



uOttawa

L'Université canadienne
Canada's university

**FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
ET POSTDOCTORALES**



**FACULTY OF GRADUATE AND
POSTDOCTORAL STUDIES**

Élisia Villemure

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

M.Sc. (chimie)

GRADE / DÉGRÉE

Département de chimie

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

Développement de nouvelles réactions d'arylation d'hétérocycles azotes catalysées par le palladium

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 DE NOUVELLES RÉACTIONS D'ARYLATION D'HÉTÉROCYCLES AZOTÉS
CATALYSÉES PAR LE PALLADIUM**

Par

Élisia Villemure

B. Sc., Université de Sherbrooke, 2005

Thèse présentée 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

Candidate

Elisia Villemure

Superviseur

Keith Fagnou



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-59899-3
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-59899-3

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.

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

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

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


Canada

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES	I
LISTE DES SCHEMAS.....	VI
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	IX
AVANT PROPOS.....	XIII
REMERCIEMENTS.....	XIV

1. Arylation directe régiosélective des *N*-oxydes d'imidazoles catalysée par le palladium

1

1.1 Introduction sur la formation de motifs biaryle par réactions catalysées par le palladium.....

1

1.1.1 Réactions d'arylation directe	2
1.1.1.1. Arylation directe d'aryles simples.....	3
1.1.1.2. Arylation directe d'hétérocycles azotés.....	9
1.1.2. Résumé.....	12

1.2. Arylation d'imidazoles simples catalysée par le palladium

14

1.2.1. Couplage intermoléculaire entre les halogénures d'imidazoles et les aryles organométalliques.....	16
1.2.1.1. Couplage de Suzuki.....	16
1.2.1.2. Couplage de Stille.....	18
1.2.1.3. Couplage de Negishi.....	19
1.2.2. Couplage intermoléculaire entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryles	20
1.2.2.1. Couplage de Suzuki.....	20
1.2.2.2. Couplage de Stille.....	22
1.2.2.3. Couplage de Negishi.....	23
1.2.3. Réactions d'arylation directe	25
1.2.3.1. Arylation directe aux positions C-5 et C-2.....	25
1.2.3.2. Arylation directe à la position C-4	28

1.2.4. Résumé.....	29
1.3. Objectif du projet	30
1.4. Préparation des <i>N</i>-oxydes d'imidazole	33
1.4.1. Oxydation des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	33
1.4.2. Étude de stabilité de la fonction <i>N</i> -oxyde	35
1.4.3. Formation des <i>N</i> -oxydes d'imidazoles	38
1.4.3.1. Formation des α -cétooximes.....	39
1.4.3.2. Réaction de cyclodéshydratation	42
1.5. Génération de nouveaux analogues d'arylation en position C-2	43
1.6. Optimisation de l'arylation des <i>N</i>-oxydes d'imidazole en position C-4	45
1.6.1. Essai préliminaire.....	45
1.6.2. Optimisation de la réaction d'arylation des <i>N</i> -oxydes d'imidazole en position C-4	46
1.7. Génération d'analogues.....	48
1.8. Réduction des <i>N</i>-oxydes d'imidazole	49
1.9. Mécanisme proposé	52
1.9.1. Effet de la fonction <i>N</i> -oxyde sur la distribution de la HOMO du cycle imidazole	52
1.9.2. Expérience de compétition.....	53
1.9.3. Cycle catalytique proposé	54
1.10. Synthèse d'un inhibiteur de kinases Tie2	56
1.10.1. Synthèse reportée par la compagnie GlaxoSmithKline.....	57
1.10.2. Rétrosynthèse proposée appliquant la méthodologie d'arylation directe des <i>N</i> -oxydes d'imidazoles	59
1.10.3. Synthèse	60
1.10.3.1. Préparation du <i>N</i> -oxyde d'imidazole	61

1.10.3.2. Synthèse du bromure d'aryle nécessaire à l'arylation à la position C-2	61
1.10.3.3. Arylation directe en position C-2	63
1.10.3.4. Arylation en position C-4 et réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde	67
1.11. Analogues d'arylimidazoles en position C-2 pour des substrats plus difficiles	69
1.12. Résumé.....	71
2. Couplage oxydant et régiosélectif de pyrroles avec des aryles simples catalysé par le palladium	72
2.1. Introduction sur la formation de motifs biaryles par réaction de couplage oxydant catalysée par le palladium.....	72
2.1.1. Réaction de couplage oxydant intramoléculaire.....	73
2.1.2. Réaction de couplage oxydant intermoléculaire.....	75
2.1.3. Résumé.....	78
2.2. Objectif du projet.....	78
2.3. Optimisation de la réaction de couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et le benzène	80
2.3.1. Essais préliminaires	81
2.3.2. Optimisation de l'oxydant	82
2.3.3. Optimisation du catalyseur.....	83
2.3.4. Optimisation des autres paramètres	84
2.4. Génération d'analogues.....	87
2.5. Optimisation de la réaction de couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et les aryles simples.....	89

2.6. Génération d'analogues.....	89
2.7. Inversion de régiosélectivité selon l'oxydant.....	92
2.8. Mécanisme proposé	93
2.9. Résumé.....	94
3. CONCLUSION	95
4. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES	96
4.1. Arylation directe des <i>N</i>-oxydes d'imidazole.....	96
4.1.1. Méthode générale	96
4.1.2. Procédure générale pour la preparation des α -cétooximies.....	96
4.1.2.1. Caractérisation des composés.....	97
4.1.3. Procédure générale pour la preparation des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	98
4.1.3.1. Caractérisation des composés.....	99
4.1.4. Procédure générale pour l'arylation à la position C-2 des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	101
4.1.4.1. Caractérisation des composés.....	101
4.1.5. Procédure générale pour l'arylation à la position C-4 des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	105
4.1.5.1 Caractérisation des composés.....	106
4.1.6. Procédure générale pour la réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde	110
4.1.6.1. Caractérisation des composés.....	110
4.1.7. Expérience de compétition.....	115
4.1.8. Expérience de décomposition de la fonction <i>N</i> -oxyde	117
4.2. Synthèse d'un inhibiteur de kinases Tie2 par la méthode d'arylation des <i>N</i>-oxydes d'imidazole.....	117
4.2.1. Méthode générale	117
4.2.2. Synthèse du bromure d'aryle 1.24	118
4.2.2.1. Caractérisation des composes.....	118

4.2.3. Préparation du <i>N</i> -oxyde d'imidazole 1.22	122
4.2.3.1. Caractérisation des composés	122
4.2.4. Procédure générale pour l'arylation des <i>N</i> -oxydes d'imidazole pour des substrats plus difficiles	123
4.2.4.1. Caractérisation des composés.....	124
4.2.5. Arylation à la position C-4 du <i>N</i> -oxyde d'imidazole 1.34	127
4.2.5.1. Caractérisation du composé 1.35	127
4.2.6. Réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde du composé 1.35.....	129
4.2.6.1. Caractérisation du composé 1.14	129
 4.3. Couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples	130
4.3.1. Méthode générale	130
4.3.2. Procédures pour la protection des pyrroles.....	130
4.3.2.1 Caractérisation des composés.....	130
4.3.3. Procédure générale pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et le benzène.....	134
4.3.3.1. Caractérisation des composés.....	134
4.3.4. Procédure générale pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples.....	139
4.3.4.1. Caractérisation des composés.....	139
4.3.5. Diarylation du <i>N</i> -pivalylpyrrole.....	145
 5. APPENDICE	147

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1: Problématiques des méthodes traditionnelles de couplage	2
Schéma 1.2: Mécanisme simplifié proposé pour l'arylation directe assistée par un groupement directeur	4
Schéma 1.3: Cycle catalytique proposé pour l'arylation des aryles polyfluorés et des dérivés du nitrobenzène	7
Schéma 1.4: Arylation directe du benzène	8
Schéma 1.5: Palladation <i>via</i> substitution aromatique électrophile	10
Schéma 1.6: Réaction de Stille sur un halogénure d'imidazole	19
Schéma 1.7: Application du couplage de Negishi sur un halogénure d'imidazole	20
Schéma 1.8: Application du couplage de Suzuki à un imidazole portant un ester boronique	21
Schéma 1.9: Couplage de Stille employant un 5-stannylimidazole.....	23
Schéma 1.10: Application du couplage de Negishi employant un imidazole portant le groupement zincique.....	24
Schéma 1.11: Arylation directe sur les imidazoles simples.....	25
Schéma 1.12: Arylation séquentielle C-2, C-5, C-4 des <i>N</i> -oxydes de thiazole	31
Schéma 1.13: Arylations séquentielles des <i>N</i> -oxydes d'imidazole.....	31
Schéma 1.14: Mécanismes proposés pour la réduction des <i>N</i> -hydroxypyrazoles	37
Schéma 1.15: Méthode de préparation des <i>N</i> -oxydes d'imidazole développée antérieurement	38
Schéma 1.16: <i>N</i> -oxydes d'imidazole préparés antérieurement.....	39
Schéma 1.17: Cycle catalytique proposée pour l'arylation directe des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	55
Schéma 1.18: Études des triarylimidazoles menant à la découverte d'un inhibiteur de kinases Tie2.....	57
Schéma 1.19: Synthèse reportée par GlaxoSmithKline de l'inhibiteur Tie2.....	57
Schéma 1.20: Synthèse de l' α -cétooxime 1.21 par GlaxoSmithKline.	58
Schéma 1.21: Rétrosynthèse proposée	60
Schéma 1.22: Synthèse du <i>N</i> -oxyde d'imidazole 1.22.....	61
Schéma 1.23: Première approche pour la synthèse du bromure d'aryle 1.24	62
Schéma 1.24: Deuxième approche pour la synthèse de bromure d'aryle 1.24.....	63
Schéma 1.25: Arylation en position C-4 et réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde	68

Schéma 2.1: Méthodes de formation des biaryles	73
Schéma 2.2: Couplage oxydant entre les indoles et le benzène	79
Schéma 2.3: Défis associés à la réaction de couplage oxydant des hétérocycles	80
Schéma 2.4: Cycle catalytique proposé pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples.....	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Arylation directe des perfluorobenzènes.....	5
Tableau 1.2: Arylation directe de dérivés de nitrobenzène	6
Tableau 1.3: Arylation directe des <i>N</i> -oxydes de pyridine et de diazine.....	11
Tableau 1.4: Arylation directe des <i>N</i> -oxydes de thiazole	12
Tableau 1.5: Couplage de Suzuki du 4(5)-bromoimidazole développé par Bellina et Rossi...	17
Tableau 1.6: Première observation de l'inversion de régiochimie par addition de cuivre à la réaction d'arylation directe des imidazoles	26
Tableau 1.7: Tentatives d'oxydation des imidazoles.....	34
Tableau 1.8: Expérience de stabilité de la fonction <i>N</i> -oxyde sous conditions oxydantes	36
Tableau 1.9: Réaction d' α -oximation du 6-méthoxy-2-acétonaphtnone.....	40
Tableau 1.10: Formation des α -cétooximes.....	41
Tableau 1.11: Génération de nouveaux <i>N</i> -oxydes d'imidazole substitués en position	42
Tableau 1.12: Nouveaux analogues pour l'arylation en position C-2 des <i>N</i> -oxydes d'imidazole	44
Tableau 1.13: Optimisation des conditions d'arylation en position C-4.....	47
Tableau 1.14: Analogues des <i>N</i> -oxydes d'imidazole trisubstitués	48
Tableau 1.15: Réduction de la fonction <i>N</i> -oxyde	50
Tableau 1.16: Réduction des analogues des <i>N</i> -oxydes d'imidazole.....	51
Tableau 1.17: Optimisation du ligand.....	65
Tableau 1.18: Optimisation du solvant.....	66
Tableau 1.19: Optimisation du ratio Ligand/Palladium et de la quantité de catalyseur.....	67
Tableau 1.20: Analogues d'arylimidazoles en position C-2 utilisant des substrats plus difficiles	70
Tableau 2.1: Analogues du couplage oxydant intramoléculaire.....	75
Tableau 2.2: Couplage oxydant des <i>N</i> -oxydes de pyridine	77
Tableau 2.3: Investigation du ratio Benzène/PivOH.....	86
Tableau 2.4: Optimisation de la concentration.....	87
Tableau 2.5: Couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et le benzène	88
Tableau 2.6: Couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et des aryles simples.....	91
Tableau 2.7: Sélectivité C-2/C-3 selon l'oxydant.....	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : acétate
Ad : Adamantyle
Am : isoamyle
aq. : aqueux
Ar : aryle générique
Ar' : aryle générique
Ar₁ : aryle générique
Ar₂ : aryle générique
Ar₃ : aryle générique
atm : atmosphère
Bn : Benzyle
BQ : benzoquinone
Bu : butyle
°C : degré celcius
cm : centimètre
Cy : cyclohexyle
d : doublet
dba : dibenzylidène acetone
DCE : dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
dd : doublet de doublet
Dibal-H : «diisobutylaluminium hydride»
DMA : diméthylacétamide
DME : diméthoxyéthane
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppf : 1,2-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

équiv. : équivalent
Et : éthyle
Et₂O : diéthyl éther
EtOAc : Acétate d'éthyle
g : gramme
GD : Groupement directeur
GC : «gas chromatography»
h : heure
HOMO : «Highest occupied molecular orbital»
HPLC : «high performance liquid chromatography»
*i*Bu: isobutyle
*i*Pr : isopropyle
IR : infrarouge
J : constante de couplage RMN
John-Phos : 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyle
K: Kelvin
L : ligand
LDA : lithium diisopropylamine
M⁺ : ion moléculaire
M : molaire
mol : mole
m : meta
MAP : «Mitogen-activated protein»
mmol : millimole
*m*CPBA : «meta-chloroperbenzoic acid»
Me : méthyle
MHz : mégahertz
min : minute
mL : millilitre
MOM : «Methoxymethyl ether»
MS : «mass spectroscopy»
MTO : Méthyltrioxorhénium, MeReO₃

N : Normalité
[O] : Oxydant
o : ortho
p : para
Ph : phényle
PhH: Benzène
PhMe: Toluène
Piv : groupement pivalyle
Py : pyridine
Qté. : quantité
R : groupe générique
R' : groupe générique
R₁ : groupe générique
R₂ : groupe générique
R₃ : groupe générique
R₄ : groupe générique
R_f : référence frontale
RMN : résonance magnétique nucléaire
s : singulet
SAR : «Structure activity relationship»
SEM : «2-((Trimethylsilyl)ethoxy)methyl»
t : triplet
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
*t*Bu : *tert*-butyle
Tf : trifluorométhasulfonyle
TFA : «trifluoroacetic acid»
TFAA : «trifluoroacetic anhydride»
THF : tétrahydrofurane
THP : Tétrahydropyrane
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilyle
Ts :tosyle

UHP : «urea-hydrogen peroxide»

VEGFR : «Vascular endothelial growth factor receptor»

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

X : halogénure générique

X-Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyle

AVANT PROPOS

Le motif biaryle dont l'un des composants est un hétérocycle azoté est très important en chimie médicinale. Ce motif se retrouve aussi fréquemment dans les produits naturels. Il en résulte un besoin grandissant de développer des procédés efficaces pour leur préparation. Au cours des années, les chimistes ont mis au point différentes méthodes pour leur formation. L'approche classique consiste à effectuer un couplage croisé entre un aryle organométallique et un halogénure d'aryle par catalyse métallique. Plus récemment, l'arylation directe a été grandement étudiée. Ce processus dans lequel le réactif organométallique est remplacé par un simple atome d'hydrogène a permis la formation des biaryles avec d'excellents résultats.

Le groupe Fagnou a beaucoup innové dans ce domaine en permettant l'arylation directe des aryles polyfluorés et d'un composé aussi peu activé que le benzène. Dans le même ordre d'idée, il a été envisagé de prendre avantage de la fonction *N*-oxyde pour rendre possible l'arylation de composés qui étaient difficilement fonctionnalisés par les méthodes usuelles. Ceci a permis d'accéder à l'arylation directe des hétérocycles azotés tels que les pyridines, les diazines et les thiazoles.

En s'inspirant de cette découverte, il a été possible d'appliquer cette réactivité aux *N*-oxydes d'imidazole permettant ainsi l'arylation séquentielle et régiosélective de ces substrats aux positions C-2 et C-4. Les produits finaux obtenus ont pu être facilement désoxygénés. Ce processus a permis de rapporter le premier exemple d'arylation directe des imidazoles à la position C-4. Il a aussi été possible de réaliser la synthèse d'un composé médicinal ayant des propriétés anti-cancéreuses en appliquant cette méthodologie.

Enfin, un second objectif a été atteint en rendant possible la formation d'un lien biaryle entre deux partenaires de couplage non préactivés. En effet, le couplage oxydant entre les pyrroles et les aryles simples a été réalisé avec succès. Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité, en limitant la formation de sous-produits indésirables issues de réactions secondaires tels que la diarylation ou la dimérisation du pyrrole de départ.

REMERCIEMENTS

Ces deux années de maîtrise ont passées si rapidement, mais je ne les oublierai pas de ci-tôt. Je n'en serais sûrement pas où j'en suis si ce n'avait pas été de Keith. Il est toujours là pour nous et il prend à cœur de nous donner la meilleure formation possible tout en considérant nos objectifs de carrière. Sans aucun doute Keith est un passionné de chimie et il sait transmettre sa passion à ses étudiants.

Tout d'abord, je dois remercier les vieux de la vielle, sans qui toute cette belle chimie n'aurait jamais pris naissance. Team Merck : JP qui m'a été d'une grande aide au début de ma maîtrise et LC qui est une source infinie d'informations. Team BI : Mélissa et Mathieu à qui je vais aller me joindre sous peu. Team Suisse : Marc avec qui j'ai de bons souvenirs de randonnée.

Je tiens aussi à remercier Mégan ou Mégaaan ou encore French Mégan avec qui j'ai eu une belle complicité tout au long de ma maîtrise. J'ai beaucoup apprécié nos longues discussions sur la bouffe, mais surtout le fait qu'il n'y a jamais eu de compétition entre nous deux. Ton aide a été très précieuse lors de ma préparation de séminaire et d'entrevue. Je suis vraiment contente qu'on puisse encore travailler ensemble à BI. Je n'oublie pas Sophie qui m'a aussi beaucoup aidé avec les «problem of the day». Je suis convaincue que tu as un brillant avenir devant toi. J'aimerais remercier aussi toutes les autres filles du lab : Laurence, Ho-Yan, Doris, Megan et Nicole avec qui j'ai eu beaucoup de plaisirs.

Je tiens à remercier les post-docs, Kayode, Dan Black, Mathieu Leclerc et particulièrement Ben qui est toujours disponible pour lire et corriger nos documents. Je te souhaite d'obtenir l'emploi de tes rêves. J'aimerais aussi remercier Dave avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. Je lui souhaite la meilleure des chances dans le lab Jacobsen. Une chose est certaine, les blagues recyclées de Dan Shore vont me manquer. Je remercie aussi tous les gens que j'ai côtoyé, dont Chris, Dereck, Olivier, Nicolas, Ivan, les étudiants d'été, les gens des groupes Beauchemin et Barriault et le personnel de soutien.

Finalement, j'aimerais dire un gros merci à David qui m'a énormément aidé et qui a été mon support moral tout au long de mes études. Grâce à toi j'ai pu repousser mes limites, malgré le fait que j'étais une petite fille gênée du Saguenay qui ne parlait pas très bien anglais. C'est aussi beaucoup grâce à toi que j'en suis maintenant où j'en suis. Continue de travailler fort et je suis certaine qu'on va enfin pouvoir se retrouver à Montréal.

Chapitre 1

1. ARYLATION DIRECTE RÉGIOSÉLECTIVE DES N-OXYDES D'IMIDAZOLES CATALYSÉE PAR LE PALLADIUM

1.1 Introduction sur la formation de motifs biaryle par réactions catalysées par le palladium

Le motif biaryle est très important considérant sa présence soutenue tant dans les produits naturels que dans les composés pharmaceutiques. Il en résulte un besoin grandissant pour des procédés de plus en plus efficaces pour leur préparation. Depuis l'avènement du couplage d'Ullmann,¹ il y a de cela un siècle, les méthodes de formation des biaryles ont beaucoup évolué. L'approche la plus commune pour leur préparation est la réaction de couplage croisé catalysée par le palladium employant un aryle organométallique et un halogénure d'aryle,² méthode par ailleurs de plus en plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la formation de liens carbone-carbone.³ Toutefois, cette approche nécessite la préactivation des deux partenaires de couplage, ce qui requiert plusieurs étapes chimiques, lesquelles sont non économiquement

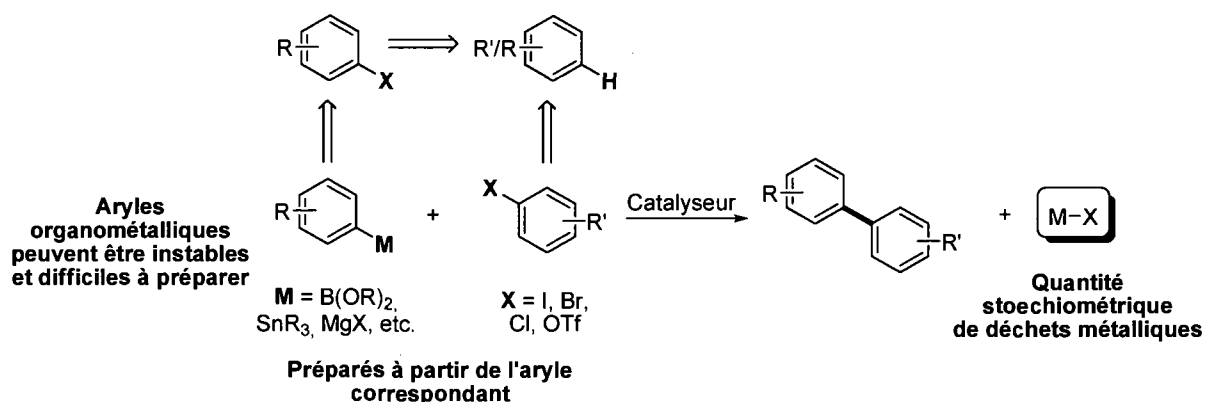
¹ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174.

² a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. b) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.

³ a) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. b) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

viables et demandent du temps de préparation. De plus, certains aryles organométalliques, plus spécifiquement les hétérocycles, sont parfois instables face aux conditions réactionnelles. Finalement, ce type de couplage génère une quantité non négligeable de déchets métalliques toxiques pour la santé et l'environnement (Schéma 1.1).

Schéma 1.1: Problématiques des méthodes traditionnelles de couplage

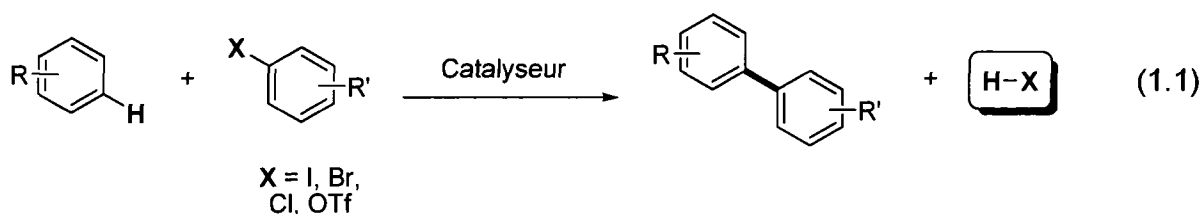


Ces méthodes ont dû être repensées pour les rendre plus efficaces, ce qui a mené, au cours des vingt dernières années, au développement et à l'amélioration de la réaction d'arylation directe.

1.1.1 Réactions d'arylation directe

La réaction d'arylation directe a fait face à de nombreuses investigations au cours des dernières années.⁴ Cette réaction consiste à remplacer l'aryle organométallique par un simple aryle. Ainsi, les problématiques liées à l'utilisation d'un réactif organométallique sont en grande partie résolues. Par conséquent, au lieu de générer une quantité stœchiométrique de déchets métalliques, de simples molécules d'acide sont produites (équation 1.1).

⁴ a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174. b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.



Plusieurs approches concernant l'arylation directe ont été explorées par le passé, ce qui fait de cette méthode un vaste sujet. Cette section portera sur quelques unes des stratégies employées pour achever la formation des liaisons biaryle par réaction d'arylation directe intermoléculaire.

1.1.1.1. Arylation directe d'aryles simples

Le fait d'avoir éliminé le groupement activateur organométallique pourrait possiblement mener à des problèmes de régiosélectivité lors de l'arylation. L'une des manières pour contrer cette problématique a été d'introduire un groupement directeur sur l'aryle non activé. Dans la plupart des cas, le groupement directeur possède un hétéroatome qui peut complexer le palladium avec ses électrons libres et ainsi diriger l'arylation en position ortho de ce groupement. Différents types de groupements directeurs ont démontré leur efficacité par le passé: les phénols,⁵ les amides,⁶ les aldéhydes,⁷ les hétérocycles azotés^{6b,8} et plus récemment les éthers,⁹ utilisés par le groupe Fagnou (Figure 1.1).

⁵ Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740.

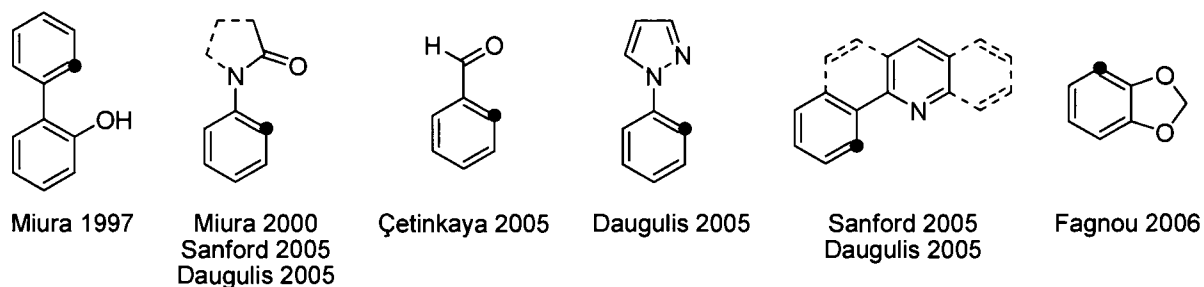
⁶ a) Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655. b) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330. c) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046.

⁷ Gürbüz, N.; Özdemir, I.; Çetinkaya, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273.

⁸ Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657.

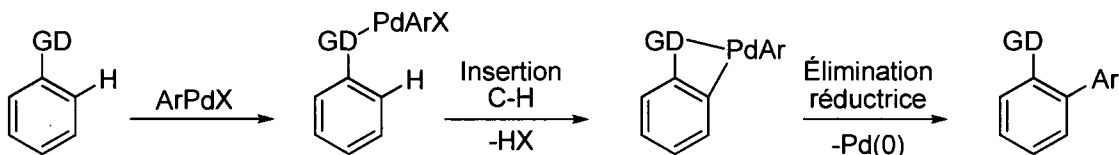
⁹ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

Figure 1.1: Arylation directe assistée par un groupement ortho directeur



Le mode d'action le plus fréquemment rapporté pour ce type de réaction implique une combinaison Pd(0)/Pd(II). Il est généralement proposé que l'espèce active du catalyseur se complexe au groupement directeur, suivi par une insertion du palladium dans le lien C-H pour former un palladacycle à 5 ou 6 membres. Ce processus permet l'arylation en ortho du groupement directeur (Schéma 1.2).

Schéma 1.2: Mécanisme simplifié proposé pour l'arylation directe assistée par un groupement directeur

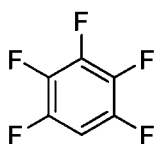
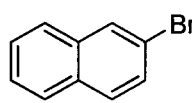
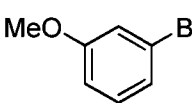
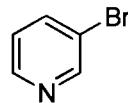
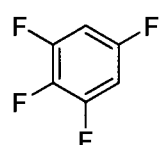
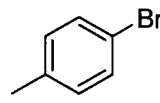
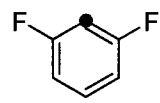
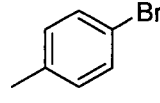


Une autre stratégie utilisée pour l'arylation directe d'aryles simples a été développée par le groupe Fagnou. Cette approche implique l'emploi d'aryles pauvres en électrons comme substrat de départ. Par exemple, Lafrance et Fagnou ont mis au point des conditions réactionnelles permettant l'arylation des aryles polyfluorés.¹⁰ Plusieurs exemples ont été rapportés avec d'excellents rendements (Tableau 1.1).

¹⁰ a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754. b) Lafrance, M.; Shore, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2006**, *22*, 5097.

Tableau 1.1: Arylation directe des perfluorobenzènes

$\text{F}_n\text{-C}_6\text{H}_4\text{-H}$ (1.1-3 equiv.) + Ar-Br (1 equiv.) $\xrightarrow[\text{DMA, 120 } ^\circ\text{C}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (5 mol\%)}, \text{PtBu}_2\text{Me-HBF}_4 \text{ (10 mol\%)}, \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (1.1 equiv.)}}$ $\text{F}_n\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Ar}$

Entrée	Aryle polyfluoré	ArBr	Rendement (%)
1	 1		91
2	1		85
3	1		78
4			75
5			85

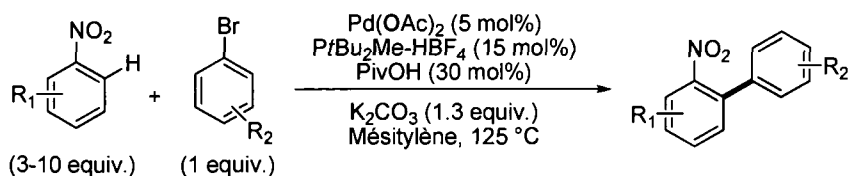
Dans le même ordre d'idée, Caron, Campeau et Fagnou ont pris avantage du groupement nitro pour aryle régiosélectivement des dérivés du nitrobenzène.¹¹ Cette approche a permis d'effectuer l'arylation en position ortho du groupement nitro avec de très bonnes régiosélectivités, supérieures à 20:1.¹² Il est à noter qu'une quantité

¹¹ Caron, L.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533.

¹² Régiosélectivité: ortho/ (méta+para)

catalytique d'acide pivalique est primordiale au bon déroulement de la réaction (Tableau 1.2). L'effet bénéfique de l'acide pivalique sera expliqué plus loin dans ce document.

Tableau 1.2: Arylation directe de dérivés de nitrobenzène



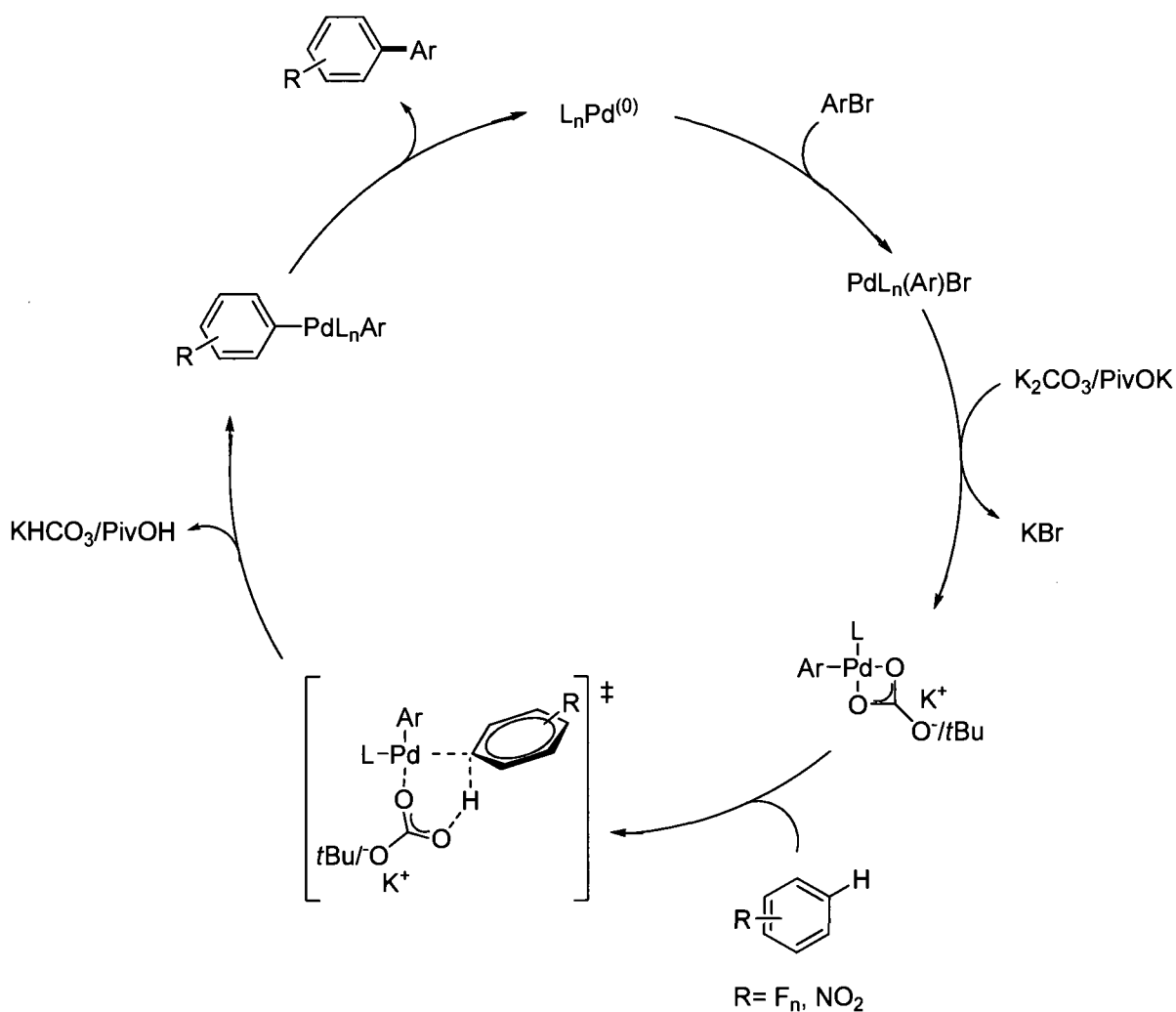
Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		62	4		61
2		73	5		60
3		77	6		65

Les réactions d'arylation directe des aryles polyfluorés et des dérivés du nitrobenzène ont comme point commun d'avoir un groupement électroattracteur qui active le cycle et qui favorise le clivage de la liaison carbone-hydrogène. Il a donc été proposé que ces deux réactions possèdent un mécanisme similaire. La première étape de ce mécanisme serait une insertion oxydante du palladium(0) dans la liaison aryle-brome. Par la suite, un échange de ligand entre le bromure et le carbonate, ou le pivalate s'il est présent, a été envisagé et supporté par des calculs DFT. Cela est suivi par l'entrée du second aryle dans le cycle catalytique *via* une étape de métallation/déprotonation concertée.¹³

¹³ Pour un autre exemple de réaction où une étape de métallation/déprotonation concertées est proposée: Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.

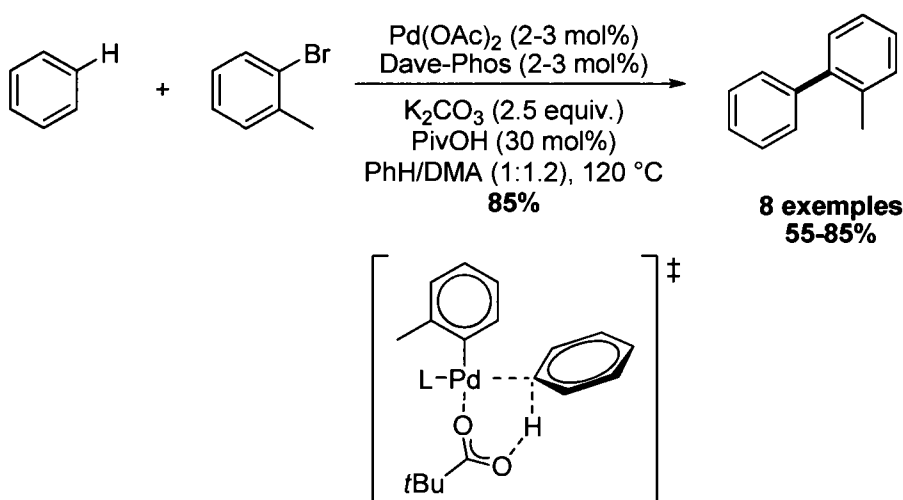
Finalement, une élimination réductrice est proposée pour engendrer la formation du lien biaryle et la régénération du palladium(0) (Schéma 1.3). Le rôle de l'acide pivalique dans la réaction des dérivés du nitrobenzène serait de produire une quantité catalytique de base soluble dans le mésitylène pour ainsi favoriser la présence de la forme active du catalyseur. Ce processus faciliterait l'étape de métallation/déprotonation concertée.

Schéma 1.3: Cycle catalytique proposé pour l'arylation des aryles polyfluorés et des dérivés du nitrobenzène



L'introduction de l'acide pivalique a joué un rôle crucial dans le développement de la réaction d'arylation directe du benzène.¹⁴ Tous les autres acides carboxyliques (AcOH, EtCO₂H, *i*-PrCO₂H, 2-AdCO₂H) investigués n'ont pas fourni de résultats comparables à ceux obtenus avec l'acide pivalique. À l'aide de ce système catalytique très efficace, il a été possible de produire plusieurs biaryles substitués (Schéma 1.4). Les intermédiaires de ce processus réactionnel sont présumés comme étant similaires à ceux impliqués dans l'arylation directe des aryles polyfluorés et des dérivés du nitrobenzène (Schéma 1.3). Il est proposé que cette réaction passe aussi par un état de transition du type métallation/déprotonation concerté.

Schéma 1.4: Arylation directe du benzène

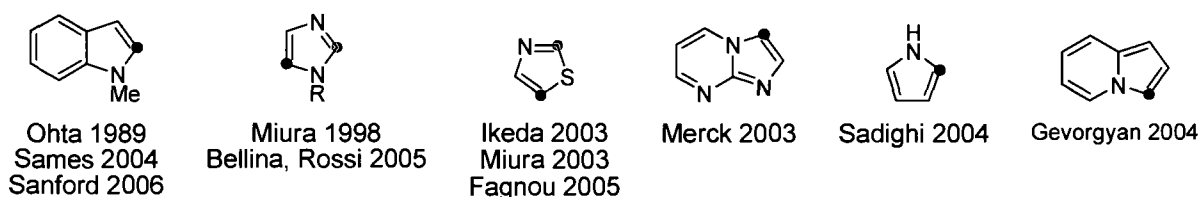


¹⁴ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

1.1.1.2. Arylation directe d'hétérocycles azotés

L'importance du motif biaryle, où l'un de ses composants est un hétérocycle azoté, ne fait plus aucun doute. Ce type de structure est souvent présent dans de nombreux composés pharmaceutiques et produits naturels.¹⁵ Depuis les 20 dernières années, la communauté scientifique s'est beaucoup attardée sur l'arylation directe d'hétérocycles azotés riches en électrons (Figure 1.2).¹⁶

Figure 1.2: Arylation directe d'hétérocycles azotés riches en électrons

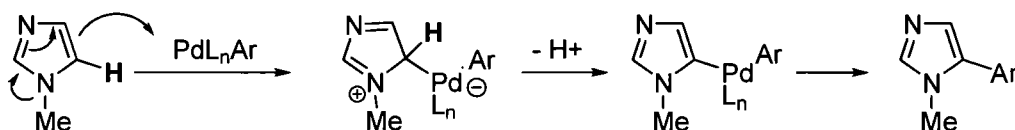


La majorité de ces groupes de recherche considèrent que les hétérocycles π -excessifs miment les réactifs organométalliques par leur nucléophilicité. Il a donc été proposé que cette similitude permette la palladation du cycle par substitution aromatique électrophile sur l'arylpalladium(II) *via* un intermédiaire de Wheland. (Schéma 1.5).

¹⁵ a) Boiani, M.; Gonzalez, M. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 409. b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571. c) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature* **2002**, *1*, 493. d) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644.

¹⁶ a) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200. b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

Schéma 1.5: Palladation *via* substitution aromatique électrophile

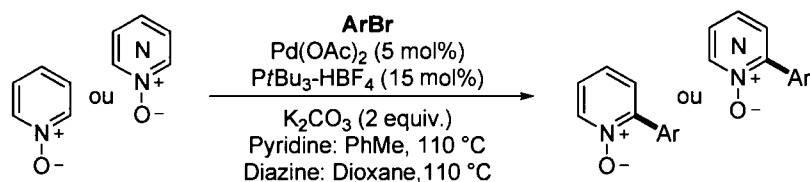


L'arylation directe des hétérocycles riches en électrons est bien répertoriée dans la littérature. Toutefois, l'arylation directe des hétérocycles pauvres en électron, tels les pyridines et les diazines, a beaucoup moins été explorée. Le groupe Fagnou s'est démarqué dans ce domaine en prenant avantage la fonctionnalité *N*-oxyde sur ces substrats. Ceci a permis l'arylation des *N*-oxydes de pyridine¹⁷ et de diazines¹⁸ avec d'excellents rendements et une régiosélectivité exclusive à la position adjacente à la fonction *N*-oxyde (Tableau 1.3). Il est suggéré que le mécanisme d'arylation de ces substrats passe par une étape de métallation/déprotonation concertée à l'état de transition.

¹⁷ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020

¹⁸ Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7781.

Tableau 1.3: Arylation directe des *N*-oxydes de pyridine et de diazine



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		95	4		82
2		97	5 ^a		61
3		78	6		74

[a]: 10 mol% de CuCN a été ajouté

Cette même fonction *N*-oxyde a rendu possible l'arylation à toutes les positions de dérivés du thiazole (Tableau 1.4).¹⁹ Il est à noter que dans toutes les réactions utilisant les *N*-oxydes d'hétérocycle, la fonctionnalité *N*-oxyde a pu être réduite suite à l'arylation.

¹⁹ Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276.

Tableau 1.4: Arylation directe des *N*-oxydes de thiazole

Entrée	<i>N</i> -oxyde	ArBr	Conditions	Produit	Rendement (%)
1			A		80
2			B		80
3			C		79

Conditions:

A: ArBr (1 equiv.), *N*-oxyde (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Ligand **1** (10 mol%), K₂CO₃

(1.5 equiv.), PivOH (20 mol%), PhMe (0.2 M), 25 °C.

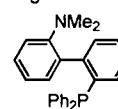
B: ArBr (1 equiv.), *N*-oxyde (1.5 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PtBu₃-HBF₄ (5 mol%), K₂CO₃

(1.5 equiv.), PhMe (0.2 M), 70 °C.

C: ArBr (1 equiv.), *N*-oxyde (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (15 mol%), K₂CO₃

(2 equiv.), PhMe (0.2 M), 110 °C.

Ligand **1**:



1.1.2. Résumé

La préparation des liaisons biaryles peut s'effectuer selon plusieurs méthodes. La plus commune est le couplage croisé employant un réactif organométallique et un halogénure d'aryle. Toutefois, cette approche nécessite plusieurs étapes chimiques pour la synthèse des deux partenaires de couplages. De plus, l'instabilité de certains réactifs organométalliques affecte négativement le résultat de ce type de couplage. Ces arguments ont poussé les scientifiques à développer des approches plus efficaces pour la génération des biaryles. C'est au cours des 20 dernières années que l'arylation directe a vraiment pris sa place comme alternative au couplage organométallique. Différentes stratégies ont été développées. L'une d'entre elles est l'utilisation d'un

groupement directeur ou de groupements activateurs pour achever l'arylation directe avec une bonne régiosélectivité. Une autre approche favorise l'emploi d'hétérocycles riche en électrons pour accéder à ce même type de composé. Finalement, la découverte de la fonction *N*-oxyde comme groupement activant a permis l'arylation d'hétérocycles pauvres en électrons, tels que les diazines et les pyridines.

1.2. Arylation d'imidazoles simples catalysée par le palladium

Les mono, di et triarylimidazoles sont des composés importants en raison de leur activité biologique significative. Des compagnies pharmaceutiques se sont intéressées aux arylimidazoles en tant que molécules biologiquement actives. Un anti-inflammatoire basé sur le motif 4,5-diarylimidazole a été développé par la compagnie GlaxoSmithKline.²⁰ Pour sa part, la compagnie Merck a mis au point un triarylimidazole actif contre le cancer.²¹ Un dernier exemple qui illustre bien la variété d'activités biologiques relatives aux arylimidazoles concerne le Centre de recherche en médecine GlaxoWellcome SpA en Italie qui a développé un diarylimidazole ayant de fortes propriétés antibactériennes²² (Figure 1.3).²³

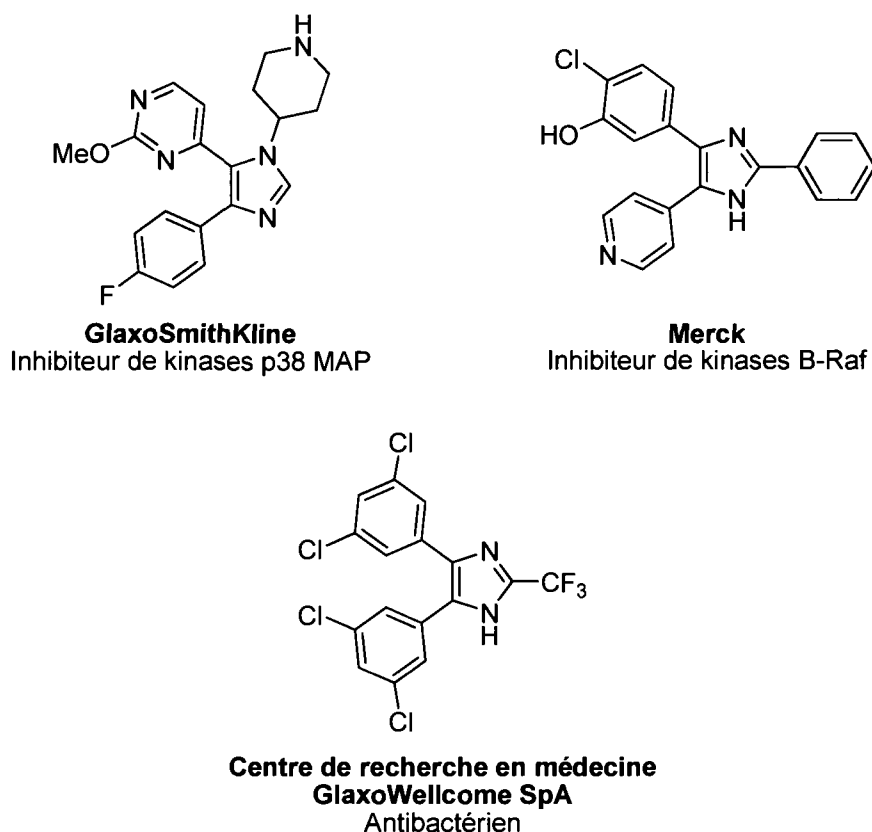
²⁰ Adams, J. L.; Boehm, J. C.; Gallagher, T. F.; Kassis, S.; Webb, E. F.; Hall, R.; Sorenson, M.; Garigipati, R.; Griswold, D. E.; Lee, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2867–2870.

²¹ Graczyk, P. P.; Khan, A.; Bhatia, G. S.; Palmer, V.; Medland, D.; Numata, H.; Oinuma, H.; Catchick, J.; Dunne, A.; Ellis, M.; Smales, C.; Whitfield, J.; Neame, S. J.; Shah, B.; Wilton, D.; Morgan, L.; Patel, T.; Chung, R.; Desmond, H.; Staddon, J. M.; Sato, N.; Inoue, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4666–4670.

²² Antolini, M.; Bozzoli, A.; Ghiron, C.; Kennedy, G.; Rossi, T.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1023–1028.

²³ Pour plus d'exemples d'arylimidazoles biologiquement actifs: voir référence 5b

Figure 1.3: Composés médicaux possédant le motif arylimidazole



Plusieurs types de réactions de cyclisation, dans le but de former les arylimidazoles sont connus dans la littérature.²³ Toutefois, ces méthodes peuvent parfois mener à des problèmes de régiosélectivité ou encore donner des produits secondaires indésirables. Au cours des dernières années, les réactions de couplage intermoléculaire catalysées par le palladium ont émergé comme une manière beaucoup plus efficace pour la préparation des arylimidazoles en formant la liaison biaryle directement. L'arylation d'imidazoles simples peut être effectuée selon deux principales méthodes. La première approche est le couplage croisé employant un réactif organométallique sur l'un ou l'autre des partenaires de couplage.²⁴ La seconde

²⁴ a) Zifcsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8991. b) Schnurch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283.

méthode est la réaction d'arylation directe qui est effectuée en utilisant un imidazole sans groupement activateur et un halogénure d'aryle.¹⁶ Ces différentes stratégies concernant la formation des arylimidazoles par réactions de catalyse seront illustrées plus en détails dans la prochaine section.

1.2.1. Couplage intermoléculaire entre les halogénures d'imidazoles et les aryles organométalliques

Seule la réaction de Suzuki semble avoir été étudiée plus en profondeur dans la littérature. En ce qui concerne les réactions de Stille et Negishi, seulement quelques exemples ont été rapportés.

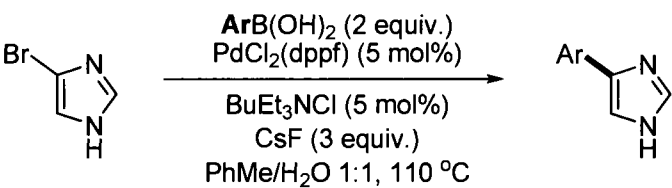
1.2.1.1. Couplage de Suzuki

La réaction de Suzuki a été étudiée en 2007 par le groupe de Bellina et Rossi.²⁵ Cette réaction a été développée en s'inspirant de conditions employées pour la synthèse du Vioxx® dans laquelle un couplage de Suzuki a été effectué sur le 3,4-dibromo-2(5*H*)-furanone.²⁶ Leurs investigations ont mené à des conditions utilisant un agent de transfert de phase dans un mélange eau/toluène, en présence de PdCl₂(dppf). De plus, la réaction est effectuée à l'aide d'un imidazole non protégé (Tableau 1.5).

²⁵ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543.

²⁶ Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Belmont, D.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4559.

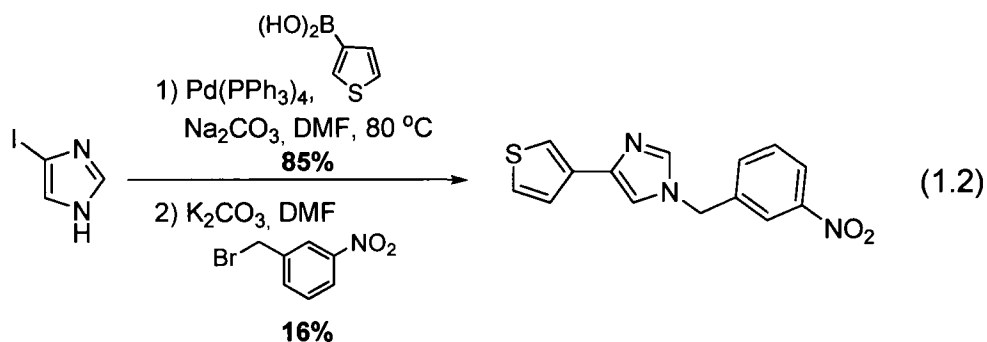
Tableau 1.5: Couplage de Suzuki du 4(5)-bromoimidazole développé par Bellina et Rossi



Entrée	Ar	Rendement (%)
1	C ₆ H ₅	66
2	4-ClC ₆ H ₄	82
3	4-MeOC ₆ H ₄	91
4	4-AcC ₆ H ₄	83
5	2-naphthyl	90
6	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	76

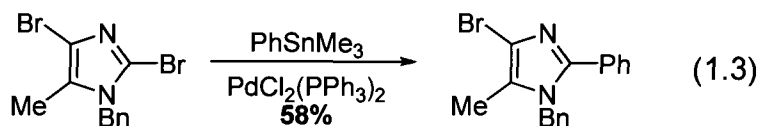
Quelques autres exemples de couplages de Suzuki ont été rapportés sur les halogénures d'imidazoles, menant par exemple à la synthèse de cet analogue d'un agent antibactérien rapporté par la compagnie GlaxoSmithKline.²⁷ La réaction de couplage a permis la formation du lien hétérobiaryle avec un très bon rendement de 85% (équation 1.2).

²⁷ Heerding, D. A.; Chan, G.; DeWolf Jr., W. E.; Fosberry, A. P.; Janson, C. A.; Jaworski, D. D.; McManus, E.; Miller, W. H.; Moore, T. D.; Payne, D. J.; Qiu, X.; Rittenhouse, C.; Slater-Radosti, C.; Smith, W.; Takata, D. T.; Vaiyda, K. S.; Yuan, C. C. K.; Huffman, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061.



1.2.1.2. Couplage de Stille

Le couplage de type Stille a été peu rapporté dans la littérature pour la fonctionnalisation d'halogénures d'imidazoles. Un rendement satisfaisant et une très bonne régiosélectivité pour la position C-2 ont pu être obtenus pour le couplage entre un imidazole dibromé et le phénylstannane (équation 1.3).²⁸

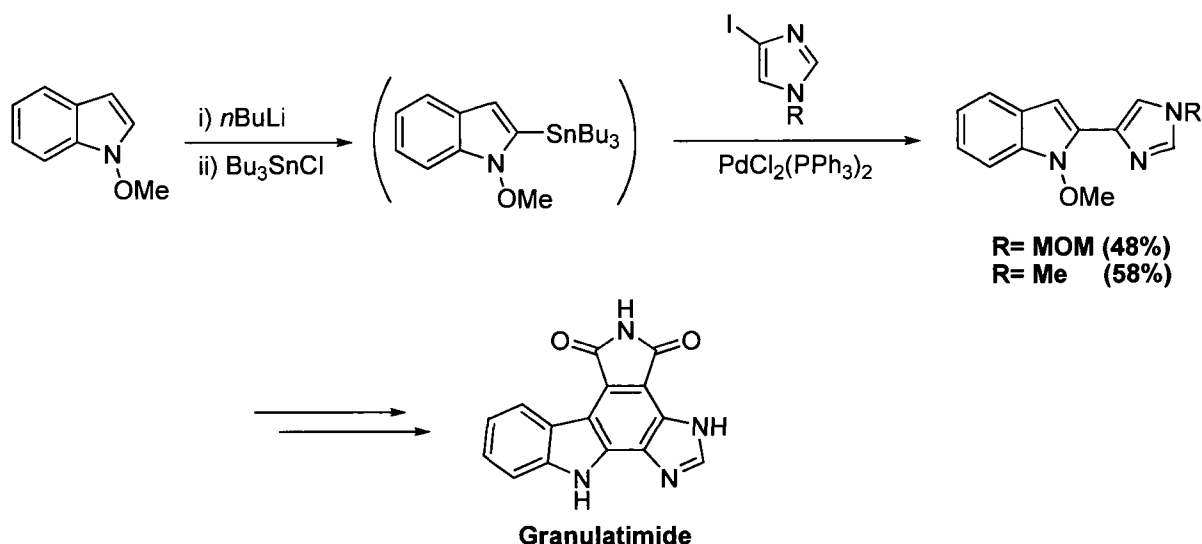


Une réaction de Stille a aussi été employée pour la synthèse de la Granulatimide, un produit naturel anti-cancérigène (Schéma 1.6). Cette réaction implique le couplage entre le 4-iodoimidazole protégé et le (tributylstannyl)indole généré *in situ*. Un meilleur rendement a été obtenu lorsque le groupement protecteur sur l'atome d'azote de l'imidazole était un méthyle.²⁹

²⁸ Wang, D.; Haseltine, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1637.

²⁹ Yoshida, T.; Nishiyachi, M.; Nakashima, N.; Murase, M.; Kotani, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 50, 872.

Schéma 1.6: Réaction de Stille sur un halogénure d'imidazole

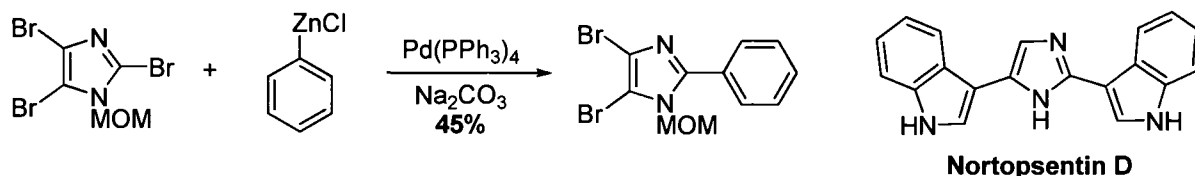


1.2.1.3. Couplage de Negishi

Il existe très peu d'exemples de couplages de type Negishi employant un halogénure d'imidazole et un arylzincique. Seul un exemple semble avoir été rapporté dans la littérature.³⁰ Un article appliquant cette stratégie a été publié par le groupe de recherche du professeur Ohta en 1994 dans la cadre d'un projet d'arylations successives d'imidazoles aux positions C-2 et C-5 menant à la synthèse d'un antifongique; le Nortopsentin D. Plusieurs aryles organométalliques, dont un organozincique, ont été testés dans le but de trouver le type de couplage le plus approprié à la formation du lien biaryle à la position C-2 de l'imidazole. Cependant, un faible rendement de 45% a été obtenu pour le couplage de Negishi. Dû à ce résultat décevant, le couplage de Suzuki a été retenu au détriment du couplage de Negishi pour la synthèse du Nortopsentin D (Schéma 1.7).

³⁰ Kaswasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085.

Schéma 1.7: Application du couplage de Negishi sur un halogénure d'imidazole



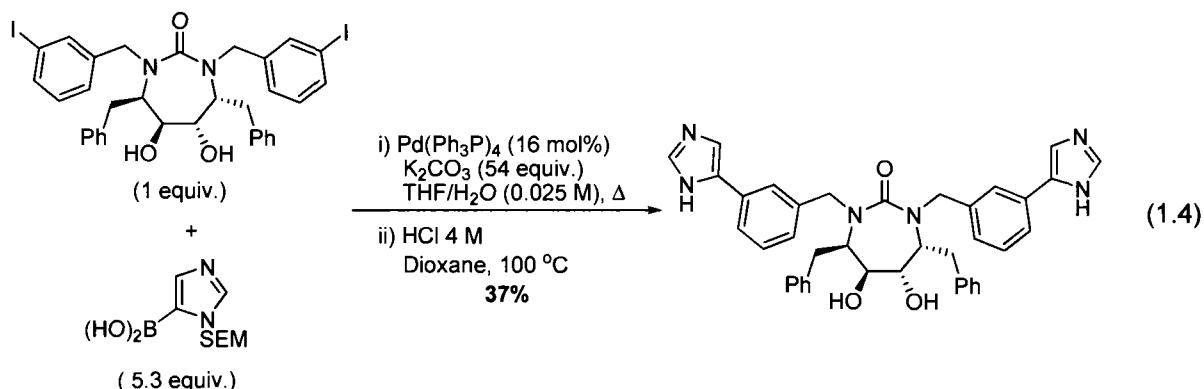
1.2.2. Couplage intermoléculaire entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryles

Dans le but de former les arylimidazoles par couplage croisée, il est aussi possible d'inverser les rôles des partenaires de couplage en effectuant la réaction à l'aide d'un imidazole portant le groupement organométallique et un halogénure d'aryle. Cette stratégie, incluant les couplages de types Suzuki, Stille et Negishi, a été reportée à quelques reprises dans la littérature.

1.2.2.1. Couplage de Suzuki

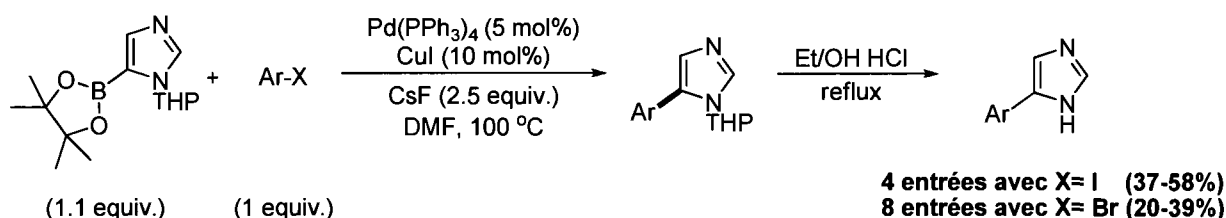
Seuls deux exemples de couplage de Suzuki semblent avoir été rapportés dans la littérature. Le premier concerne la synthèse d'un analogue d'un composé actif contre le VIH.³¹ La compagnie pharmaceutique DuPont Merck a effectué un double couplage de l'acide boronique à la position C-5 de l'imidazole sur un précurseur pour obtenir l'analogue désiré avec un faible rendement de 37% suite à la déprotection. Un large excès en acide boronique et plus de 15 mol% de catalyseur, n'ont pas été suffisants pour l'obtention d'un meilleur résultat (équation 1.4).

³¹ Han, Q.; Chang, C.-H.; Li, R.; Ru, Y.; Jadhav, P. K.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2019.



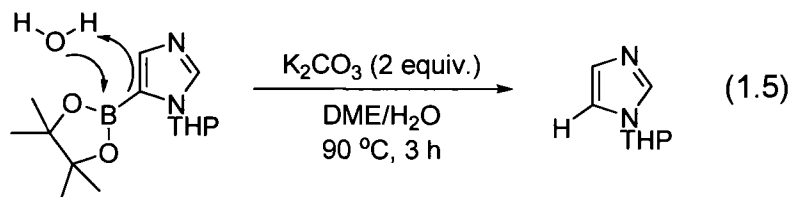
La seconde application de la réaction de Suzuki pour la formation d'arylimidazoles a été développée tout récemment par un centre de recherche français.³² L'objectif de leurs recherches était de faciliter la formation des 4(5)-arylimidazoles à l'aide du couplage de Suzuki utilisant un imidazole portant un ester boronique. Leurs investigations les ont menés à des conditions utilisant le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur ainsi qu'un additif de cuivre(I) comme co-catalyseur. Concernant la base, le CsF a donné le meilleur résultat. Les rendements finaux ont été calculés suite à la déprotection du groupement THP. Des iodures et des bromures d'aryle ont pu être employés, mais de faibles rendements ont été obtenus pour la majorité des substrats (Schéma 1.8).

Schéma 1.8: Application du couplage de Suzuki à un imidazole portant un ester boronique



³² Primas, N.; Mahatsekake, C.; Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Oliveira Santos, J. S.-d.; Lohier, J.-F.; Rault, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4596.

Il a été proposé que ces faibles rendements soient causés par l'hydrolyse de l'ester boronique. En effet, il a été démontré, lors de ces recherches, que ce groupement est très sensible à la moindre trace d'eau à haute température (équation 1.5).



1.2.2.2. Couplage de Stille

La réaction de Stille dans laquelle le groupement activateur stannyle est sur l'imidazole est très bien établie dans la littérature. Ce type de couplage a démontré son efficacité pour former la liaison biaryle à toutes les positions de l'imidazole, autant C-2³³ que C-5³⁴ ou encore, moins souvent rencontré, la position C-4³⁵. Plus récemment, le couplage de Stille a été impliqué dans l'une des étapes-clé de la synthèse du Cribrostatin 6, un composé naturel provenant d'une éponge marine.³⁶ Ce composé inhibe la croissance d'un certain nombre de bactéries pathogéniques, de champignons et de cellules cancéreuses. Sa synthèse a été rapportée par Markey et Kelly du Boston College. L'étape-clé consiste au couplage de Stille entre le bromure d'aryle **1.1** et le 5-stannylimidazole **1.2**. Le produit de la réaction a été obtenu avec un excellent rendement de 89% en utilisant 5 mol% de Pd(PPh₃)₄. Par la suite, huit étapes supplémentaires ont été nécessaires pour compléter la synthèse du Cribrostatin 6 (Schéma 1.9).

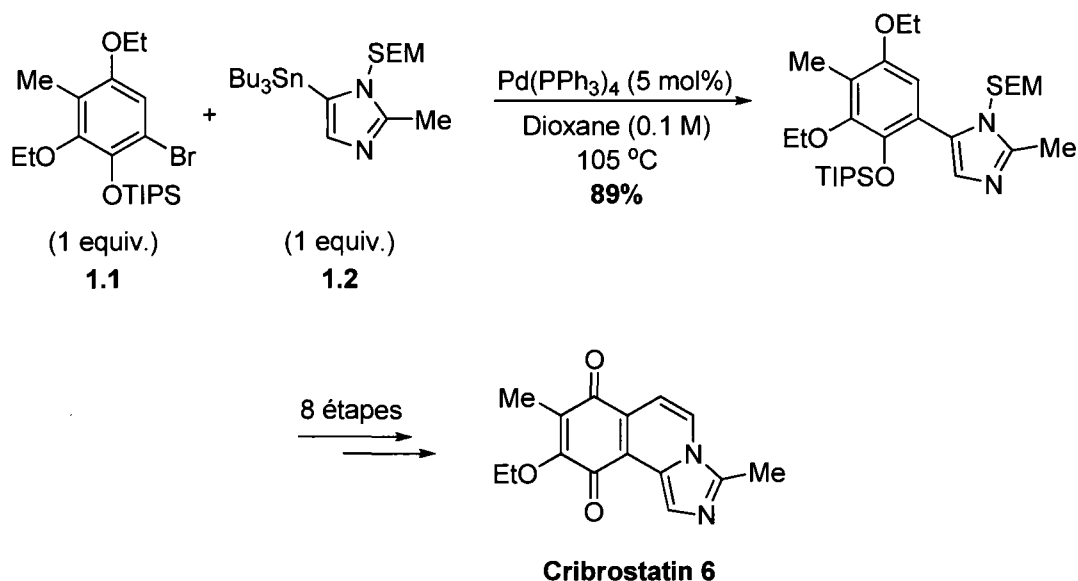
³³ a) Vermonden, T.; Branowska, D.; Marcelis, A. T. M.; Sudhölter, E. J. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5039.
b) Brauer, D. J.; Kottsieper, K. W.; Liek, C.; Stelzer, O.; Waffenschmidt, H.; Wasserscheid, P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 177.

³⁴ Revesz, L.; Bonne, F.; Makavou, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5171.

³⁵ Hervet, M.; Thery, I.; Gueiffier, A.; Enguehard-Gueiffier, C. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3461.

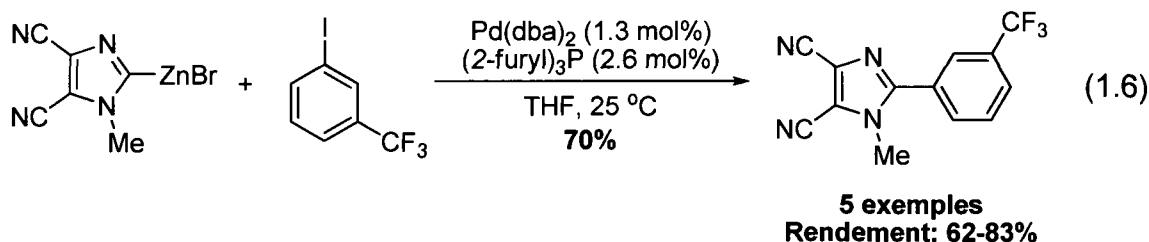
³⁶ Markey, M.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7441.

