tableau 4.7 : Ajout de différentes quantités d'acide pivaloïque comme additif.



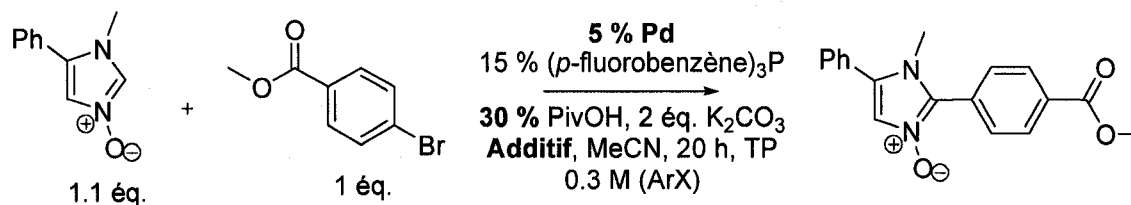
Entrée	PivOH (%)	Rendement (%)
1	0	0
2	10	23
3	30	32
4	60	8
5	100	7

4.5.3. Autres paramètres.

Par la suite, d'autres paramètres ont été modifiés dans le but encore une fois d'améliorer le rendement. Pour favoriser l'insertion du palladium à la température de la pièce, l'halogénure d'aryle de départ a été remplacé par le 4-bromobenzoate de méthyle, un aryle portant un groupement électroattracteur. Le rendement de la réaction est alors grimpé à 40 % (Tableau 4.8, entrée 1). Par la suite, différentes concentrations de l'halogénure d'aryle dans différents solvants comme le toluène et le dioxane ont été tentées. Dans chacun des cas, le rendement obtenu a toujours été inférieur à 40 %. Le ratio palladium/ligand a aussi été modifié, mais sans résultat concluant. Par la suite, différentes sources de palladium ont été explorées et certains additifs ont été ajoutés. Un rendement moindre a été obtenu avec le Pd(TFA)₂ (entrée 2). Par contre, il semble que le Pd(OAc)₂ et le Pd(Cl)₂ donnent des résultats équivalents (entrées 1 et 3). L'absence totale de réactivité a été

observée lorsque des sels d'agents ont été ajoutés (entrée 4) et le rendement a diminué par rapport à l'entrée 1 du tableau 4.8 lorsqu'une quantité catalytique d'acide triphényle boronique a été ajoutée (entrée 5). Par contre, lorsque 10 % de sels de cuivre ont été ajoutés à la réaction, le rendement est grimpé à 63 % (entrée 6).

Tableau 4.8 : Variation du catalyseur et ajout d'additifs.



Entrée	5 % Catalyseur	Additif	Rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂	—	40
2	Pd(TFA) ₂	—	25
3	PdCl ₂	—	45
4	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	Pas de réaction
5	Pd(OAc) ₂	10 % PhB(OH) ₂	32
6	Pd(OAc)₂	10 % CuBr	63

Ces résultats, à la température pièce, sont les meilleurs obtenus jusqu'à maintenant pour la synthèse de *N*-oxydes d'arylimidazoles avec la méthode d'arylation directe. L'optimisation de cette réaction, ainsi que des investigations plus poussées sur le rôle du cuivre sont toujours en cours dans le laboratoire Fagnou.

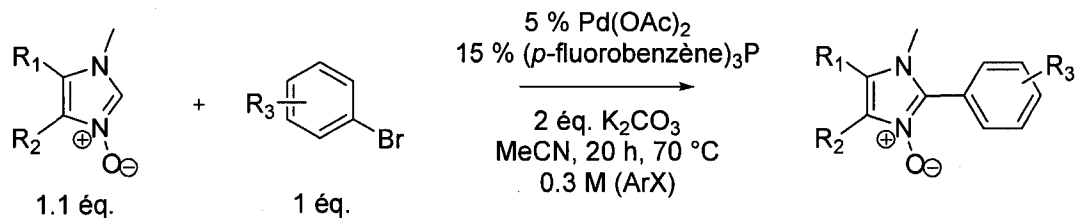
4.6. Génération d'analogues.

Les conditions utilisées pour la génération d'analogue à partir de la nouvelle méthode d'arylation directe sont celles qui nécessitent un chauffage à 70 °C. Ces conditions ont été préférées à celles optimisées à température de la pièce puisque de cette manière, de meilleurs rendements ont été obtenus. Plusieurs *N*-oxydes d'imidazoles ont été couplés avec une variété d'halogénures d'aryle.

4.6.1. Arylation directe avec des bromures d'aryles.

Tout d'abord, quatre différents analogues ont été générés avec d'excellents rendements à partir du *N*-oxyde de 3-méthyl-4-phénylimidazole (tableau 4.9, entrées 1 à 4). Par la suite, deux différents analogues ont été générés à partir du 3,5-diméthyl-4-phényl-imidazole (entrées 5 à 7). Par contre, un rendement faible de 50 % a été obtenu lorsque le 4-bromoanisole a été utilisé (entrée 6). Pour remédier à ce problème, 30 % d'acide pivaloïque a été ajouté. Le rendement est alors grimpé jusqu'à 70 % (entrée 7). Finalement, deux différents analogues ont aussi été générés à partir du *N*-oxyde de 3,4,5-triméthylimidazole (entrées 8 à 11). Dans les deux exemples, 30 % d'acide pivaloïque a dû être ajouté pour améliorer les rendements (entrées 9 et 11).

Tableau 4.9 : Arylation directe employant différents *N*-oxydes d'imidazoles.



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		95	5		96
2		94	6		50
			7		70 ^a
3		90	8		53
			9		70 ^a
4		85	10		60
			11		83 ^a

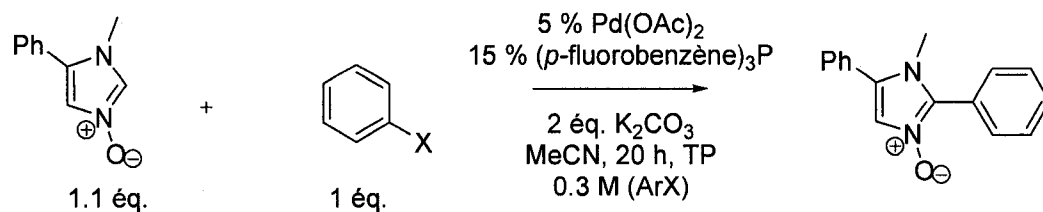
a) 30 % de PivOH a été ajouté

4.6.2. Arylation directe avec des chlorures et iodures d'aryle.

Malheureusement, les conditions réactionnelles développées pour l'arylation des *N*-oxydes d'imidazoles n'ont pas donné les résultats escomptés avec un chlorure d'aryle. Seulement une trace de produit désiré a été obtenue (tableau 4.10, entrée 2). La même réaction a par la suite été tentée avec un iodure d'aryle.

Le rendement obtenu est inférieur à celui qui avait été obtenu avec le bromure d'aryle isostère (entrée 3 versus 1). Par contre, le rendement est passé de 45 % à 52 % lorsque du carbonate de césium est utilisé comme base plutôt que le carbonate de potassium utilisé généralement (entrée 4). Aucune investigation supplémentaire n'a été effectuée avec ce type d'halogénure d'aryle.

Tableau 4.10 : Réactions avec un chlorure et un iodure d'aryle.



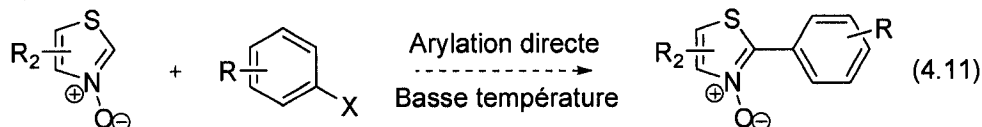
Entrée	X	Rendement (%)
1	Br	85
2	Cl	Trace
3	I	45 %
4	I ^a	52 %

a) 2 éq. de Cs₂CO₃ ont été utilisés

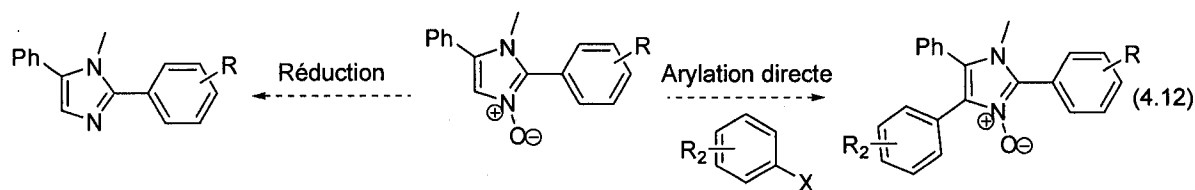
4.7. Projets ultérieurs.

Les investigations futures par rapport à ce projet sont effectuées dans le laboratoire Fagnou par Louis-Charles Campeau, Elisia Villemure et Megan Bertrand-Laperle.

Louis-Charles Campeau travaille présentement à l'élaboration d'une méthode d'arylation directe en condition douce pour la formation de *N*-oxydes d'arylthiazoles (équation 4.11).



Elisia Villemure, quant à elle, investigue sur la possibilité d'effectuer une seconde arylation directe à la position libre adjacente à l'azote oxydé. De plus, elle travaille aussi à trouver une méthode compatible pour réduire la fonction *N*-oxyde (équation 4.12).



Pour ce qui est de Mégan Bertrand-Laperle, elle travaille à l'optimisation de la réaction d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole à la température de la pièce.

4.8. Résumé

En conclusion, l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole s'effectue avec de bons rendements à 70 °C. Pour les substrats plus difficiles, une quantité catalytique d'acide pivaloïque a été utilisée. Des conditions d'arylation directe à la température de la pièce ont aussi été optimisées. Durant cette étude, il a été trouvé qu'une quantité catalytique de cuivre et d'acide pivaloïque était nécessaire pour l'obtention

de bons rendements. Cette nouvelle méthodologie permet l'utilisation d'un ratio équimolaire de produits de départ, est régiosélective et constitue le premier exemple d'arylation directe à la température de la pièce.

5. Conclusion

Finalement, au cours de cette maîtrise, trois différentes réactions d'arylation directe ont été développées. Ceux-ci ont permis la formation d'un peu plus de 80 biaryles avec d'excellents rendements.

Tout d'abord, une réaction de Heck/arylation directe en tandem a été développée. Subséquemment, cette méthodologie a été étendue et une réaction d'hydrogénation a été ajoutée en séquence des réactions en tandem.

Par la suite, une réaction d'arylation directe employant des *N*-oxydes de diazines a aussi été développée. Les études effectuées ont permis d'élaborer des conditions générales pour la formation de ces hétérobiaryles. Il a aussi été trouvé qu'un additif de cuivre était nécessaire pour la formation des arylprimydines. Les investigations effectuées lors de cette étude ont aussi permis d'élaborer une façon efficace de former les précurseurs d'arylation directe et d'effectuer la réduction des groupements *N*-oxydes. De plus, il a été démontré que les biaryles finaux peuvent être fonctionnalisés en utilisant le groupement *N*-oxyde comme pivot synthétique.

Enfin, une troisième méthode d'arylation directe a été développée. Celle-ci permet le couplage régiosélectif intermoléculaire des *N*-oxydes d'arylimidazoles sous des conditions douces avec de bons rendements. De plus, il a été trouvé durant les investigations que de l'acide pivaloïque ainsi que des sels de cuivre ajoutés à la réaction permettaient d'améliorer considérablement le rendement de celle-ci.

Finalement, certaines des méthodologies développées par le groupe Fagnou ont été utilisées pour la synthèse de deux composés biologiquement actifs.

6. Informations supplémentaires.

All experiments were carried out under an atmosphere of nitrogen. ^1H and ^{13}C NMR were recorded in CDCl_3 (with Me_4Si as an internal standard) or $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ or $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ solutions using a Bruker AVANCE 300 or a Bruker AVANCE 400 or a Varian 500 spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIH. Infra-Red analysis was performed with a Bruker EQUINOX 55. HPLC analysis was performed on Waters apparatus using photodiode array detector. HPLC Grade THF, Et_2O , Benzene, Toluene and CH_2Cl_2 are dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. Triethylamine was freshly distilled from NaOH before every use. Dimethylacetamide was degassed with N_2 before every use. Palladium and Copper complexes were stored in a dessicator and were weighed out to air unless otherwise specified. All other reagents and solvents were used without further purification from commercial sources. Unless noted below, all other compounds have been reported in the literature or are commercially available.

6.1. Chimie en tandem.

6.1.1. Méthodes générales.

General procedure 1: Tandem Heck / Direct Arylation Reaction.

To an oven Schlenk tube was added the dihalide (1.0 eq.), K_2CO_3 (4.0 eq.) and the $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 %). The mixture was then purged with nitrogen for 10 minutes. Degassed DMA (0.1 M) was then added, followed by the addition of a stock solution containing $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$ (20 %) in DMA. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 5 minutes. The olefin (1.0 eq.) was then added and the reaction temperature was raised to $130\text{ }^\circ\text{C}$. After 20 h the reaction

mixture was filtered through a short pad of celite using DCM as eluent. DCM was evaporated under reduced pressure and DMA was removed using a Kugelrohr apparatus. The residue was then purified via chromatotron. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting dihalide.

General procedure 2: Tandem Heck / Direct Arylation Reaction followed by hydrogenation.

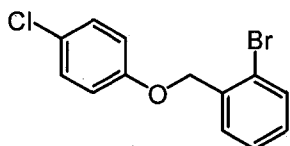
To an oven Schlenk tube was added the dihalide (1.0 eq.), K_2CO_3 (4.0 eq.) and the $Pd(OAc)_2$ (10 %). The mixture was then purged with nitrogen for 10 minutes. Degassed DMA (0.1 M) was then added, followed by the addition of a stock solution containing $HP(t-Bu)_3BF_4$ (20 %) in DMA. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 5 minutes. The olefin (1.0 eq) was then added and the reaction temperature was raised to 130 °C. After 20 h, H_2 was added in the schlenk tube via a balloon for 24 h at 100 °C. The reaction mixture was then filtered through a short pad of cellite using DCM. DCM was evaporated under reduced pressure and DMA was removed using a Kugelrohr apparatus. The residue was then purified via chromatotron. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting dihalide.

General Procedure 3: S_N2 displacement with phenols and N-phenylmethanesulfonamide

The appropriate phenol or N-phenylmethanesulfonamide (2 eq.), K_2CO_3 (3 eq.) and NaI (0.1 equiv.) were added to a solution of the appropriate 2-halobenzylchloride (or 2-halobenzylbromide) (1 eq.) in acetone (0.5M). The reaction was heated (55 °C) for 6 hours. The reaction was allowed to cool and and a solution of 10 % NaOH in water was added. The mixture was then extracted three times with ethyl acetate (EtOAc) and the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % hexane. The reactions were usually done on a 5-10 g scale of the starting 2-halobenzylchalide.

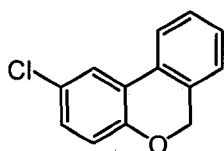
6.1.2 Caractérisation des composés.

1-(2-bromobenzoyloxy)-4-chlorobenzene



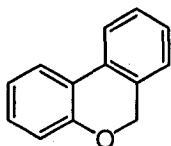
Synthesized according to general procedure 3 and exhibited spectral data identical to previous reports.⁶

2-chloro-benzochromene



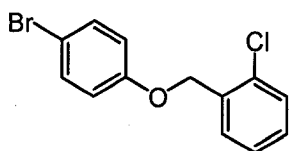
Synthesized according to general procedure 3 and exhibited spectral data identical to previous reports.⁶

benzochromene



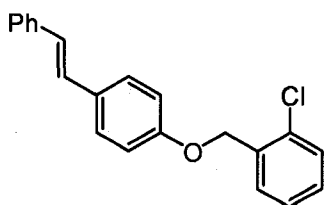
Synthesized according to general procedure 3 and exhibited spectral data identical to previous reports.⁶

1-(2-chlorobenzoyloxy)-4-bromobenzene



Prepared according to general procedure 3 to give a yellow oil (4.82 g, 97 %). exhibited spectral data identical to previous reports.¹¹⁷

1-(2-chlorobenzoyloxy)-4-styrylbenzene



Obtained as a side product from the reaction of styrene and 1-(2-chlorobenzoyloxy)-4-bromobenzene using general procedure 1. Isolated in pure form by chromatotron using 3 % DCM/hexane to give a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.56-7.26 (11H, m), 7.05-6.97 (4H, m), 5.20 (2H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 158.1, 137.5, 134.6, 132.5, 130.6, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.7, 127.3, 127.0, 126.8, 126.2, 115.0, 67.13.

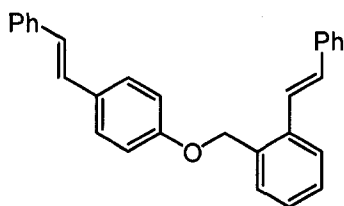
¹¹⁷ Commercially Available - CAS # = 301681-69-6

HRMS calculated for $C_{21}H_{17}OCl$ (M^+) 320.0968; Found: 320.0950.

Melting point °C (DCM): 133.8-135.9

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3140, 2989, 2933, 1675, 1156, 843.

1-(2-styrylbenzyloxy)-4-styrylbenzene



Obtained as a side product from the reaction of styrene and 1-(2-chlorobenzyloxy)-4-bromobenzene using general procedure 1. Isolated in pure form by chromatotron using 10 % DCM/hexane to give a white

solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 7.69 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.50-7.23 (16H, m), 7.10-6.95 (5H, m), 5.18 (2H, s).

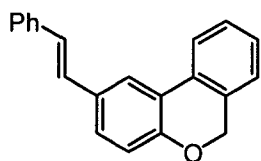
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): 158.9, 138.0, 137.7, 137.3, 134.2, 131.9, 131.0, 129.9, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.2, 127.1, 126.7, 126.6, 125.7, 115.7, 69.1.

HRMS calculated for $C_{29}H_{24}O$ (M^+) 388.1827; Found: 388.1842.

Melting point °C (DCM): 171.3-173.0

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3024, 2937, 1508, 1239, 761, 690.

2-styryl-benzochromene



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 3 % DCM/hexane to give a white solid (70 % yield).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 7.86 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43-7.20 (6H, m), 7.16 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 5.13 (2H, s).

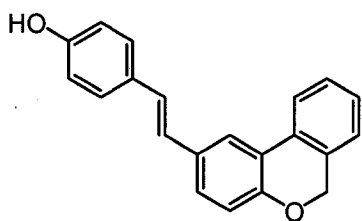
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K): 154.5, 137.4, 131.5, 131.3, 129.8, 128.7, 128.47, 128.2, 127.8, 127.5, 127.4, 127.2, 126.3, 124.7, 122.9, 122.0, 121.5, 117.7, 68.6.

HRMS calculated for $C_{21}H_{16}O$ (M^+) 284.1201; Found: 284.1181.

Melting point °C (DCM): 137.8-139.2

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3025, 2926, 2846, 1497, 1447, 1248, 1016, 820.

4-((E)-2-(6H-benzo[c]chromen-2-yl)vinyl)phenol



Synthesized according to general procedure 1.

The crude residue was purified by chromatotron using 15 % EtOAc/hexane to give a white solid (61 % yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO d_6 , 293K): δ 8.06 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46-6.95 (10H, m), 6.79 (2H, d,

J = 8.4 Hz), 5.14 (2H, s).

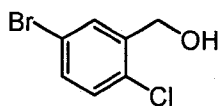
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO d_6 , 293K): 157.0, 153.4, 131.8, 131.2, 129.3, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 124.9, 124.6, 122.4, 122.1, 121.0, 117.3, 115.5, 67.5.

HRMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{BrCl}$ (M^+) 300.1150; Found: 300.1153

Melting point $^\circ\text{C}$ (DCM): 208.2-209.6

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3031, 2920, 2795, 1318, 1093, 675.

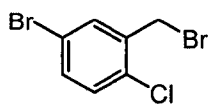
(5-bromo-2-chlorophenyl)methanol



To a solution of 5-bromo-2-chlorobenzoic acid (2.02 g, 8.56 mmol) in THF (90 mL, 0.1 M) was added a solution of BH_3 (4.28 mL, 42.8 mmol) in Me_2S (10 M). The solution was stirred for 24 h at room temperature. A solution of 10 % NaOH in water was added and volatiles were removed under reduced pressure. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by short pad of silica gel using 100 % DCM to give a white solid (1.86 g, 98 %).

Exhibited spectral data identical to previous reports.¹¹⁸

4-bromo-2-(bromomethyl)-1-chlorobenzene



To a solution of (5-bromo-2-chlorophenyl)methanol (1.86 g, 8.38 mmol) in DCM (90 mL, 0.1 M) was added CBr_4 (3.34 g, 10.06 mmol), PPh_3 (3.74 g, 14.25 mmol) and 2,6-lutidine (0.98 mL, 8.38

¹¹⁸ Commercially available - CAS # = 149965-40-2

mmol). The solution was stirred for 20 h at room temperature. The reaction mixture was extracted three times with Et₂O and the organic layer was washed 2 times with NaHCO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by filtration over a short pad of silica using 100 % DCM to give a white solid (2.38g, quant.).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K): 7.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 2.4 and 6 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 4.52 (2H, s).

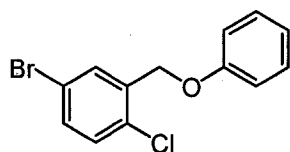
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 137.2, 133.9, 133.2, 132.9, 131.4, 120.5, 29.3.

HRMS calculated for C₇H₅Br₂Cl (M⁺) 281.8447; Found: 281.8441

Melting point °C (DCM): 71.4-73.4

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3078, 2924, 2849, 1466, 821.

4-bromo-1-chloro-2-(phenoxy)methylbenzene



Prepared according to general procedure 3. The residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % hexane to give a yellow oil (1.84 g, 69 %).

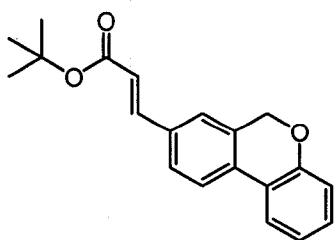
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K): δ 7.70 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.31-7.24 (3H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.98-6.93 (3H, m), 5.02 (2H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 158.0, 136.8, 131.6, 131.2, 131.0, 130.5, 129.5, 121.3, 120.7, 114.7, 66.2.

HRMS calculated for C₁₃H₁₀OBrCl (M⁺) 295.9604; Found: 295.9615

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3092, 3064, 3040, 2922, 2896, 2864, 1598, 1495, 1240, 689.

(E)-tert-butyl 3-(benzochromen-8-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 3 % EtOAc/hexane to give a white solid (67 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K): δ 7.73 (1H, dd, *J* = 1.5 and 6.3 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 15.9

H_z), 7.52 (1H, dd, *J* = 1.5 and 6.6 Hz), 7.30-7.24 (2H, m), 7.07 (1H, dt, *J* = 1.2 and 6.6 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 0.9 and 7.2 Hz) 6.39 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 5.12 (2H, s), 1.54 (9H, s).

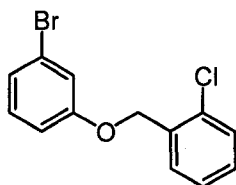
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 166.2, 154.9, 142.7, 134.0, 132.7, 130.0, 128.2, 124.1, 123.5, 122.4, 122.3, 120.1, 117.5, 80.6, 68.2, 28.2.

HRMS calculated for C₂₀H₂₀O₃ (M⁺) 308.1412; Found: 308.1388

Melting point °C (DCM): 105.1-107.6

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3068, 2976, 2930, 2851, 1705, 1634, 1479, 1148, 760.

1-((3-bromophenoxy) methyl)-2-chlorobenzene



Prepared according to general procedure 3. The residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % hexane to give a white solid (4.84 g, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.54-7.51 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.18-7.09 (3H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 5.14 (1H, s).

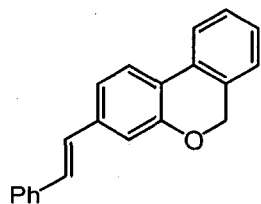
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 154.64, 134.26, 133.45, 131.86, 129.15, 128.84, 128.50, 128.28, 127.07, 122.33, 113.58, 112.33, 67.66.

HRMS calculated for C₁₃H₁₀OBrCl (M⁺) 295.9604; Found: 295.9576

Melting point °C (DCM): 47.0-48.6

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3071, 2931, 1475, 1225, 1058, 749.

3-styrylbenzochromene



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 3 % DCM/hexane to give a white solid (67 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K): δ 7.72-7.68 (2H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.30-7.19 (3H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 7.10 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.14 (2H, s).

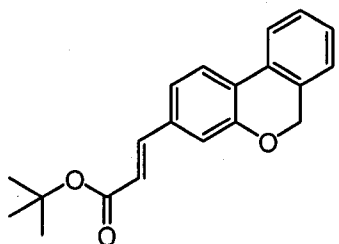
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 154.9, 138.7, 137.1, 131.2, 130.0, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 126.6, 124.7, 123.5, 122.3, 121.9, 120.7, 114.9.

HRMS calculated for C₂₁H₁₆O (M+) 284.1201; Found: 284.1194.

Melting point °C (DCM): 138.8-141.3

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3078, 3055, 3020, 2962, 2920, 2846, 1447, 765, 727.

(E)-tert-butyl 3-(benzochromen-3-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 3 % EtOAc/hexane to give yellow oil (69 % yield).

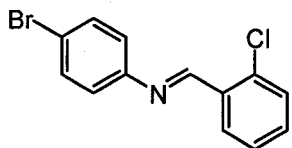
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K): δ 7.72-7.68 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.38 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.30 (1H, dt, J = 1.2 and 6.3 Hz), 7.22-7.12 (3H, m), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.13 (2H, s), 1.54 (9H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 166.3, 154.8, 142.8, 135.8, 131.4, 129.5, 128.5, 128.2, 124.7, 124.5, 123.6, 122.2, 122.1, 120.4, 116.4, 80.5, 68.4, 28.2.

HRMS calculated for C₂₀H₂₀O₃ (M+) 308.3710; Found: 308.1404.

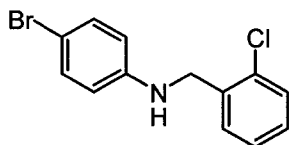
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3066, 3040, 2977, 2932, 2848, 1704, 1634, 1254, 1151, 770.

(E)-N-(2-chlorobenzylidene)-4-bromobenzenamine



To a solution of 4-bromoaniline (2.5 g, 14.5 mmol) and MgSO₄ (7.25 g, 60 mmol) in DCM (15 mL, 1.0 M) was added, drop wise, 2-chlorobenzaldehyde (1.63 mL, 14.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was then filtered and concentrated. The residue was used directly without further purification.

N-(2-chlorobenzyl)-4-bromobenzenamine



To a solution (E)-N-(2-chlorobenzylidene)-4-bromobenzenamine (4.27 g, 14.5 mmol) in Et₂O (75 mL, 0.2 M) was added LiAlH₄ (1.10 g, 29.0 mmol) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 15 h. An aqueous sodium tartrate solution was

then added and the reaction mixture was allowed to stir for 3 h. Finally, the mixture was extracted three times with EtOAc, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to produce a yellow oil. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 10% EtOAc/Hexane to give a white solid (3.86 g, 90 % over two steps).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.39-7.36 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.23-7.20 (4H, m), 6.51 (2H, dt, *J* = 3.3 and 8.7 Hz), 4.41 (2H, s).

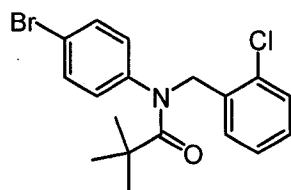
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 131.95, 129.60, 128.91, 128.57, 126.96, 114.65, 45.93.

HRMS calculated for C₁₃H₁₁NBrCl (M⁺) 294.9763; Found: 294.9748

Melting point °C (DCM): 68.7-70.1

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3430, 3067, 2905, 1595, 1492, 752.

***N*-(2-chlorobenzyl)-*N*-(4-bromophenyl)pivalamide**



To a solution of *N*-(4-bromophenyl)-*N*-(2-chlorobenzyl)amine (2.00 g, 6.7 mmol), DMAP (5.0 mg, 0.04 mmol), NEt₃ (1.8 mL, 13.4 mmol) in acetone (35 mL, 0.2 M) was added Pivaloyl Chloride (1.13 mL, 8.7 mmol) at 0 °C.

The reaction was stirred for 18 h at 50 °C. The mixture was then extracted three times with EtOAc, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 5 % EtOAc/Hexane gave a white solid (2.28 g, 89 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.42-7.37 (2H, m), 7.31-7.28 (2H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 6.94-6.89 (2H, m), 4.97 (2H, s), 1.07 (9H, s).

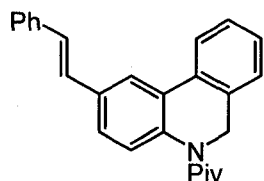
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 177.69, 141.96, 134.77, 132.09, 131.44, 130.31, 129.39, 128.59, 126.87, 129.89, 53.04, 41.23, 29.54.

HRMS calculated for C₁₈H₁₉NOBrCl (M⁺) 379.0339; Found: 379.0349

Melting point °C (DCM): 135.1-137.6°C

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3082, 3000, 2936, 2875, 1631, 1488, 1204, 744.

2,2-dimethyl-1-(2-styrylphenanthridin-5-yl)propan-1-one



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % EtOAc/hexane to give a white solid (69 % yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K): δ 7.88-7.84 (2H, m), 7.58-7.54 (3H, m), 7.51-7.25 (7H, m), 7.16 (2H, s), 4.84 (2H, s), 1.36 (9H, s).

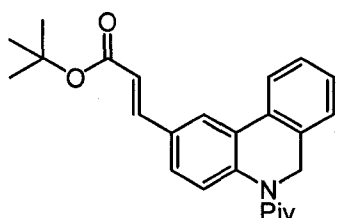
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K): 177.5, 138.4, 137.2, 134.8, 134.1, 132.4, 129.6, 128.7, 128.6, 128.3, 126.5, 128.1, 127.8, 127.6, 126.5, 125.3, 125.2, 123.5, 122.2, 49.2, 39.8, 29.0.

HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}$ (M+) 367.1936; Found: 367.1947.

Melting point $^\circ\text{C}$ (DCM): 168.1-171.6

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 3032, 2973, 2935, 2879, 1638, 1361, 1172, 962, 750, 619.

(E)-tert-butyl 3-(5,6-dihydro-5-(pivaloyl)phenanthridin-2-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % EtOAc/hexane to give transparent oil (63 % yield).

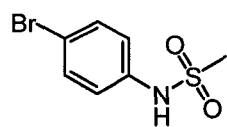
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K): δ 7.89 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.67-7.58 (2H, m), 7.48-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.26-7.21 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.83 (2H, s), 1.55 (9H, s), 1.37 (9H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K): 177.4, 166.3, 142.9, 140.4, 134.0, 131.9, 131.9, 129.7, 128.5, 126.7, 126.5, 125.3, 123.9, 123.5, 119.9, 80.5, 49.1, 39.8, 28.8, 28.2.

HRMS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (M+) 391.2147; Found: 391.2162.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3061, 2977, 2932, 2874, 1709, 1637, 1495, 1366, 1152, 981, 755.

N-(4-bromophenyl) methanesulfonamide

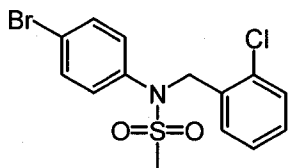


To a solution of 4-bromoaniline (3.44 g, 20.0 mmol) and pyridine (1.77 mL, 22.0 mmol) in DCM (200 mL, 0.1 M) at 0°C was added dropwise methane sulfonyl chloride (1.71 mL, 22 mmol).

The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for 17 h. Finally, a saturated solution of NH_4Cl in water was added and the mixture was

extracted three times with DCM. The residue was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to produce a white solid. The residue was used directly without further purification.

1-[2-(4-bromophenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2-chlorobenzene



Synthesized according to general procedure **3** using N-(4-bromophenyl) methanesulfonamide. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 20 % EtOAc/Hexane gave a white solid (6.58 g, 88 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.47-7.42 (3H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 7.24-7.15 (4H, m), 4.99 (2H, s), 2.99 (3H, s).

