UNIVERSITE SULTAN
MOULAY SLIMANE

PUCVL
Pôle Universités
Centre Val de Loire

UNIVERSITE D'ORLEANS

UNIVERSITE D'ORLEANS

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE DE BENI-MELLAL

THÈSE EN COTUTELLE présentée par:

Ahmed El Akkaoui

soutenue le : **16 décembre 2009**

Pour obtenir le grade de: **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité: Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique

et de: **Docteur national de l'université Sultan Moulay Slimane**

Discipline/ Spécialité: Chimie et Physicochimie des Substances Naturelles et Synthétiques d'Intérêt Biologique

Synthèse et réactivité d'imidazo[1,2-*x*]azines Obtention de composés polycycliques

THÈSE dirigée par :

M. G. Guillaumet	*Professeur, Université d'Orléans*
Mme S. Berteina-Raboin	*Professeur, Université d'Orléans*
M. A. Mouaddib	*Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Beni Mellal*

RAPPORTEURS :

M. L. EL Kaïm	*Professeur, ENSTA, Paris*
M H. B. Lazrek	*Professeur, Université Cadi Ayyad, Marrakech*

JURY:

M. L. EL Kaïm	*Professeur, ENSTA, Paris*
M. H. Bihi Lazrek	*Professeur, Université Cadi Ayyad, Marrakech*
M. E. M. Essassi	*Professeur, Université Mohammed V, Rabat* *Président du jury*
M. G. Guillaumet	*Professeur, Université d'Orléans*
Mme S. Berteina-Raboin	*Professeur, Université d'Orléans*
M. A. Mouaddib	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane, Beni Mellal.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction des Professeurs G. Guillaumet, A. Mouaddib et S. Berteina-Raboin.

En premier lieu, je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur G. Guillaumet pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis de mener ce travail dans d'excellentes conditions. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance et pour les conseils qu'il m'a prodigués. Je tiens à lui témoigner mon plus grand respect.

J'adresse mes plus vifs remerciements aux Professeurs A. Mouaddib et S. Berteina-Raboin pour les conseils qu'ils m'ont prodigués, ainsi que la confiance et le soutien qu'ils m'ont toujours accordés, qu'ils trouvent ici l'expression de mon plus grand respect.

Je tiens à exprimer ma gratitude au Professeur L. El Kaim et au Professeur H. Bihi Lazrek pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur E. M. Essassi qui me fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je tiens à remercier les docteurs Saïd El kazzouli et Jamal Koubachi, pour leurs précieux conseils et les longues discussions scientifiques passionnées et passionnantes.

Enfin, mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes de l'ICOA, qui au cours de ces années, m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : Aurélie, Catherine, Amaury, Antoine, Mélanie, Sophie, Sara, Emmanuelle, Mona, Nicolas W., Nicolas L., Abdel, Aziz, Oussama, Youssef, Rajaa, Matthieu J., Mathieu P., Eddy, Oana, Nathalie, Marie-madeleine, Yann, Jean-Marie, Stéphane, Jérôme,…

Enfin je ne saurais oublier tous mes proches, amis, famille pour leur soutien et leurs encouragements.

SOMMAIRE

Principales abréviations 9

Introduction générale 11

CHAPITRE I 17

Etude de la sélectivité des couplages pallado-catalysés dans le cas d'hétérocycles polyhalogénés

I-Vue d'ensemble des couplages catalysés par des complexes de palladium **19**

I-1 Couplages pallado-catalysés avec des organométalliques 20

I-2 Couplages de Sonogashira..... 22

I-3 Couplages de Heck..... 23

I-4 Cycle catalytique des réactions de couplage palladié 26

II Couplage régiosélectif au départ d'hétérocycles polyhalogénés (azotés, oxygénés et soufrés)..... 24

II-1 Origine de la sélectivité observée lors des réactions de couplage catalysées par le palladium avec des hétérocycles polyhalogénés 24

II-2 Couplages régiosélectifs avec des hétérocycles à 5 chaînons et leurs dérivés analogues benzéniques 27

Thiophènes et benzothiophènes..... 27
Furanes du benzofuranes 30
Pyrroles et indoles 32
1,2-Thiazoles et 1,3-thiazoles..... 33
Imidazoles..... 34

II-3 Etude de la régiosélectivité des hétérocycles à six chainons 34

Pyridines, quinoléines et isoquinoléines 34
Pyrimidines et dérivés 38
Pyrazines et dérivés 41

CHAPITRE II 43

Stratégie pour différencier les positions 3 et 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines *via* des réactions pallado-catalysées

I-Réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium..... 45

I-1 Travaux antérieurs réalisés au laboratoire..... 47

I-2 Objectifs: Etude de la sélectivité du couplage de Suzuki et de Sonogashira 48

II- Etude de la sélectivité des couplages de Suzuki et Sonogashira sur les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*] pyridines 49