Schéma 1.9: Couplage de Stille employant un 5-stannylimidazole



1.2.2.3. Couplage de Negishi

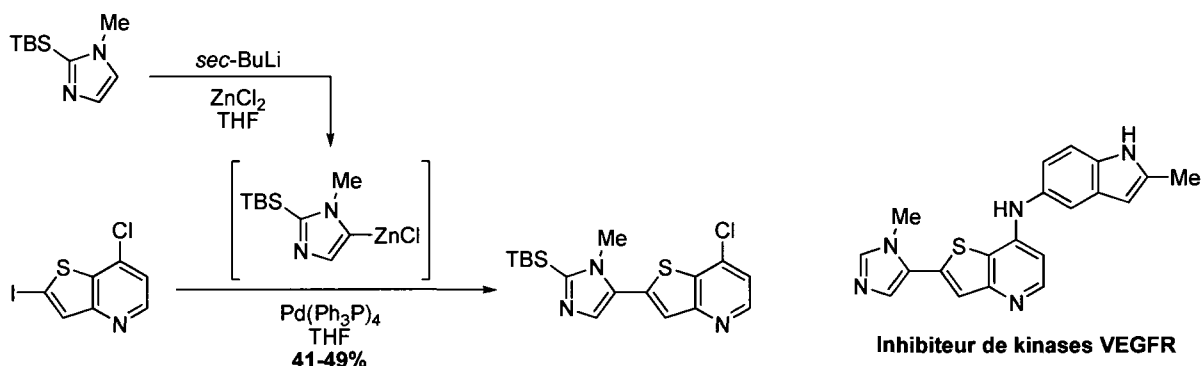
Le groupe de recherche du professeur Knochel a approfondi l'étude de la réaction de couplage de Negishi où le groupement activateur zincique est situé sur différents hétérocycles, dont les imidazoles.³⁷ Ils ont développé un système catalytique très efficace utilisant une très faible quantité de palladium sous forme de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et le $(2\text{-furyl})_3\text{P}$ comme ligand. De plus, la réaction s'effectue à température ambiante avec de bons rendements (équation 1.6).



³⁷ Prasad, A. S. B.; Stevenson, T. M.; Citineni, J. R.; Nyzam, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, 21, 7237.

La compagnie Pfizer a démontré qu'il était possible d'effectuer un couplage de Negishi sur une échelle de plusieurs grammes.³⁸ Ils ont ainsi tenté d'utiliser cette méthodologie sur une échelle de 50 g dans la synthèse d'un composé du type imidazole-thiénopyridine ayant un effet anti-tumoral. Par contre, le couplage de Negishi n'a pas été retenu afin de poursuivre la synthèse. En effet, lorsque l'échelle était supérieure à 50 g, l'issue de la réaction devenait très variable (Schéma 1.10). C'est le couplage de type Stille qui a finalement été retenu.

Schéma 1.10: Application du couplage de Negishi employant un imidazole portant le groupement zincique

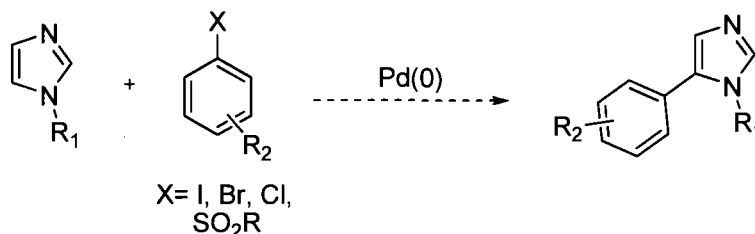


³⁸ Ragan, J. A.; Raggon, J. W.; Hill, P. D.; Jones, B. P.; McDermott, R. E.; Munchhof, M. J.; Marx, M. A.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Lu, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 676.

1.2.3. Réactions d'arylation directe

Les réactions de couplages croisés utilisant un réactif organométallique et un halogénure d'aryle ou d'hétéroaryle ont souvent été employées par le passé pour la préparation de différents arylimidazoles. Toutefois, les résultats obtenus sont parfois mitigés. De plus, la préparation des halogénures d'imidazole et des imidazoles organométalliques demande de nombreuses étapes chimiques qui souffrent parfois de faibles rendements.³⁹ Il a aussi été démontré que certains imidazoles organométalliques peuvent être instables, tels que leurs dérivés acides ou esters boroniques.³² L'arylation directe a permis de remédier à ces problèmes en remplaçant le partenaire de couplage organométallique par un simple aryle ou un hétérocycle (Schéma 1.11). Cette réaction sera décrite plus en détails dans la présente section.

Schéma 1.11: Arylation directe sur les imidazoles simples



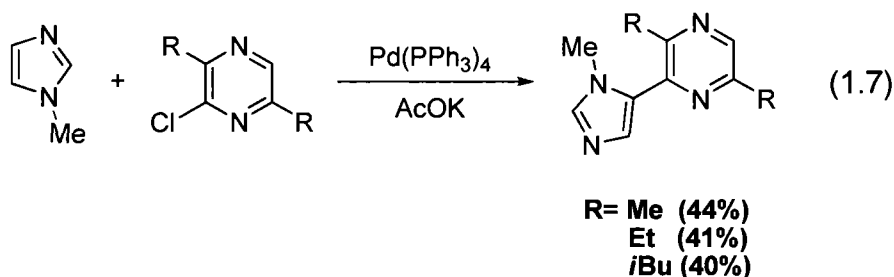
1.2.3.1. Arylation directe aux positions C-5 et C-2

Le premier exemple d'arylation directe d'imidazoles a été reporté en 1992 par le groupe d'Ohta au Japon.⁴⁰ Le *N*-méthylimidazole a été couplé à différentes 2-chloropyrazines en utilisant le palladium tetrakis(triphénylphosphine) comme catalyseur.

³⁹ a) Revesz, L.; Bonne, F.; Makavou, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5171. b) Molloy, K. C.; Waterfield, P. C.; Mahon, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 365, 61. c) Holden, K. G.; Mattson, M. N.; Cha, K. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5913. d) Lovely, C. J.; Du, H.; Sivappa, R.; Bhandari, M. R.; He, Y.; Dias, H. V. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3741.

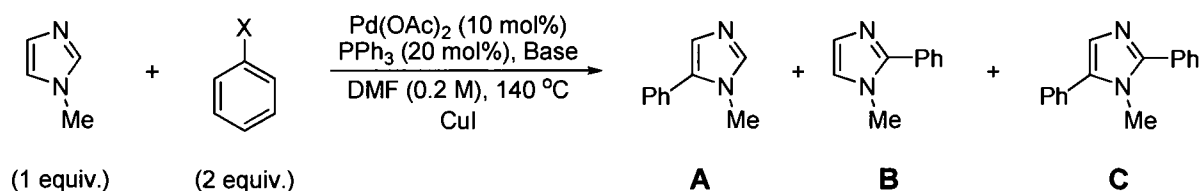
⁴⁰ Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, 33, 257.

De faibles rendements ont été obtenus, mais une bonne régiosélectivité pour la position C-5 de l'imidazole a été observée (équation 1.7).



Par ailleurs, le groupe du professeur Miura a été le premier à rapporter un changement de régiosélectivité de C-5 à C-2 lorsque la réaction est conduite en présence de cuivre(I).⁴¹ Cependant, des mélanges de produits mono-arylés et di-arylés ont été obtenus (Tableau 1.6).

Tableau 1.6: Première observation de l'inversion de régiochimie par addition de cuivre à la réaction d'arylation directe des imidazoles

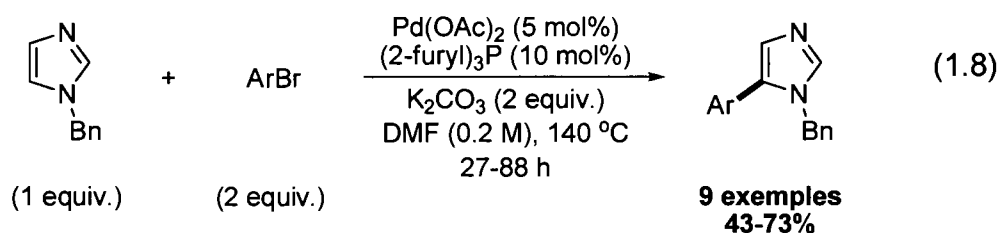


Entrée	X	Base	CuI (equiv.)	Conversion (%) ^a
1	Br	K ₂ CO ₃	---	A 53, C 33
2	I	Cs ₂ CO ₃	2	B 37, C 40

[a]: Déterminé par GC basé sur la quantité d'imidazole utilisée

⁴¹ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.

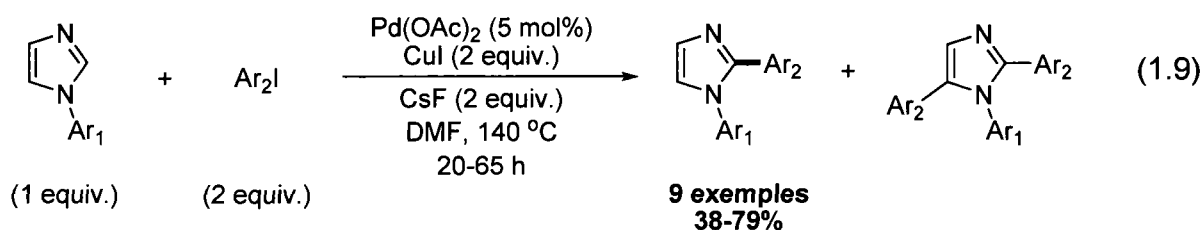
La collaboration entre les groupes de Bellina et Rossi a permis d'améliorer les résultats des deux réactions et ainsi de les rendre plus accessibles au reste de la communauté scientifique. Grâce au développement de nouvelles conditions mieux adaptées, la réaction d'arylation directe a maintenant presque exclusivement lieu à la position C-5.⁴² En utilisant un système catalytique employant le Pd(OAc)₂ et le (2-furyl)₃P à 140 °C dans le DMF, les 5-arylimidazoles ont pu être obtenus avec des rendements modérés à bons (équation 1.8).



Des conditions réactionnelles réalisées en l'absence ligand externe ont également été développées, permettant ainsi l'arylation à la position C-2 avec de meilleurs résultats que ceux obtenus précédemment par Miura.⁴³ Les conditions impliquent l'utilisation de 5 mol% de Pd(OAc)₂ et d'un excès (2 equiv.) de CuI. Le fluorure de césium est la base préconisée pour cette arylation. De plus, l'utilisation des iodures d'aryles semble primordiale. Une fois la réaction complétée, la présence d'un mélange de produits mono-arylé (à la position C-2) et di arylé (aux positions C-2 et C-5) a été observé. Les 2-arylimidazoles désirés ont été obtenus avec des rendements de 38 à 79% (équation 1.9). Il est proposé que le rôle du cuivre est de former *in situ* un organocuprate(I) à la position C-2 de l'imidazole (position acide de l'imidazole) qui pourra ensuite subir une transmétallation par le palladium.

⁴² Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6060.

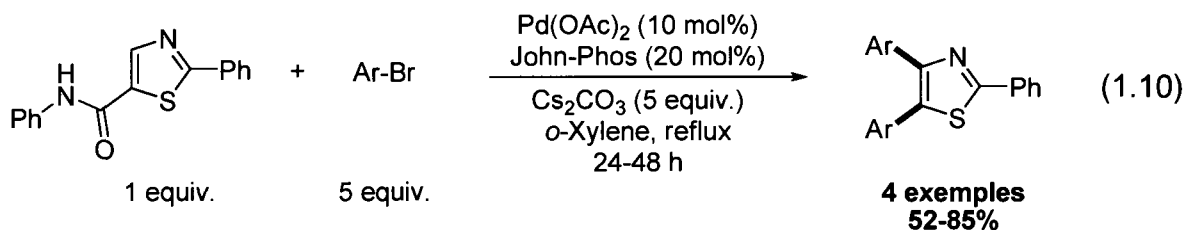
⁴³ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693.



Ces réactions d'arylation directe ont cependant des limitations. En effet, les deux réactions (équations 1.8 et 1.9) sont effectuées dans des conditions assez sévères : dans le DMF à 140 °C avec des temps de réaction très longs (20-88 h). De plus, les rendements obtenus sont très variables et un problème de régiosélectivité persiste pour la réaction à la position C-2.

1.2.3.2. Arylation directe à la position C-4

La réaction d'arylation directe régiosélective à la position C-4 des imidazoles n'a jamais été rapportée jusqu'à maintenant dans la littérature. Un seul exemple existe concernant l'arylation directe à cette même position sur les thiazoles. Cette méthodologie a été décrite par le groupe de recherche de Miura.⁴⁴ Elle consiste à prendre avantage d'un groupement directeur qui va orienter l'arylation à la position C-4. Ce groupement directeur est ensuite clivé dans les conditions réactionnelles et permet une seconde arylation à la position occupée par celui-ci (équation 1.10).



⁴⁴ Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5685.

1.2.4. Résumé

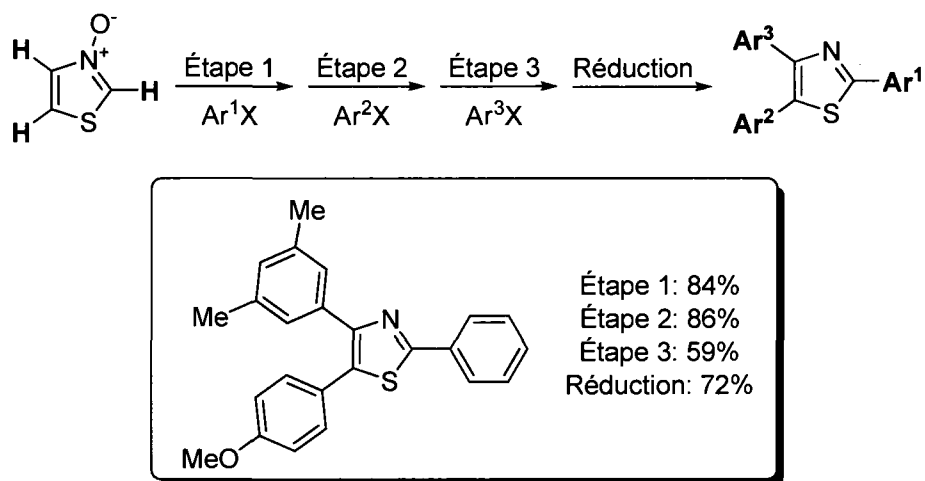
Le motif arylimidazole est très présent dans les molécules naturelles et les composés pharmaceutiques. Pour cette raison, un effort considérable a été fourni au cours des quinze dernières années pour développer des méthodes de plus en plus efficaces pour leur préparation. C'est la formation du lien biaryle qui est apparue comme la manière la plus avantageuse en termes d'efficacité. Pour ce faire, il est possible d'utiliser les différentes réactions de couplage croisé qui utilisent un halogénure d'aryle et un aryle organométallique sur l'un ou l'autre des partenaires de couplage. Cependant, la préactivation des deux partenaires de couplage désavantage cette approche, car cela nécessite plusieurs étapes. Il est aussi possible de former les arylimidazoles aux positions C-5 et C-2 par arylation directe. C'est la position C-5 de l'imidazole qui réagit en premier lorsque ce dernier est soumis aux conditions d'arylation. De plus, la position C-2 peut être accéder en ajoutant une source de cuivre(I) à la réaction. Cependant, la méthode d'arylation directe ne permet pas la formation d'un lien biaryle à la position C-4 de l'imidazole. Finalement, bien que la méthode d'arylation directe des imidazoles simples soit plus efficace que les couplages impliquant des réactifs organométalliques, cette approche nécessite encore de nombreuses améliorations. Il serait profitable de prendre avantage de la fonction *N*-oxyde sur l'imidazole pour rendre l'arylation beaucoup plus efficace et régiosélective, permettant ainsi l'emploi de conditions plus douces.

1.3. Objectif du projet

L'arylation directe régiosélective des *N*-oxydes d'imidazoles constitue la suite logique des travaux effectués en 2005 par Campeau, Rousseaux et Fagnou.¹⁷ Il a été démontré que la fonctionnalité *N*-oxyde peut être utilisée tel un outil synthétique pour permettre une réaction d'arylation directe régiosélective, catalysée par le palladium, à la position adjacente à ce groupement sur une pyridine. D'un point de vue mécanistique, il a été proposé que la fonction *N*-oxyde active la position ortho de la pyridine en facilitant le processus concerté de métallation-déprotonation et inhibe le pouvoir coordinant de l'atome d'azote.⁴⁵ Cette innovation a donné suite à plusieurs autres projets connexes, dont l'arylation directe des *N*-oxydes de diazine¹⁸ et de thiazole.¹⁹ L'arylation d'hétérocycles *N*-oxydes pauvres en électrons, tels que les *N*-oxydes de pyridine et de diazine, a lieu seulement aux positions ortho de l'atome d'azote, par opposition aux *N*-oxydes de thiazole qui permettent une arylation exhaustive à toutes les positions sur le cycle. Ceci a permis de développer l'arylation séquentielle des *N*-oxydes de thiazole en commençant par la position C-2, suivi par la C-5, pour terminer par la C-4 (Schéma 1.12).

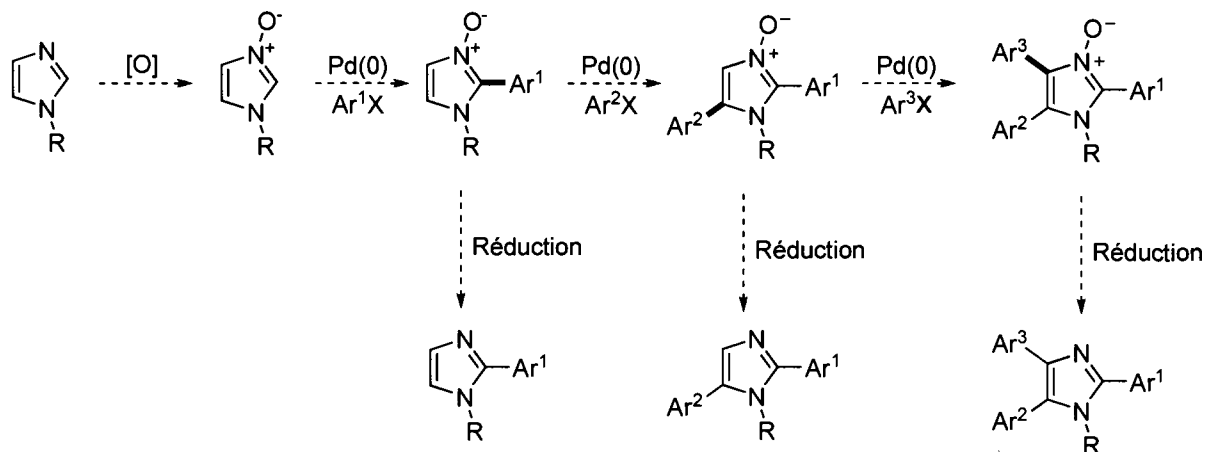
⁴⁵ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

Schéma 1.12: Arylation séquentielle C-2, C-5, C-4 des *N*-oxydes de thiazole



Cette réactivité a été le point de départ du projet sur l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole. L'objectif était dans un premier temps de reproduire ce processus d'arylations séquentielles appliquées aux *N*-oxydes d'imidazole et dans un deuxième temps d'être en mesure de réduire la fonction *N*-oxyde après chacune des arylations pour ainsi donner accès à un large éventail d'analogues (Schéma 1.13).

Schéma 1.13: Arylations séquentielles des *N*-oxydes d'imidazole

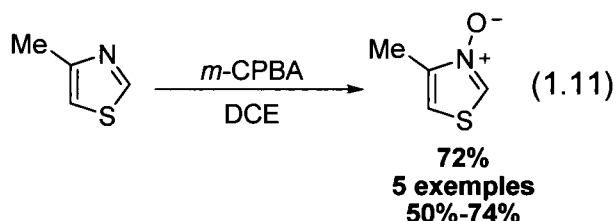


Des investigations faites au sein du groupe Fagnou par Jean-Philippe Leclerc concernant l'oxydation directe des imidazoles ont démontré que cet aspect du projet allait présenter un défi. Contrairement aux autres hétérocycles étudiés antérieurement par le groupe Fagnou, les imidazoles ne semblent pas s'oxyder aussi facilement. Une méthode alternative pour leur préparation a donc été développée. Ainsi, l'arylation directe à la position C-2 a pu être possible, par contre, la substitution sur le cycle était limitée.⁴⁶ Il a donc été proposé dans le cadre de ce projet de développer une méthode qui permettrait de varier la substitution sur le cycle plus facilement, et ainsi avoir accès à une plus vaste étendue de composés. L'objectif du projet a aussi été de développer l'arylation directe à la position C-4 et de mettre au point une méthode efficace qui sera en mesure de réduire la fonction *N*-oxyde. De plus, il a été envisagé d'appliquer la méthode d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole à la synthèse d'un composé biologiquement actif.

⁴⁶ Leclerc, Jean-Philippe. *Développement et utilisation de nouvelles réactions d'arylation directe en synthèse organique* (Thèse de maîtrise - Université d'Ottawa), 2007.

1.4. Préparation des *N*-oxydes d'imidazole

Les *N*-oxydes d'imidazole sont peu décrits dans la littérature et ne sont pas disponibles commercialement. Leur préparation par une réaction d'oxydation n'a jamais été rapportée avec succès. Ceci démontre le défi associé à leur préparation. L'oxydation directe des imidazoles en *N*-oxydes d'imidazole a déjà été étudiée par Jean-Philippe Leclerc,⁴⁶ mais ce fût sans succès. Cependant, les thiazoles peuvent être oxydés directement avec succès par le *m*-CPBA (équation 1.11).¹⁹



Dans le cadre de ce projet, il aurait été très avantageux d'être en mesure de préparer les substrats de départ en une seule étape pour maximiser l'efficacité de la séquence d'arylation en utilisant le moins d'étapes possible. Il a donc été proposé d'investiguer plus en profondeur l'oxydation des imidazoles.

1.4.1. Oxydation des *N*-oxydes d'imidazole

Les premiers essais d'oxydation sur les imidazoles tentés par Jean-philippe Leclerc ont été effectués avec pour groupement R_2 un méthyle ou un hydrogène, mais ce fût sans succès. Il a donc été proposé de tenter l'oxydation en remplaçant le groupement R_2 par un phényle, c'est-à-dire en additionnant une fonctionnalité qui ajoute de la conjugaison au cycle. Changer les propriétés électroniques de l'imidazole pourrait modifier sa réactivité et ainsi rendre possible l'oxydation de l'atome d'azote. L'oxydation a donc été tentée en utilisant les conditions employées précédemment pour l'oxydation des pyridines,¹⁷ des diazines,¹⁸ et des thiazoles¹⁹ avec pour groupement R_1 un tosylo

(Tableau 1.7 , entrées 1 et 2) et un méthyle (entrées 3 et 4). Toutes ces tentatives ont résulté en un mélange complexe de sous-produits. Il a ensuite été tenté d'utiliser comme oxydant l'acide trifluoroperacétique formé *in situ* (entrée 5),⁴⁷ mais dans ce cas, aucune réaction n'a été observée. Deux essais ont été effectués sur un imidazole non protégé (entrées 6 et 7), afin de voir s'il était possible d'oxyder un tel type de substrat, mais ceci a résulté en un échec. Finalement, les seules conditions d'oxydation directe rapportées dans la littérature pour un imidazole ont été tentées. Cette réaction a été reportée en 2005 par le groupe de Tsai à Taiwan, mais aucune preuve de structure n'était fournie.⁴⁸ Lorsque cette méthode a été appliquée (entrée 8) au substrat identique à celui utilisé dans ces travaux (*N*-méthylimidazole), aucune réaction n'a été observée et seul le produit de départ a été récupéré.

Tableau 1.7: Tentatives d'oxydation des imidazoles

Entrée	R ₁ , R ₂	Conditions	Résultat	Entrée	R ₁ , R ₂	Conditions	Résultat
1	Ts, Ph	3 mol% MTO H ₂ O ₂ , DCM	Mélange complexe	5	Me, Ph	UHP, TFAA DCM	Aucune réaction
2	Ts, Ph	<i>m</i> -CPBA DCM	Mélange complexe	6	H, Ph	3 mol% MTO H ₂ O ₂ , DCM	Aucune réaction
3	Me, Ph	<i>m</i> -CPBA DCM	Mélange complexe	7	H, Ph	Oxone, H ₂ O/Acetone Phosphate buffer, KOH	Mélange complexe
4	Me, Ph	3 mol% MTO H ₂ O ₂ , DCM	Mélange complexe	8	Me, H	H ₂ O ₂ THF	Aucune réaction

Dû à ces résultats infructueux, il a été envisagé de revenir à la méthode de cyclodéshydratation qui avait été développée auparavant par Jean-Philippe Leclerc.⁴⁶

⁴⁷ Caron, S.; Do, N. M.; Siedser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2299.

⁴⁸ Lin, Y.-S. ; Liu, C.-W.; Tsai, T. Y. R. *Tetrahedron Lett* **2005**, 46, 1859.

Cette méthode sera exposée plus en détail dans la section 1.4.3. Comme il a été possible de synthétiser des *N*-oxydes d'imidazole par cette méthode alternative, cela a permis de constater que ces composés sont très stables et peuvent être conservés très longtemps. Pour être en mesure de mieux comprendre la problématique sous-jacente à l'oxydation directe des imidazoles, une étude de stabilité de la fonction *N*-oxyde aux conditions d'oxydation a été effectuée.

1.4.2. Étude de stabilité de la fonction *N*-oxyde

Dans le but de vérifier la stabilité de la fonction *N*-oxyde face aux conditions oxydantes, le *N*-oxyde d'imidazole **A** (Tableau 1.8) a été soumis aux conditions d'oxydation utilisant le *m*-CPBA. Une réaction ne contenant pas d'oxydant (entrée 1) a servi de témoin à l'expérience. Cela a permis de déterminer que même en l'absence de *m*-CPBA, le *N*-oxyde d'imidazole se décompose partiellement en solution après 20 h à la température ambiante. La comparaison des résultats obtenus par la réaction témoin (entrée 1) et les deux autres (entrées 2 et 3) semble indiquée une accentuation de la décomposition du *N*-oxyde d'imidazole à mesure que la quantité d'oxydant augmente. De plus, dans ces deux cas (entrées 2 et 3), une quantité plus importante de produit réduit **B** a été observée. Ces résultats semblent indiquer que non seulement l'oxydant accélérerait la décomposition du *N*-oxyde d'imidazole, mais aussi réduirait partiellement la fonction *N*-oxyde. Cela explique vraisemblablement l'échec rencontré lors des tentatives d'oxydation des imidazoles.

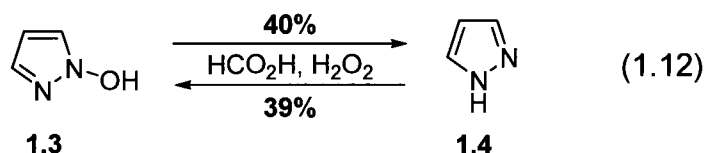
Tableau 1.8: Expérience de stabilité de la fonction *N*-oxyde sous conditions oxydantes

A $\xrightarrow[\text{DCM, 20 h, 25 °C}]{m\text{-CPBA}}$ **B** + Décomposition

Entrée	equiv. <i>m</i> -CPBA	<i>N</i> -oxyde restant A (%) ^a	Produit réduit B (%) ^a
1	0	73	<2
2	0.5	47	16
3	1	17	15

[a]: Les pourcentages ont été déterminés par RMN ¹H en utilisant le triméthoxybenzène comme standard interne

Le groupe de recherche du Pr. Mikael Begtrup est l'un des rares groupes à se spécialiser dans l'oxydation d'hétérocycles de la famille des azoles et dans la réactivité des *N*-oxydes résultants.⁴⁹ En 1995, un article sur la préparation des *N*-hydroxyazoles par oxydation des azoles est venu appuyer l'hypothèse de la désoxygénation des *N*-oxydes d'imidazole en milieu oxydant. Le groupe Begtrup a également observé la réduction du groupement *N*-hydroxy lorsque le *N*-hydroxypyrazole **1.3** a été resoumis aux conditions d'oxydation. Le pyrazole **1.4** a été obtenu avec 40% de rendement (équation 1.12).⁵⁰

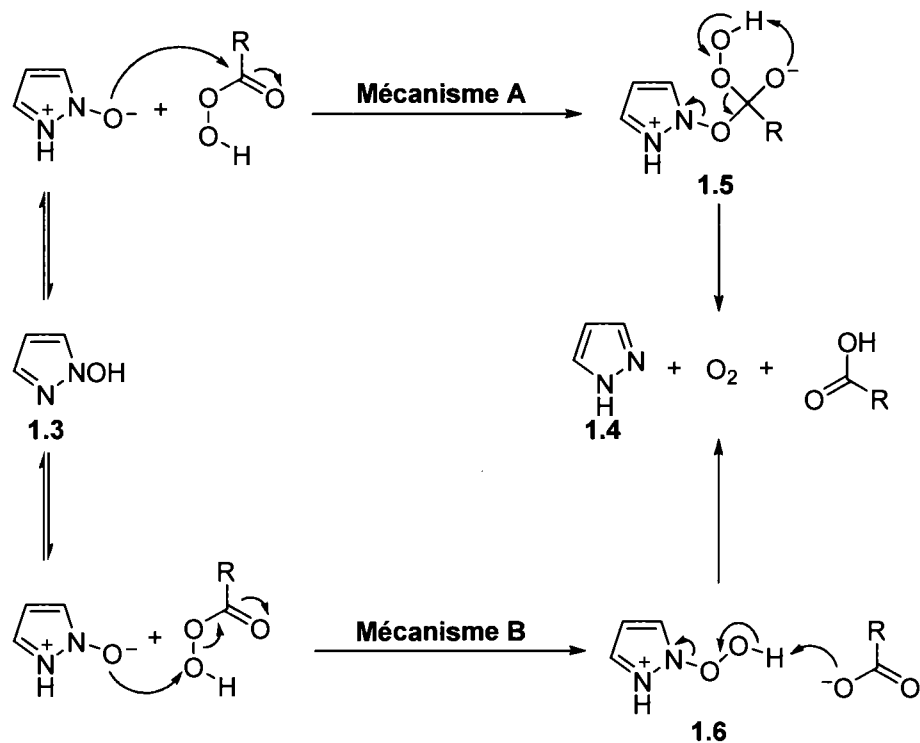


⁴⁹ Begtrup, M.; Hansen, L. B. L. *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 372.

⁵⁰ Begtrup, M.; Vedso, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 3, 243.

Deux mécanismes possibles ont été proposés par le groupe Begtrup pour expliquer ce phénomène (Schéma 1.14). Le premier (mécanisme A) implique l'attaque nucléophile de la fonction *N*-oxyde du composé **1.3** sur le carbonyle du peracide, suivi par un réarrangement intramoléculaire de l'intermédiaire **1.5** menant au produit réduit **1.4**. Le second mécanisme proposé (mécanisme B) implique quant à lui l'attaque nucléophile de la fonction *N*-oxyde du pyrazole **1.3** sur l'oxygène terminal du peroxyde, menant à la formation du peroxyde de pyrazole **1.6**. Par la suite, la déprotonation du peroxyde de pyrazole **1.6** survient, conduisant à la formation du pyrazole **1.4** et à la perte d'oxygène.

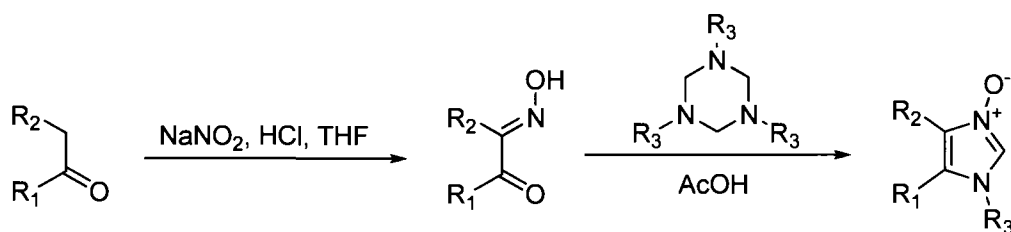
Schéma 1.14: Mécanismes proposés pour la réduction des *N*-hydroxypyrazoles



1.4.3. Formation des *N*-oxydes d'imidazoles

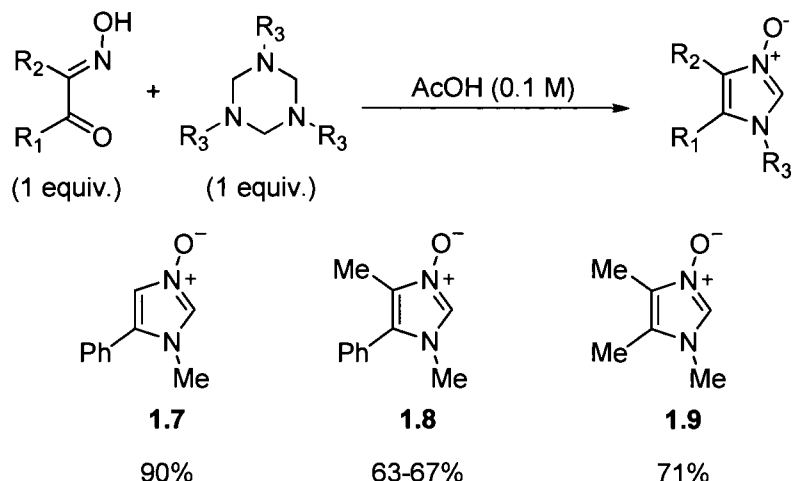
Tel que mentionné précédemment, dû à l'échec de l'oxydation des *N*-oxydes d'imidazole, la réaction de cyclodéshydratation impliquant un α -cétooxime et un 1,3,5-trialkylhexahydro-1,3,5-triazine devient une avenue incontournable pour préparer les substrats nécessaires aux réactions d'arylation (Schéma 1.15).

Schéma 1.15: Méthode de préparation des *N*-oxydes d'imidazole développée antérieurement



En utilisant cette méthode, il a été possible précédemment de préparer trois analogues de *N*-oxydes d'imidazole (Schéma 1.16).⁴⁶ Le composé **1.7** a été synthétisé à partir d'un α -cétooxime disponible commercialement. Comme le nombre d' α -cétooximes commerciaux est limité, les *N*-oxydes d'imidazole **1.8** et **1.9** ont été préparés à partir d' α -cétooximes synthétisés selon la méthode décrite ci-dessus utilisant du nitrite de sodium en milieu acide (Schéma 1.15).

Schéma 1.16: *N*-oxydes d'imidazole préparés antérieurement



L'aspect suivant du projet a été de générer d'autres analogues en modifiant les substituants R_1 et R_3 du *N*-oxyde d'imidazole tout en conservant un hydrogène comme substituant R_2 , afin de permettre ensuite l'arylation à la position C-4.

1.4.3.1. Formation des α -cétooximes

Dans le but de modifier la substitution à la position C-5 du *N*-oxyde d'imidazole, il a été nécessaire d'établir des conditions optimales pour la génération d' α -cétooximes. Lorsque la réaction d'oximation a été tentée sur la 6-méthoxy-2-acétonaphtnone en employant les conditions précédemment utilisées (NaNO_2 , HCl , THF) (Tableau 1.9, entrée 1), un mélange complexe de produits inconnus a été obtenu. Tous les tentatives d'oximation passant par un énoï comme intermédiaire (entrées 1-3) ont été infructueuses et ont menées à un mélange complexe de sous-produits.⁵¹ La formation de ces derniers pourrait être causée par des réactions secondaires impliquant le cycle

⁵¹ a) Rüedi, G.; Oberli, M. A.; Nagel, M.; Weymuth, C.; Hansen, H.-J. *Synlett* **2004**, 2315.
 b) Mohammed, A. H. A.; Nagendrappa, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2753.

aromatique riche en électrons. Il a donc été proposé de tenter la réaction en passant par l'énolate. Cependant, aucune réaction n'a été observée en employant l'éthanoate de sodium comme base (entrée 4).⁵² Cela peut-être dû au fait que celle-ci n'était pas assez forte pour former l'énolate. En changeant la base pour de l'hydrure de sodium (entrée 5) et en modifiant la source de nitrite (entrée 6), il a été possible d'obtenir un rendement satisfaisant de 61%.

Tableau 1.9: Réaction d' α -oximation du 6-méthoxy-2-acétonaphtnone



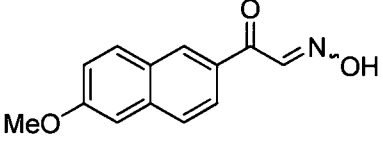
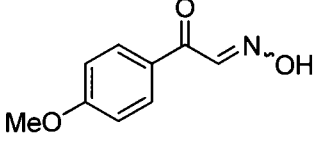
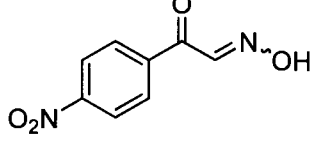
Entrée	Conditions	Résultat	Entrée	Conditions	Résultat
1	NaNO ₂ (excès) 1.5 M HCl/THF	Mélange complexe	4	NaOEt (1.1 equiv.) AmONO (1.1 equiv.) EtOH	Aucune réaction
2	TMSCl (1 equiv.) AmONO (1.1 equiv.) DCM, -18°C	Sous-produits seulement	5	NaH (1.1 equiv.) AmONO (1.1 equiv.) DMF	Rendement: 43%
3	HCl (1.1 equiv.) tBuONO (1.1 equiv.) DMF	Mélange complexe	6	NaH (1.1 equiv.) tBuONO (1.1 equiv.) DMF	Rendement: 61%

L'emploi de cette méthode a permis la préparation de trois α -cétooximes, dont deux possèdent des noyaux aromatiques portant des groupements électrodonneurs (Tableau 1.10, entrées 1 et 2) et un dernier ayant un groupement électroattracteur (entrée 3).

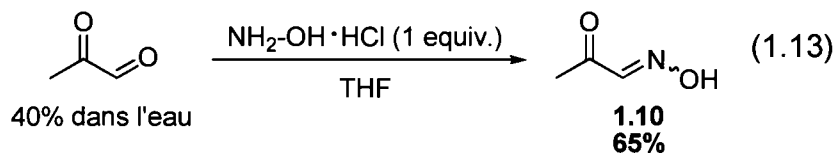
⁵² Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Shabunina, O. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1791.

Tableau 1.10: Formation des α -cétooximes

$$\text{R}_1\text{C(=O)CH}_3 \xrightarrow[\text{ii) } t\text{BuONO (1.1 equiv.)}]{\text{i) NaH (1-2 equiv.)
DMF (0.3 M), 0^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{C(=O)CH=N-OH}$$

Entrée	Produit	Rendement (%)
1		61
2		76
3		21

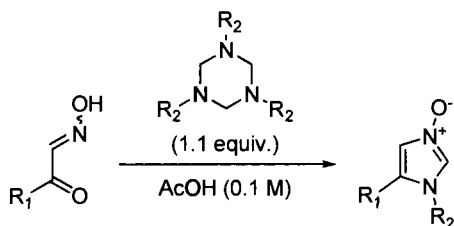
Finalement, il a aussi été souhaité de former un α -cétooxime ayant un substituant différent d'un cycle aromatique. Le composé **1.10** a alors été préparé par condensation de l'hydroxylamine sur le pyruvaldéhyde (équation 1.13).



1.4.3.2. Réaction de cyclodéshydratation

Les α -cétooximes ont ensuite été utilisés dans la préparation des *N*-oxydes d'imidazole par une réaction de cyclodéshydratation. Cette réaction a permis de varier la nature du groupement protecteur sur l'azote en employant l'hexahydrotriazine approprié. Des *N*-oxydes d'imidazole ayant un méthyle (Tableau 1.11, entrées 1-3) et un benzyle (entrée 4) comme groupement R_2 ont été synthétisés selon cette méthode avec des rendements de satisfaisants à très bon.

Tableau 1.11: Génération de nouveaux *N*-oxydes d'imidazole substitués en position C-5



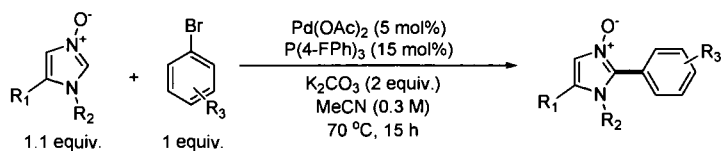
Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		83	3		84
2		61	4		67

1.5. Génération de nouveaux analogues d'arylation en position C-2

L'étude approfondie de la réaction d' α -oximation et de cyclodéshydratation a permis la préparation de *N*-oxydes d'imidazole diversement substitués. La préparation de quatre nouveaux substrats (Tableau 1.11) a permis l'élaboration d'une plus vaste sélection d'analogues pour la réaction d'arylation à la position C-2 (Tableau 1.12). En utilisant les conditions réactionnelles qui ont été développées antérieurement par Jean-Philippe Leclerc,¹⁹ il a été possible d'aryler ces nouveaux substrats avec des bromures d'aryles possédant des groupements pauvres en électrons (Tableau 1.12, entrée 1), riches en électrons (entrées 2 et 6) et neutres (entrées 3-5) avec de très bons rendements. Pour certains substrats, il a été nécessaire d'ajouter 30 mol% d'acide pivalique dans le but d'obtenir de meilleurs résultats (entrées 2 et 5). L'effet positif de l'acide pivalique en tant qu'additif aux réactions d'arylations directes a été démontré à plusieurs reprises par le groupe Fagnou.^{14,19,53} Il est suggéré que l'acide pivalique formerait en milieu basique une base plus soluble que le carbonate qui favoriserait la présence de l'espèce active du catalyseur.

⁵³ Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6015.

Tableau 1.12: Arylation en position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		93	4		70
2		87 ^a	5		91 ^a
3		97	6		79

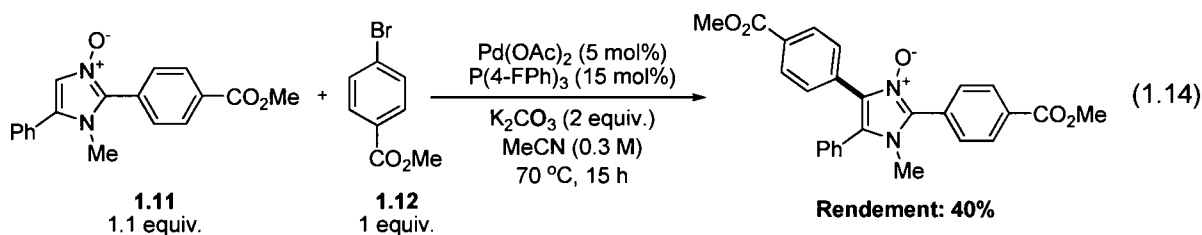
[a]: 30 mol% de PivOH a été ajouté

1.6. Optimisation de l'arylation des *N*-oxydes d'imidazole en position C-4

La réaction d'arylation directe à la position C-4 des composés de la famille des azoles reste pratiquement inconnue dans la littérature. Un seul exemple a été démontré jusqu'à maintenant sur un thiazole portant un groupement directeur à la position C-5 (équation 1.10).⁴⁴ Le fait qu'il n'y ait qu'un seul exemple rapporté démontre bien la difficulté de cette transformation, car même avec la présence d'un groupement directeur, la réaction doit s'effectuer à haute température au reflux de l'*o*-xylène. Dans le cadre de ce projet, il a été proposé que la présence de la fonction *N*-oxyde sur l'imidazole puisse activer la position C-4, donc faciliter l'arylation directe à cette position. Cette réaction a été développée en investiguant plus en profondeur la nature du ligand (triarylphosphines, trialkylphosphines et phosphines de Buchwald) et du solvant (PhMe, DMA, MeCN, *i*PrOAc).

1.6.1. Essai préliminaire

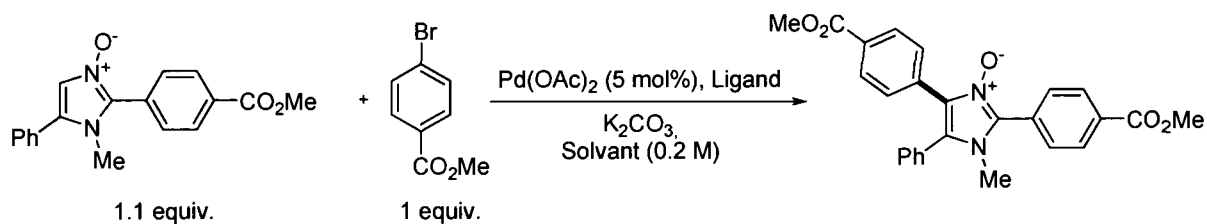
La réaction d'arylation directe à la position C-4 du *N*-oxyde d'imidazole **1.11** avec le bromure d'aryle **1.12** à tout d'abord été tentée en employant les conditions utilisées pour l'arylation directe à la position C-2.⁴⁶ Ces conditions n'ont pas semblé adaptées pour cette transformation, car un faible rendement a été obtenu (équation 1.14).



1.6.2. Optimisation de la réaction d'arylation des *N*-oxydes d'imidazole en position C-4

Suite à cet essai préliminaire infructueux, 30 mol% d'acide pivalique ont été ajouté dans l'espoir que son effet positif soit effectif dans cette situation. Toutefois, un effet non significatif sur la réactivité a été observé (Tableau 1.13, entrée 1). En revanche, remplacer l'acétonitrile pour le toluène a été bénéfique (entrée 2). Ce résultat semble indiquer qu'un solvant ayant un point d'ébullition plus élevé ou une polarité plus faible pourrait avoir un effet positif sur le résultat de la réaction. Ensuite, une modification du $P(4-FPh)_3$ pour un ligand moins pauvre en électrons, tel la phosphine **1**, n'a pas montré de changements appréciables (entrée 3). En utilisant ce même ligand (Ligand 1), d'autres solvants ont été employés. L'*i*-PrOAc (entrée 4) n'a pas donné de bons résultats, par contre, le DMA (entrée 5) a donné un résultat similaire au toluène (entrée 3). Comme le DMA est un solvant plus difficile à enlever du milieu réactionnel, le toluène a été conservé pour la suite de l'optimisation. Par la suite, d'autres ligands furent essayés (entrées 6-9) et c'est finalement la triphénylphosphine qui a permis l'obtention du meilleur résultat, avec un rendement de 73% (entrée 9). L'issue de l'optimisation de la réaction d'arylation directe à la position C-4 a bien été accueillie considérant que la triphénylphosphine est l'un des ligands les plus économiques et les plus couramment utilisés.

Tableau 1.13: Optimisation des conditions d'arylation en position C-4

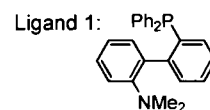


Entrée	Ligand	Qté. Ligand (mol%)	équiv. base	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1 ^a	P(4-FPh) ₃	15	2	MeCN ^b	70	44
2	P(4-FPh) ₃	15	1.5	PhMe	110	60 ^c
3	Ligand 1	10	1.5	PhMe	110	58
4	Ligand 1	10	1.5	<i>i</i> PrOAc	90	25
5	Ligand 1	10	1.5	DMA	130	60
6	PtBu ₃ -HBF ₄	10	1.5	PhMe	110	12
7	S-Phos	15	1.5	PhMe	110	57 ^c
8	Dave-Phos	15	1.5	PhMe	110	62
9	PPh ₃	15	1.5	PhMe	110	73

[a]: 30% PivOH est ajouté

[b]: Concentration de 0.3 M

[c]: Rendement RMN ¹H employant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne



1.7. Génération d'analogues

L'optimisation de la réaction d'arylation directe entre les *N*-oxydes d'imidazole et les bromures d'aryle a mené au développement d'une méthode générale et efficace pour fonctionnaliser la position C-4 des imidazoles, une position qui était difficilement accessible auparavant par les méthodes courantes. La réaction peut être conduite efficacement avec des bromures d'aryle pauvres en électrons (Tableau 1.14, entrées 1, 3 et 4). De plus, 77% de rendement a été obtenu lorsqu'un bromure d'aryle ayant un substituant électrodonneur a été employé (entrée 2). Des rendements satisfaisants ont également été obtenus lorsque des bromures d'aryle et des *N*-oxydes d'imidazole ayant des substituants neutres ont été employés (entrées 5 et 6).

Tableau 1.14: Analogues des *N*-oxydes d'imidazole trisubstitués

Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		73	4		66
2		77	5		63
3		87	6		59

1.8. Réduction des *N*-oxydes d'imidazole

Le dernier objectif du projet concernant la synthèse d'arylimidazoles par arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole a été de réduire la fonction *N*-oxyde après chacune des deux arylations. Pour ce faire, plusieurs conditions de réduction ont été testées sur un substrat test (Tableau 1.15). Tous les essais impliquant une réaction d'hydrogénation employant un catalyseur de palladium ou de platine ont été vains (entrées 1-3). Les conditions utilisées par Ohta pour la réduction des *N*-oxydes d'azine et de pyridine n'ont pas permis des rendements supérieures à 20% (entrée 4).⁵⁴ Le remplacement du zinc par le fer en conditions acides aqueuses (entrée 5) a permis d'obtenir des résultats prometteurs, toutefois la réaction ne fût jamais complète, même après plusieurs heures. Un milieu contenant seulement de l'acide acétique et du fer à permis d'effectuer la réduction avec 85% de rendement (entrée 6). Le succès de la réduction en milieu acide semble indiquer qu'il est préférable que la fonction *N*-oxyde soit préalablement protonée pour plus d'efficacité.

⁵⁴ Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891.

Tableau 1.15: Réduction de la fonction *N*-oxyde

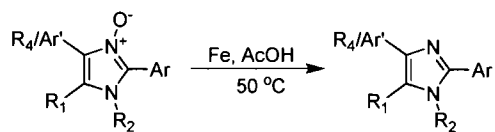


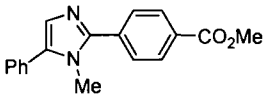
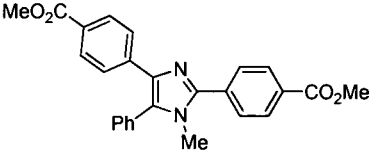
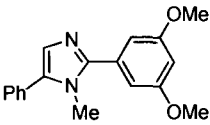
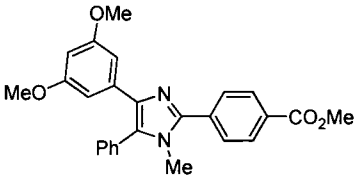
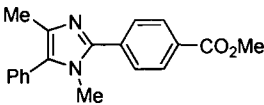
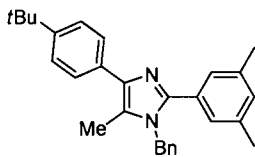
Entrée	Conditions	Résultat
1	Pd(OH) ₂ /C (Pearlman) MeOH, H ₂	Réaction incomplète
2	Pd/C, NH ₄ OH H ₂	Décomposition
3	PtO ₂ , MeOH/AcOH H ₂	10% ^a
4	Zn NH ₄ Cl _{aq} /THF	10-20% ^a
5	Fe AcOH/H ₂ O, 80°C	Réaction incomplète
6	Fe AcOH, 50°C	85%^a

[a]: Rendement isolé

À l'aide de ces conditions, il a été possible de réduire la fonction *N*-oxyde après la première arylation (Tableau 1.16, entrées 1-3) et la deuxième arylation (entrées 4-6) avec de bons rendements. Cela en fait une méthode très générale pour la formation des biarylimidazoles et des triarylimidazoles.

Tableau 1.16: Réduction des analogues des *N*-oxydes d'imidazole



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		94	4		74
2		76	5		86
3		94	6		70

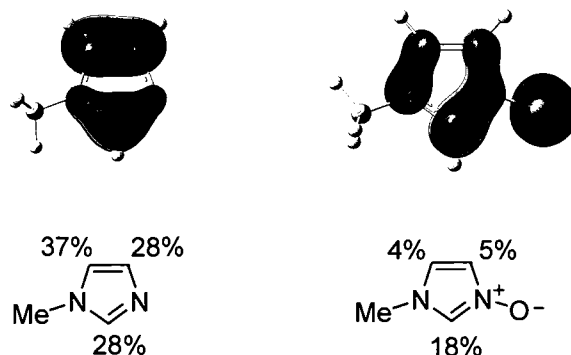
1.9. Mécanisme proposé

1.9.1. Effet de la fonction *N*-oxyde sur la distribution de la HOMO du cycle imidazole

Par opposition aux imidazoles, dont la réaction d'arylation directe donne un mélange de produits arylés à la position C-5 et C-2; les *N*-oxydes d'imidazole donnent une régiochimie complètement sélective pour la position C-2 lorsqu'une arylation est effectuée. Cette sélectivité pourrait être expliquée par l'effet de la fonction *N*-oxyde sur la distribution de la HOMO sur les carbones de l'imidazole (Figure 1.4). En effet, il a été possible de constater par des études computationnelles⁵⁵ que sur un simple imidazole, les pourcentages de la contribution atomique de la HOMO sont très similaires sur les trois carbones du cycle. La contribution de la HOMO à la position C-5 est en revanche quelque peu accentuée par rapport aux deux autres, ce qui pourrait expliquer que le régioisomère majoritaire obtenu est celui à la position C-5. Pour le *N*-oxyde d'imidazole, il a été calculé que la HOMO de ce dernier est plus prononcée à la position C-2. Cette fois encore, cela correspond à la position d'arylation. Ces observations supportent l'hypothèse que le catalyseur pourrait avoir une interaction avec la HOMO du substrat à l'état de transition.

⁵⁵ Ces calculs ont été effectués par Dr. Serge Gorelsky.

Figure 1.4: Effet de la fonction *N*-oxyde sur la distribution de la HOMO du cycle imidazole

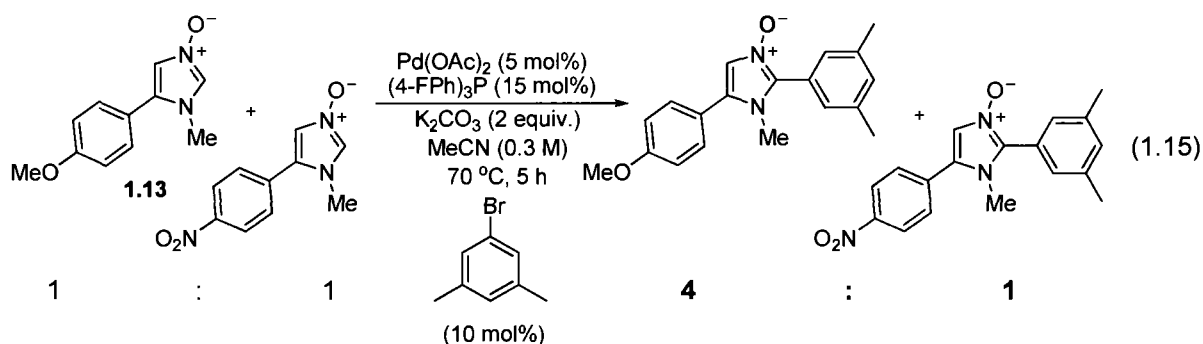


1.9.2. Expérience de compétition

Pour démontrer la contribution de la nucléophilicité du *N*-oxyde d'imidazole dans le mécanisme d'arylation directe, une expérience de compétition entre un *N*-oxyde d'imidazole riche en électrons et un autre pauvre en électrons a été effectuée pour la réaction d'arylation directe à position C-2 (équation 1.15). Pour s'assurer de la validité de l'expérience, un ratio 1:1 des deux *N*-oxydes d'imidazole a été utilisé et seulement 10 mol% du bromure d'aryle a été employé afin de conserver un large excès des *N*-oxydes d'imidazoles par rapport au bromure d'aryle. Suite à cette expérience, un ratio de 4:1⁵⁶ en faveur du *N*-oxyde d'imidazole le plus riche en électrons (composé **1.13**) a été observé. Ces résultats semblent indiquer une légère préférence à l'état de transition pour un *N*-oxyde d'imidazole plus riche en électrons. L'issue de cette expérience pourrait laisser croire que la réaction passe par un mécanisme de type substitution électrophile aromatique à l'état de transition.

⁵⁶ Ratio déterminé par RMN ¹H

Cependant, il a été démontré par Gorelsky, Lapointe et Fagnou⁴⁵ qu'il est pratiquement impossible que les *N*-oxydes d'azole passent par un tel type de mécanisme puisque ces substrats ont un cycle aromatique ayant une très faible densité électronique. L'hypothèse selon laquelle ces réactions passeraient par un mécanisme du type métallation/déprotonation concerté s'en trouve renforcée. Néanmoins, considérant la légère préférence pour un *N*-oxyde d'imidazole plus riche en électrons, il est raisonnable de proposer que la nucléophilicité du substrat de départ a un certain rôle à jouer dans le mécanisme d'arylation. Il est possible qu'un *N*-oxyde d'imidazole plus nucléophile favorise l'interaction avec l'espèce active du catalyseur à l'état de transition.

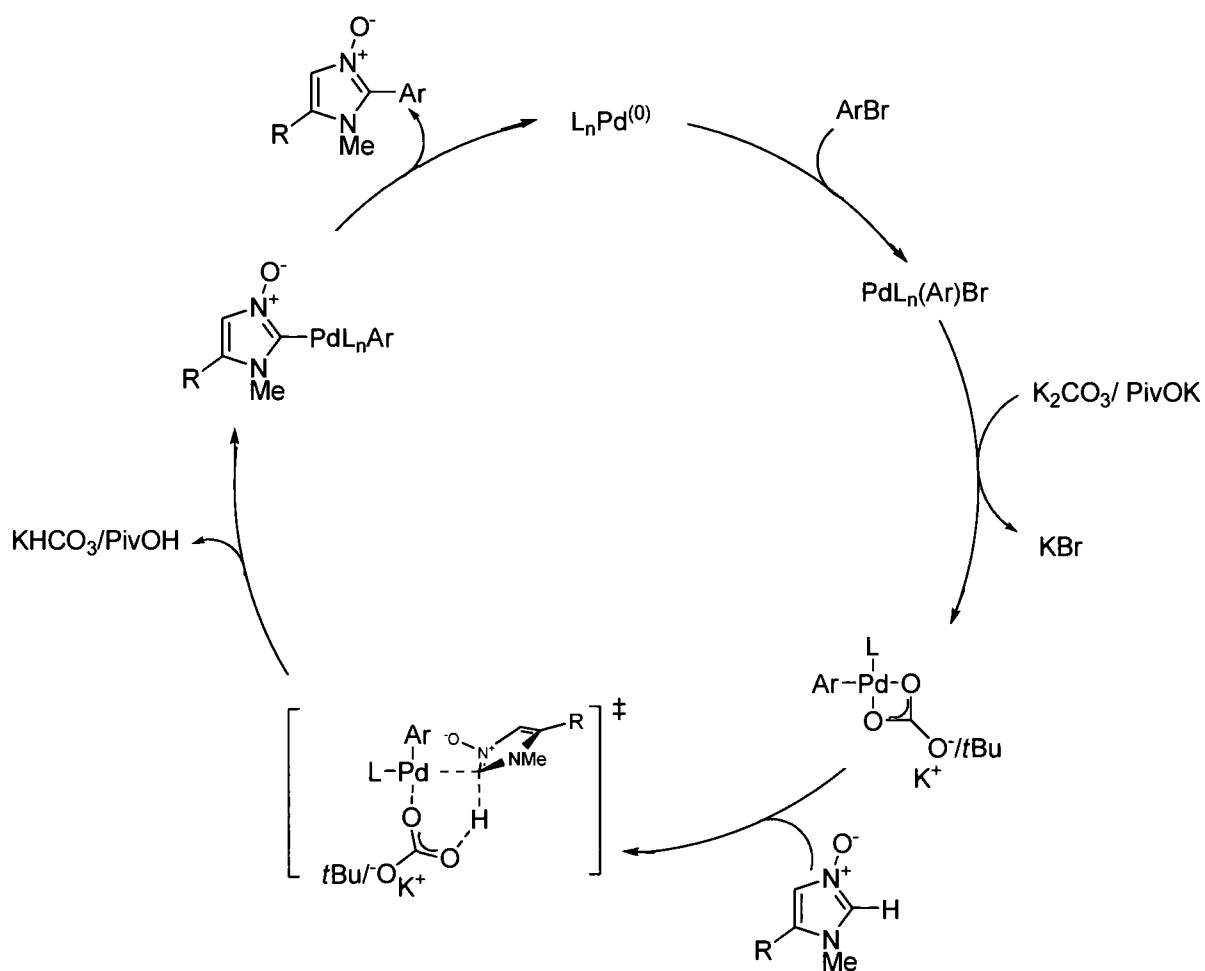


1.9.3. Cycle catalytique proposé

En considérant les résultats obtenus lors de l'expérience de compétition (équation 1.15), le mécanisme proposé concernant la réaction d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole est le suivant (Schéma 1.17). La première étape du mécanisme est une insertion oxydante du palladium(0) dans la liaison aryle-brome. Par la suite, un échange de ligand entre le bromure et le carbonate, ou le pivalate s'il est présent, a été envisagé. Cela est suivi par l'entrée du *N*-oxyde d'imidazole dans le cycle catalytique via une étape de métallation/déprotonation concertée. Finalement, une élimination réductrice est proposée pour engendrer la formation du lien biaryle et la régénération de

la source de palladium(0). Il est à noter qu'un tel mécanisme est aussi proposé pour l'arylation à la position C-4.

Schéma 1.17: Cycle catalytique proposée pour l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole



1.10. Synthèse d'un inhibiteur de kinases Tie2

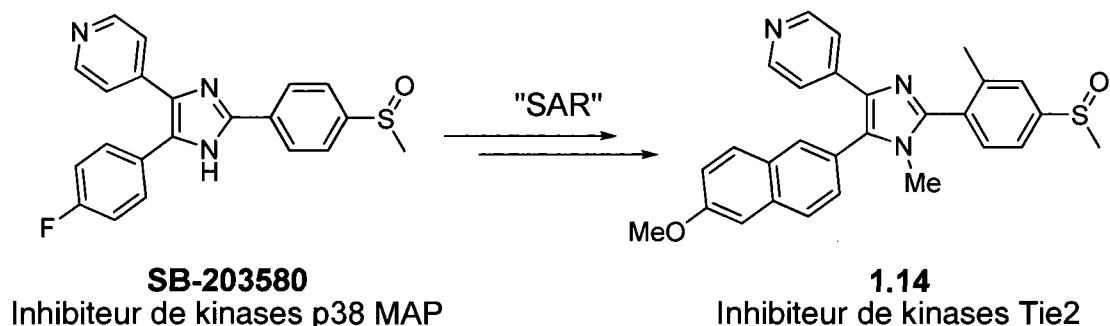
Comme il a été démontré en début de chapitre, les arylimidazoles sont des composés qui présentent souvent une activité biologique intéressante. Plus spécifiquement, les triarylimidazoles sont actifs sur plusieurs plans. Par exemple, certains triarylimidazoles possèdent des activités anti-cancéreuse et anti-inflammatoires.²³ En considérant cette vaste sélection de composés biologiquement actifs, il est impératif d'avoir des méthodes efficaces pour leur préparation. Le succès associé à la formation des 2-arylimidazoles et 2,5-diarylimidazoles par la méthode d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole, démontre que cette approche serait appropriée pour la synthèse de ce type de composés. Le composé **1.14**, un inhibiteur de kinases Tie2, développé par GlaxoSmithKline,⁵⁷ est apparu comme une molécule de choix pour appliquer la méthode d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole. Ce composé médicinal est efficace contre le cancer en inhibant l'angiogénèse. Ce phénomène physiologique normal est caractérisé par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux préexistant. L'angiogénèse a pour effet positif de pallier l'obstruction d'un vaisseau ou la cicatrisation des blessures, toutefois elle est aussi responsable de la croissance des tumeurs et de la formation de métastases.⁵⁸ L'inhibiteur **1.14** provient d'études «SAR»⁵⁹ sur le composé SB-203580 qui est un inhibiteur d'un autre type de kinases, soit les p38 MAP. Ces études ont menées, après quelques modifications, à la découverte du composé **1.14** (Schéma 1.18).

⁵⁷ Johnson, N. W.; Semones, M.; Adams, J. L.; Hansbury, M.; Winkler, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5514.

⁵⁸ Institut de recherche Curie: www.curie.fr.

⁵⁹ Structure-activity relationship ou en français: relation structure-activité

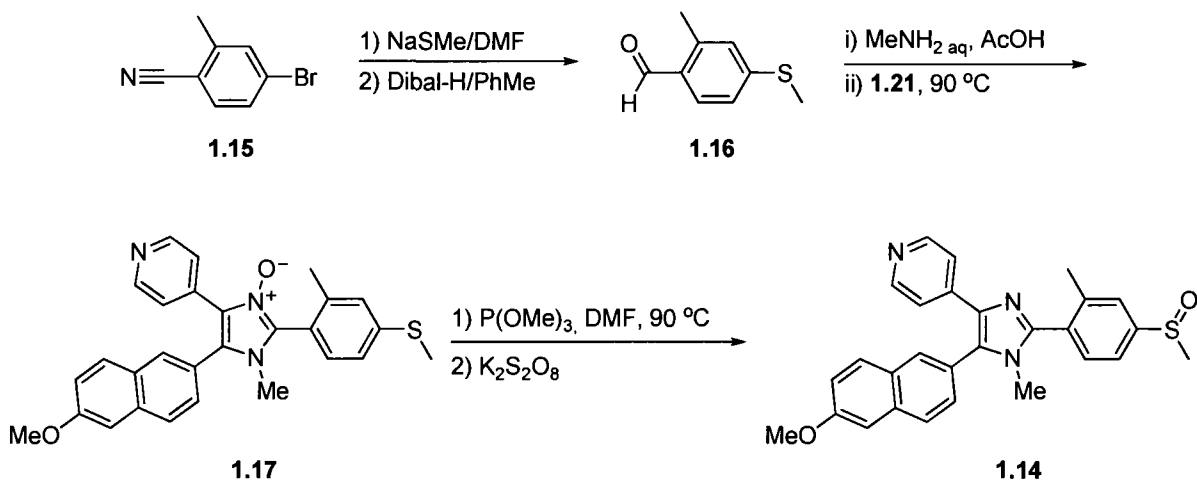
Schéma 1.18: Études des triarylimidazoles menant à la découverte d'un inhibiteur de kinases Tie2



1.10.1. Synthèse reportée par la compagnie GlaxoSmithKline

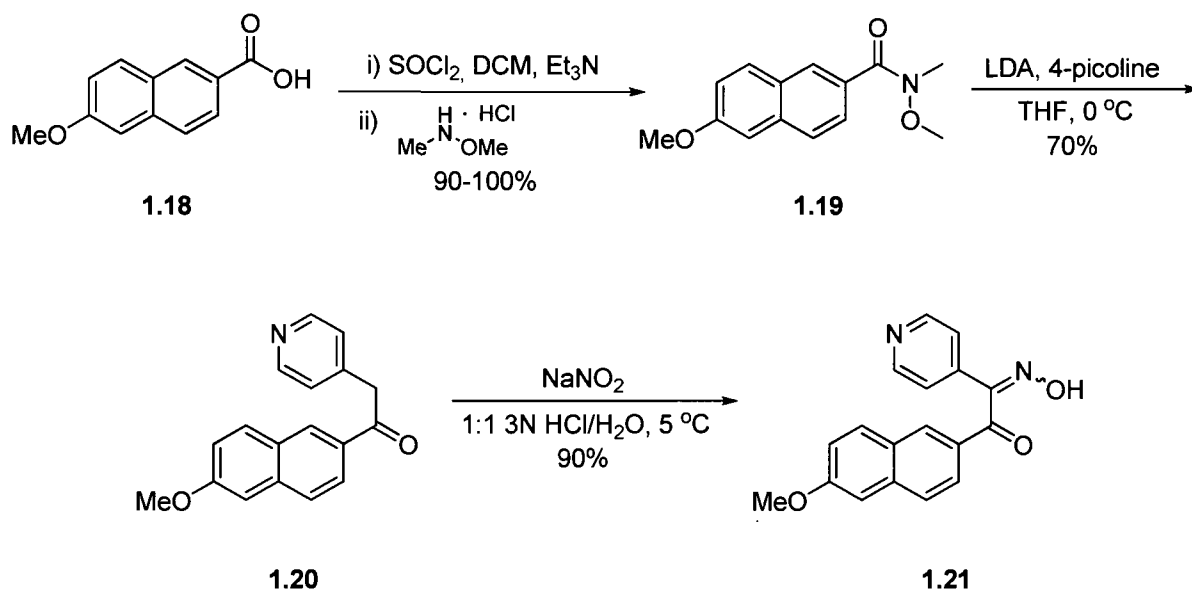
La synthèse proposée par GlaxoSmithKline (Schéma 1.19)⁵⁷ débute par une réaction de substitution nucléophile aromatique utilisant le méthylthiolate de sodium et le bromure d'aryle **1.15**. Cette étape est suivie par la réduction partielle du groupement cyano en employant le Dibal-H pour mener à l'aldéhyde **1.16**. Le méthyliminium est ensuite formé en milieu acide pour réaliser, en présence de l' α -cétooxime **1.21**, une réaction de cyclodéshydratation qui formera le *N*-oxyde d'imidazole **1.17**.