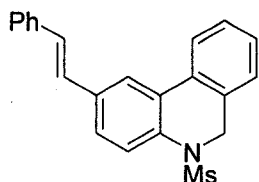
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 137.98, 133.34, 133.17, 132.54, 130.38, 129.84, 129.54, 129.19, 127.09, 121.97, 51.54, 37.96.

HRMS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SBrCl}$ (M^+) 372.9539; Found: 372.9543

Melting point $^\circ\text{C}$ (DCM): 109.5-110.2

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3087, 3020, 2932, 1484, 1335, 1151, 760.

5,6-dihydro-5-(methylsulphonyl)-2-styrylphenanthridine



Synthesized according to general procedure **1**. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % EtOAc/hexane to give a white solid (69 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58-7.53 (3H, m), 7.46 (1H, dt, J = 1.5 and 6.0 Hz), 7.42-7.27 (5H, m), 7.19 (2H, s), 4.85 (2H, s), 2.30 (3H, s).

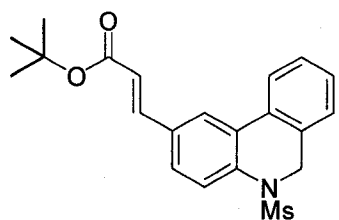
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 136.9, 136.7, 134.9, 132.0, 131.1, 129.8, 129.7, 128.8, 128.8, 128.7, 128.0, 128.0, 127.5, 126.6, 126.5, 126.1, 123.6, 122.2, 49.5, 37.8.

HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+) 361.1136; Found: 361.1148.

Melting point $^\circ\text{C}$ (DCM): 151.3-153.9

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3058, 3025, 2930, 2852, 1495, 1343, 1155, 961, 752.

(E)-tert-butyl 3-(5,6-dihydro-5-methylsulphonyl)phenanthridin-2-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % EtOAc/hexane to give a yellow oil (63 %).

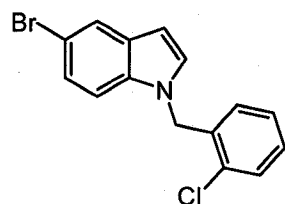
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.95 (1H, d, *J*= 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, *J*= 7.5 Hz), 7.72 (1H, d, *J*= 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, *J*= 16.2 Hz), 7.54-7.32 (4H, m), 6.45 (1H, d, *J*= 15.3 Hz), 4.84 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.57 (9H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.0, 142.3, 137.0, 133.8, 132.0, 130.6, 130.0, 129.0, 129.0, 128.0, 127.7, 126.2, 123.8, 123.7, 80.8, 49.4, 38.1, 28.2.

HRMS calculated for C₂₁H₂₃NO₄S (M⁺) 385.1348; Found: 385.1341.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3067, 2977, 2906, 1703, 1345, 1154, 960, 732.

1-(2-chlorobenzyl)-5-bromoindole



To a solution of crushed KOH (3.84 g, 68.0 mmol) in degassed DMSO (85 mL, 0.2 M) was added 5-bromo-1H-indole (2.00 g, 17.1 mmol). The reaction was stirred for 60 min, then 2-chlorobenzyl chloride (4.4 mL, 34.2 mmol) was added in one portion. After 3 h, a saturated solution of NH₄Cl in water was added to the reaction mixture. Finally, the reaction was extracted three times with a mixture of 50% EtOAc/Et₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification via silica gel column chromatography using 100 % hexane gave a white solid (3.77 g, 69 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.76 (1H, d, *J*= 1.8 Hz), 7.40 (1H, dd, *J*= 1.2 and 7.8 Hz), 7.25-7.05 (5H, m), 6.55-6.50 (2H, m), 5.36 (2H, s).

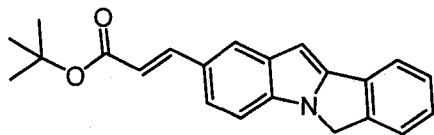
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 134.86, 134.59, 132.35, 130.26, 129.53, 129.51, 128.95, 127.78, 127.21, 124.68, 123.48, 113.02, 111.07, 101.59, 47.80.

HRMS calculated for C₁₅H₁₁NBrCl (M⁺) 318.9800; Found: 320.9726

Melting point °C (DCM): 92.9-94.8

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3099, 3067, 2920, 1469, 1049, 746.

(Z)-tert-butyl 3-(6H-isoindolo[2,1-a]indol-2-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % EtOAc/hexane to give a white solid (54 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.76 (1H, d, *J*= 4.5 Hz), 7.70-7.67 (2H, m), 7.45-7.36 (3H, m), 7.32 (1H, dd, *J*= 0.9 and *J*= 7.5 Hz), 7.26 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 6.59 (1H, s), 6.34 (1H, d, *J*= 15.9 Hz), 4.98 (2H, s), 1.56 (9H, s).

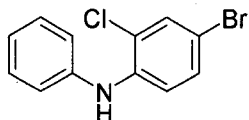
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 167.01, 145.35, 144.92, 141.45, 134.73, 132.91, 132.45, 128.21, 127.36, 126.41, 123.50, 122.80, 121.14, 121.01, 116.69, 109.55, 91.95, 79.97, 48.40, 28.26.

HRMS calculated for C₂₂H₂₁NO₂ (M⁺) 331.1600; Found: 331.1564

Melting point °C (DCM): 206.0-207.3

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3075, 2962, 2888, 1712, 1463, 1169, 766.

4-bromo-2-chloro-N-phenylbenzenamine



4-bromo-2-chlorobenzeneamine (0.77 g, 3.7 mmol) and 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (1.00 g, 3.4 mmol) are dissolved in dry MeCN. To this solution was added cesium fluoride (1.13 g, 7.4 mmol) at room temperature. The flask was then purged with argon and the reaction was allowed to stir at room temperature for 48 hours. After evaporation of the solvent under reduced pressure the residue was extracted with Et₂O/Brine, dried with MgSO₄, filtered and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The products were purified via silica gel column chromatography using 1.5 % EtOAc/Hexane to give a white solid (88 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.48 (1H, d, *J*= 2.4 Hz), 7.36-7.31 (2H, m), 7.21 (1H, d, *J*= 2.1 and 6.6 Hz), 7.15-7.04 (4H, m), 6.06 (1H, s).

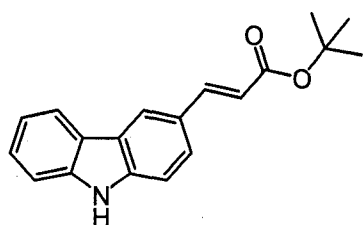
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 140.6, 139.4, 131.7, 130.1, 129.3, 123.0, 121.6, 120.3, 115.9, 110.5.

Elemental Analysis calculated for C₁₂H₉BrClN: C, 51.01; H, 3.21; N, 4.96; found C, 51.08; H, 3.18; N, 4.86.

Melting point °C (DCM): 80.4-82.4

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3405, 3047, 2924, 1592, 1504, 1047, 761, 693.

(E)-tert-butyl 3-(9H-carbazol-6-yl)acrylate



Synthesized according to general procedure 1.

The crude residue was purified by chromatotron using 5 % EtOAc/hexane to give a white solid (72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.27 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 1.2 and 7.5 Hz), 7.44-7.38 (3H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 15.9 Hz), 1.57 (9H, s).

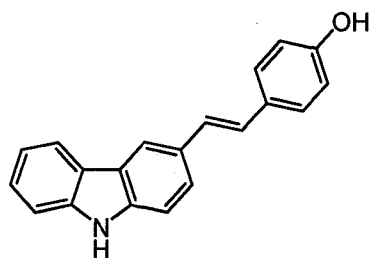
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.9, 144.8, 140.6, 139.8, 126.4, 126.3, 125.8, 123.7, 123.1, 120.8, 120.4, 120.0, 117.2, 110.9, 110.9, 80.2, 28.3.

HRMS calculated for C₁₉H₁₉NO₂ (M⁺) 293.1416; Found: 293.1408.

Melting point °C (DCM): 148.5-150.0

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3397, 2978, 2926, 1699, 1622, 1147, 985, 816, 753.

4-((E)-2-(carbazol-6-yl)vinyl)phenol



Synthesized according to general procedure 1.

The crude residue was purified by trituration using 1:1 mixture of DCM/hexane with few drops of MeOH to give a white solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, Acetone d-6, 293K): δ 10.38 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.5 and 6.9 Hz), 7.52-7.46 (4H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.27-7.14 (3H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.4 Hz).

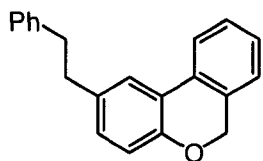
¹³C NMR (75 MHz, DMSO d-6, 293K): 156.7, 140.1, 139.1, 128.7, 128.5, 127.3, 126.3, 125.6, 125.4, 124.1, 122.8, 122.4, 120.2, 118.6, 117.9, 115.5, 111.1.

HRMS calculated for C₂₀H₁₅NO (M⁺) 285.1154; Found: 285.1133.

Melting point °C (DCM): 288.3-290.0

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3402, 3041, 1605, 1501, 1244, 955, 820.

2-phenethylbenzochromene



Synthesized according to general procedure 2. The crude residue was purified by chromatotron using 5 % DCM/hexane to give a yellow oil (69 % yield).

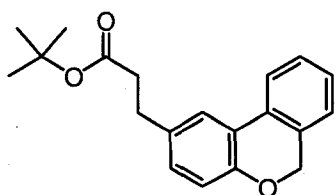
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39-7.13 (8H, m), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz) 5.09 (2H, s), 2.94 (4H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 153.0, 141.7, 135.3, 131.5, 130.2, 129.5, 128.5, 128.3, 127.5, 125.9, 124.6, 123.2, 122.6, 121.9, 117.11, 68.5, 38.2, 37.5.

HRMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$ (M^+) 286.1358; Found: 286.1355.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3062, 3026, 2924, 2855, 1247, 1449, 818, 770.

tert-butyl 3-(benzochromen-2-yl)propanoate



Synthesized according to general procedure 2. The crude residue was purified by chromatotron using 10 % DCM/Hexane to give brown oil (69 % yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.5 and 6.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.09 (2H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.56 (2H, t, J = 8.1 Hz), 1.43 (9H, s).

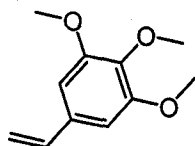
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 172.1, 154.7, 142.6, 131.1, 130.1, 128.3, 127.3, 124.6, 123.2, 122.2, 121.7, 120.8, 117.0, 80.4, 68.5, 36.7, 30.9, 28.1.

HRMS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 310.1600; Found: 310.1565

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3022, 2976, 2846, 1728, 1484, 1150, 1031, 768, 732.

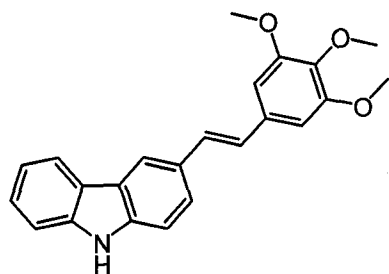
6.1.3. Synthèse médicinale.

1,2,3-trimethoxy-5-vinylbenzene



Synthesized according to previous reports and exhibited identical spectral data.¹¹⁹

3-(3,4,5-trimethoxystyryl) carbazole



Synthesized according to general procedure 1.

The crude residue was purified by chromatotron using 10 % Acetone/Hexane to give a yellow solid (77 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.21 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44-7.40 (3H, m), 7.26-7.05 (3H, m), 6.79

(1H, s), 3.95 (6H, s), 3.89 (3H, s).

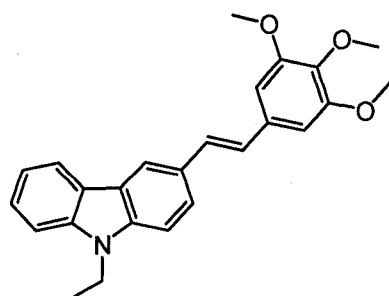
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.3, 139.9, 139.3, 137.3, 133.7, 129.2, 128.8, 126.0, 125.9, 124.4, 123.6, 123.1, 120.2, 119.4, 118.5, 110.9, 110.8, 103.1, 60.9, 56.0.

HRMS calculated for C₂₃H₂₁NO₃ (M⁺) 359.1521; Found: 359.1527.

Melting point °C (DCM): 191.0-193.2

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3407, 3003, 2934, 2836, 1580, 1241, 1127, 749.

3-(3,4,5-trimethoxystyryl)-9-ethyl carbazole



To a solution of 3-(3,4,5-trimethoxystyryl) carbazole (49.3 mg, 0.14 mmol) in DMF (2 mL, 0.07 M) at 0 °C was added NaH (7.1 mg, 0.18 mmol). The reaction was stirred for 30 min at room temperature. Iodoethane (0.018 mL, 0.22 mmol) was then added. The reaction was stirred for another 15h. A few drops of water were added and the solvent was remove using a Kugelrohr apparatus.

¹¹⁹ Kreuzfeld, H.-J.; Schmidt, U.; Döbler, C.; Krause, H. W. *Tetrahedron Asym.* **1996** 7, 1101.

Purification via silica gel column chromatography using 10 % EtOAc/Hexane gave a yellow solid (42.3 mg, 80 %). Spectral data was identical to previous reports.⁵⁰

6.2. Arylation directe des *N*-oxydes de diazines.

6.2.1. Méthodes générales.

General Procedure 1: Diazine oxidation.

The appropriate diazine (1 eq.) and mCPBA (1 eq.) were dissolved in DCM (0.2 M). The reaction was allowed to stir for 16 hours. PPh₃ (0.5 eq.) was then added to reduce any unreacted peracid and the mixture was stirred for an additional 4 h. The volatiles were evaporated under reduce pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography. The reactions were usually done on a 5-10 g scale of the starting diazine.

General Procedure 2: Palladium catalyzed direct arylation with aryl chlorides and bromides.

To a dried flask was added the diazine *N*-oxide (1.0 to 3.0 eq.), K₂CO₃ (2.0 eq.), Pd(OAc)₂ (5 %) and HP(*t*-Bu)₃BF₄ (15 %). If the arylhalide is a solid, it is added at this point (1.0 eq.). The flask and its contents were then purged under nitrogen for 10 minutes. If the aryl halide is a liquid, it is added via syringe after purging, followed by the addition of degassed dioxane (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide). The reaction mixture was then heated at 110 °C until the reaction was complete, after which the volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting diazine *N*-oxide.

General Procedure 3: Palladium catalyzed direct arylation with with aryl iodides.

To a dried flask was added the diazine *N*-oxide (1.0 to 3.0 eq.), K₂CO₃ (2.0 eq.), Pd(OAc)₂ (5 %), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (15 %) and Ag₂CO₃ (0.5 eq.). If the arylhalide is a solid, it is added at this point (1.0 eq.). The flask and its contents were then purged under nitrogen for 10 minutes. If the aryl halide is a liquid, it is added via

syringe after purging, followed by the addition of degassed dioxane (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide). The reaction mixture was then heated at 110 °C until the reaction was complete, after which the volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting diazine *N*-oxide.

General Procedure 4: Intermolecular palladium catalysed direct arylation with pyrimidine *N*-oxides.

To a dried flask was added the diazine *N*-oxide (1.0 to 3.0 eq.), K₂CO₃ (2.0 eq.), Pd(OAc)₂ (5 %), HP(*t*-Bu)₃BF₄ (15 %) CuCN (10 mol%). If the arylhalide is a solid, it is added at this point (1.0 equiv.). The flask and its contents were then purged under nitrogen for 10 minutes. If the aryl halide is a liquid, it is added via syringe after purging, followed by the addition of degassed dioxane (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide). The reaction mixture was then heated at 110 °C until the reaction was complete, after which the volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting diazine *N*-oxide.

General Procedure 5: Reduction of the *N*-Oxide moiety (Method 1).

Ammonium formate (~10 eq.) or H₂ was added to a stirring methanol (0.3M) solution of the *N*-oxide (1.0 eq.) and Pd/C (0.1 eq.) in a round bottom flask. When the reaction was deemed complete by TLC analysis, the reaction was filtered through celite and evaporated under reduced pressure. The residue was then purified via silica gel chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting aryldiazine *N*-oxide.

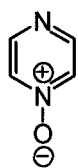
General Procedure 6: Reduction of the *N*-oxide moiety (Method 2).

A solution of *N*-oxide (1.0 eq.), Pd/C (0.1 eq.) in NH₄OH (0.2 M) was reacted under an atmosphere of H₂ in a round bottom flask. When the reaction was deemed complete by TLC analysis, the reaction was filtered through celite and evaporated under reduced pressure. The residue was then purified via silica gel chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting aryldiazine *N*-oxide.

6.2.2. Caractérisation des composés.

6.2.2.1. *N*-oxydes de diazines.

Pyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 20 % MeOH/EtOAc gave a white solid (88 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.50 (2H, d, *J*= 3.9 Hz), 8.14 (2H, d, *J*= 4.8 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 147.8, 134.0.

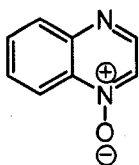
HRMS calculated for C₄H₄N₂O₁ (M⁺) 96.0324; Found: 96.0295.

Melting point °C: 103.2-104.5

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3120, 3088, 1595, 861, 847, 838.

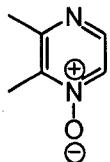
R_f (20 % MeOH/EtOAc): 0.3

Quinoxaline *N*-oxide



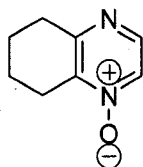
Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc gave a yellow solid (70 %). Spectral data is identical to previous reports.¹²⁰

2, 3-dimethylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 10 % MeOH/EtOAc gave a white solid (88 %). Spectral data is identical to previous reports.¹²¹

5, 6, 7, 8-tetrahydroquinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 5 % MeOH/EtOAc gave a white solid (77 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.26 (1H, d, *J*= 3.5 Hz), 8.03 (1H, d, *J*= 4 Hz), 2.93 (4H, dt, *J*= 6 and 19 Hz), 1.93-1.89 (4H, m).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 157.3, 143.5, 143.2, 131.2, 31.7, 23.5, 21.6, 21.2.

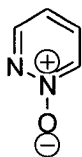
HRMS calculated for C₈H₁₀N₂O₁ (M⁺) 150.0793; Found: 150.0789.

Melting point °C: 74.1-75.0

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3114, 2939, 2879, 1584, 1453, 1296, 975, 830.

R_f (5 % MeOH/EtOAc): 0.4

Pyridazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 20 % MeOH/EtOAc gave a brownish oil (quant.).

¹²⁰ Kluge, A. F.; Maddox, M. L.; Lewis, G. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1909.

¹²¹ Ohta A. *et. al. J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 465.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.59 (1H, s), 8.33 (1H, d, *J*= 6.6 Hz), 7.92 – 7.87 (1H, m), 7.29 (1H, dd, *J*= 5.7 and 6.6 Hz).

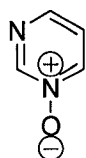
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 149.8, 133.9, 133.6, 115.9.

HRMS calculated for C₄H₄N₂O₁ (M⁺) 96.0324; Found: 96.0318.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3109, 1583, 1416, 982, 847.

R_f (20 % MeOH/EtOAc): 0.3

Pyrimidine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 15 % MeOH/EtOAc gave a white solid (92 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.03 (1H, s), 8.47 (1H, d, *J*= 6.6 Hz), 8.30 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 7.39 (1H, t, *J*= 5.4 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 149.6, 144.1, 143.5, 121.0.

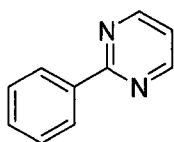
HRMS calculated for C₄H₄N₂O₁ (M⁺) 96.0324; Found: 96.0304.

Melting point °C : 92.0-92.5

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3083, 1653, 1541, 1414, 1251, 843.

R_f (15 % MeOH/EtOAc): 0.3

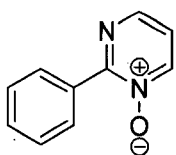
2-Phenylpyrimidine



To a dried flask was added the 2-chloropyrimidine (0.50 g, 4.37 mmol), phenylboronic acid (0.69 g, 5.68 mmol), Na₂CO₃ (0.92 g, 8.70 mmol), PdCl₂ (38.7 mg, 0.22 mmol) and dppb (92.9 mg, 0.22 mmol).

The mixture was then purged under nitrogen for 10 minutes, followed by the addition of a degassed mixture of toluene (12 mL), water (6 mL), ethanol (2 mL). The reaction mixture was allowed to stir at 100 °C. After 20 h, the mixture was filtered on a celite pad, then the volatiles were removed under reduced pressure. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 10 % Et₂O/DCM gave a white solid (65 %). Spectral data is identical to previous reports.⁶⁰

2-Phenylpyrimidine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 100 % EtOAc then a mixture of 10 % MeOH/EtOAc gave a beige solide.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.50-8.45 (3H, m), 8.32 (1H, dd, *J*= 1.2 and 3.0 Hz), 7.51-7.49 (3H, m), 7.18 (1H, dd, *J*= 3.0 and 4.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 156.4, 146.6, 143.5, 131.3, 131.1, 129.7, 127.9, 119.2.

HRMS calculated for C₁₀H₈N₂O (M⁺) 172.0637; Found: 172.0647.

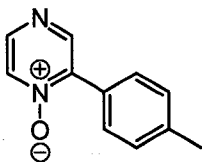
Melting point °C : 89.7-91.2.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3097, 2933, 1534, 1400, 1249, 722.

R_f (10 % MeOH/EtOAc): 0.1

6.2.2.2. *N*-oxyde de 2-arylpyrazines.

2-*p*-Tolylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2 employing the corresponding aryl bromide and chloride or **3** with the corresponding aryl iodide. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 20 %

Acetone/DCM gave a white solid, 72 % (from the bromide), 75 % (from the chloride) and 77 % (from the iodide).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.63 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.72 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, *J*= 7.8 Hz), 2.43 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 148.2, 145.2, 144.6, 140.8, 134.2, 129.8, 129.0, 125.9, 21.5.

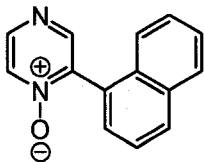
HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂O₁ (M⁺) 186.0793; Found: 186.0790.

Melting point °C : 136.1-137.0

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3110, 3038, 2925, 2850, 1590, 1301, 869, 821.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.25

2-(Naphthalen-1-yl)pyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2 employing the corresponding aryl bromide and chloride. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a brown oil, 89 % from the bromide and 60 % from the chloride.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.61 (1H, s), 8.48 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.93-7.87 (1H, m), 7.59-7.37 (5H, m).

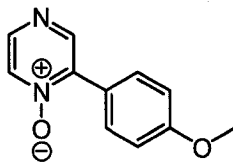
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 150.1, 147.1, 145.7, 134.8, 133.9, 131.5, 131.3, 129.2, 128.9, 127.6, 127.0, 125.7, 125.3.

HRMS calculated for C₁₄H₁₀N₂O₁ (M⁺) 222.0793; Found: 222.0775.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3057, 3010, 2923, 2853, 1578, 1301, 873, 801, 776.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.5

2-(4-Methoxyphenyl)pyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a beige solid (82 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.62 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.82 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.04 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 3.87 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 161.0, 147.9, 144.7, 144.1, 134.3, 130.6, 120.9, 113.9, 55.3.

HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂O₂ (M⁺) 202.0742; Found: 202.0755.

Melting point °C : 145.0-146.2

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3164, 3082, 2965, 2840, 1456, 1294, 861, 838, 820, 803.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.2

4-(Pyrazin-2-yl)benzonitrile *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a white solid (53 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.66 (1H, s), 8.48 (1H, d, *J*= 3.9 Hz), 8.24 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 7.97 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.82 (2H, d, *J*= 8.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 148.1, 146.6, 142.8, 134.5, 133.2, 132.2, 129.8, 118.0, 113.9.

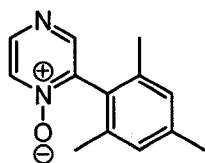
HRMS calculated for C₁₁H₇N₃O₁ (M⁺) 197.0589; Found: 197.0565.

Melting point °C : 194.7-196.5.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3098, 3067, 3046, 2240, 1589, 1389, 870, 836.

R_f (15 % Acetone/DCM): 0.3

2-Mesitylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a beige solid 70 % yield with 2 eq. of the *N*-oxide and 76 % yield with 3 eq. of the *N*-oxide.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.45 (1H, d, *J*= 3.9 Hz) 8.42 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 7.00 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.07 (6H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 149.4, 146.2, 145.3, 140.0, 137.2, 134.3, 128.5, 125.7, 21.1, 19.4.

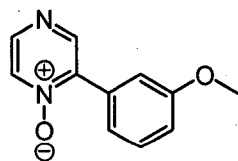
HRMS calculated for C₁₃H₁₄N₂O₁ (M⁺) 214.1106; Found: 214.1091.

Melting point °C : 118.0-119.3.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3106, 2971, 2913, 2855, 1582, 1389, 1007, 862, 843.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.3

2-(3-Methoxyphenyl)pyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a white solid, 72 % with 2 eq. of the *N*-oxide and 84 % yield with 3 eq. of the *N*-oxide).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, d, *J*= 3.9 Hz), 8.20 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 7.46-7.29 (3H, m), 7.05 (1H, dd, *J*= 1.8 and 8.4 Hz), 3.85 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.4, 148.3, 145.5, 144.3, 134.4, 130.0, 129.6, 121.3, 116.2, 114.4, 55.3.

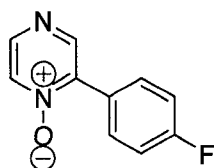
HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂O₂ (M⁺) 202.0742; Found: 202.0770.

Melting point °C : 89.6-90.4.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3117, 3011, 2976, 2930, 2843, 1591, 1302, 886, 858, 848.

R_f (15 % Acetone/DCM): 0.2

2-(4-Fluorophenyl)pyrazine N-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM, then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a white solid (70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.62 (1H, s), 8.39 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 7.84 (2H, dd, *J* = 4.2 and 6.0 Hz), 7.22 (2H, t, *J* = 6.3 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 163.7 (d, *J* = 250.1 Hz), 148.1, 145.6, 143.6, 134.4, 131.3 (d, *J* = 8.6 Hz), 124.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 115.8 (d, 21.8 Hz).

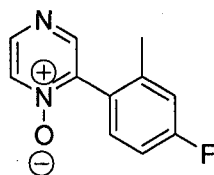
HRMS calculated for C₁₀H₇N₂OF (M⁺) 190.0542; Found: 190.0531.

Melting point °C : 169.5-170.1.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3109, 3073, 3017, 1584, 1458, 1297, 832.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.3

2-(4-Fluoro-2-methylphenyl)pyrazine N-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 5 % Acetone/DCM, then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a white solid, 50 % yield with 2 eq. of the *N*-oxide and 96 % yield with 4 eq. of the *N*-oxide.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.49 (1H, s), 8.46 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 7.08-7.00 (2H, m), 2.23 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 163.7 (d, *J*= 248.3 Hz), 149.0, 146.4, 145.4, 141.5 (d, *J*= 8.4 Hz), 134.1, 131.6 (d, *J*= 9.0 Hz), 125.0 (d, *J*= 3.2 Hz), 117.3 (d, *J*= 21.6 Hz), 113.1 (d, *J*= 21.8 Hz), 19.5 (d, *J*= 1.4 Hz)

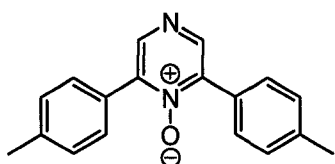
HRMS calculated for C₁₁H₉N₂O (M⁺) 204.0699; Found: 204.0755.

Melting point °C : 75.0-75.4

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3083, 3025, 2925, 1582, 1455, 1297, 866.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.45

2,6-dip-tolylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2 and using 0.3 eq. of pyrazine *N*-oxide. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM gave a beige solid (50 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.53 (2H, s), 7.74 (4H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.32 (4H, d, *J*= 7.8 Hz), 2.43 (6H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 145.9, 144.6, 140.4, 129.3, 129.1, 126.5, 21.4.

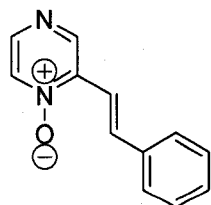
HRMS calculated for C₁₈H₁₆N₂O (M⁺) 276.1263; Found: 276.1279.

Melting point °C : 146.0-147.6

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3026, 2922, 2862, 1500, 1297, 865, 826.

R_f (100 % DCM): 0.7

2-Styrylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a brownish solid, 32 % yield with 2 eq. of the *N*-oxide and 40 % yield with 3 eq. of the *N*-oxide.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.82 (1H, s), 8.31-8.22 (1H, m), 8.14-8.11 (1H, m), 7.72 (1H, d, *J*= 16.5 Hz), 7.62 (2H, dd, *J*= 3.0 and 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J*= 16.5 Hz), 7.45-7.34 (3H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 145.8, 143.9, 136.7, 135.7, 133.9, 129.5, 128.9, 128.4, 127.5, 115.6.

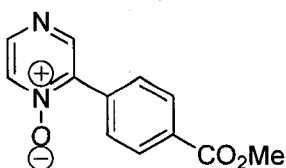
HRMS calculated for C₁₂H₁₀N₂O (M⁺) 198.0793; Found: 198.0786.

Melting point °C : 152.0-153.3

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3112, 3061, 3024, 1589, 1410, 1273, 981.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.35

Methyl 4-(pyrazin-2-yl)benzoate *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a beige solid (82 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 383K): δ 8.77 (1H, s), 8.50 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.08 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.01 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 3.92 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, 383K): 165.1, 147.5, 146.0, 142.0, 133.9, 133.2, 130.4, 128.8, 128.2, 51.4.

HRMS calculated for C₁₂H₁₀N₂O₃ (M⁺) 230.0691; Found: 230.0686.

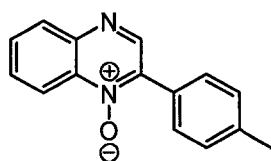
Melting point °C : 215.9-217.1.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3074, 2917, 2854, 1722, 1384, 1278, 856.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.2

6.2.2.3. *N*-oxydes d'arylpyrazines substituées.

2-*p*-Tolylquinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a yellow solid (68 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.89 (1H, s), 8.69-8.65 (1H, m), 8.13-8.10 (1H, m), 7.91 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.81-7.73 (2H, m), 7.37 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 2.44 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 147.3, 144.2, 140.6, 139.2, 137.3, 130.9, 130.3, 129.8, 129.3, 129.2, 126.9, 119.2, 21.5.

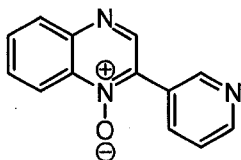
HRMS calculated for C₁₅H₁₂N₂O₁ (M⁺) 236.0871; Found: 236.0958.

Melting point °C : 149.1-150.5

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3127, 3034, 2920, 2856, 1578, 1488, 1351, 818, 763, 749.

R_f (5 % Acetone/DCM): 0.4

2-(Pyridin-3-yl)quinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2.

Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 10 % Acetone/DCM, then a mixture of 40 % Acetone/DCM gave a white solid 50 % with 1 eq. of the *N*-oxide and 80 % yield with 2 eq. of the *N*-oxide).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 293K): δ 9.18 (2H, d, *J* = 16.8 Hz), 8.72 (1H, s), 8.55-8.47 (2H, m), 8.17 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.00-7.78 (2H, m), 7.62 (1H, m).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, 293K): 150.5, 149.9, 147.6, 144.2, 137.1, 136.4, 136.4, 131.7, 130.7, 129.7, 126.2, 123.2, 118.6.

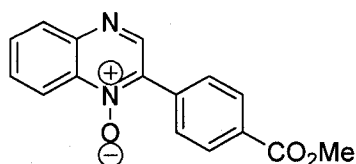
HRMS calculated for C₁₃H₉N₃O₁ (M⁺) 223.0746; Found: 223.0726.