Schéma 1.19: Synthèse reportée par GlaxoSmithKline de l'inhibiteur Tie2



La préparation de l' α -cétooxime **1.21** (Schéma 1.20)⁶⁰ a été effectuée par transformation de l'acide carboxylique **1.18** en chlorure d'acyle, pour ensuite permettre la formation de l'amide de Weinreb **1.19**. L'étape suivante est l'attaque nucléophile de l'anion, généré à partir de la 4-picoline, sur l'amide de Weinreb pour former la cétone **1.20**. Cette transformation est suivie par une réaction d'oximation pour finaliser la préparation du composé **1.21**. Ceci permet de revenir à la synthèse de l'inhibiteur de kinases Tie2 (Schéma 1.19), dont les deux dernières étapes sont constituées de la réduction de la fonction *N*-oxyde par le triméthylphosphite et de l'oxydation du méthylthioéther au méthylsulfoxyde par $K_2S_2O_8$. Ceci met fin à la préparation de l'inhibiteur de kinase Tie2 **1.14**.

Schéma 1.20: Synthèse de l' α -cétooxime **1.21** par GlaxoSmithKline.



⁶⁰ Semones, M.; Feng, Y.; Johnson, N.; Adams, J. L.; Winkler, J.; Handbury, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4756.

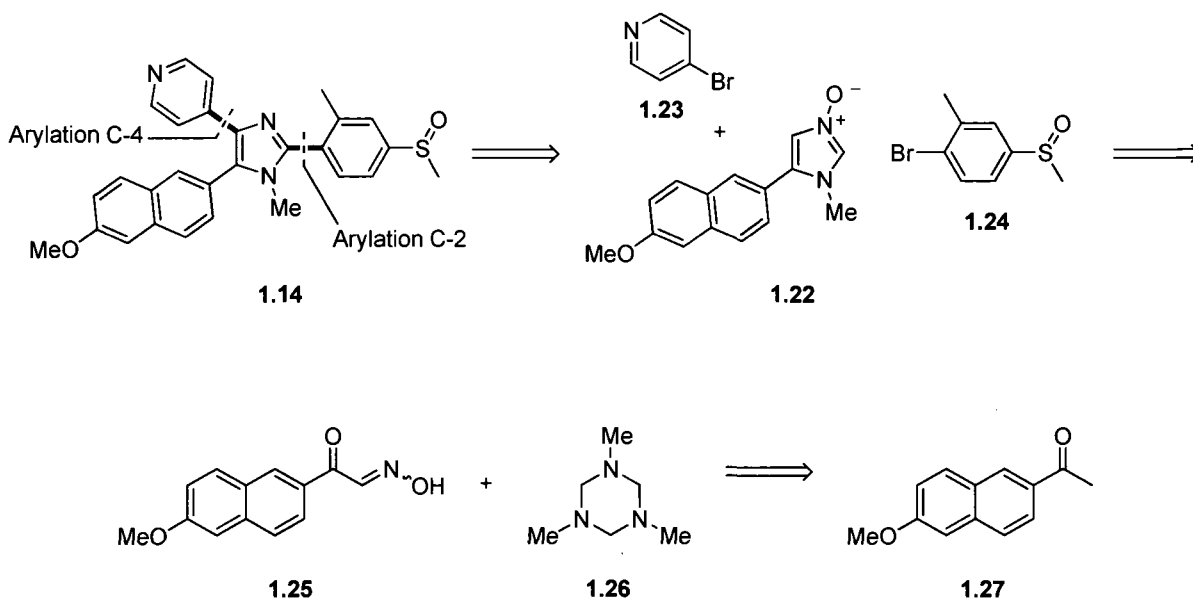
Cette synthèse convergente est d'une longueur raisonnable pour la préparation d'un composé médicinal, considérant que sa plus longue séquence linéaire est de six étapes. Cependant, si une étude «SAR» plus avancée est désirée, il est facile de constater qu'en employant la méthode utilisée pour préparer l' α -cétooxime **1.21**, il pourrait être difficile de modifier la substitution à la position C-4. Ceci implique en effet la préparation des anions de différents méthylaryles, ce qui n'est pas nécessairement accessible à tous les substrats. Il en résulte que la méthode développée par GlaxoSmithKline pour la synthèse de cet inhibiteur de kinases Tie2 n'est pas appropriée pour la préparation d'analogues. Contrairement à leur stratégie de synthèse, l'arylation régiosélective des *N*-oxydes d'imidazole serait la méthode de choix pour la préparation d'analogues de ce type de composés.

1.10.2. Rétrosynthèse proposée appliquant la méthodologie d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazoles

Il a été envisagé que le triarylimidazole **1.14** (Schéma 1.21) puisse provenir du *N*-oxyde d'imidazole **1.22** à partir de deux arylations directes consécutives aux positions C-2 et C-4 à l'aide des bromures d'aryles **1.23** et **1.24**. Le *N*-oxyde d'imidazole **1.22** peut être préparé par une réaction de cyclodéshydratation entre l' α -cétooxime **1.25** et l'hexahydrotriazine **1.26**. En ce qui concerne l' α -cétooxime, il peut provenir d'une réaction d'oximation sur la cétone **1.27**. Cette analyse rétrosynthétique met bien en évidence les défis associés à la préparation de ce composé médicinal par la méthode d'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole. En effet, l'arylation à la position C-2 doit être effectuée avec un bromure d'aryle stériquement encombré (composé **1.24**), portant de plus une fonctionnalité sulfoxyde. Ce groupement fonctionnel n'a jamais été présent auparavant sur aucun substrat d'arylation dans le cadre du projet des *N*-oxydes d'imidazole. De plus, l'arylation à la position C-4 avec la 4-bromopyridine **1.23** risque

d'être ardue, car l'azote de la pyridine est reconnu pour avoir une bonne affinité avec le palladium.⁶¹ Cette complexation pourrait inhiber en parti la réaction d'arylation.

Schéma 1.21: Rétrosynthèse proposée



1.10.3. Synthèse

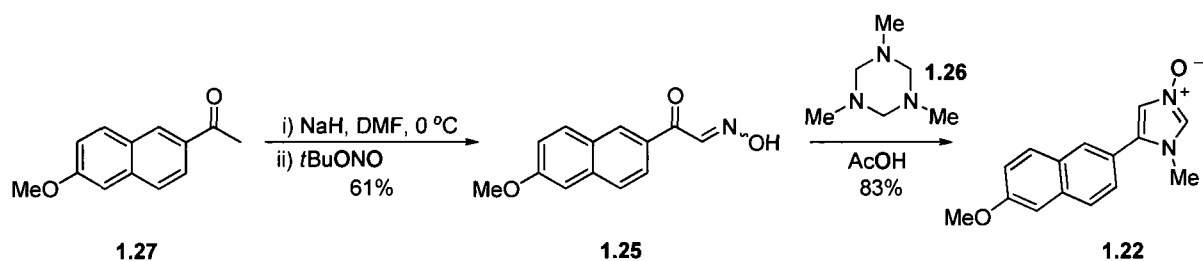
Les deux premières étapes de la synthèse de l'inhibiteur de kinases Tie2 ont consisté à préparer le *N*-oxyde d'imidazole **1.22** et le bromure d'aryle **1.24** nécessaires à l'une des étapes-clé de la synthèse; soit l'arylation à la position C-2.

⁶¹ Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285.

1.10.3.1. Préparation du *N*-oxyde d'imidazole

Le *N*-oxyde d'imidazole **1.22** a été préparé en appliquant la méthode développée antérieurement. L' α -cétooxime **1.25** a été préparé avec 61% de rendement par une réaction d'oximation sur la cétone **1.27** en employant l'hydruure de sodium pour générer l'énolate et le *tert*-butylnitrate. Une réaction de cyclodéshydratation a ensuite permis de former le *N*-oxyde d'imidazole **1.22** avec 83% de rendement. Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 51% sur deux étapes (Schéma 1.22).

Schéma 1.22: Synthèse du *N*-oxyde d'imidazole **1.22**

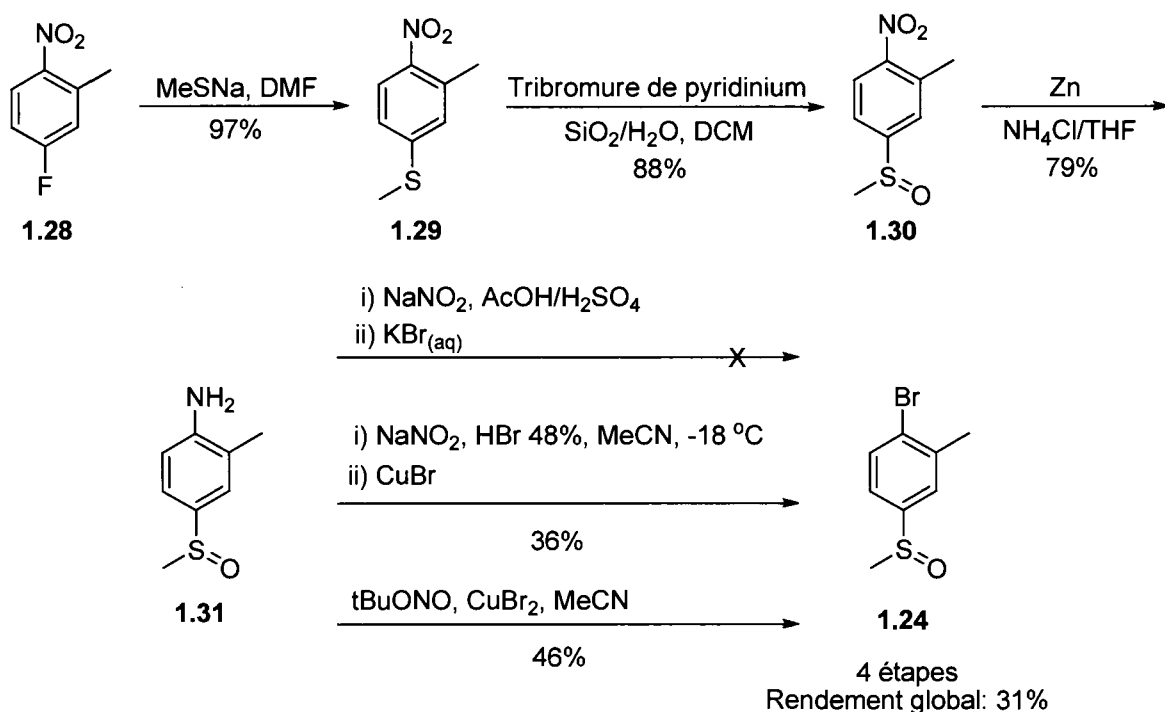


1.10.3.2. Synthèse du bromure d'aryle nécessaire à l'arylation à la position C-2

Le bromure d'aryle **1.24** a dû être synthétisé étant donné qu'il n'est pas disponible commercialement. Deux approches ont été proposées. La première voie de synthèse débute par une substitution nucléophile aromatique du méthylthiolate de sodium sur le fluore de l'aryle **1.28** pour former le composé **1.29** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 1.23). L'oxydation du thioéther **1.29** en sulfoxyde **1.30** a ensuite été conduite en utilisant des conditions très spécifiques utilisant le tribromure de pyridinium et du gel de silice hydraté. Cette méthode ne génère aucun produit de

suroxydation à la sulfone.⁶² La transformation suivante a consisté en la réduction de la fonction nitro du composé **1.30** en aniline (composé **1.31**) avec 79% de rendement. La dernière étape de cette séquence est une réaction de Sandmeyer. Trois types de conditions ont été tentées, mais aucunes d'entre-elles n'ont donné de résultats satisfaisants.⁶³ Ces mauvais résultats peuvent avoir été causés par une liaison entre le cuivre et le soufre qui pourrait ainsi inhiber partiellement la réaction. Le meilleur rendement pour générer le bromure d'aryle **1.24** a été de 46%, ce qui résulte en un rendement global de 31% sur 4 étapes.

Schéma 1.23: Première approche pour la synthèse du bromure d'aryle **1.24**



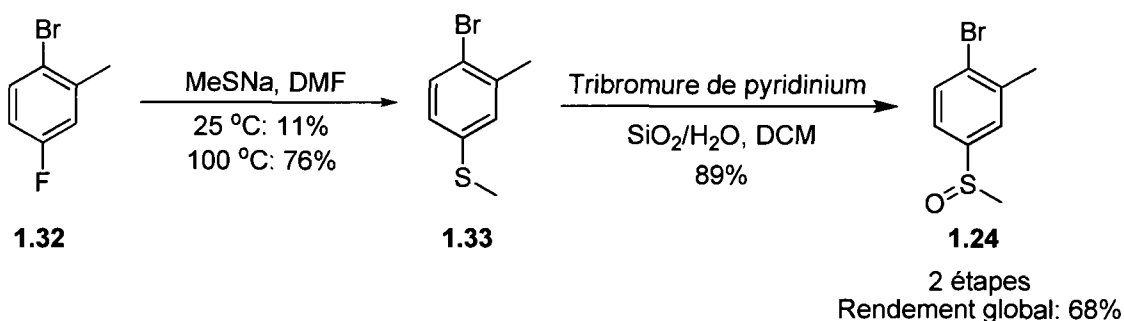
Dans le but de pallier ce problème, une tentative de substitution nucléophile aromatique a été effectuée sur l'aryle **1.32** qui comporte déjà le bromure désiré. Cette

⁶² Hashmat Ali, M.; Stricklin, S. *Chem. Commun.* **2006**, 36, 1779.

⁶³ a) Liang, Y.; Gao, S.; Wan, H.; Wang, J.; Chen, H.; Zheng, Z.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1267. b) Welch, J.; Sung Lim, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6659. c) Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Dellaria, J. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2426.

réaction a été un peu plus laborieuse que la dernière, car seulement 11% de rendement a été obtenu lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante. Il a été nécessaire de chauffer jusqu'à 100 °C afin d'obtenir un rendement satisfaisant. Il est tout à fait logique que cette réaction de substitution nucléophile aromatique soit plus ardue que sur le composé **1.28**, car la molécule **1.32** ne possède pas de groupement fortement activant, tel qu'un groupement nitro. Toutefois, comme le thiométhoxyde de sodium est un très bon nucléophile, la réaction peut tout de même avoir lieu. Finalement, l'oxydation du sulfide (composé **1.33**) en sulfoxyde a permis de préparer le bromure d'aryle **1.24** avec un rendement global de 68%. Il en fait de cette approche un moyen beaucoup plus efficace pour générer le bromure d'aryle désiré.

Schéma 1.24: Deuxième approche pour la synthèse de bromure d'aryle **1.24**

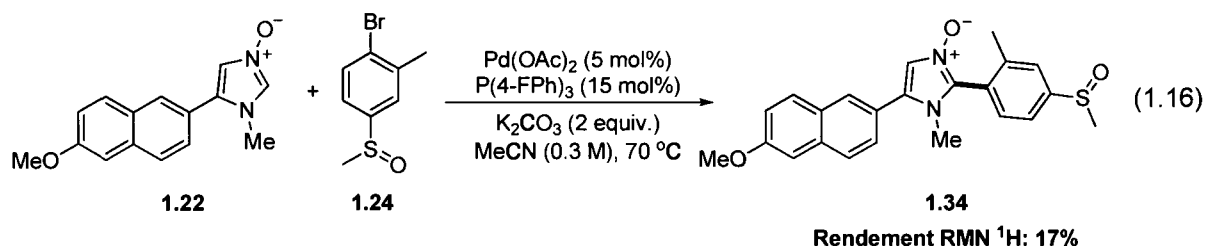


1.10.3.3. Arylation directe en position C-2

Une fois les deux partenaires de couplages préparés, l'arylation directe du *N*-oxyde d'imidazole **1.22** avec le bromure d'aryle **1.24** a été tentée en utilisant les conditions développée antérieurement pour la fonctionnalisation à la position C-2 (équation 1.16). Par contre, un rendement RMN ¹H de seulement 17% a été observé.⁶⁴ Ce faible rendement semble indiquer que ces conditions réactionnelles ne sont pas

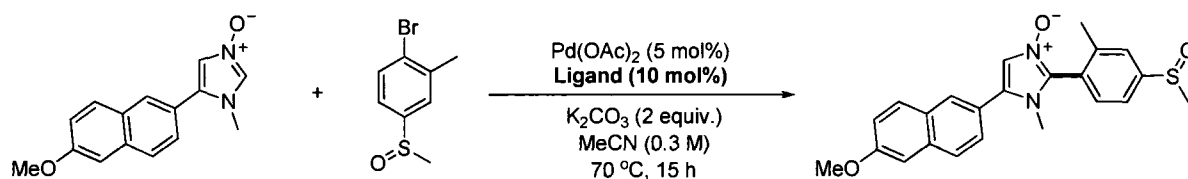
⁶⁴ Tous les rendements RMN ¹H ont été déterminés en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

adaptées pour une réaction d'arylation avec un bromure d'aryle plus exigeant stériquement.



Suite à ce résultat décevant, il a été nécessaire de chercher des conditions plus propices à cette réaction d'arylation à la position C-2. Le premier paramètre étudié a été la nature du ligand (Tableau 1.17). Une tendance s'est imposée lorsque différentes triarylphosphines ont été testées (entrées 1-3). Il a été possible de constater que plus le ligand était riche en électrons, meilleurs ont été les résultats. En effet, une phosphine riche en électrons, telle que la $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$, a donné 13% de rendement RMN ^1H (entrée 3), comparativement à la PPh_3 (entrée 2) et à la $(4\text{-FPh})_3\text{P}$ (entrée 1) qui n'ont permis l'obtention du produit désiré qu'à l'état de traces. La même tendance a été observée avec les phosphines de Buchwald (entrées 4-6) où là encore, le biphényle le plus riche en électrons, le S-Phos, a montré de meilleurs résultats avec 40% de rendement isolé (entrée 6). Ces observations mettent en évidence la nécessité d'avoir un ligand riche en électrons pour achever cette réaction d'arylation à la position C-2 avec un bromure d'aryle encombré.

Tableau 1.17: Optimisation du ligand

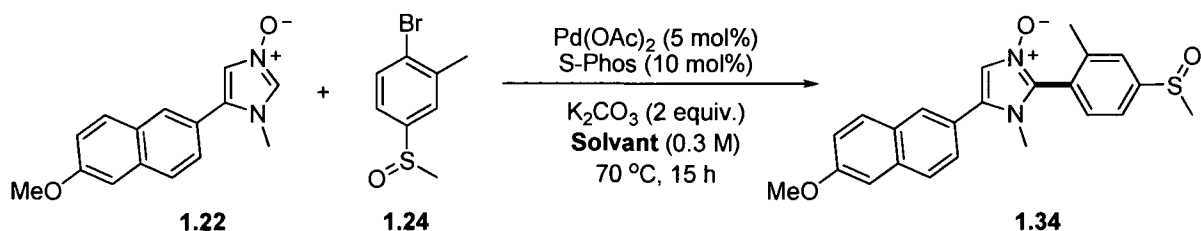


Entrée	Ligand	Rendement RMN ^1H (%)	Entrée	Ligand	Rendement RMN ^1H (%)
1	(4-FPh) $_3\text{P}$	Trace de produit	4	Ligand 1 	0
2	PPh_3	Trace de produit	5	Dave-Phos 	22
3	(4-MeOPh) $_3\text{P}$	13	6	S-Phos 	35 40 ^a

[a]: Rendement isolé

L'effet du solvant a ensuite été étudié (Tableau 1.18). Parmi les solvants testés, seul le DMA s'est avéré inefficace avec un rendement RMN ^1H inférieur à 5% (entrée 1). Le toluène a résulté en un rendement RMN ^1H légèrement plus faible que les autres avec 35% (entrée 2). L'acétonitrile, l'isopropylacétate et le dioxane ont tous donné des résultats comparables avec des rendements RMN ^1H allant de 44% à 48% (entrées 3-5). L'acétonitrile a été conservé pour la suite des optimisations, car ce solvant a fourni de bons résultats auparavant pour l'arylation des *N*-oxydes d'imidazole à la position C-2.

Tableau 1.18: Optimisation du solvant

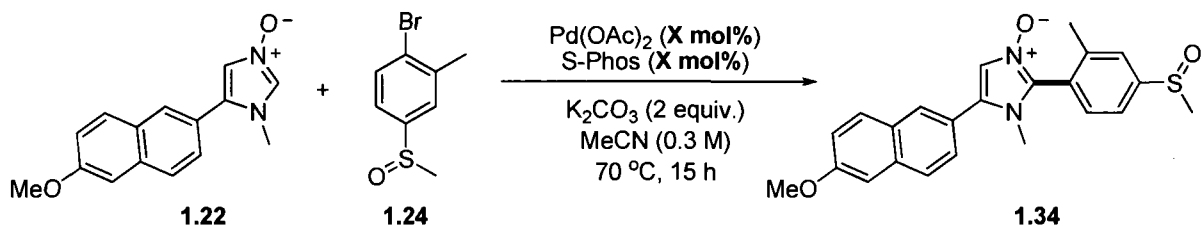


Entrée	Solvant	Rendement RMN ^1H (%)
1	DMA	< 5
2	PhMe	35
3	MeCN	48 49^a
4	<i>i</i> PrOAc	48
5	Dioxane	44

[a]: Rendement isolé

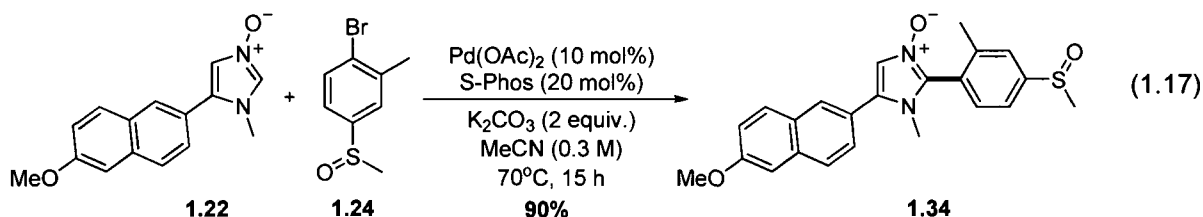
Lorsque différents ratios ligand/palladium ont été tentés (Tableau 1.19, entrées 1-3), une tendance favorable a été observée pour un ratio 2:1. Cependant, seulement 57% de rendement RMN ^1H du produit désiré **1.34** ont été obtenus (entrée 3). Toutefois, il a été possible d'obtenir un très bon rendement RMN ^1H de 85% pour le produit d'arylation C-2 en augmentant la quantité de palladium à 10 mol% (entrée 4).

Tableau 1.19: Optimisation du ratio Ligand/Palladium et de la quantité de catalyseur



Entrée	Ligand / Pd	Qté. catalyseur (mol%)	Rendement RMN ^1H (%)
1	1 : 1	5	16
2	2 : 1	5	57
3	3 : 1	5	55
4	2 : 1	10	85

Les conditions réoptimisées ont finalement permis de générer le produit d'arylation du *N*-oxyde d'imidazole de départ **1.22** avec un bromure d'aryle stériquement encombré **1.24** avec un très bon rendement isolé de 90% (équation 1.17).

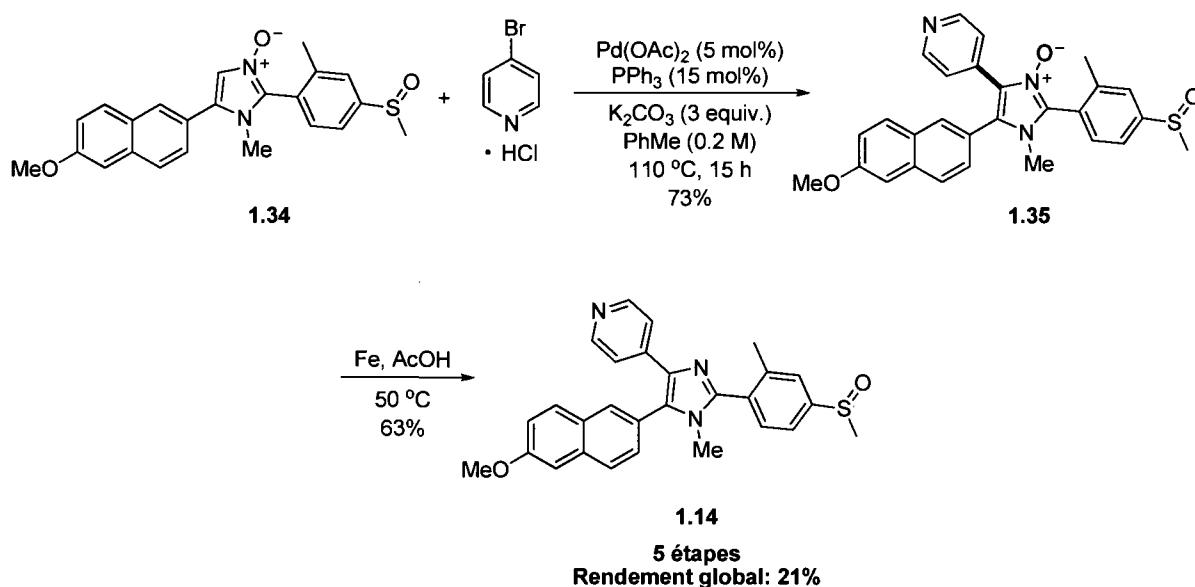


1.10.3.4. Arylation en position C-4 et réduction de la fonction *N*-oxyde

L'emploi des conditions précédemment développées pour l'arylation à la position C-4 ont pu être appliquées avec satisfaction au composé **1.34** et générer le produit **1.35** avec 73% de rendement (Schéma 1.25). La synthèse de l'inhibiteur de kinases Tie2

s'est achevée par la réduction de la fonction *N*-oxyde en utilisant le fer comme réducteur avec un rendement satisfaisant de 63%. Il est à noter que la présence du méthyle à la position ortho de l'aryle en C-2 ainsi que la présence de la fonction *N*-oxyde et d'un méthyle comme groupement protecteur sur le second atome d'azote de l'imidazole ont résulté en un mélange d'atropoisomères (voir informations supplémentaires). Ce mélange a pu être identifié par la présence de pics excédentaires visibles par RMN ^1H et ^{13}C . La coalescence de ces pics n'a pas été observée totalement, même lorsque les spectres ont été enregistrés à 100 °C dans le DMSO. Le mélange d'atropoisomères a été observé pour les composés **1.34** et **1.35**. Cependant, il a été possible de caractériser avec succès le composé **1.14**, car suite à la réduction de la fonction *N*-oxyde, la perte des atropoisomères a été constatée.

Schéma 1.25: Arylation en position C-4 et réduction de la fonction *N*-oxyde

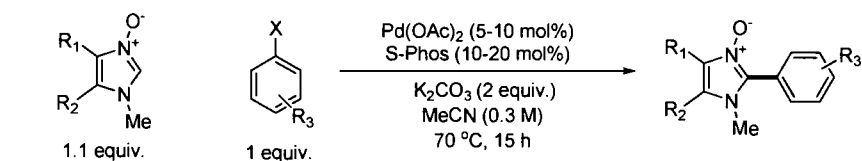


En conclusion, il a été possible de synthétiser le composé médicinal **1.14** en 5 étapes avec un rendement global de 21% en utilisant la stratégie de l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole. Bien que la synthèse ait été écourtée d'une seule étape, la méthodologie employant l'arylation des *N*-oxydes d'imidazole a rendue la préparation d'analogues de ce composé médicinal beaucoup plus accessible.

1.11. Génération de nouveaux analogues d'arylimidazoles en position C-2 pour des substrats plus difficiles

Suite au succès des nouvelles conditions appliquées à l'arylation des *N*-oxydes d'imidazole à la position C-2 pour la synthèse de l'inhibiteur Tie2, il a été envisagé de générer des analogues employant des partenaires de couplage plus exigeants. Il a été proposé d'effectuer la réaction avec des bromures d'aryle stériquement encombrés ainsi qu'avec des chlorures d'aryle et des aryles triflates dans lesquels l'insertion oxydante est reconnue comme étant plus difficile. En utilisant les conditions employant S-Phos comme ligand, deux exemples d'arylation avec des bromures d'aryle ayant un substituant en ortho de l'atome de brome ont pu être réalisés avec de très bons rendements (Tableau 1.20, entrées 1 et 2). De plus, un très bon rendement de 87% a été obtenu lorsque le 4-chlorotoluène a été employé comme réactif (entrée 3). Les aryles triflates ont aussi montré une très bonne réactivité en utilisant les nouvelles conditions (entrées 4 et 5). En comparant ces nouvelles conditions aux anciennes employant (4-FPh)₃P comme ligand, il a été constaté que les conditions antérieures sont complètement inefficaces pour l'arylation avec les bromures d'aryle encombrés et les chlorures d'aryle (entrée 1 et 3, rendements entre parenthèses). Il a aussi été noté que les conditions précédentes sont beaucoup moins efficaces pour l'arylation avec des aryles triflates (entrée 5, rendement entre parenthèses). Finalement, ces deux méthodes rendent encore plus générale l'utilisation des *N*-oxydes d'imidazole pour la formation des biarylimidazoles.

Tableau 1.20: Analogues d'arylimidazoles en position C-2 utilisant des substrats plus difficiles



Entrée	N-oxyde	X	Qté. catalyseur (mol%)	Produit	Rendement (%)
1		Br	10		83 (0) ^a
2		Br	10		82
3		Cl	5		87 (0) ^a
4		OTf	5		79
5 ^b		OTf	5		86 (61) ^a

[a]: Rendement RMN ^1H en utilisant les conditions antérieures: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), (4-FPh) $_3\text{P}$ (15 mol%), K_2CO_3 (2 equiv.), MeCN (0.3 M), $70\text{ }^\circ\text{C}$
 [b]: 30 mol% de PivOH a été ajouté

1.12. Résumé

En conclusion, bien que les *N*-oxydes d'imidazole ne puissent pas être oxydés directement, la méthode d'arylation directe de ces substrats est une approche beaucoup plus efficace et économique que les méthodes traditionnelles de couplages croisés employant des réactifs organométalliques. De plus, la fonction *N*-oxyde donne accès aux biarylimidazoles substitués en position C-2 de manière beaucoup plus régiosélective que par arylation directe des imidazoles simples. Cette approche a aussi permis de développer le premier exemple d'arylation directe régiosélective à la position C-4 pour ce type d'hétérocycle. Finalement, l'arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole a démontré son efficacité dans la synthèse d'un inhibiteur de kinases Tie2.

Chapitre 2

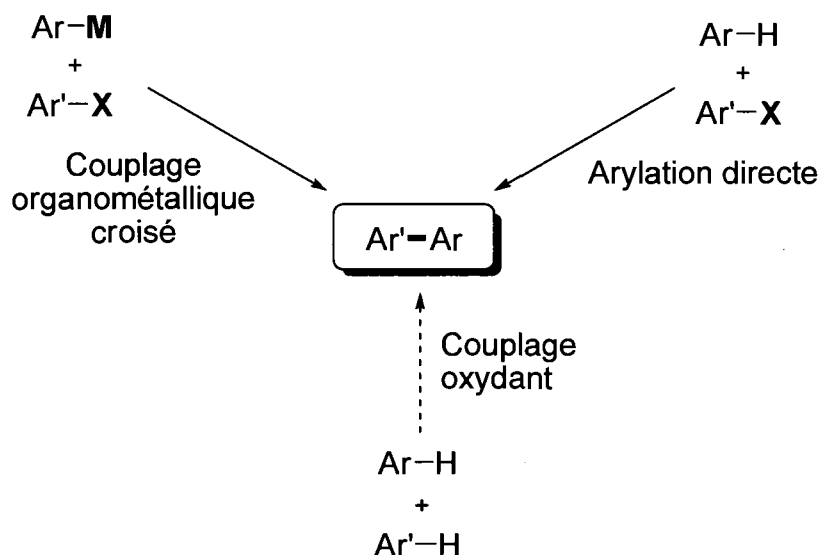
2. COUPLAGE OXYDANT ET RÉGIOSÉLECTIF DE PYRROLES AVEC DES ARYLES SIMPLES CATALYSÉ PAR LE PALLADIUM

2.1. Introduction sur la formation de motifs biaryles par réaction de couplage oxydant catalysée par le palladium

Jusqu'à maintenant, plusieurs méthodes concernant la formation des liens biaryles ont été abordées. Premièrement, l'approche la plus traditionnelle implique la participation de deux partenaires de couplage préactivés, soient un arylorganométallique et un halogénure d'aryle. Ensuite, l'arylation directe où le réactif organométallique a été remplacé par un simple aryle ou un hétérocycle a été présentée en détails. Plus récemment, une troisième alternative a fait son apparition. Cette dernière méthode est le couplage oxydant où deux aryles simples peuvent être employés pour former un lien carbone-carbone.⁶⁵ Cette approche est la plus directe des trois, car aucune étape chimique n'est nécessaire à la préparation des partenaires de couplage (Schéma 2.1).

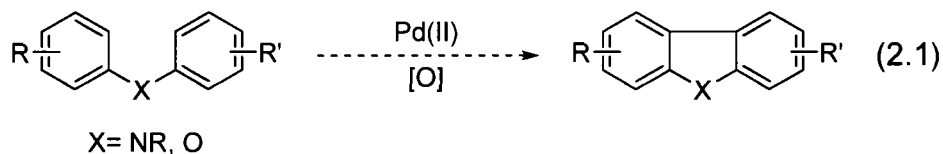
⁶⁵ Pour plus d'exemples sur le sujet: Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949.

Schéma 2.1: Méthodes de formation des biaryles



2.1.1. Réaction de couplage oxydant intramoléculaire

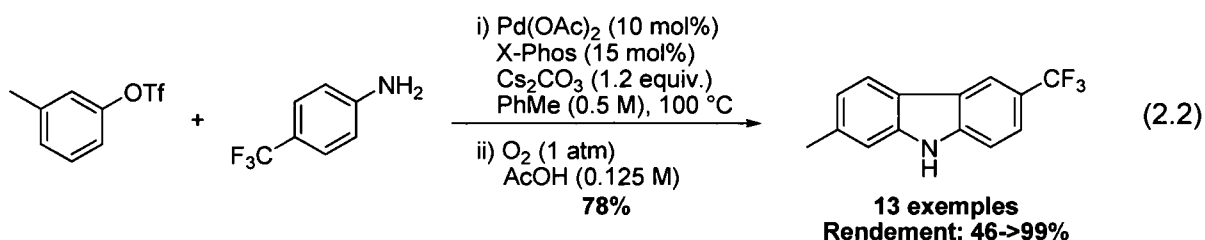
Le couplage oxydant intramoléculaire catalysé par le palladium a surtout été utilisé pour la synthèse des carbazoles et des dibenzofuranes. Les premiers rapports de ce type de réactions utilisant une quantité stœchiométrique de palladium(II) ont été décrits dans les années 70.⁶⁶ Ce n'est que plus récemment qu'une version catalytique utilisant un oxydant a été découverte (équation 2.1).⁶⁷



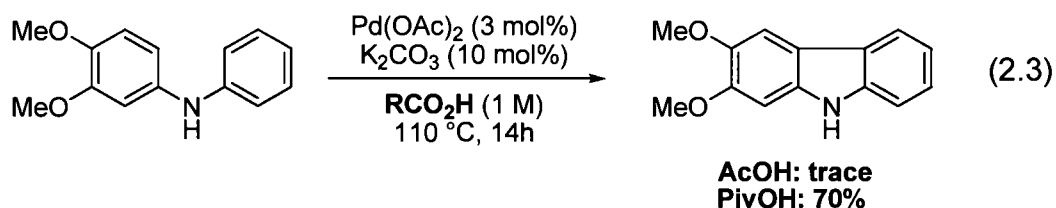
⁶⁶ a) Yoshimoto, H.; Itatani, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2490. b) Åkermark, B.; Eberson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365.

⁶⁷ a) Knöller, H.-J.; O'Sullivan, N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10893. b) Åkermark, B.; Oslob, J. D.; Heuschet, U. *Tet. Lett.* **1995**, 36, 1325. c) Hagelin, H.; Oslob, J. D.; Åkermark, B. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2413.

En 2007, un groupe de recherche japonais a mis au point une réaction «one-pot» impliquant la formation d'un lien carbone-azote par couplage de Buchwald-Hartwig suivi d'une cyclisation intramoléculaire par couplage oxydant dans le but de préparer différents carbazoles.⁶⁸ Le couplage oxydant a pu s'effectuer dans l'AcOH à des températures allant de 80 °C à 100 °C. L'air ou l'oxygène ont été employés comme oxydant (équation 2.2).



Fagnou et *coll.* ont démontré en 2008 que la formation des carbazoles et de ses dérivés bénéficie de l'emploi de l'acide pivalique comme solvant.⁶⁹ En effet, l'utilisation de l'acide acétique comme solvant n'a conduit qu'à de très faibles rendements, souvent non reproductibles, spécialement dans le cas d'arylamines riches en électrons réputés difficiles pour ce type de transformation (équation 2.3).

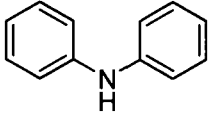
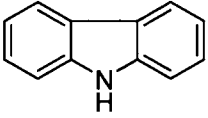
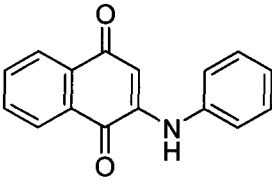
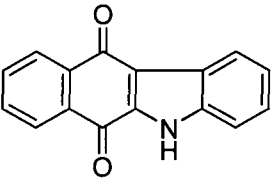
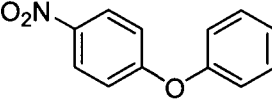
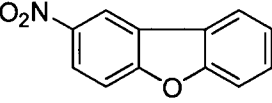
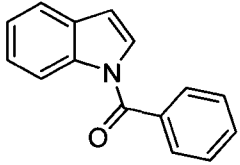
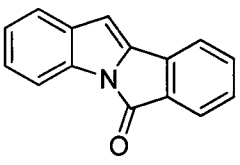


Ces nouvelles conditions réactionnelles ont permis la synthèse de trois composés naturels ainsi que la préparation de plusieurs carbazoles, dibenzofuranes et indoles diversement substitués, avec de bons rendements (Tableau 2.1).

⁶⁸ Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516.

⁶⁹ Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5022.

Tableau 2.1: Analogues du couplage oxydant intramoléculaire

Entrée	Produit de départ	Produit	Rendement (%)
1			95
2			77
3			68
4			72

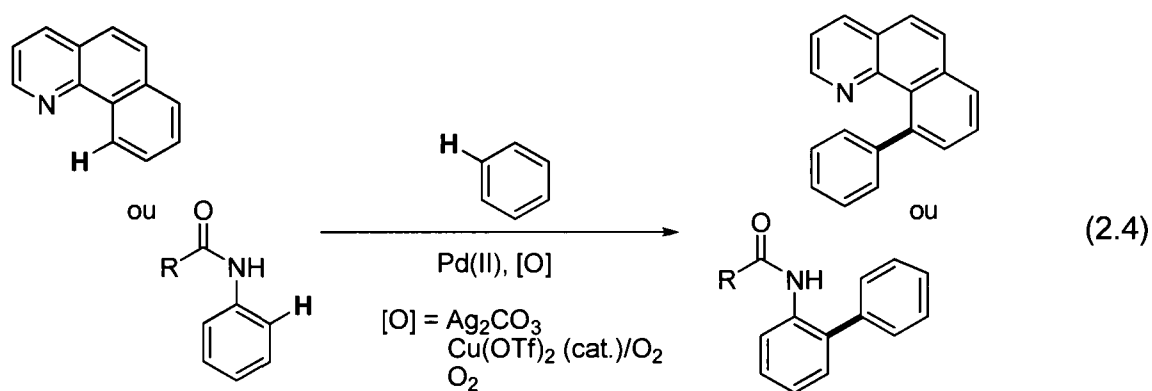
Conditions: Pd(OAc)₂ (3-10 mol%), K₂CO₃ (10 mol%), PivOH (1 M), 110-120 °C, 14-48 h

2.1.2. Réaction de couplage oxydant intermoléculaire

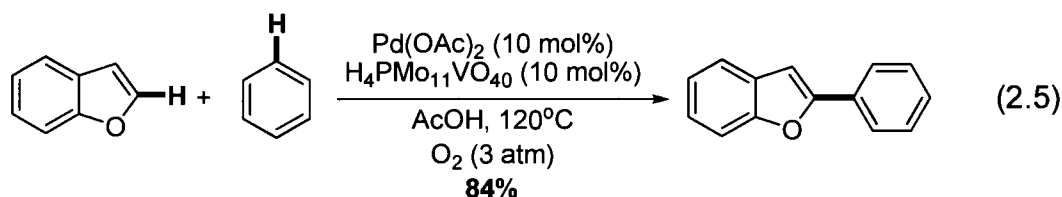
L'application du couplage oxydant aux réactions intermoléculaires a apporté de nouveaux défis. Il faut être en mesure de favoriser la réaction d'hétéro-couplage par rapport à celle d'homo-couplage et de contrôler la régiochimie lors de la transformation. Les premiers exemples de couplage oxydant intermoléculaire ont été rapportés dans les années 80 par Itahara.⁷⁰ Il a été possible de coupler des dérivés des indoles et des pyrroles avec des aryles simples en utilisant une quantité stœchiométrique de

⁷⁰ a) Itahara, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 254. b) Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5272.

palladium. Cependant, de faibles rendements ont été obtenus. Ce n'est que dans les années 2000 qu'une version catalytique de cette transformation a émergé. Différentes stratégies ont été employées pour contrôler la régiochimie de la réaction. L'une de celles-ci, employée par les groupes de Sanford, Shi et Buchwald, a été de prendre avantage de la présence d'un groupement directeur pour diriger le site de la réaction. Ces réactions s'effectuent en présence d'un co-oxydant, souvent en quantité stœchiométrique ou en excès, qui sert à régénérer le palladium(II) (équation 2.4).⁷¹



De son côté, le groupe de recherche du Pr. DeBoef a pris avantage de la nucléophilicité du benzofurane pour achever cette transformation régiosélectivement.⁷² En utilisant l'oxygène et une quantité catalytique de $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$ comme co-oxydants, ils ont été en mesure de promouvoir l'arylation du benzofurane à la position C-2 avec 84% de rendement (équation 2.5).

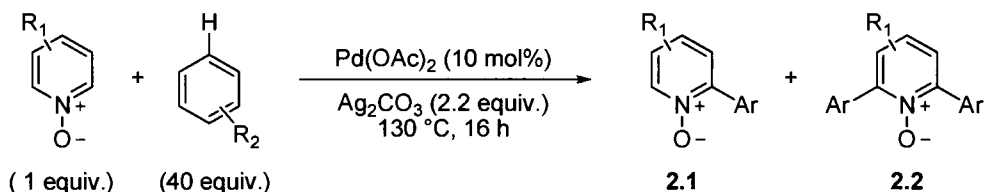


⁷¹ a) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904. b) Li, B.-J.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115. c) Brasche, G.; Garcia-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.

⁷² Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137.

Plus récemment, des *N*-oxydes de pyridine ont été employés comme substrats pour le couplage oxydant avec des aryles simples.⁷³ L'utilisation de 10 mol% de Pd(OAc)₂, 2.2 équiv. d'Ag₂CO₃, l'aryle simple comme solvant à 130 °C a permis l'arylation de ce type de substrats. Toutefois, cette réaction a résulté en un mélange non négligeable de produits mono et diarylés (Tableau 2.2).

Tableau 2.2: Couplage oxydant des *N*-oxydes de pyridine



Entrée	<i>N</i> -oxyde	Aryle	Produit majoritaire	Ratio (2.1/2.2) ^a	Rendement ^b (% , 2.1+2.2)
1				3 : 1	79
2	1			10:1	53
3	1			2.5 : 1	68
4	1			15 : 1	47
5				20 : 1	65

[a]: Ratio des produits isolés

[b]: Rendement isolé du mélange de produits

⁷³ Cho, S. H.; Hwang, S., J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.

2.1.3. Résumé

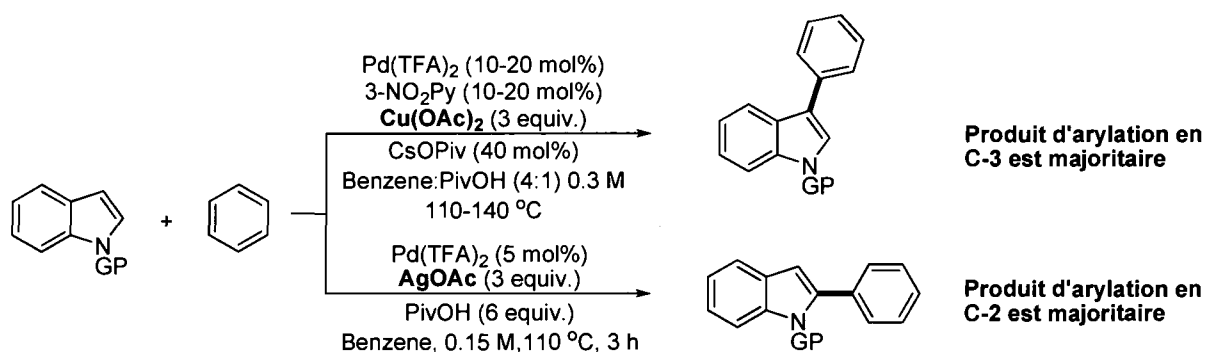
La découverte du couplage oxydant a permis de rendre le processus de formation des biaryles beaucoup plus simple, car aucune préactivation des partenaires de couplage n'est nécessaire. Le passage de la réaction intramoléculaire à intermoléculaire a ajouté quelques défis supplémentaires, tels que le contrôle de la formation de sous-produits indésirables et la maîtrise de la régiochimie. Plusieurs solutions ont été exploitées pour contrer ces problèmes. L'utilisation d'un groupement directeur ou d'un groupement activateur en font parti. Il est aussi possible d'utiliser un hétérocycle riche en électrons comme les benzofuranes, dans le but de contrôler le site de la réaction.

2.2. Objectif du projet

Le couplage oxydant entre les pyrroles et les aryles simples provient d'une découverte faite en 2007 par Fagnou et Stuart.⁷⁴ Il a été possible de coupler des indoles avec le benzène par catalyse au palladium(II) en utilisant un oxydant terminal en quantité stœchiométrique. De plus, il a été démontré que la régiosélectivité de l'arylation dépend de la nature de cet oxydant. Lorsque le cuivre(II) a été utilisé, l'indole fonctionnalisé à la position C-3 a été obtenu majoritairement. Par contre, lorsque l'argent(I) a été employé, c'est le produit arylé à la position C-2 qui fût majoritaire (Schéma 2.2).

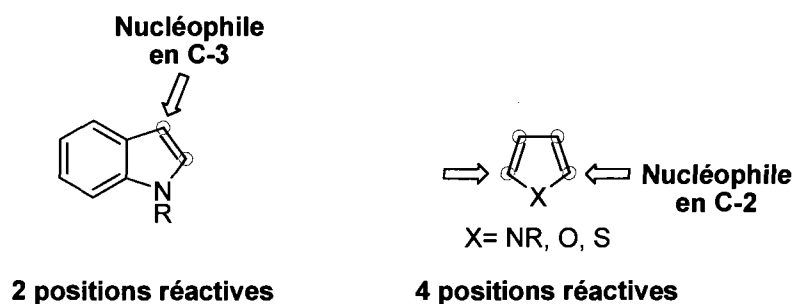
⁷⁴ a) Stuart, D.R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172. b) Stuart, D.R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072.

Schéma 2.2: Couplage oxydant entre les indoles et le benzène



Suite à cette découverte, il a été proposé d'appliquer cette transformation à d'autres hétérocycles à cinq membres, tels que les pyrroles, les furanes et les thiophènes. Le défi associé à l'utilisation de ces cycles provient du fait qu'ils possèdent 4 positions réactives possibles, par opposition aux indoles qui n'ont que 2. Ceci pourrait conduire à la formation d'une plus grande quantité de sous-produits indésirables issus de réactions secondaires. De plus, il est connu que les indoles sont nucléophiles à la position C-3 et que les autres hétérocycles à cinq membres le sont en position C-2.⁷⁵ Cette divergence de propriété pourrait possiblement mener à une différence de réactivité face au couplage oxydant (Figure 2.1).

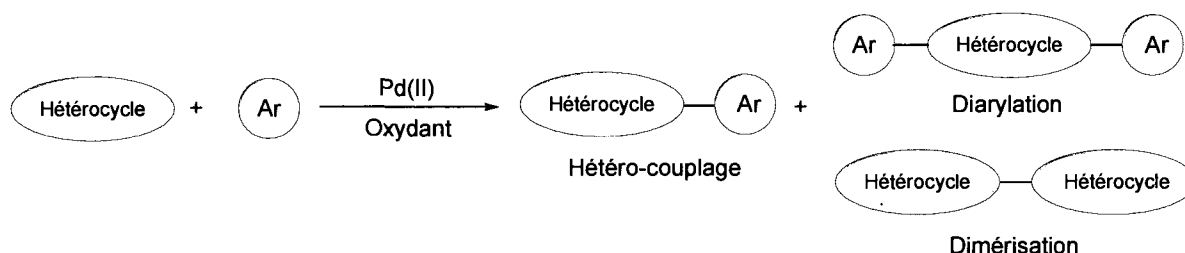
Figure 2.1: Différence de réactivité entre les pyrroles et les indoles



⁷⁵ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4^{ième} édition, Blackwell Publishing 2000, Chap. 12 et 16, 559p.

L'obtention du produit de couplage oxydant avec de bons rendements fait face à deux grands obstacles. Le premier est associé au contrôle de la régiochimie pour la réaction d'arylation, puisque qu'il n'y a plus de groupement activant sur aucun des partenaires de couplage pour diriger le site de réaction. Par conséquent, la possibilité de former des produits secondaires de diarylation et de dimérisation de l'hétérocycle en est accentuée. Il est particulièrement important de minimiser la formation du produit de dimérisation, car ce dernier consomme davantage le produit limitant nécessaire à la réaction en impliquant deux molécules de l'hétérocycle (Schéma 2.3)

Schéma 2.3: Défis associés à la réaction de couplage oxydant des hétérocycles

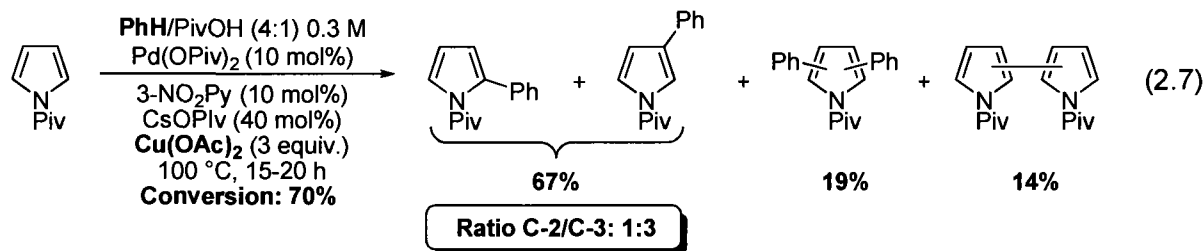
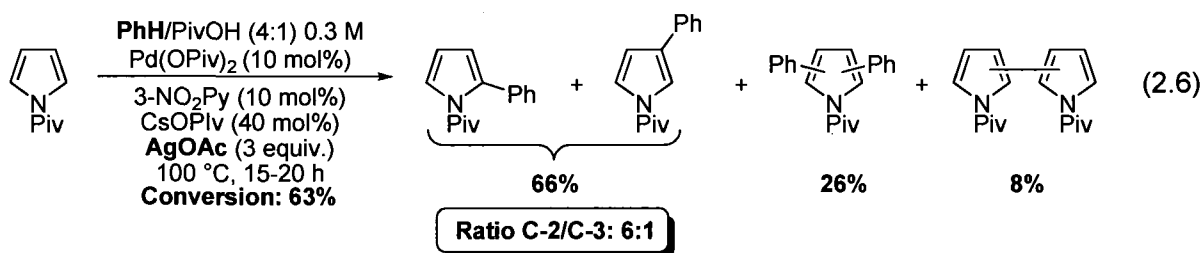


2.3. Optimisation de la réaction de couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et le benzène

Tout d'abord, le développement de la réaction de couplage oxydant s'est effectué sur les pyrroles, car ce type de substrat est celui dont la structure est la plus proche de celle des indoles. La réaction a été optimisée en employant le benzène comme arène, dans le but d'éviter les problèmes de régiosélectivité relatifs à ce partenaire de couplage.

2.3.1. Essais préliminaires

Dans un premier temps, des essais préliminaires employant des conditions similaires à celles développées pour les indoles ont été effectués. L'argent(I) sous forme d'AgOAc et le cuivre(II) sous forme de Cu(OAc)₂ ont été utilisés comme oxydant lors de ces essais préliminaires (équation 2.6 et 2.7). Dans les deux cas, des conversions⁷⁶ incomplètes ainsi que des quantités non-négligeables (>30%) de produits secondaires ont été obtenues. De façon comparable aux indoles, une inversion de régiosélectivité a été détectée lorsque la nature de l'oxydant a été modifiée. Toutefois, la sélectivité C-2/C-3 s'est avérée relativement pauvre, surtout concernant la réaction effectuée en présence de cuivre. Ces résultats ont démontré la nécessité de réinvestiguer les conditions réactionnelles.

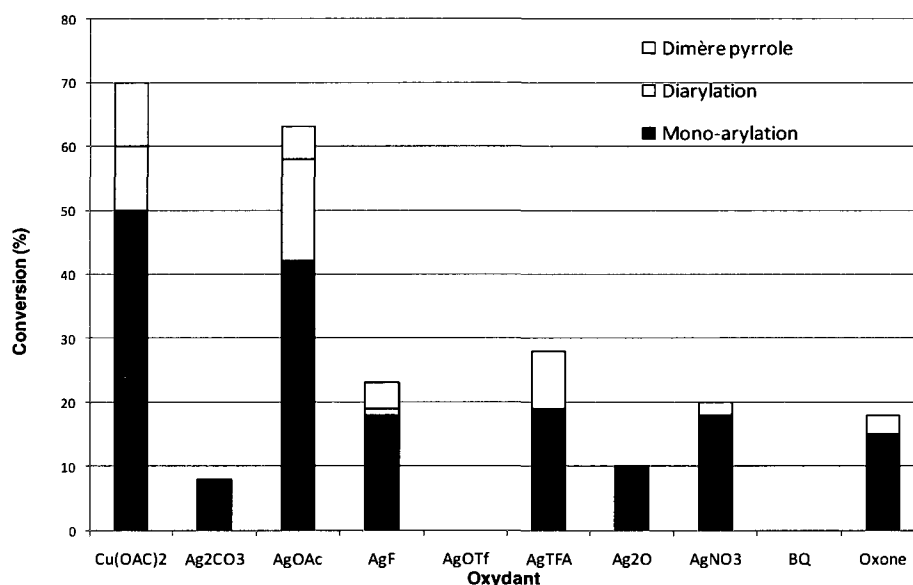
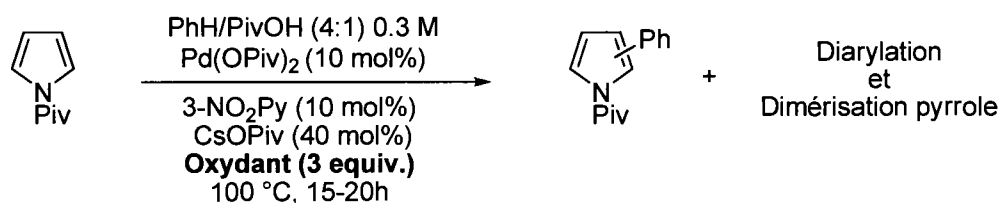


⁷⁶ La conversion inclut tous les produits formés et elle a été déterminée par GC-MS par rapport au produit de départ restant.

2.3.2. Optimisation de l'oxydant

La nature de l'oxydant a été le premier aspect de la réaction à être étudié. Plusieurs sources d'argent ont été testées pour déterminer l'influence du contre-ion sur le résultat final de la réaction. Une détérioration complète du produit de départ a été observée lorsqu'AgOTf a été utilisé comme oxydant. Toutes les sources d'argent(I), mis à part AgOAc, ont résulté en des conversions inférieures à 30%. La benzoquinone n'a engendré aucune réactivité, tandis qu'une faible conversion (< 20%) a été observée avec l'oxone. Seules les deux sources d'oxydant utilisées au départ (AgOAc et Cu(OAc)₂) ont permis des résultats satisfaisants avec des conversions supérieures à 60% (Graphique 2.1).

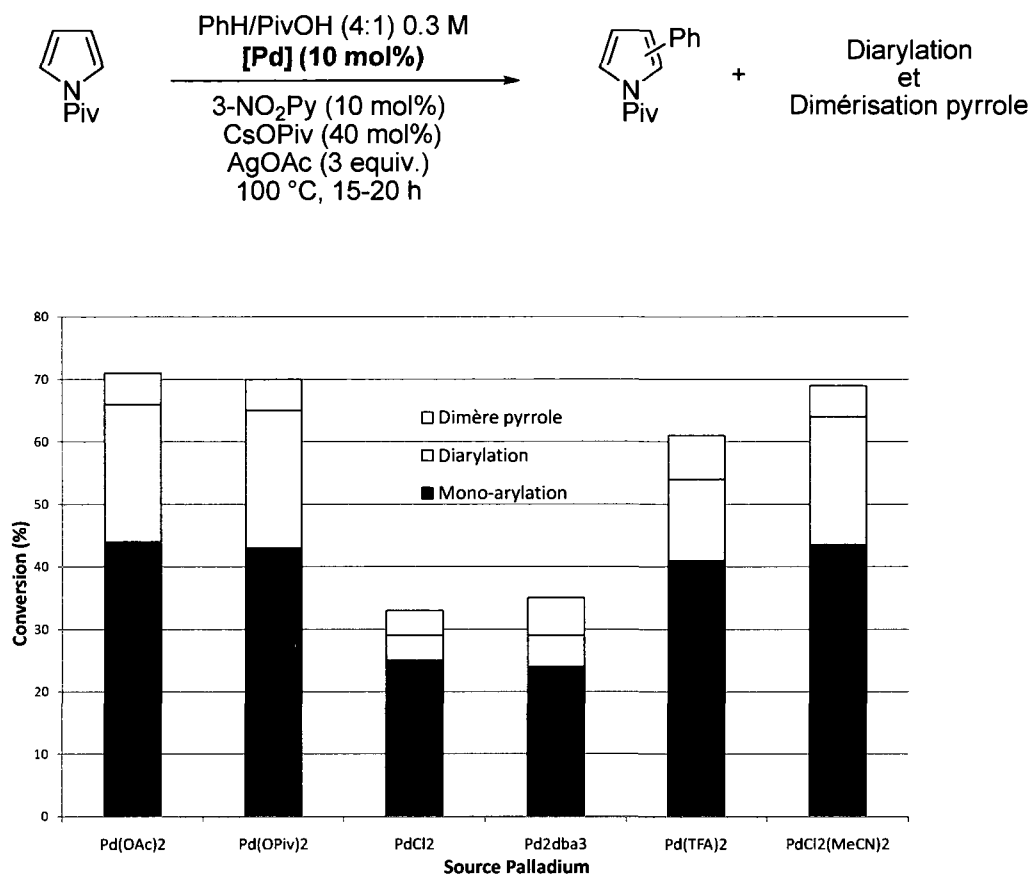
Graphique 2.1: Optimisation de la source d'oxydant



2.3.3. Optimisation du catalyseur

En utilisant l'argent comme oxydant, six différentes sources de palladium ont été mises à l'essai en utilisant 10 mol% de catalyseur. Le PdCl_2 et le Pd_2dba_3 ont donné les moins bons résultats avec des conversions d'environ 35%. Le $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ a résulté en une meilleure réactivité avec une conversion de 61%. Mais, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ et $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ comme catalyseurs. Ces sources de palladium ont résulté en des conversions d'environ 70% (Graphique 2.2). Le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et le $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ont tous deux été utilisés pour la suite des optimisations. Par contre, il a été décidé plus tard au cours des expériences de conserver le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ pour des raisons de disponibilité, le $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ n'étant pas disponible commercialement. De plus, le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a été retenu comme choix final, car c'est l'une des sources de palladium les plus communément employées par la communauté scientifique.

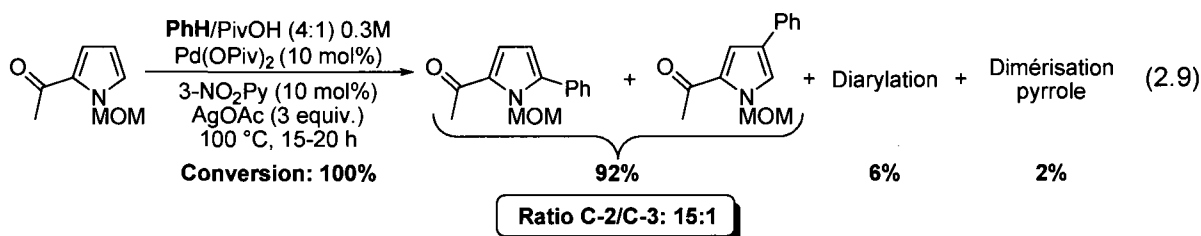
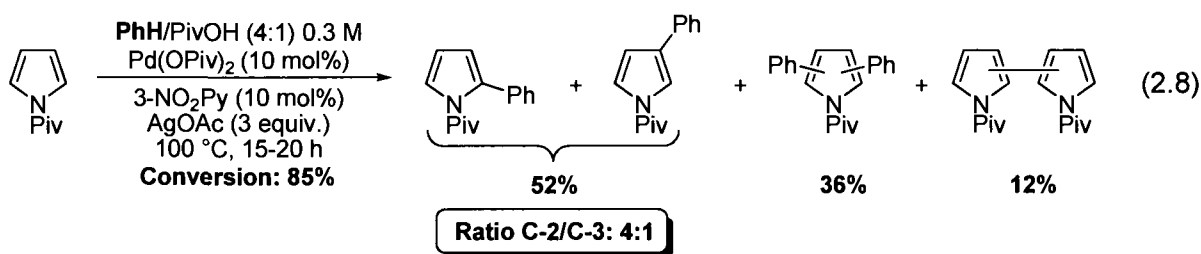
Graphique 2.2: Optimisation de la source de palladium



2.3.4. Optimisation des autres paramètres

Au cours de cette étude, il a été constaté que le retrait complet de la base (CsOPiv) menait à une augmentation de la conversion (équation 2.6 vs 2.8), de 63% à 85%. Ce même phénomène avait aussi été observé dans le cas des indoles lorsque l'argent était utilisé comme oxydant terminal. Cependant, dans le cas du substrat test (le *N*-pivaloylpyrrole), l'augmentation de la conversion s'est aussi accompagnée d'un accroissement de la quantité de sous-produits de diarylation et de dimérisation du matériel de départ ainsi qu'une diminution de la régiosélectivité (C-2/C-3: 6:1 vs 4:1). Tous les efforts qui ont été mis en œuvre pour obtenir une conversion complète ou une

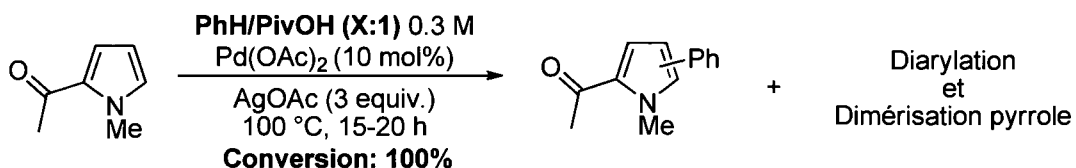
diminution de la quantité de sous-produits indésirables ont été vains. Toutefois, des expérimentations en parallèle sur d'autres types de substrats ont permis de découvrir que la présence d'un groupement électroattracteur en position C-2 du pyrrole a des effets bénéfiques sur plusieurs aspects de la réaction. En effet, pour la première fois, une conversion complète du pyrrole de départ a pu être observée. De plus, la régiosélectivité en faveur du produit arylé en position C-2 a significativement augmenté (15:1) et la formation des produits secondaires a diminué à moins de 10% (équation 2.9). Ces résultats encourageants ont eu comme conséquence de poursuivre les optimisations avec le 2-acétylpyrrole comme substrat test.



Dans un premier temps, la pertinence du ligand 3-NO₂Py a été vérifiée. Cet additif a été utilisé dans le cas des indoles seulement lorsque le cuivre était présent comme oxydant. La 3-NO₂Py avait comme effet positif de minimiser la quantité de dimérisation de l'indole (Schéma 2.2). Il a effectivement été remarqué que dans le cas du 2-acétylpyrrole, la présence de cet additif n'affectait que très légèrement le résultat final de la réaction (Tableau 2.3, entrée 4 vs équation 2.9). Il a donc été décidé de ne plus utiliser la 3-NO₂Py dû à son effet minime sur la réaction.

Ensuite, l'effet du ratio benzène/PivOH a été étudié. Il a été possible d'observer que le passage du ratio benzène/PivOH de 1:1 à 4:1 n'a pratiquement aucune conséquence sur la quantité de sous-produits et n'a qu'un très léger effet positif sur le ratio C-2:C-3 (Tableau 2.3, entrées 1-4). Tandis qu'un ratio 5:1 a pratiquement doublé la quantité de dimérisation du pyrrole (de 4% à 9%) et la sélectivité pour la position C-2 (entrée 5). Mais comme il a été mentionné précédemment, il est très important de minimiser la quantité d'homo-couplage du pyrrole étant donné que ce sous-produit consomme deux molécules de produits de départ. Des ratios de 3:1 et de 4:1 ont été employés lors de ces études.

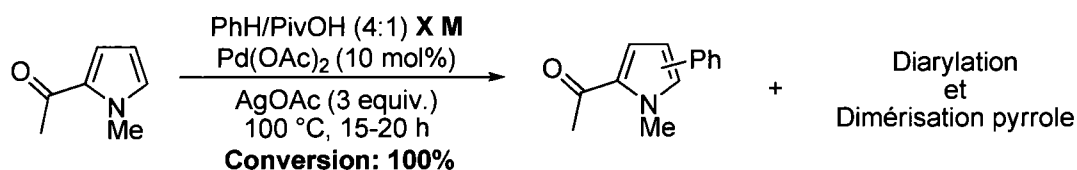
Tableau 2.3: Investigation du ratio Benzène/PivOH



Entrée	Ratio PhH/PivOH	Mono-Arylation	Di-arylation	Dimérisation	Ratio C-2 : C-3
1	1 : 1	85%	9%	6%	7 : 1
2	2 : 1	84%	11%	5%	8 : 1
3	3 : 1	85%	10%	5%	9 : 1
4	4 : 1	87%	9%	4%	13 : 1
5	5 : 1	83%	8%	9%	26 : 1

Par la suite, il a été proposé d'abaisser la concentration de la réaction dans le but de minimiser la formation de dimère du pyrrole. Ainsi, en variant la concentration de 0.3 M à 0.1 M, le pourcentage de dimère passe de 4% à 1% (Tableau 2.4). C'est donc une concentration de 0.1 M qui a été utilisée pour le reste des expérimentations.

Tableau 2.4: Optimisation de la concentration



Entrée	Concentration (M)	Mono-Arylation	Di-arylation	Dimérisation	Ratio C-2 : C-3
1	0.3	87%	9%	4%	13 : 1
2	0.2	88%	9%	3%	8 : 1
3	0.1	93%	6%	1%	5 : 1

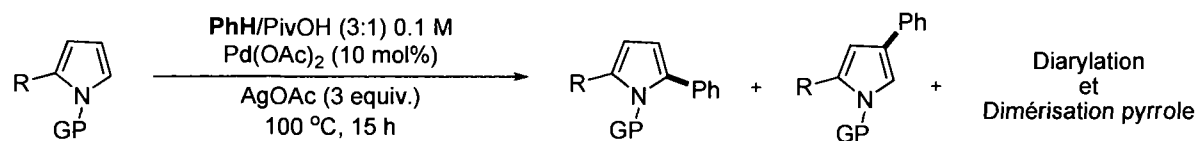
Maintenant qu'une conversion complète est obtenue, que les sous-produits indésirables sont en quantités minimales et qu'une régiosélectivité raisonnable est observée, il a été proposé de tester ces conditions réactionnelles sur d'autres pyrroles.

2.4. Génération d'analogues

En utilisant 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et un ratio benzène/PivOH de 3:1 à une concentration de 0.1 M, plusieurs pyrroles substitués en position C2 par un groupement électroattracteur ont pu être arylés avec le benzène. Dans tous les cas, il a été possible de séparer les régioisomères par chromatographie éclair sur gel de silice. Il a donc été possible de fonctionnaliser le 2-acétylpyrrole ayant différents groupements protecteurs, tels qu'un méthyle ou un MOM avec de bons rendements (Tableau 2.5, entrées 1 et 2). Il a aussi été démontré que la réaction peut conduire à un très bon rendement même avec seulement 5 mol% de catalyseur (entrée 3). D'autres groupements électroattracteurs ont démontré leur compatibilité avec cette réaction, dont un ester (entrée 4), un cyano (entrée 5) et un aldéhyde (entrée 6). Il a même été possible

d'effectuer une diarylation avec un rendement de 53% sur un pyrrole protégé par un groupement pivaloyle en utilisant 5 équivalent d'AgOAc (entrée 7).

Tableau 2.5: Couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et le benzène



Entrée	Pyrrole	Produit	Sélectivité ^a	Rendement (%)
1			>20:1	86
2			10:1	89
3 ^b			10:1	83
4			8:1	81
5			10:1:1	68
6			>20:1:3	78
7 ^c			ND	53

[a]: Ratio déterminé par GCMS. La nature exacte des produits minoritaires n'est pas connu.

[b]: Réaction effectuée avec 5 mol% de Pd(OAc)₂

[c]: Réaction effectuée avec 5 equiv. d'AgOAc

La réaction de couplage oxydant utilisant le benzène comme arène semble limitée pour le moment aux pyrroles ayant un substituant électroattracteur à la position C-2. Tous les essais effectués pour appliquer cette méthodologie à d'autres hétérocycles ont été infructueux. Des furanes, thiophènes et imidazoles comportant différentes substitutions ont été testés, mais n'ont conduit qu'à de faibles conversions, à de mauvaises régiosélectivités ou encore à la formation de trop grandes quantités de sous-produits. Cet aspect du projet a donc dû être mis de côté.

2.5. Optimisation de la réaction de couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et les aryles simples

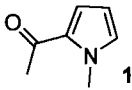
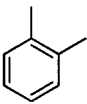
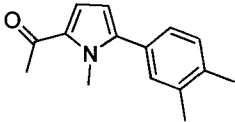
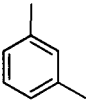
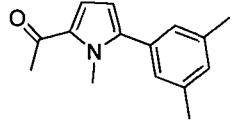
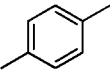
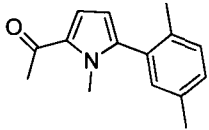
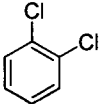
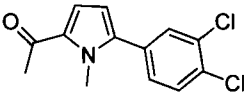
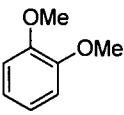
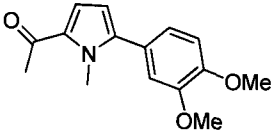
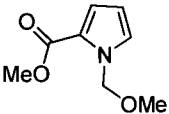
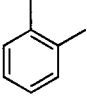
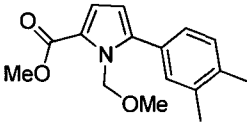
L'application de la réaction de couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et les aryles simples autre que le benzène, a nécessité quelques petits ajustements. De prime abord, les expériences réalisées avec d'autres arènes ont permis de constater que ceux-ci sont pour la plupart moins réactifs que le benzène. Il a donc été envisagé qu'il serait préférable d'utiliser un ratio arène/PivOH de 4:1 pour maximiser les chances de réaction entre les deux partenaires de couplage. Étant donnée leur réactivité plus faible, il a été nécessaire dans certains cas d'augmenter la température de réaction. Pour démontrer l'efficacité de ce type de couplage, 5 mol% au lieu de 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ont été employés.

2.6. Génération d'analogues

La majorité des essais ont été effectués à l'aide du 2-acétylpyrrole protégé par un méthyle (**1**). Il a été possible de constater que la régiochimie relative à l'aryle simple semble contrôlée par des facteurs stériques. En effet, dans tous les cas, le régioisomère majoritaire relatif à l'aryle a été celui à la position la plus accessible

stériquement. Il a été possible d'aryler le 2-acétylpyrrole avec tous les isomères du xylène avec des rendements allant de satisfaisants à très bons (Tableau 2.6, entrées 1-3). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'*o*-xylène, probablement dû au fait que ce dernier possède deux positions moins encombrées (entrée 1). Le *m*-xylène a également permis de bons résultats avec 72% de rendement. Ce rendement, un peu plus faible qu'avec l'*o*-xylène, peut être causé par le fait que le *m*-xylène a seulement une position plus accessible stériquement. Ce rendement isolé correspond à un mélange 6:1 de deux régioisomères relatif à l'aryle, car ces derniers sont restés inséparables par chromatographie éclair sur gel de silice. Toutefois, le régioisomère majoritaire a pu être isolé par HPLC semi-préparative et sa nature a ensuite pu être confirmée par analyses RMN ^1H (entrée 2). Le plus faible rendement a été obtenu avec le *p*-xylène. Ce résultat suit logiquement ceux mentionnés plus haut, car l'arylation avec le *p*-xylène s'effectue obligatoirement à la position adjacente à un groupement méthyle, soit la plus encombrée (entrée 3). Il a également été possible de modifier la substitution sur l'arène. Lorsque l'*o*-dichlorobenzène a été utilisé comme partenaire de couplage, le produit final désiré a été obtenu avec 57% de rendement. Cette fois-ci encore, le rendement isolé correspond à un mélange inséparable de deux régioisomères par rapport à l'arène (entrée 4). L'*o*-diméthoxybenzène a fourni le produit d'arylation du pyrrole avec un rendement de 53%. Cependant, des conditions légèrement différentes ont dû être employées. Il a été nécessaire d'utiliser 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et une concentration de 0.3 M dans le but d'obtenir un résultat satisfaisant (entrée 5). Finalement, lorsque le pyrrole substitué en position C-2 par un ester méthylique a été couplée avec l'*o*-xylène, le produit désiré a été obtenu avec 78% de rendement (entrée 6).

Tableau 2.6: Couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et des aryles simples

Entrée	Pyrrole	ArH	Produit	Sélectivité ^a	Rendement (%)
1				>20:12:1	87
2	1			19:6:4:1	72 ^b
3	1			8:1	53
4	1			>20:14:1	57 ^c
5 ^d	1			>20:1	53
6				>20:4:1	78

[a]: Ratio déterminé par GCMS. La nature exacte des produits minoritaires n'est pas connu.

[b]: Rendement isolé pour un mélange 6:1 (par RMN ¹H) de deux régioisomères par rapport à l'aryle

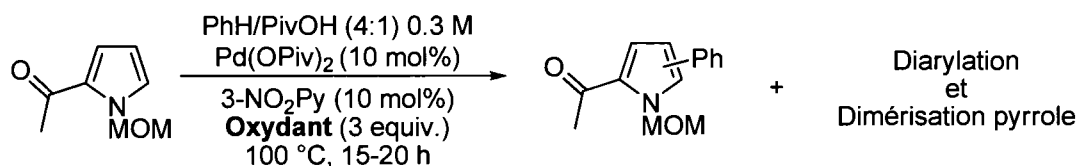
[c]: Rendement isolé pour un mélange 7:1 (par RMN ¹H) de deux régioisomères par rapport à l'aryle

[d]: Réaction effectuée à 0.3 M avec 10 mol% de Pd(OAc)₂

2.7. Inversion de régiosélectivité selon l'oxydant

Par la suite, il a été tenté d'obtenir une inversion de régiosélectivité en modifiant la nature de l'oxydant. L'AgOAc a été remplacé par le Cu(OAc)₂ comme oxydant terminal. Étonnamment, aucune inversion de sélectivité n'a été observée et seulement une faible conversion a été obtenue (Tableau 2.7). La raison exacte reste encore inconnue, mais il semblerait que le groupement acétyle électroattracteur soit en parti responsable. En effet, lorsque celui-ci est absent, l'inversion de sélectivité en faveur de la position C-3 a lieu (équation 2.6 vs 2.7).

Tableau 2.7: Sélectivité C-2/C-3 selon l'oxydant



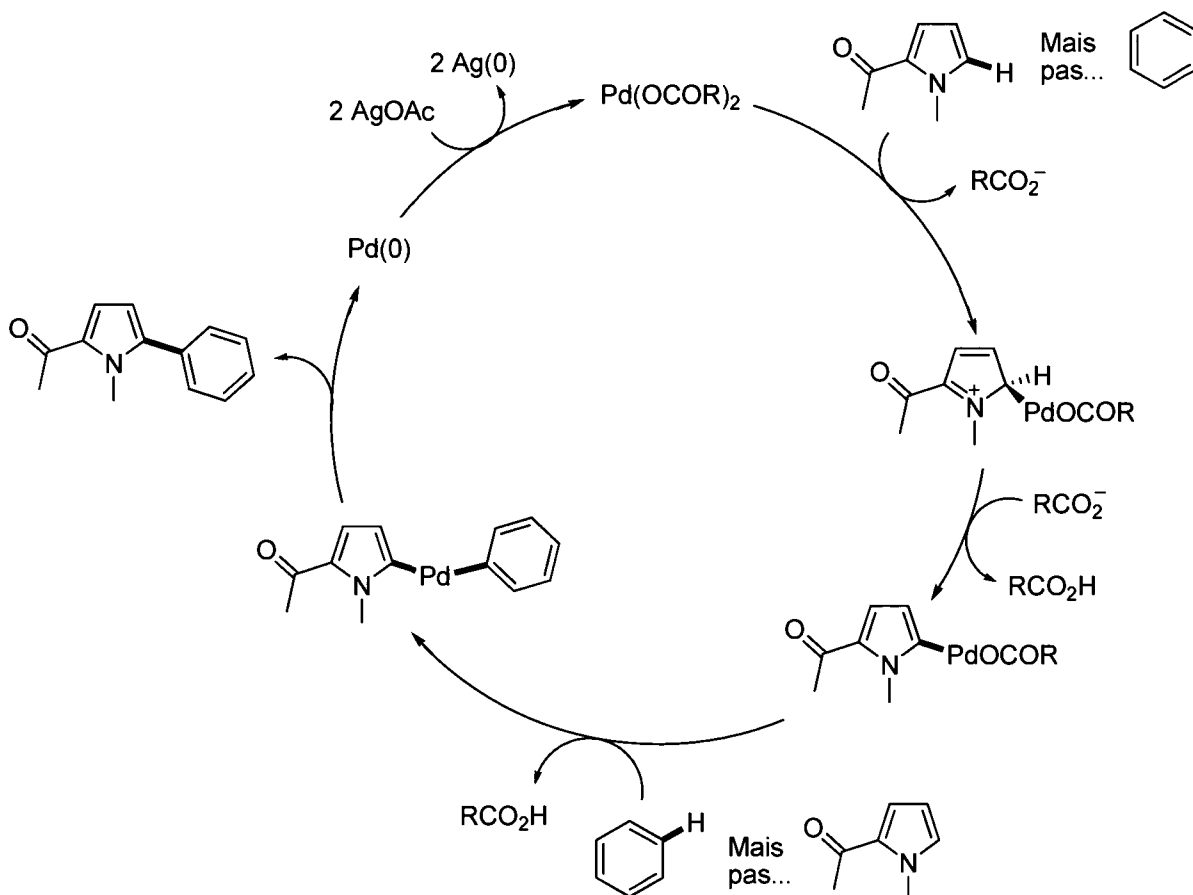
Entrée	Conversion (%)	Oxydant	Mono-Arylation	Di-arylation	Dimérisation	Ratio C-2 : C-3
1	100	AgOAc	82%	6%	2%	15 : 1
2	23	Cu(OAc) ₂	Mono-Arylation seulement			11 : 1

2.8. Mécanisme proposé

Il a été envisagé que la première étape du cycle catalytique du couplage oxydant soit la palladation de l'hétérocycle. La présence du palladium(II) électrophile et du pyrrole nucléophile suggère un mécanisme du type substitution électrophile aromatique. Ce type de mécanisme a été proposé à plusieurs reprises par d'autres groupes de recherche dans le cas où un hétérocycle riche en électrons était en présence d'un métal électrophile.⁷⁷ Ensuite, une sélectivité doit s'effectuer entre le pyrrole et l'aryle simple. Cette sélectivité proviendrait du large excès d'aryle présent par rapport au pyrrole. Il est raisonnable de penser qu'un mécanisme de type métallation/déprotonation concerté s'applique pour l'entrée de l'arène dans le cycle catalytique.^{10,13,14} Une élimination réductrice conduit ensuite au produit désiré et génère ainsi un intermédiaire de palladium(0). Ce dernier est oxydé en palladium(II) à l'aide de deux équivalents d'argent(I), car ce dernier est un oxydant donneur d'un seul électron (Schéma 2.4). Comme il a été précédemment démontré, la présence d'un groupement électroattracteur semble cruciale à l'obtention de bons résultats. Il a été proposé que ce groupement agisse sur deux plans. Dans un premier temps, il bloque l'une des positions réactionnelles possibles sur le pyrrole et diminue ainsi les chances de produire des produits de diarylation. Dans un second temps, ce groupe électroattracteur atténuerait la nucléophilicité du pyrrole, diminuant ainsi les chances d'une deuxième insertion avec un autre équivalent de celui-ci et évitant de ce fait la formation de dimère.

⁷⁷ a) Phipps, R.J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172. b) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528. c) Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972. d) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578.

Schéma 2.4: Cycle catalytique proposé pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples



2.9. Résumé

En somme, le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples peut être dans certains cas une alternative intéressante aux couplages organométalliques traditionnels ou à l'arylation directe. Toutefois, cette réaction n'est pour le moment applicable qu'à un nombre restreint de substrats et l'inversion de régiosélectivité en changeant la nature de l'oxydant n'est toujours pas possible.

3. CONCLUSION

Au cours de ces travaux de recherche, deux nouvelles réactions d'arylation catalysées par le palladium ont été développées. Ces méthodologies ont permis d'apporter de nouvelles alternatives aux méthodes usuelles et de développer de nouveaux concepts.

Dans un premier temps, une réaction d'arylation directe employant des *N*-oxydes d'imidazole a été développée. Cette approche a permis l'arylation régiosélective de ces substrats dans des conditions douces. De plus, l'utilisation de la fonction *N*-oxyde a rendu possible pour la première fois l'arylation directe à la position C-4 des imidazoles. Il a été démontré que la fonction *N*-oxyde peut être réduite facilement après chacune des arylations. L'efficacité de l'arylation directe a pu être établie par la synthèse d'un composé médicinal en peu d'étapes.

Finalement, un couplage oxydant entre des dérivés du pyrrole et les aryles simples a aussi été mis au point. Cette réaction a permis la formation régiosélective de liens biaryles en employant deux partenaires de couplage non préactivés.

En conclusion, ces nouvelles méthodes devraient contribuer au développement de nouveaux composés de manière plus efficace tout en réduisant la production de déchets chimiques.

4. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

4.1. Arylation directe des *N*-oxydes d'imidazole

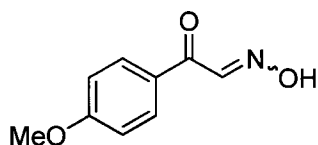
4.1.1. Méthode générale

All experiments were carried out under an atmosphere of argon. ^1H and ^{13}C NMR were recorded in CDCl_3 (with TMS as an internal standard), $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ or CD_3OD solutions using a Bruker AVANCE 300 or a Bruker AVANCE 400 spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIH. Infra-Red analysis was performed with a Bruker EQUINOX 55 using sodium chloride plates. HPLC Grade Toluene was dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. HPLC Grade Acetonitrile was freshly distilled under N_2 atmosphere. 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. All synthesized imidazoles were stored at $2-8^\circ\text{C}$.

4.1.2. Procédure générale pour la preparation des α -cétooximies

A solution of substituted acetophenone (1 equiv.) in DMF was added to a suspension of NaH (2 equiv.) at 0°C in DMF to result in a concentration of 0.3 M. The mixture was stirred for ~ 1 h at 0°C before the addition of *tert*-butylnitrite (1.1 equiv.) at 0°C . The reaction mixture was then stirred at room temperature until completion by TLC analysis, after which ice cold water was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography.

4.1.2.1. Caractérisation des composés



The compound was synthesized on a 0.67 to 20 mmol scale according to general procedure for the synthesis of α -ketoaldoximes and was purified via silica gel column chromatography using 20% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a white solid (76% yield). The product was isolated as a 1.5:1 anti:syn mixture in which the major product is unknown.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 3.88 (2.1H, s), 3.92 (3H, s), 6.94 (1.3H, ddd, $J = 2.8, 4.9, 9.8$ Hz), 7.01 (2H, ddd, $J = 2.8, 4.9, 9.8$ Hz), 8.01 (2H, ddd, $J = 2.8, 4.9, 9.8$ Hz), 8.05 (0.6H, s), 8.09 (1.3H, ddd, $J = 2.8, 4.9, 9.8$ Hz), 8.21 (1H, s).

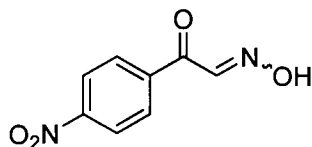
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 55.5 (CH_3), 55.8 (CH_3), 113.8 (CH), 114.7 (CH), 127.5 (C), 128.7 (C), 131.7 (CH), 132.4 (CH), 139.6 (CH), 148.6 (CH), 164.1 (C), 165.3 (C), 186.5 (C), 186.7 (C).

IR (ν_{max} /cm $^{-1}$): 841, 1021, 1269, 1471, 1596, 1665, 3422.

HRMS calculated for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ (M^+) 179.0582; Found: 179.0585

Melting point ($^\circ\text{C}$): 114.2-115.7 (100% CHCl_3)

R_f : 0.18 on silica gel (20% Acetone/Hexane)



The compound was synthesized on a 6.1 mmol scale according to general procedure for the synthesis of α -ketoaldoximes and was purified via silica gel column chromatography using 20% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a yellow solid (21% yield).

^1H NMR (400MHz, CD_6CO , 293K): δ 7.98 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

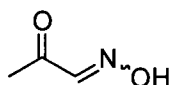
^{13}C NMR (100 MHz, CD_6CO , 293K): δ 125.1 (CH), 133.0 (CH), 143.2 (C), 150.3 (CH), 190.1 (C). (1 missing peak, 2 C peaks overlap)

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1340, 1523, 1636, 2868, 2985, 3430.

HRMS calculated for $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+) 194.0328; Found: 179.0337

Melting point ($^\circ\text{C}$): 129.5-131.2 (100% Acetone)

R_f : 0.25 on silica gel (20% Acetone/Hexane)



The compound was synthesized on a 1.36 to 29 mmol scale according the following procedure. Hydroxylamine hydrochloride (1 equiv.) was added to a solution of methylglyoxal 40% in water (1 equiv.) in THF. The reaction mixture was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis, after which water was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was washed with brine once, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using 20% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a white solid (65% yield). The product was isolated as a ~15:1 syn:anti mixture in witch the major product is unknown.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.25 (0.21H, s), 2.41 (3H, s), 7.28 (0.05H, s), 7.60 (1H, s), 9.46 (1H, broad).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 25.5 (CH_3), 31.0 (CH_3), 149.8 (CH), 198.0 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 994, 1019, 1243, 1450, 1655, 1705, 2754, 2889, 2998, 3423.

HRMS calculated for $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}_2$ (M^+) 87.0320; Found: 87.0326

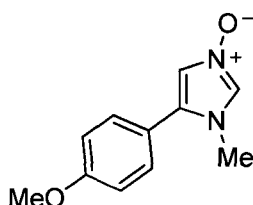
Melting point ($^\circ\text{C}$): 52.3-54.8 (100% CHCl_3)

R_f : 0.29 on silica gel (20% Acetone/Hexane)

4.1.3. Procédure générale pour la preparation des *N*-oxydes d'imidazole

α -ketoaldoxime (1 equiv.) and the appropriate 1,3,5-trialkylhexahydro-1,3,5-triazine (1.1 equiv.) were stirred at room temperature until the reaction was complete by TLC. AcOH was removed under vacuum after which a minimum amount of a saturated NaHCO₃ solution was added to obtain a solution at pH 8. The mixture was extracted with 5-10 portions of a mixture of 20% MeOH/DCM. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography.

4.1.3.1. Caractérisation des composés



The compound was synthesized on a 0.38 to 8.37 mmol scale according to general procedure for the preparation of imidazole *N*-oxides and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 10% to 20% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a white solid (61% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (1H, s).

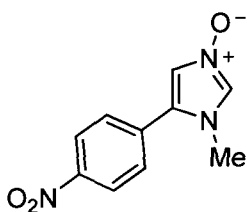
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 33.3 (CH₃), 55.5 (CH₃), 114.6 (CH), 118.9 (C), 120.0 (CH), 127.0 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (C), 160.6 (C).

IR (ν_{max} /cm⁻¹): 1040, 1181, 1254, 1327, 1509, 1651, 2879, 3134.

HRMS calculated for C₁₁H₁₂N₂O₂ (M+) 204.0899; Found: 204.0904

Melting point (°C): 174.1-175.6 (100% CHCl₃)

R_f: 0.11 on silica gel (20% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized on a 1.29 mmol scale according to general procedure for the preparation of imidazole *N*-oxides and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 10% to 20% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow/brown solid (84% yield).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD, 293K): δ 3.81 (3H, s), 7.52 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.81 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.37 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.47 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, exchangeable).

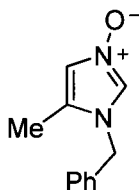
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 293K): δ 34.6 (CH₃), 121.5 (CH), 125.2 (CH), 131.0 (C), 131.2 (CH), 134.3 (C), 149.7 (C). (1 missing peak because of exchangeable CH)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 748, 867, 1234, 1330, 1645, 2937, 3013, 3072.

HRMS calculated for C₁₀H₉N₃O₃ (M⁺) 219.0644; Found: 219.0646

Melting point (°C): 174.8-176.2 (100% CHCl₃)

R_f: 0.17 on silica gel (15% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized on a 5.74 mmol scale according to general procedure for the preparation of imidazole *N*-oxides but 0.5 equiv. of 1,3,5-Tribenzylhexahydro-1,3,5-triazine was used. The crude product was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 10% to 15% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a white solid (67% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.13 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.37 (3H, m), 7.83 (1H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.4 (CH₃), 49.5 (CH₂), 120.6 (CH), 125.8 (C), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 134.1 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 703, 1045, 1308, 1414, 1630, 2954, 3032.

HRMS calculated for $C_{11}H_{12}N_2O$ (M^+) 188.0950; Found: 188.0924

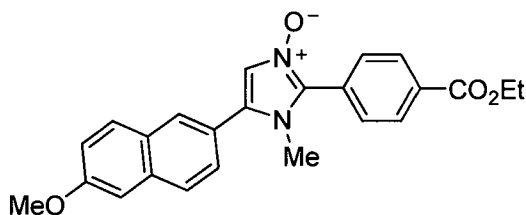
Melting point ($^{\circ}C$): 142.6-144.2 (100% $CHCl_3$)

R_f : 0.24 on silica gel (15% MeOH/ $CHCl_3$)

4.1.4. Procédure générale pour l'arylation à la position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole

The imidazole *N*-oxide (0.13 mmol, 1.1 equiv.), K_2CO_3 (2.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) and $P(4-FPh)_3$ (15 mol %) were weighed to air and placed in a vial. If an additive of PivOH (30 mol %) was used, it was added at this point. If the aryl bromide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The vial was backfilled 3 times with argon. Freshly distilled MeCN (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide) was added. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe at this point. The reaction mixture was then stirred at $70^{\circ}C$ until the reaction was complete, after which it was dissolved in 10% MeOH/DCM and filtered on a pad of celite. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography.

4.1.4.1. Caractérisation des composés



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 5% MeOH/ $CHCl_3$. The desired product was obtained as a white solid (93% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.67 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.7 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.01 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

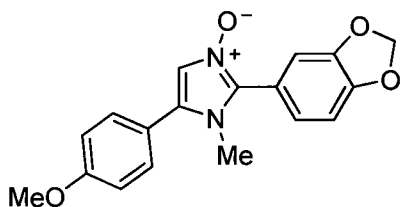
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 14.3 (CH₃), 34.7 (CH₃), 55.5 (CH₃), 61.3 (CH₂), 105.7 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (CH), 122.1 (C), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (C), 128.6 (C), 128.7 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 131.4 (C), 131.7 (C), 134.8 (C), 158.9 (C), 165.9 (C). (1 missing peak, 2 C peaks overlap)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 703, 771, 851, 1035, 1103, 1274, 1302, 1406, 1606, 1714, 2927, 2962, 3062.

HRMS calculated for C₂₄H₂₂N₂O₄ (M⁺) 402.1580; Found: 402.1580

Melting point (°C): 214.7-215.3 (100% CHCl₃)

R_f: 0.50 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 5% to 8% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (93% yield using 30 mol % of PivOH).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.54 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.96 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.23 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

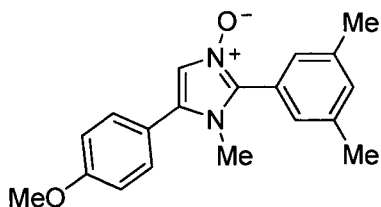
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 34.1 (CH₃), 55.5 (CH₃), 101.6 (CH₂), 108.8 (CH), 110.3 (CH), 114.6 (CH), 117.3 (C), 119.4 (CH), 119.6 (C), 124.5 (CH), 130.1 (C), 130.6 (CH), 135.8 (C), 148.1 (C), 149.1 (C), 160.5 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 810, 1036, 1186, 1252, 1467, 1506, 1645, 2846, 2914, 2978.

HRMS calculated for C₁₈H₁₆N₂O₄ (M⁺) 324.1110; Found: 324.1046

Melting point (°C): 194.1-195.7 (100% CHCl₃)

R_f: 0.35 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 6% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a white solid (97% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.36 (6H, s), 3.50 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.99 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.34 (4H, m).

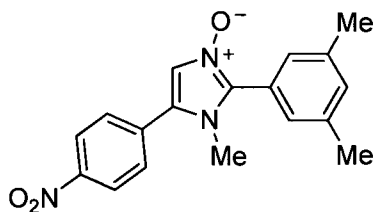
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 21.3 (CH₃), 33.9 (CH₃), 55.4 (CH₃), 114.6 (CH), 119.4 (CH), 119.6 (C), 123.6 (C), 127.7 (CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 132.1 (CH), 136.7 (C), 138.6 (C), 160.5 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 840, 1183, 1251, 1505, 1646, 2858, 2927, 2967.

HRMS calculated for C₁₉H₂₀N₂O₂ (M⁺)-O 292.1576; Found: 292.1673 (proved to be the *N*-oxide by reduction, see below)

Melting point (°C): 166.1-167.7 (100% CHCl₃)

R_f: 0.29 on silica gel (5% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 6% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow solid (70% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.40 (6H, s), 3.62 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.39 (2H, s), 7.46 (1H, s), 7.66 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.36 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

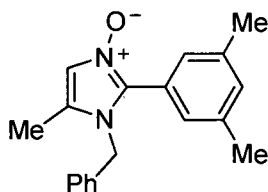
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 21.4 (CH₃), 34.6 (CH₃), 121.4 (CH), 123.1 (C), 124.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (C), 129.5 (CH), 132.5 (CH), 133.9 (C), 138.5 (C), 138.8 (C), 147.9 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 850, 1314, 1361, 1500, 1639, 2857, 2926, 2965.

HRMS calculated for C₁₈H₁₇N₃O₃ (M⁺) 323.1270; Found: 323.1280

Melting point (°C): 176.6-177.9 (100% CHCl₃)

R_f: 0.29 on silica gel (5% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 5% to 9% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (91% yield using 30 mol % of PivOH).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.12 (3H, s), 2.28 (6H, s), 5.04 (2H, s), 6.96 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.14 (3H, m), 7.30-7.37 (3H, m).

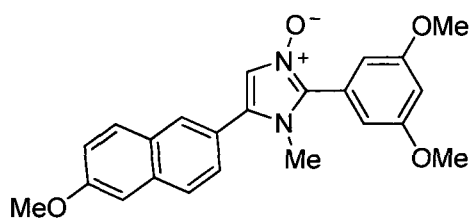
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 9.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 48.4 (CH₂), 119.9 (CH), 123.4 (C), 125.1 (C), 125.6 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 132.2 (CH), 135.5 (C), 136.4 (C), 138.6 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 716, 854, 1323, 1455, 1645, 2864, 2926, 3033.

HRMS calculated for C₁₉H₂₀N₂O (M⁺) 292.1576; Found: 292.1544

Melting point (°C): 155.2-156.7 (100% CHCl₃)

R_f: 0.34 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 5% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (79% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.71 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.96 (3H, s), 6.57 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.54 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.93 (1H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 34.8 (CH₃), 55.5 (CH₃), 55.8 (CH₃), 103.3 (CH), 105.7 (CH), 108.3 (CH), 118.9 (CH), 120.1 (CH), 121.5 (C), 124.1 (C), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (C), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.6 (C), 134.9 (C), 137.6 (C), 158.9 (C), 161.1 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 754, 856, 1063, 1159, 1207, 1267, 1464, 1595, 1632, 2853, 2928, 2960, 3012.

HRMS calculated for C₂₃H₂₂N₂O₄ (M⁺) 390.1580; Found: 390.1590

Melting point (°C): 151.1-152.7 (100% CHCl₃)

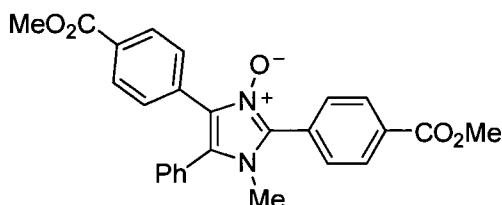
R_f: 0.41 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)

4.1.5. Procédure générale pour l'arylation à la position C-4 des *N*-oxydes d'imidazole

The C2 arylated imidazole *N*-oxide (0.13 mmol, 1.1 equiv.), K₂CO₃ (2.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol %) and PPh₃ (15 mol %) were weighed to air and placed in a test tube. If the aryl bromide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The tubes were placed in a Radley's parallel greenhouse reactor. The reactor was purged with argon for 10 minutes. Freshly distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the halide) was added. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe at

this point The reaction mixture was then stirred at reflux until the reaction was complete, after which it was dissolved in 10% MeOH/DCM and filtered on a pad of celite. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography.

4.1.5.1 Caractérisation des composés



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 2% to 4% EtOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow solid (73% isolated yield, 80% NMR yield with an additive of PivOH).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.57 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.34 (2H, m), 7.48 (3H, m), 7.75 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

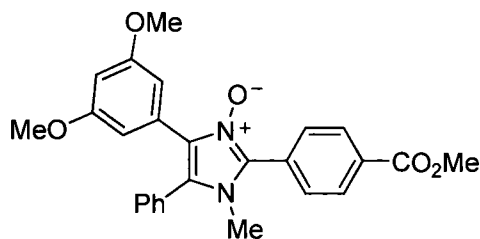
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 34.1 (CH₃), 52.1 (CH₃), 52.4 (CH₃), 127.5 (C), 128.3 (C), 128.8 (C), 129.2 (CH), 129.3 (C), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.5 (C), 130.7 (CH), 131.1 (C), 131.8 (C), 134.8 (C), 166.3 (C), 166.8 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 699, 766, 1110, 1278, 1435, 1609, 1721, 2844, 2949, 3013.

HRMS calculated for C₂₆H₂₂N₂O₅ (M⁺) 442.1529; Found: 442.1530

Melting point (°C): 197.2-199.5 (100% DCM)

R_f: 0.36 on silica gel (5% EtOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 2% to 4% EtOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow foam (77% yield).

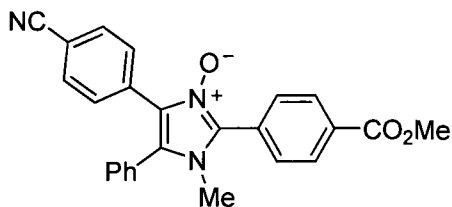
¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.54 (3H, s), 3.63 (6H, s), 3.96 (3H, s), 6.37 (1H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.38 (2H, m), 7.48 (3H, m), 8.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 33.8 (CH₃), 52.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 101.7 (CH), 107.1 (CH), 128.0 (C), 128.1 (C), 128.6 (C), 128.8 (C), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (C), 130.8 (C), 130.9 (CH), 134.2 (C), 160.2 (C), 166.4 (C). (1 missing peak, 2 CH peaks overlap)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 700, 767, 1110, 1153, 1204, 1279, 1352, 1455, 1597, 1720, 2837, 2918, 3004, 3060.

HRMS calculated for C₂₆H₂₄N₂O₅ (M⁺) 444.1685; Found: 444.1684

R_f: 0.37 on silica gel (5% EtOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 2% to 4% EtOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow solid (87% isolated yield, 92% NMR yield with an additive of PivOH).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.56 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.36 (2H, m), 7.51 (3H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

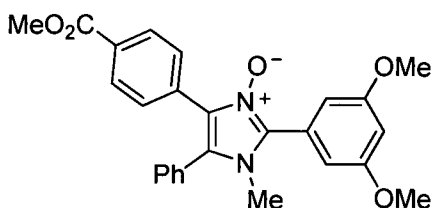
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 34.1 (CH_3), 52.4 (CH_3), 111.2 (C), 118.8 (C), 127.2 (C), 128.1 (C), 128.3 (C), 129.0 (C), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 131.2 (CH), 131.7 (C), 132.0 (C), 134.9 (C), 166.3 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 767, 1110, 1279, 1343, 1435, 1605, 1720, 2224, 2355, 2952, 3017, 3056.

HRMS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^+) 409.1426; Found: 409.1419

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 186.5-190.0 (100% CHCl_3)

R_f : 0.21 on silica gel (5% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$)



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 2% to 4% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$. The desired product was obtained as a beige solid (66% yield)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 3.54 (3H, s), 3.86 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.60 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (2H, m), 7.47 (3H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

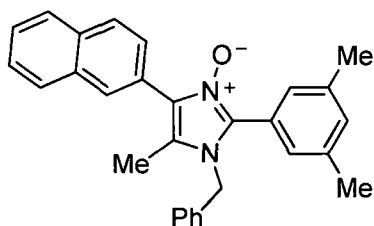
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 33.8 (CH_3), 52.0 (CH_3), 55.7 (CH_3), , 77.3 (CH), 102.6 (CH), 108.0 (CH), 125.6 (C), 127.8 (C), 128.9 (C), 129.1 (C), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 130.8 (CH), 132.1 (C), 135.3 (C), 160.9 (C), 166.9 (C). (1 C missing, 2 peaks overlap).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 752, 1109, 1157, 1206, 1279, 1341, 1434, 1466, 1595, 1719, 2840, 2951, 3000, 3055.

HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 444.1685; Found: 444.1705

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 181.0-183.7 (100% CHCl_3)

R_f : 0.31 on silica gel (5% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$)



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 1% to 4% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow oil (59% yield)

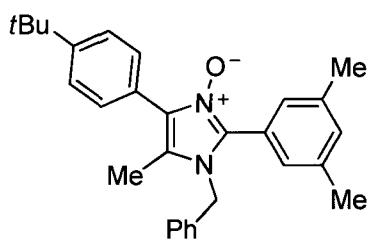
¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.29 (9H, m), 5.18 (2H, s), 7.06 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.32-7.39 (4H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.84-7.96 (4H, m), 8.27 (1H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 10.2 (CH₃), 21.3 (CH₃), 48.5 (CH₂), 122.3 (C), 123.9 (C), 125.2 (C), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.9 (C), 131.7 (CH), 132.9 (C), 133.1 (C), 135.3 (C), 135.9 (C), 138.3 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 698, 751, 849, 1212, 1324, 1456, 1599, 1639, 2859, 2927, 3067.

HRMS calculated for C₂₉H₂₆N₂O (M⁺) 418.2045; Found: 418.2033

R_f: 0.26 on silica gel (5% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C4 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient of 1% to 4% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (63% yield)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 1.33 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (6H, s), 5.16 (2H, s), 7.01 (3H, m), 7.24 (2H, s), 7.31-7.37 (3H, m), 7.46 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 10.1 (CH₃), 21.3 (CH₃), 31.3 (CH₃), 34.7 (C), 48.5 (CH₂), 125.2 (CH), 125.7 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (C), 131.8 (CH), 135.8 (C), 138.3 (C), 151.2 (C). (4 missing peaks, C overlap)

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 749, 830, 1217, 1348, 1456, 1651, 2861, 2926, 2965.

HRMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 424.2515; Found: 424.2518

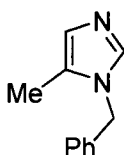
Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 92.5-94.7 (100% CHCl_3)

R_f: 0.35 on silica gel (5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)

4.1.6. Procédure générale pour la réduction de la fonction *N*-oxyde

The appropriate imidazole *N*-oxide (1 equiv.) and iron dust (10 equiv.) were diluted in acetic acid (0.1M). The reaction was allowed to stir at 50°C for 20 hours. Acetic acid was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and filtered on celite. A saturated solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified via silica gel flash column chromatography.

4.1.6.1. Caractérisation des composés



The compound was synthesized on a 0.27 mmol scale according to the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using a gradient from 2% to 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$. The desired product was obtained as a white solid (63 % yield).

^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 293K): δ 2.07 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.13 (2H, m), 7.27-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, s).

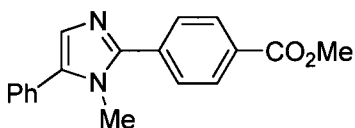
^{13}C NMR (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 293K): δ 10.2 (CH_3), 49.5 (CH_2), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (C), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 139.2 (CH), 139.6 (C).

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 725, 811, 1112, 1235, 1497, 1645, 2853, 2919.

HRMS calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (M^+): 172.1000; Found: 172.1006

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 98.2-100.6 (100% CHCl_3)

R_f : 0.44 on silica gel (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)



The compound was synthesized on a 0.09 mmol scale according to the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using a gradient from 2% to 4% MeOH/DCM . The desired product was obtained as a white solid (94 % yield).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 3.72 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.47 (4H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

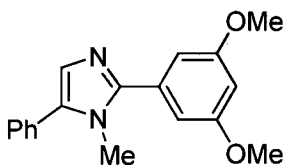
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 34.0 (CH_3), 52.3 (CH_3), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (C), 130.0 (C), 135.1 (C), 136.3 (C), 148.2 (C), 166.7 (C).

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1113, 1279, 1437, 1461, 1609, 1719, 2853, 2924, 2956.

HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 292.1212; Found: 292.1202

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 176.9-178.3 (100% DCM)

R_f : 0.42 on silica gel (5% MeOH/DCM)



The compound was synthesized on a 0.1 mmol scale according to the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using a gradient from 2% to 4% MeOH/DCM . The desired product was obtained as a beige solid (76 % yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.69 (3H, s), 3.86 (6H, s), 6.53 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.46 (4H, m).

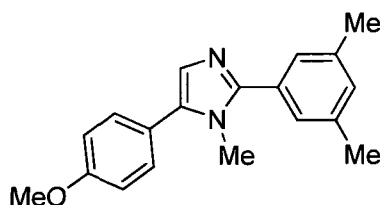
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 34.0 (CH₃), 55.5 (CH₃), 101.1 (CH), 106.8 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (C), 132.7 (C), 135.6 (C), 149.2 (C), 160.8 (C).

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 1064, 1156, 1205, 1420, 1474, 1595, 2837, 2935, 3006.

HRMS calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂ (M⁺): 294.1368; Found: 294.1358

Melting point (°C): 103.7-105.9 (100% DCM)

R_f: 0.41 on silica gel (5% MeOH/DCM)



The compound was synthesized on a 0.1 mmol scale according to general the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using 20% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a beige solid.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.38 (6H, s), 3.63 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.99 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.30 (2H, s), 7.37 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

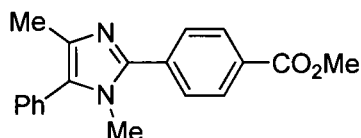
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 21.3 (CH₃), 33.6 (CH₃), 55.4 (CH₃), 114.2 (CH), 122.8 (C), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 130.9 (C), 135.0 (C), 138.1 (C), 149.2 (C), 159.4 (C).

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 841, 1025, 1177, 1250, 1468, 1509, 1614, 2861, 2921, 3009.

HRMS calculated for C₁₉H₂₀N₂O (M⁺): 292.1576; Found: 292.1563

Melting point (°C): 108.5-110.9 (100%CHCl₃)

R_f: 0.30 on silica gel (2% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized on a 0.1 mmol scale according to the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using a gradient from 2% to 4% MeOH/DCM. The desired product was obtained as a white solid (94% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.30 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.39 (3H, m), 7.49 (2H, m), 7.79 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.14 (2H, d, *J* = 8.5 Hz)

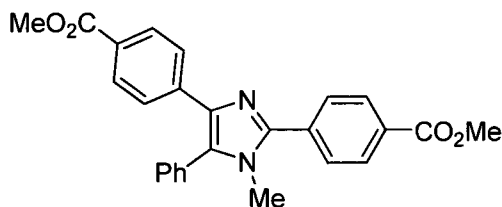
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 13.4 (CH₃), 33.8 (CH₃), 52.2 (CH₃), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (C), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (C), 131.6 (C), 135.2 (C), 135.8 (C), 146.1 (C), 166.7 (C)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1016, 1112, 1183, 1278, 1435, 1610, 1718, 2951

HRMS calculated for C₁₉H₁₈N₂O₂ (M+) 306.1368; Found: 306.1358

Melting point (°C): 136.8-138.1 (100% DCM)

Rf: 0.50 on silica gel (10% MeOH/DCM)



The compound was synthesized on a 0.1 mmol scale according to the general reduction procedure. No purification was needed. The desired product was obtained as a white solid (74% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.54 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.40 (2H, m), 7.51 (3H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.86 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.89 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

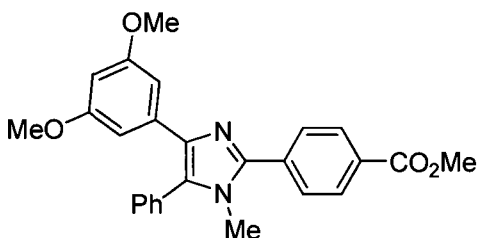
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 33.4 (CH₃), 51.9 (CH₃), 52.3 (CH₃), 126.5 (CH), 127.8 (C), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.2 (C), 130.5 (C), 130.7 (CH), 132.7 (C), 134.8 (C), 137.2 (C), 139.0 (C), 147.1 (C), 166.6 (C), 167.1 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 755, 1108, 1178, 1277, 1435, 1608, 1716, 2846, 2949, 3029.

HRMS calculated for C₂₆H₂₂N₂O₄ (M+) 426.1580; Found: 426.1562

Melting point (°C): 174.3-176.8 (100% CHCl₃)

Rf: 0.58 on silica gel (5% EtOH/CHCl₃)



The compound was synthesized on a 0.09 mmol scale according to the general reduction procedure and purified via silica gel column chromatography using 2% then 3% EtOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (86% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.54 (3H, s), 3.63 (6H, s), 3.95 (3H, s), 6.29 (1H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.73 (2H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.46 (5H, m), 7.87 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 8.3 Hz).

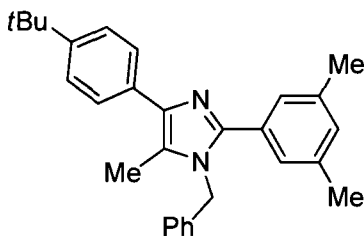
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 33.3 (CH₃), 52.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 99.9 (CH), 104.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (C), 130.9 (CH), 131.6 (C), 135.1 (C), 136.2 (C), 138.1 (C), 146.4 (C), 160.5 (C), 166.7 (C). (1C missing, 2 peaks overlap)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 774, 849, 1062, 1113, 1153, 1202, 1277, 1454, 1599, 1720, 2839, 2954, 2997, 3051.

HRMS calculated for C₂₆H₂₄N₂O₄ (M⁺) 428.1736; Found: 428.1732

Melting point (°C): 173.9-176.3 (100% CHCl₃)

Rf: 0.38 on silica gel (5% EtOH/CHCl₃)



The compound was synthesized on a 0.05 mmol scale according to general the general reduction procedure and was purified via silica gel flash column chromatography using 20% Et₂O/Hexane. The desired product was obtained as a white solid (70% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 1.34 (9H, s), 2.26 (6H, s), 2.30 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.03 (2H, m), 7.16 (2H, s), 7.28-7.36 (3H, m), 7.43 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.6 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 10.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 31.4 (CH₃), 34.5 (C), 48.1 (CH₂), 124.3 (C), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 129.0 (CH), 130.4 (CH), 137.4 (C), 138.0 (C), 147.8 (C), 149.1 (C). (3 missing peaks, 6 C overlaps)

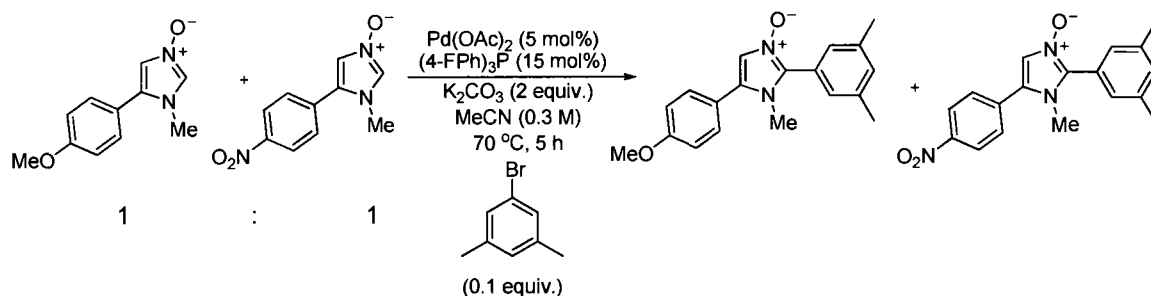
IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 734, 841, 1264, 1359, 1454, 1634, 2863, 2927, 2958.

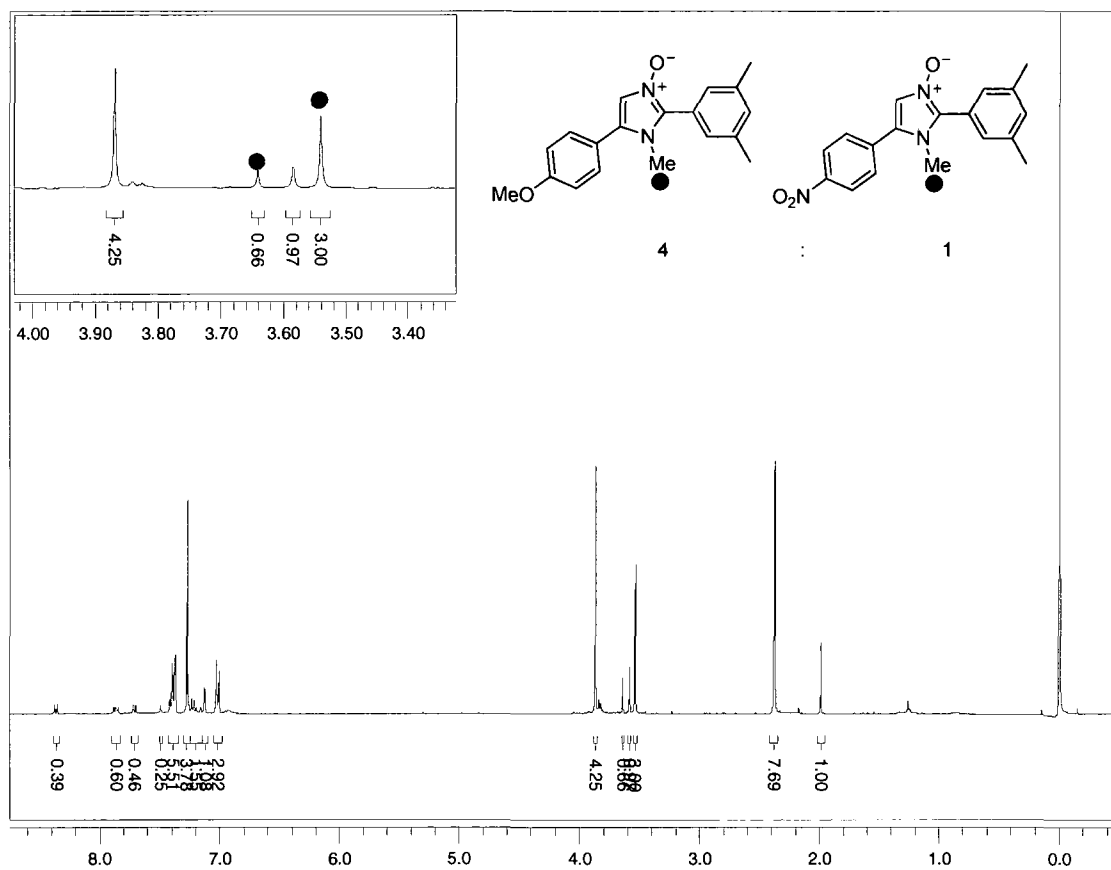
HRMS calculated for C₂₉H₃₂N₂ (M⁺): 408.2565; Found: 408.2602

Melting point (°C): 164.0-165.2 (100%CHCl₃)

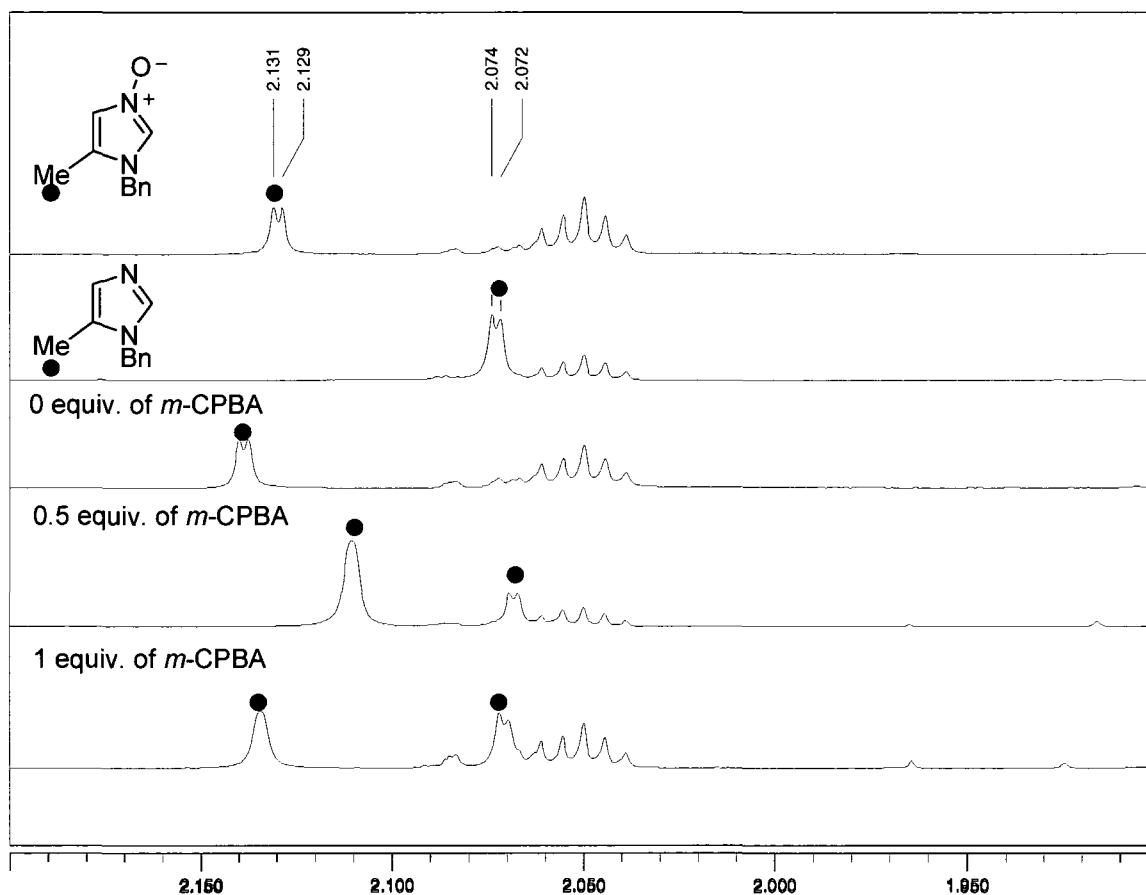
R_f: 0.31 on silica gel (25% Et₂O/Hexane)

4.1.7. Expérience de compétition





4.1.8. Expérience de décomposition de la fonction *N*-oxyde



4.2. Synthèse d'un inhibiteur de kinases Tie2 par la méthode d'arylation des *N*-oxydes d'imidazole

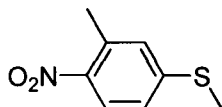
4.2.1. Méthode générale

All arylation procedures were carried out under an atmosphere of argon. ¹H and ¹³C NMR were recorded in CDCl₃ (with TMS as an internal standard) or (CD₃)₂CO solutions using a Bruker AVANCE 300 or a Bruker AVANCE 400 spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIH. Infra-Red analysis was

performed with a Bruker EQUINOX 55 using sodium chloride plates. HPLC Grade Toluene and was dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. HPLC Grade Acetonitrile was freshly distilled under N₂ atmosphere. DMF was dried over 4 Å molecular sieves. 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.

4.2.2. Synthèse du bromure d'aryle 1.24

4.2.2.1. Caractérisation des composés



4-fluoro-2-methyl-1-nitrobenzene (13 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of sodium thiomethoxide (1.1 equiv.) in anhydrous DMF. The reaction mixture was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis, after which a saturated solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with 3 portions of Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 5% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a yellow solid (97% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.53 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.10 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

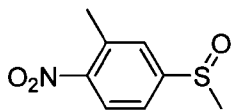
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 14.8 (CH₃), 21.2 (CH₃), 122.9 (CH), 125.5 (CH), 128.5 (CH), 134.7 (C), 145.5 (C), 146.8 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 684, 751, 829, 896, 1071, 1203, 1341, 1449, 1474, 1602, 2835, 2925, 2985.

HRMS calculated for C₈H₉NO₂S (M⁺): 183.0354; Found: 183.0347

Melting point (°C): 32-35 (100% CHCl₃)

R_f: 0.41 on silica gel (10% Acetone/Hexane)



Water was added to silica gel (6.8 g was used for a scale of 500 mg of starting material) to produce a fluid slurry after which DCM (0.1 M) and methyl(3-methyl-4-nitrophenyl)sulfane (2.73 mmol, 1 equiv.) was added. Pyridinium tribromide (1.05 equiv.) was added portion wise to the reaction mixture. The reaction was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis. The crude mixture was filtered using a fritted funnel after which water was added and the mixture was extracted with 3 portions of DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 40% to 50% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a beige solid (88% yield).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.68 (3H, s), 2.78 (3H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

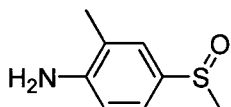
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 20.5 (CH_3), 43.9 (CH_3), 122.0 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (CH), 135.1 (C), 150.7 (C), 151.0 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 824, 1059, 1345, 1521, 2859, 2919, 3020, 3097.

HRMS calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (M^+): 199.0303; Found: 199.0316

Melting point ($^\circ\text{C}$): 70-72 (100% CHCl_3)

R_f : 0.33 on silica gel (40% Acetone/Hexane)



2-methyl-4-(methylsulfinyl)-1-nitrobenzene (2.4 mmol, 1 equiv.) and zinc dust (4.4 equiv.) were diluted in a 1:1 mixture of $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ /THF (0.1M). The reaction was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis. The mixture was filtered on a pad of celite and washed with DCM. The volatiles were removed under reduced pressure, a saturated solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted

with 3 portions of 10% MeOH/DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified via silica gel flash column chromatography. The desired product was obtained as a brown solid (79 % yield).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.20 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz).

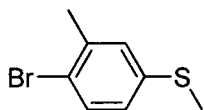
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 17.4 (CH_3), 43.9 (CH_3), 114.7 (CH), 122.9 (C), 123.3 (CH), 126.1 (CH), 133.3 (C), 147.8 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 824, 1013, 1092, 1301, 1496, 1596, 1635, 2921, 3237, 3358.

HRMS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOS}$ (M^+): 169.0561; Found: 169.0544

Melting point ($^\circ\text{C}$): 74-75 (100% CHCl_3)

R_f : 0.15 on silica gel (50% Acetone/Hexane)



1-bromo-4-fluoro-2-methylbenzene (11.9 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of sodium thiomethoxide (1.1 equiv.) in anhydrous DMF. The reaction mixture was then stirred at 100 $^\circ\text{C}$ until completion by TCL analysis, after which water was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 100% Hexane to 10% EtOAc/Hexane. The desired product was obtained as translucent oil (76% yield).

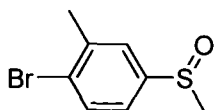
^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 16.0 (CH_3), 22.9 (CH_3), 121.3 (C), 125.5 (CH), 128.8 (CH), 132.5 (CH), 137.6 (C), 138.3 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 690, 805, 1025, 1104, 1436, 1466, 1645, 2920, 2987.

HRMS calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{SBr}$ (M^+): 215.9608; Found: 215.9631

R_f : 0.48 on silica gel (100% Hexane)



The compound was synthesized according to following procedure when starting from 2-methyl-4-(methylsulfinyl)aniline. 2-methyl-4-(methylsulfinyl)aniline (0.3 mmol, 1 equiv.) in MeCN was added at 0 °C to a solution of *tert*-butylnitrite (1.5 equiv.) and CuBr₂ (1.2 equiv.) in MeCN (to produce a concentration of 0.2 M). The reaction mixture was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis, after which 10% HCl was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 20% to 30% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a brownish oil (46% yield).

The compound was synthesized according to following procedure when starting from (4-bromo-3-methylphenyl)(methyl)sulfane. Water was added to silica gel (~ 1 g was used for a scale of 100 mg of starting material) to produce a fluid slurry after which DCM (0.1 M) and (4-bromo-3-methylphenyl)(methyl)sulfane (7.1 mmol, 1 equiv.) was added. Pyridinium tribromide (1.05 equiv.) was added portion wise to the reaction mixture. The reaction was then stirred at room temperature until completion by TCL analysis. The crude mixture was filtered using a fritted funnel after which water was added and the mixture was extracted with 3 portions of DCM. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 30% to 40% Acetone/Hexane. The desired product was obtained as a translucent oil (89% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.48 (3H, s), 2.72 (3H, s), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 23.1 (CH₃), 44.0 (CH₃), 122.3 (CH), 125.4 (CH), 127.8 (C), 133.2 (CH), 139.7 (C), 144.8 (C).

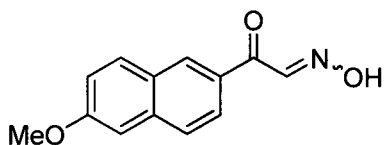
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 693, 820, 1054, 1381, 1466, 1652, 2857, 2919, 3000, 3056.

HRMS calculated for C₈H₉OSBr (M⁺): 231.9557; Found: 231.9560

R_f: 0.23 on silica gel (30% Acetone/Hexane)

4.2.3. Préparation du *N*-oxyde d'imidazole 1.22

4.2.3.1. Caratérisation des composés



A solution of 6'-Methoxy-2'-acetophenone (0.5 to 20.2 mmol, 1 equiv.) in DMF was added to a suspension of NaH (1.1 equiv.) at 0 °C in DMF to produce a concentration of 0.3 M. The mixture was stirred for ~1 h at 0 °C before the addition of *tert*-butylnitrite (1.1 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature until no change was observed by TCL analysis, after which a saturated NH₄Cl solution was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 10% to 15% EtOAc/Hexane. The desired product was obtained as a yellow solid (26-61 %).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.96 (3H, s), 7.24 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.97 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz), 8.07 (1H, s), 8.69 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 11.60 (1H, broad).

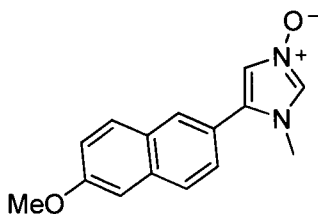
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 56.9 (CH₃), 107.7 (CH), 121.5 (CH), 127.5 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (C), 133.2 (CH), 133.4 (C), 134.1 (CH), 139.4 (C), 150.2 (CH), 162.0 (C), 189.7 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 858, 986, 1207, 1267, 1480, 1622, 2845, 2931, 3059, 3257.

HRMS calculated for C₁₃H₁₁NO₃ (M⁺): 229.0739; Found: 229.0719

Melting point (°C): 128-132 (100% Acetone)

R_f: 0.21 on silica gel (25% EtOAc/Hexane)



The α -ketoaldoxime (0.4 to 5.7 mmol, 1 equiv.) and 1,3,5-trimethylhexahydro-1,3,5-triazine (1 equiv.) in AcOH (0.1 M) were stirred at room temperature until the reaction was complete by TLC. AcOH was removed under vacuum after which a minimum amount of a saturated NaHCO_3 solution was added to obtain a solution at pH 8. The mixture was extracted with ~5 portions of a mixture of 20% MeOH/DCM. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography using a gradient from 15% to 20% MeOH/DCM. The desired product was obtained as a white solid (83 % yield).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 3.68 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.23 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz), 7.79 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 33.5 (CH_3), 55.4 (CH_3), 105.7 (CH), 120.1 (CH), 120.6 (CH), 121.7 (C), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 131.1 (C), 134.7 (C), 158.8 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 856, 1034, 1202, 1270, 1391, 1501, 1628, 2846, 2962.

HRMS calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 254.1055; Found: 254.1067

Melting point ($^\circ\text{C}$): 181-184 (100% CHCl_3)

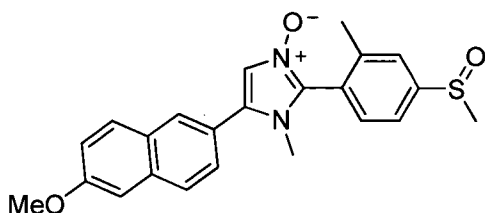
R_f : 0.15 on silica gel (10% MeOH/ CHCl_3)

4.2.4. Procédure générale pour l'arylation des *N*-oxydes d'imidazole pour des substrats plus difficiles

The imidazole *N*-oxide (0.13 mmol, 1.1 equiv.), K_2CO_3 (2.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %) and S-Phos (20 mol %) were weighed to air and placed in a vial. If the aryl halide or aryl trifluoromethanesulfonate is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The vial was backfilled 3 times with argon. Freshly distilled MeCN (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide) was added. If the aryl halide is a liquid, it

was added via syringe at this point. The reaction mixture was then stirred at 70 °C until the reaction was complete, after which it was dissolved in 10% MeOH/DCM and filtered on a pad of celite. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography.

4.2.4.1. Caractérisation des composés



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 10% to 15% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (90% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.54 (3H, 2xs), 2.78 (3H, s), 3.49 (3H, 2xs), 3.97 (3H, s), 7.20 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.47-7.68 (3H, m), 7.77-7.88 (4H, m).

¹H NMR (300MHz, (CD₃)₂SO, 363K): δ 2.46 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.26 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.63-7.74 (4H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, s).

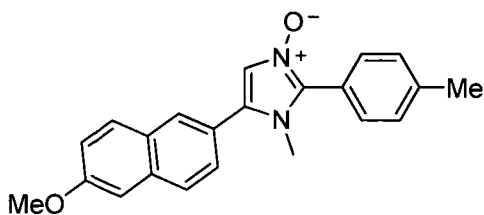
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 20.0 (CH₃), 33.3 (CH₃), 43.9 (CH₃), 55.5 (CH₃), 105.7 (CH), 120.0 (CH), 120.2 (CH), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 122.0 (C), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (C), 126.5 (C), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (C), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 131.0 (C), 131.1 (C), 131.8 (CH), 132.3 (CH), 134.8 (C), 141.7 (C), 142.5 (C), 148.6 (C), 148.7 (C), 158.9 (C). (Too much carbons due to atropisomers, NMR ¹³C at higher temperature was inconclusive, see reduced product for structure proof)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 827, 1022, 1270, 1389, 1641, 2934, 2964.