Melting point °C : 181.9-183.0

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3103, 3063, 3025, 2920, 1491, 1327, 902, 782, 770, 753.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.1

Methyl 4-(quinoxalin-2-yl)benzoate *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2.

Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 2.5 % Acetone/DCM, then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a beige solid (84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.92 (1H, s), 8.68 (1H, dd, *J*= 1.5 and 9 Hz), 8.23 (2H, d, *J*= 8.7 Hz), 8.16 (1H, d, *J*= 7.8 Hz), 8.08 (2H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.82 (2H, m), 3.98 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K): 166.3, 147.0, 144.7, 138.4, 137.4, 134.2, 131.5, 131.4, 130.7, 130.1, 129.7, 129.4, 119.3, 52.4.

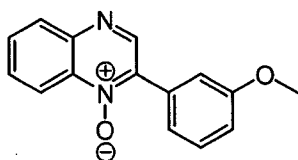
HRMS calculated for C₁₆H₁₂N₂O₃ (M⁺) 280.0848; Found: 280.0824.

Melting point °C : 219.3-220.0

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3116, 3061, 2987, 1715, 1491, 1349, 901, 766.

R_f (5 % Acetone/DCM): 0.35

2-(3-Methoxyphenyl)quinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 2 % Acetone/DCM gave a yellow solid (57 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.90 (1H, s), 8.67 (1H, d, *J*= 7.8 Hz), 8.12 (1H, d, *J*= 7.5 Hz), 7.83-7.74 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.07 (1H, d, *J*= 6.3 Hz), 3.88 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.4, 147.3, 144.3, 139.0, 137.3, 131.1, 131.0, 130.3, 129.9, 129.6, 121.6, 119.2, 116.3, 114.5, 55.3.

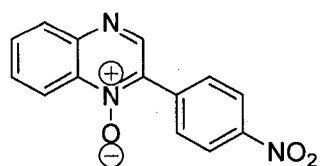
HRMS calculated for C₁₅H₁₂N₂O₂ (M⁺) 252.0899; Found: 252.0911.

Melting point °C : 132.0-133.6

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3066, 3013, 2970, 2930, 1491, 1354, 1033, 760, 755.

R_f (2 % Acetone/DCM): 0.3

2-(4-Nitrophenyl)quinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 3 % Acetone/DCM, then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a yellow solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 368 K): δ 9.09 (1H, s), 8.58 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 8.42-8.28 (4H, m), 8.18 (1H, d, *J*= 9 Hz), 8.02-7.84 (2H, m).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO, 368K): 149.1, 148.3, 145.5, 138.0, 137.8, 137.2, 132.8, 131.8, 131.6, 130.7, 124.1, 119.7.

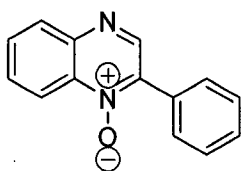
HRMS calculated for C₁₄H₉N₃O₃ (M⁺) 267.0644; Found: 267.0645.

Melting point °C : 255 (decomp.)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3108, 2955, 2921, 1519, 1338, 842, 763.

R_f (5 % Acetone/DCM): 0.4

2-Phenylquinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3.

Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 3 % Acetone/DCM gave a beige solid (84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.90 (1H, s), 8.69 (1H, d, *J*= 7.8 Hz), 8.13 (1H, d, *J*= 9.3 Hz), 7.99 (2H, d, *J*= 7.8 Hz), 7.79 (2H, m), 7.62-7.48 (3H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 147.4, 144.4, 139.2, 137.3, 131.1, 130.4, 130.2, 129.9, 129.8, 129.3, 128.6, 119.3.

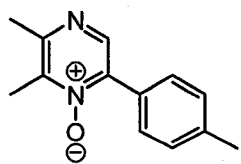
HRMS calculated for C₁₄H₁₀N₂O (M⁺) 222.0793; Found: 222.0791.

Melting point °C : 153.4-155.0.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3049, 3006, 1485, 1317, 893, 766.

R_f (3 % Acetone/DCM): 0.3

2,3-dimethyl-5-*p*-tolylpyrazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2.

Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a white solid, 40 % yield with 0.5 eq. of the *N*-oxide, 18 % yield with 1 eq. of the *N*-oxide,

48 % yield with 2 eq. of the *N*-oxide and 56 % with 3 eq. of the *N*-oxide

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.36 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J*= 3.9 Hz), 7.30 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 2.62 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.42 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 153.5, 143.3, 142.7, 141.8, 139.9, 129.0, 129.0, 127.0, 22.5, 21.4, 13.3.

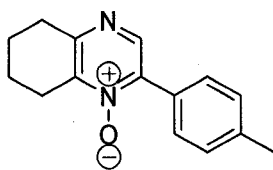
HRMS calculated for C₁₃H₁₄N₂O₁ (M⁺) 214.1106; Found: 214.1117.

Melting point °C : 135.1-136.8.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3028, 2996, 2918, 1585, 1464, 1300, 879, 817.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.3

5,6,7,8-tetrahydro-2-*p*-tolylquinoxaline *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2.

Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a white solid, 34 % yield with 1 eq. of the *N*-oxide, 52 % yield with 2 eq. of

the *N*-oxide and 56 % yield with 3 eq. of the *N*-oxide.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.41 (1H, s), 7.68 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 3.03-2.90 (4 H, m), 2.01-1.84 (4H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 154.8, 143.7, 143.4, 141.7, 139.9, 129.1, 126.9, 31.8, 24.1, 21.7, 21.5, 21.4.

HRMS calculated for C₁₅H₁₆N₂O₁ (M⁺) 240.1263; Found: 240.9852.

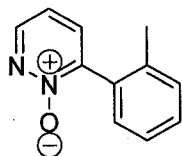
Melting point °C : 149.0-151.6.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3031, 2950, 2871, 1584, 1459, 1300, 819.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.45

6.2.2.4 *N*-Oxydes de 2-arylpiperidazines,

3-*o*-Tolylpiperidazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a brownish oil (72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.48 (1H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.63 (1H, dd, *J*= 2.4 and 6 Hz), 7.41-7.20 (4H, m), 7.13 (1H, dd, *J*= 5.4 and 6 Hz), 2.23 (3H, s).

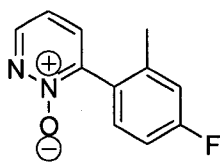
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 149.6, 145.7, 137.6, 135.4, 131.6, 130.2, 129.8, 129.1, 125.9, 115.7, 19.2.

HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂O₁ (M⁺) 186.0793; Found: 186.0790.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3058, 2955, 2866, 1539, 1369, 768.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.35

3-(4-Fluoro-2-methylphenyl)pyridazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 5 % Acetone/DCM, then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a brownish oil (74 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.54-8.44 (1H, m), 7.64 (1H, dd, *J*= 2.4 and 9.0 Hz), 7.23-7.13 (2H, m), 7.04-6.95 (2H, m), 2.23 (3H, s).

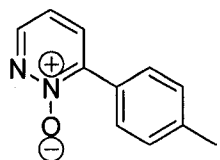
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 163.3 (d, *J*= 247.7 Hz), 149.8, 144.9, 140.6 (d, *J*= 8.5 Hz), 135.5, 131.0 (d, *J*= 9 Hz), 127.6 (d, *J*= 3.2 Hz), 117.2 (d, *J*= 21.6 Hz), 115.7, 113.0 (d, 21.8 Hz), 19.4.

HRMS calculated for C₁₁H₉N₂OF (M⁺) 204.0699; Found: 204.0717.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3073, 3033, 2932, 1572, 1449, 1303, 871.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.25

3-*p*-Tolylpyridazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave white solid (73 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.40 (1H, m), 7.75 (1H, dd, *J*= 2.1 and 6.0 Hz), 7.71 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, *J*= 7.8 Hz), 7.13 (1H, dd, *J*= 5.1 and 6.0 Hz), 2.40 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 148.7, 144.3, 140.3, 134.4, 129.0, 128.7, 128.3, 116.3, 21.3.

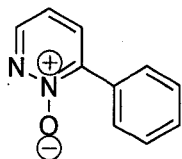
HRMS calculated for $C_{11}H_{10}N_2O$ (M^+) 186.0793; Found: 186.0768.

Melting point °C : 160.1-161.6.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3031, 2918, 1451, 1359, 1291, 828, 783.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.4

3-Phenylpyridazine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a white solid (91 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 8.47-8.38 (1H, m), 7.86-7.74 (3H, m), 7.50-7.43 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J = 5.1 and 9 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): 149.1, 144.3, 134.6, 131.3, 130.0, 128.8, 128.4, 116.3.

HRMS calculated for $C_{10}H_8N_2O$ (M^+) 172.0637; Found: 172.0612.

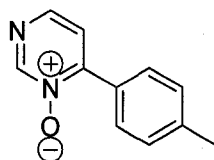
Melting point °C : 124.3-126.1.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3078, 2920, 1542, 1375, 871, 685.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.3

6.2.2.5. *N*-Oxydes de 2-arylpyrimidines.

4-*p*-Tolylpyrimidine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 4. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a beige-orange solid (61 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 9.07 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 3 Hz), 7.34 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.44 (3H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): 153.6, 151.2, 143.0, 141.9, 129.3, 128.9, 126.9, 120.8, 21.6.

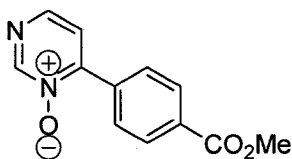
HRMS calculated for $C_{11}H_{10}N_2O$ (M^+) 186.0793; Found: 186.0780.

Melting point °C : 121.8-123.1.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3076, 3035, 2922, 1371, 1255, 1038, 849, 808.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.3

Methyl 4-(pyrimidin-4-yl)benzoate *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 4.
Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 20 % Acetone/DCM gave a beige solid (50 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 9.11 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J= 5.1$ Hz), 8.19 (2H, d, $J= 8.4$ Hz), 8.06 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 3.97 (3H, s).

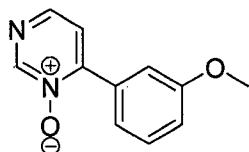
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 151.2, 143.3, 133.9, 132.3, 129.9, 129.7, 129.1, 121.2, 99.4, 52.5.

HRMS calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) 230.2194; Found: 230.0671.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3029, 2920, 2857, 1733, 1652, 1254, 739.

Rf (20 % Acetone/DCM): 0.3

2-(3-Methoxyphenyl)pyrimidine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 4.
Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 20 % Acetone/DCM gave an orange oil (62 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 9.08 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 7.61 (1H, m), 7.46-7.41 (3H, m), 7.08 (1H, dt, $J= 2.4$ and 9.6 Hz), 3.86 (3H, s).

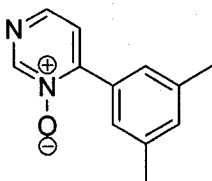
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 159.4, 153.4, 151.1, 143.3, 130.9, 129.6, 121.2, 121.2, 117.2, 114.2, 55.4.

HRMS calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 202.0742; Found: 202.0762.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3080, 2962, 2837, 1696, 1585, 1477, 1258, 1028.

Rf (20 % Acetone/DCM): 0.25

2-(3,5-dimethylphenyl)pyrimidine N-oxide



Synthesized according to general procedure 4. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a orange oil (55 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 9.08 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J= 4.8$ Hz), 7.55 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J= 5.1$ Hz), 7.17 (1H, s), 2.39 (6H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 151.0, 143.2, 138.2, 132.9, 129.6, 126.6, 121.2, 21.3. 2 peaks are overlapping.

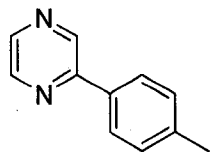
HRMS calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 200.0950; Found: 200.0970.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3090, 2920, 2860, 1698, 1579, 1373, 1254, 834.

Rf (15 % Acetone/DCM): 0.3

6.2.2.6. 2-aryldiazines.

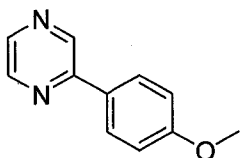
2-*p*-Tolylpyrazine



Synthesized according to general procedure 5. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 2.5 % Acetone/DCM gave a white solid (86 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.⁸⁸

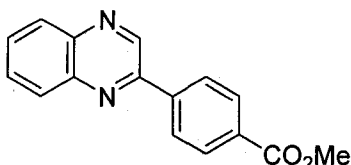
2-(4-Methoxyphenyl)pyrazine



Synthesized according to general procedure 5. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a white solid (82 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.⁹⁵

Methyl 4-(quinoxalin-2-yl)benzoate



Synthesized according to general procedure 5. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 10 % Acetone/DCM gave a yellow solid (98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.35 (1H, s), 8.29-8.11 (6H, m), 7.84-7.72 (2H, m), 3.97 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.5, 150.5, 143.1, 142.1, 141.7, 140.7, 131.3, 130.5, 130.2, 130.0, 129.7, 129.1, 127.4, 52.3.

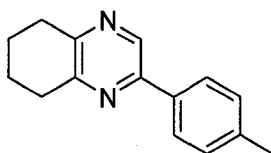
HRMS calculated for C₁₆H₁₂N₂O₂ (M⁺) 264.0899; Found: 264.0883.

Melting point °C : 141.0-142.6.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 2952, 2924, 2853, 1733, 1605, 1285, 772, 755.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.6

5,6,7,8-tetrahydro-2-*p*-Tolylquinoxaline



Synthesized according to general procedure 5. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 3 % Acetone/DCM gave a white solid (84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.71 (1H, s), 7.87 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.06-2.93 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.00-1.90 (4H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 152.1, 150.7, 149.7, 139.2, 138.6, 134.1, 129.6, 126.6, 32.2, 31.7, 22.7, 21.3. 2 peaks are overlapping.

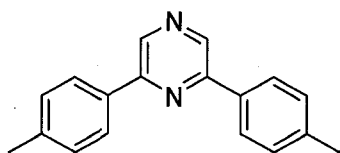
HRMS calculated for C₁₅H₁₆N₂ (M⁺) 224.1313; Found: 224.1326.

Melting point °C : 80.0-81.2.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3067, 3017, 2943, 2862, 1451, 1143, 826.

R_f (3 % Acetone/DCM): 0.45

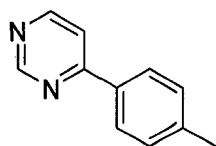
2,6-di-*p*-tolylpyrazine



Synthesized according to general procedure 5. Purification via silica gel column chromatography using 100 % DCM gave a white solid (76 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.¹²²

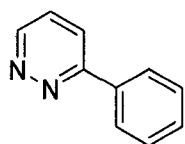
4-*p*-Tolylpyrimidine



Synthesized according to general procedure 6. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a beige solid (81 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.¹²³

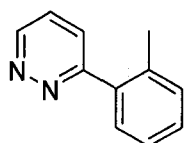
3-Phenylpyridazine



Synthesized according to general procedure 6. The product was obtained pure without purification (87 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.¹²⁴

3-*o*-Tolylpyridazine



Synthesized according to general procedure 6. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 30 % EtOAc /Benzene, then a mixture of 45 % EtOAc /Benzene gave brown oil (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.20 (1H, dd, *J*= 1.8 and 6.0 Hz), 7.61-7.53 (2H, m), 7.46-7.31 (4H, m), 2.40 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 162.2, 149.6, 137.2, 136.1, 130.9, 129.8, 129.2, 127.2, 126.1, 126.1, 20.3.

HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂ (M⁺) 170.0844; Found: 170.0838.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3065, 2963, 2928, 1580, 1435, 765.

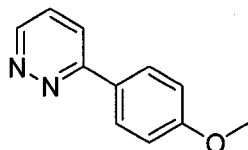
¹²² Jia, G.; Lim, Z.; Zhang, Y. *Heteroatom Chemistry* **1998**, *9*, 3341.

¹²³ Balasubrahmanyam, S. N.; Jeyashri, B.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8127.

¹²⁴ South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Dukeshner, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8921.

Rf (30 % EtOAc/Benzene): 0.3

3-(4-Methoxyphenyl)pyridazine



Synthesized according to general procedure 6. Purification via silica gel column chromatography using a mixture of 35 % EtOAc /Benzene, then a mixture of 50 % EtOAc /Benzene gave brown oil (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.10 (1H, d, *J*= 4.5 Hz), 8.06 (2H, d, *J*= 9.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J*= 9.6 Hz), 7.49 (1H, dd, *J*= 4.8 and 9.0 Hz), 7.05 (2H, d, *J*= 8.7 Hz), 3.88 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 161.3, 158.9, 149.4, 128.7, 128.4, 126.6, 123.1, 114.4, 55.3.

HRMS calculated for C₁₁H₁₀N₂O (M⁺) 186.0793; Found: 186.0794.

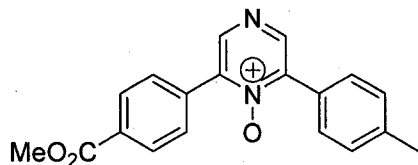
Melting point °C : 110.4-111.1.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3054, 2929, 2847, 1612, 1436, 1249, 1025, 811.

Rf (30 % EtOAc/benzene): 0.2

6.2.2.7. N-Oxydes de diazines fonctionnalisés.

Methyl 4-(6-*p*-tolylpyrazin-2-yl)benzoate



Synthesized according to general procedure 2. Purification via silica gel column chromatography using 15 % Acetone/DCM then a mixture of 25 % Acetone/DCM gave a beige solid (74 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.58 (2H, d, *J*= 10.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 3.96 (3H, s), 2.43 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.3, 146.9, 146.0, 144.8, 143.7, 140.7, 133.9, 131.4, 129.5, 129.4, 129.2, 129.2, 126.2, 52.3, 21.5.

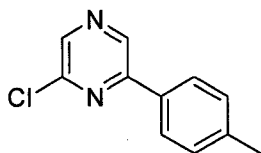
HRMS calculated for C₁₉H₁₆N₂O₃ (M⁺) 320.1161; Found: 320.1141.

Melting point °C : 178.5-180.5.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2964, 2921, 2854, 1727, 1612, 1291, 1105, 815.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.15

2-Chloro-6-*p*-tolylpyrazine



To a solution of toluene (1.0 mL) and DMF (1.0 mL) was added POCl₃ (0.049 mL, 0.54 mmol). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C, then 2-*p*-tolylpyrazine *N*-oxide (50 mg, 0.27 mmol) in DMF (0.5 mL) was added. After 10 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over night. The solvent was then evaporated via Kugelrohr distillation. The residue was cooled in a ice bath and a saturated solution of NaHCO₃ was added. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic phases was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give a pure pale yellow solid (54 mg, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.89 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.92 (2H, d, *J*= 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, *J*= 7.8 Hz), 2.42 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 152.5, 148.8, 141.9, 140.9, 139.1, 131.9, 129.8, 126.9, 21.4.

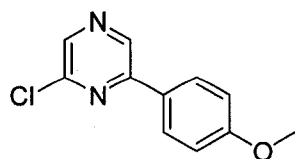
HRMS calculated for C₁₁H₉N₂Cl (M⁺) 204.0454; Found: 204.0447.

Melting point °C : 72.5-73.7.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3029, 2919, 2855, 1507, 1158, 1005, 821.

Rf (10 % Acetone/DCM): 0.5

2-Chloro-6-(4-methoxyphenyl)pyrazine

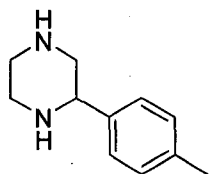


To a solution of toluene (1.0 mL) and DMF (1.0 mL) was added POCl₃ (0.045 mL, 0.49 mmol). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C, then 2-(4-methoxyphenyl)pyrazine *N*-oxide (50 mg, 0.25 mmol) in DMF (0.5 mL) was added. After 10 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over night. The solvent was then evaporated via

Kugelrohr distillation. The residue was cooled in a ice bath and a saturated solution of NaHCO_3 was added. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic phases was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to give a pure pale yellow solid (47.3 mg, 87 %).

Exhibited identical spectral data according to previous reports.⁹⁵

2-*p*-Tolylpiperazine



To a round bottom flask was added Pt_2O (8 mg, 0.03 mmol) and 2-*p*-tolylpyrazine *N*-oxide (50 mg, 0.27 mmol). The mixture was then purged under nitrogen for 10 minutes. Addition of the acetic acid (3 mL) was followed by the addition of hydrogen via a balloon. When complete, the reaction mixture was filtered through a pad of celite, and the solvent was evaporated via Kugelrohr distillation. A 10 % solution of NaOH was added and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic phases was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to give a pure beige solid (32 mg, 68 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.27 (2H, d, $J= 7.8$ Hz), 7.13 (2H, $J= 7.8$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J= 2.4$ and 9 Hz), 3.13-2.82 (5H, m), 2.70 (1H, dd, $J= 10.2$ and 12 Hz), 2.33 (3H, s), 1.84 (2H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 139.7, 137.0, 129.0, 126.7, 61.7, 54.3, 47.8, 46.0, 21.0.

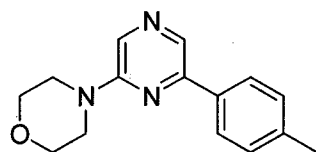
HRMS calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (M^+) 176.1313; Found: 176.1319.

Melting point $^\circ\text{C}$: 88.7-90.3.

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3274, 3018, 2940, 2826, 1514, 813.

R_f (10 % Acetone/DCM): 0.05

2-Morpholino-6-*p*-tolylpyrazine



To a dry Schlenk tube was added 2-chloro-6-*p*-tolylpyrazine (60 mg, 0.29 mmol), sodium *tert*-butoxide (40 mg, 0.41 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.01 mmol) and 2-(dicyclohexylphosphino) biphenyl (6 mg, 0.02). The mixture

was then purged under nitrogen for 10 minutes. Addition of morpholine (0.031 mL, 0.35 mmol) was followed by the addition of degassed toluene (1.0 mL). The reaction mixture was heated at 100 °C over night. The reaction was filtered through a pad of celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the residue via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 5 % Acetone/DCM gave a pale yellow solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.37 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.90 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.86 (4H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.65 (4H, t, *J* = 5.1 Hz), 2.40 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 154.1, 149.3, 139.5, 134.1, 130.2, 129.4, 128.3, 126.6, 66.6, 44.7, 21.3.

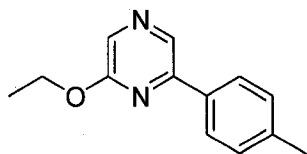
HRMS calculated for C₁₅H₁₇N₃O (M⁺) 255.1372; Found: 255.1362.

Melting point °C : 88.9-90.1.

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3058, 2963, 2854, 1525, 1253, 820.

R_f (5 % Acetone/DCM): 0.3

2-ethoxy-6-*p*-tolylpyrazine



To a round bottom flask was added 2-chloro-6-*p*-tolylpyrazine (60 mg, 0.29 mmol), sodium ethoxide (60 mg, 0.88 mmol) and EtOH (3 mL). The reaction mixture was heated at 90 °C for 2 days. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was extracted 3 times using water/brine and DCM. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the residue via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 2 % Acetone/DCM gave a pale yellow solid (85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.55 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.92 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.50 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.41 (3H, s), 1.45 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.4, 148.9, 139.7, 133.5, 133.2, 132.6, 129.5, 126.6, 61.9, 21.3, 14.4.

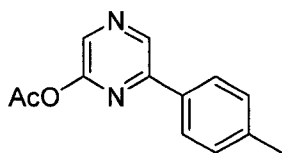
HRMS calculated for $C_{13}H_{14}N_2O$ (M+) 214.1106; Found: 214.1115.

Melting point °C : 61.5-62.8.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3070, 2981, 2920, 1538, 1424, 826.

Rf (2 % Acetone/DCM): 0.3

6-*p*-tolylpyrazin-2-yl acetate



To a round bottom flask was added 2-*p*-tolylpyrazine *N*-Oxide and acetic anhydride (0.65 mL). The solvent was evaporated via Kugelrohr distillation and the residue was stirred over night at 50 °C in a acetone / silica gel mixture . The solvent was removed under vacuum purified via silica gel column chromatography using a mixture of 20 % Acetone/DCM. A yellow oil was obtained (71 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 8.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 2.41 (6H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): 168.5, 153.8, 151.4, 140.6, 139.0, 136.2, 132.2, 129.8, 127.0, 21.4, 21.1.

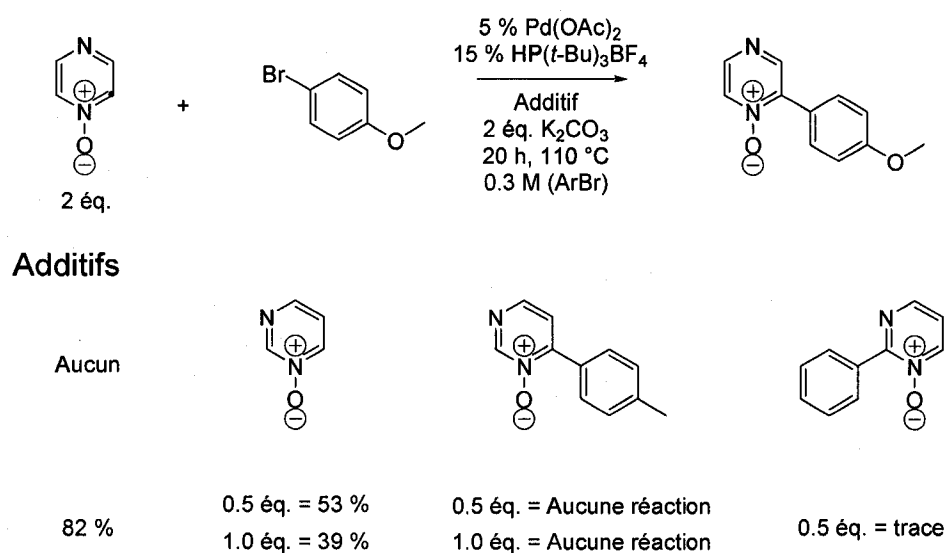
HRMS calculated for $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (M+) 228.0899; Found: 228.0880.

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3062, 2924, 2855, 1773, 1531, 1185, 822.

Rf (20 % Acetone/DCM): 0.3

6.2.3. Expériences de compétition.

N-oxyde de pyrazine Vs *N*-oxyde de pyrimidine

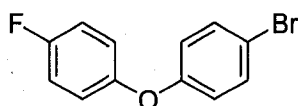


To a dried flask was added *N*-oxide (2.0 eq.), K_2CO_3 (2.0 eq.), $Pd(OAc)_2$ (5 %), $HP(t-Bu)_3BF_4$ (15 %) and the corresponding pyrimidine *N*-oxide (0.5 eq. to 1.0 eq.) The mixture was then purged under nitrogen for 10 minutes. Addition of the 4-bromoanisole (1.0 eq.) was followed by the addition of degassed dioxane (0.3 M). The reaction mixture was allowed to stir at 110 °C. After 20 h, the volatiles were removed under reduce pressure using MeOH as a co solvent and the residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % DCM then a mixture of 15 % Acetone/DCM gave a beige solid.

6.3. Synthèse d'un composé médicinal à l'aide d'une réaction d'arylation directe employant un *N*-oxyde de pyridine.

6.3.1. Caractérisation des composés.

1-(4-fluorophenoxy)-4-bromobenzene



To a dry sealed tube was added the 4-fluorophenol (0.87 g, 7.8 mmol), 1-bromo-4-iodobenzene (2.0 g, 7.06 mmol), CuI (27 mg, 0.142 mmol), *N,N*-dimethylglycine (55 mg, 0.53 mmol) and Cs₂CO₃ (4.6 g, 14.1 mmol). The sealed tube and its contents were put under reduce pressure then backfilled with argon 3 times. Degassed dioxane was then added and the reaction mixture was heated at 90 °C until the reaction was complete. The cooled mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % hexane to afford a translucent oil (71 %).¹⁰¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.42 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.06-7.03 (2H, m), 6.99-6.96 (2H, m), 6.84 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.36 (3H, s).

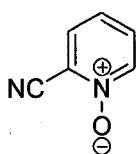
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.0 (d, *J* = 241.1 Hz), 156.9, 152.3, 132.7, 120.7 (d, *J* = 7.9 Hz), 119.8, 116.5 (d, *J* = 22.9 Hz), 115.5.

HRMS calculated for C₁₂H₈OBrF (M⁺) 265.9743; Found: 265.9748.

IR (ν_{max} /cm⁻¹): 3068, 1504, 1248, 850, 745, 545.

R_f (100 % Hexane): 0.8

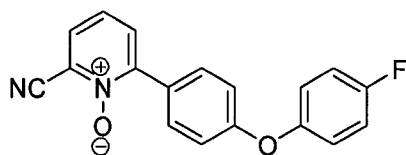
2-cyanopyridine *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2, section 6.2.1. Purification via silica gel column chromatography using 20 % MeOH/DCM then 30 %

MeOH/DCM gave a white solid (77 %). Compound exhibited spectral data identical to previous reports.¹²⁵

6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)pyridine-2-carbonitrile *N*-oxide



To a dry flask was added the 2-cyanopyridine *N*-oxide (128 mg, 1.1 mmol), K₂CO₃ (74.5 mg, 0.54 mmol), Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 0.035 mmol) and HP(*t*-Bu)₃BF₄ (12.1 mg, 0.041 mmol). The flask and its contents were put under reduce pressure then backfilled with argon 3 times. A solution of 1-(4-fluorophenoxy)-4-bromobenzene (50 mg, 0.27 mmol) in degassed toluene (1.0 mL) was added to the flask. The reaction mixture was then heated at 110 °C for 16 hours, after which the volatiles were removed under reduced pressure. Purification of the residue via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 3 % Acetone/DCM gave a pale yellow-orange solid (72 %).²¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.83 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.17-6.91 (6H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.7, 159.3 (d, *J* = 241.5 Hz), 151.5, 151.4, 149.7, 131.0, 129.7 (d, *J* = 12.0 Hz), 127.0, 124.9, 124.4, 121.5 (d, *J* = 8.3 Hz), 117.2, 116.6 (d, *J* = 23.3 Hz), 112.1.

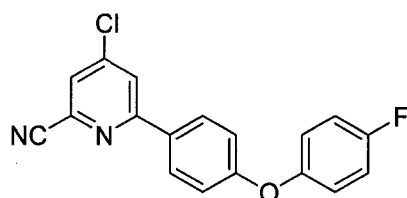
HRMS calculated for C₁₈H₁₁N₂O₂F (M+) 306.0805; Found: 306.0789

Melting point °C: 156.0-157.7

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 3068, 1607, 1497, 1212, 823, 783, 503.

R_f (5 % Acetone/DCM): 0.35

6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-chloropyridine-2-carbonitrile



To a solution of toluene (2.5 mL) and DMF (5.0 mL) was added POCl₃ (0.38 mL, 4.18 mmol). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C, then 6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)pyridine-2-carbonitrile *N*-

¹²⁵ Commercially Available - CAS # = 2402-98-4

oxide (320 mg, 1.05 mmol) in toluene (2.5 mL) was added. After 10 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over night. The reaction mixture was partitioned between ethyl ether and brine. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl ether (3 times). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel column chromatography using a mixture of 5 % EtOAc/Hexane then a mixture of 10 % EtOAc/Hexane to afford a white solid (92 %).⁹⁰

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.12-7.03 (6H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): 160.3, 159.4, 159.3 (d, J = 241.5 Hz), 151.7, 151.6, 145.6, 134.5, 130.6, 128.9, 126.1, 123.1, 121.4 (d, J = 7.5 Hz), 118.0, 116.6 (d, J = 23.3 Hz).

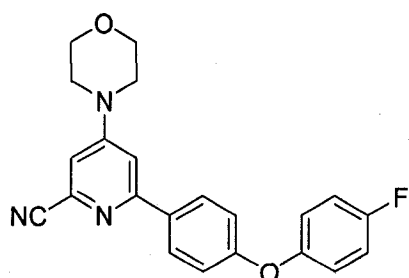
HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OCIF}$ (M^+) 324.0466; Found: 324.0458

Melting point $^\circ\text{C}$: 84.9-86.7

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3076, 1569, 1497, 1192, 839, 801, 500.