HRMS calculated for C₂₃H₂₂N₂O₃S (M⁺): 406.1351; Found: 406.1362

Melting point (°C): 207-209 (100% CHCl₃)

R_f: 0.26 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure but 5 mol % of Pd(OAc)₂ and 10 mol % of S-Phos were used. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 5% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (87% yield using 4-chlorotoluene and 79% using p-tolyl trifluoromethanesulfonate).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.37 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.18 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.7 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.86 (1H, s).

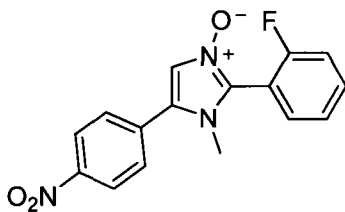
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 21.5 (CH₃), 34.5 (CH₃), 55.4 (CH₃), 105.7 (CH), 119.6 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (C), 122.3 (C), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.7 (C), 134.7 (C), 136.8 (C), 140.5 (C), 158.7 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 754, 822, 1033, 1269, 1390, 1463, 1588, 1630, 2844, 2957, 3013.

HRMS calculated for C₂₂H₂₀N₂O₂ (M⁺): 344.1525; Found: 344.1531

Melting point (°C): 178.0-179.8 (100% CHCl₃)

R_f: 0.23 on silica gel (5% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 5% to 8% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a yellow solid (82% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.61 (3H, d, *J* = 1.9 Hz), (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.72 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, t, *J* = 6.7 Hz), 8.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

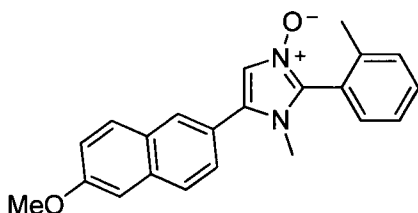
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 34.0 (CH₃, d, *J* = 5.3 Hz), 111.3 (C), 111.5 (C), 116.4 (CH, d, *J* = 20.9 Hz), 121.4 (CH), 124.5 (CH), 125.1 (CH, d, *J* = 3.4 Hz), 128.5 (C), 129.8 (CH), 133.0 (CH), 133.4 (CH, d, *J* = 8.2 Hz), 148.1 (C), 158.7 (C), 161.2 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 755, 860, 1106, 1352, 1515, 1644, 2872, 2984, 3012.

HRMS calculated for C₁₆H₁₂N₃O₃F (M⁺): 313.0863; Found: 313.0853

Melting point (°C): 172.7-173.8 (100% CHCl₃)

R_f: 0.39 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure and was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 2% to 6% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a white solid (83% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.38 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz), 7.28 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s).

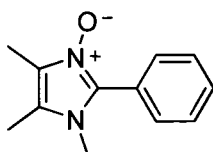
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 19.7 (CH₃), 33.5 (CH₃), 55.4 (CH₃), 105.7 (CH), 118.9 (CH), 120.1 (CH), 121.8 (C), 122.8 (C), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (C), 128.9 (CH), 129.8 (CH), 130.8 (CH), 131.0 (C), 131.3 (CH), 131.4 (CH), 134.8 (C), 137.7 (C), 140.0 (C), 158.8 (C).

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 758, 857, 1026, 1195, 1269, 1391, 1460, 1502, 1629, 2850, 2927, 2958.

HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 344.1525; Found: 344.1533

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 160.3-162.9 (100% CHCl_3)

R_f: 0.31 on silica gel (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)



The compound was synthesized according to the general C2 arylation procedure but 5 mol % of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10 mol % of S-Phos and 30 mol% of PivOH were used. The crude mixture was purified via silica gel column chromatography using a gradient from 5% to 9% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$. The desired product was obtained as a beige solid (86% yield using phenyl trifluoromethanesulfonate).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.42-7.53 (3H, m), 7.73 (2H, m).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 7.4 (CH_3), 9.1 (CH_3), 32.2 (CH_3), 121.0 (C), 124.0 (C), 125.9 (C), 128.7 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 134.5 (C).

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 700, 768, 1348, 1644, 2855, 2927, 2959.

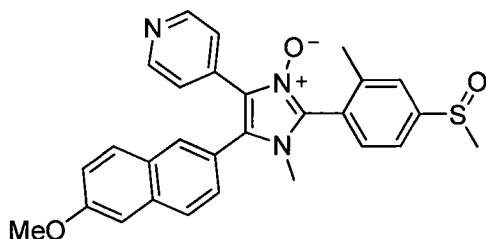
HRMS calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 202.1106; Found: 202.1092

Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 57.3-59.8 (100% CHCl_3)

R_f: 0.29 on silica gel (10% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)

4.2.5. Arylation à la position C-4 du *N*-oxyde d'imidazole 1.34

4.2.5.1. Caractérisation du composé 1.35



The C2 arylated imidazole *N*-oxide (0.13 mmol, 1.1 equiv.), 4-bromopyridine hydrochloride (1 equiv.), K₂CO₃ (3.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol %) and PPh₃ (15 mol %) were weighed to air and placed in a test tube. The tube was placed in a Radley's parallel greenhouse reactor. The reactor was purged with argon for 10 minutes. Freshly distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the halide) was added. The reaction mixture was then stirred at reflux until the reaction was complete, after which it was dissolved in 10% MeOH/DCM and filtered on a pad of celite. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography with 10% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige solid (73 % yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.58 (3H, 2xs), 2.80 (3H, s), 3.41 (3H, 2xs), 3.98 (3H, s), 7.23 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.26 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz), 7.37 (1H, dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz), 7.51-7.70 (4H, m), 7.76-7.89 (4H, m), 8.46 (2H, d, *J* = 5.3 Hz).

¹H NMR (300MHz, CD₃CN, 351K): δ 2.55 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.34 (3H), 3.97 (3H, s), 7.25 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz), 7.60-7.76 (5H, m), 7.83 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.42 (2H, d, *J* = 5.0 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 20.1 (CH₃), 32.8 (CH₃), 43.9 (CH₃), 55.5 (CH₃), 105.8 (CH), 120.3 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 121.9 (C), 122.7 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (C), 126.5 (C), 127.1 (C), 127.5, (CH), 128.4 (CH), 128.7, (C), 128.9 (C), 129.8 (CH), 130.3 (CH), 131.8 (CH), 132.3 (CH), 135.1 (C), 135.3 (C), 135.4 (C), 141.9 (C), 142.5 (C), 148.7 (C), 148.8 (C), 149.6 (CH), 159.2 (C). (Too much carbons due to atropisomers, NMR ¹³C at higher temperature was inconclusive, see reduced product for structure proof)

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 755, 827, 1031, 1167, 1263, 1387, 1599, 1631, 2858, 2922, 2958.

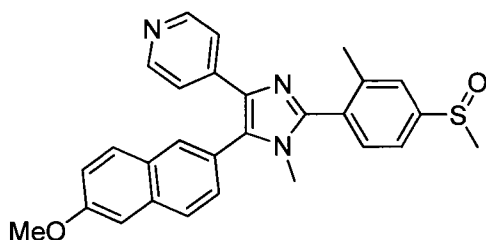
HRMS calculated for C₂₈H₂₅N₃O₃S (M⁺): 483.1617; Found: 483.1631

Melting point (°C): 164-166 (100% CHCl₃)

R_f: 0.22 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)

4.2.6. Réduction de la fonction *N*-oxyde du composé 1.35

4.2.6.1. Caractérisation du composé 1.14



The fully arylated imidazole *N*-oxide (0.04 to 0.13 mmol, 1 equiv.) and iron dust (10 equiv.) were diluted in acetic acid (0.1M). The reaction was allowed to stir at 50°C for 20 hours. Acetic acid was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and filtered on celite. A saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified via silica gel flash column chromatography using a gradient from 3% to 5% MeOH/CHCl₃. The desired product was obtained as a beige foam (63 % yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.48 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.26 (2H, m), 7.45 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.59 (4H, d, m), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.87 (1H, s), 7.93 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.37 (2H, broad).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 20.2 (CH₃), 32.3 (CH₃), 44.0 (CH₃), 55.5 (CH₃), 105.8 (CH), 120.1 (CH), 120.9 (CH), 121.1 (CH), 124.6 (C), 125.5 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (C), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 131.5 (CH), 132.8 (C), 133.4 (C), 134.3 (C), 134.9 (C), 140.3 (C), 143.9 (C), 147.0 (C), 147.4 (C), 147.5 (CH), 158.9 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 745, 1023, 1198, 1267, 1386, 1497, 1604, 1634, 2853, 2927, 3004.

HRMS calculated for C₂₈H₂₅N₃O₂S (M⁺): 467.1667; Found: 467.1694

R_f: 0.37 on silica gel (10% MeOH/CHCl₃)

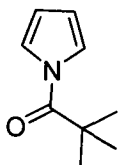
4.3. Couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples

4.3.1. Méthode générale

Coupling reactions were performed without regard for exclusion of ambient air or moisture. HPLC Grade Benzene are dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. The analysis of the crude reaction mixtures was done on an Agilent 6890 Network GC System with an Agilent 5973 Network and a Mass Selective Detector. ^1H and ^{13}C NMR were recorded in CDCl_3 (with TMS as an internal standard) or $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ or C_6D_6 solutions using a Bruker AVANCE 300 or a Bruker AVANCE 400. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIF. HPLC analysis and separation were performed on Waters apparatus using photodiode array detector with C18 columns (analytical 4.6x150 mm, semi-preparative 10x150 mm). Infra-Red analysis was performed with a Bruker EQUINOX 55 using sodium chloride plates. 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.

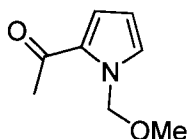
4.3.2. Procédures pour la protection des pyrroles

4.3.2.1 Caractérisation des composés



Triethylamine (1.5 equiv.) was added to a stirring solution of pyrrole (7.5 mmol, 1 equiv.) and trimethylacetyl chloride (1.5 equiv.) in dry DCM (1.5 M) at 0 °C. DMAP (0.1

equiv) was added after 5 min. The reaction mixture was then stirred at room temperature until the reaction was complete, after which water was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layers were combined, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography with 10% DCM/hexane as eluent to afford translucent oil (71% yield). The compound was analytically pure as judged by ^1H NMR (attached) which matched literature reports (Organic & Biomolecular Chemistry, 1 (21), 3787-3798, 2003)



A solution of 2-acetylpyrrole (9.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (3.5 M) was added to a suspension of NaH (1.1 equiv.) in DMF (2 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C before the addition of chloromethyl methyl ether (1.4 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature until the reaction was complete, after which ice cold water was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layers were combined, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography with 10% acetone/hexane as eluent to afford translucent oil (93% yield).

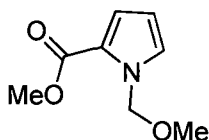
^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.45 (3H, s), 3.30 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.21 (1H, dd, $J = 2.6, 3.9$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 1.7, 3.9$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 1.7, 2.6$ Hz).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 27.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 79.1 (CH_2), 108.9 (CH), 121.2 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (C), 188.7 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1083, 1107, 1236, 1323, 1411, 1653, 2824, 2938, 3109.

HRMS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (M^+): 153.0790; Found: 153.0787

R_f : 0.48 on silica gel (20% Acetone/Hexane)



A solution of methyl 2-pyrrolecarboxylate (2.4 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.6 M) was added to a suspension of NaH (1.2 equiv.) in DMF (0.7 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before the addition of chloromethyl methyl ether (1.2 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature until the reaction was complete, after which ice cold water and saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layers were combined, dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography with 20% EtOAc/hexane as eluent to afford translucent oil (93% yield).

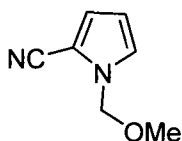
¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.20 (1H, t, *J* = 3.3 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 3.3 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 51.2 (CH₃), 56.1 (CH₃), 78.6 (CH₂), 108.8 (CH), 119.2 (CH), 122.2 (C), 128.9 (CH), 161.5 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1083, 1096, 1113, 1237, 1323, 1414, 1438, 1709, 2824, 2949, 3121.

HRMS calculated for C₈H₁₁NO₃ (M⁺): 169.0739; Found: 169.0736

R_f: 0.59 on silica gel (30% EtOAc/Hexane)



A solution of pyrrole-2-carbonitrile (3.3 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.6 M) was added to a suspension of NaH (1.2 equiv.) in DMF (0.7 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before the addition of chloromethyl methyl ether (1.2 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature until the reaction was complete, after which ice cold water and saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layers were combined, dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by

silica gel column chromatography with 20% Acetone/hexane as eluent to afford translucent oil (89% yield).

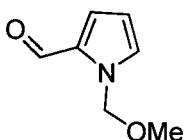
¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.31 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.26 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.9 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.9 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.8 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 56.4 (CH₃), 78.8 (CH₂), 104.3 (C), 110.5 (CH), 113.3 (C), 121.1 (CH), 126.9 (CH).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1042, 1102, 1167, 1196, 1300, 1410, 1473, 2220, 2826, 2935, 3121.

HRMS calculated for C₇H₈N₂O (M⁺): 136.0637; Found: 136.0632

R_f: 0.43 on silica gel (30% Acetone/Hexane)



A solution of pyrrole-2-carboxaldehyde (3.3 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.6 M) was added to a suspension of NaH (1.2 equiv.) in DMF (0.7 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before the addition of chloromethyl methyl ether (1.2 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at room temperature until the reaction was complete, after which ice cold water and saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layers were combined, dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography with 10% Acetone/hexane as eluent to afford a red oil (84% yield).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.31 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.31 (1H, dd, *J* = 2.6, 3.9 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.9 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.6 Hz), 9.60 (1H, s).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 56.1 (CH₃), 78.3 (CH₂), 110.6 (CH), 125.5 (CH), 131.2 (CH), 131.9 (C), 179.7 (CH).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 760, 1100, 1274, 1314, 1410, 1481, 1661, 2822, 2929, 3109.

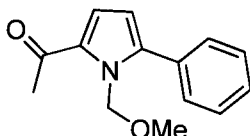
HRMS calculated for C₇H₉NO₂ (M⁺): 139.0633; Found: 139.0649

R_f: 0.30 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

4.3.3. Procédure générale pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et le benzène

All coupling reactions were performed on a 0.25 mmol (pyrrole substrate) scale. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) and AgOAc (3 equiv.) were weighed to air and placed in a screw cap vial. The protected pyrrole (1 equiv.) was added in the vial via a solution of benzene/ PivOH (3:1) (0.1 M). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 15-20 h. The crude mixture was filtered on a pad of celite and was eluted with DCM. The volatiles were then removed under reduced pressure, a saturated solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with 3 portions of Et_2O . The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified via silica gel column chromatography.

4.3.3.1. Caractérisation des composés



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with benzene. The GC-MS analysis of the crude mixture showed the production of monoarylated product only. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was purified via silica gel column chromatography with 10% acetone/hexane as eluent to afford a yellow pale oil (86% yield).

Regioselectivity (C2 Major): >20:1

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.51 (3H, s), 3.35 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.40-7.47 (3H, m), 7.54-7.57 (2H, m).

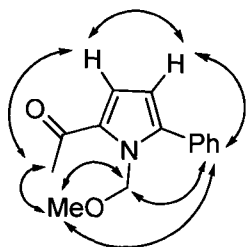
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 27.6 (CH_3), 55.7 (CH_3), 75.4 (CH_2), 110.1 (CH), 121.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 131.4 (C), 131.4 (C), 143.9 (C), 188.4 (C).

IR (ν_{max} / cm^{-1}): 1092, 1238, 1391, 1460, 1652, 2821, 2939, 3060, 3115.

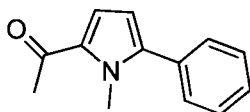
HRMS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+): 229.1103; Found: 229.1095

R_f : 0.53 on silica gel (30% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with benzene. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 97.6% of monoarylated product, 0.4% of diarylated product and 2.0% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% acetone/hexane as eluent to afford a white solid (89% yield).

Regioselectivity (C2 Major): 10:1

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.47 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.22 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.39-7.46 (5H, m).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 27.4 (CH_3), 35.2 (CH_3), 109.3 (CH), 119.7 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (CH), 131.8 (C), 131.9 (C), 142.9 (C), 188.5 (C).

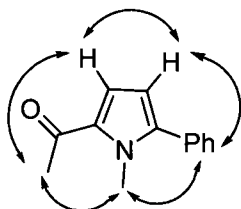
IR (ν_{max} / cm^{-1}): 1017, 1089, 1247, 1373, 1455, 1648, 2952, 2992, 3028, 3057, 3106.

HRMS calculated for $C_{13}H_{13}NO$ (M^+): 199.0997; Found: 199.1000

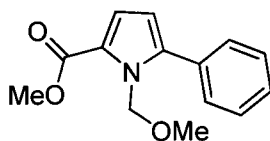
Melting point ($^{\circ}C$): 69.3-71.0 (100% DCM)

R_f: 0.53 on silica gel (30% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with benzene. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 98.0% of monoarylated product, 8.0% of diarylated product and no homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% acetone/hexane as eluent to afford a beige solid (81% yield).

Regioselectivity (C2 Major): 8:1

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 3.30 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.26, (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.39-7.55 (5H, m).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$, 293K, TMS): δ 51.2 (CH_3), 55.6 (CH_3), 75.1 (CH_2), 109.9 (CH), 119.2 (CH), 123.2 (C), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 131.8 (C), 142.7 (C), 161.6 (C).

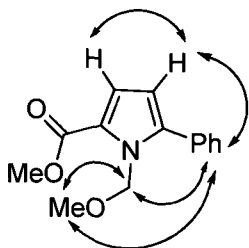
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1107, 1162, 1240, 1276, 1330, 1462, 1707, 2827, 2949, 2994, 3063

HRMS calculated for $C_{14}H_{15}NO_3$ (M^+): 245.1052; Found: 245.1041

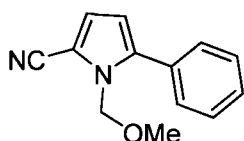
Melting point ($^{\circ}C$): 52.9-53.7 (100% DCM)

R_f: 0.55 on silica gel (30% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with benzene. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 84.3% of monoarylated product, 15.7% of diarylated product and no homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). 97% conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% Et₂O/hexane as eluent to afford yellow pale oil (68% yield).

Regioselectivity (C2 Major): 10:1:1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.44 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.32 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 7.41-7.47 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m).

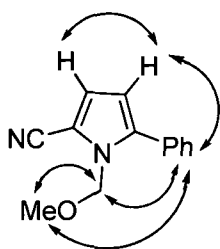
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 56.5 (CH₃), 76.17 (CH₂), 105.7 (C), 110.6 (CH), 114.1 (C), 120.8 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 130.8 (C), 141.0 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1091, 1132, 1188, 1311, 1391, 1461, 2217, 2825, 2936, 2991, 3066, 3134.

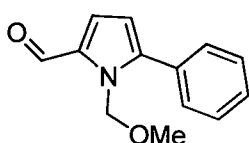
HRMS calculated for C₁₃H₁₂N₂O (M⁺): 212.0950; Found: 212.0954

R_f: 0.42 on silica gel (20% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with benzene. The GC-MS analysis of the crude mixture showed only monoarylated product. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). 96% conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% Et₂O/hexane as eluent to afford yellow pale oil (78% yield).

Regioselectivity (C2 Major): >20:1:3

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 3.39 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.39 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.41-7.47 (3H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 9.62 (1H, s).

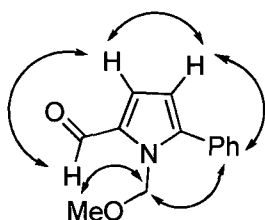
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 55.8 (CH₃), 75.0 (CH₂), 111.6 (CH), 126.0 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (C), 132.9 (C), 145.4 (C), 179.5 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 751, 1084, 1203, 1459, 1654, 2857, 2922, 2960.

HRMS calculated for C₁₃H₁₃NO₂ (M⁺): 215.0946; Found: 215.0933

R_f: 0.34 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):

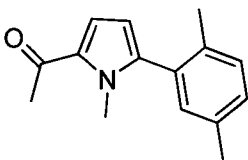


According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.

4.3.4. Procédure générale pour le couplage oxydant entre les dérivés du pyrrole et les aryles simples

All coupling reactions were performed on a 0.25 mmol (pyrrole substrate) scale. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) and AgOAc (3 equiv.) were weighed to air and placed in a screw cap vial. The protected pyrrole (1 equiv.) was added in the vial via a solution of Arene/PivOH (4:1) (0.1 M). The reaction mixture was stirred at 100-130 °C for 15-20 h. The crude mixture was filtered on a pad of celite and was eluted with DCM. The volatiles were then removed under reduced pressure, a saturated solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with 3 portions of Et_2O . The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified via silica gel column chromatography.

4.3.4.1. Caractérisation des composés



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes and was stirred at 130 °C. The GC-MS analysis of the crude mixture showed only monoarylated product. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 5% Acetone/hexane as eluent to afford yellow pale oil (53% yield).

Regioselectivity (C2 Major): 8:1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.08 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 7.9 Hz).

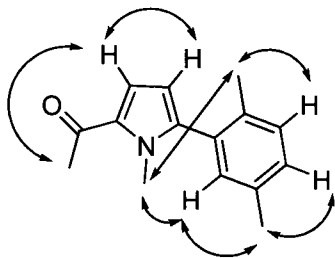
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 19.3 (CH₃), 20.8 (CH₃), 27.2 (CH₃), 34.4 (CH₃), 109.1 (CH), 119.5 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 130.9 (C), 131.3 (CH), 131.5 (C), 134.8 (C), 135.2 (C), 142.4 (C), 188.4 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 1248, 1372, 1475, 1650, 2893, 2985, 3012.

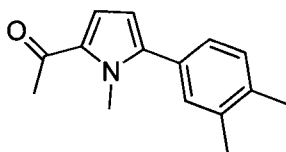
HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO (M⁺): 227.1310; Found: 227.1297

R_f: 0.46 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes and was stirred at 100 °C. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 98.6% monoarylated product and 1.4% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 5% Acetone/hexane as eluent to afford yellow pale oil (86% yield).

Regioselectivity (C2 Major): >20:12:1

¹H NMR (400MHz, C₆D₆, 293K): δ 1.97 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.18 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.96 (2H, m).

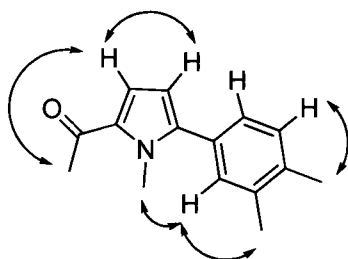
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 19.6 (CH₃), 19.8 (CH₃), 27.3 (CH₃), 35.2 (CH₃), 109.1 (CH), 119.8 (CH), 126.8 (CH), 129.3 (C), 129.8 (CH), 130.5 (CH), 131.7 (C), 136.8 (C), 137.0 (C), 143.3 (C), 188.4 (C).

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 767, 1253, 1358, 1455, 1646, 2860, 2920, 2973.

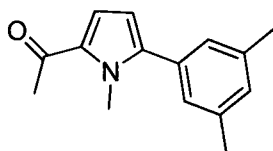
HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO (M⁺): 227.1310; Found: 227.1286

R_f: 0.41 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, C₆D₆, 293K):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes and was stirred at 100 °C. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 97.8% monoarylated product and 2.2% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). 96% conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 5% Et₂O/hexane as eluent to afford a 6:1 mixture of regioisomers in respect to m-xylene (86% yield). The pure product was obtained by HPLC semi-preparative separation using 40% MeCN/H₂O to afford a translucent oil.

Regioselectivity (C2 Major): 19:6:4:1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.36 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.18 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.01 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.03 (1H, s).

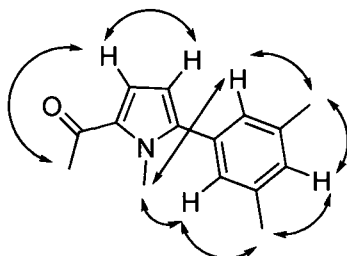
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 21.3 (CH₃), 27.3 (CH₃), 35.2 (CH₃), 109.2 (CH), 119.7 (CH), 127.2 (CH), 130.1 (CH), 131.7 (C), 131.8 (C), 138.1 (C), 143.4 (C), 188.5 (C).

IR (*v*_{max}/cm⁻¹): 769, 853, 917, 1098, 1283, 1370, 1490, 1649, 2856, 2921, 2958.

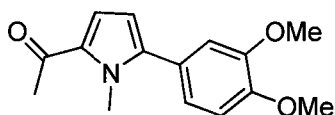
HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO (M⁺): 227.1310; Found: 227.1309

R_f: 0.32 on silica gel (5% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes, but using 10 mol% of Pd(OAc)₂ at 0.3 M instead of 0.1 M. The reaction was stirred at 100 °C. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 98.0% monoarylated product and 2.0% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). 94% conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% Acetone/hexane as eluent to afford a yellow pale solid (53% yield).

Regioselectivity (C2 Major): >20:1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.47 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.19 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.95 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J* = 4.1 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 27.3 (CH₃), 35.2 (CH₃), 56.0 (CH₃), 109.0 (CH), 111.1 (CH), 112.6 (CH), 119.7 (CH), 122.1 (CH), 124.4 (C), 131.7 (C), 143.0 (C), 148.9 (C), 149.3 (C), 188.4 (C).

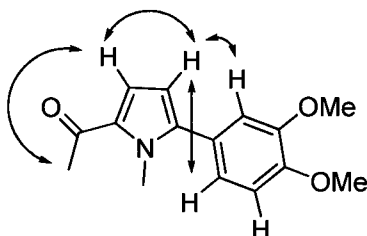
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 762, 1024, 1245, 1372, 1479, 1643, 2835, 2954, 3003.

HRMS calculated for C₁₅H₁₇NO₃ (M⁺): 259.1208; Found: 259.1191

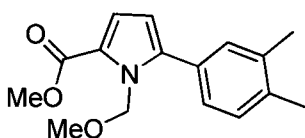
Melting point (°C): 69-71 (100% CHCl₃)

R_f: 0.16 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes and was stirred at 100 °C. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 87.5% monoarylated product and 12.5% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). Complete conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% Acetone/hexane as eluent to afford a beige solid (78% yield).

Regioselectivity (C2 Major): >20:4:1

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 2.30 (6H, s), 3.28 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 19.6 (CH_3), 19.8 (CH_3), 51.2 (CH_3), 55.6 (CH_3), 75.1 (CH_2), 109.6 (CH), 119.2 (CH), 122.9 (C), 126.8 (CH), 129.3 (C), 129.8 (CH), 130.6 (CH), 136.8 (C), 137.0 (C), 143.0 (C), 161.6 (C).

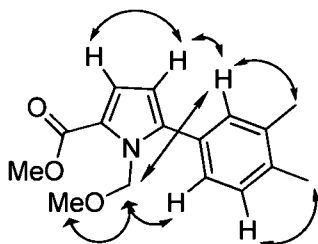
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 758, 1110, 1245, 1470, 1636, 1702, 2849, 2941.

HRMS calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+): 273.1365; Found: 273.1380

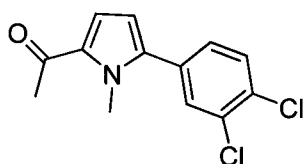
Melting point ($^{\circ}\text{C}$): 60-62 (100% CHCl_3)

R_f : 0.46 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.



The title compound was prepared according to the general procedure for C2 arylation of pyrrole with other arenes and was stirred at 100°C . The GC-MS analysis of the crude mixture showed 99% monoarylated product and 1% of homocoupling of the starting pyrrole. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2 arylated product (see below). 98% conversion was obtained. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 5% Acetone/hexane as eluent to afford a 7:1 mixture of regioisomers in respect to *o*-dichlorobenzene (57%

yield). The pure product was obtained by HPLC semi-preparative separation using 40% MeCN/H₂O to afford a white solid.

Regioselectivity (C2 Major): >20:14:1

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 2.48 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.22 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.3 Hz).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃, 293K, TMS): δ 27.5 (CH₃), 35.2 (CH₃), 109.8 (CH), 119.6 (CH), 128.4 (CH), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 131.8 (C), 132.5 (C), 132.6 (C), 132.9 (C), 140.1 (C), 188.8 (C).

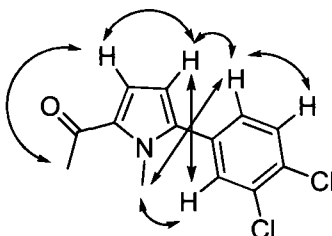
IR (ν_{max}/cm⁻¹): 770, 1028, 1134, 1243, 1382, 1446, 1651, 2850, 2927, 2959.

Melting point (°C): 68.6-70.4 (100% CHCl₃)

HRMS calculated for C₁₃H₁₁NOCl₂ (M⁺): 267.0218; Found: 267.0230

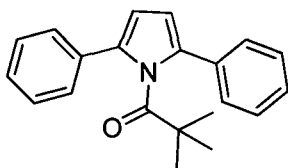
R_f: 0.39 on silica gel (10% Acetone/Hexane)

NOESY (400MHz, CDCl₃, 293K, TMS):



According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2 arylated product.

4.3.5. Diarylation du *N*-pivalylpyrrole



Pd(OPiv)₂ (10 mol%) and AgOAc (5 equiv.) were weighed to air and placed in a screw cap vial. The protected pyrrole (1 equiv.) was added in the vial via a solution of benzene/PivOH (4:1) (0.1 M). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 15-20 h.

The crude mixture was filtered on a pad of celite and was eluted with DCM. The GC-MS analysis of the crude mixture showed 8.3% of monoarylated product and 77.7% of diarylated product. NOESY NMR proved that the regiochemistry of the major regioisomer was the C2, C5 diarylated product (see below). Complete conversion was obtained. The volatiles were then removed under reduced pressure and a saturated solution of NaHCO_3 was added. The solution was extracted with 3 portions of Et_2O . The organic layers were combined, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by silica gel column chromatography with 10% Toluene/hexane as eluent to afford pale red oil (53% yield).

Regioselectivity (C2, C5 Major): 6.1:1

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 0.58 (9H, s), 6.40 (2H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.35-7.38 (4H, m), 7.50-7.52 (4H, m).

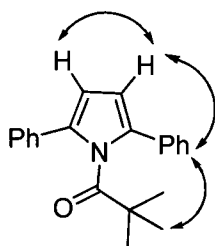
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3 , 293K, TMS): δ 26.8 (CH_3), 45.6 (C), 110.1 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 132.9 (C), 135.2 (C), 189.7 (C).

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1010, 1184, 1300, 1367, 1485, 1603, 1735, 2872, 2906, 2934, 2976, 3065.

HRMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$ (M^+): 303.1623; Found: 303.1623

R_f : 0.72 on silica gel (30% Acetone/Hexane)

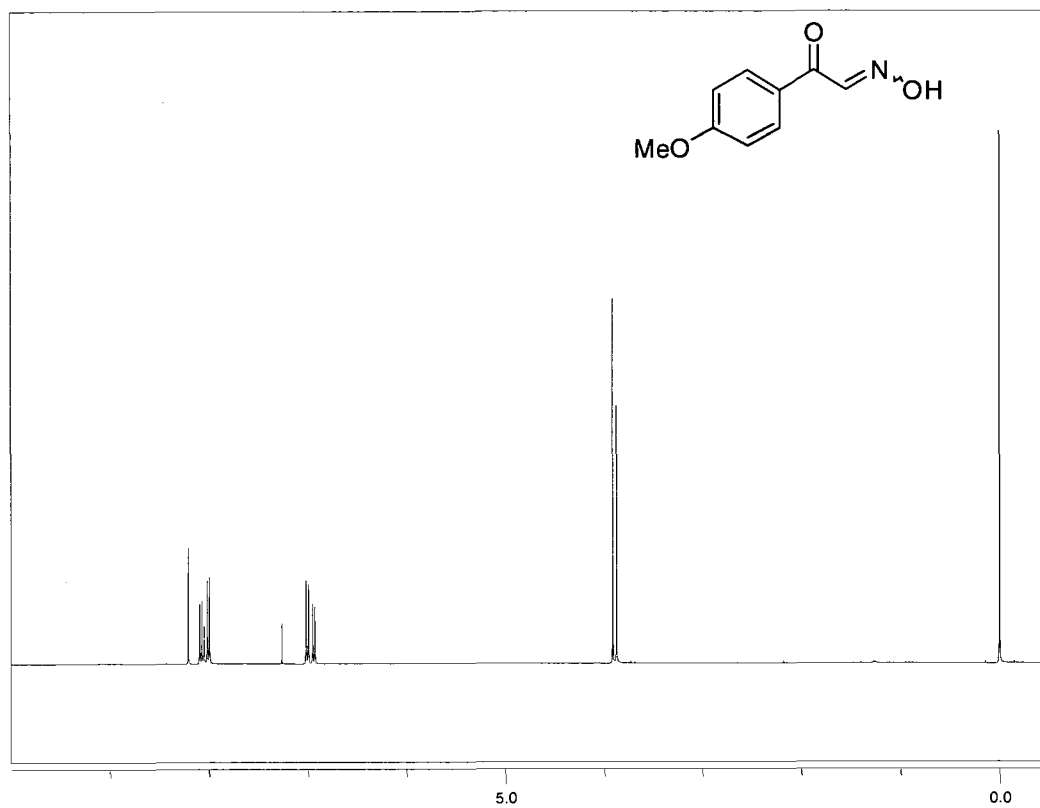
NOESY (400MHz, CDCl_3 , 293K, TMS):

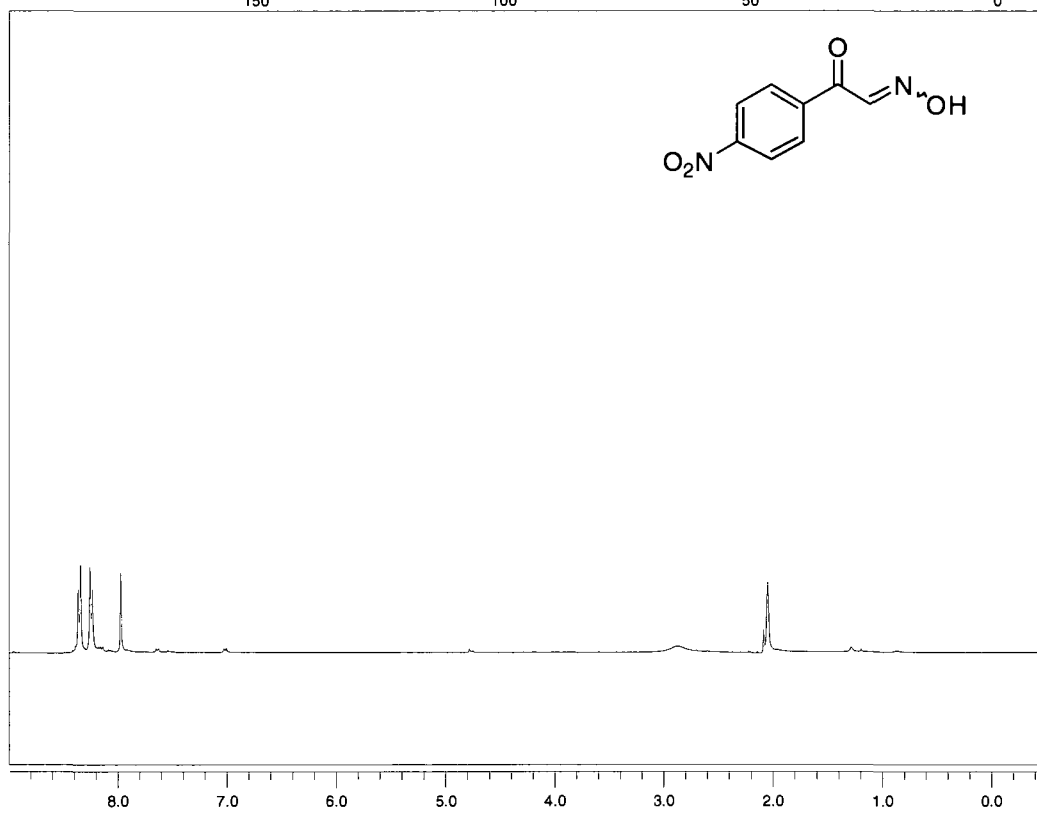
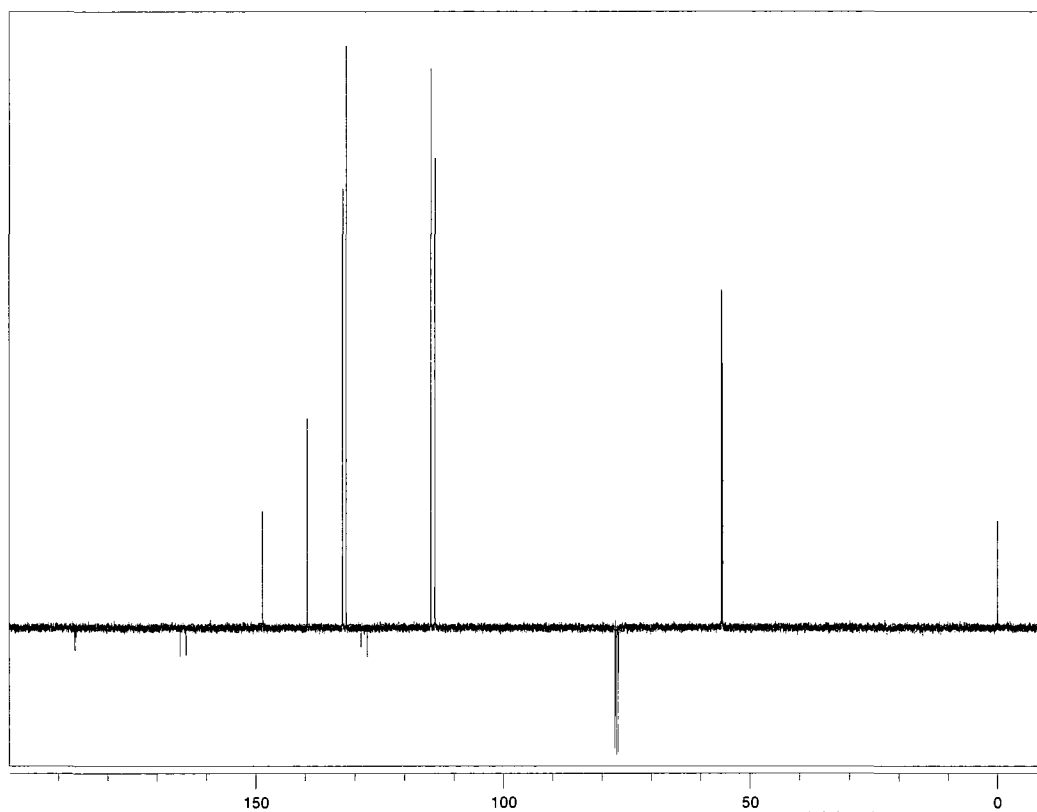


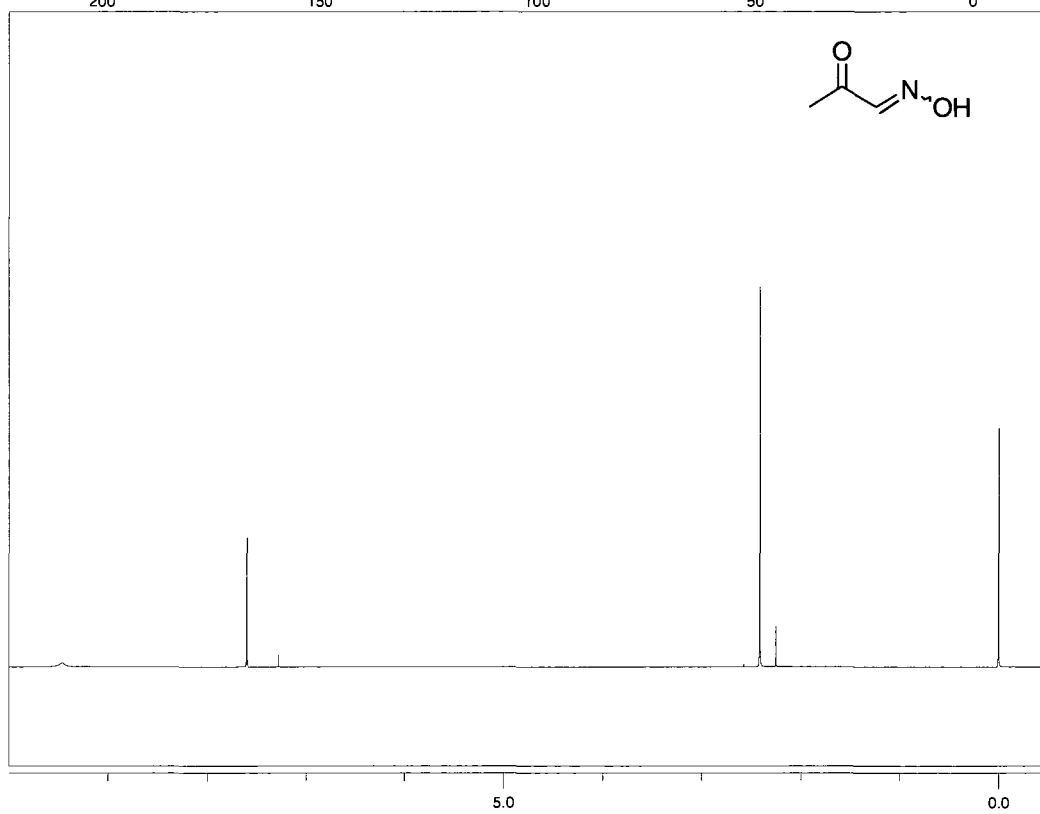
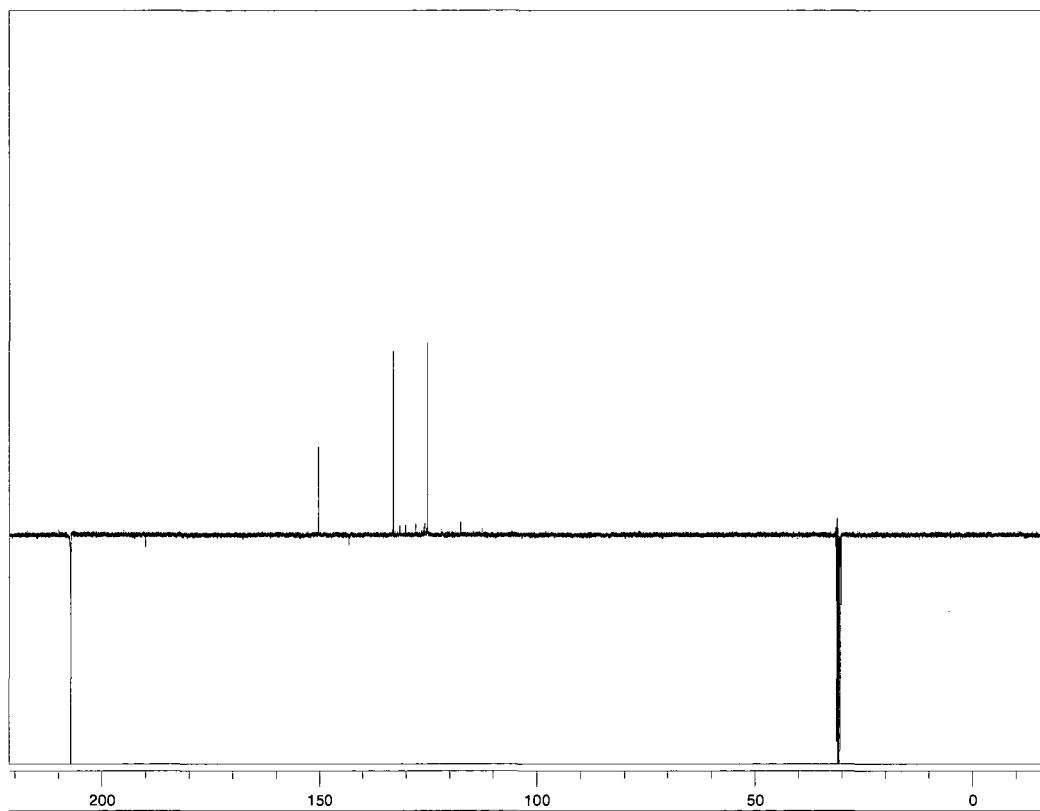
According to the network of the NOESY, the major regioisomer is the C2, C5 diarylated product.

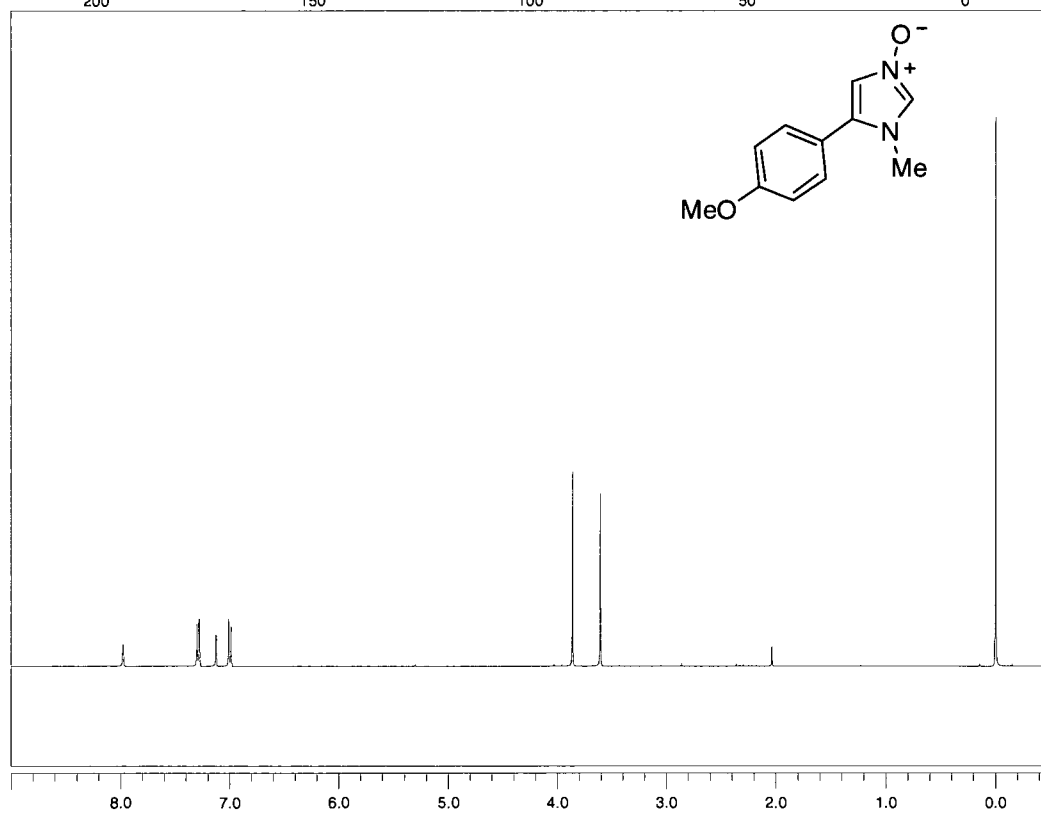
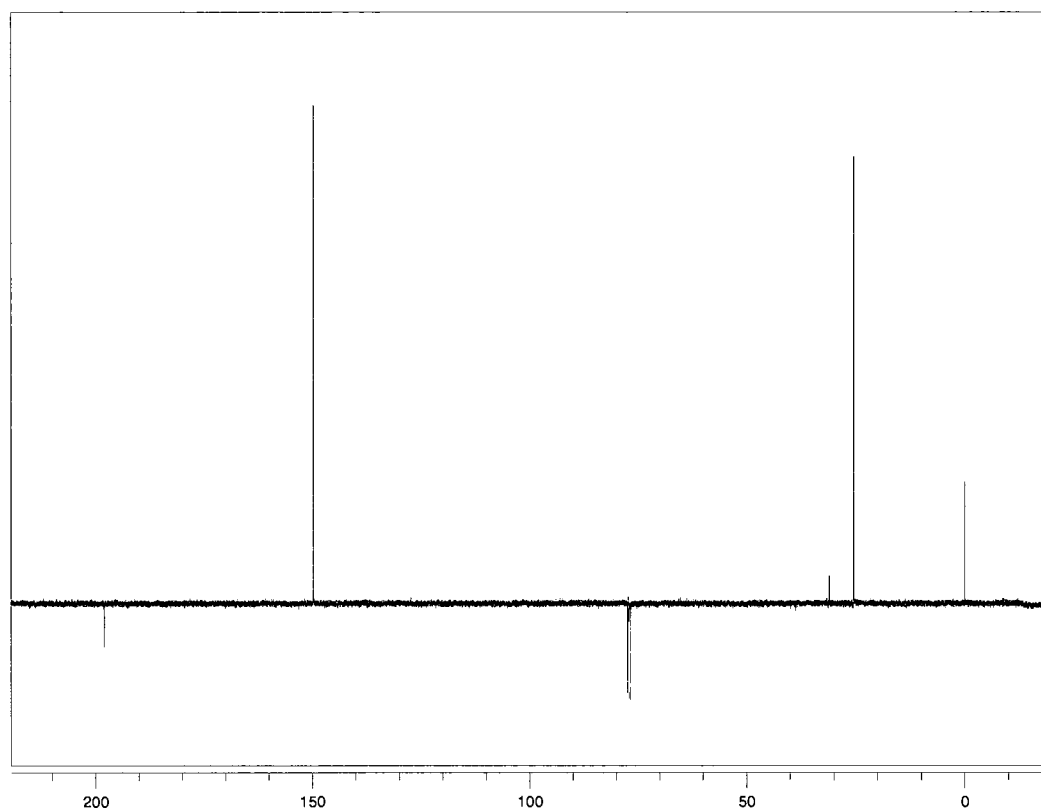
5. APPENDICE

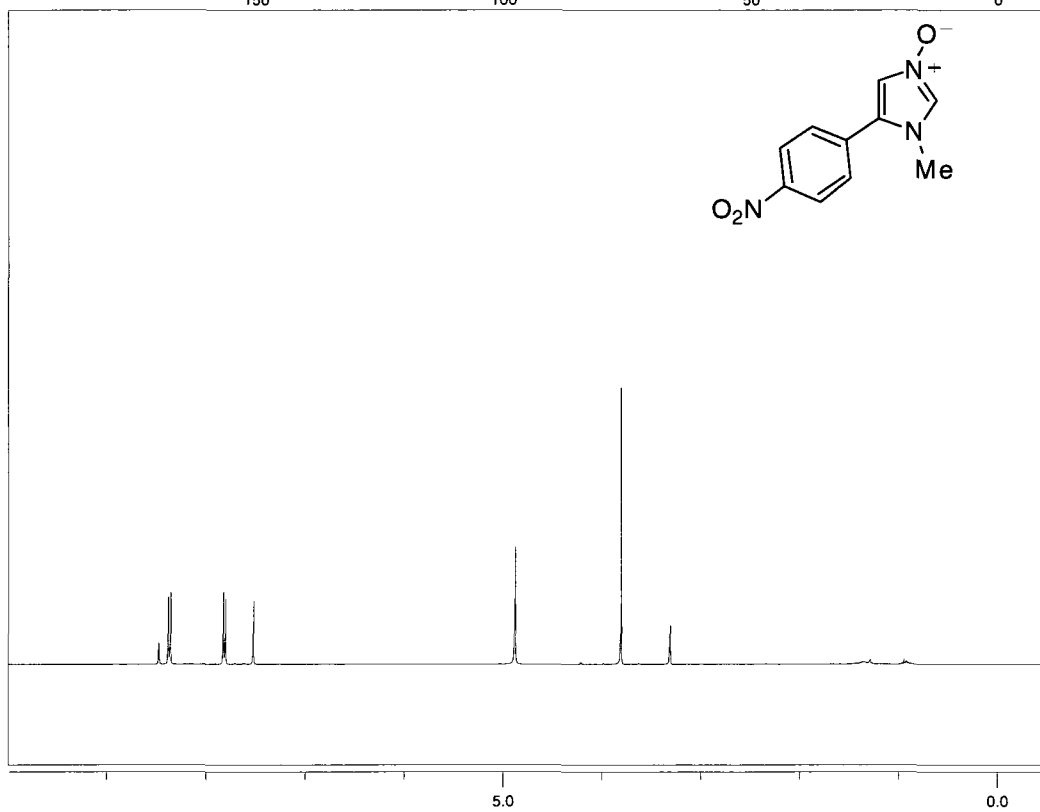
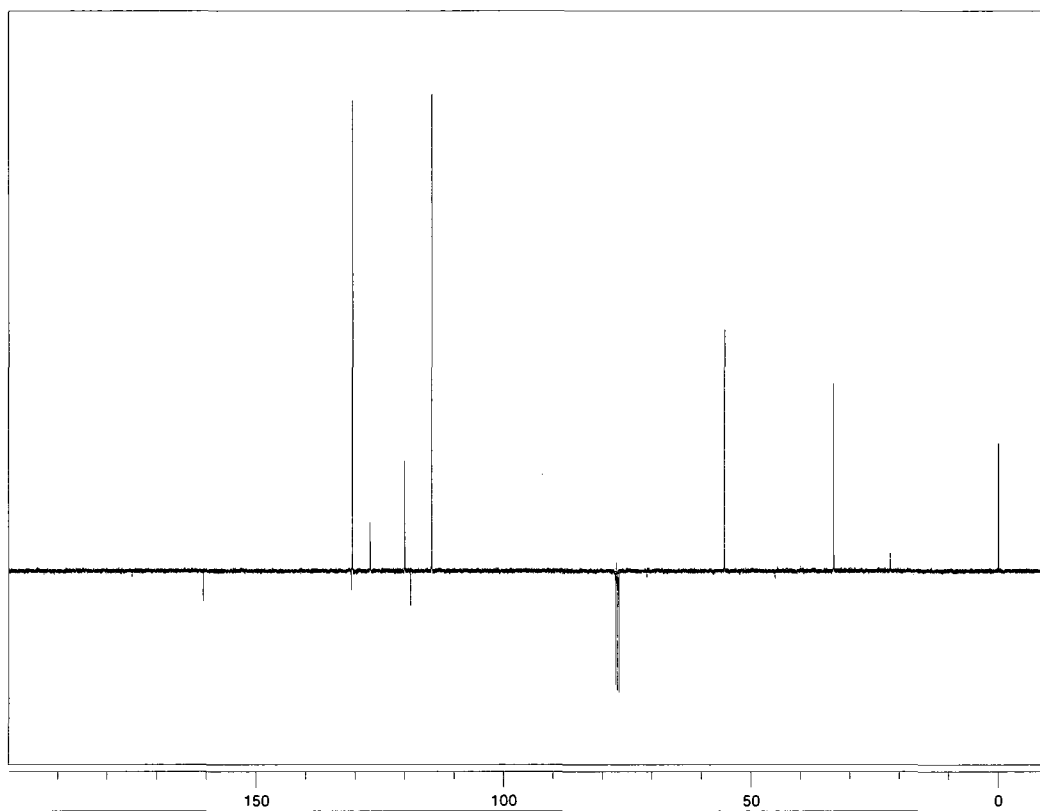
^1H , ^{13}C and DEPT135 spectrum

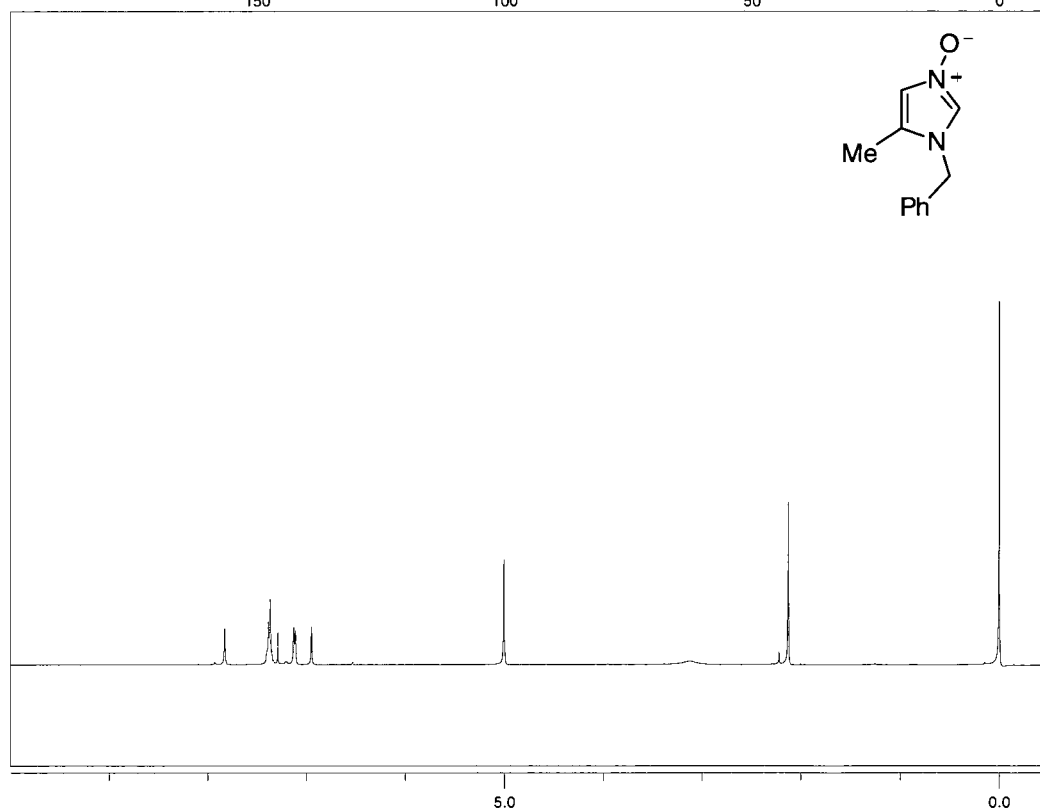
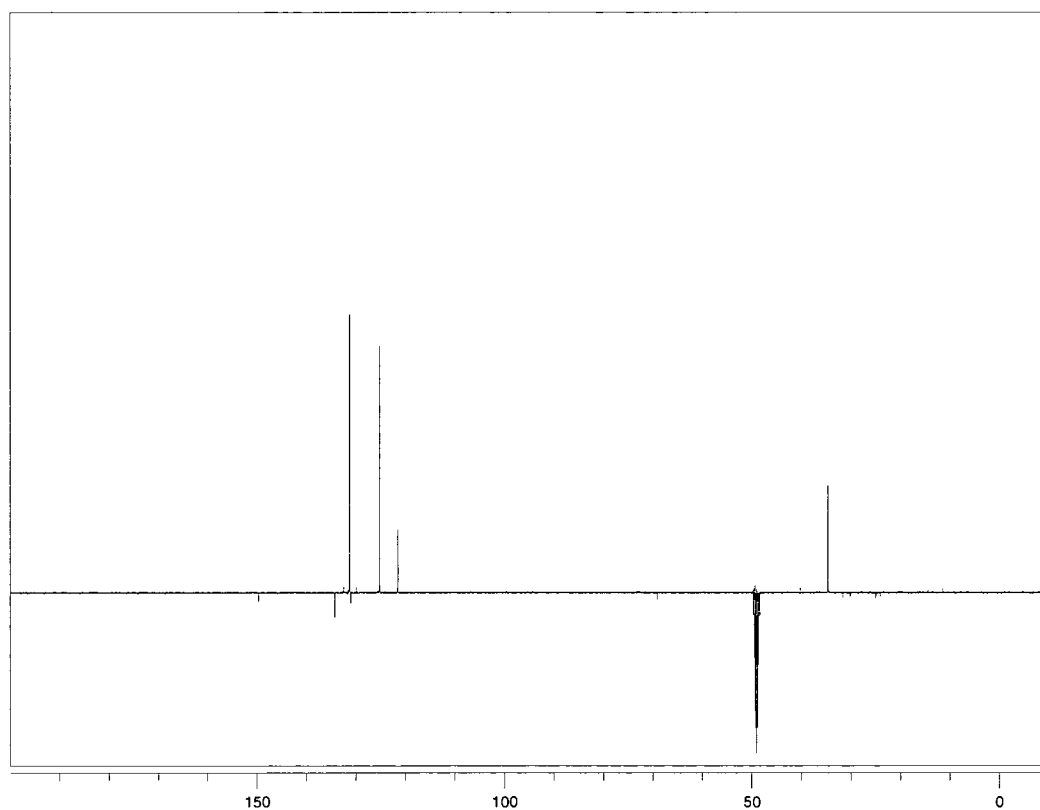


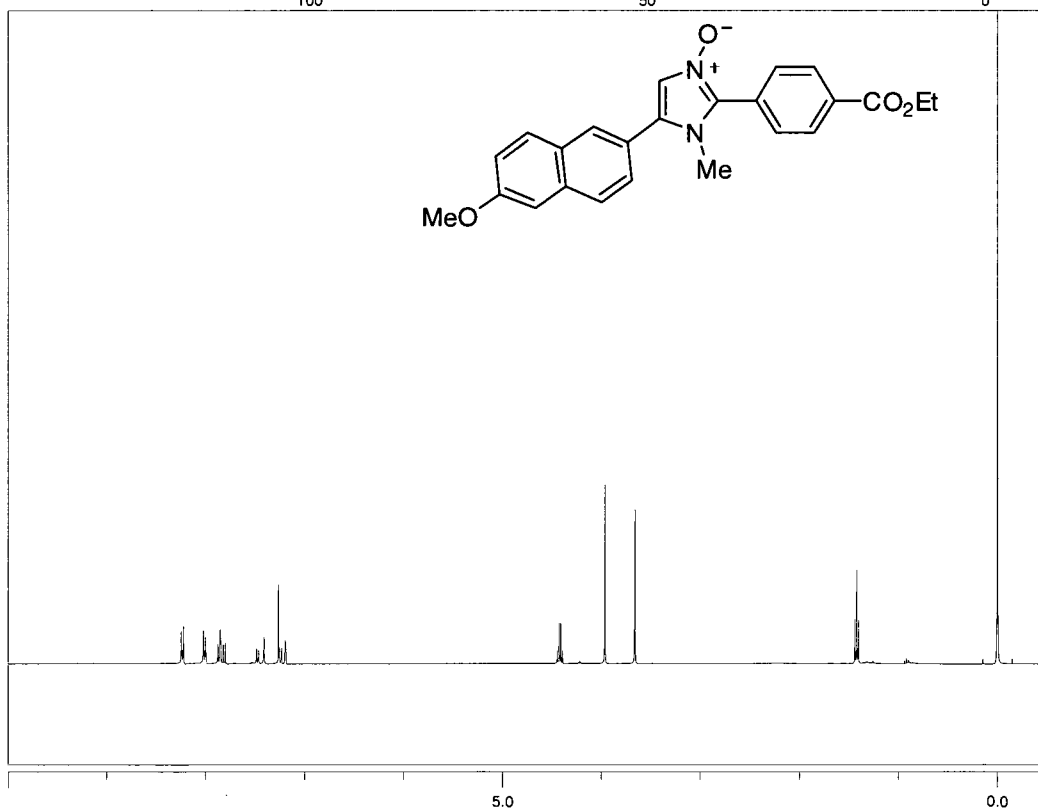
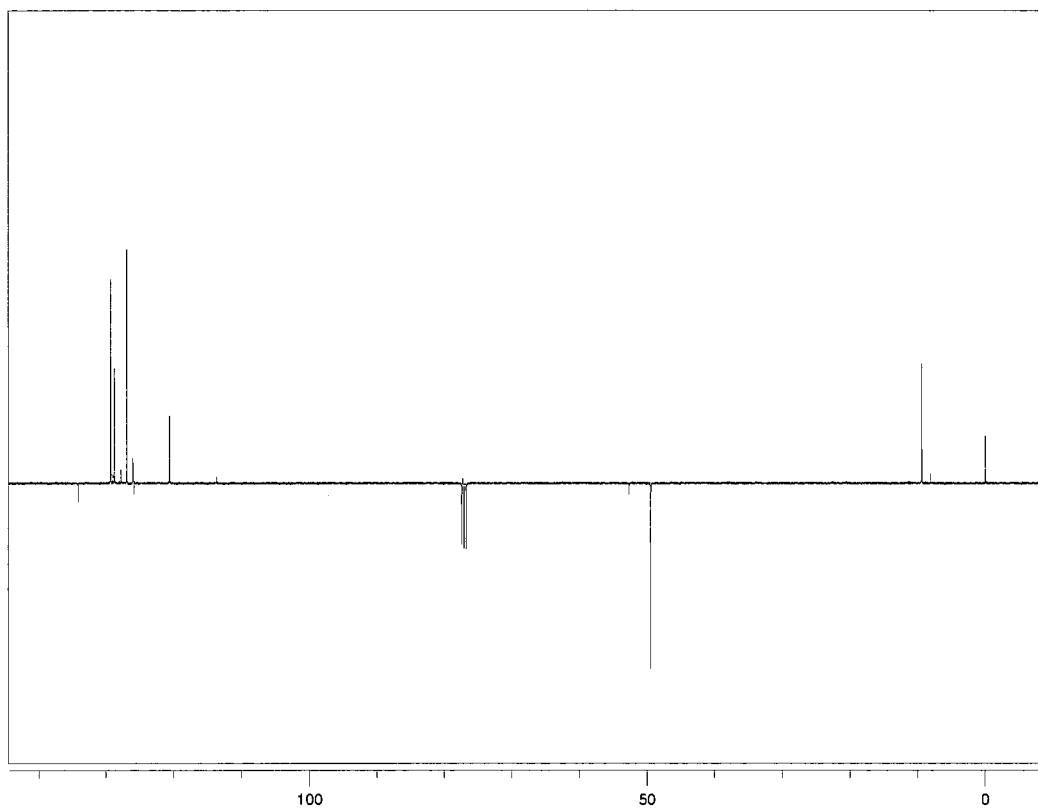


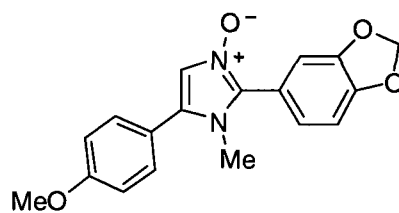
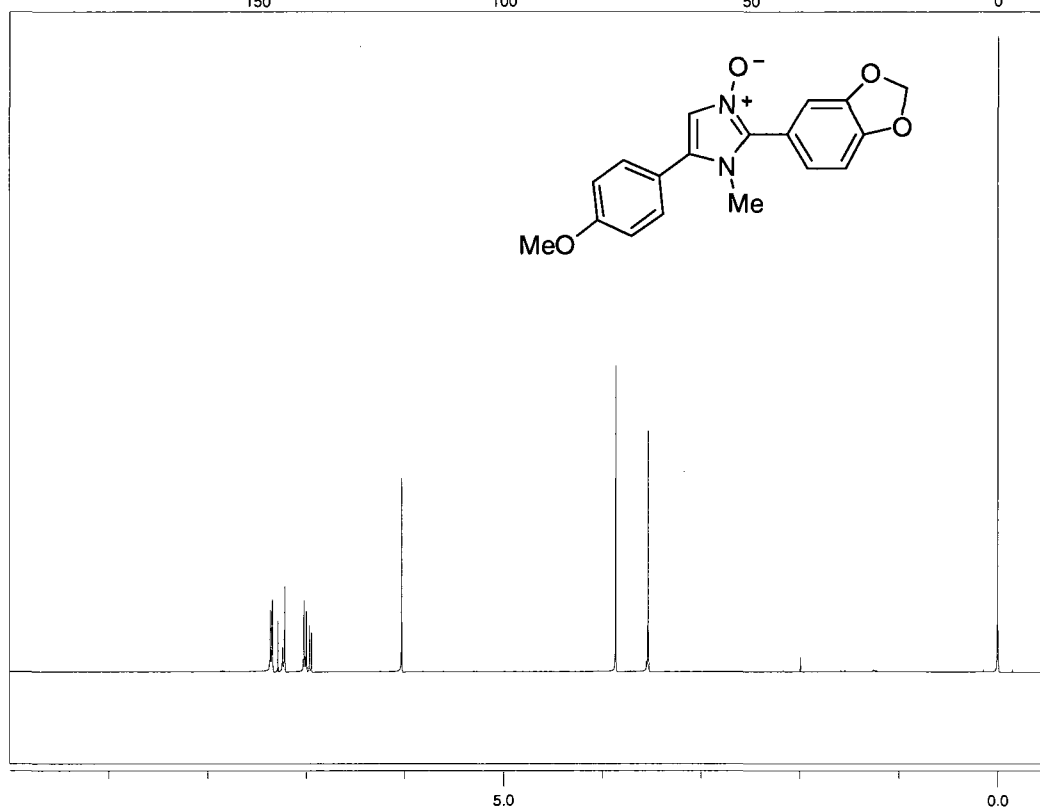
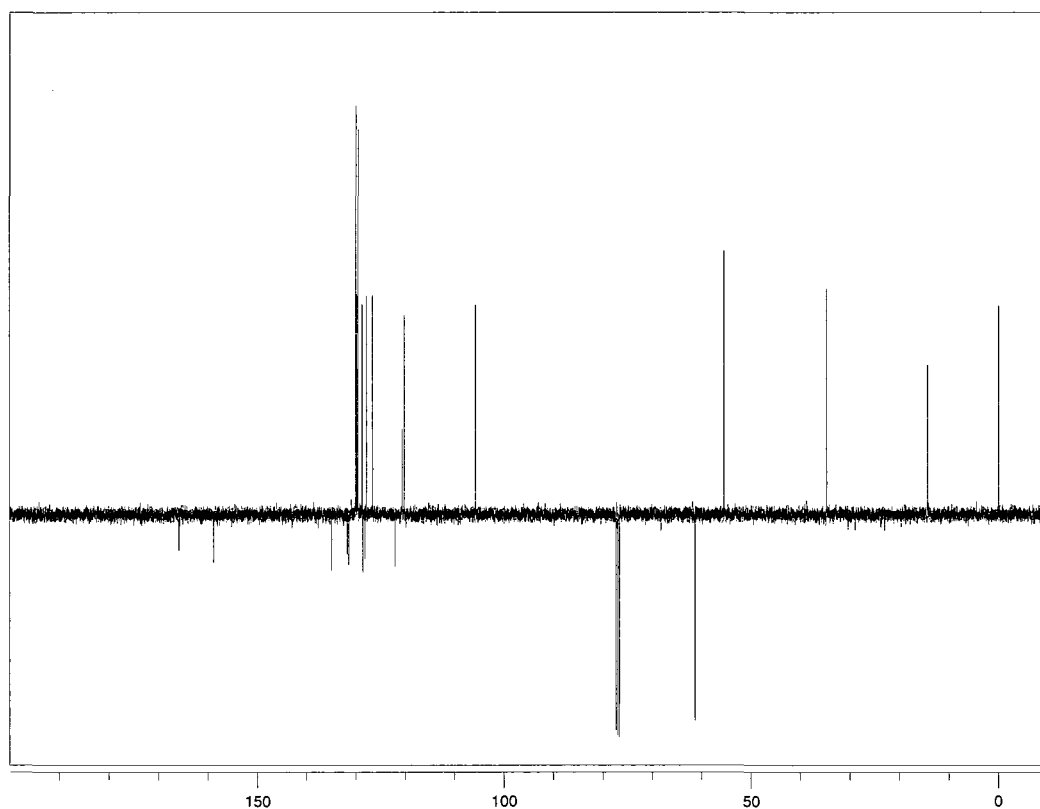


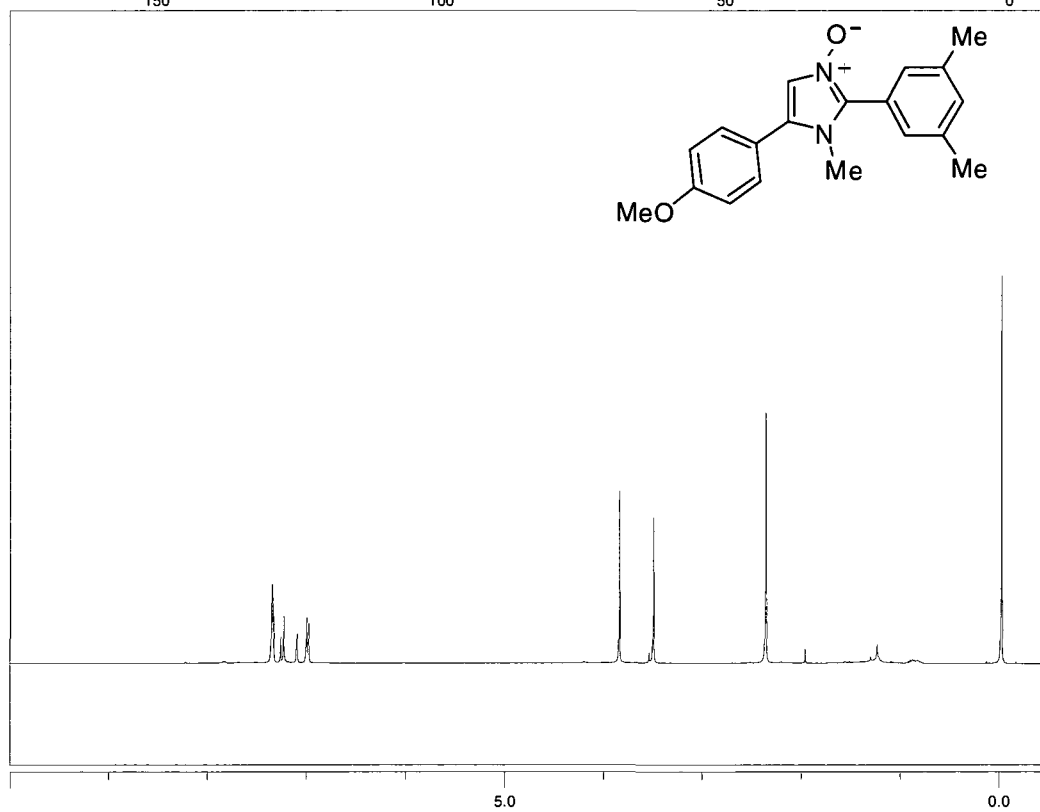
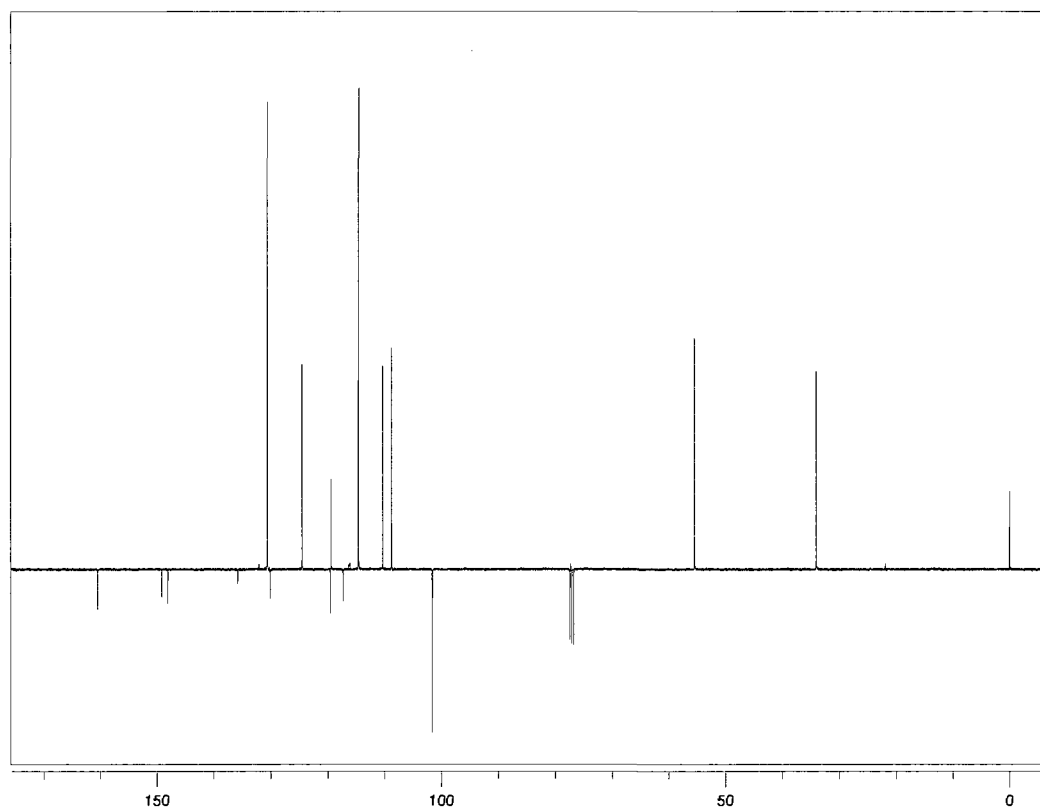


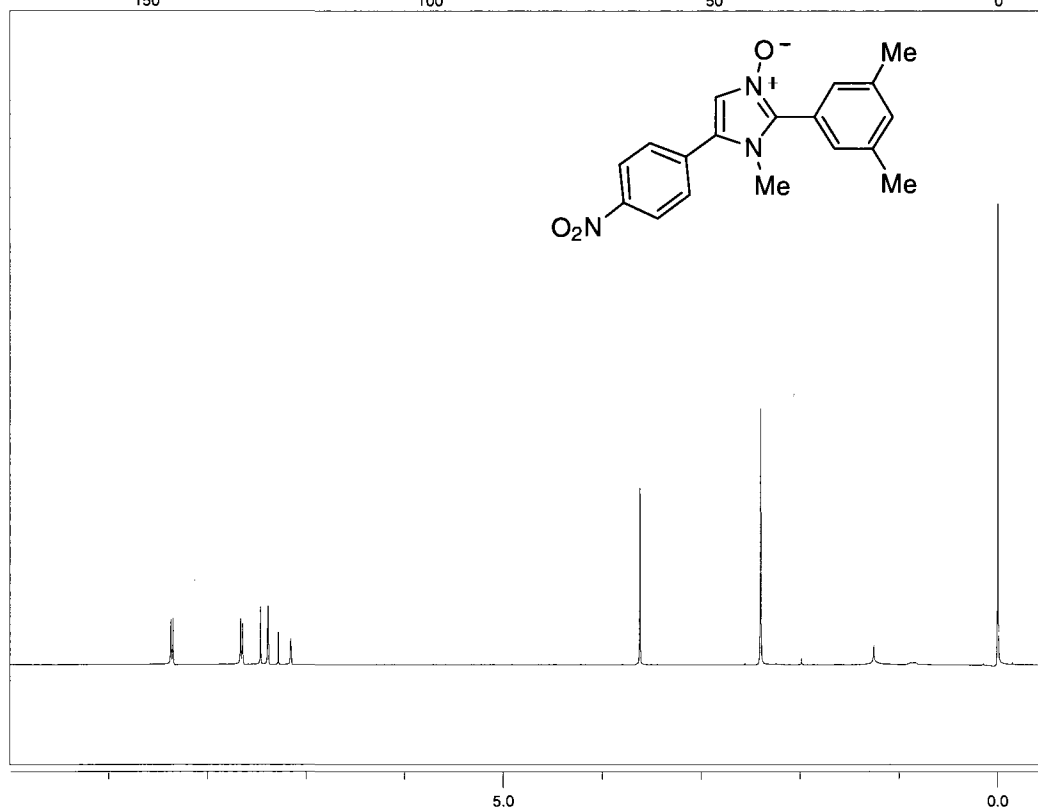
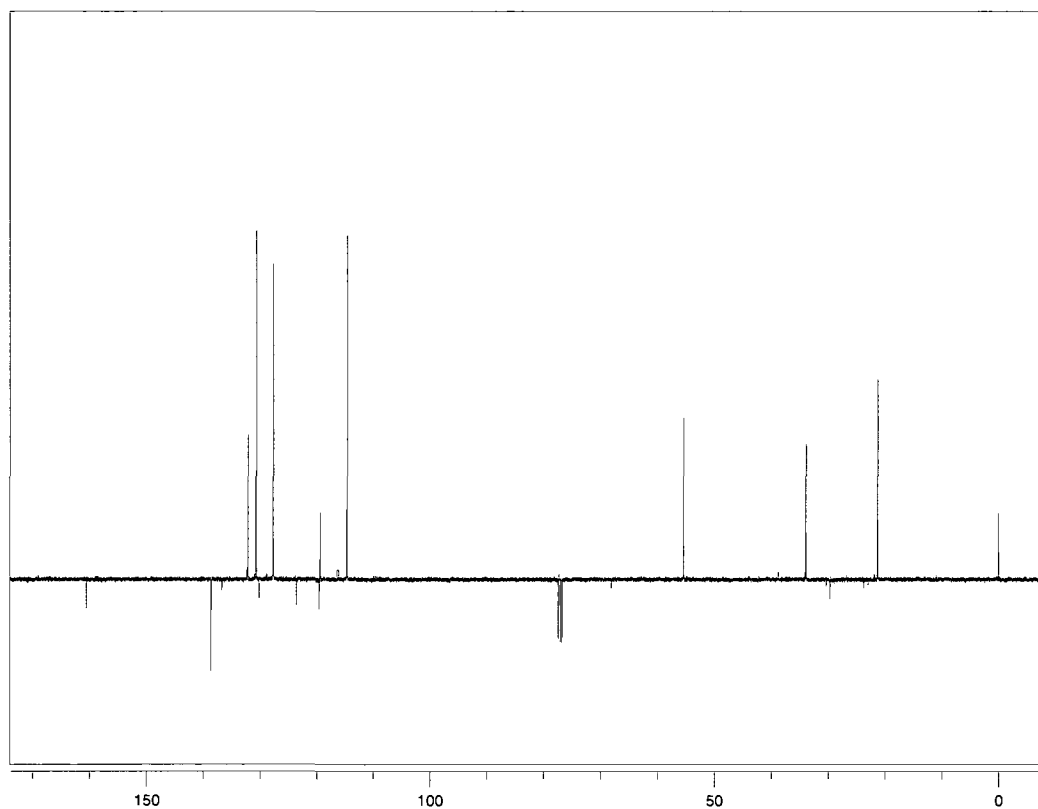


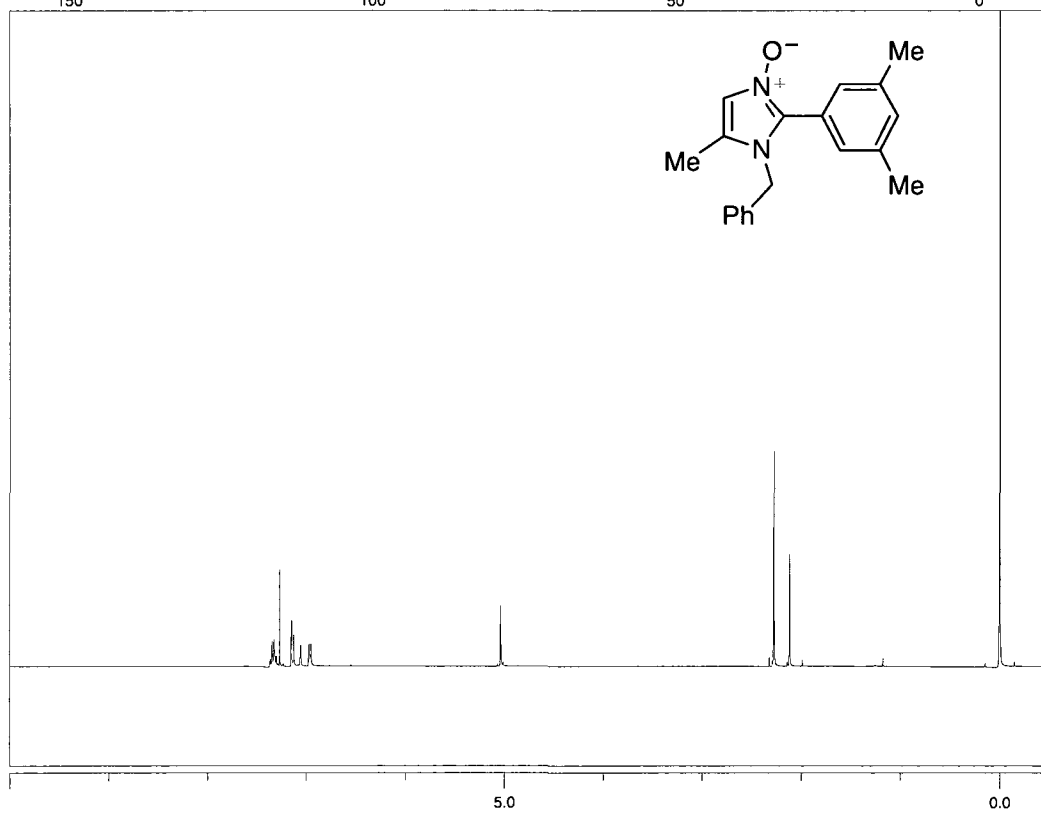
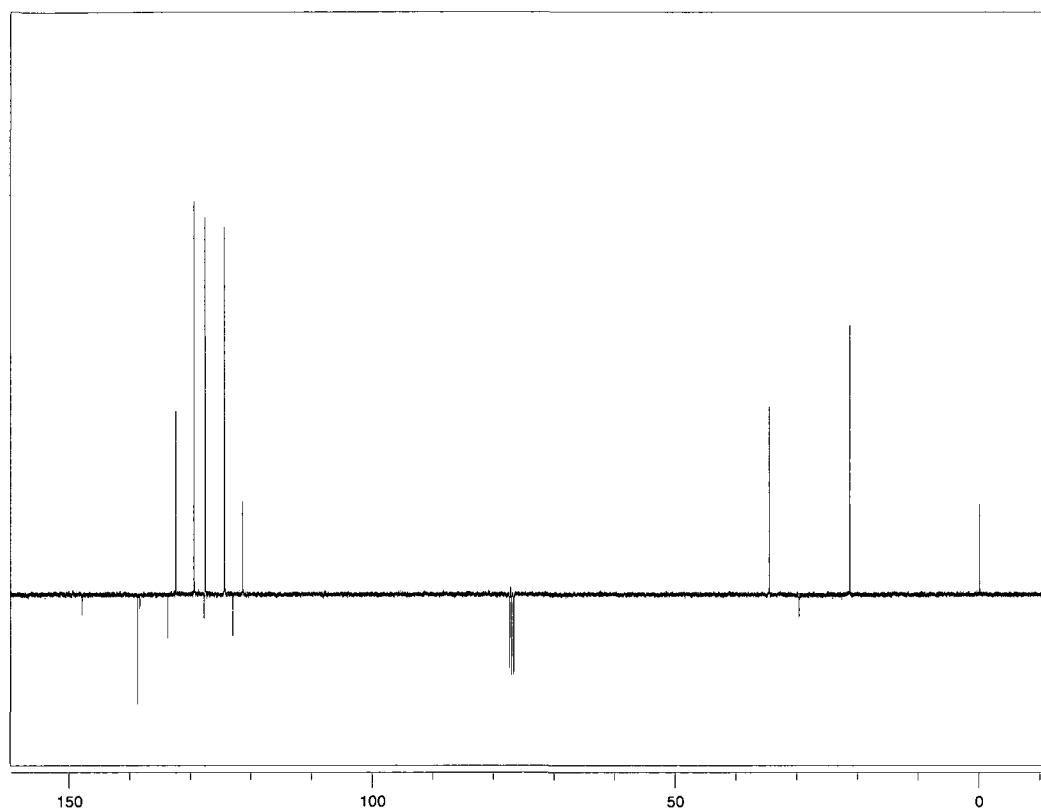


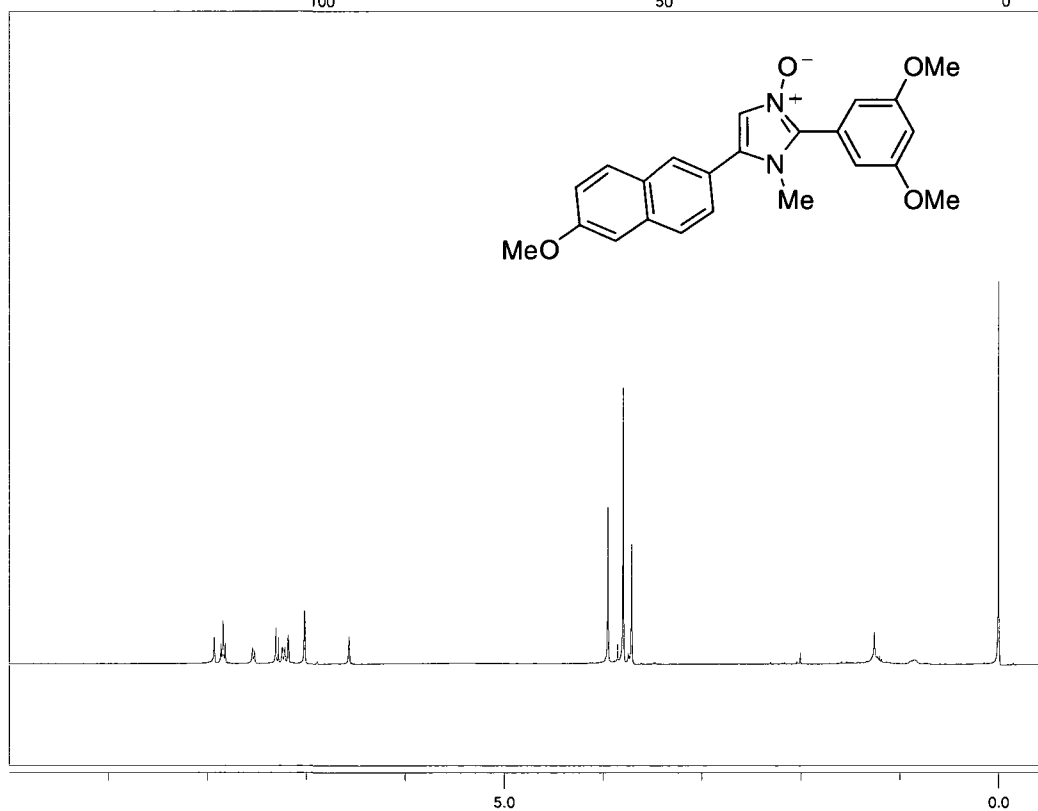
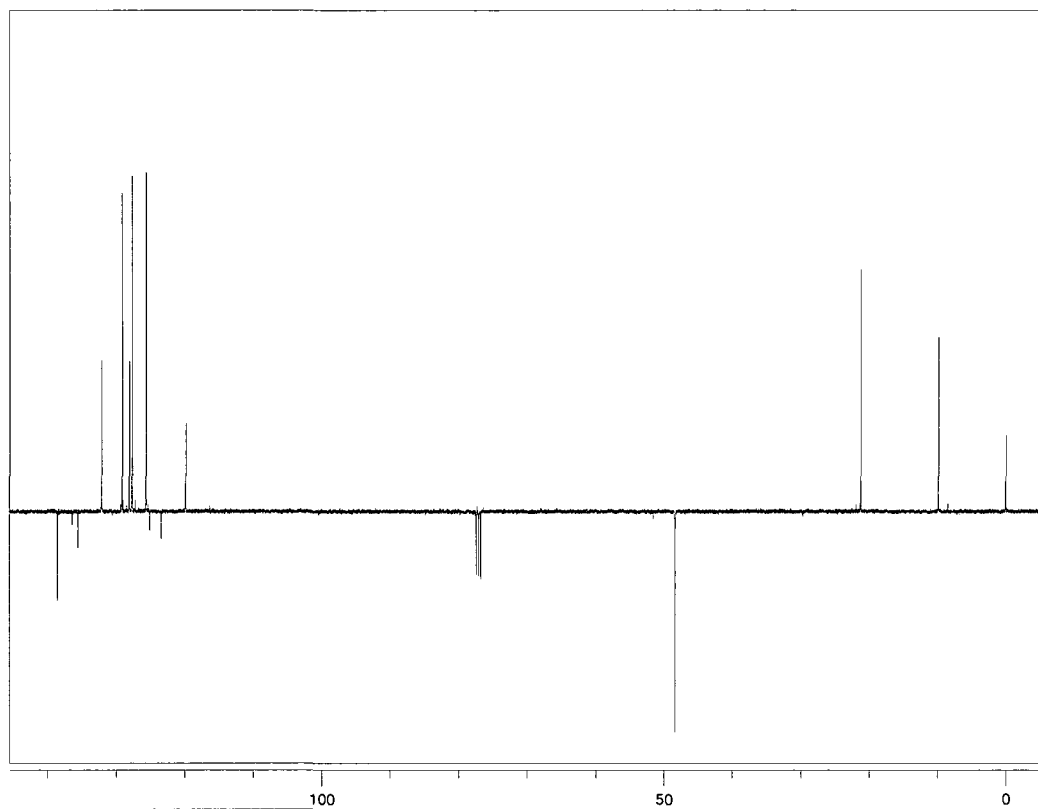


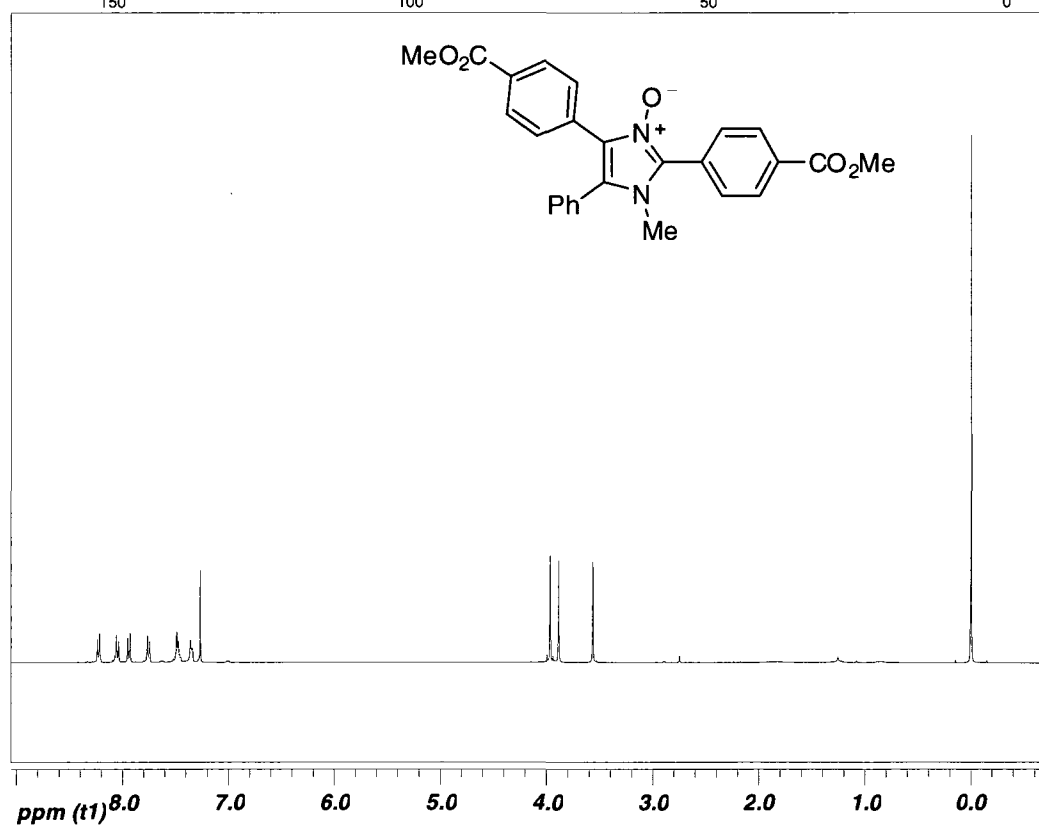
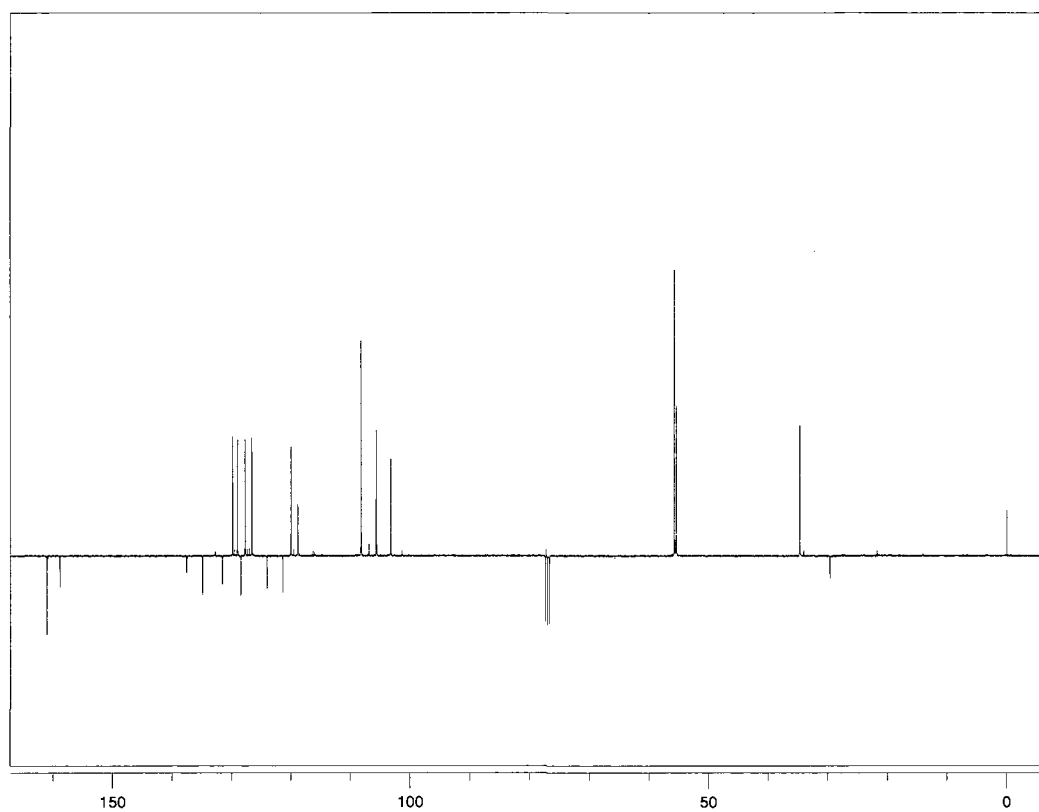


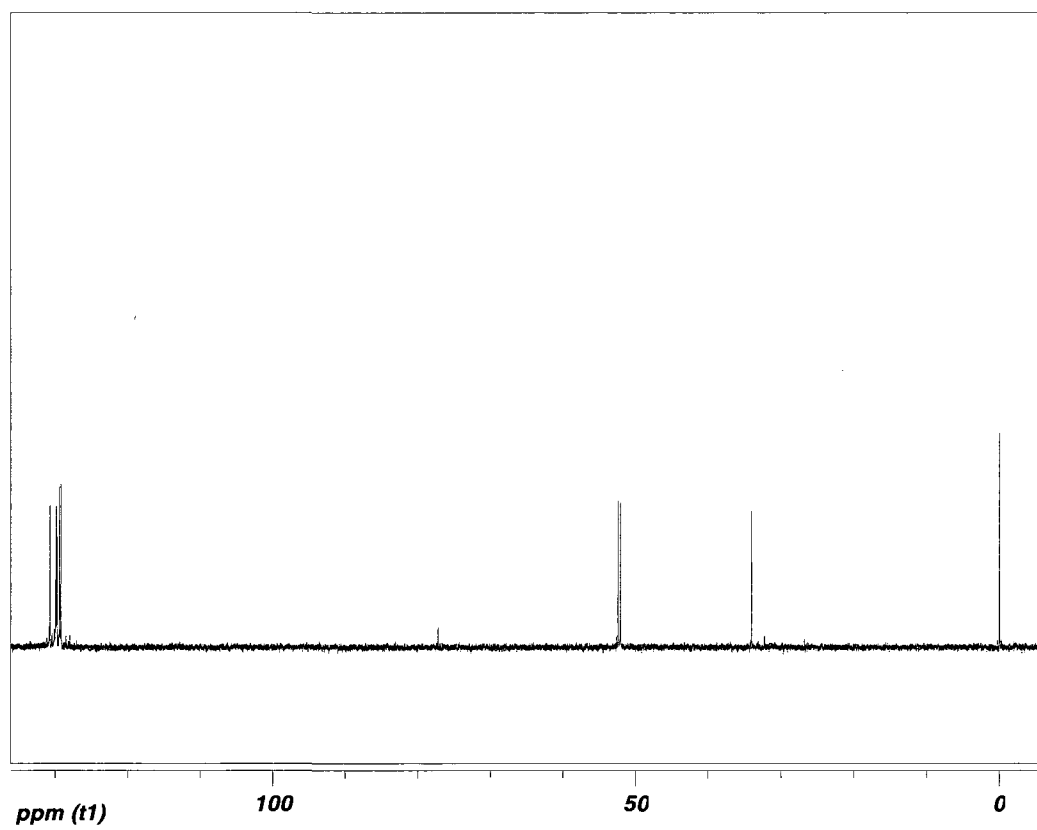
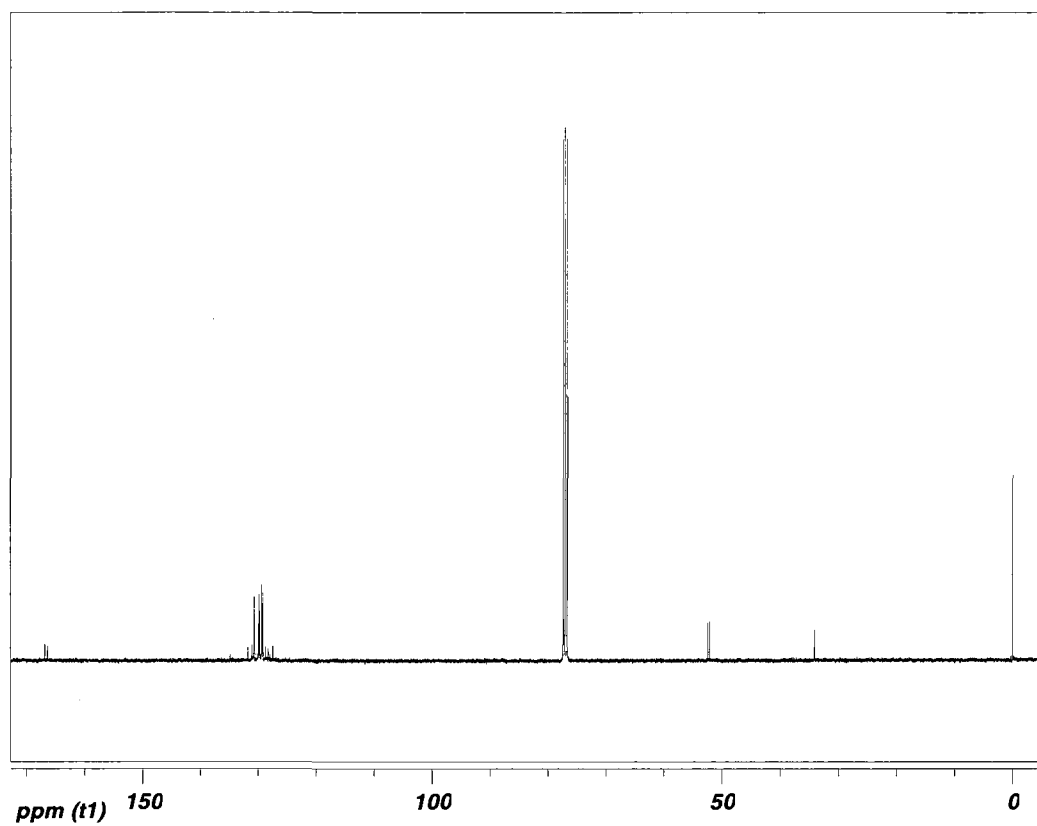


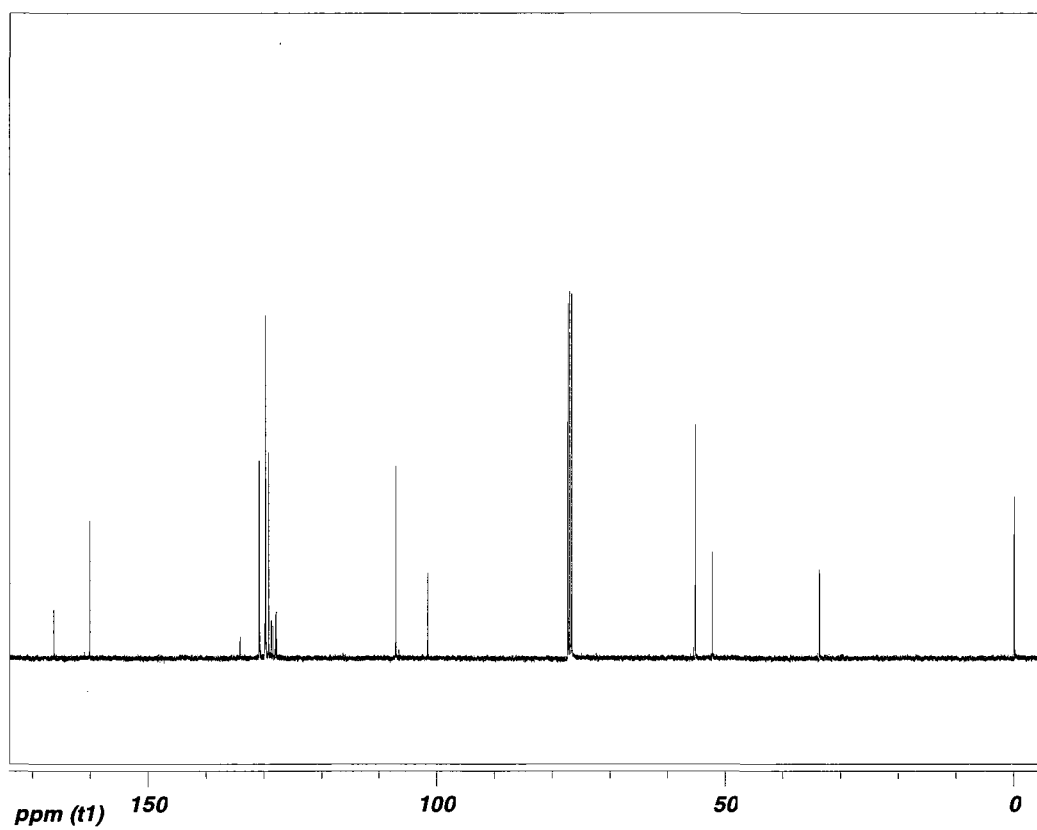
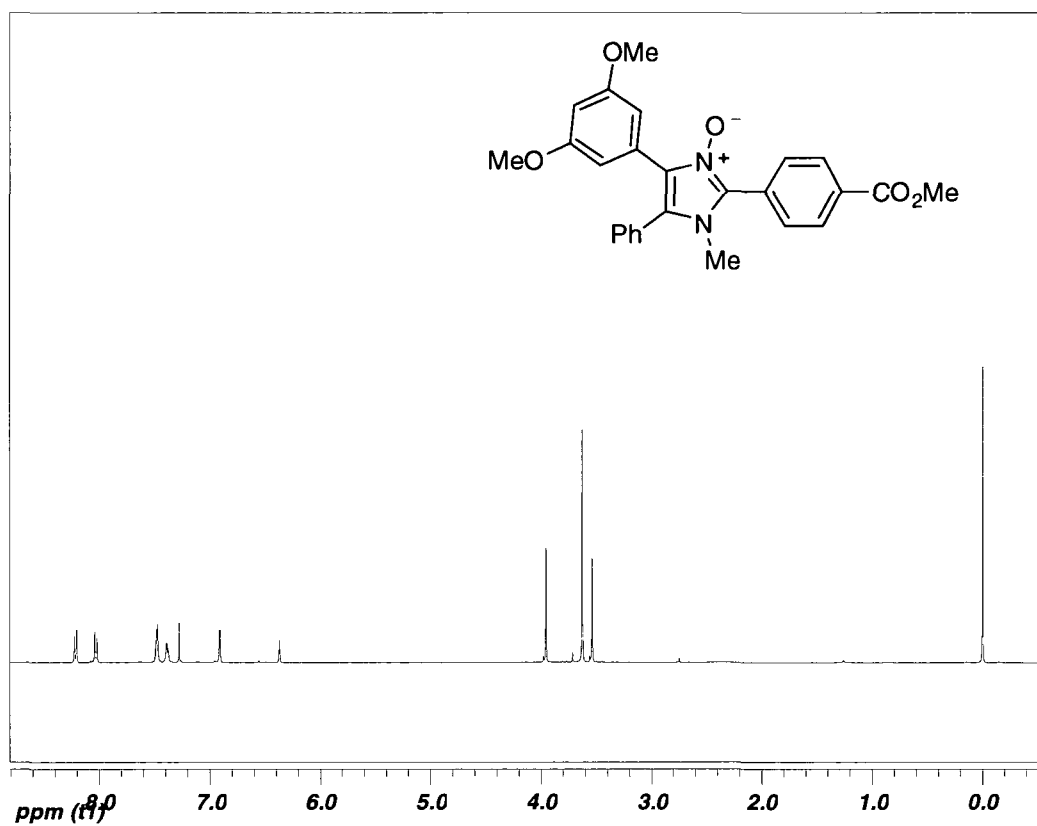


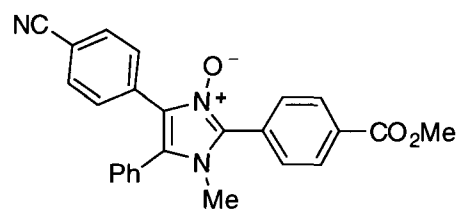
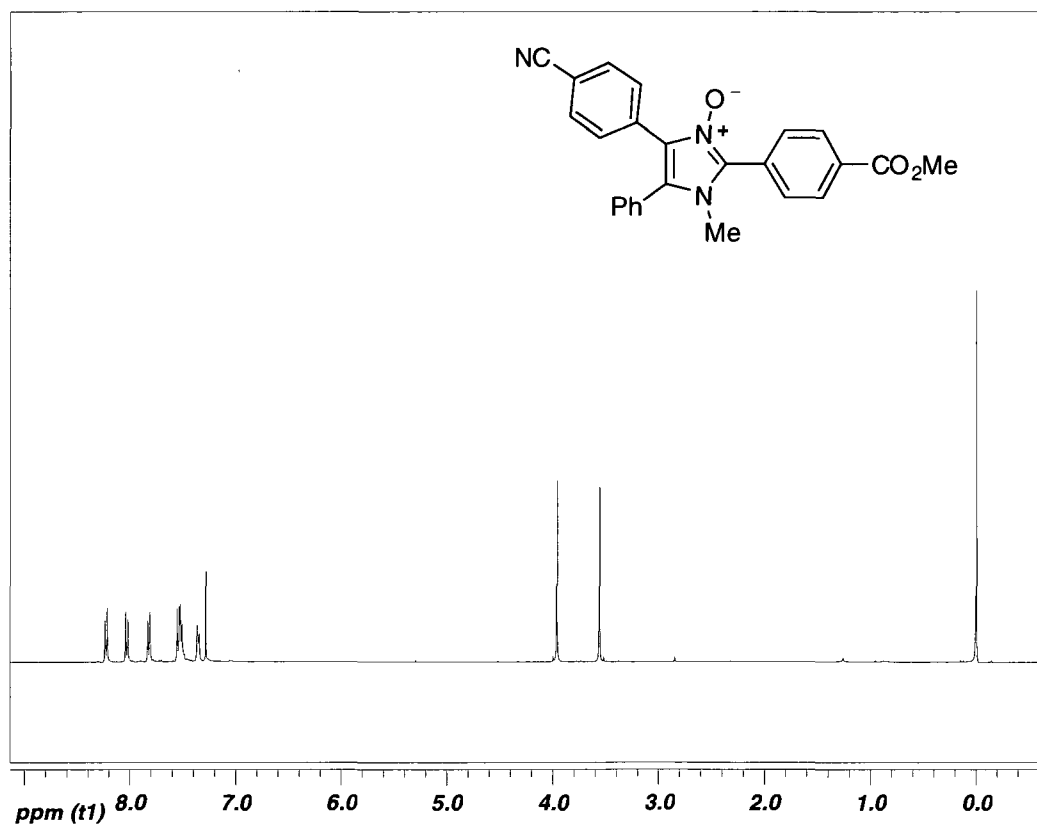
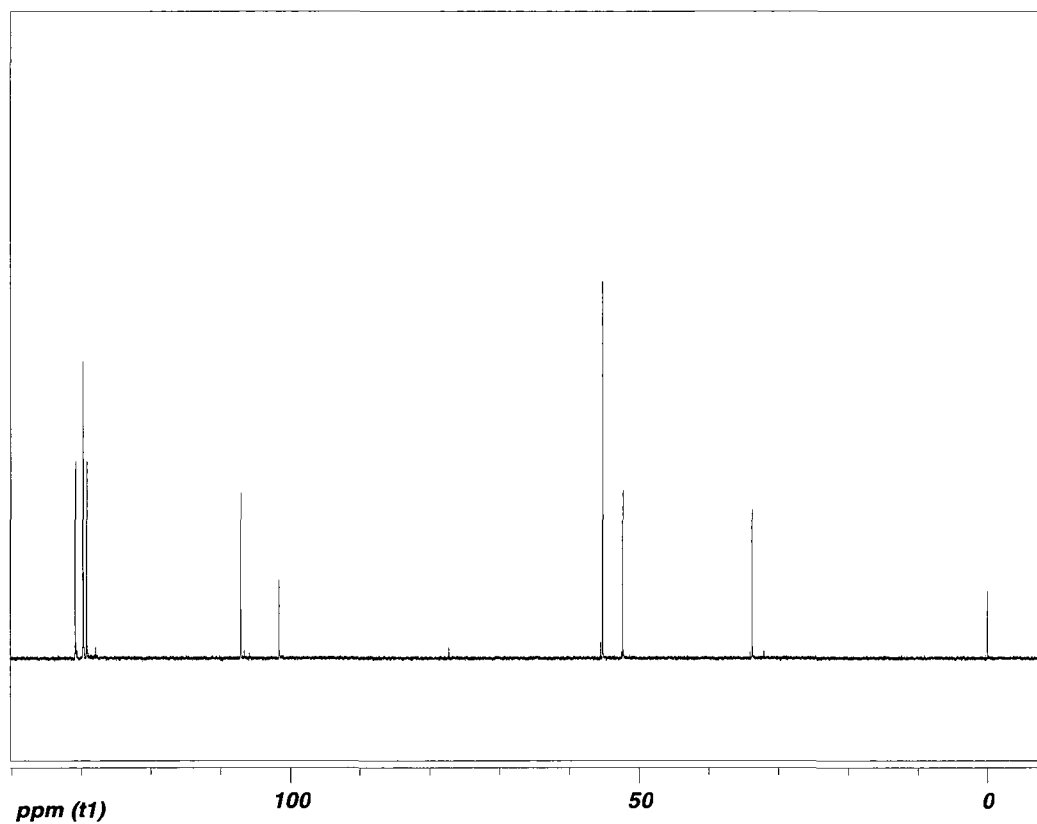


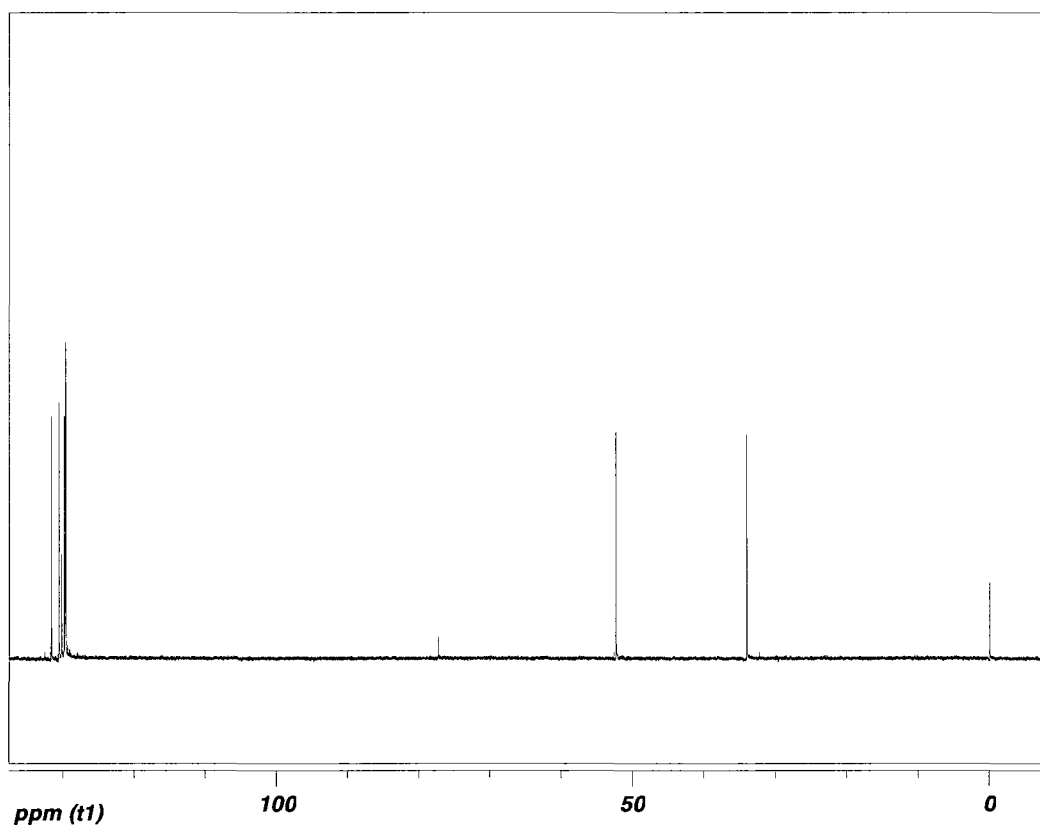
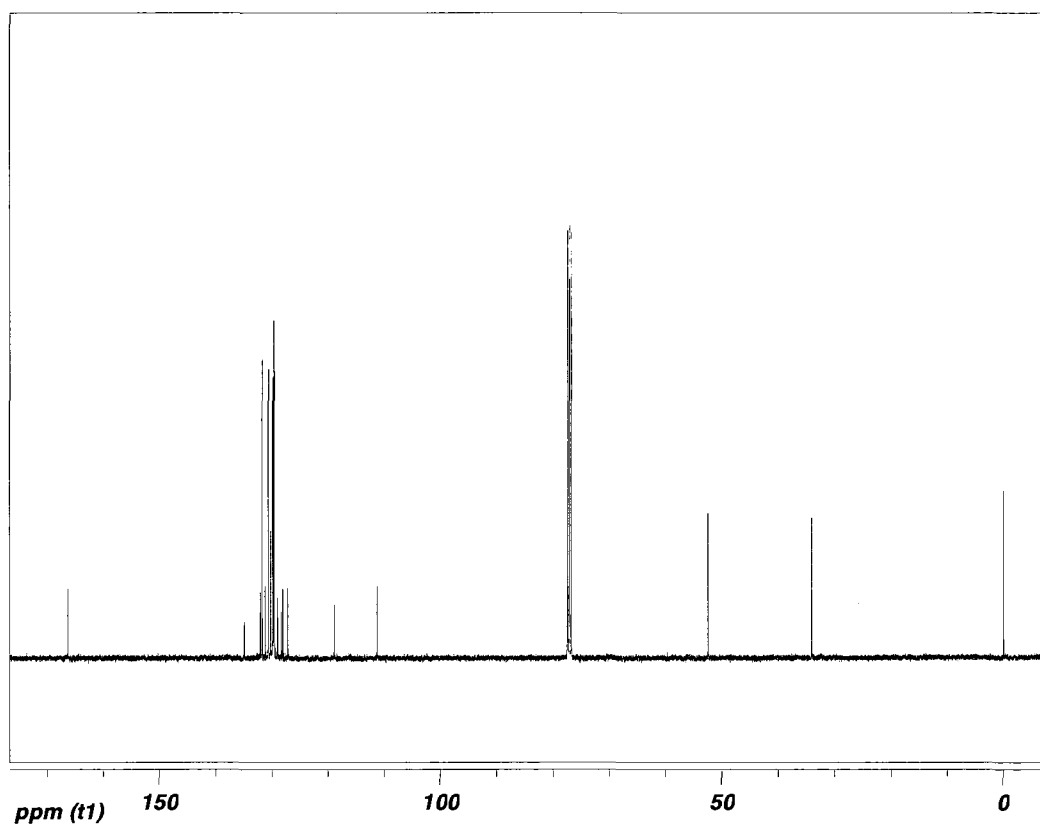


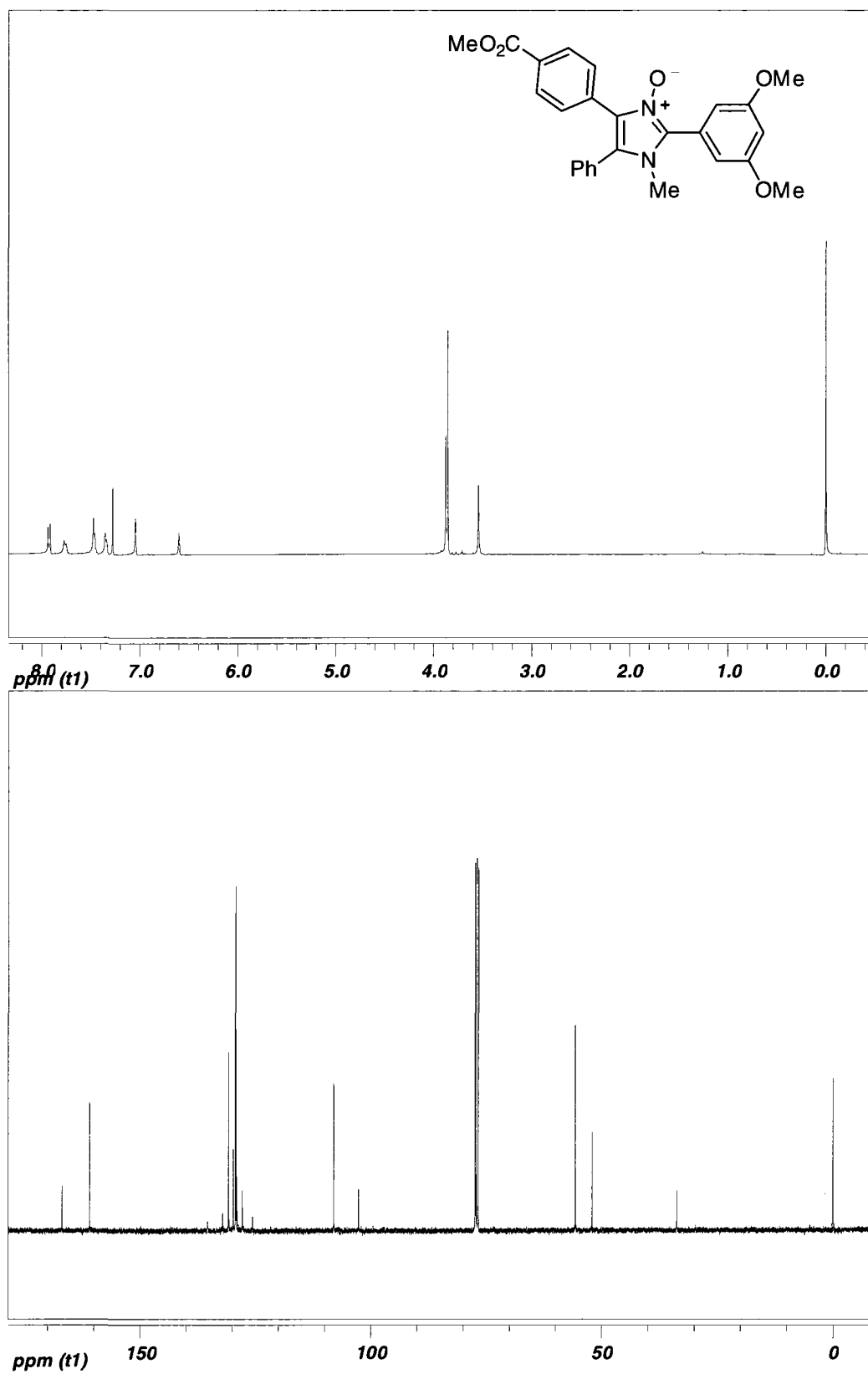


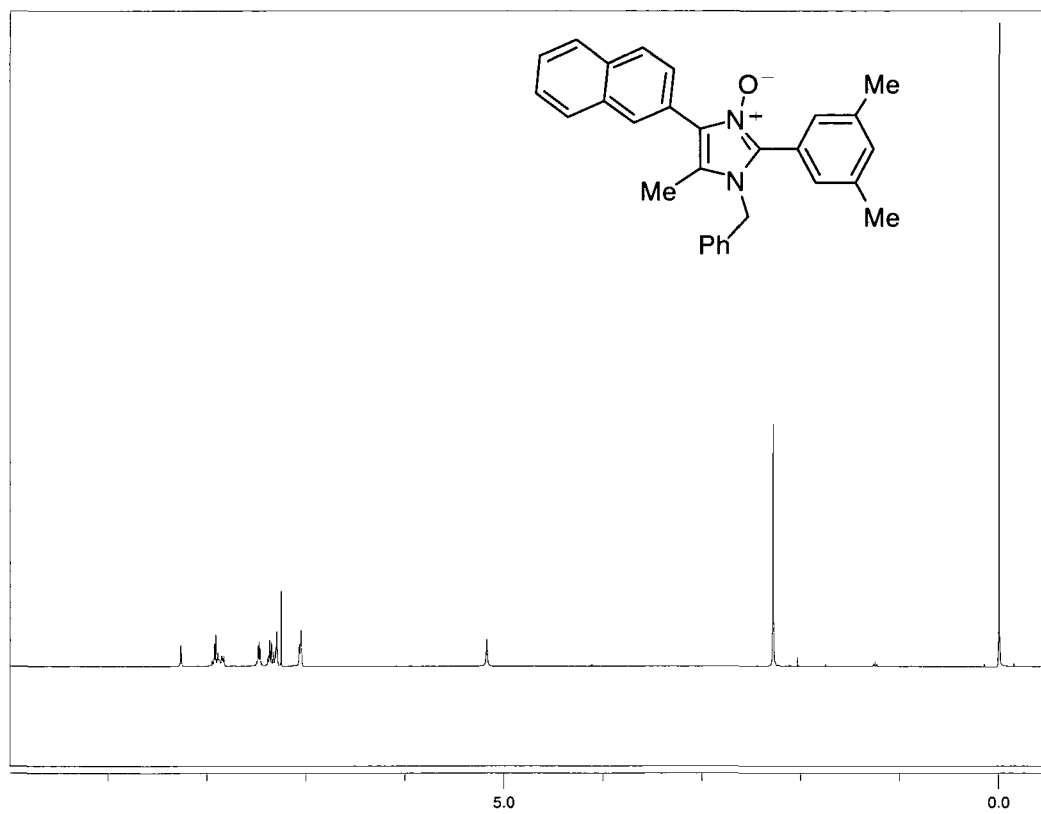
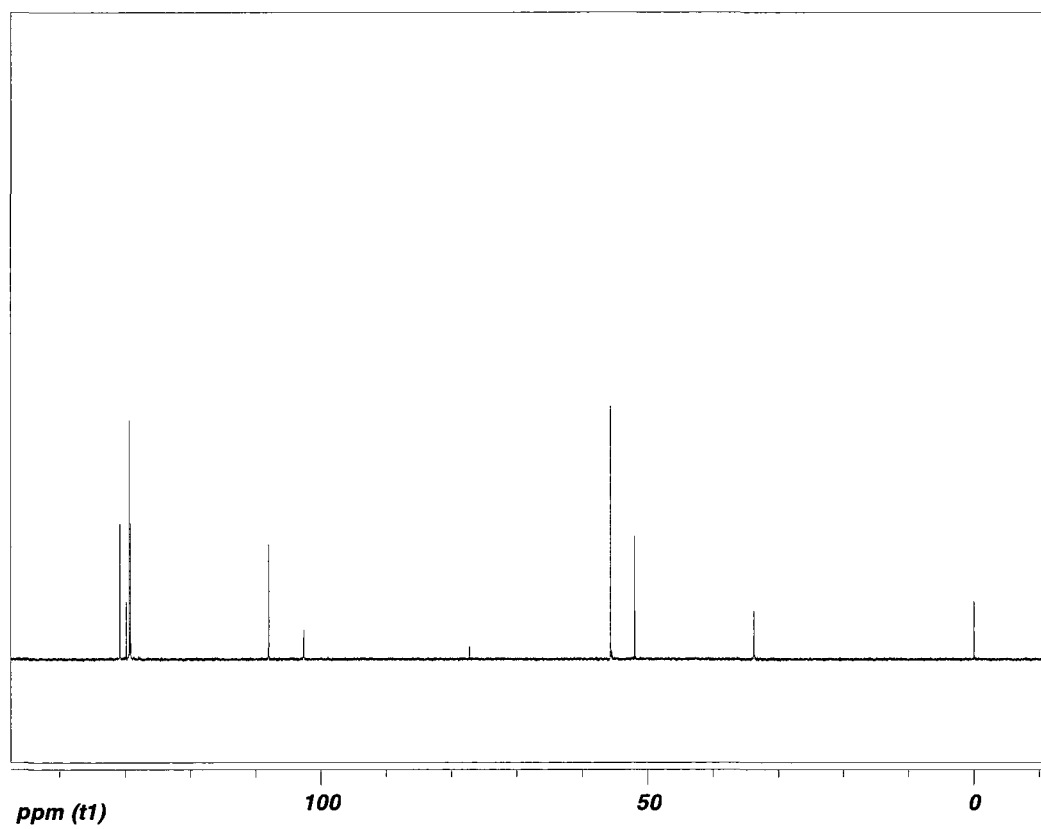


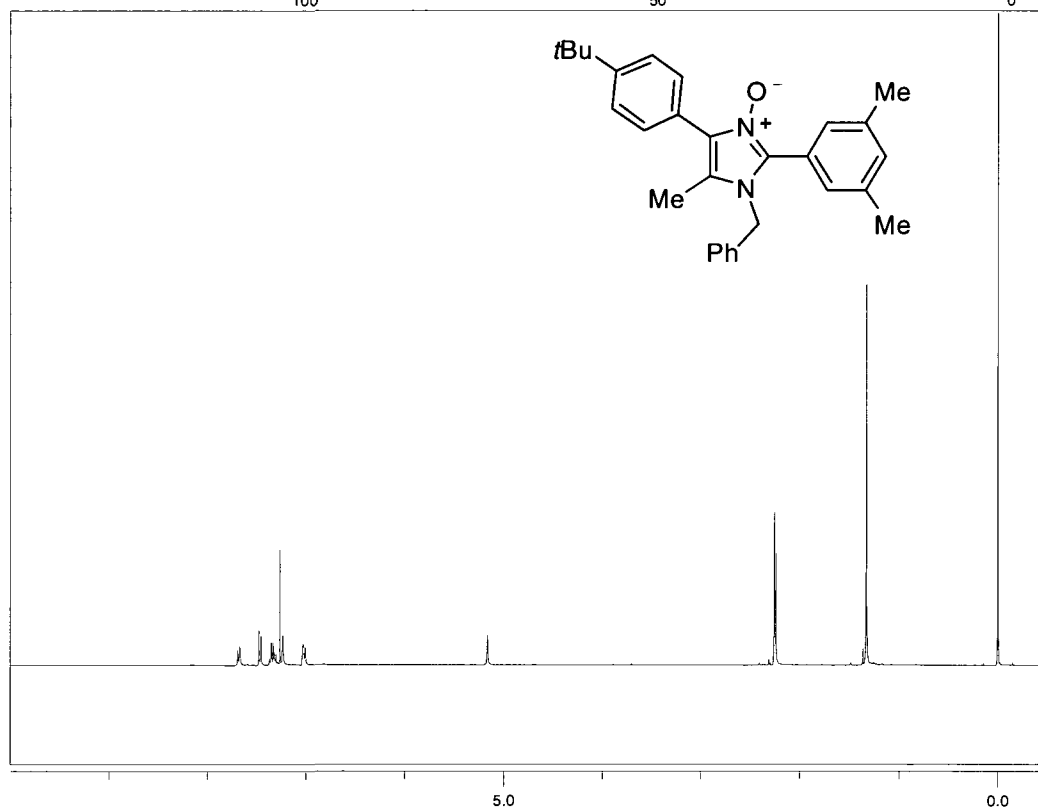
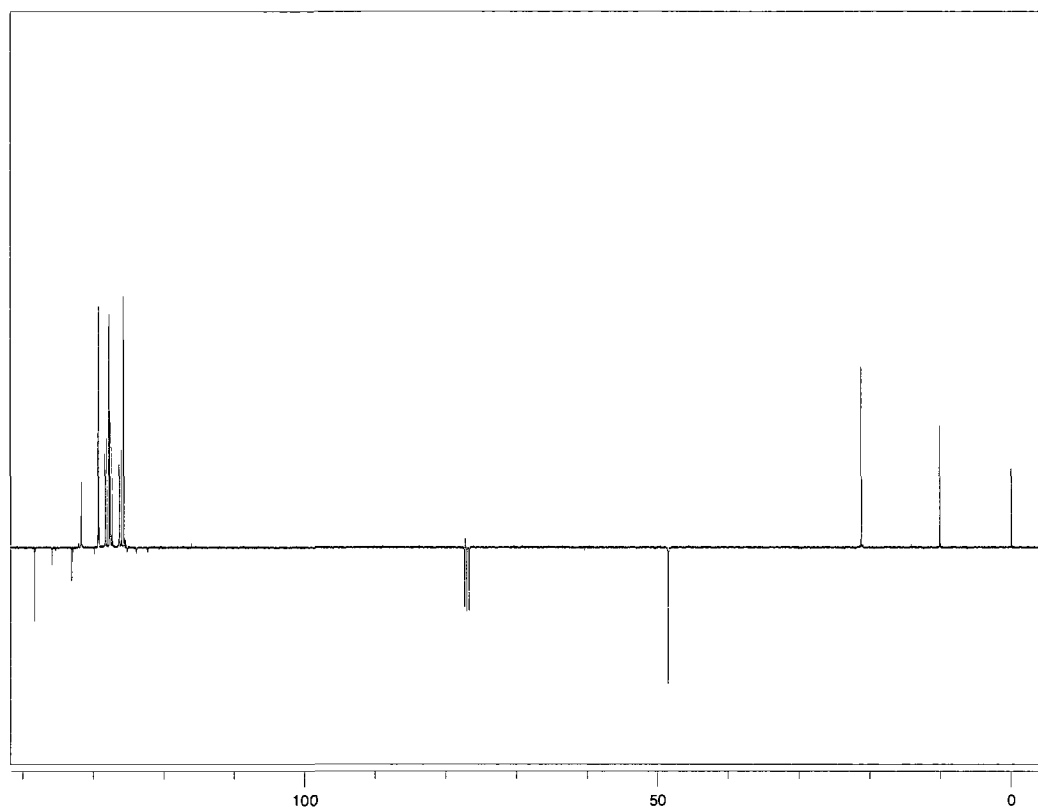