Rf (5 % EtOAc/Hexane): 0.30

6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-morpholinopyridine-2-carbonitrile



To a dry Schlenk tube was added 6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-chloropyridine-2-carbonitrile (58 mg, 0.18 mmol), K_3PO_4 (106.1 mg, 0.50 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.01 mmol) and 2-(dicyclohexylphosphino) biphenyl (6.2 mg, 0.02 mmol). The Schlenk tube and its contents were put under reduce pressure then backfilled with argon 3 times. Addition of morpholine (0.019 mL, 0.21 mmol) was followed by the addition of degassed dioxane (0.5 mL). The reaction mixture was heated at 100 $^\circ\text{C}$ over night. The volatile was evaporated under reduce pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography using 100 % DCM, then a mixture of 2 % Acetone/DCM to afford a beige solid (57 %).⁹¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.13-6.98 (8H, m), 3.87 (4H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.39 (4H, t, *J* = 5.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 159.6, 159.5 (d, *J* = 240.6 Hz), 159.4, 156.3, 152.7, 152.7, 134.9, 133.7, 121.4 (d, *J* = 7.5 Hz), 118.5, 116.9 (d, *J* = 23.3 Hz), 112.0, 106.9, 66.6, 46.5.

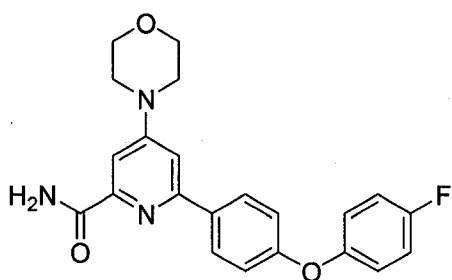
HRMS calculated for C₂₂H₁₈N₃O₂F (M⁺) 375.1383; Found: 375.1355

Melting point °C: 178.1-179.0

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3075, 2920, 2856, 1594, 1497, 1212, 836.

R_f (2 % Acetone/DCM₃): 0.30

6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-morpholinopyridine-2-carboxamide



To a stirred solution of 6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-morpholinopyridine-2-carbonitrile (37 mg, 0.1 mmol) in DMSO (1 mL), cooled in a ice bath, are added K₂CO₃ (2 mg, 0.01 mmol) and 50 % H₂O₂ (7.3 μL). The mixture is allowed to warm up to room temperature. When

the reaction was deemed complete by TLC analysis, the reaction mixture was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford a pure white solid (81 %).¹⁰²

Exhibited identical spectral data according to previous reports.⁹⁹

6.4. Arylation directe employant les *N*-oxydes d'imidazoles.

6.4.1. Méthodes générales.

General Procedure 1: 5-Substituted imidazoles *N*-oxides synthesis

The appropriate oxime (1 equiv.), was dissolved in EtOH (0.2 M), followed by the addition of 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazine (1 equiv.). The reaction was allowed to stir overnight at 80°C. The volatiles were evaporated under reduce pressure using DCM as a co-solvent. The residue was purified via silica gel column chromatography, using a mixture of 20 % MeOH/DCM then 30 % MeOH/DCM to give the corresponding imidazole *N*-oxide. The reactions were usually done on a 5 g scale of the starting oxime.

General Procedure 2: Imidazoles *N*-oxides synthesis

The appropriate oxime (1 equiv.), was dissolved in AcOH (0.3M), followed by the addition of 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazinane (1 equiv.). The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. When the reaction was deemed complete by TLC analysis, the mixture was concentrated via Kugelrohr or under vacuum to afford an oily residue. A saturated solution of NaHCO₃ in water was added slowly until the mixture became basic (a minimum amount). The water phase was extracted with 10 % MeOH/DCM several times (20 times). The combined organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by 2 triturations using a mixture of DCM / Hexane. The reactions were usually done on a 5 g scale of the starting oxime.

General Procedure 3: Intermolecular palladium-catalyzed direct arylation with imidazoles *N*-oxides.

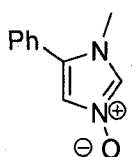
To a flamed dried flask was added the imidazole *N*-oxide (1.1 equiv.), K₂CO₃ (2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 %), (p-fluorobenzene)₃P (15 %). PivOH (30 %) is also added for more difficult substrate (See scope table in the manuscip). If the

aryl bromide is a solid, it is added at this point (1.0 equiv.). The flask and its contents were evacuated and then backfilled with argon 3 times. If the aryl halide is a liquid, it is added via syringe after purging, followed by the addition of freshly distilled acetonitrile (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide). The reaction mixture was then heated at 110 °C under an argon atmosphere (balloon) until the reaction was complete. Filtration on a pad of celite and evaporation of the volatiles under reduced pressure was followed by silica gel column chromatography. The reactions were usually done on a 100 mg scale of the starting imidazole *N*-oxide.

6.4.2. Caractérisation des composés.

6.4.2.1. *N*-oxydes d'imidazoles.

1-methyl-5-phenylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 2. The desired product was obtained as a white solid (90 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.17 (1H, s), 7.47-7.45 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, s), 3.36 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 130.9, 129.6, 129.1, 129.0, 127.7, 126.6, 120.2, 33.5.

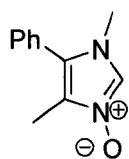
HRMS calculated for C₁₀H₁₀N₂O (M⁺) 174.0799; Found: 174.0818.

Melting point °C (DCM): 169.1-171.3

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3399, 1652, 1492, 1328, 768.

R_f (30 % MeOH/DCM): 0.30

1,4-dimethyl-5-phenylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 20 % MeOH/DCM then 30 % MeOH/DCM gave a white solid (77 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.04 (1H, s), 7.53-7.46 (3H, m), 7.30 (2H, dd, *J*= 3.0 and 8.0 Hz), 3.55 (3H, s), 2.23 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 129.9, 129.2, 129.0, 128.0, 127.2, 126.7, 125.7, 33.1, 8.0.

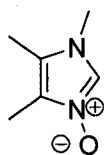
HRMS calculated for C₁₁H₁₂N₂O (M⁺) 188.0950; Found: 188.0934.

Melting point °C (DCM): 123.2-126.7

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3421, 1644, 1499, 1339, 1162.

R_f (20 % MeOH/DCM): 0.50

1,4,5-trimethylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 1. Purification via silica gel column chromatography using 20 % MeOH/DCM then 30 % MeOH/DCM gave a pale orange solid (71 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.96 (1H, s), 3.56 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.15 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 126.3, 124.7, 121.2, 32.0, 8.4, 7.1.

HRMS calculated for C₆H₁₀N₂O (M⁺) 126.0799; Found: 126.0814

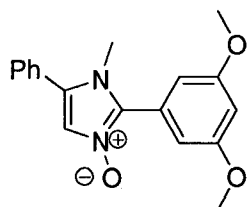
Melting point °C: 122.3-124.6

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3418, 1650, 1228, 1150.

R_f (30 % MeOH/DCM): 0.50

6.4.2.2. N-oxydes de 2-aryl-1-méthyl-5-phénylimidazoles.

2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-5-phenylimidazole N-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave a beige solid (94 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.53 – 7.49 (3H, m), 7.47 – 7.41 (2H, m), 7.32 (1H, s), 6.95 (2H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.59 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 3.85 (6H, s), 3.58 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 161.0, 136.1, 130.4, 129.4, 129.1, 127.4, 125.4, 124.4, 120.1, 107.9, 102.6, 55.6, 34.2.

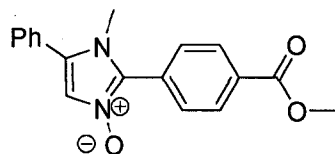
HRMS calculated for C₁₈H₁₈N₂O₃ (M⁺) 310.1317; Found: 310.1347

Melting point °C: 181.9-183.7

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3063, 2938, 2837, 1594, 1309, 1156, 757.

R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.35

Methyl 4-(1-methyl-5-phenylimidazol-2-yl N-oxide)benzoate



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave a white solid (95 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.23 (2H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 – 7.44 (5H, m), 7.35 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.62 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.7, 135.7, 131.7, 131.4, 130.3, 130.0, 130.0, 129.6, 129.6, 128.5, 127.4, 120.8, 52.8, 34.9.

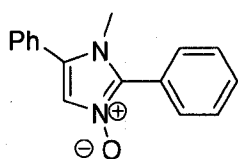
HRMS calculated for C₁₈H₁₆N₂O₃ (M⁺) 308.1161; Found: 308.1173.

Melting point °C: 215.0-216.5

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3071, 2949, 1711, 1608, 1278, 762, 700.

R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.4

1-methyl-2,5-diphenylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave a white solid (85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.83 (2H, dd, *J*= 1.5 and 6.0 Hz), 7.59 – 7.43 (8H, m), 7.33 (1H, s), 3.58 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 136.2, 130.3, 130.0, 129.8, 129.3, 129.1, 127.4, 123.9, 120.1, 116.3, 116.0, 34.1.

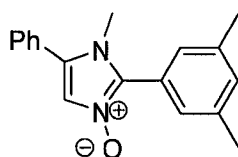
HRMS calculated for C₁₆H₁₄N₂O (M⁺) 250.1106; Found: 250.1130

Melting point °C: 198.5-199.2

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3062, 1664, 1316, 1240, 761, 696.

R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.35

1-methyl-2-(3,5-dimethylphenyl)-5-phenylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave an orange solid (90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.56 – 7.42 (6H, m), 7.38 (2H, s), 7.31 (1H, s), 3.54 (3H, s), 2.40 (6H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 138.5, 136.6, 131.9, 130.0, 129.2, 129.0, 127.5, 127.4, 123.6, 119.9, 33.9, 21.3. 2 peaks are overlapping

HRMS calculated for C₁₈H₁₈N₂O (M⁺) 278.1419; Found: 278.1442

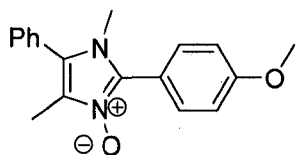
Melting point °C: 186.1-187.8

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3059, 2960, 2920, 1603, 1308, 755, 700.

R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.4

6.4.2.3. *N*-oxydes de 2-aryl-1,4-diméthyl-5-phénylimidazoles.

2-(4-methoxyphenyl)-1,4-diméthyl-5-phénylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave a white solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.80 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.54 – 7.43 (3H, m), 7.39 – 7.37 (2H, m), 7.05 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.49 (3H, s), 2.31 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 160.4, 131.2, 130.0, 128.9, 128.9, 128.1, 127.3, 126.0, 116.6, 114.1, 55.3, 33.8, 8.1.

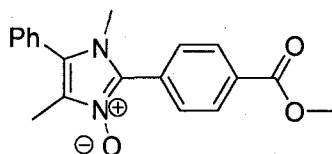
HRMS calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂ (M⁺) 294.1368; Found: 294.1346.

Melting point °C: 146.2-147.1

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 3031, 2970, 2838, 1611, 1258, 841, 774.

Rf (10 % EtOH/CHCl₃): 0.35

Methyl 4-(1,4-diméthyl-5-phénylimidazol-2-yl *N*-oxide)benzoate



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl₃ gave a yellow solid (96 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 8.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.02 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 – 7.49 (3H, m), 7.41 – 7.39 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.55 (3H, s), 2.32 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 166.3, 133.9, 130.4, 130.0, 129.7, 129.2, 129.2, 19.0, 128.6, 128.0, 127.6, 127.5, 52.2, 34.2, 8.1.

HRMS calculated for C₁₉H₁₈N₂O₃ (M⁺) 322.1317; Found: 322.1316

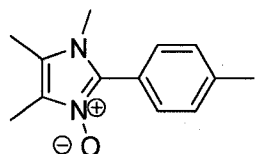
Melting point °C: 206.5-208.5

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 3010, 2962, 1702, 1609, 1280, 771, 702.

Rf (10 % EtOH/CHCl₃): 0.4

6.4.2.4. *N*-oxydes de 2-aryl-1,4,5-triméthylimidazoles.

1,4,5-trimethyl-2-*p*-tolylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 10 % and 20 % EtOH/CHCl₃ gave a white solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.60 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.50 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.21 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 139.2, 133.5, 129.4, 129.0, 125.5, 121.5, 120.1, 31.7, 21.3, 8.9, 7.4.

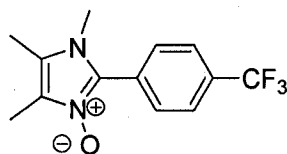
HRMS calculated for C₁₃H₁₆N₂O (M⁺) 216.1263; Found: 216.1263

Melting point °C: 154.9-155.9

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3010, 2925, 1634, 1342, 823, 751.

R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.1

2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,5-trimethylimidazole *N*-oxide



Synthesized according to general procedure 3. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl₃ then respectively 10 % and 20 % EtOH/CHCl₃ gave a beige solid (83 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 7.92 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.57 (3H, s), 2.26 (6H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 132.1, 130.6 (q, *J* = 24.8 Hz), 129.6, 128.0, 126.4, 125.3 (q, *J* = 3.0 Hz), 123.7 (q, *J* = 203.3 Hz), 121.6, 32.0, 9.0, 7.4.

HRMS calculated for C₁₃H₁₃N₂OF₃ (M⁺) 270.0980; Found: 270.0971.

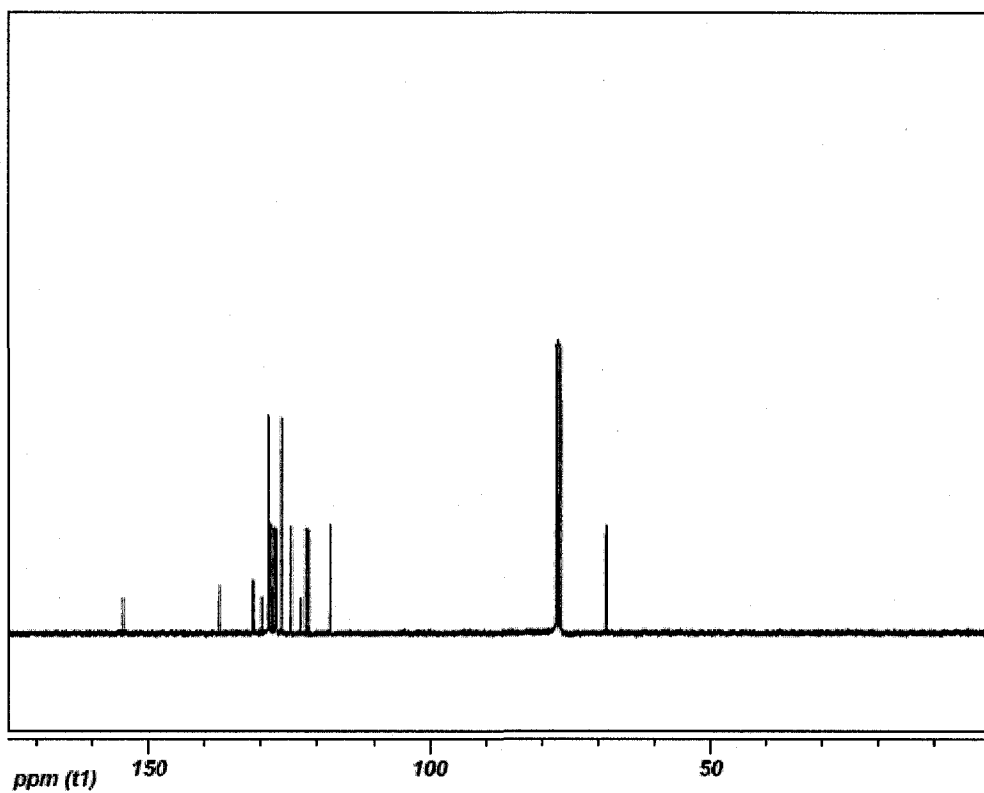
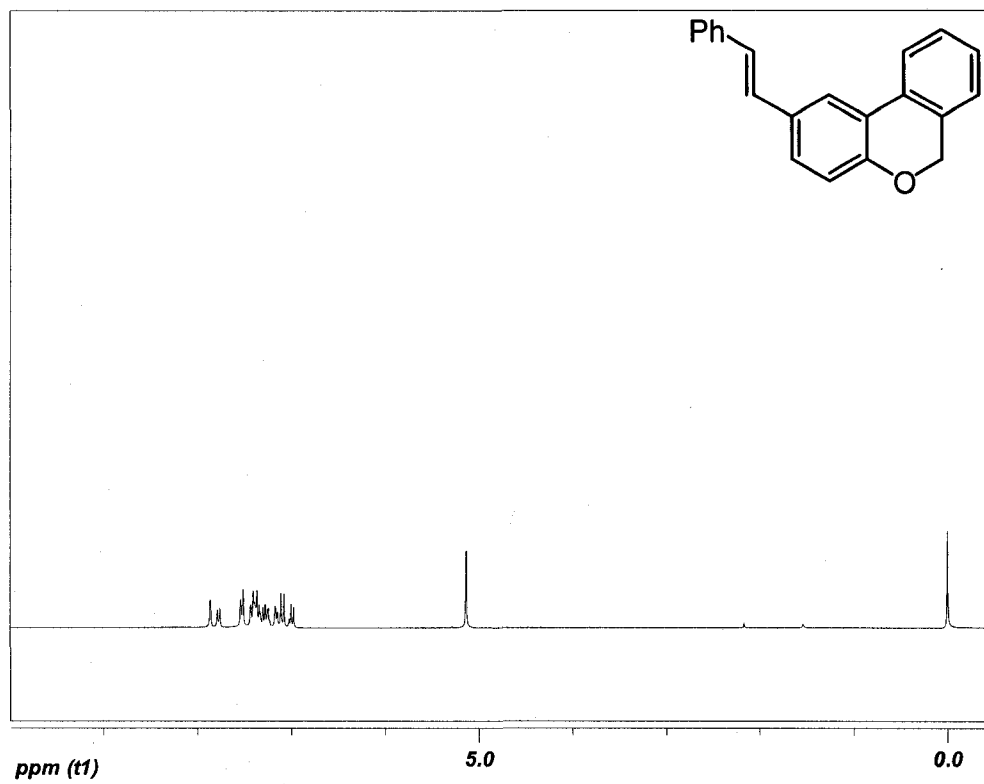
Melting point °C: 186.2-187.7

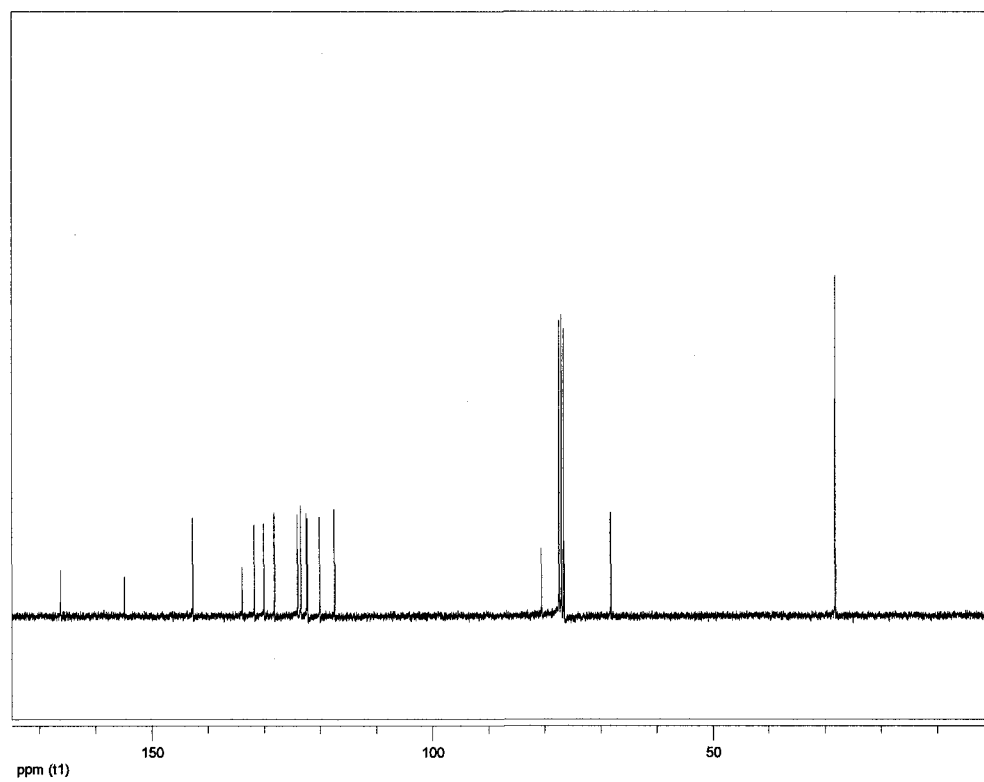
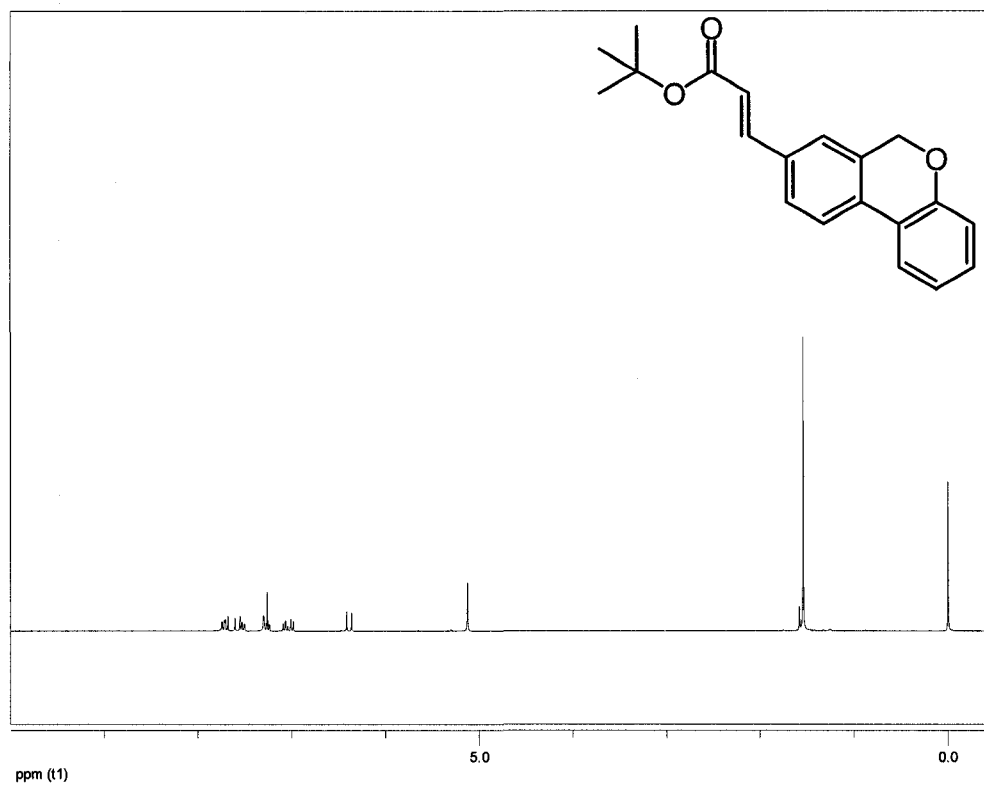
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3003, 2958, 1615, 1323, 1114, 734.

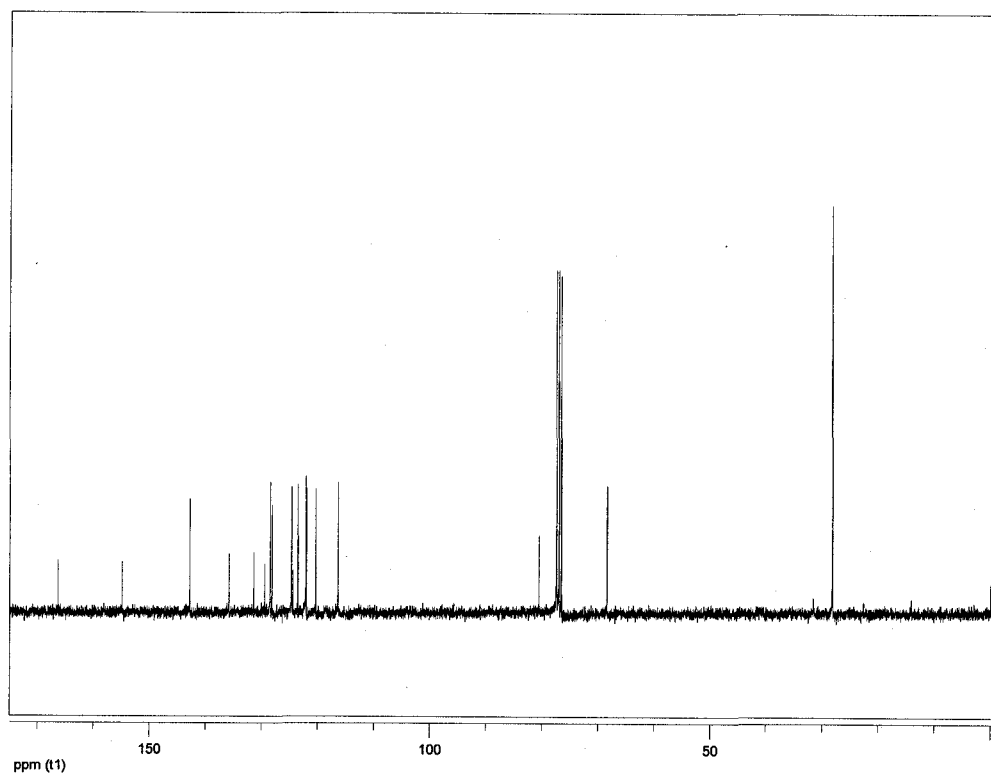
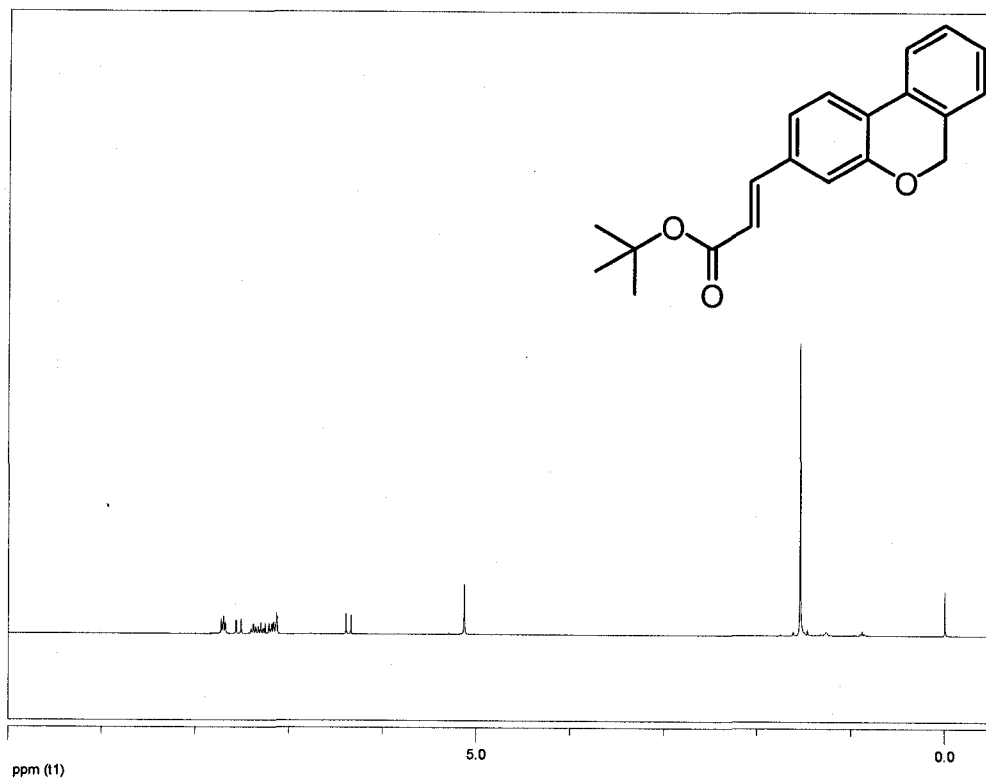
R_f (10 % EtOH/CHCl₃): 0.1

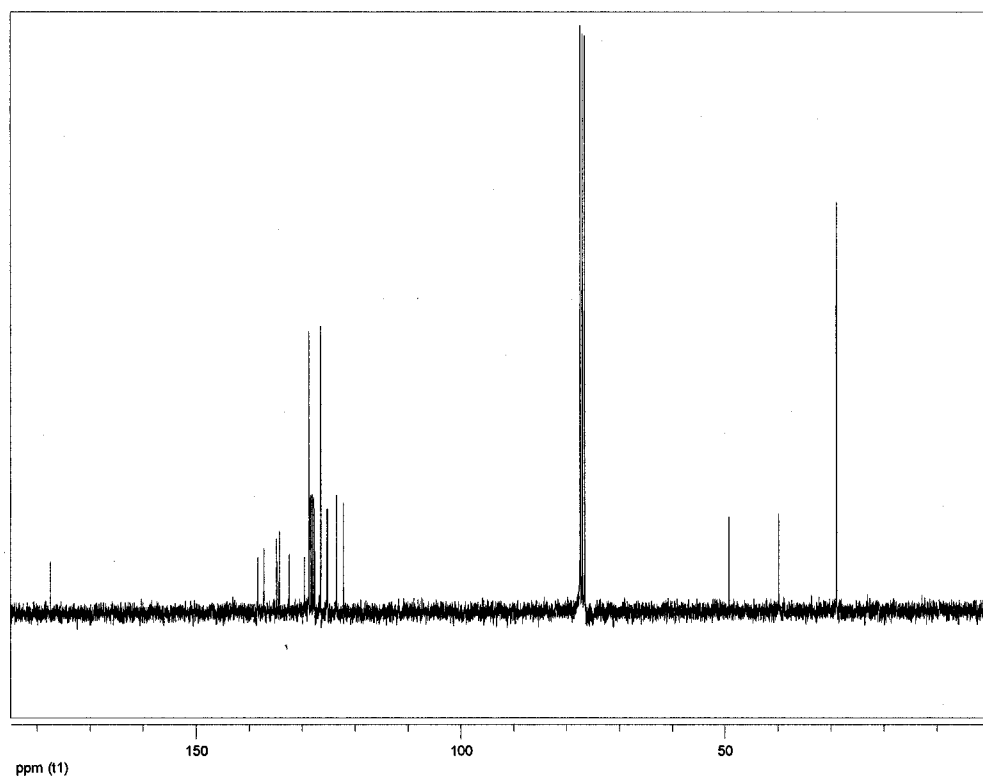
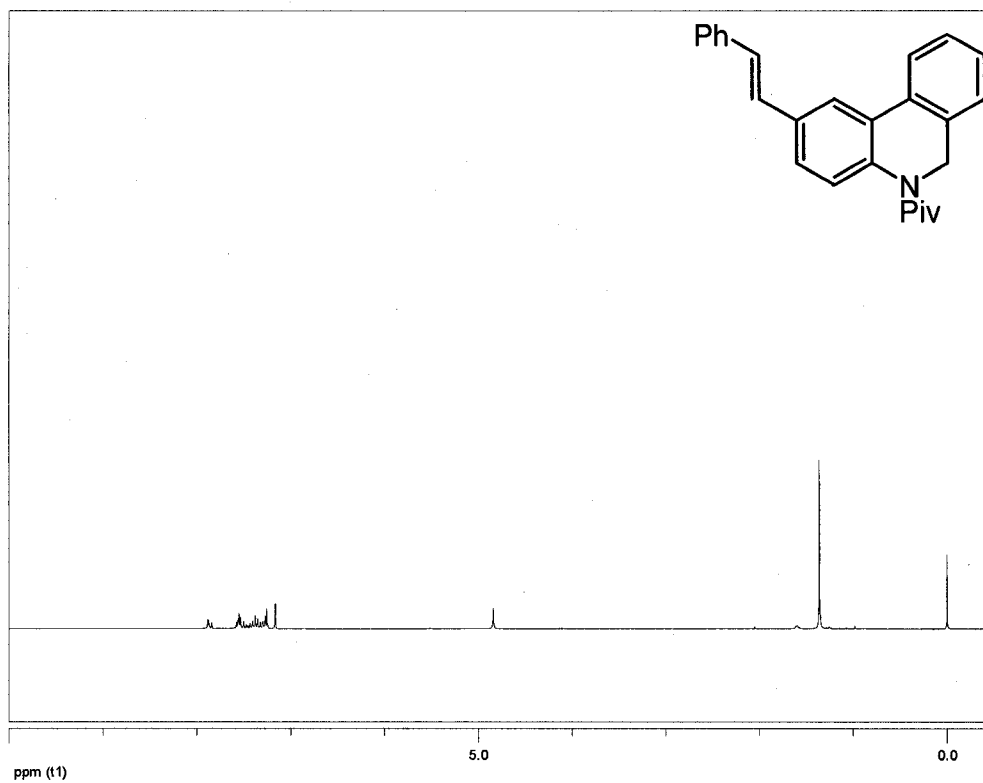
7. Appendice