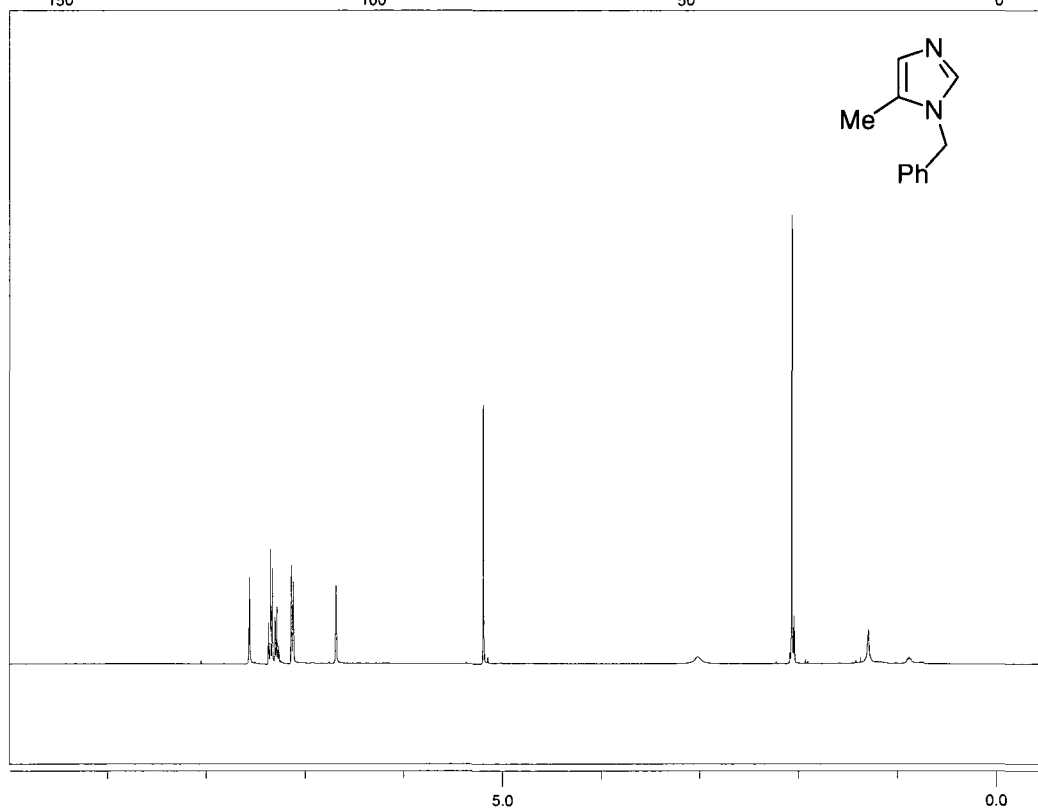
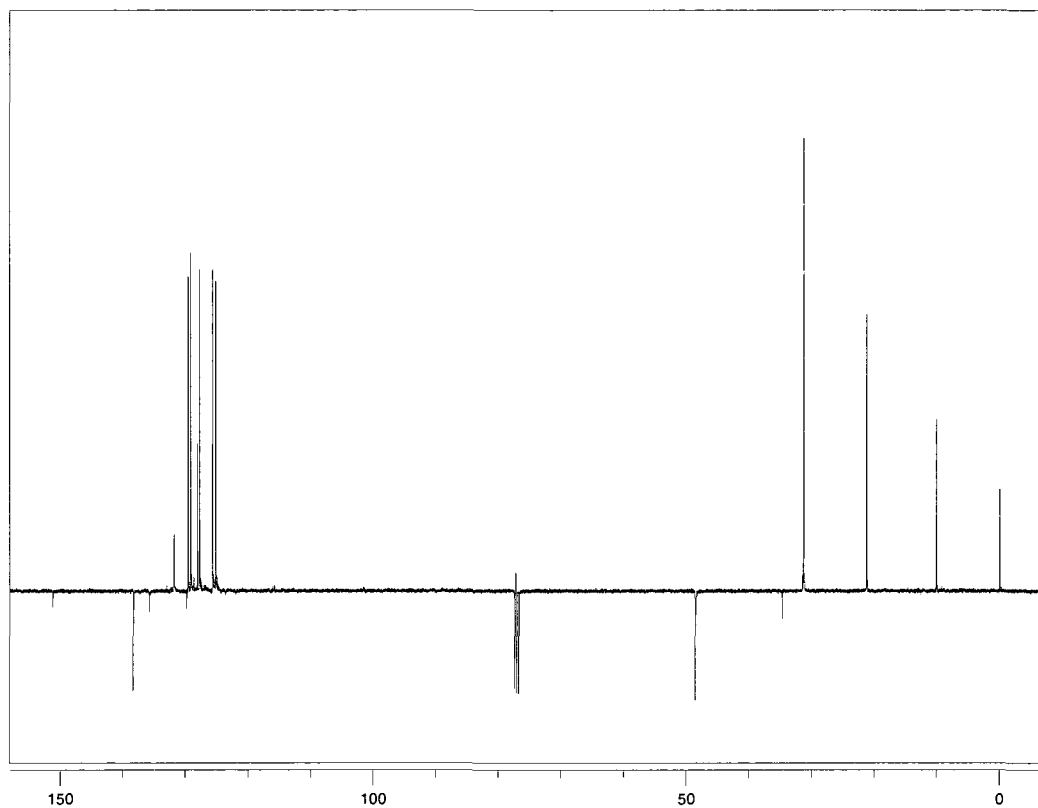


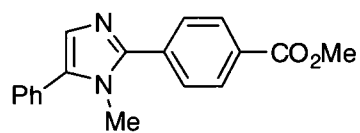
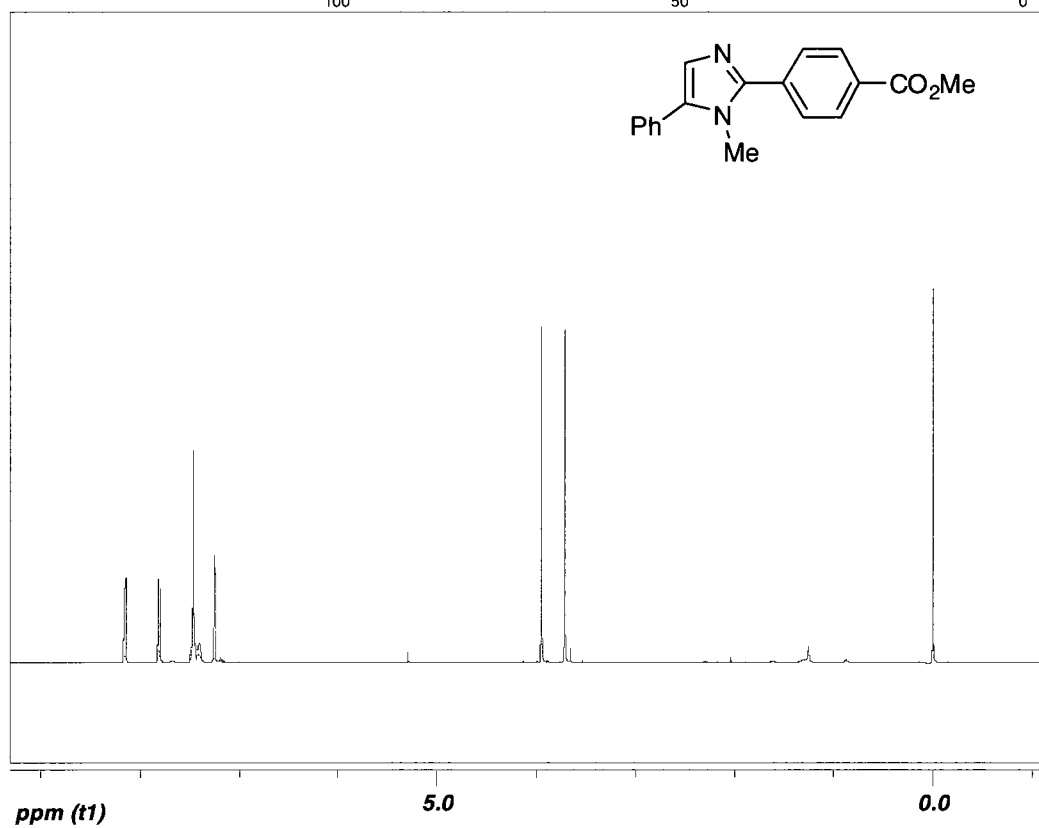
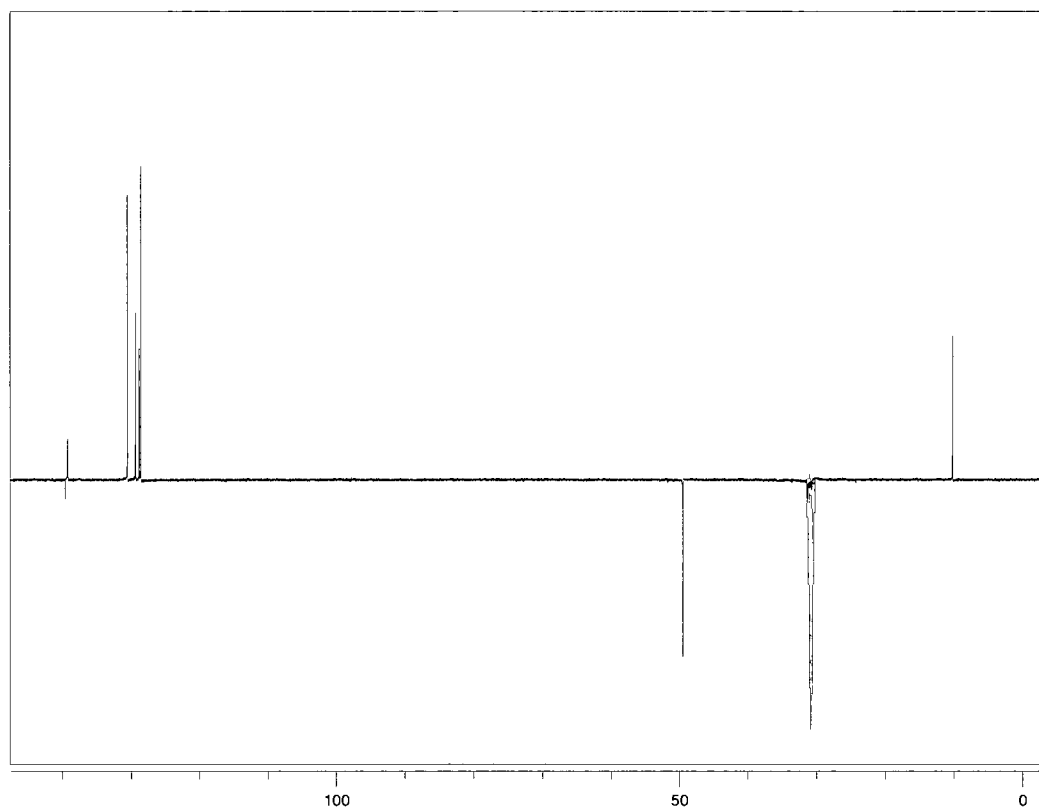


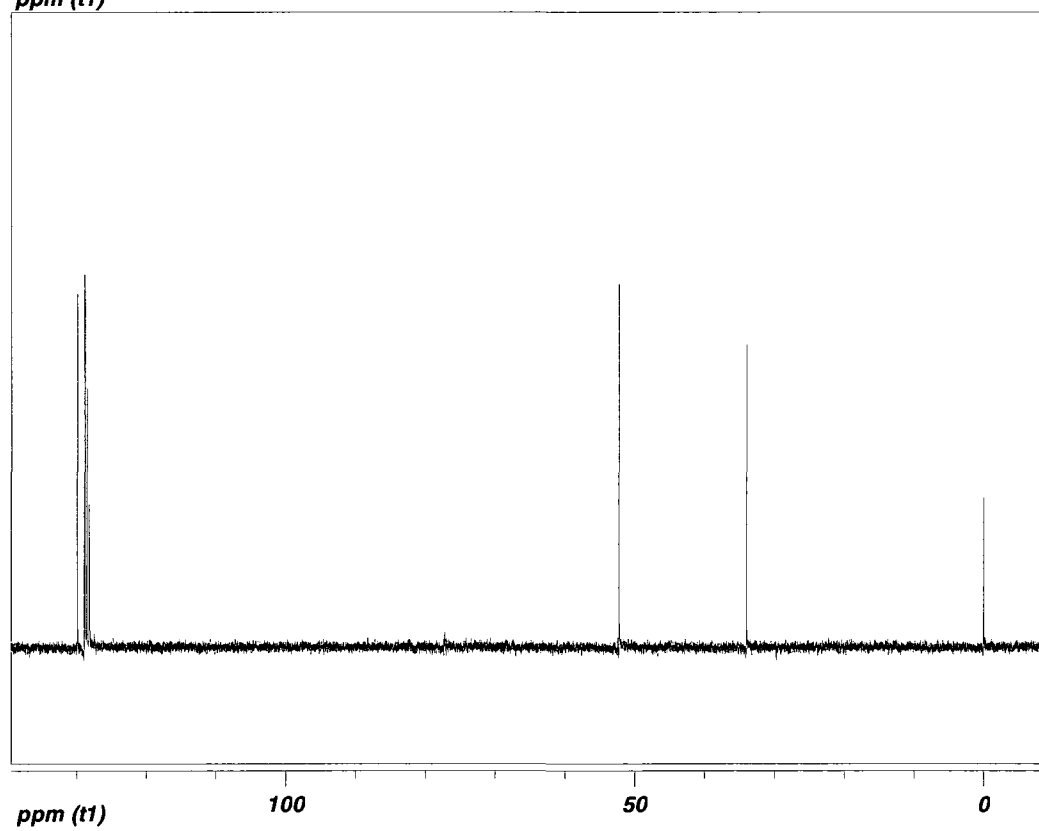
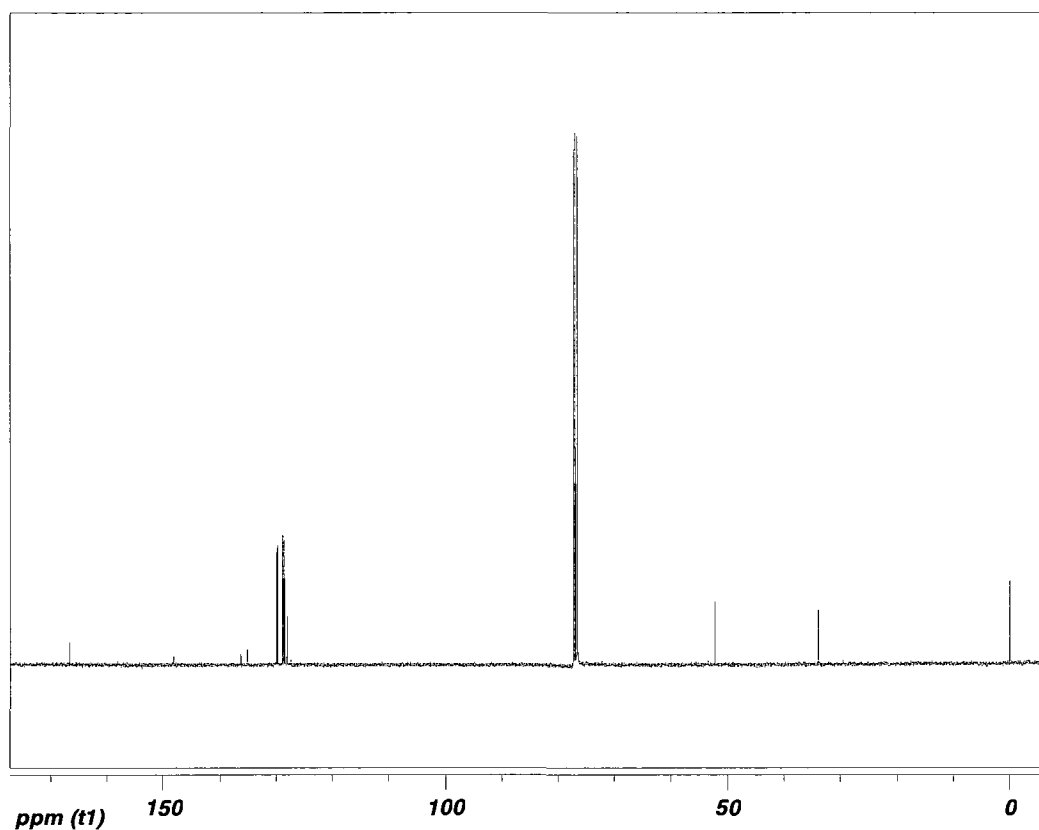


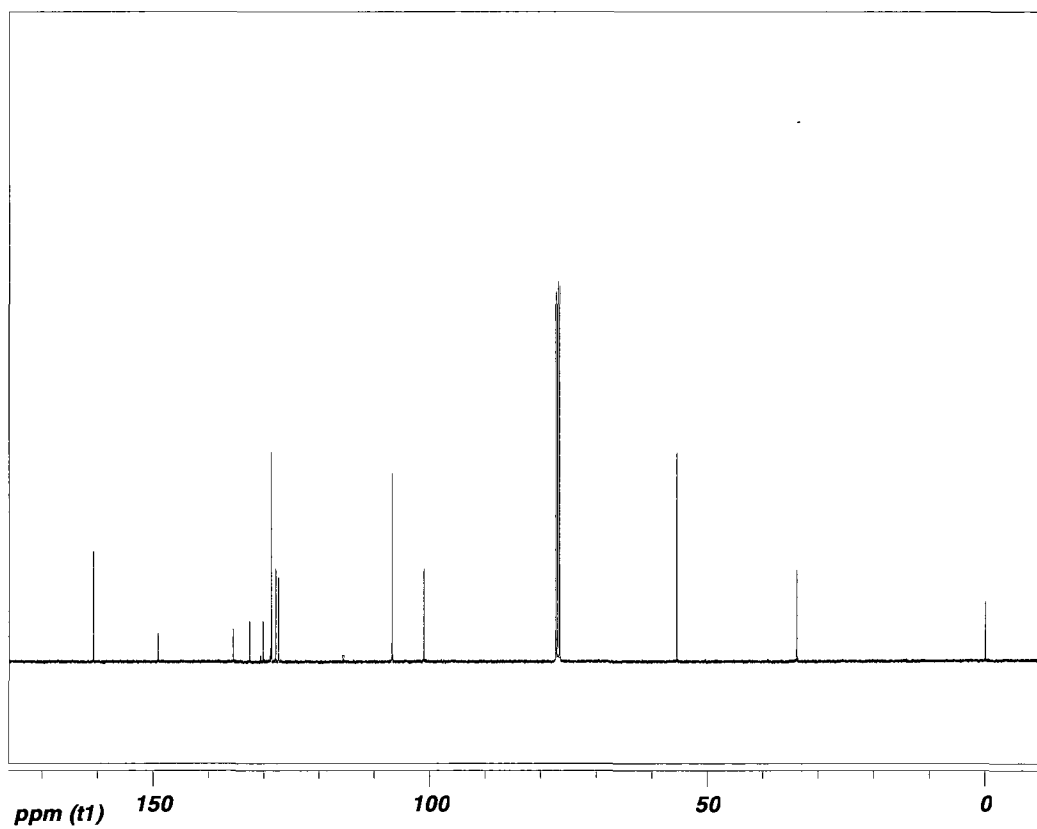
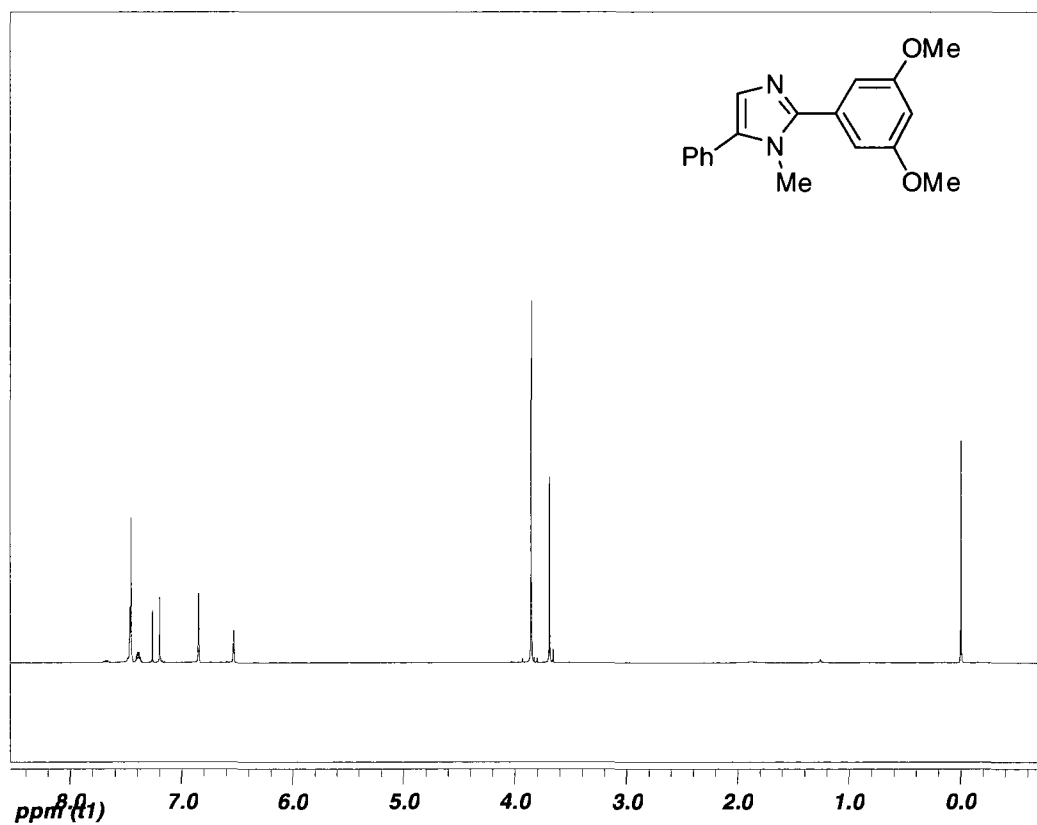


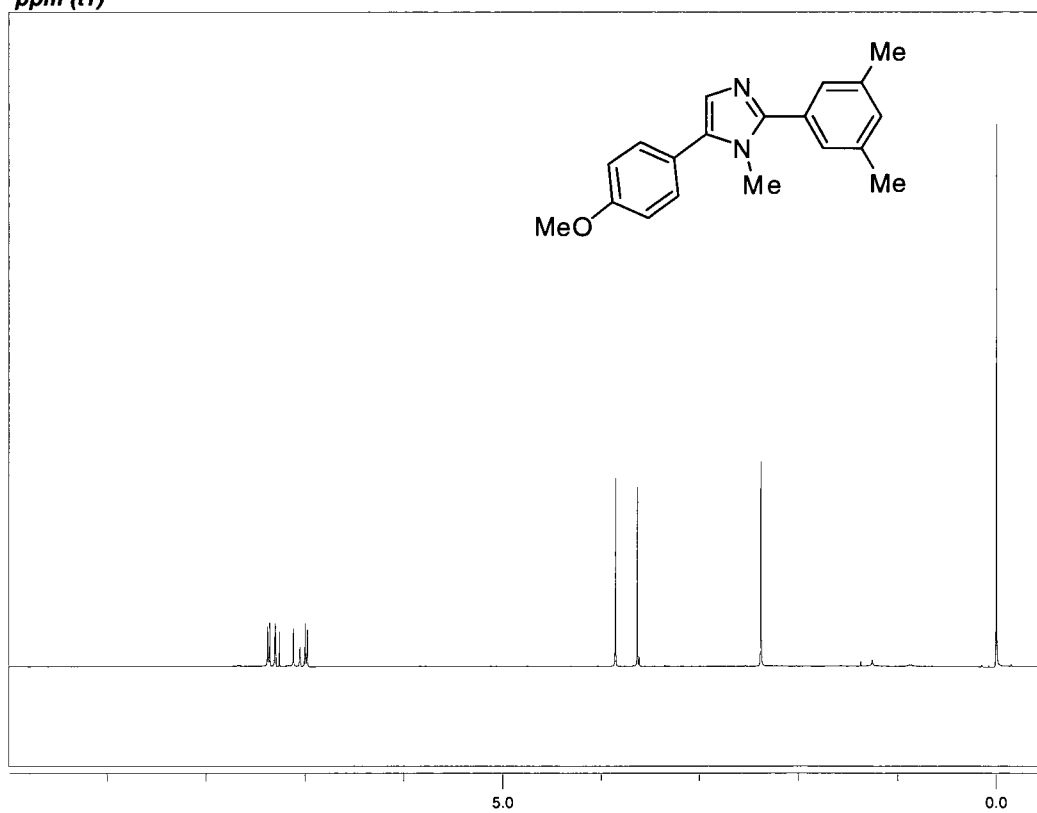
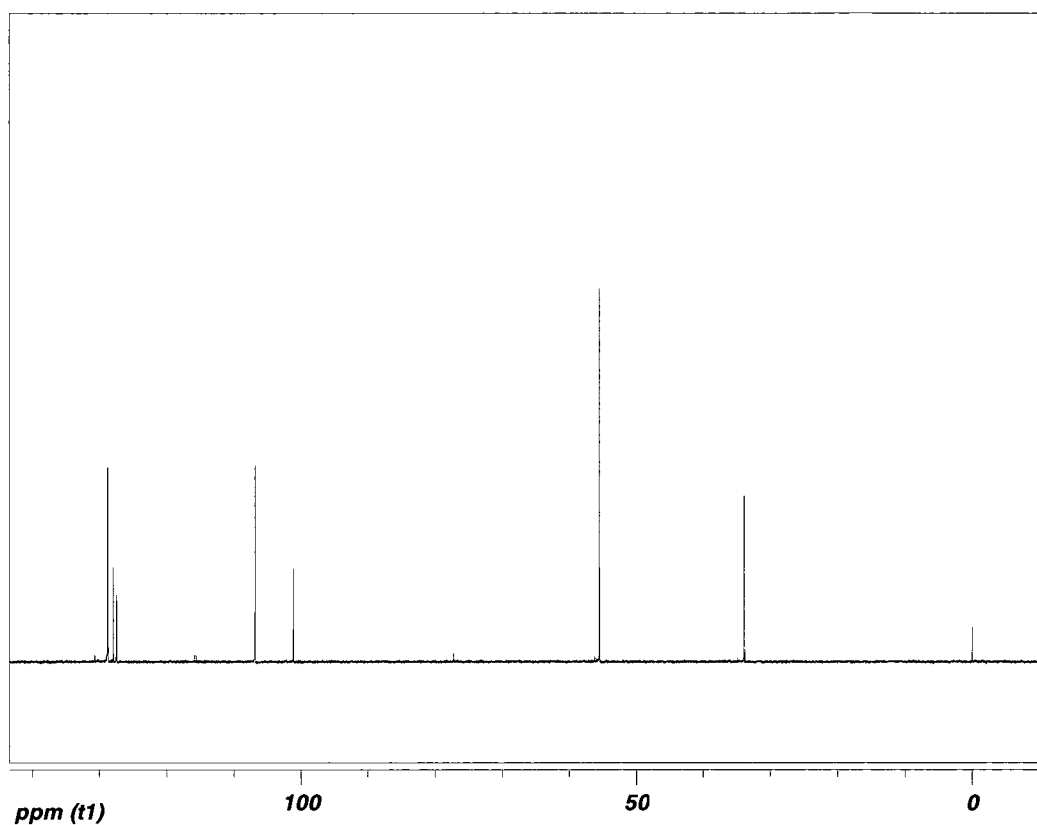


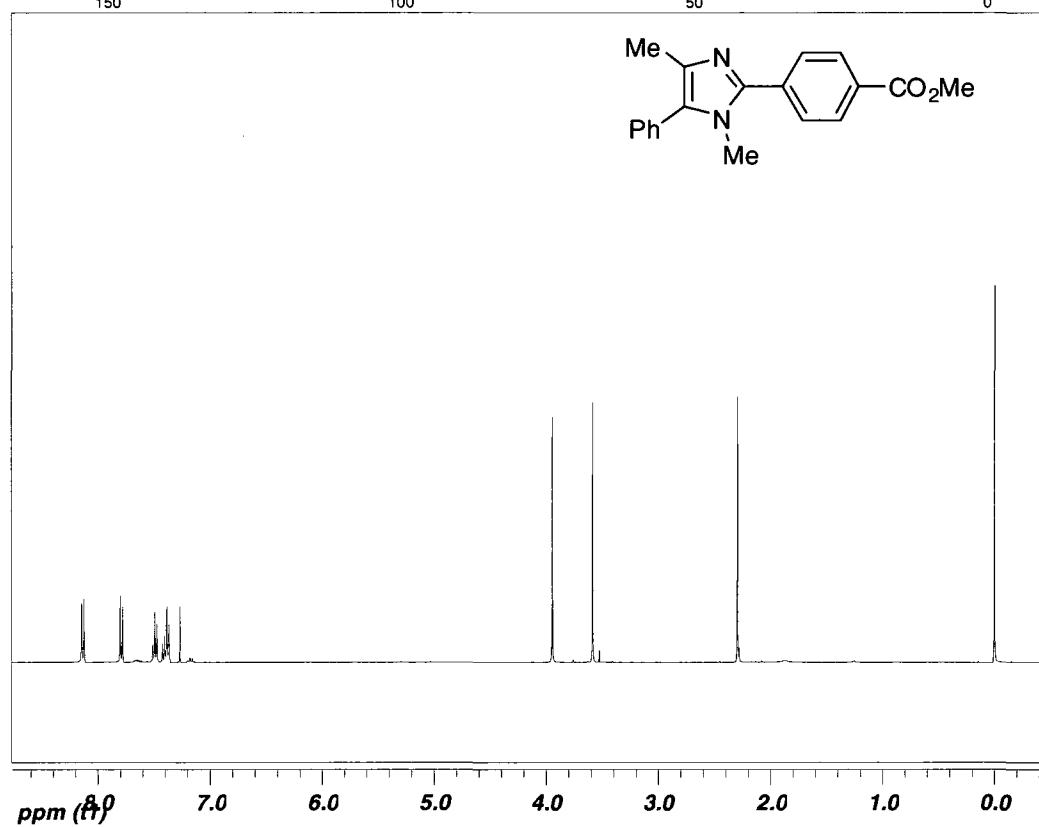
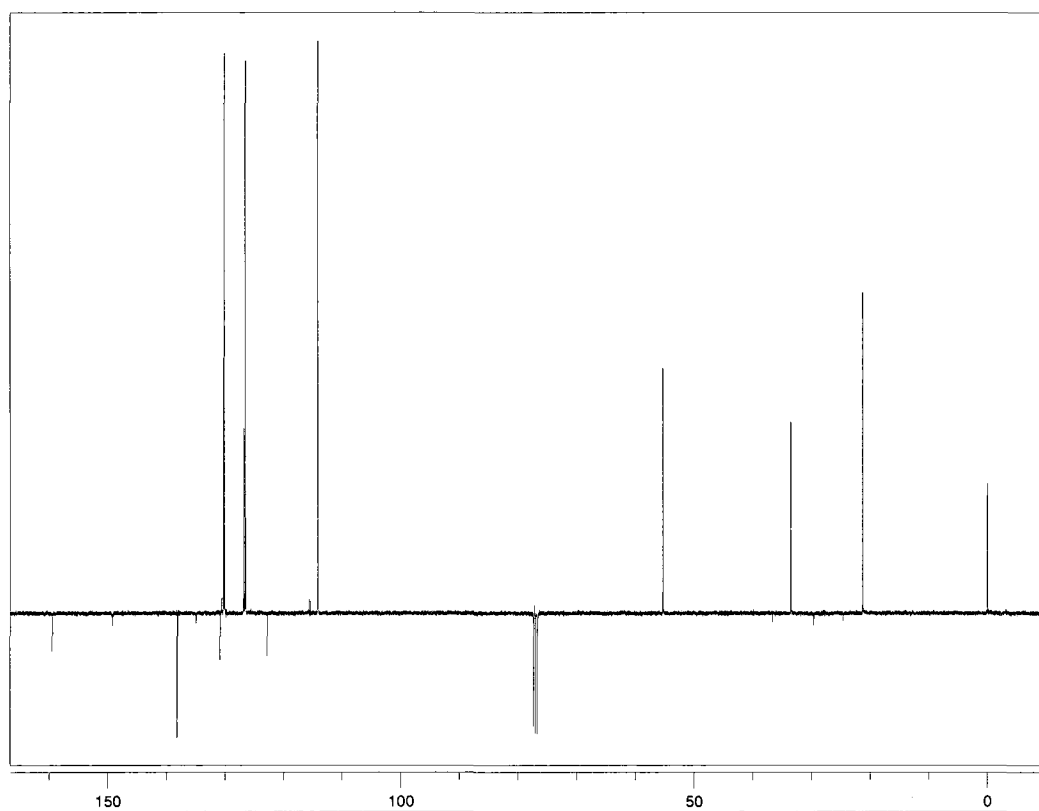


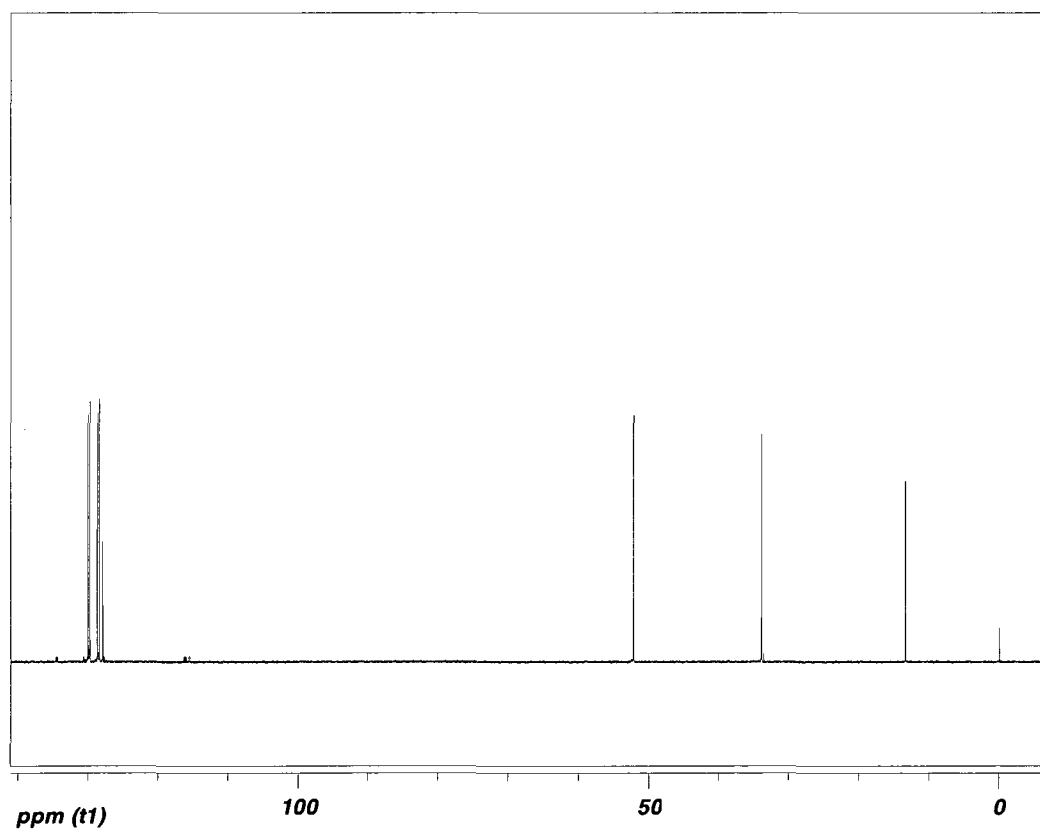
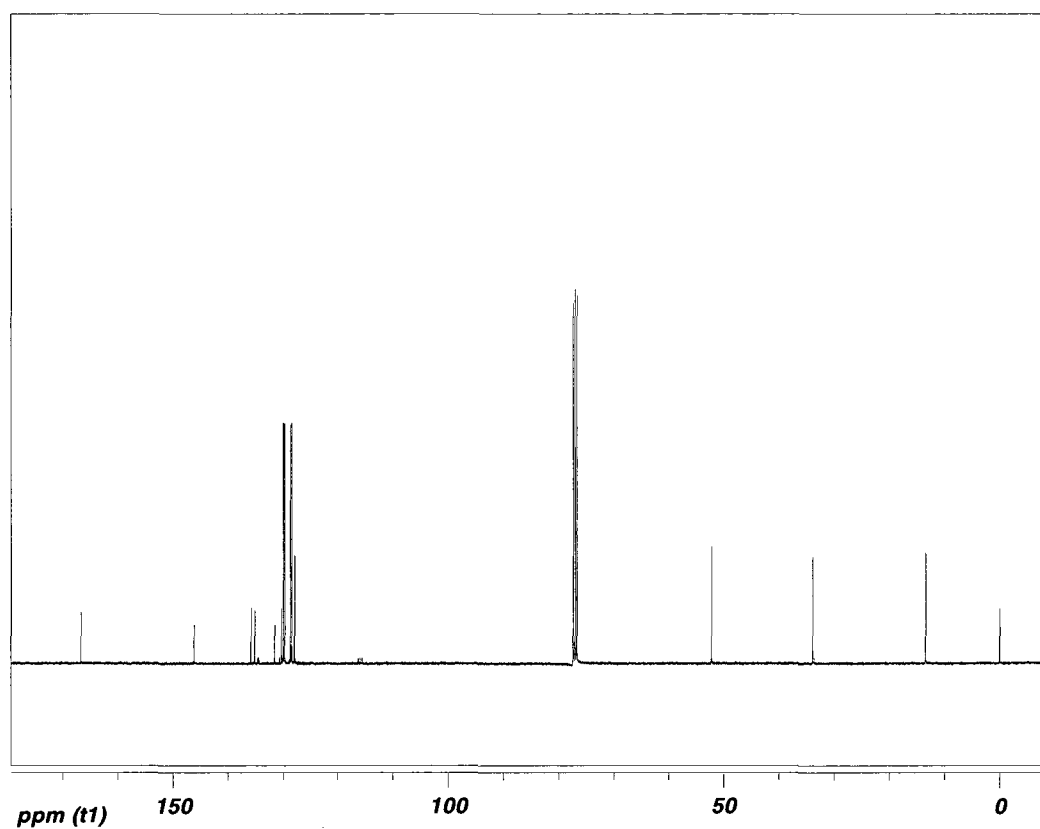


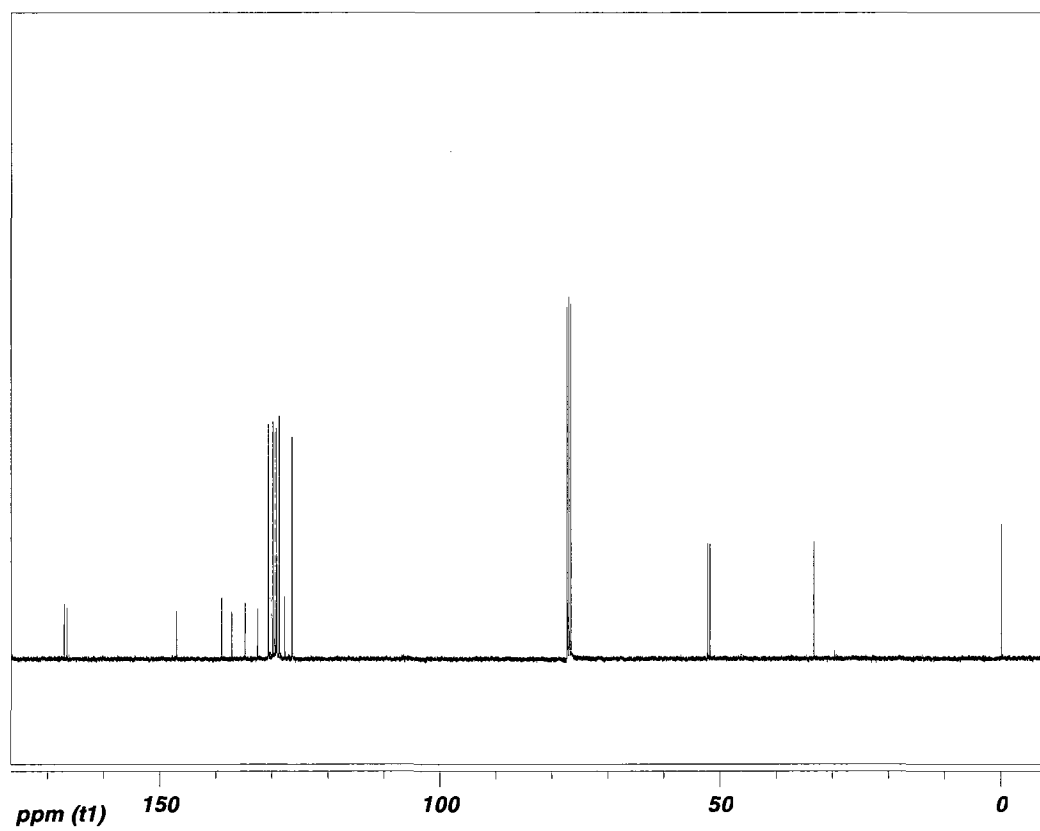
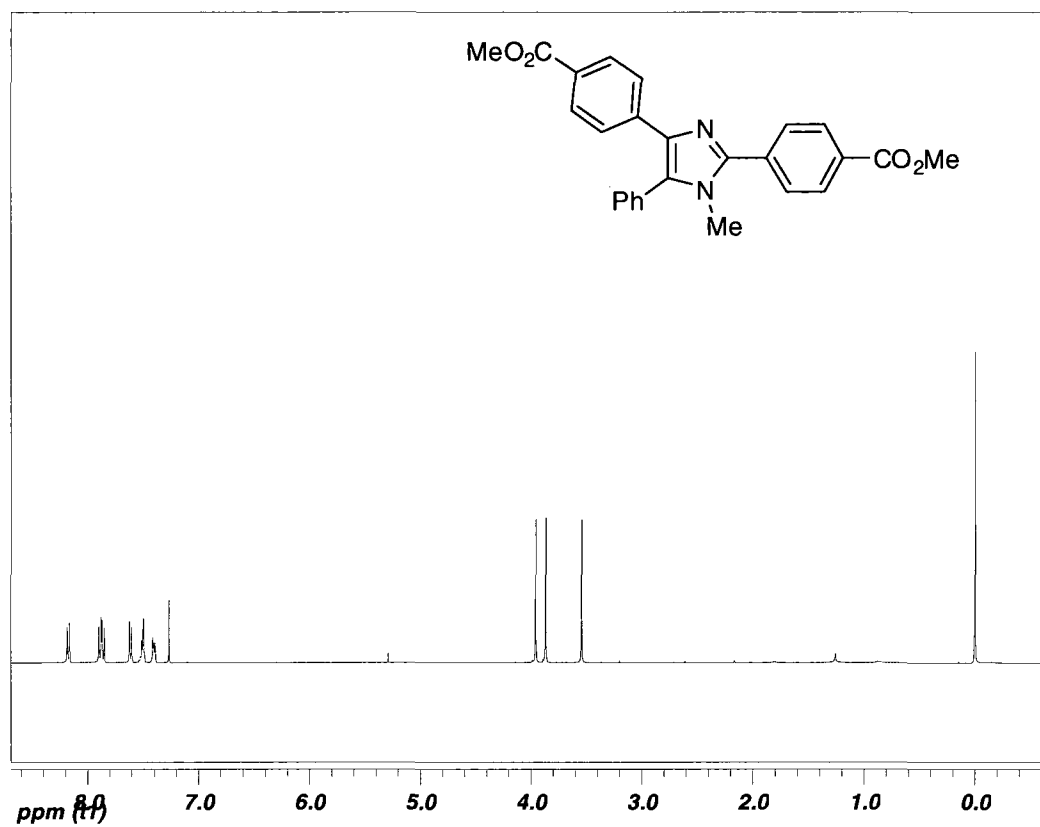


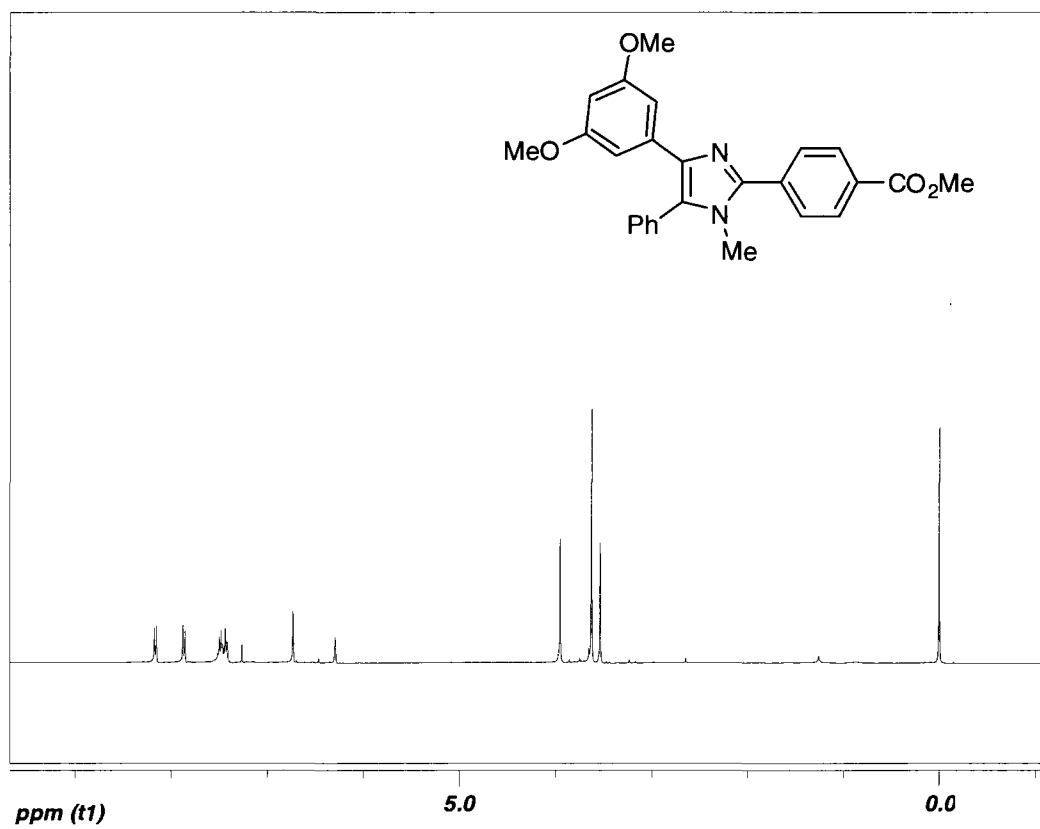
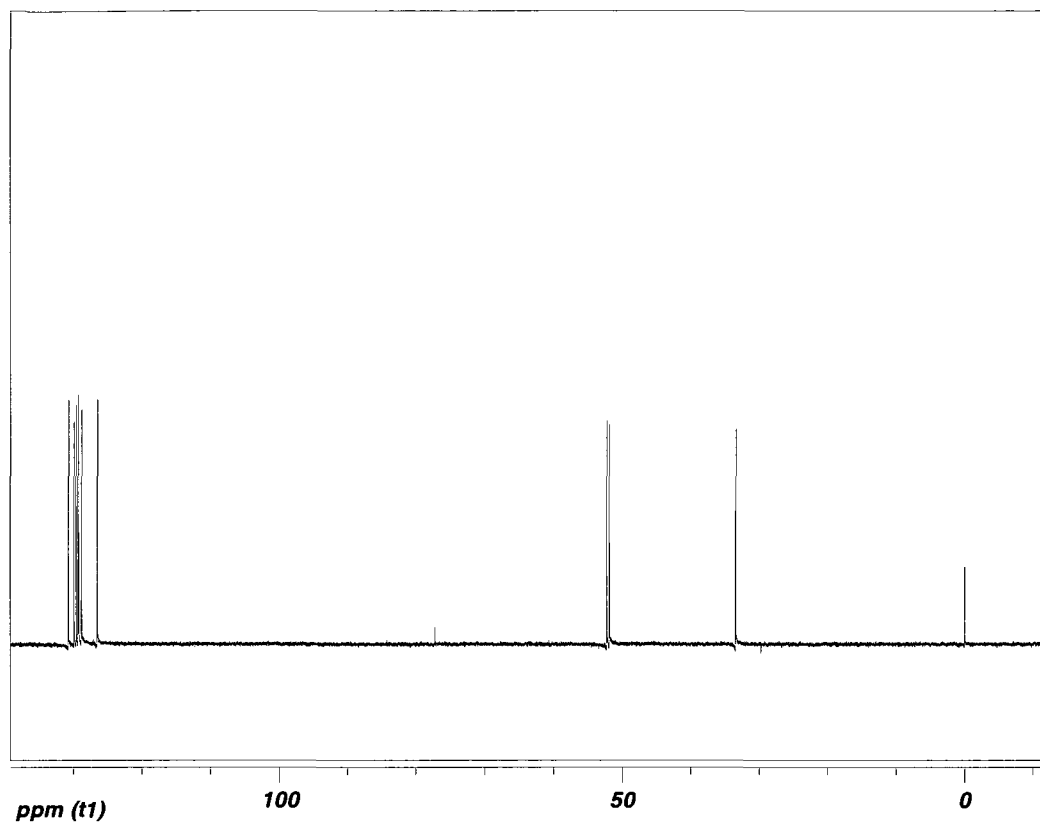


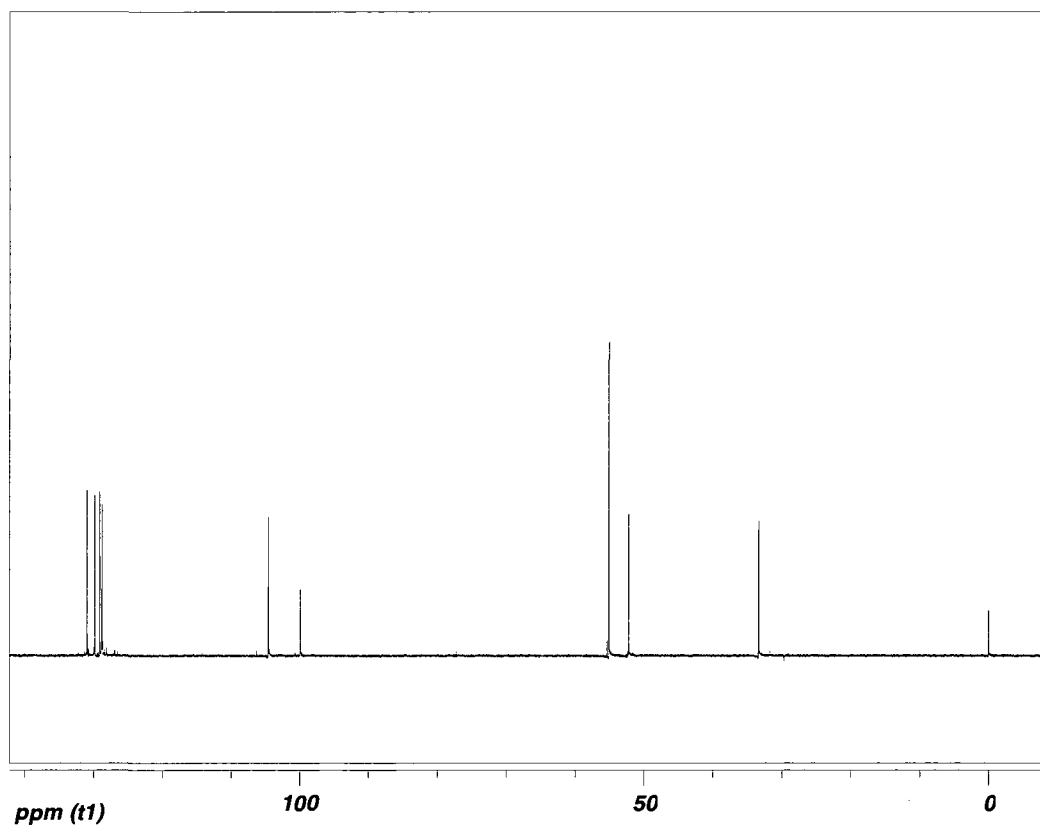
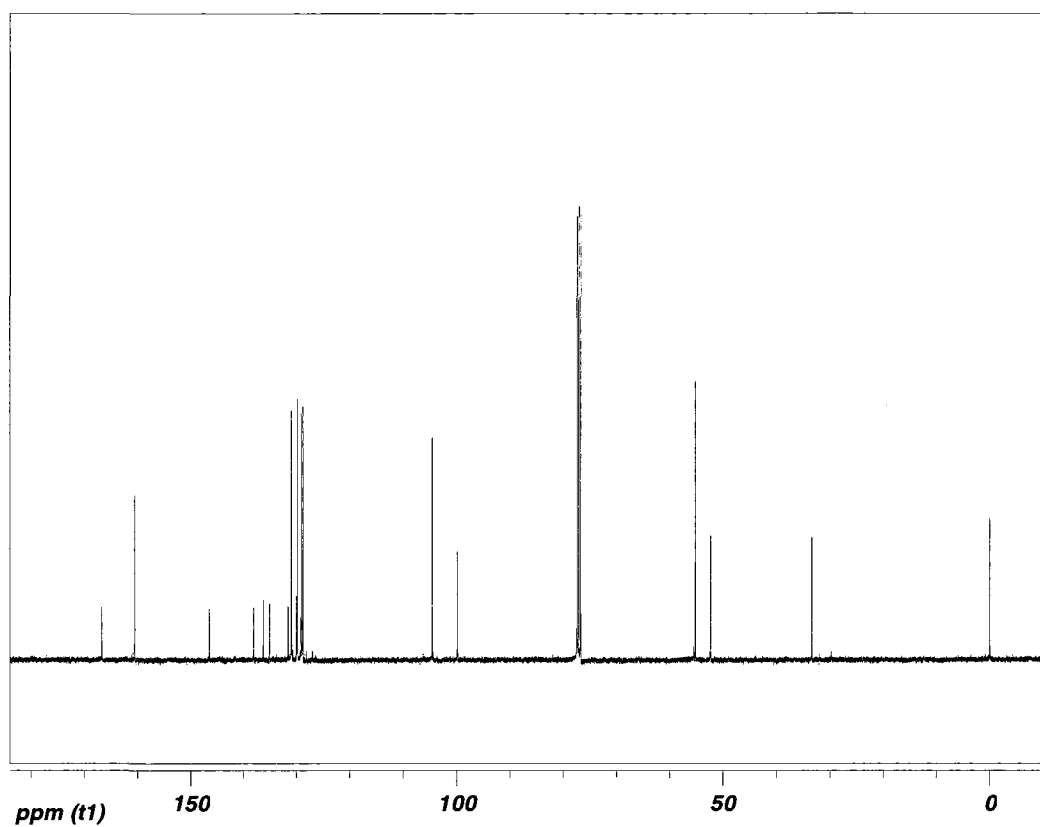


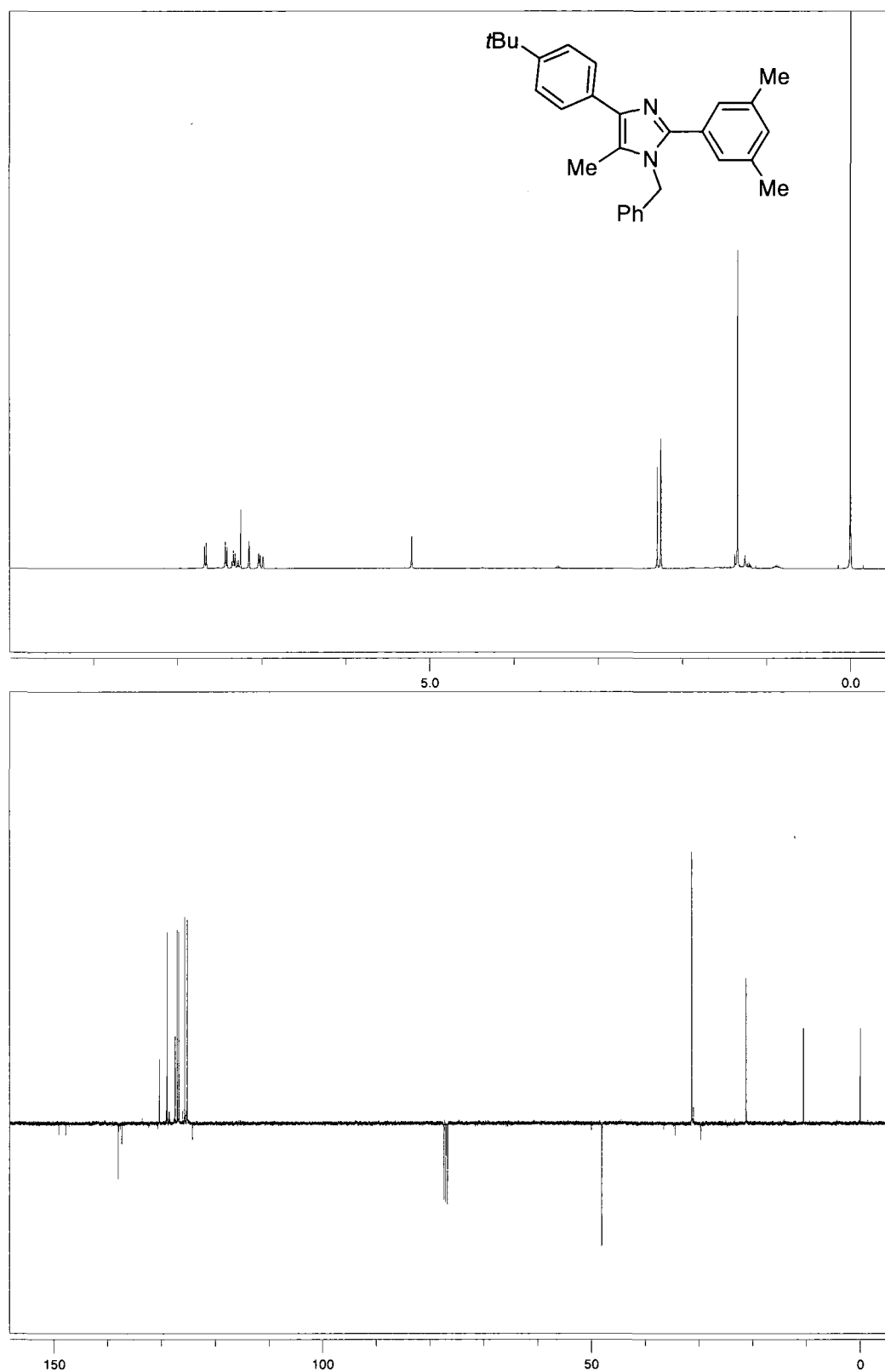




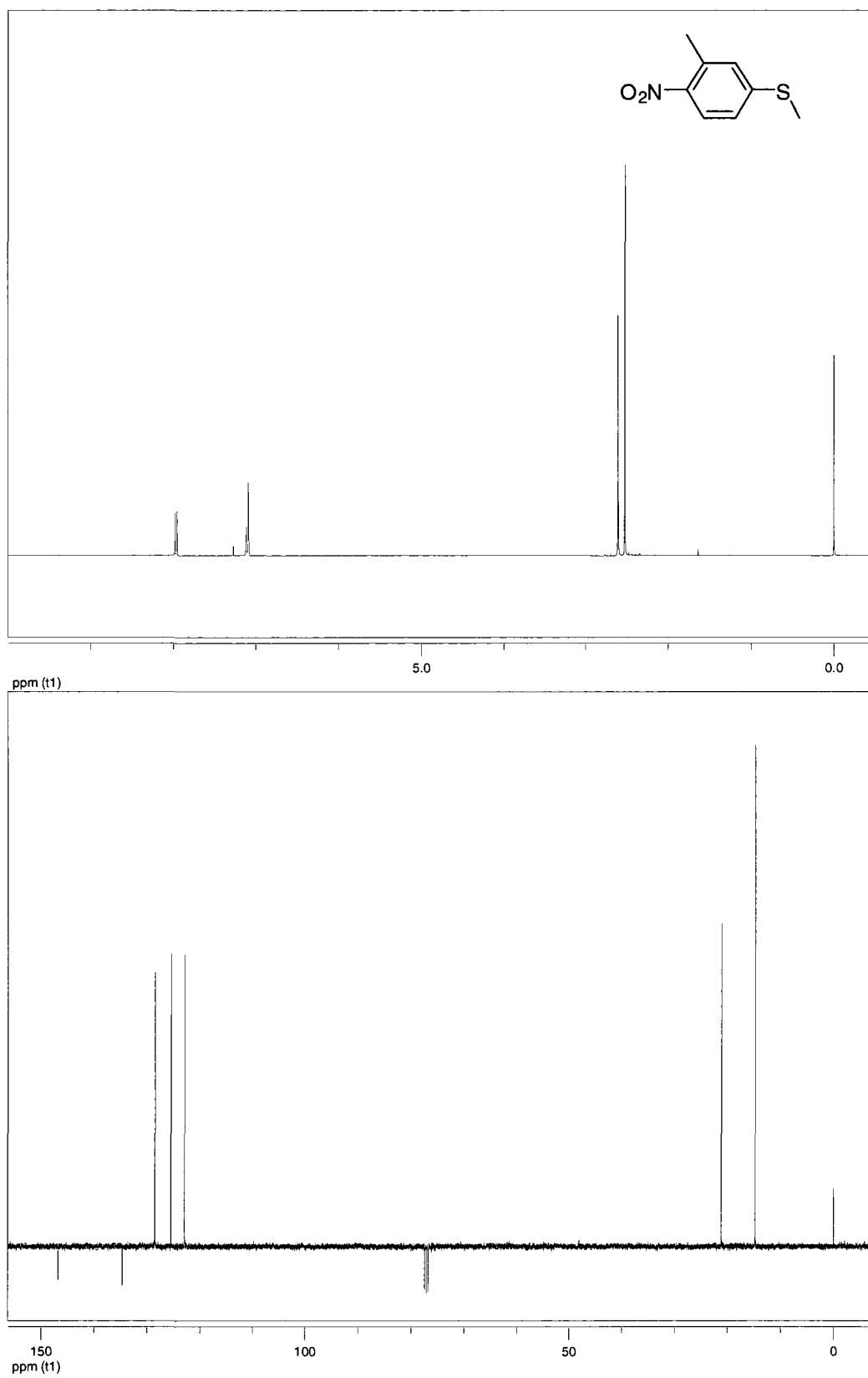


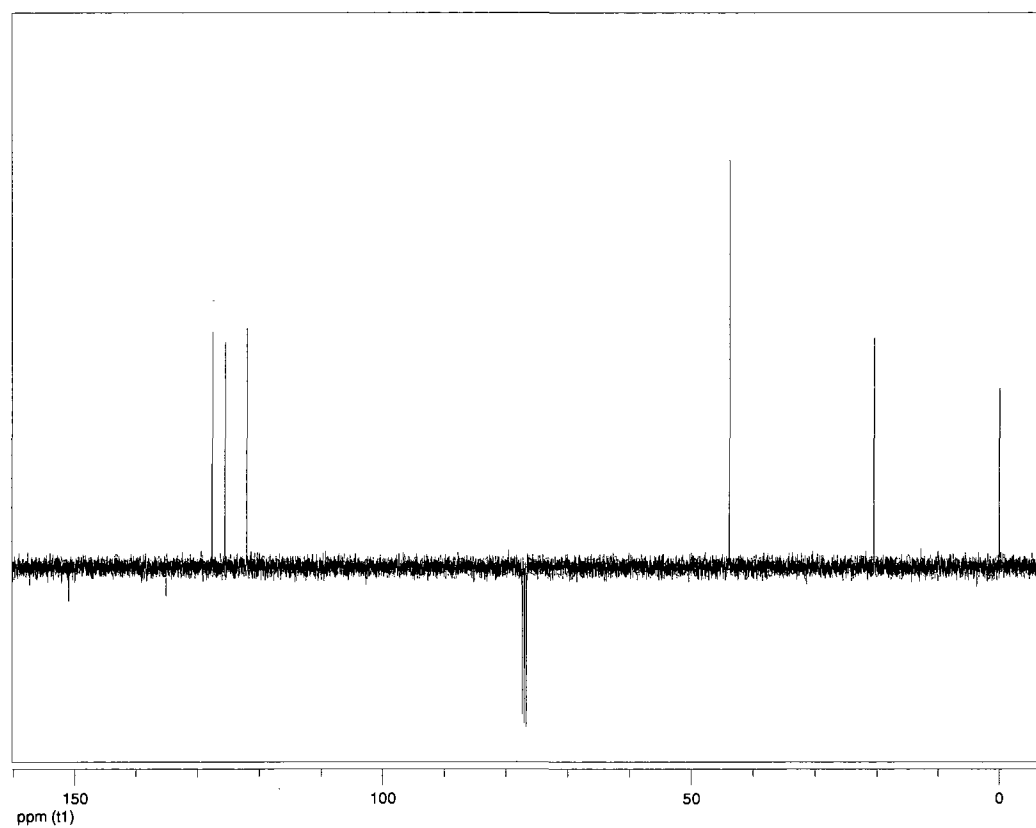
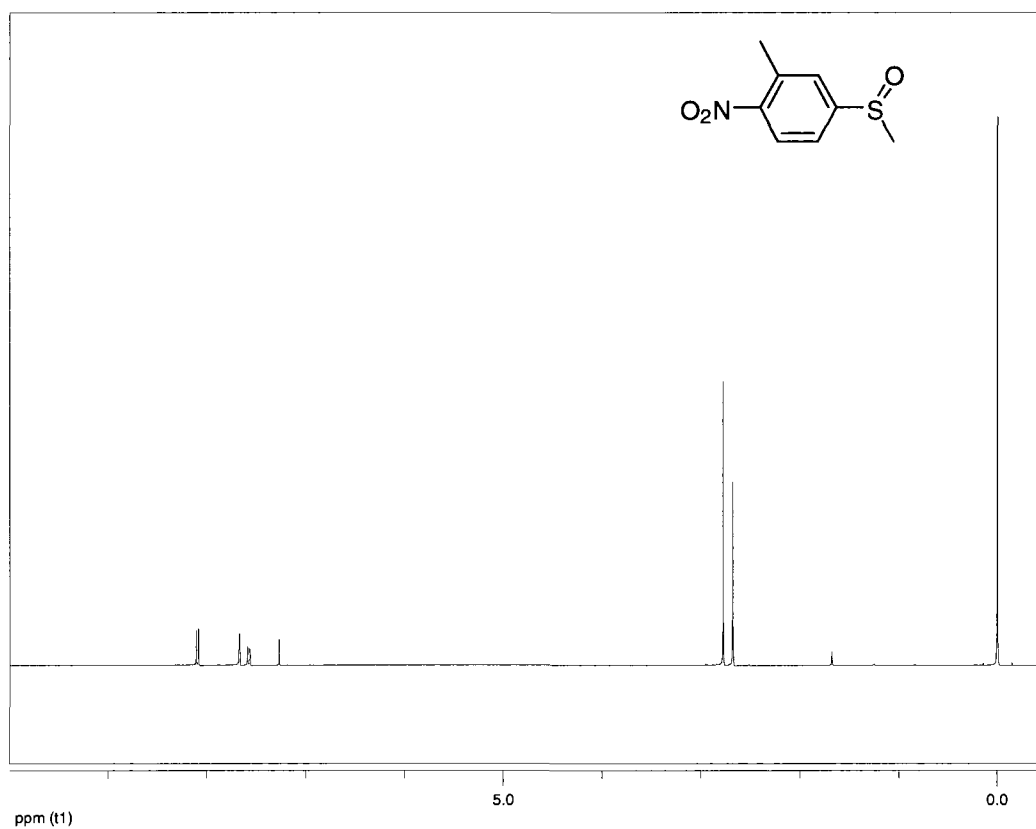