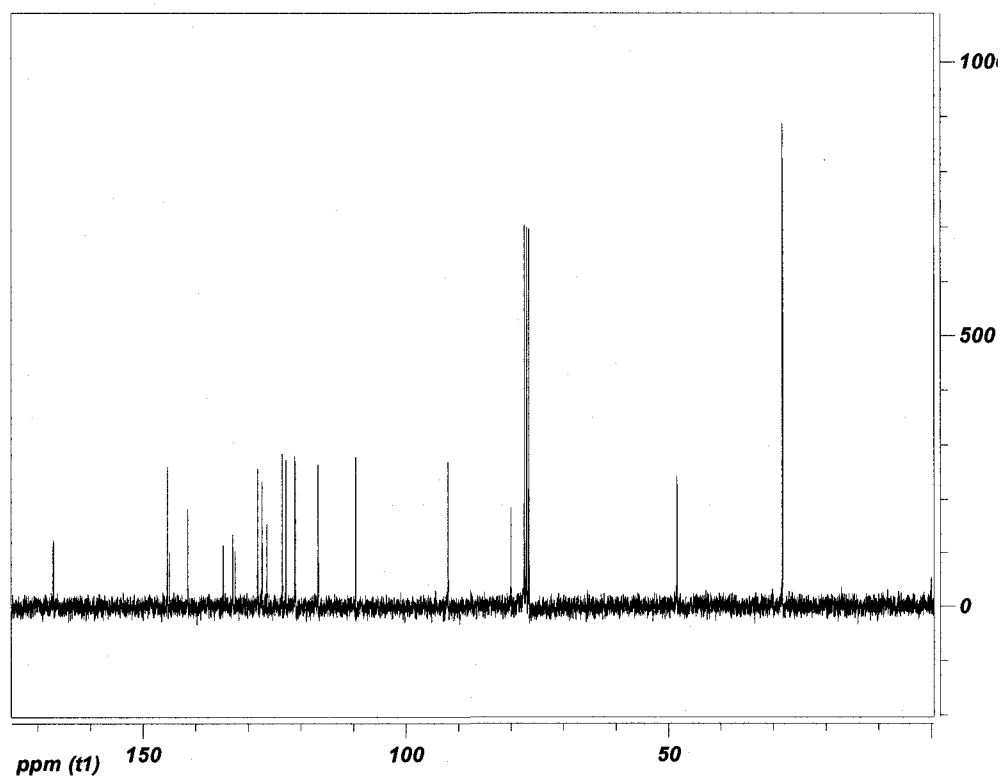
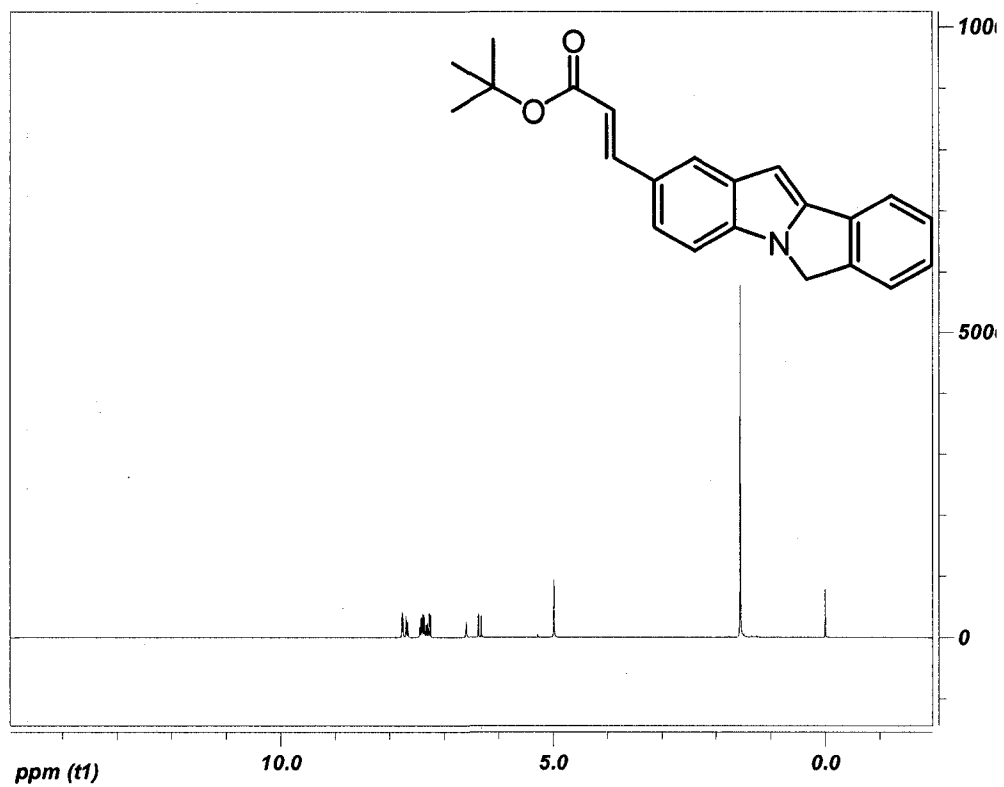
Seuls les spectres caractéristiques de chaque type de produit synthétisé ont été rapportés, ainsi que ceux menant à la synthèse des produits médicinaux. Les autres sont accessibles en ligne dans les différentes publications^{53, 94} ou encore en contactant Keith Fagnou.

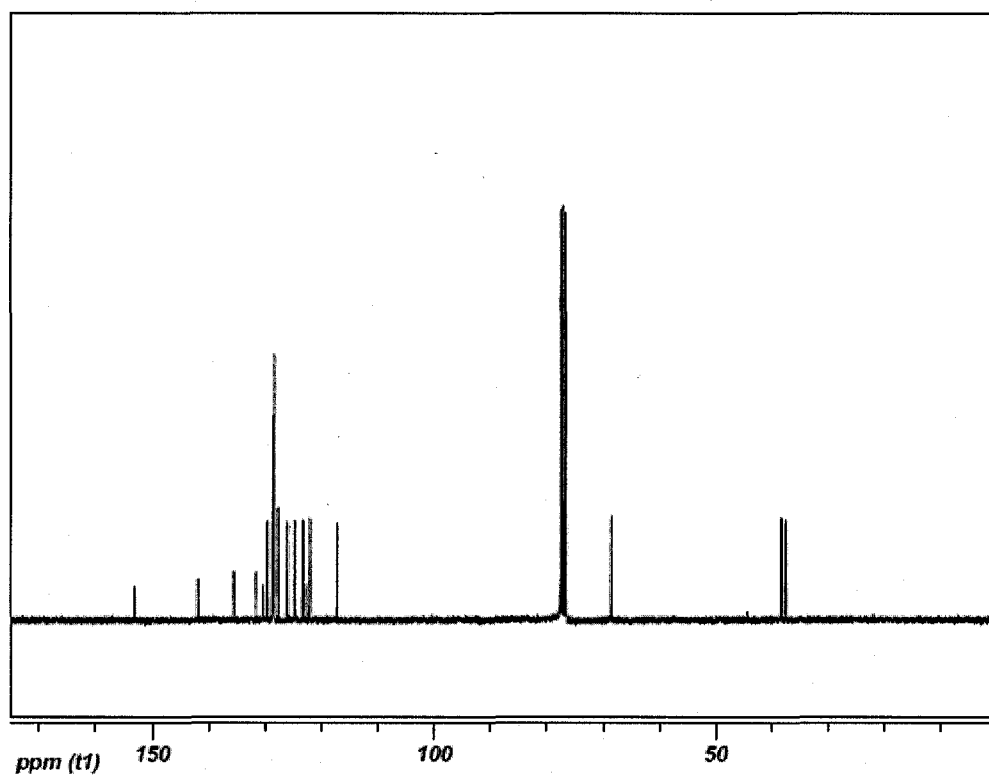
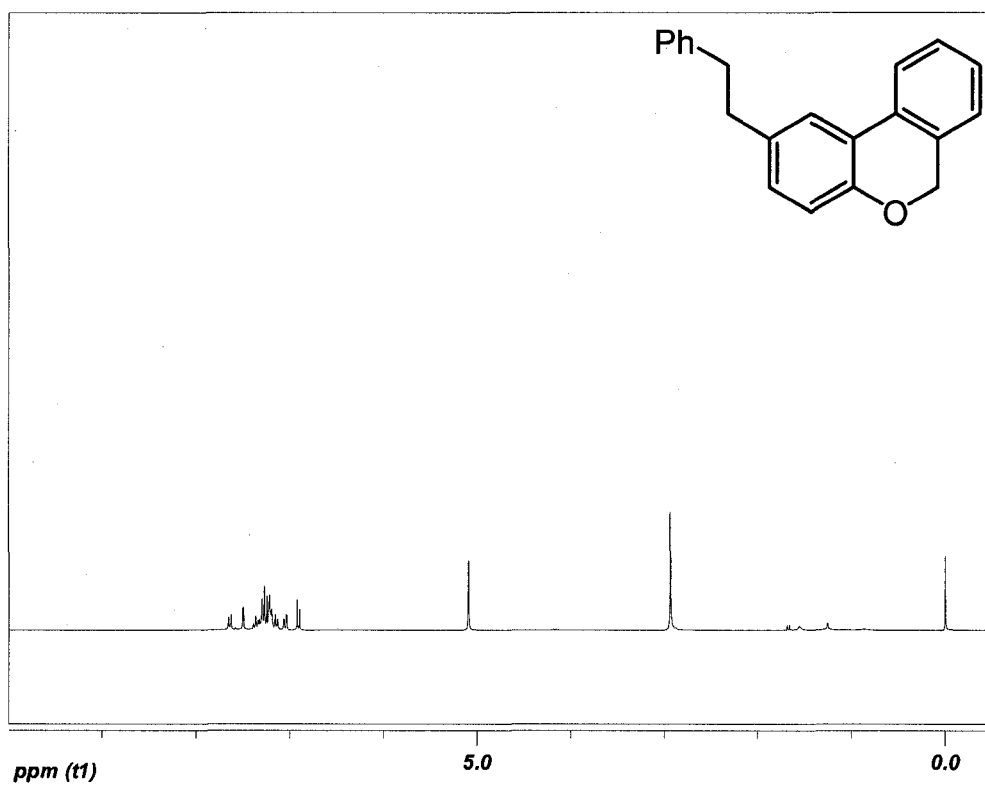


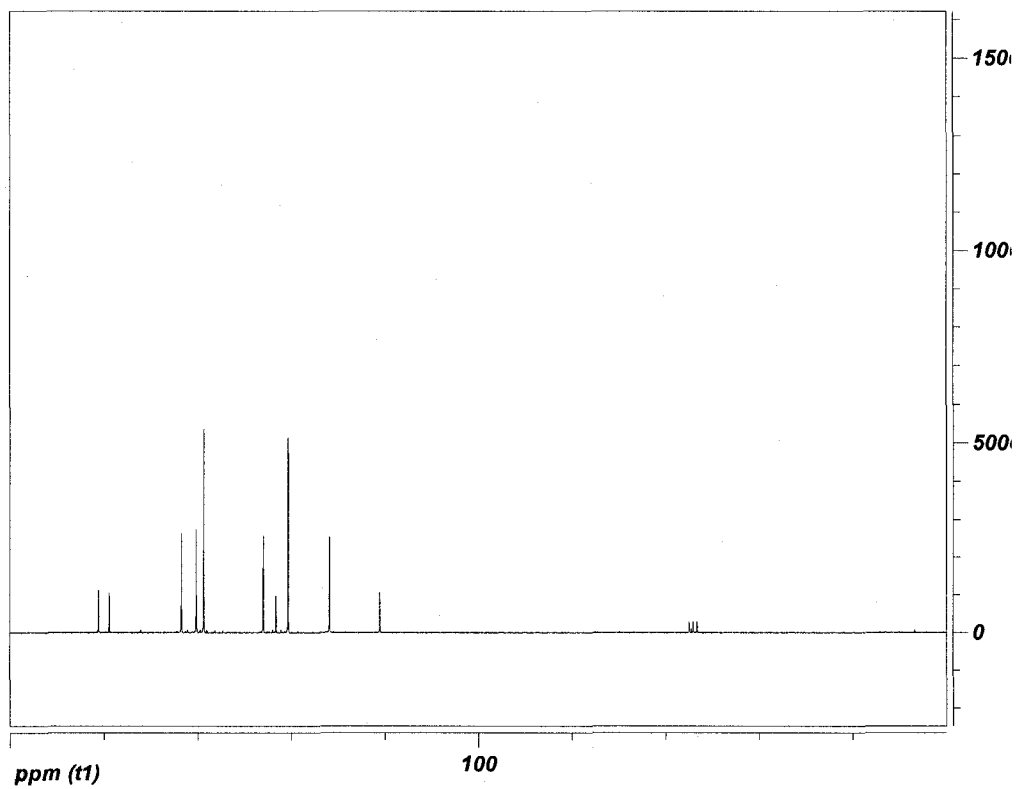
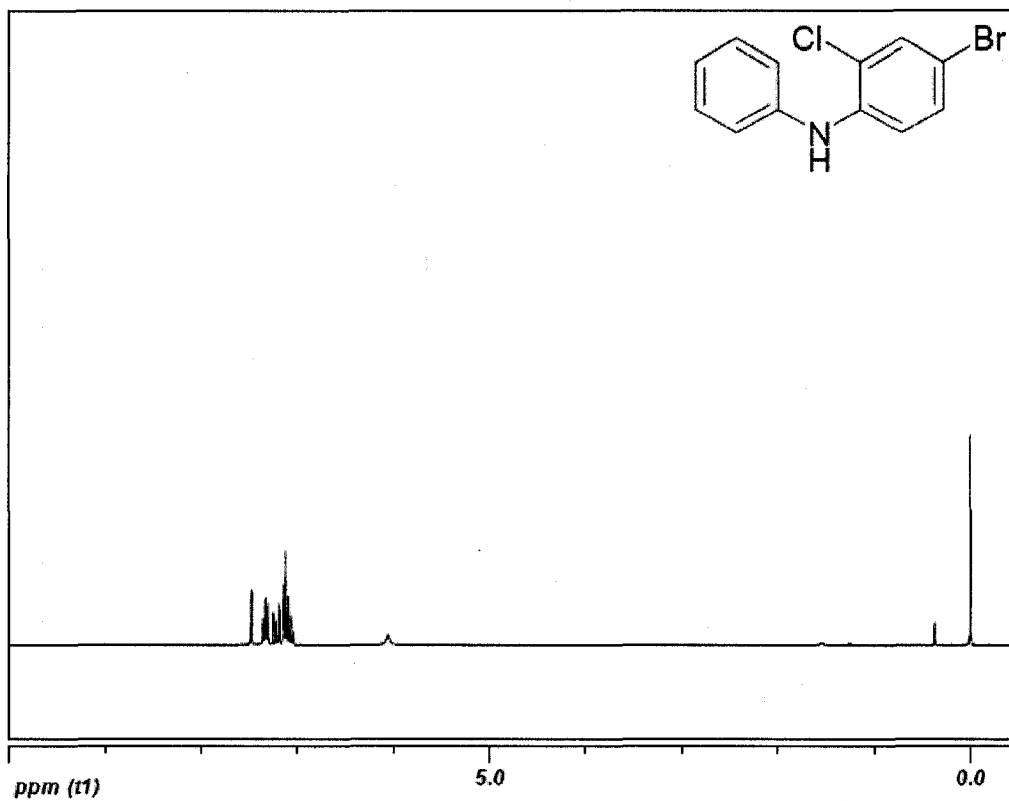


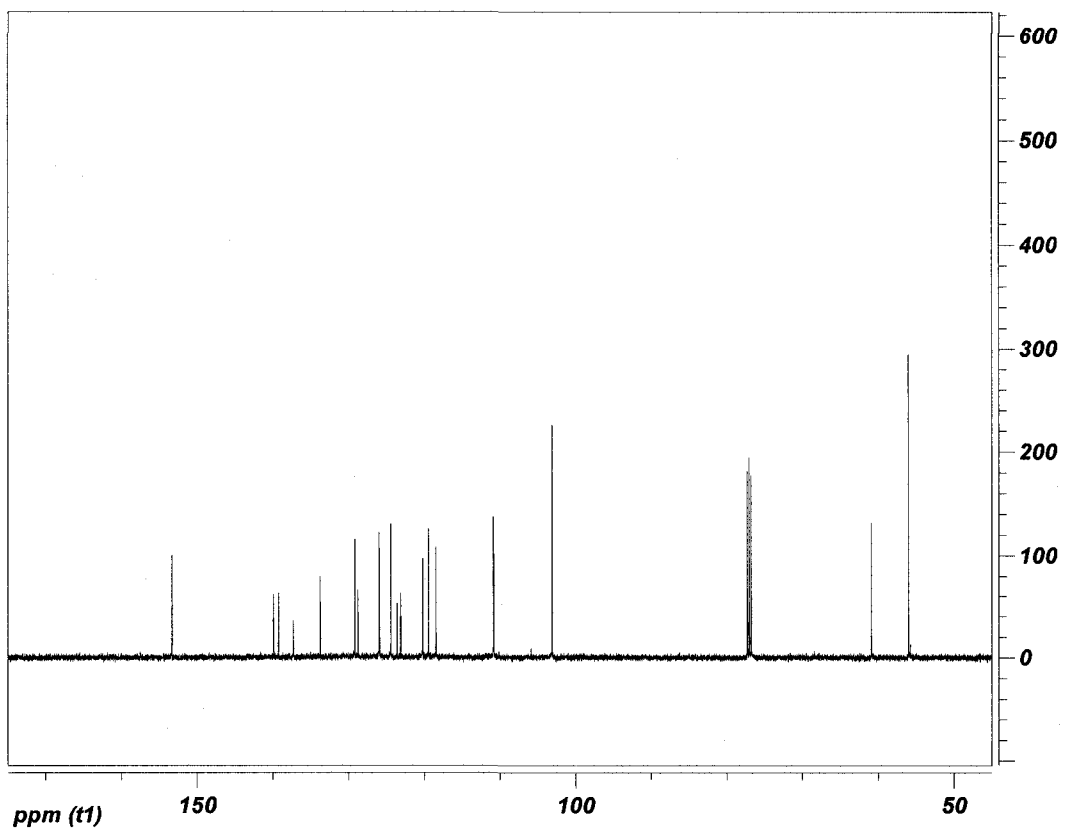
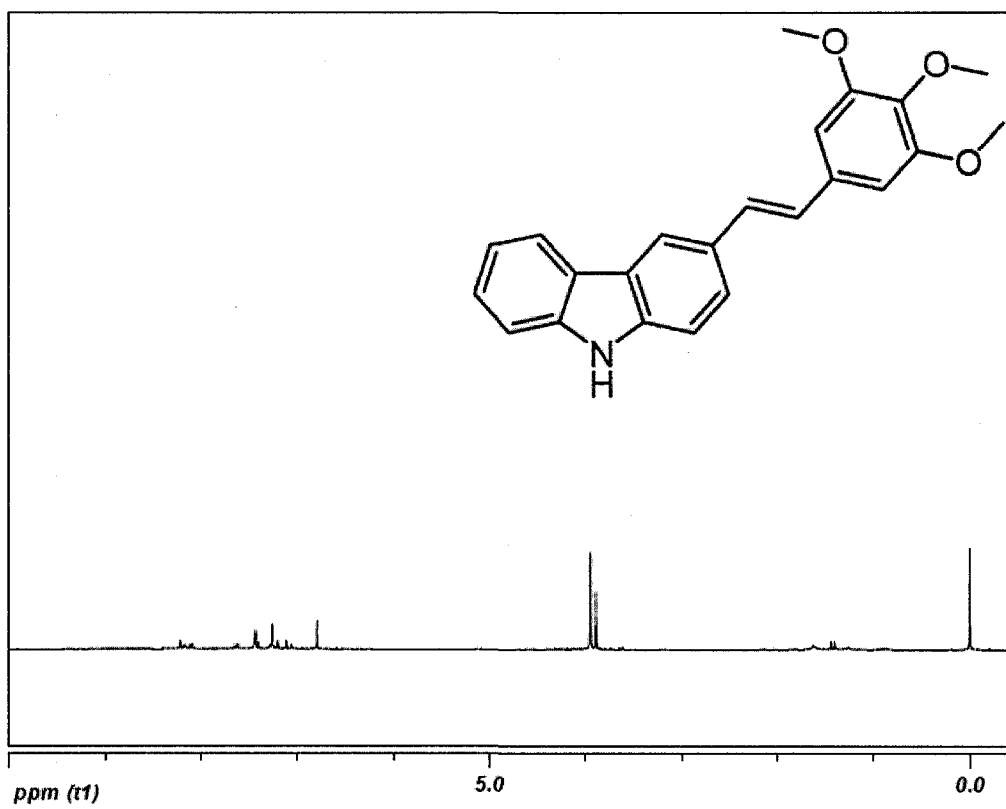


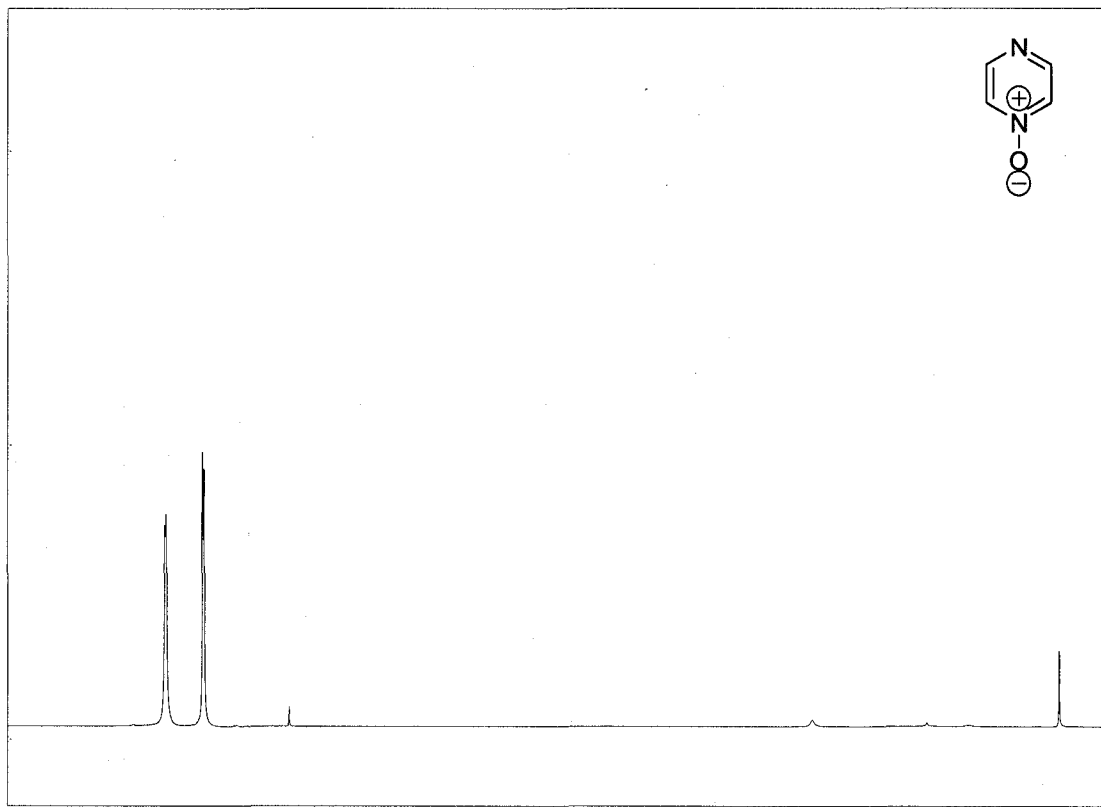








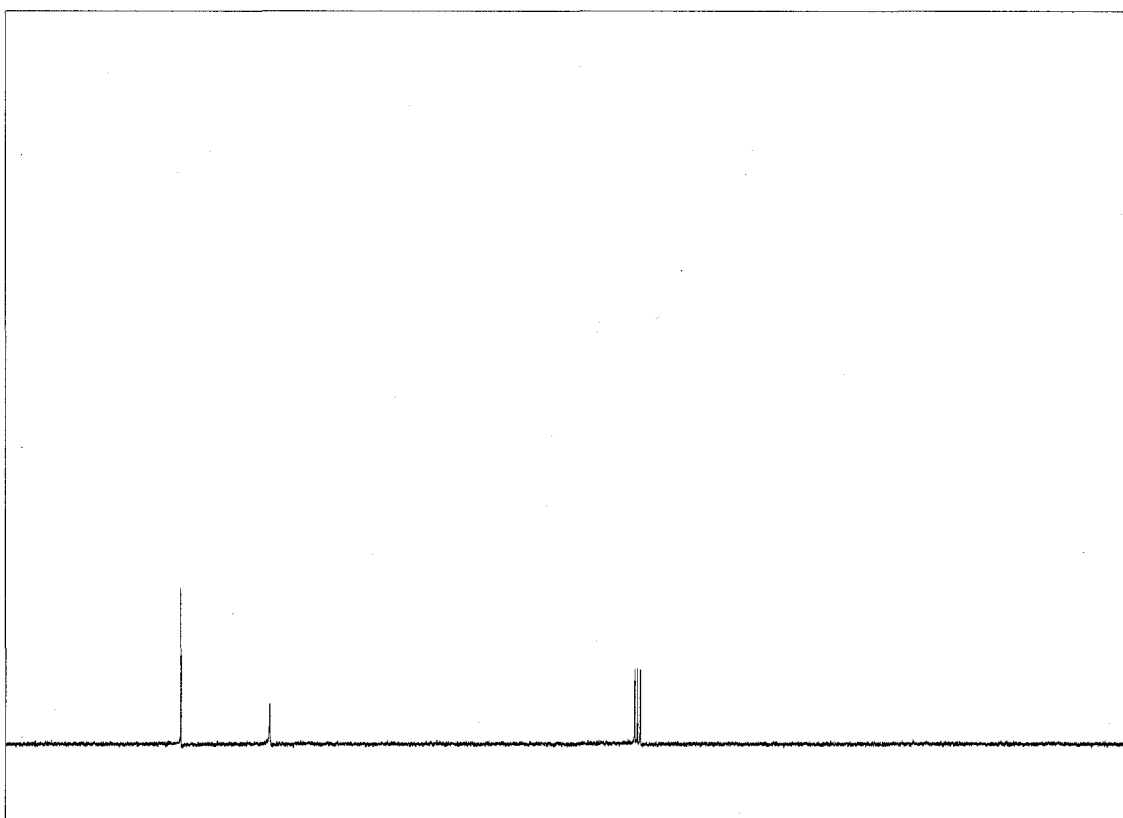




ppm (t1)

5.0

0.0

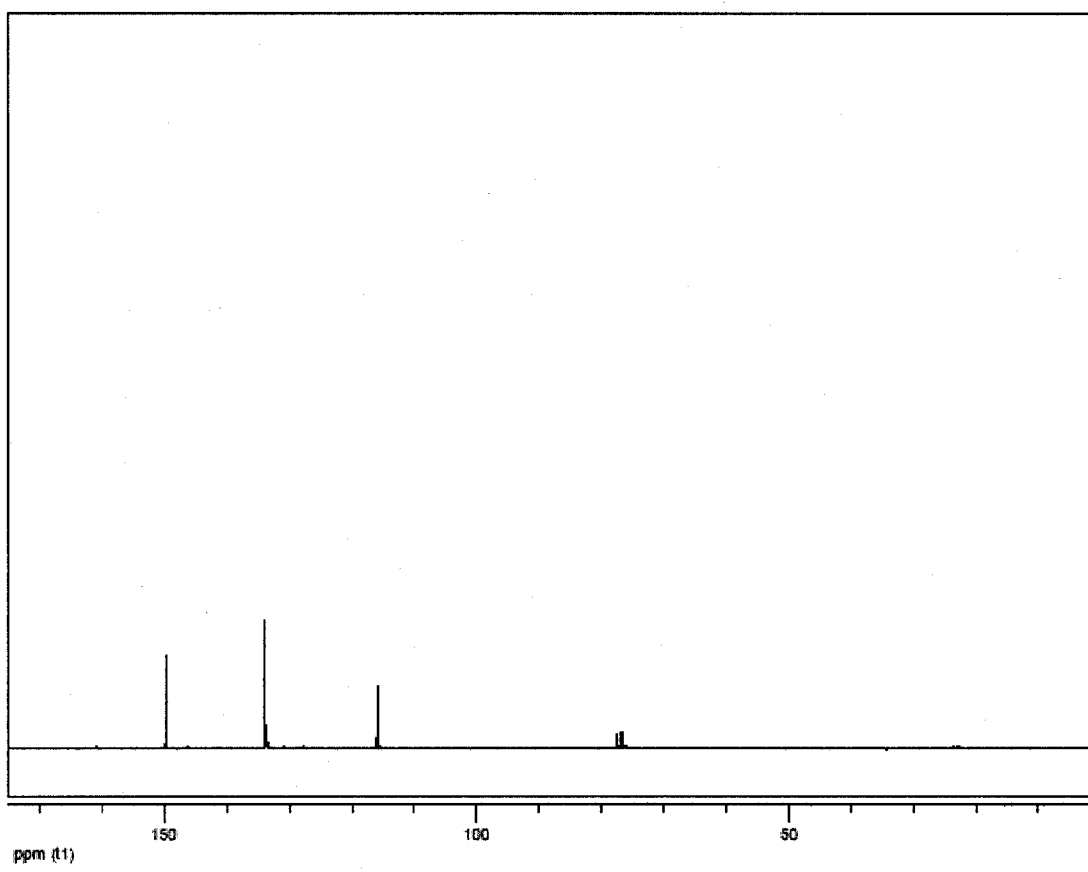
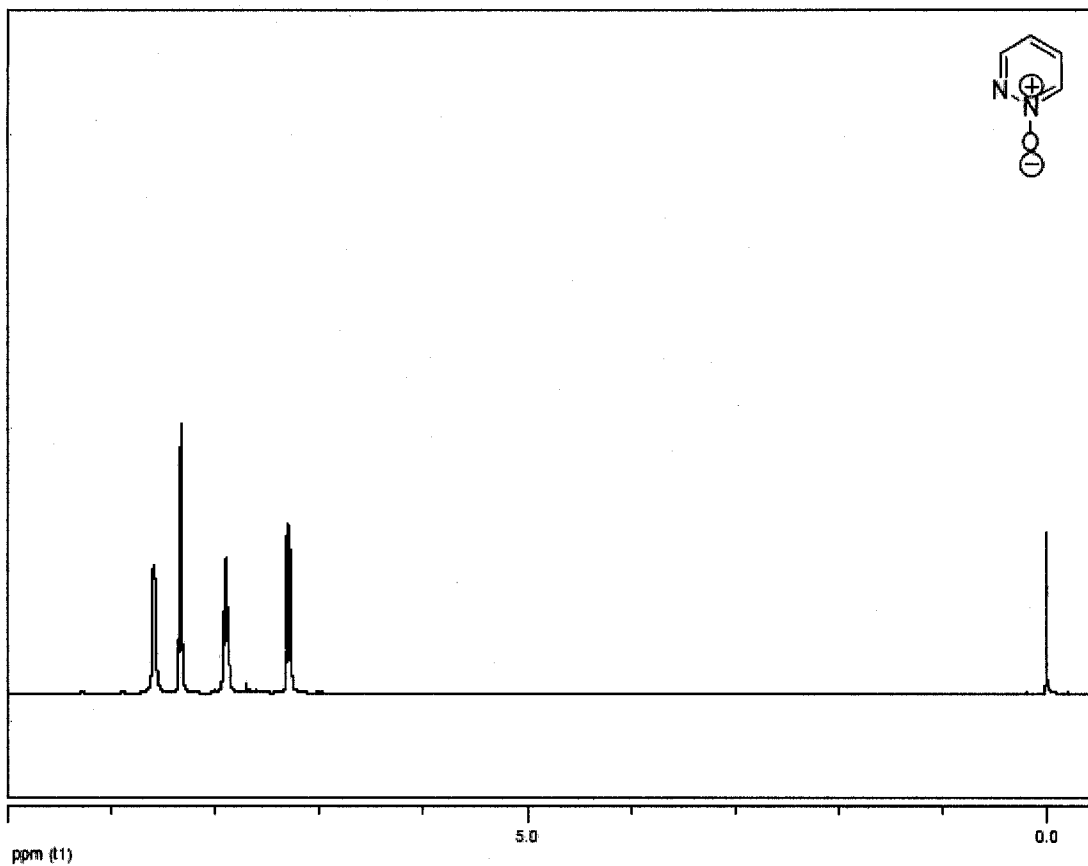


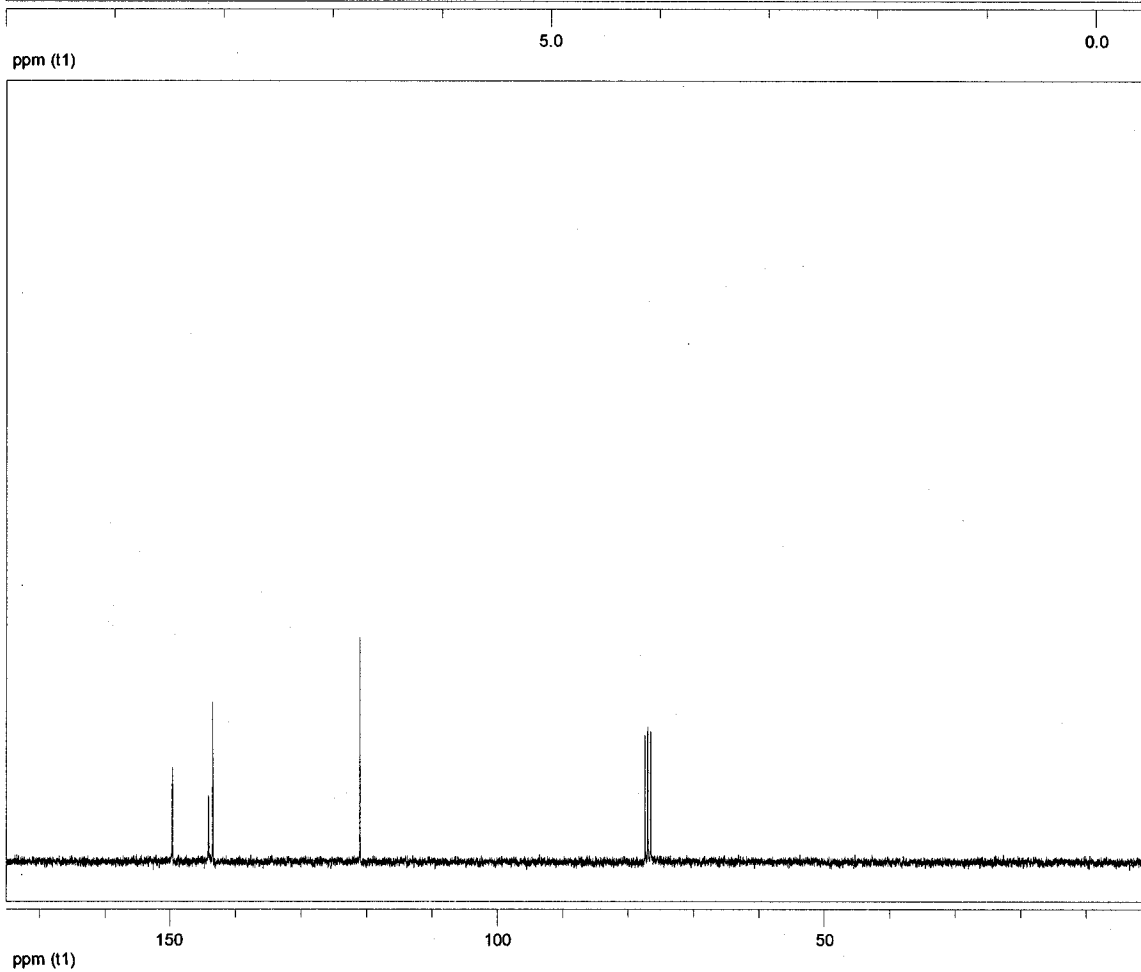
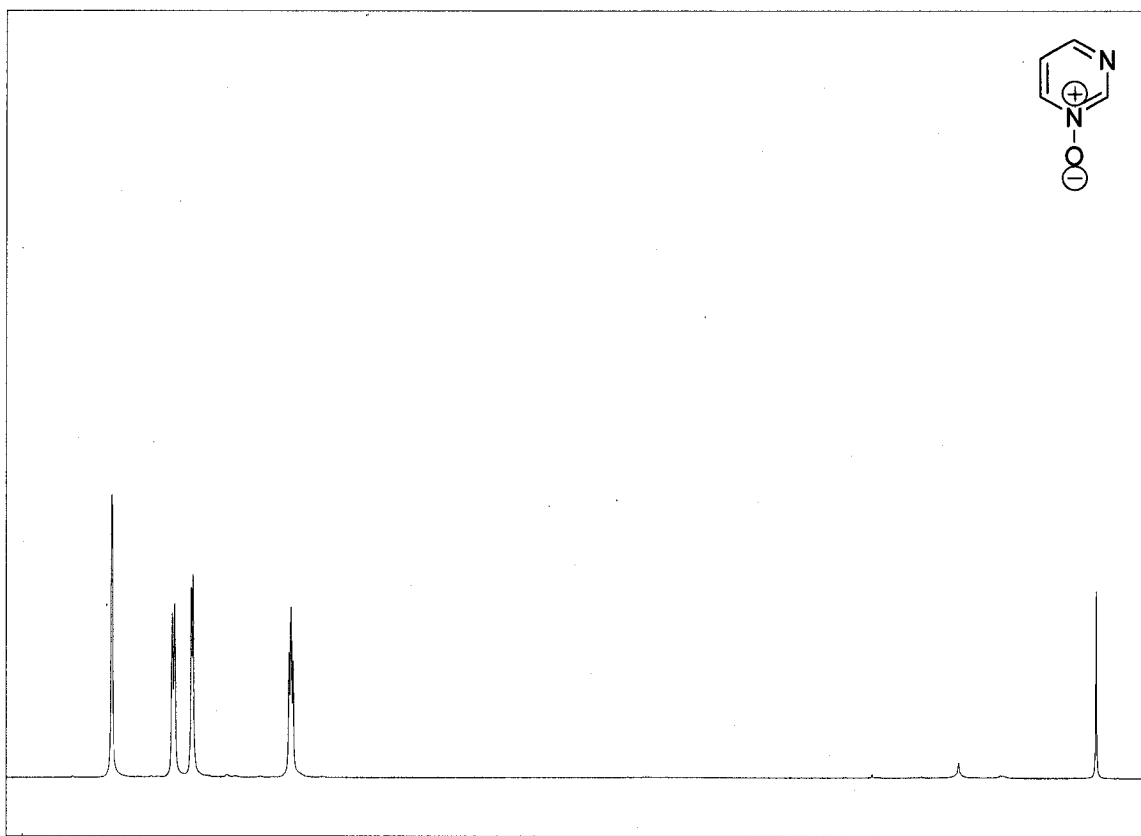
ppm (t1)

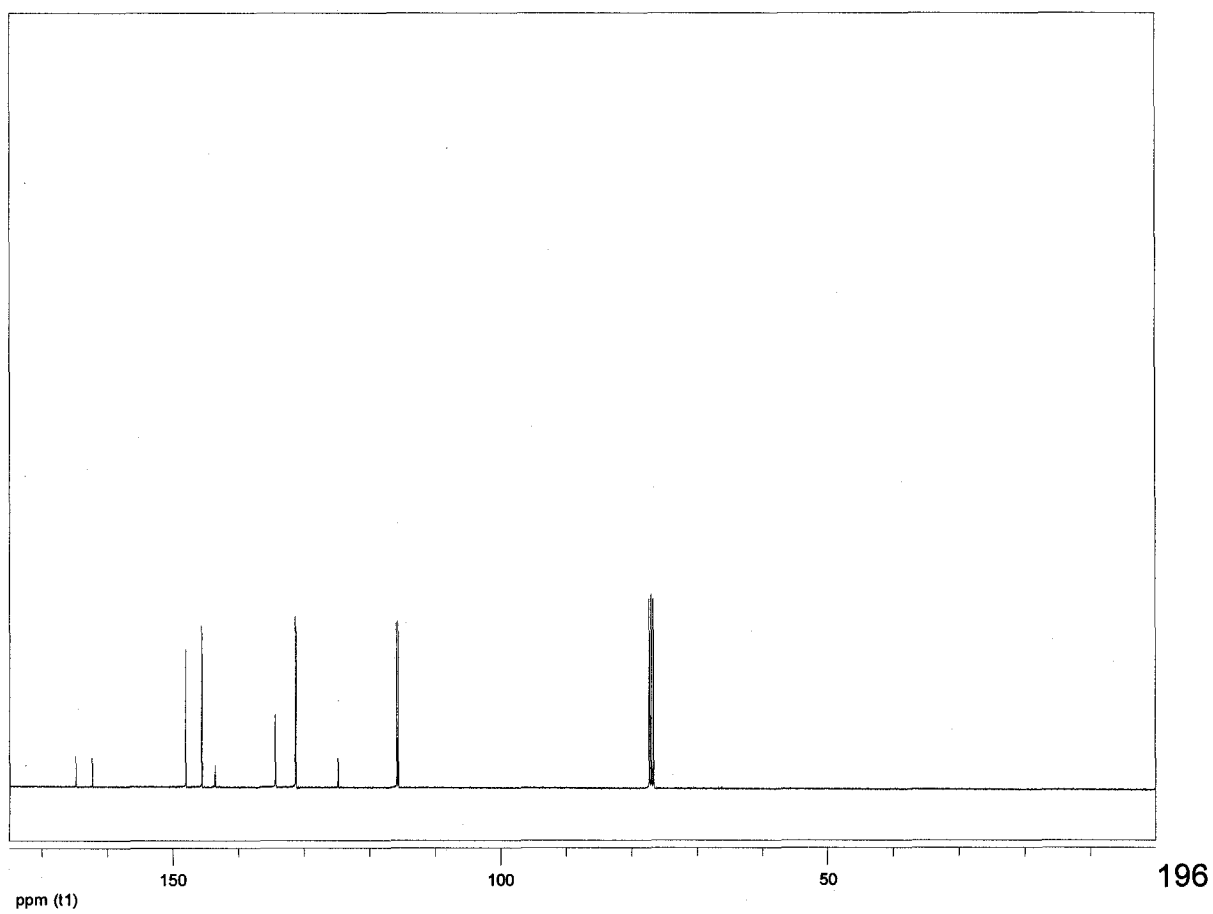
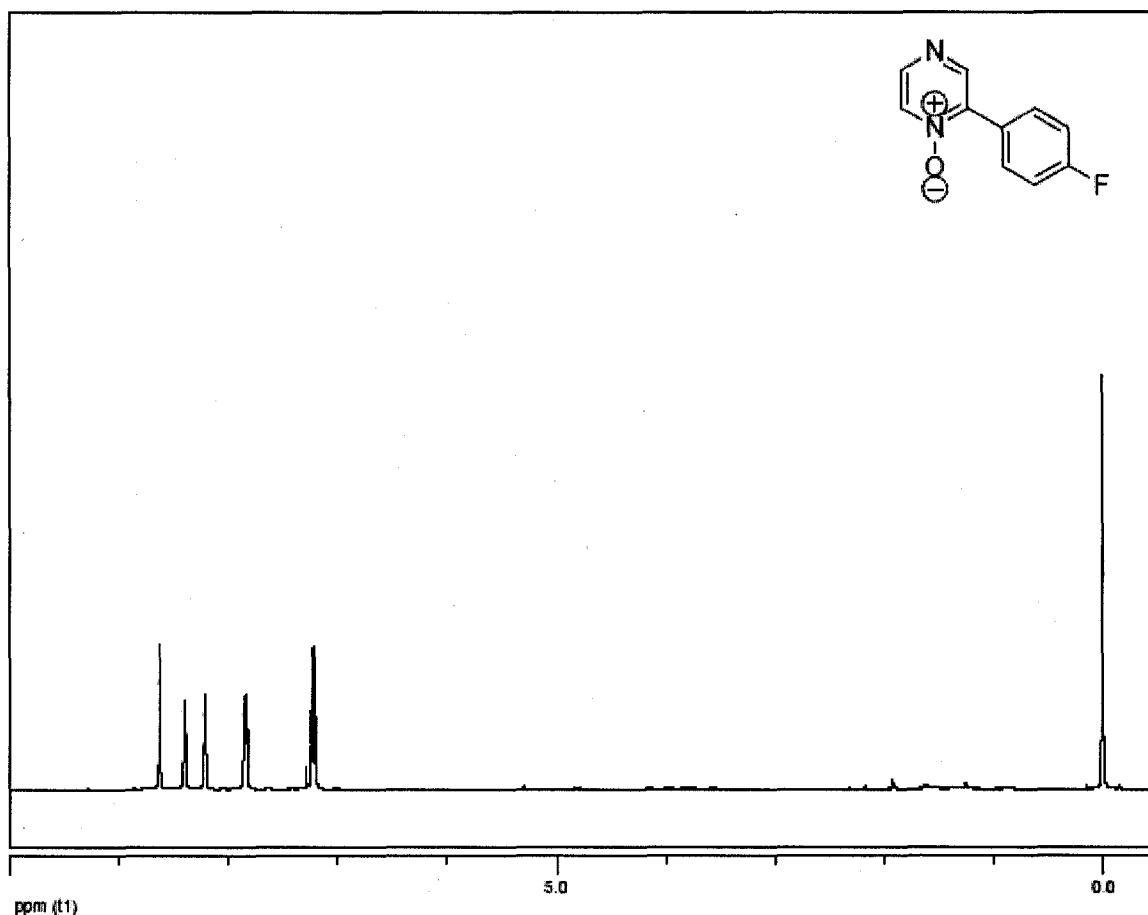
150

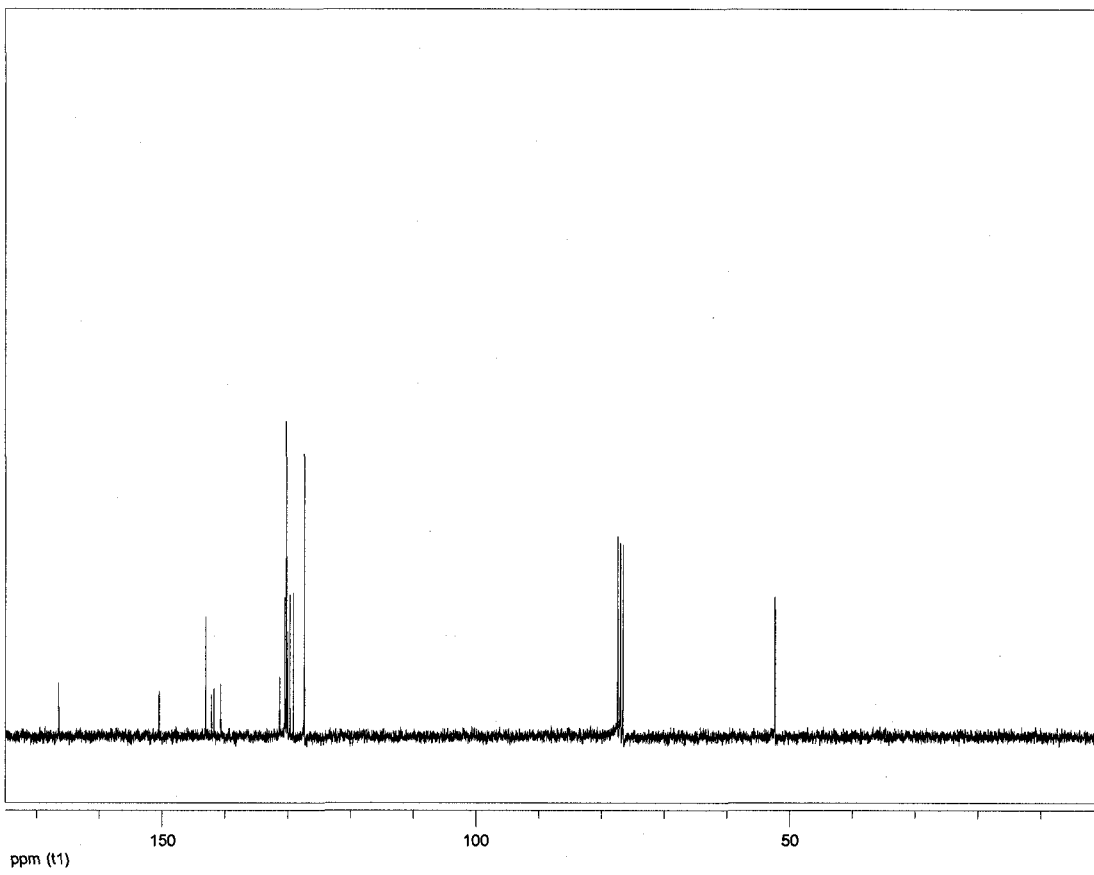
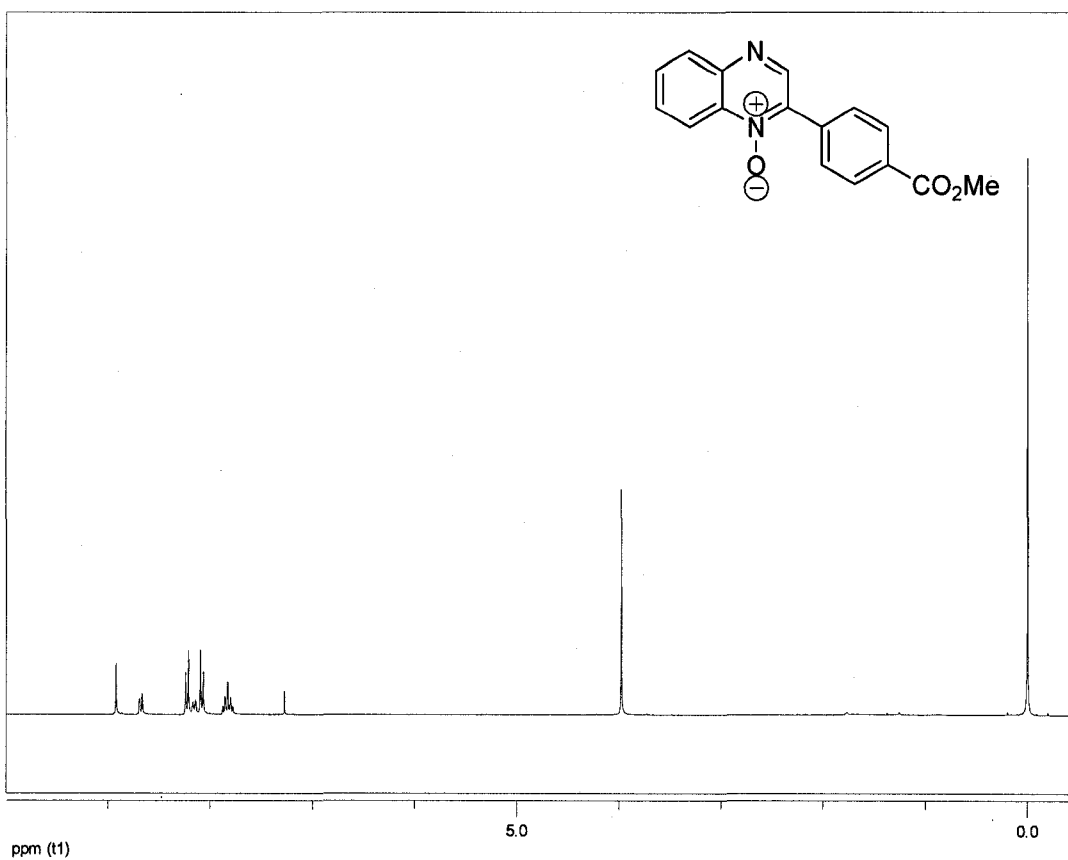
100

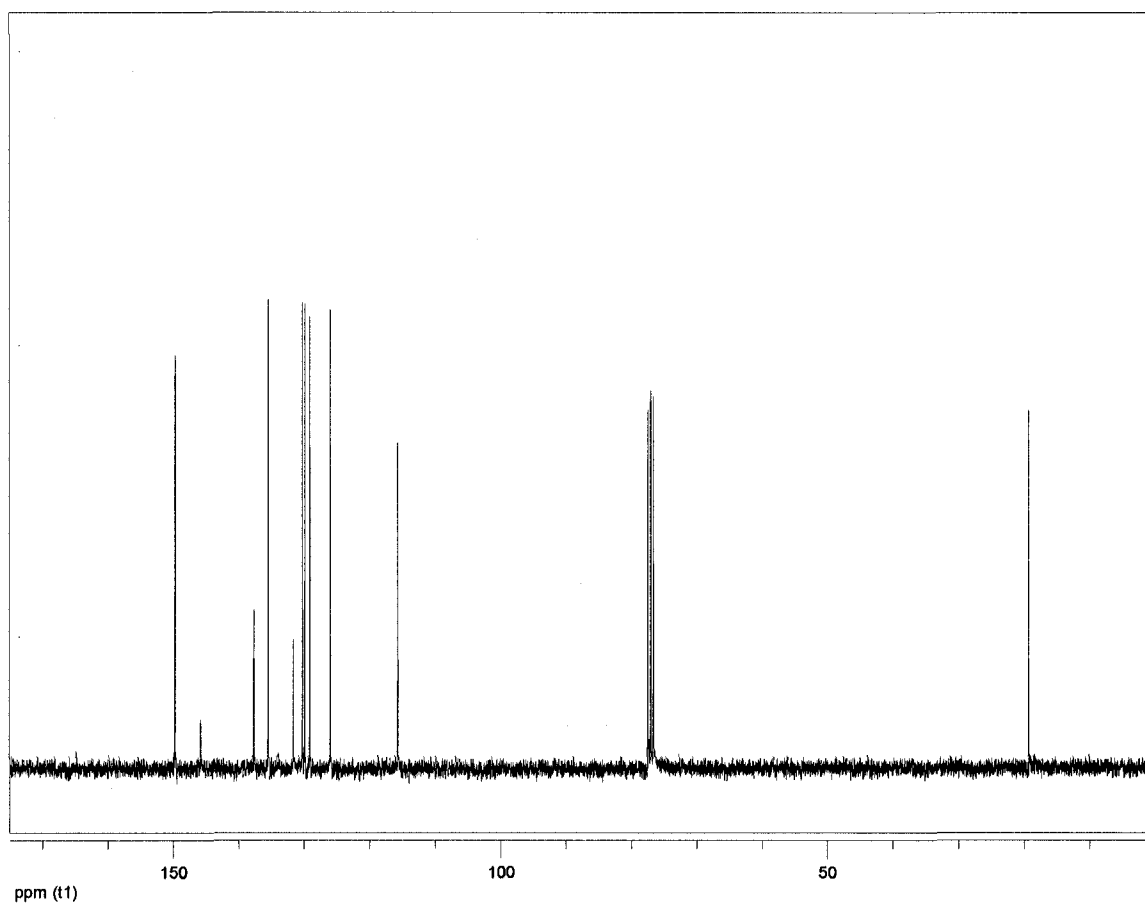
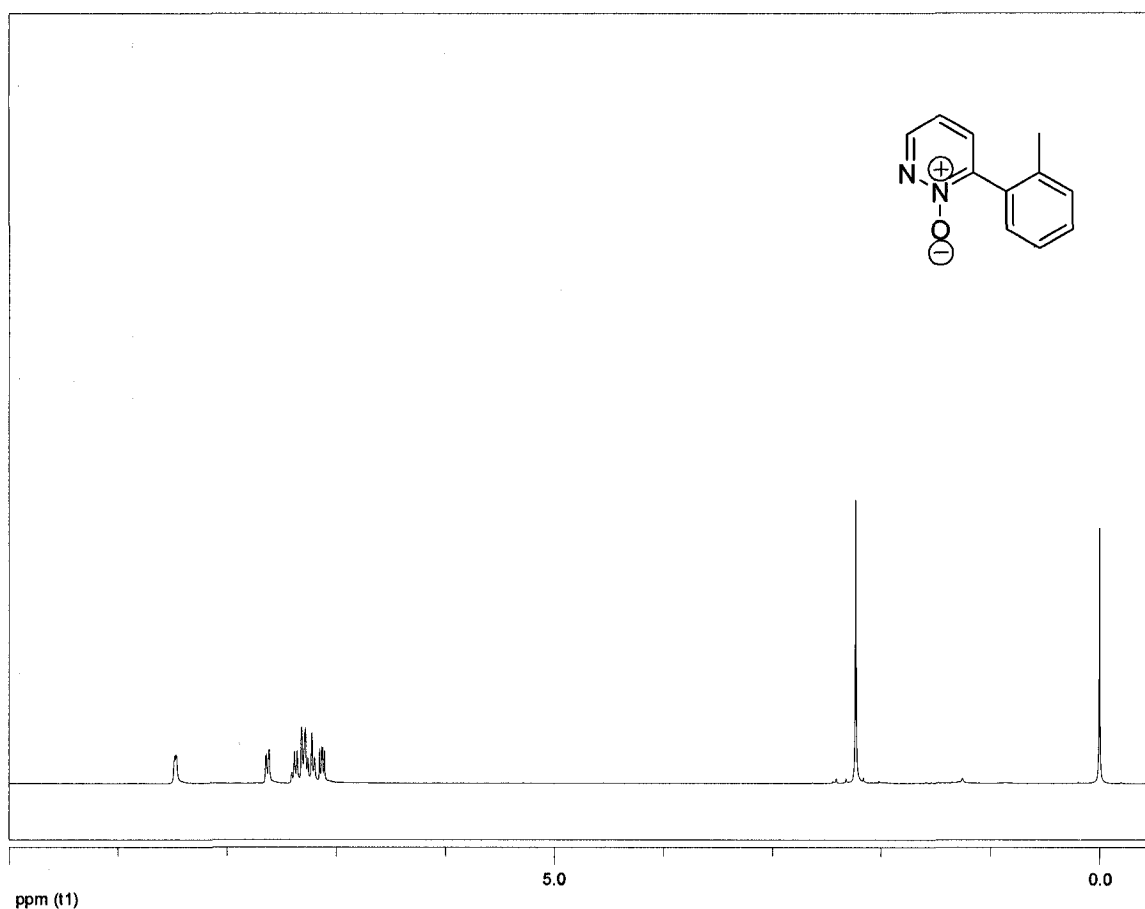
50

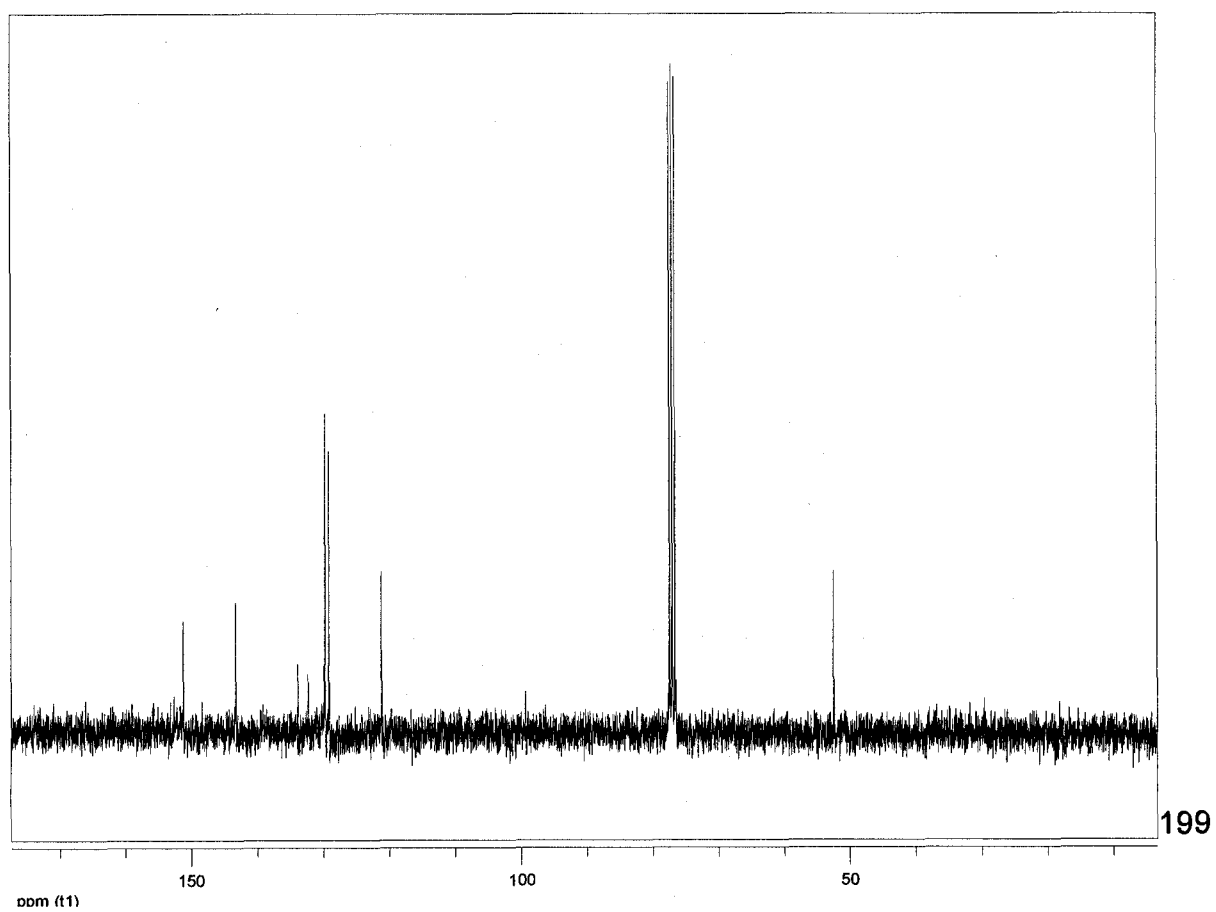
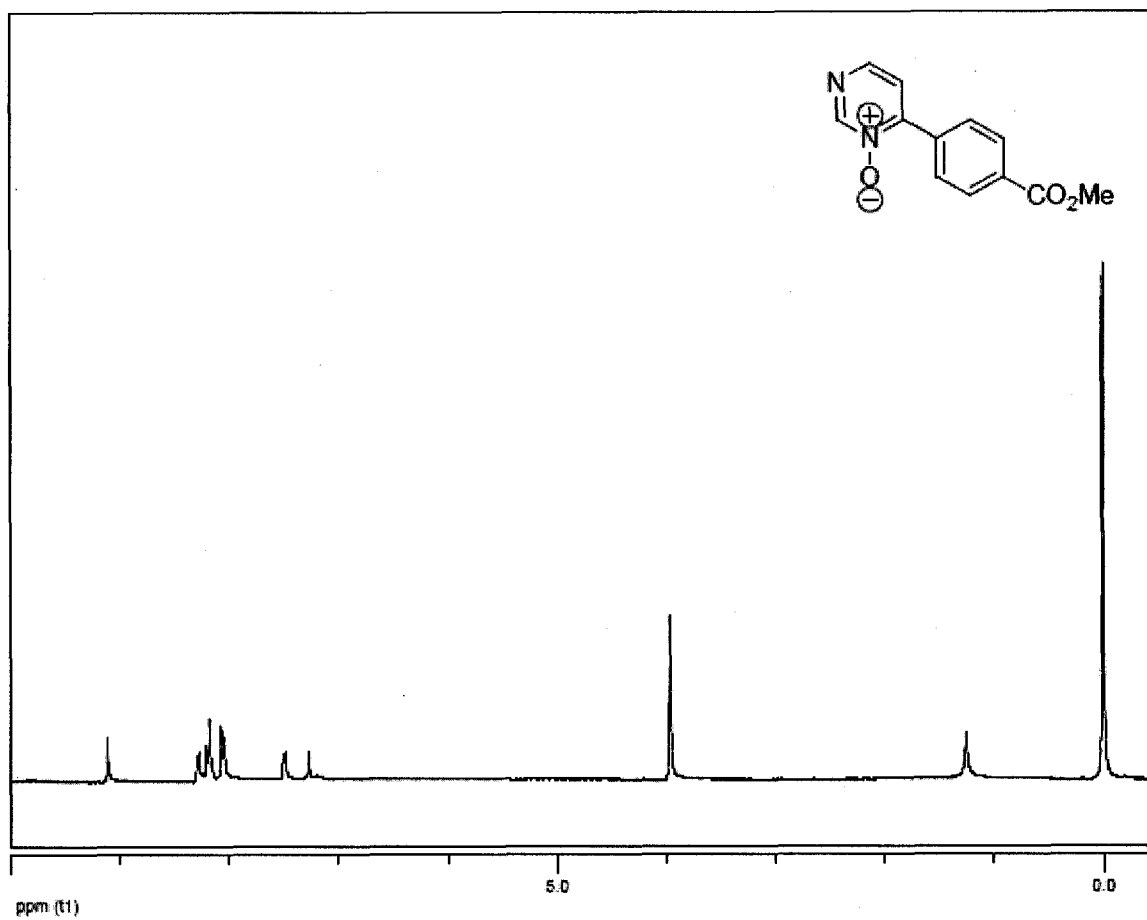