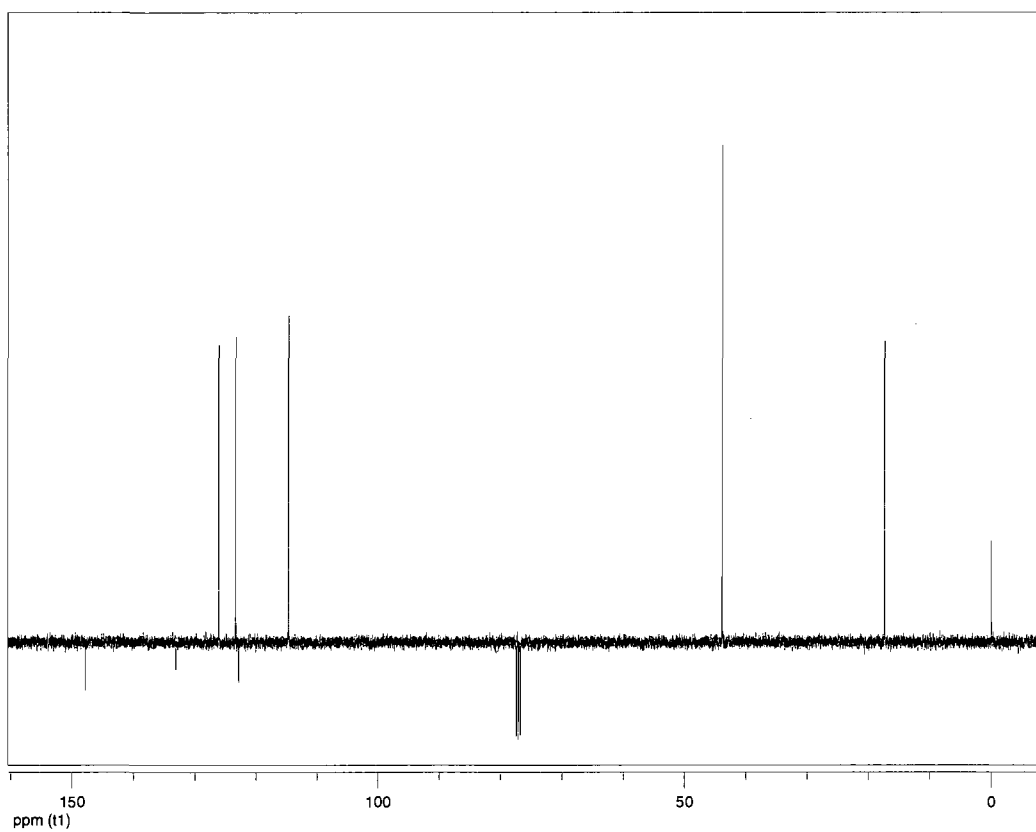
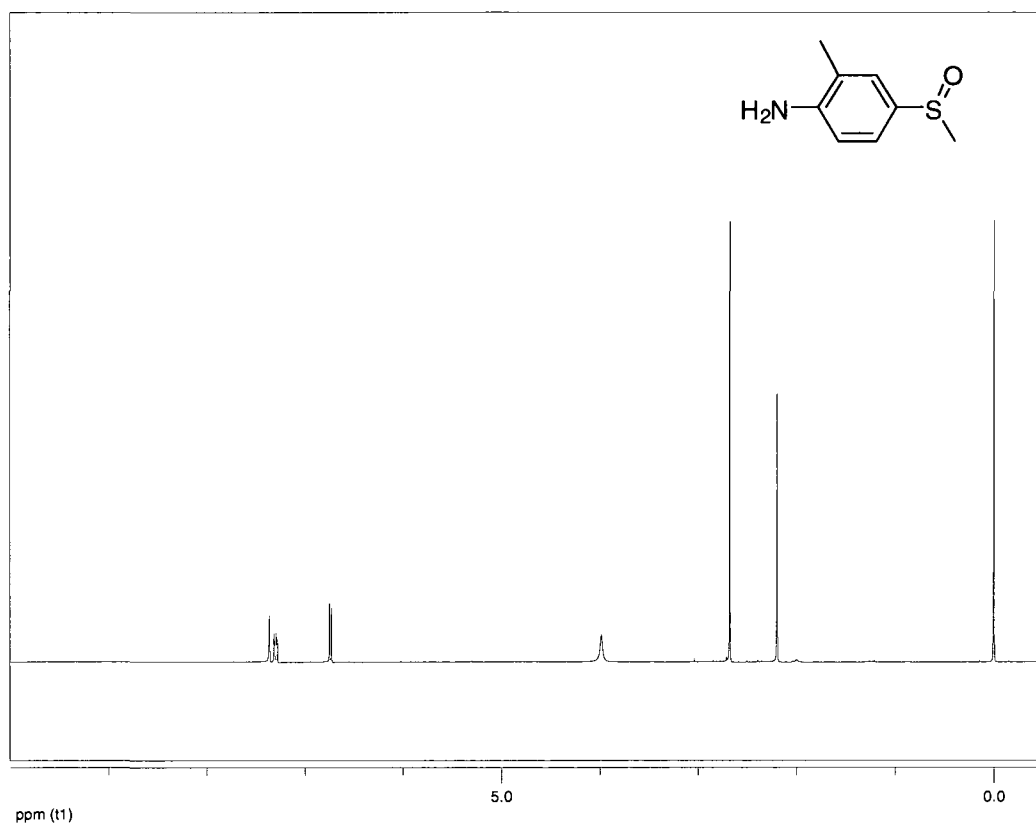


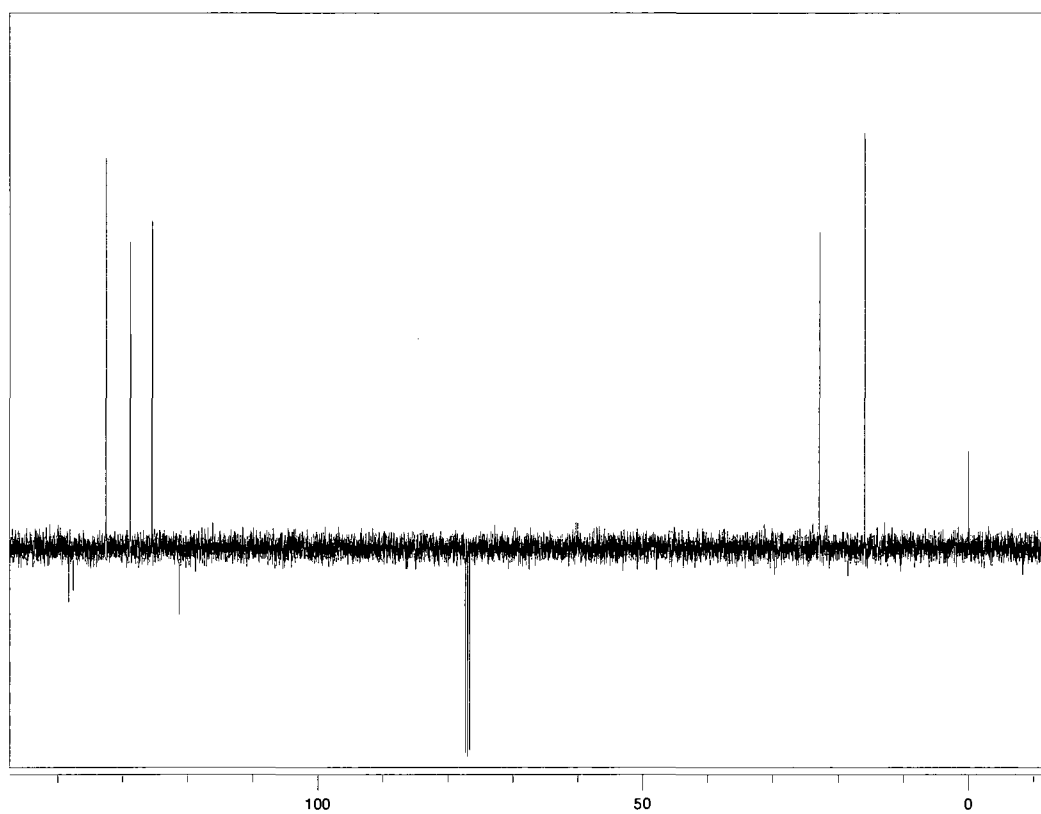
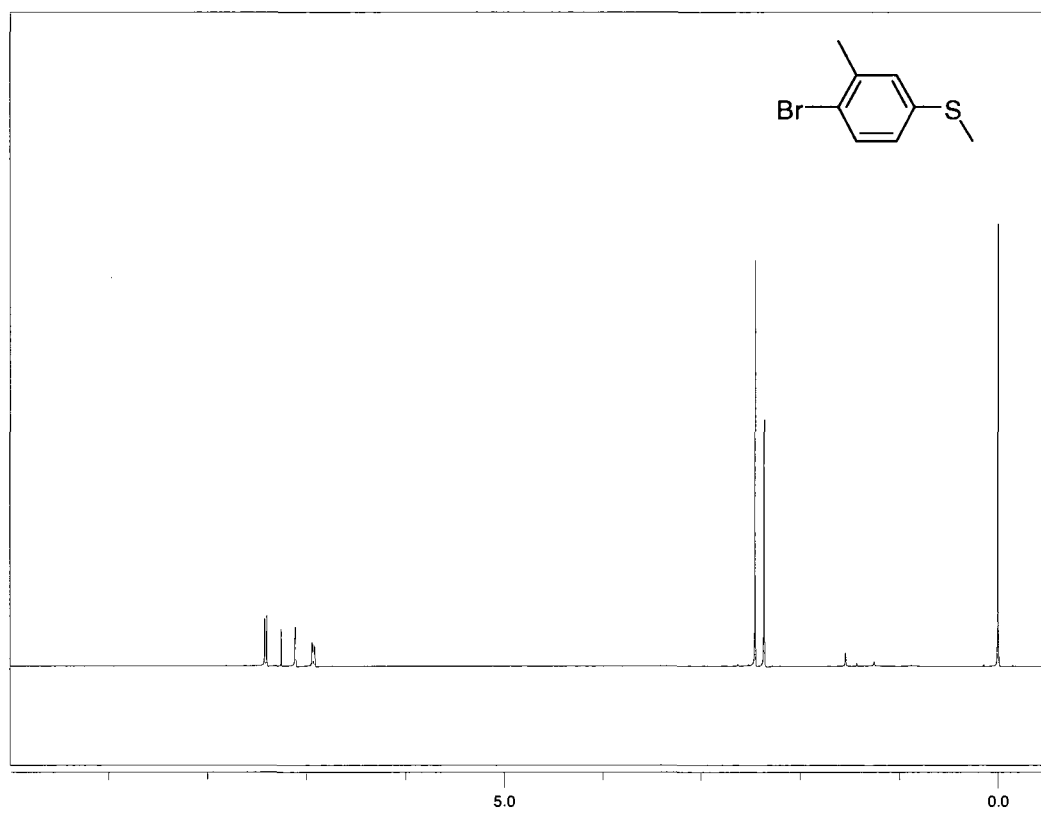


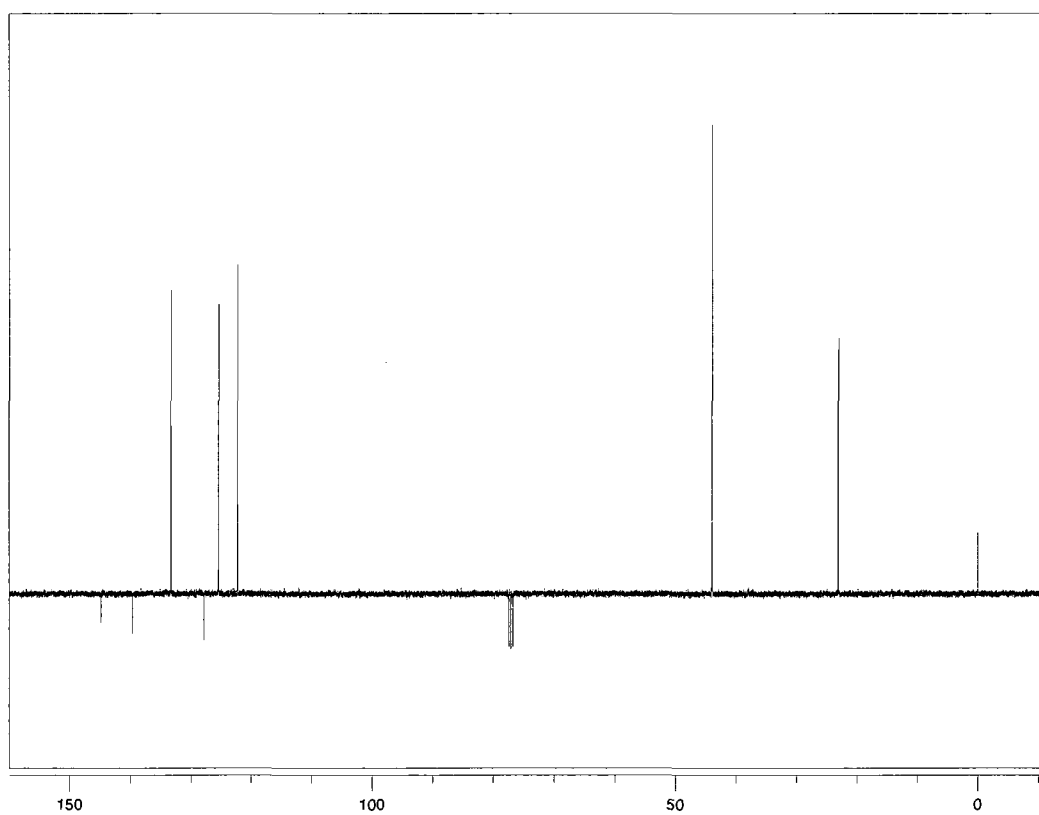
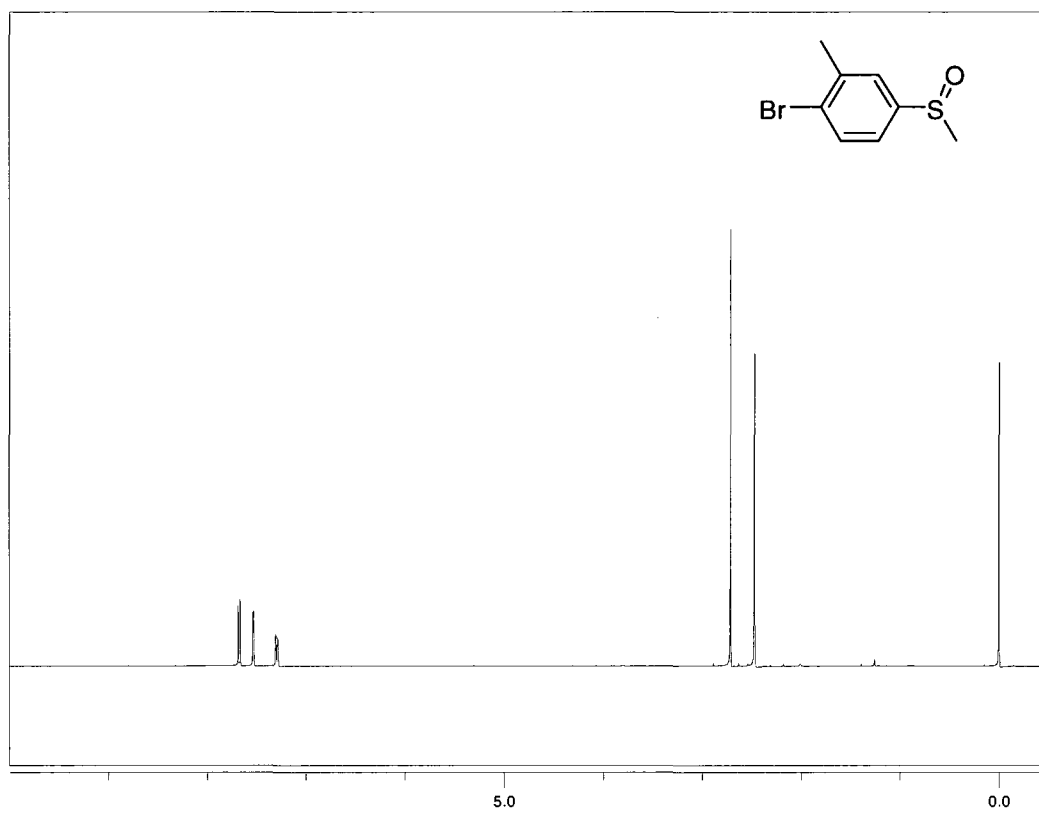
¹H NMR and DEPTQ135 spectrum

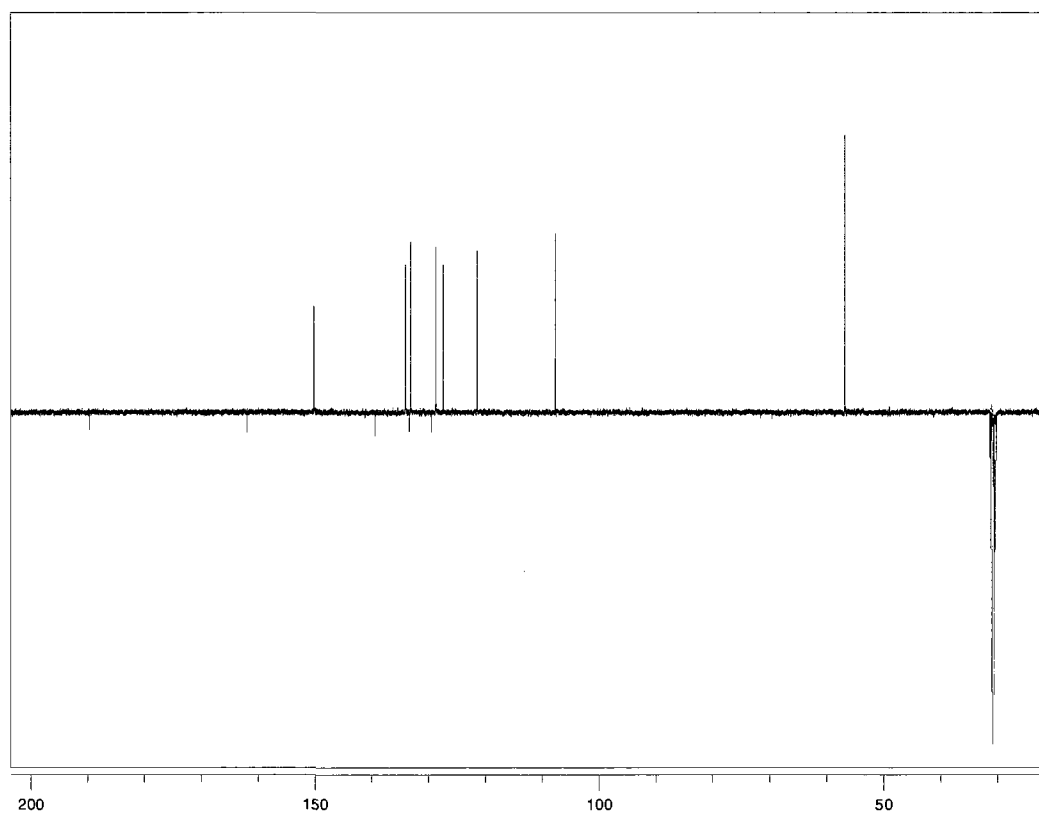
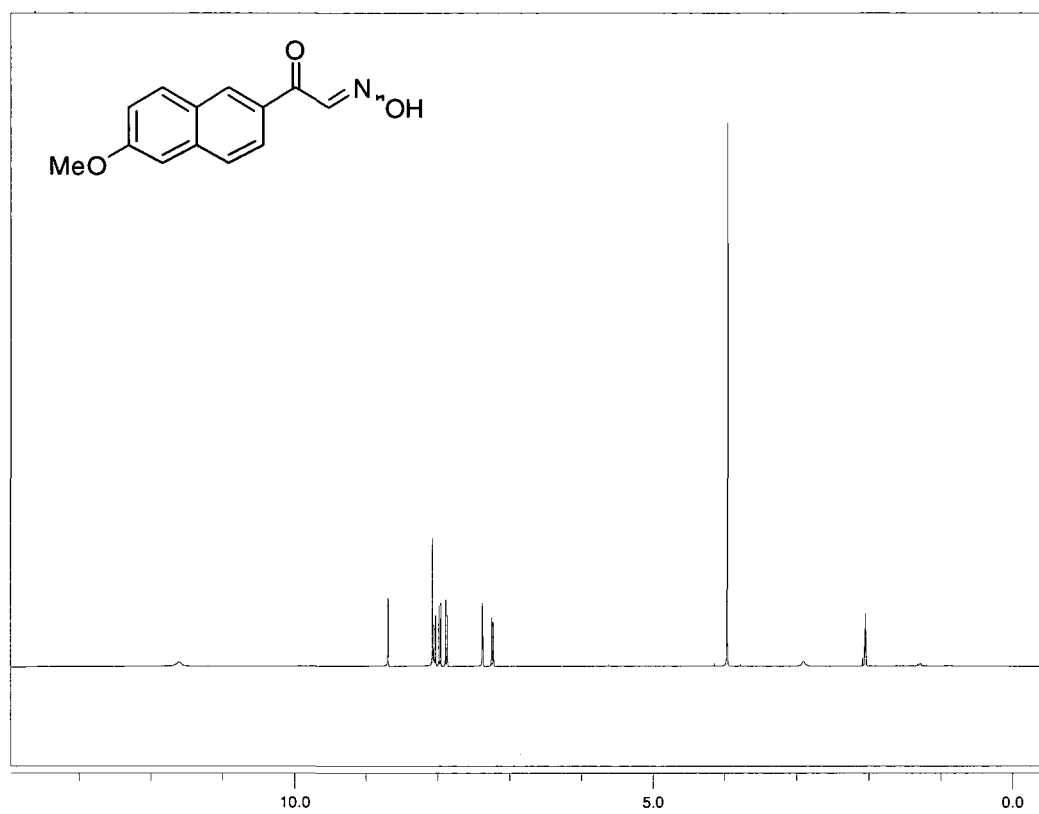


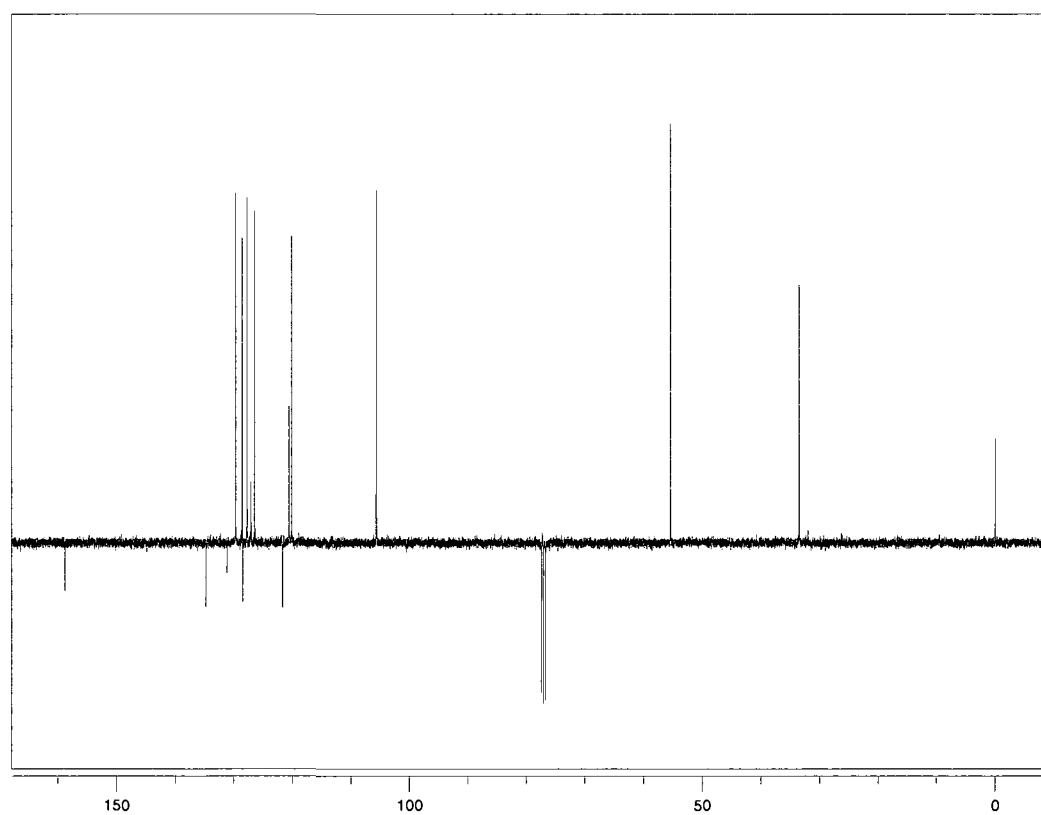
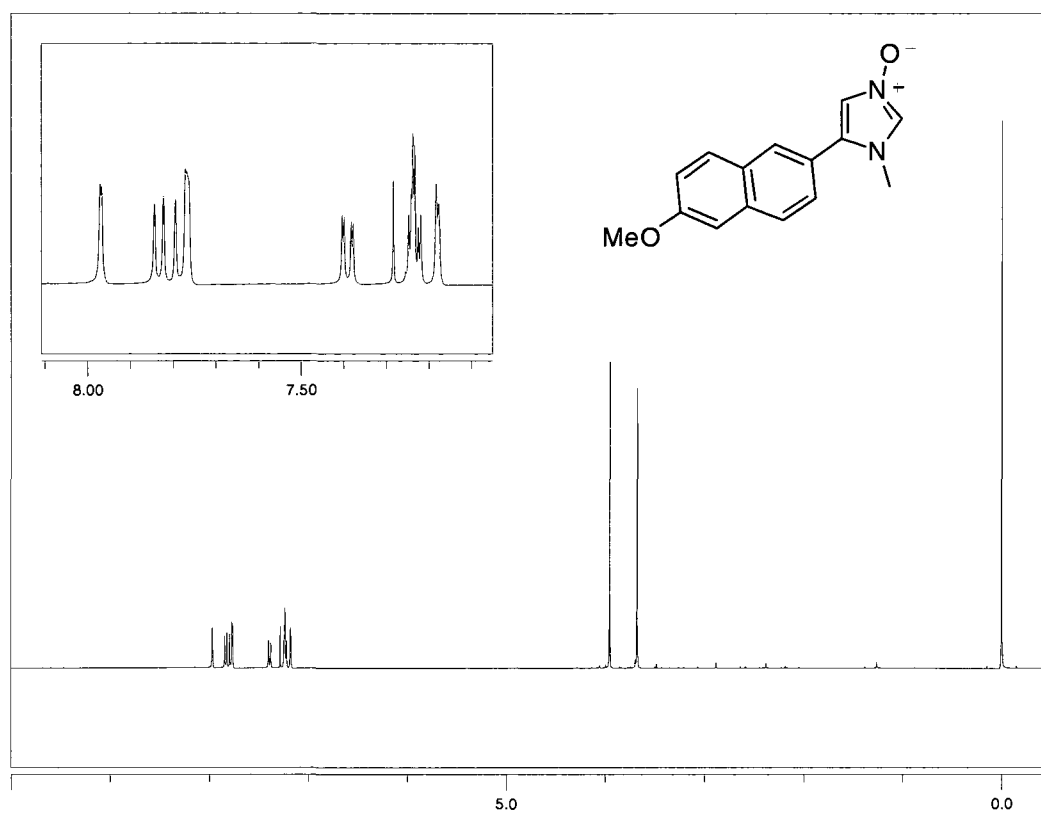


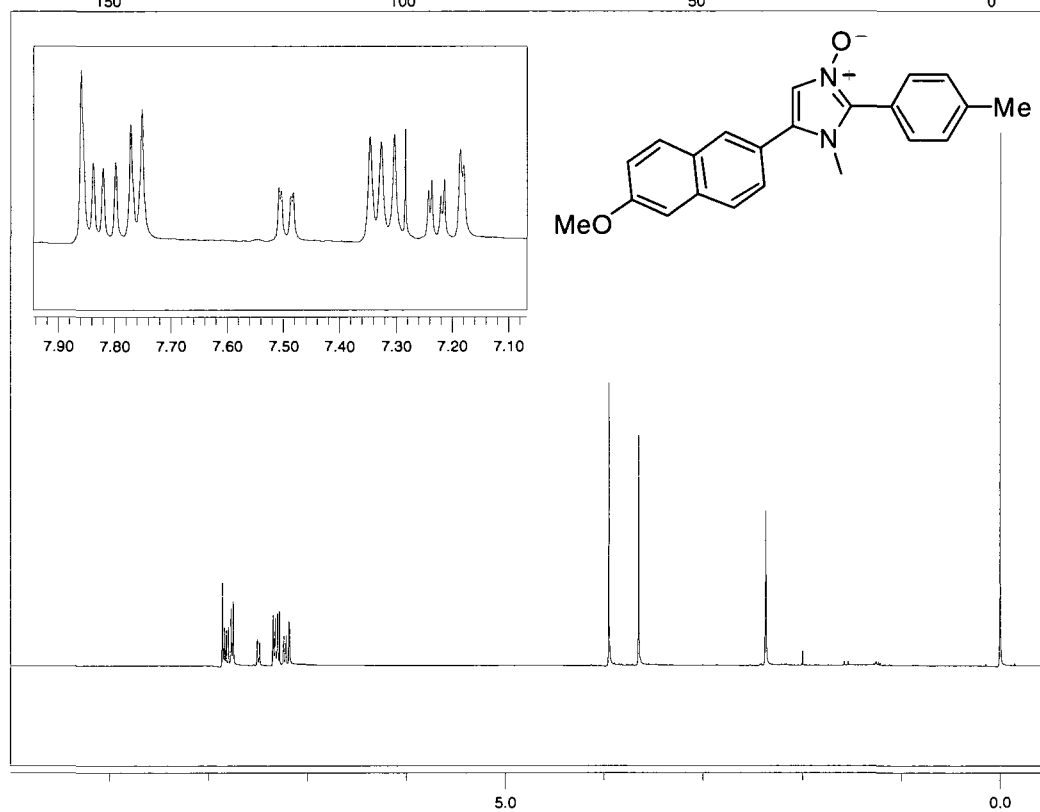
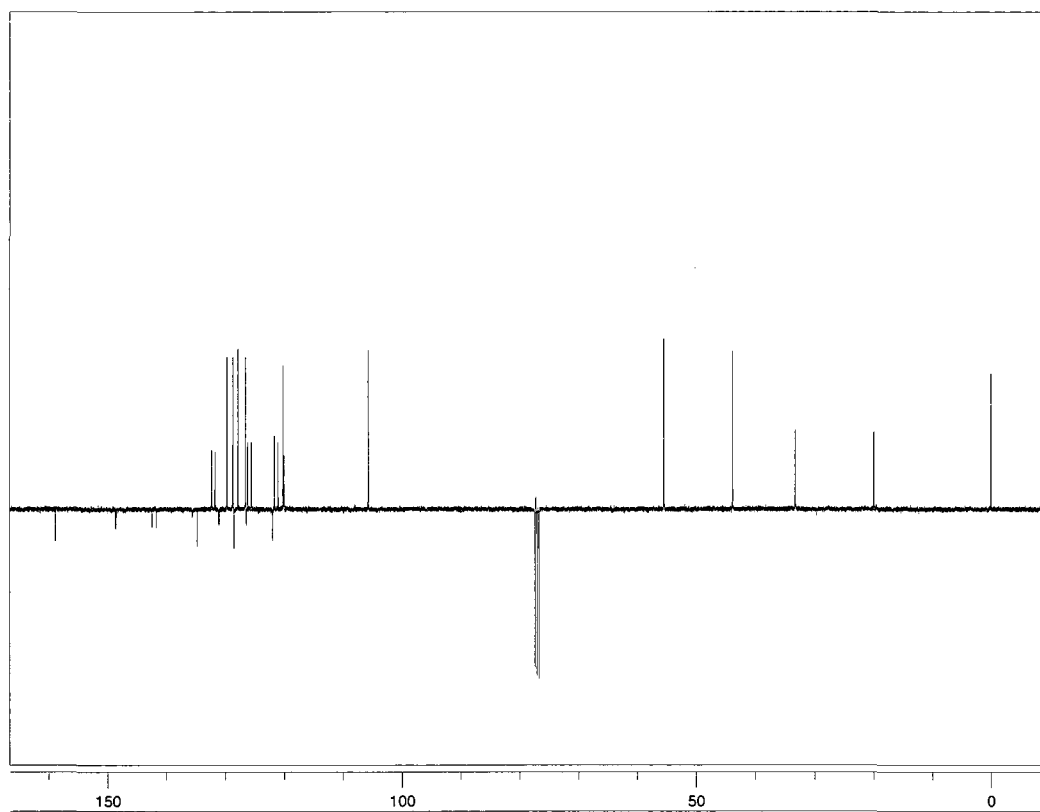


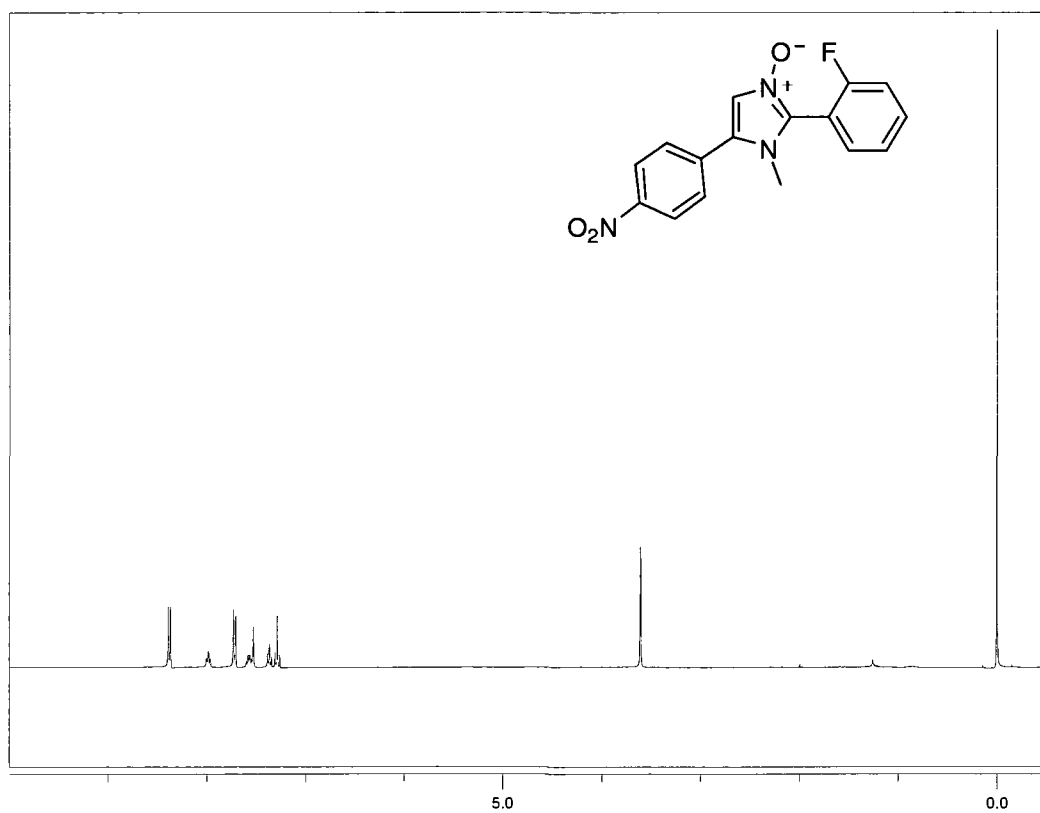
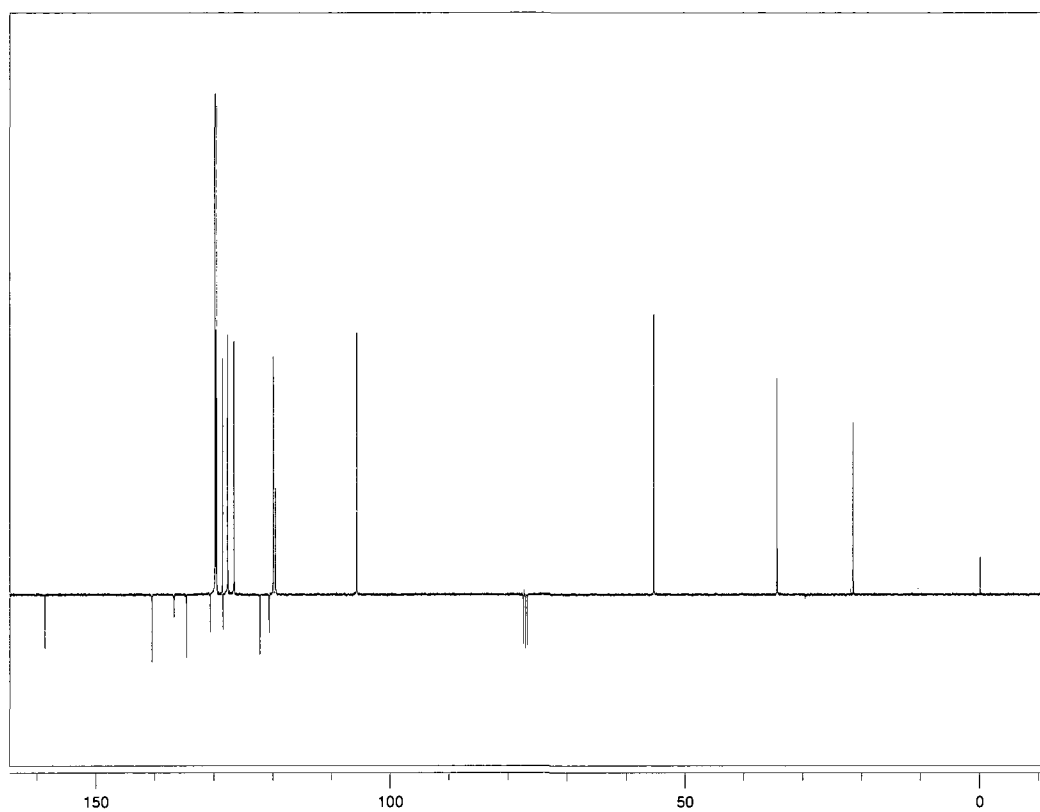


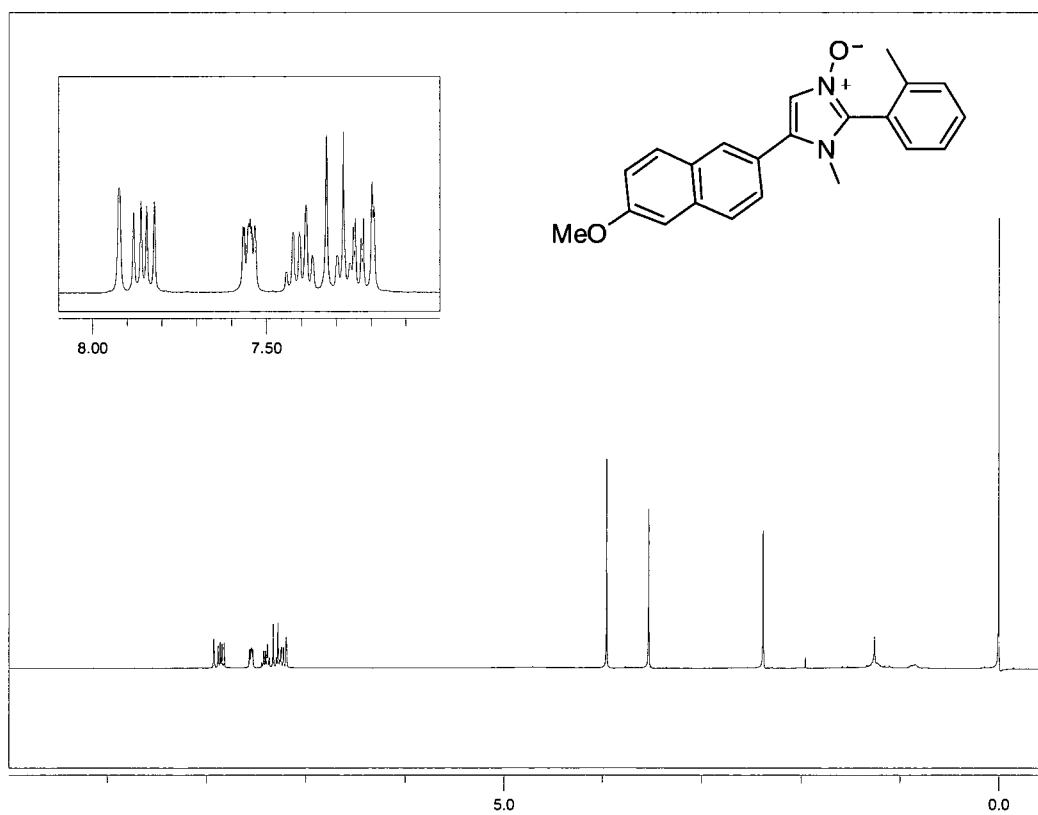
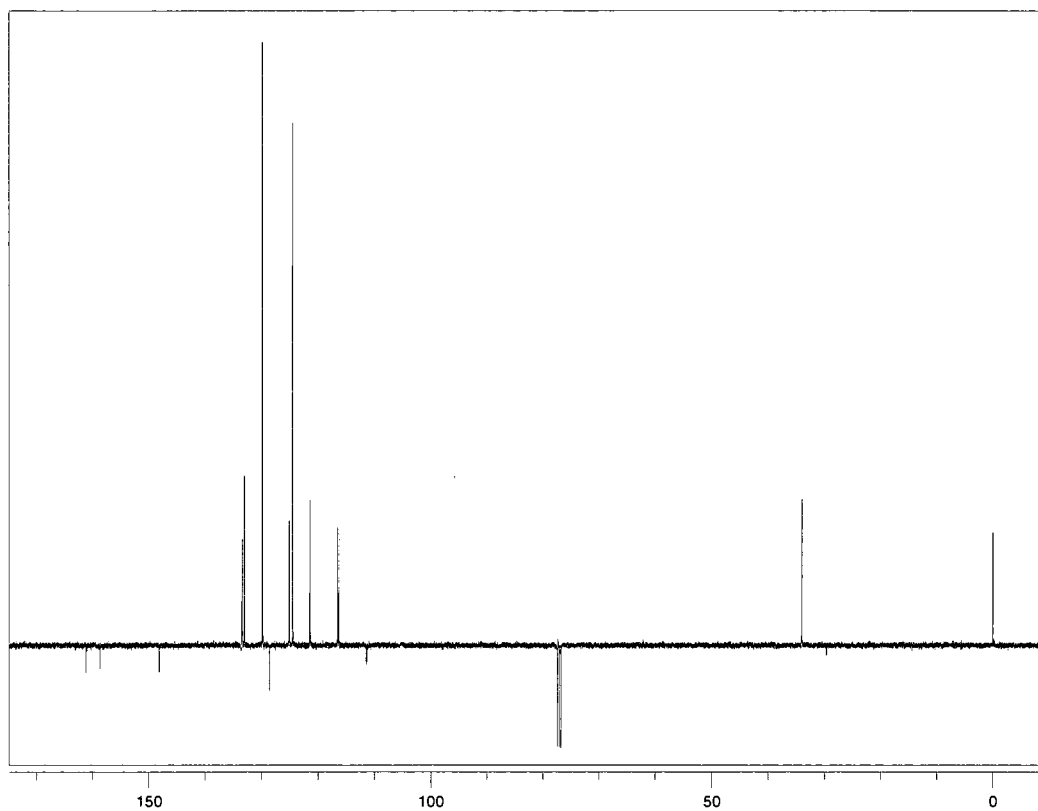


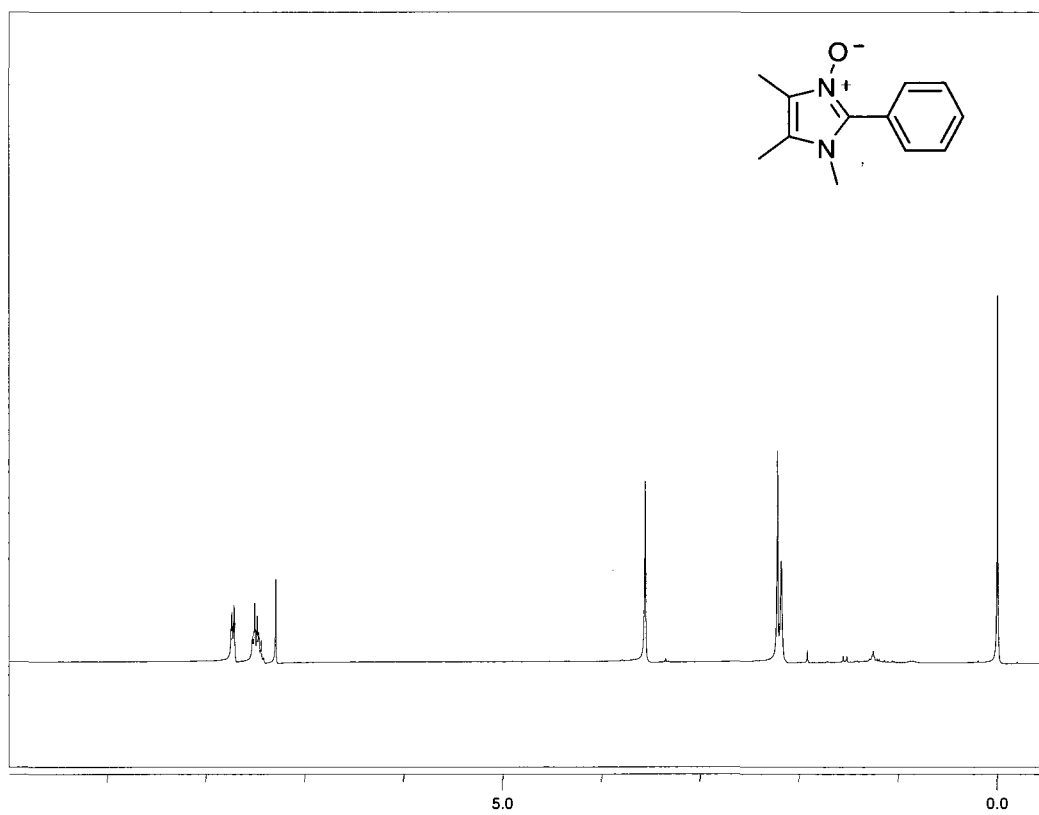
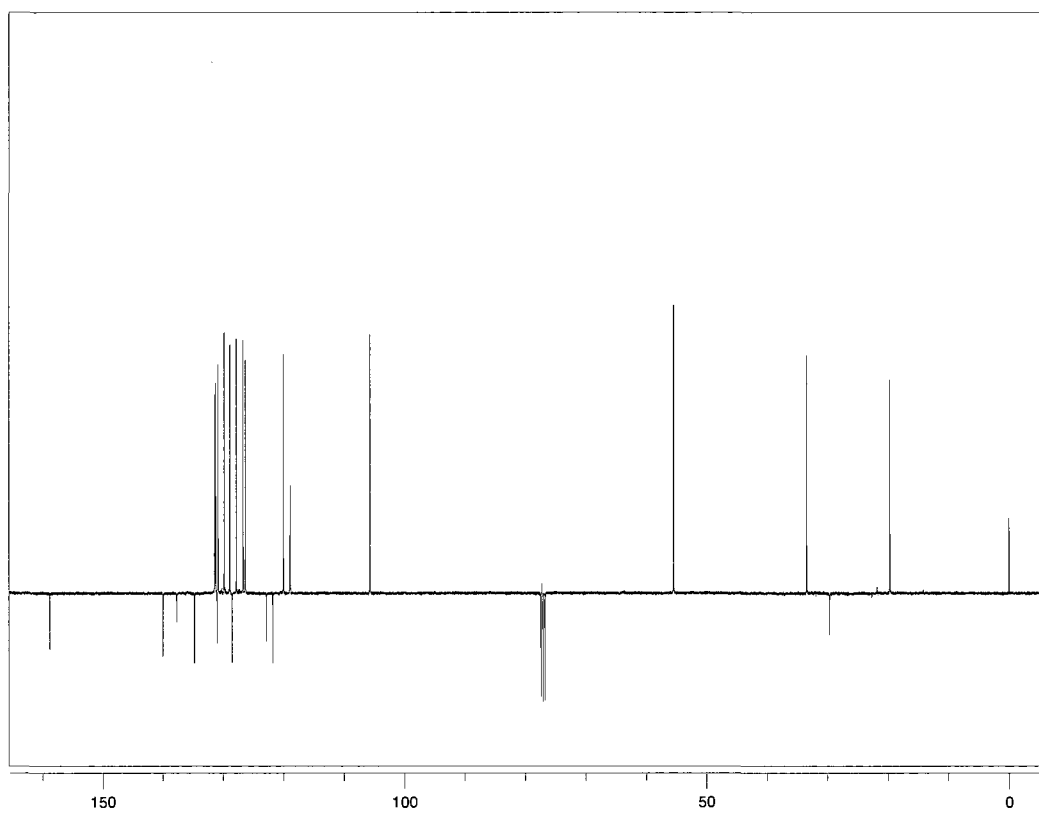


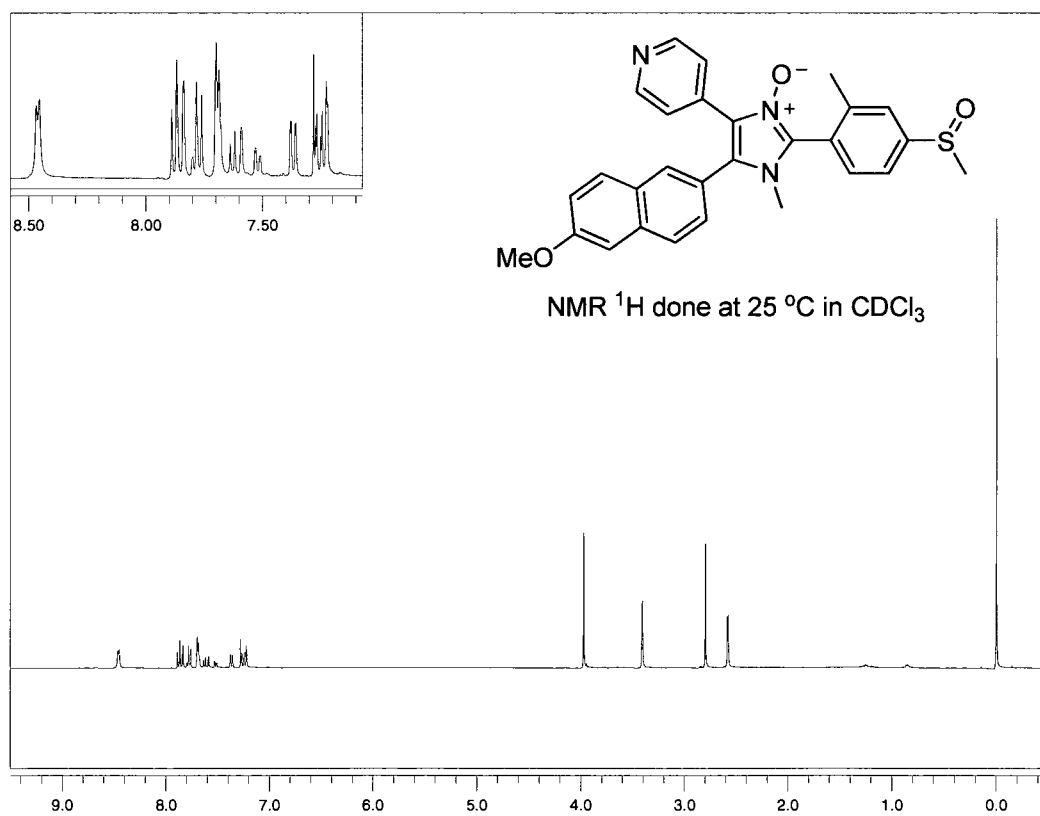
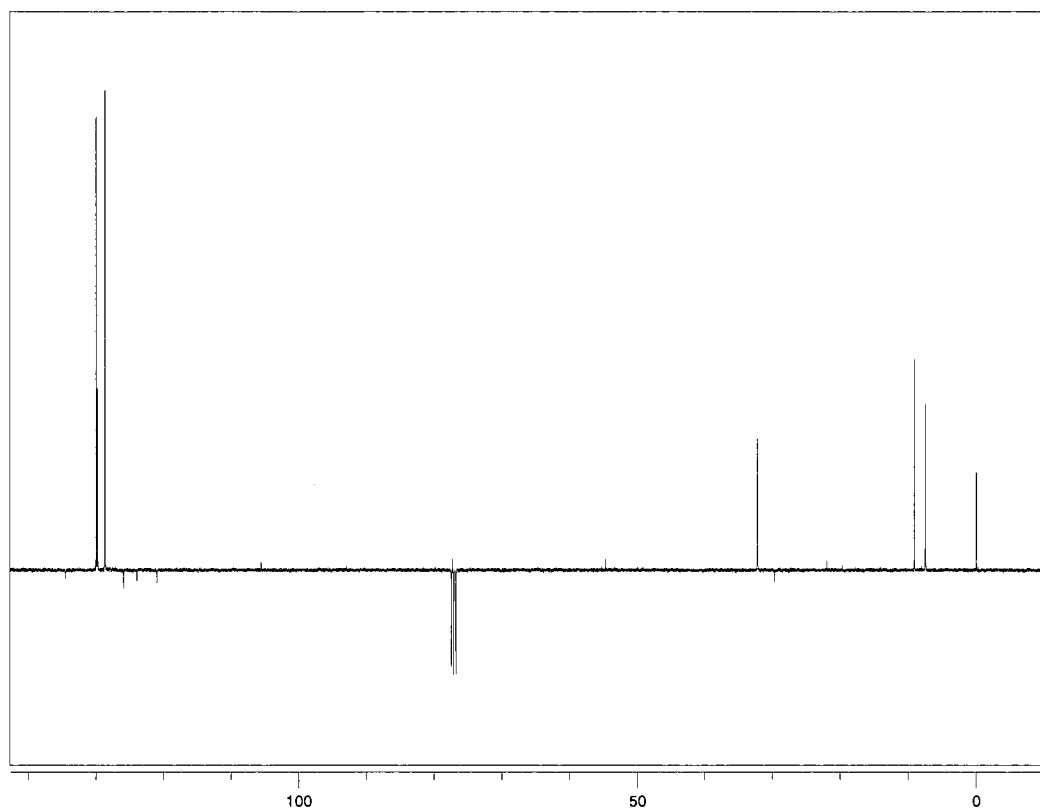


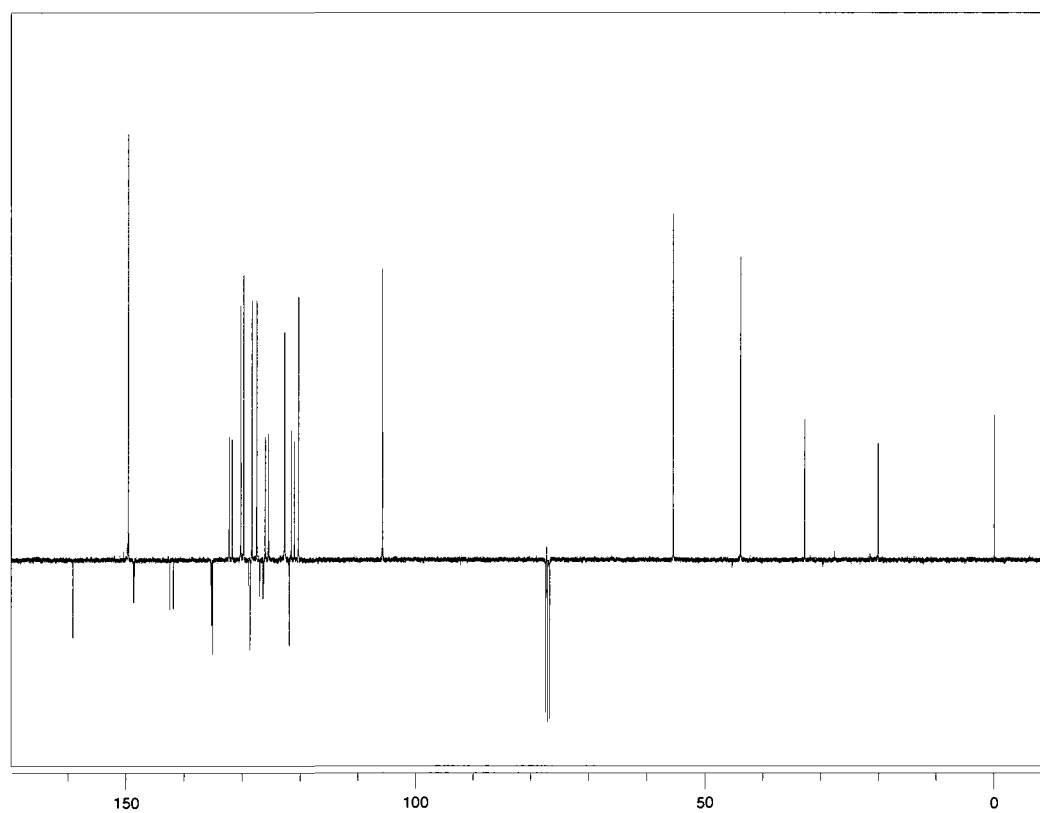
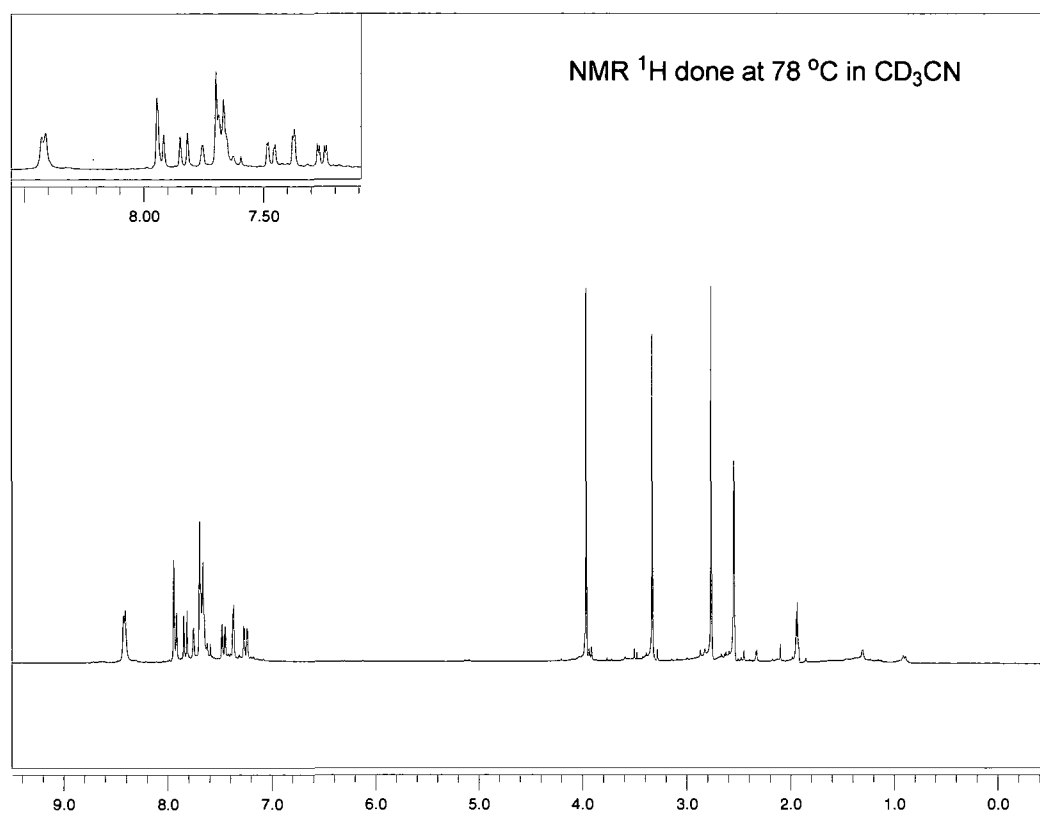


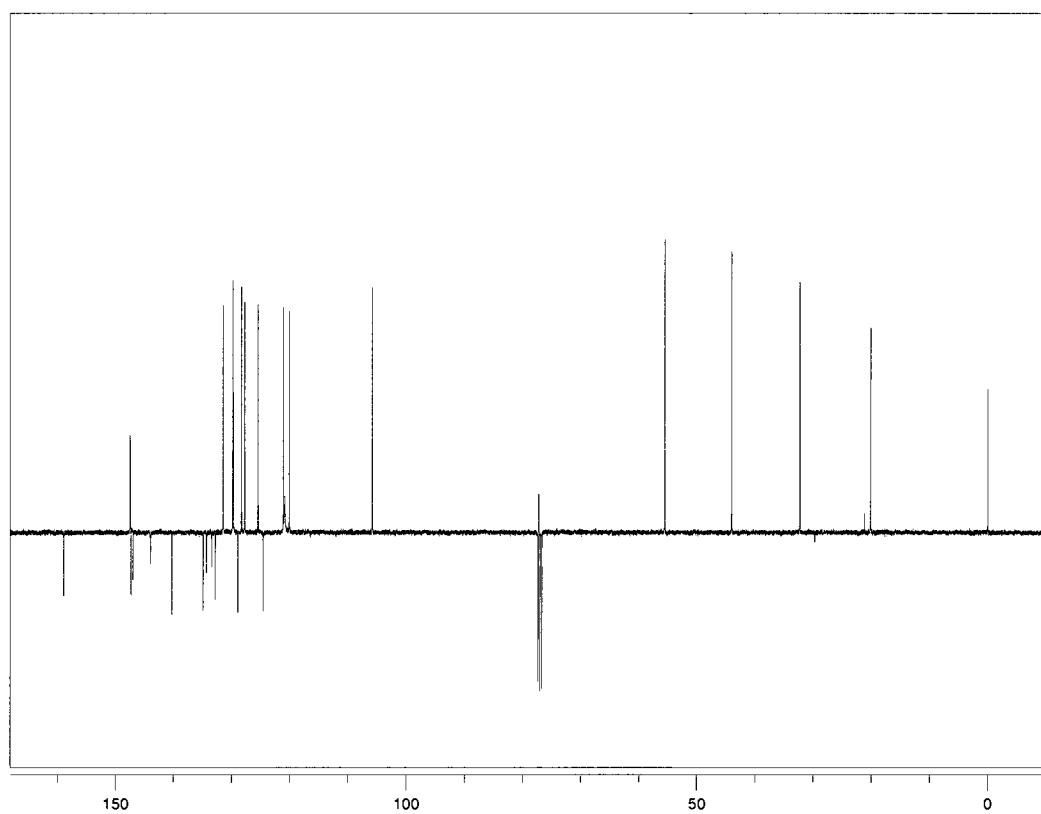
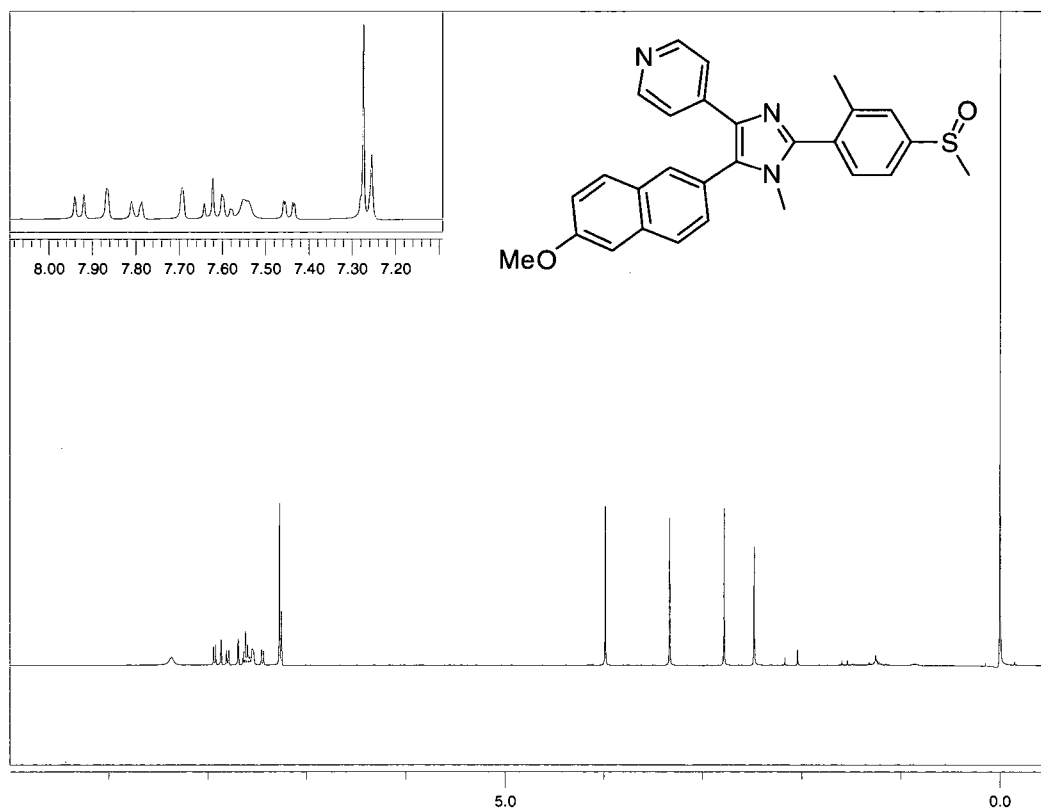












¹H and DEPTQ135 spectrum