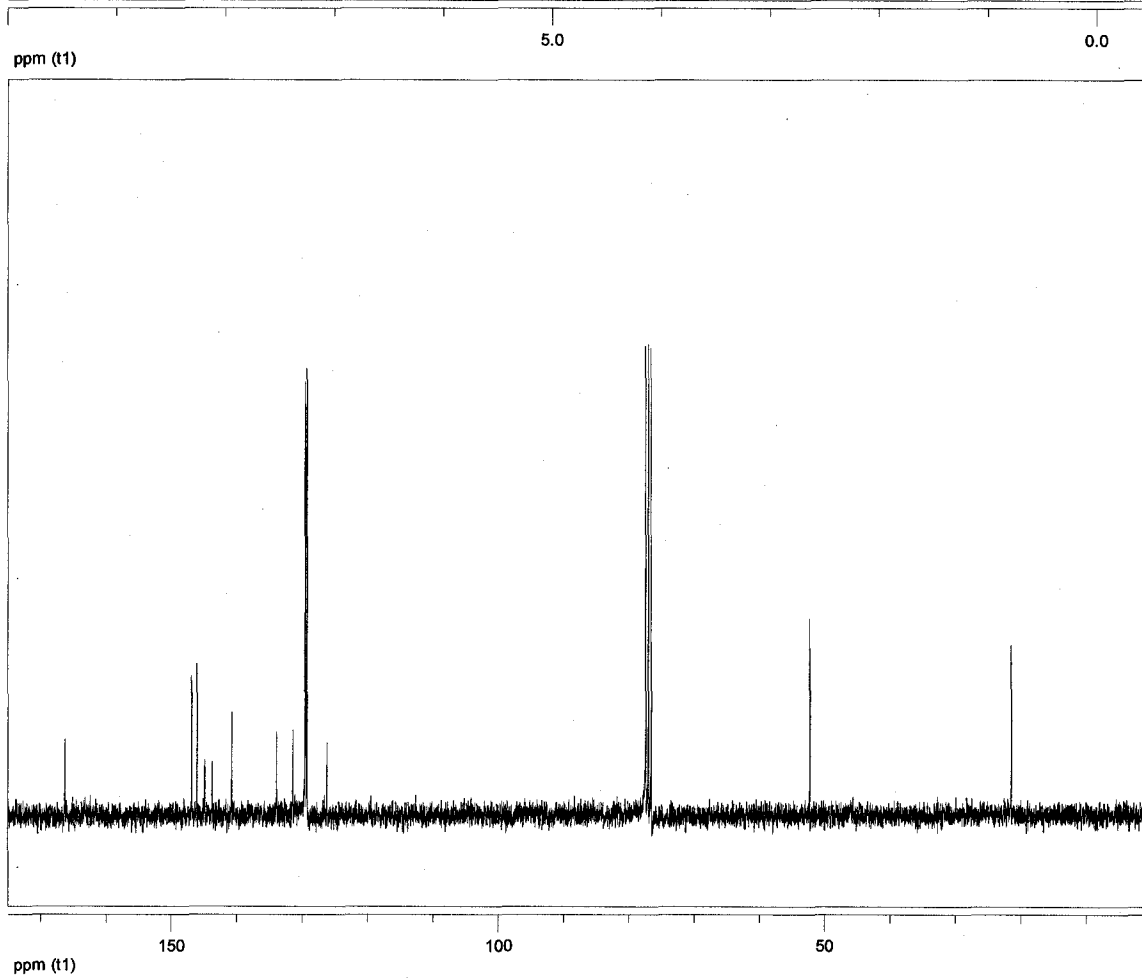
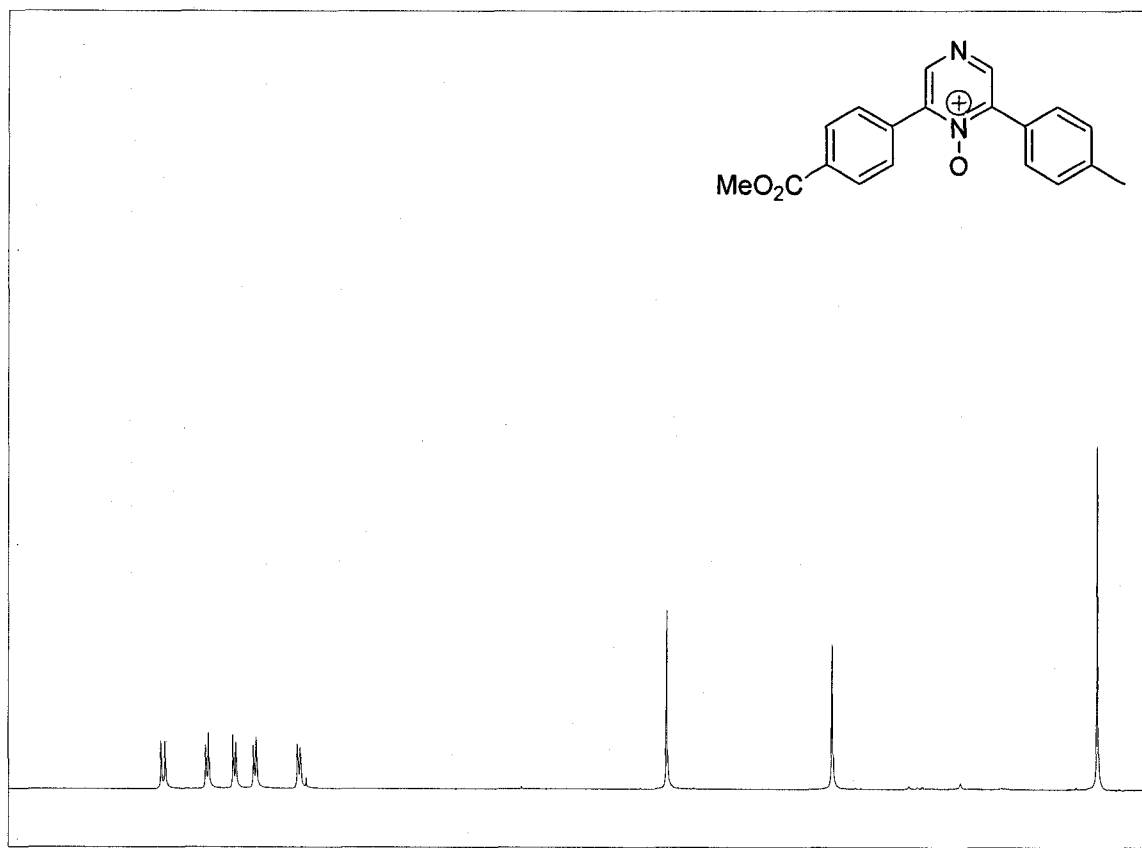


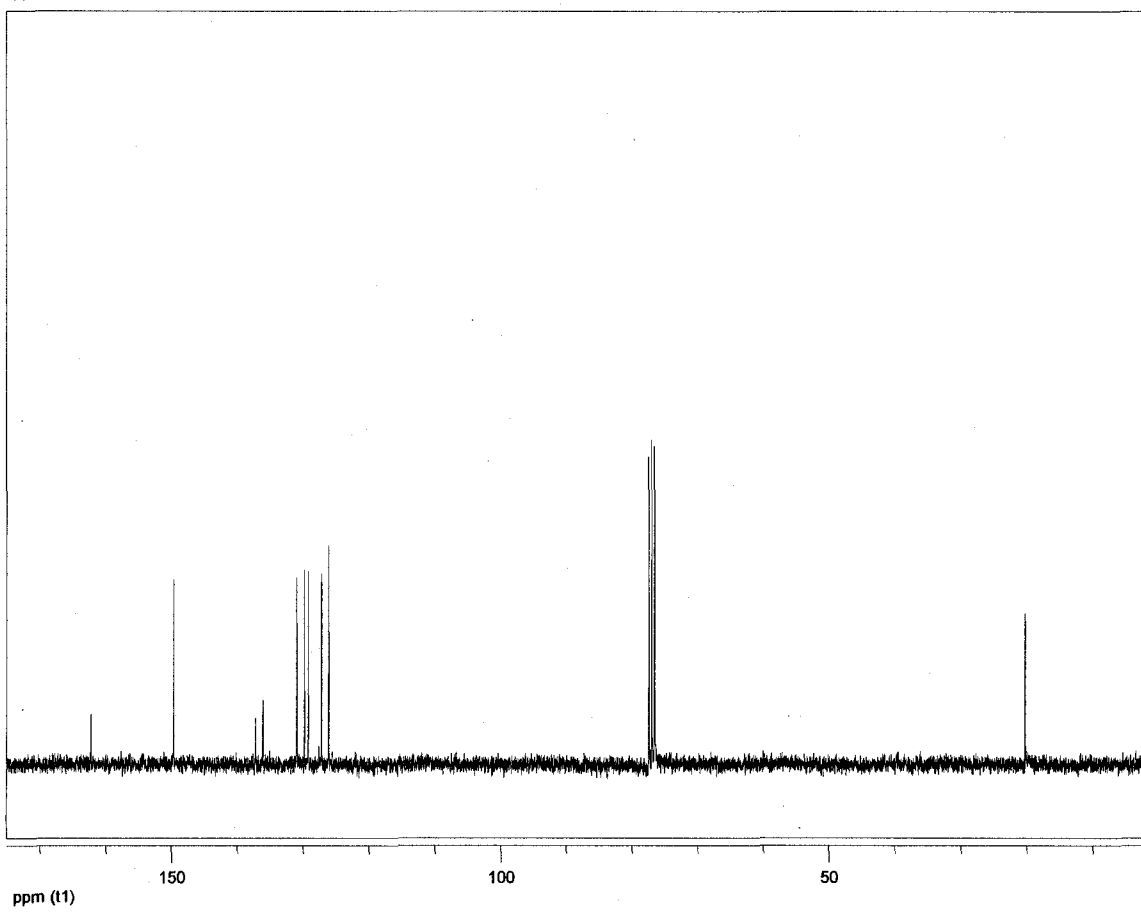
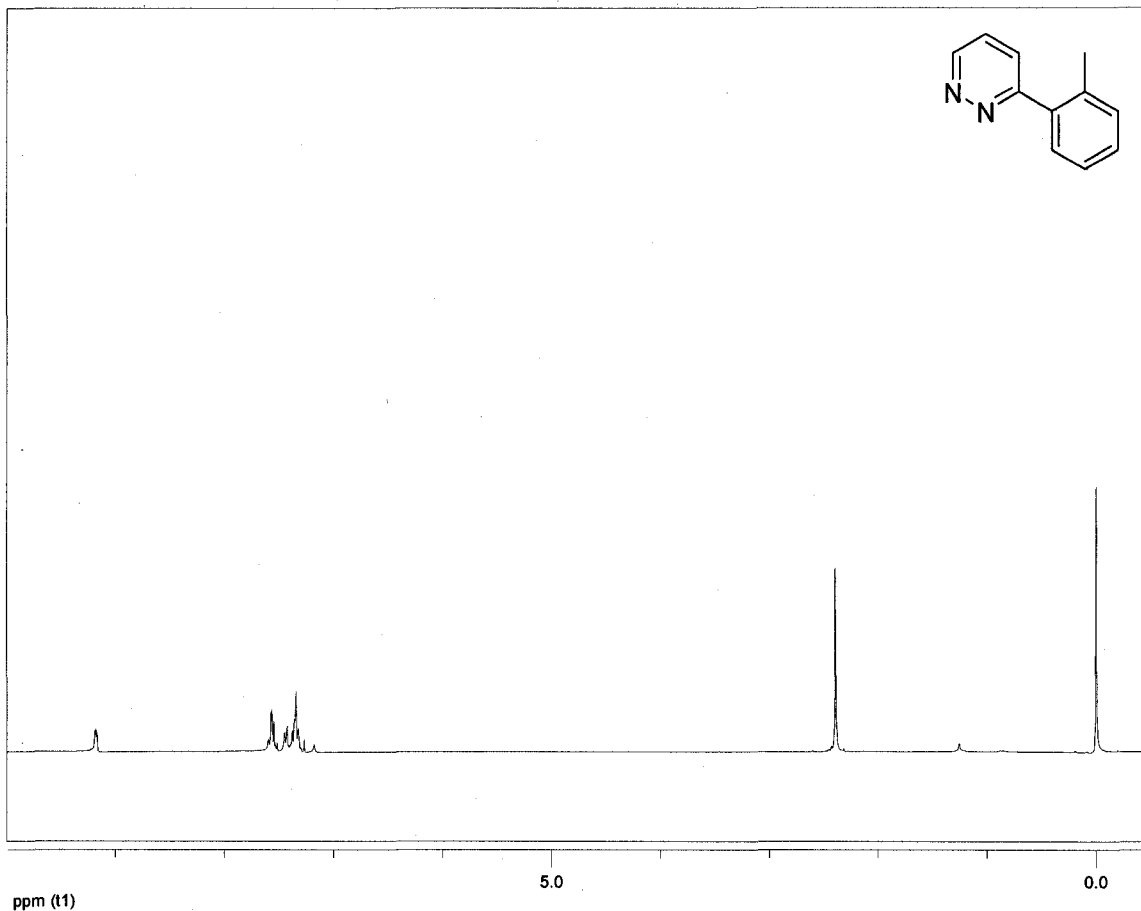
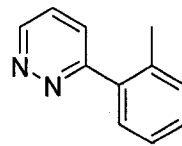


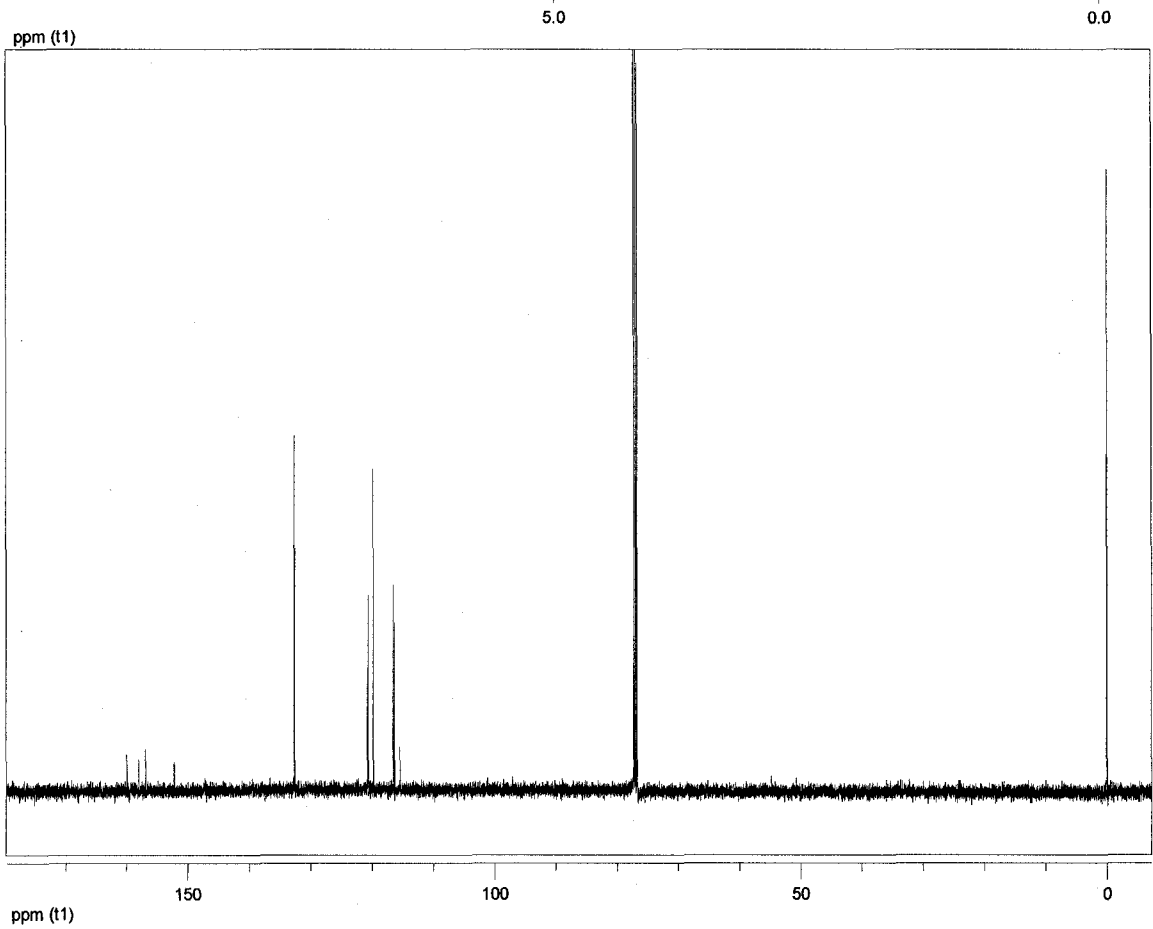
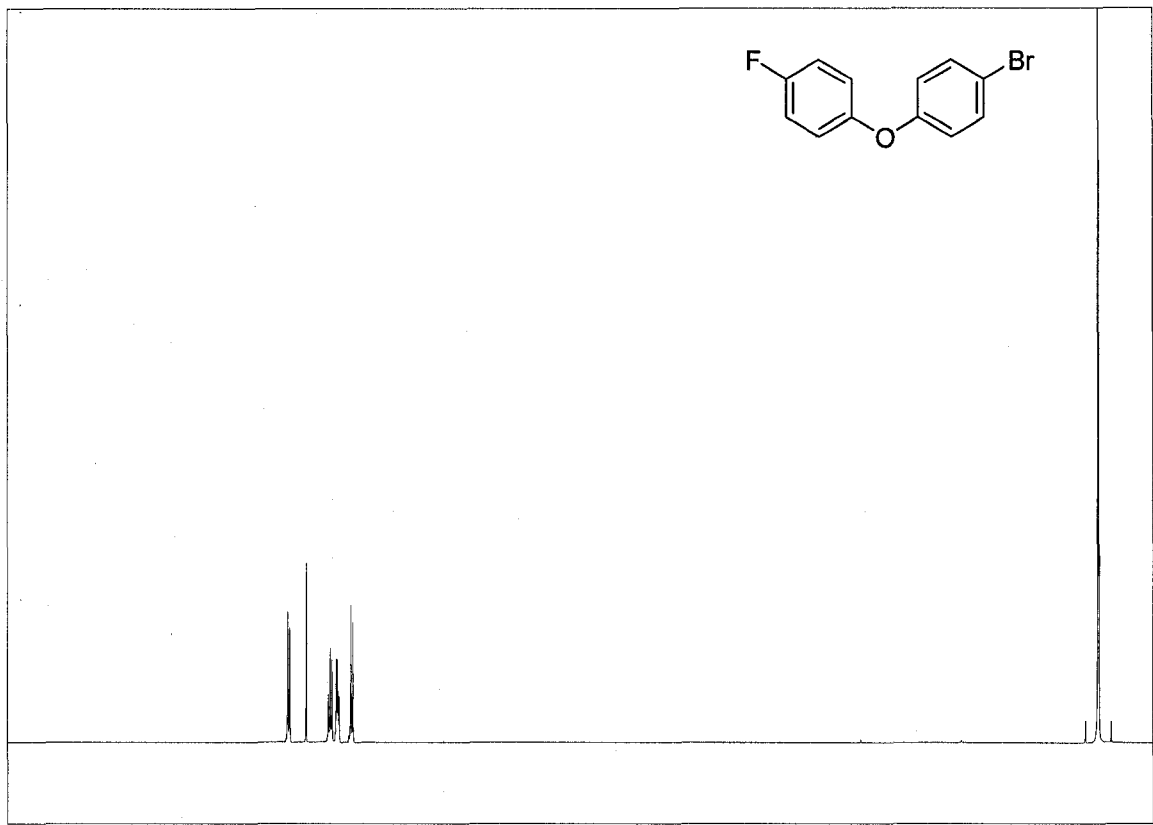


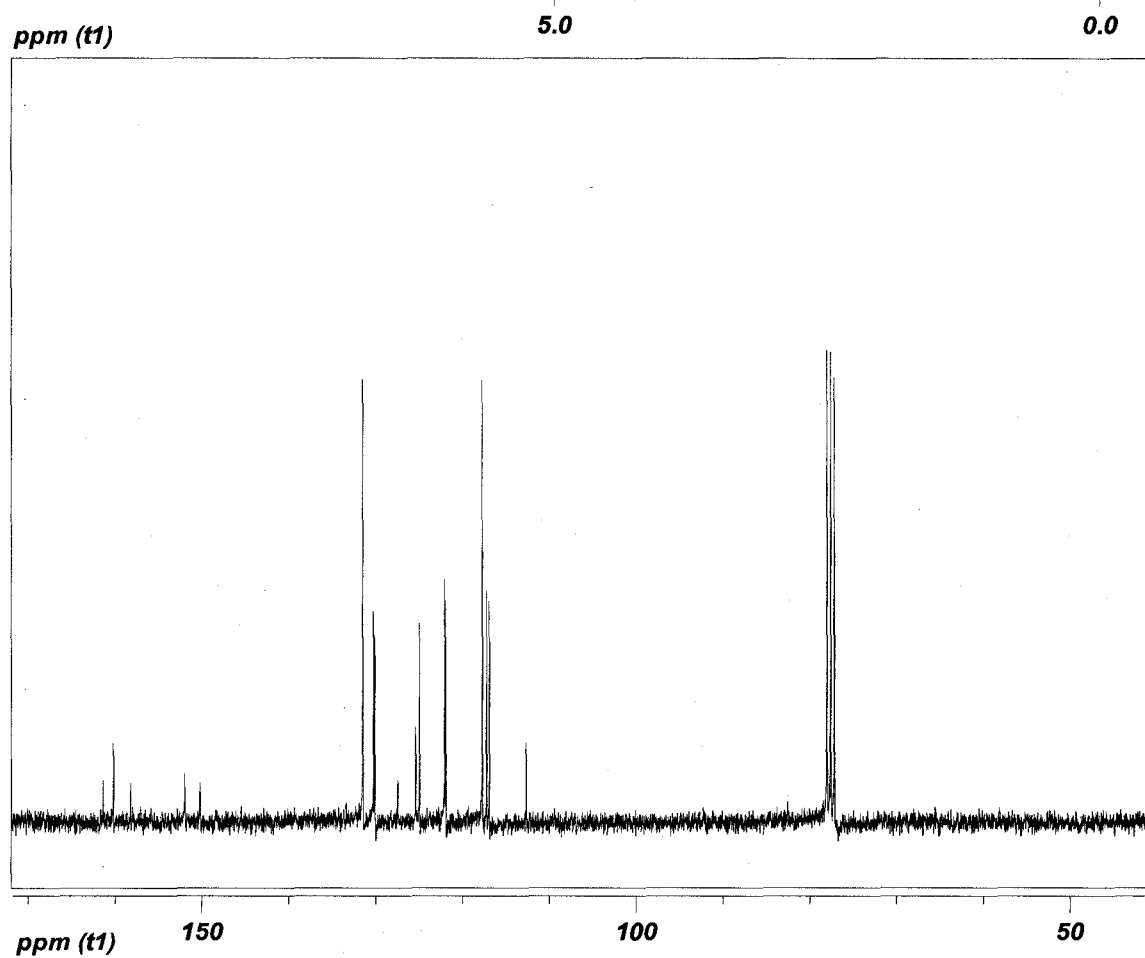
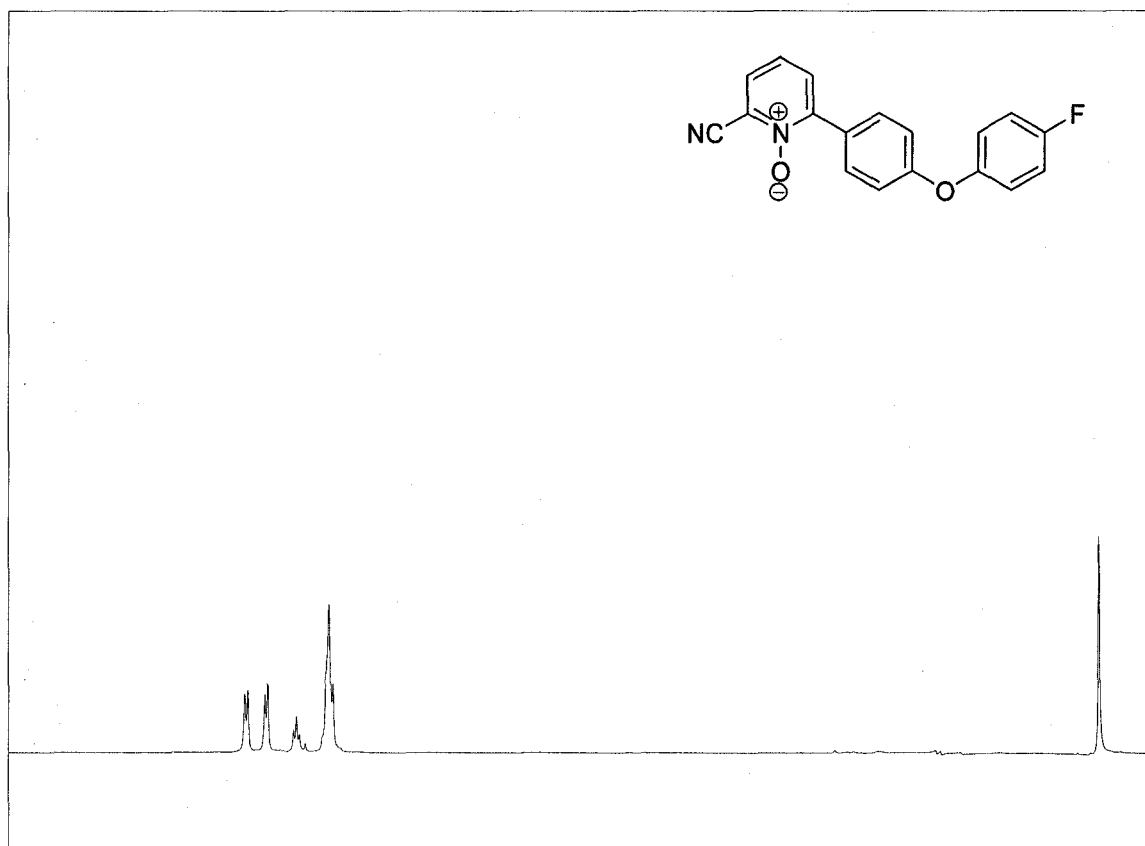


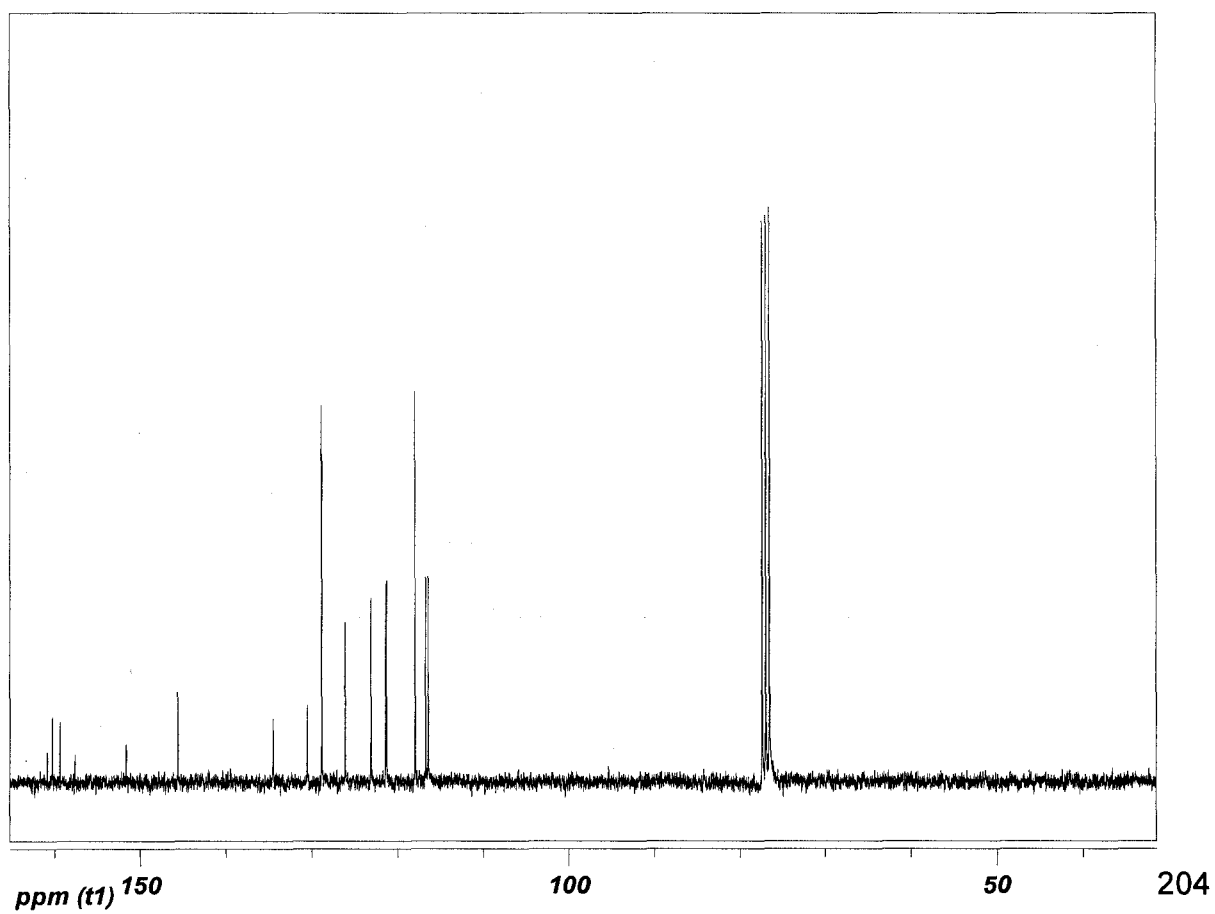
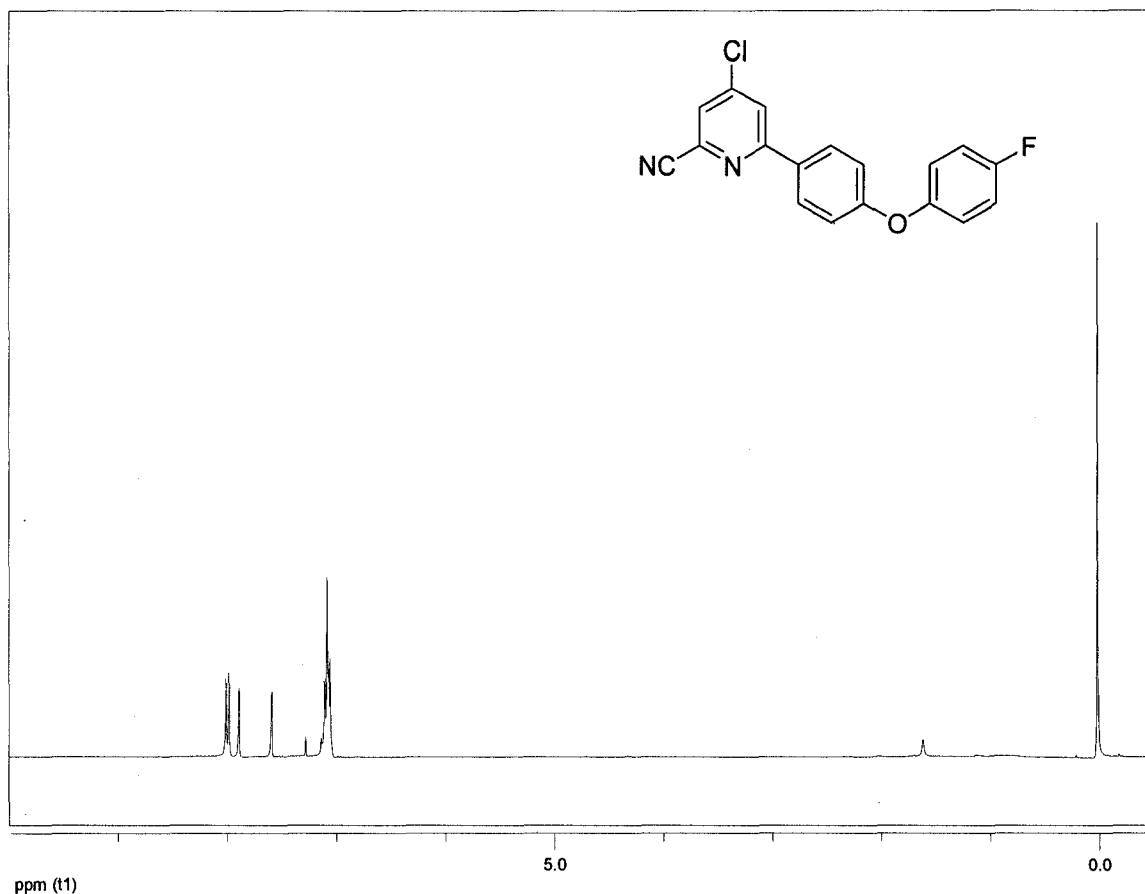


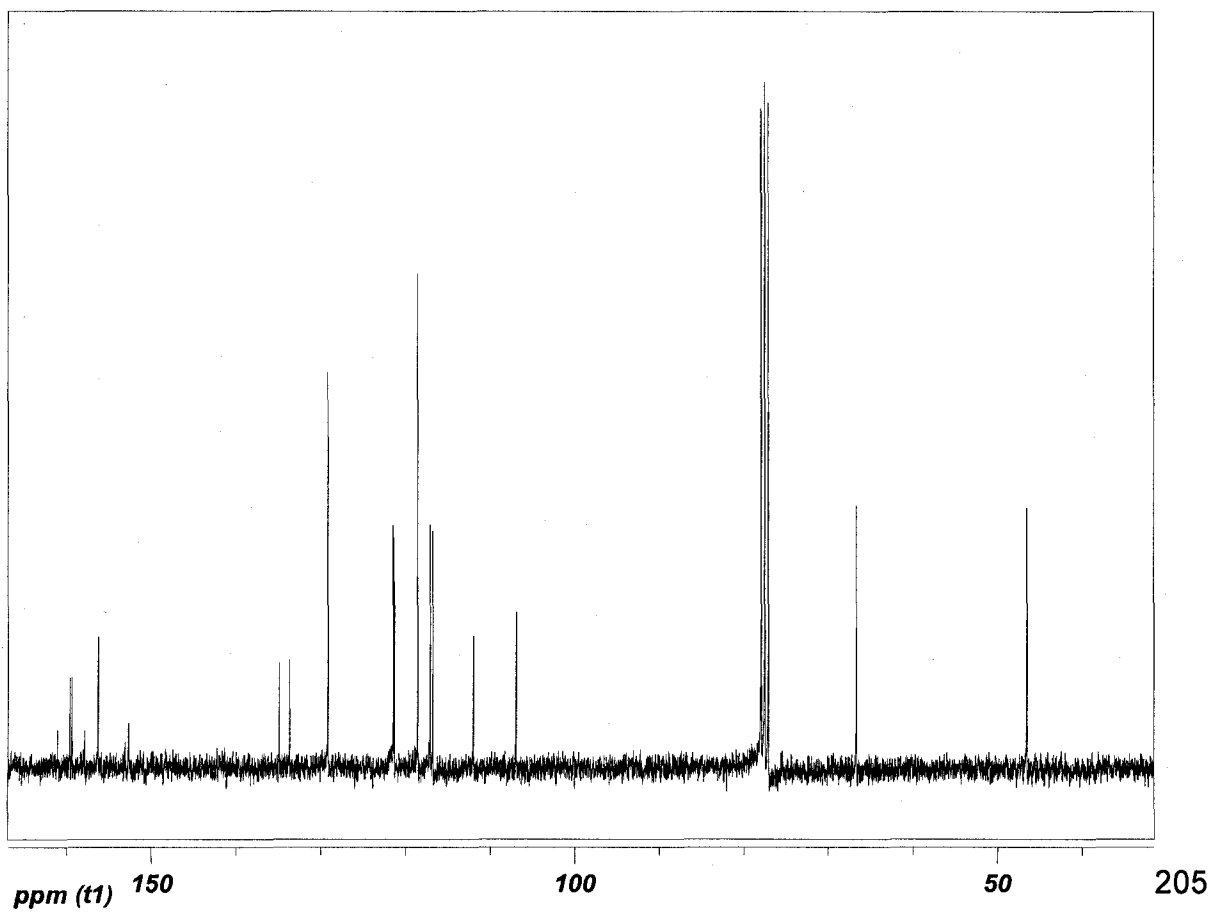
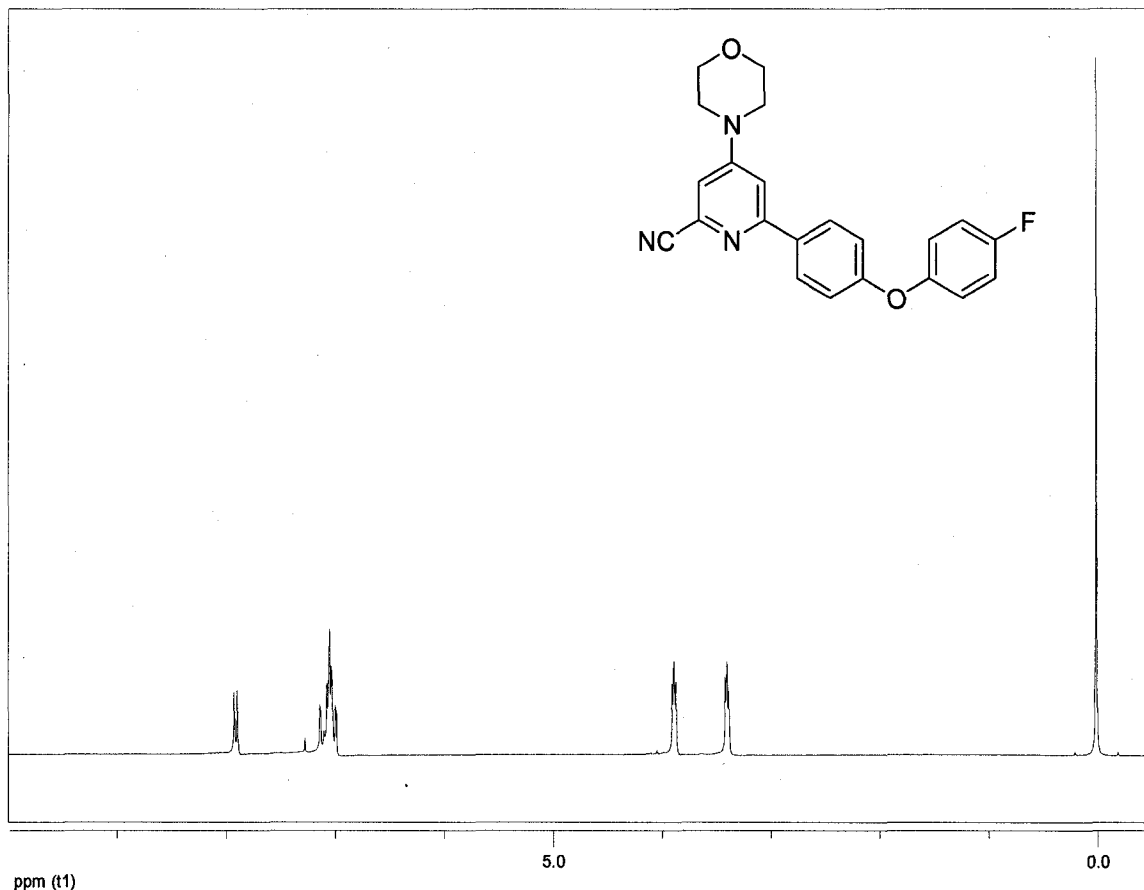


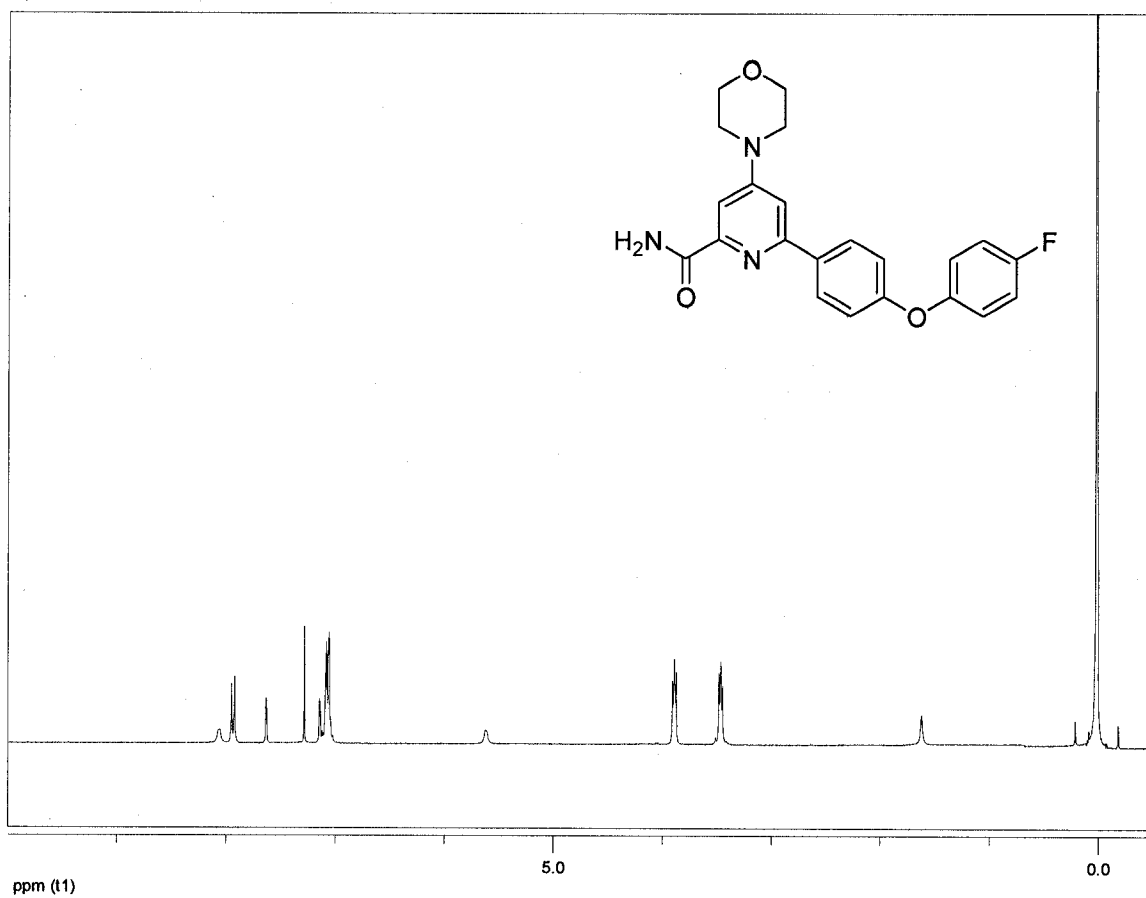


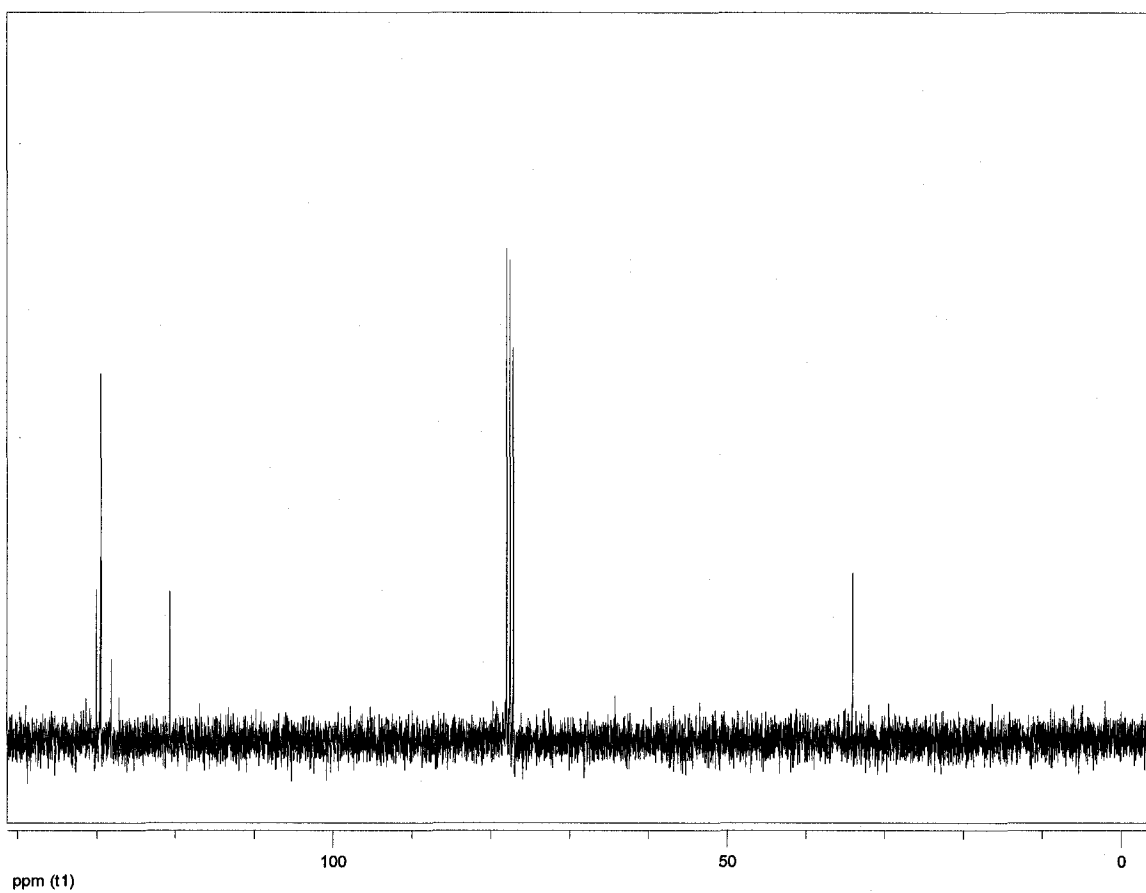
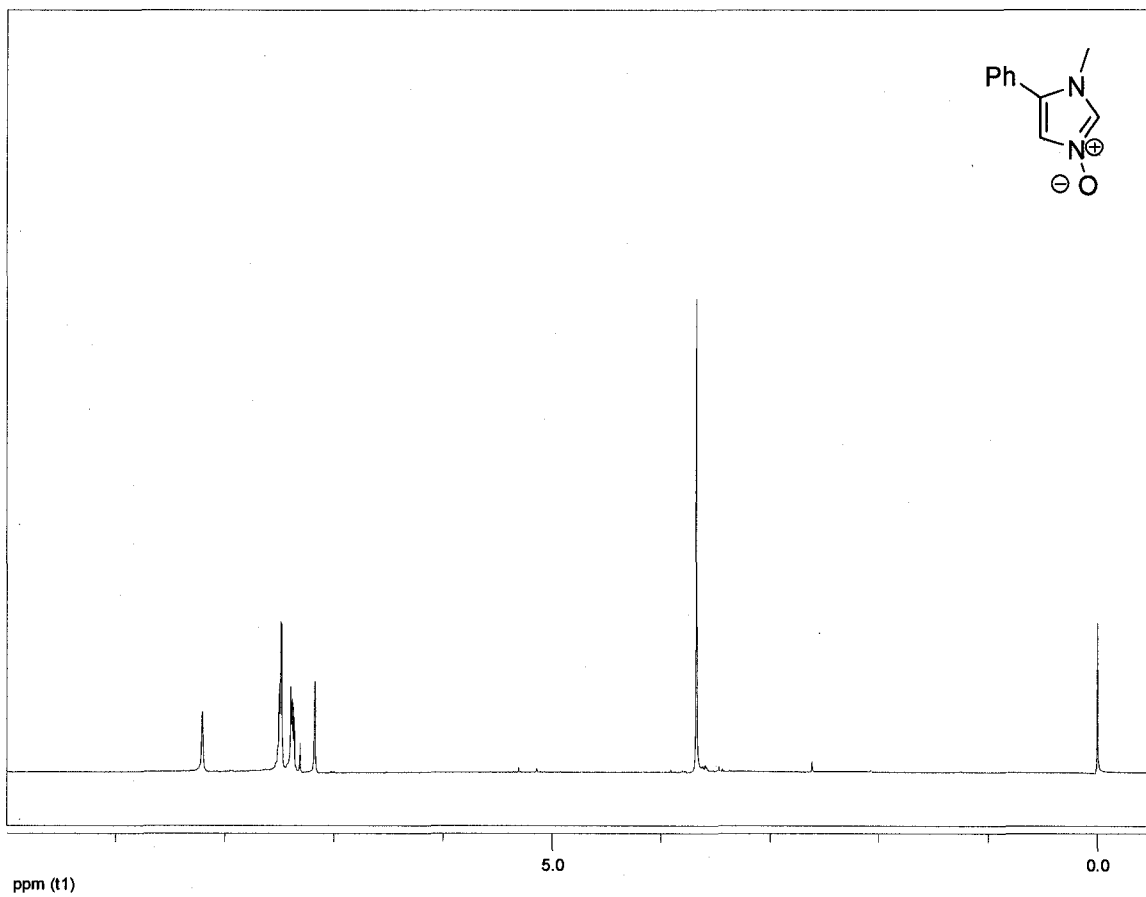


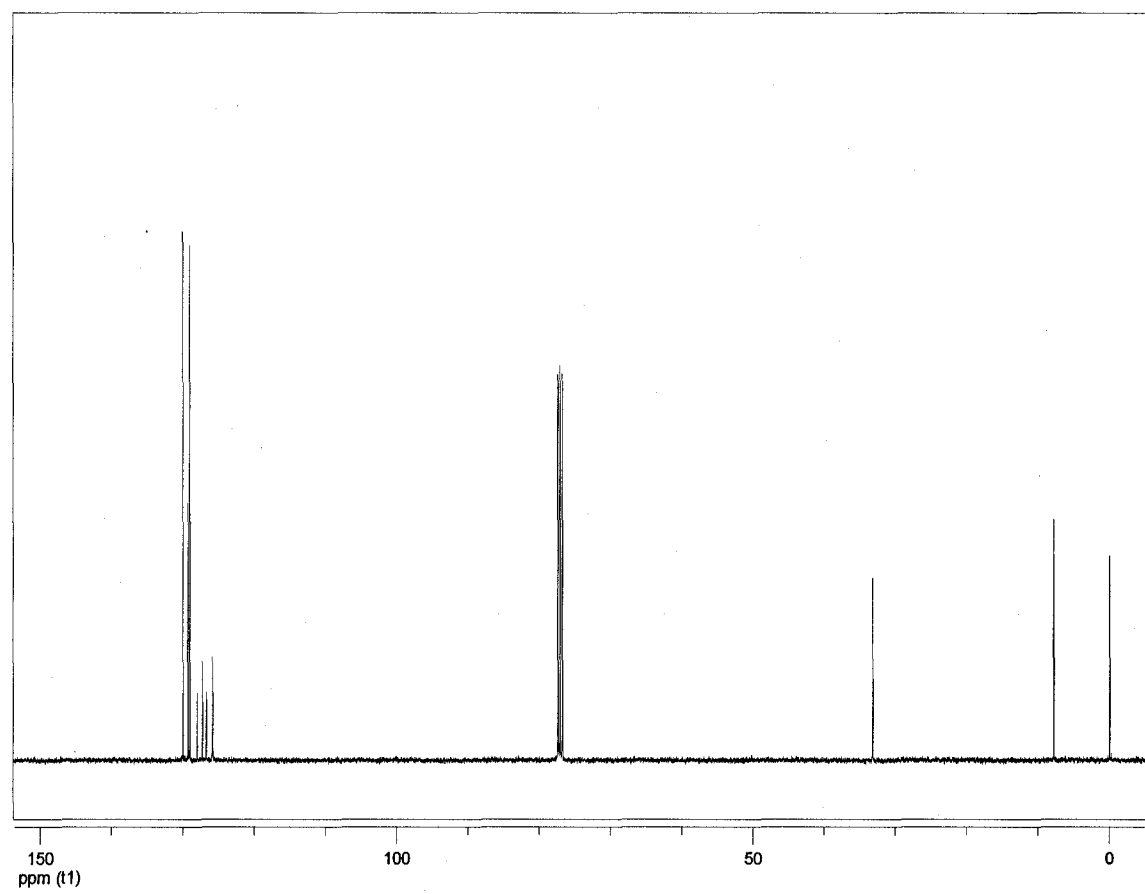
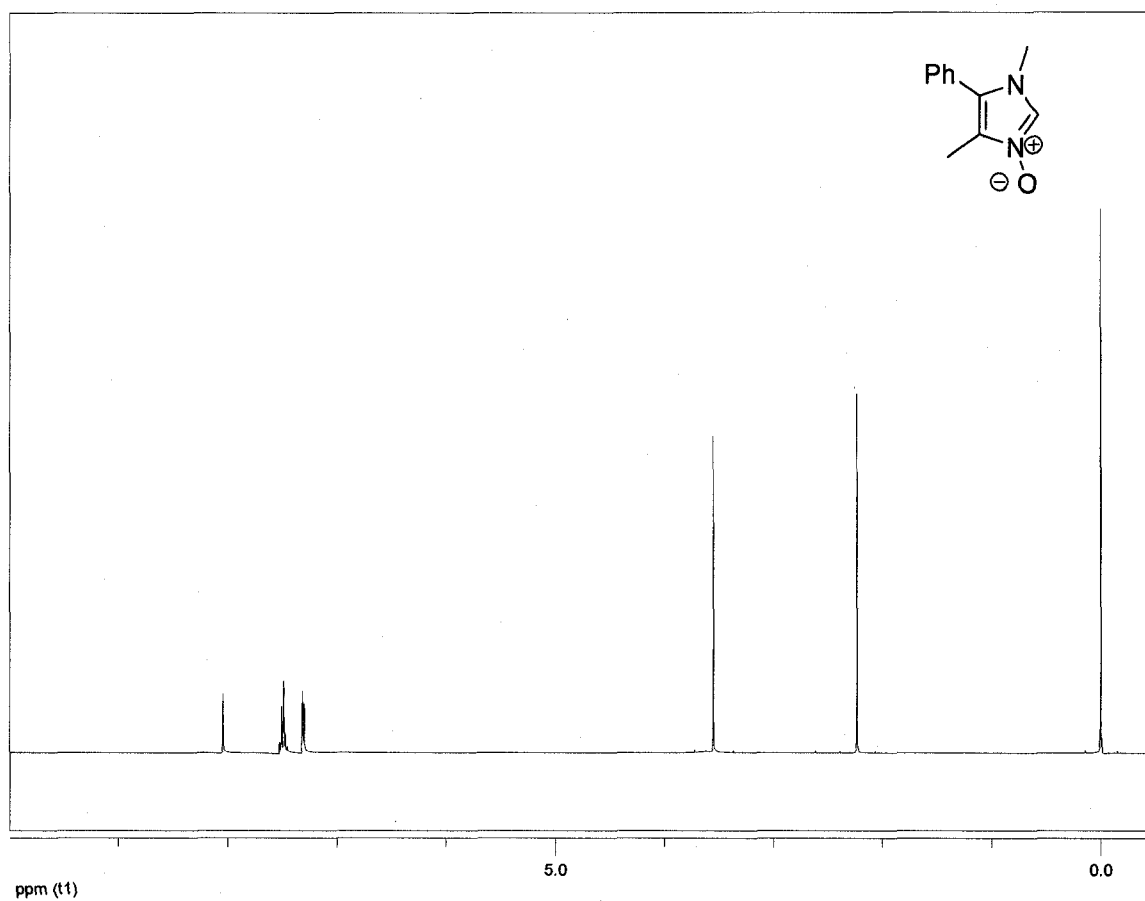


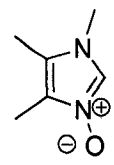
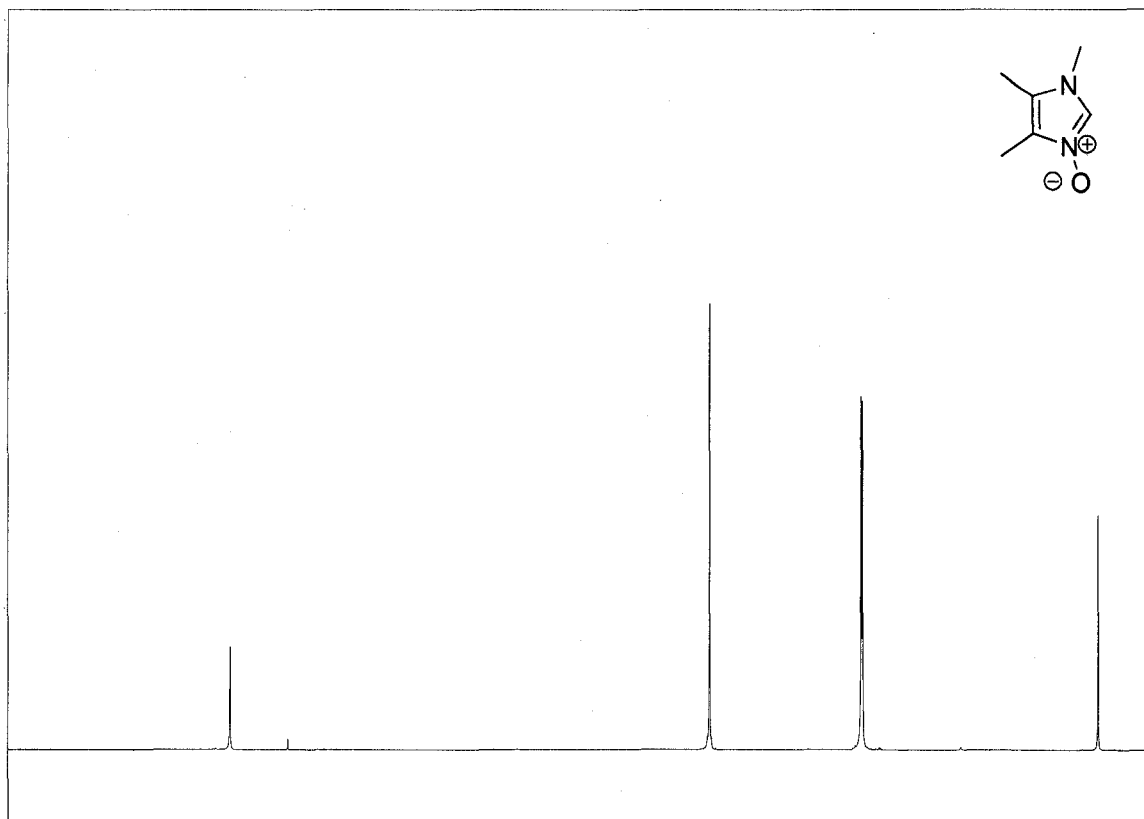




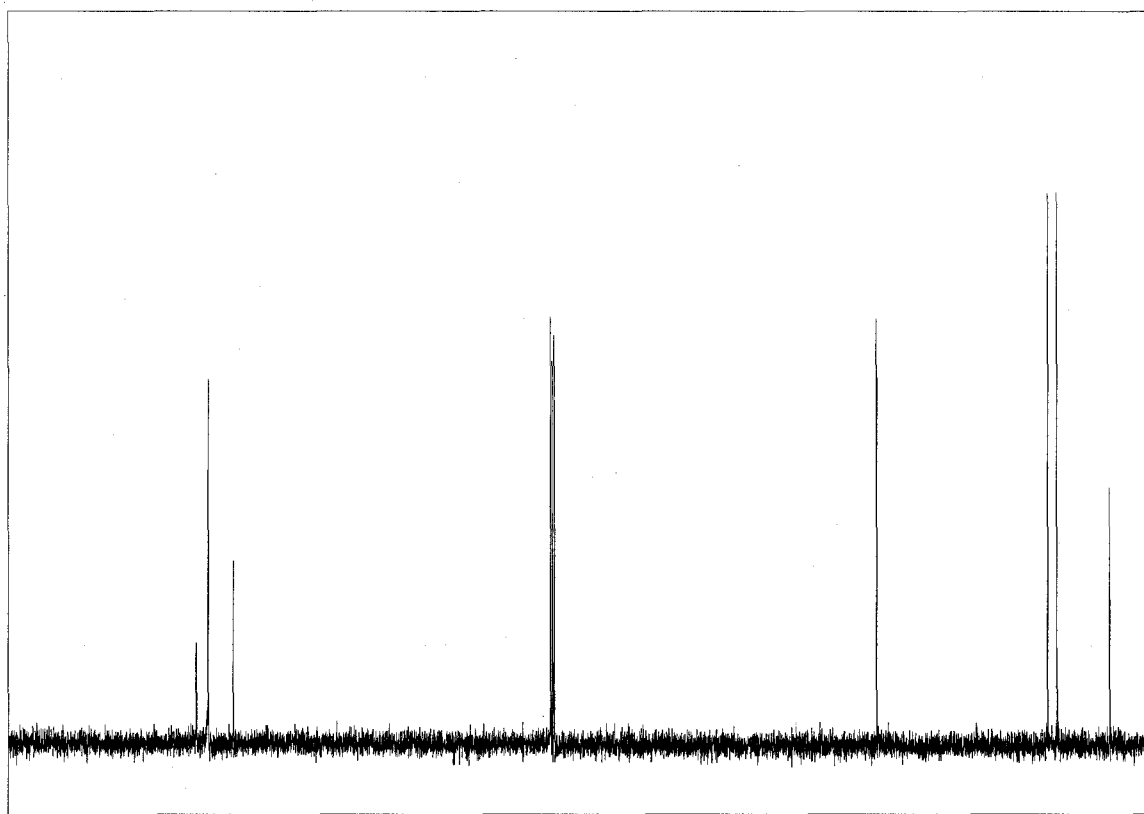








ppm (t1)



150 ppm (t1)