II-1 Synthèse des 3,6-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines 49
II-2 Etude de la sélectivité du couplage de Suzuki 50
II-3 Etude de la sélectivité du couplage de Sonogashira 55
II-3 Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines 2,3,6-trisubstituées 59

III- Synthèse d'imidazopyridines trisubstituées selon une méthodologie "one-pot" 61

III-I Analyse bibliographique concernant les réactions "one-pot" catalysées par le palladium 61
III-2 Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées selon une procédure "one-pot" 65
a) ***Optimisation de la séquence "one-pot" Suzuki/Suzuki*** 65
b) ***Optimisation de la séquence "one-pot": Sonogashira/Sonogashira*** 66
c) ***Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines polysubstituées selon une procédure "one-pot***..... 67

IV- Conclusion..... 69

CHAPITRE III **71**

Synthèse et fonctionnalisation régiosélective de 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*] pyridazines

I- Introduction..... 73

II-Intérêt du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques 74

III- Réactivité des imidazo[1,2-*b*]pyridazines vis-à-vis des couplages pallado-catalysés..... 76

IV- fonctionnalisation régiosélective des 3,6-dihalogéno imidazo[1,2-*b*]pyridazines *via* des couplages catalysés par le palladium..... 77

IV-1 Synthèse des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*b*]pyridazines..... 77
IV-2 Couplage de Sonogashira 79
IV-3 Couplage de Stille..... 81
IV-4 Couplage de Heck 83

V- Fonctionnalisation en position 6 par des alcoolates et des amines..... 85

V-1 Synthèse des 6-alkoxy-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines..... 85

V-2 Réactions d'amination des 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysées par le palladium 87

VI- Conclusion 89

CHAPITRE IV **91**

Réaction d'arylation sélective d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le palladium

I- Réaction d'arylation régiosélective en position 3 d'imidazo[1,2-b]pyridazines catalysée par le palladium 93

I-1 Introduction 93
I-2 Généralités sur la réaction d'arylation directe 94
I.3-Mécanisme réactionnel 97
I-4 Optimisation de la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines 98
I-5 Mécanisme de la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines 100
I-6 Généralisation de la réaction d'arylation directe de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine 101
I-7 Etude de l'effet des substituants en position 2 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine sur la réaction d'arylation directe en position 3 104

II- Synthèses d'imidazo [1,2-*b*]pyridazines polysubstituées 107

III- Synthèse d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines polysubstitués selon une procédure "one-pot" sous irradiation micro-ondes 108

IV- Conclusion 112

CHAPITRE V **113**

Réaction d'arylation sélective d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre

I- Introduction 115

II- Analyse bibliographique concernant les réactions d'arylation directe catalysées par le cuivre 115

III- Réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre 118

III-1 Optimisation de la réaction 118

IV- Réaction d'arylation intramoléculaire d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre 120

IV-1 Synthèse de l'amide 109 ... 121
IV-2 Synthèse de 2-(benzoxazolyl)imidazo[1,2-*x*]azines ... 123
IV-2-1 Synthèse des esters imidazo[1,2-x]aziniques ... 123
IV-2-2 Préparation des 2-(benzoxazolyl)imidazo[1,2-x]azines ... 124
IV-3 Synthèse de 10-chloro-5-(4-méthoxybenzyl)-2-alkyl-pyridazo [2',1':2,3]imidazo[5,4-*c*]quinolin-6(5H)-one ... 126

V- Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines polyfonctionnalisées ... 126

VI- Conclusion ... 131

CHAPITRE VI **133**

Nouvelles réactions multicomposant associées aux 2-aminoazines. Application à la synthèse de nouveaux composés polycycliques

I- Introduction ... 135

II- Synthèse d'azido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles ... 137

II-1 Synthèse des pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles ... 138
II-1-1 Approche générale de synthèse ... 139
II-1-2 Rappel bibliographique ... 139
II-1-2-a Variantes de la réaction de Ugi ... 140
II-1-2-b Réaction de Ugi et post-condensations ... 142
II-1-3- Synthèse du 3-chloropyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indole ... 145
II.1.4- Synthèse de pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indoles ... 149
II.2- Synthèse de pyridazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles et pyrazo [2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles ... 152

III- Synthèse de pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines ... 155

IV- Synthèse de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones et de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines ... 162

IV.1- Synthèse des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones ... 162
IV-2 Synthèse de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines ... 165

IV- Conclusion ... 166

Conclusion générale **167**

Tableaux récapitulatifs des produits synthétisés **173**

Partie expérimentale **185**

Références Bibliographique **375**

Principales abréviations

Ar	aryle
$AlMe_3$	triméthylaluminium
aq.	Aqueux
$AsPh_3$	triphénylarsine
Bn	benzyle
Binap	(±)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
n-Bu_4NBr	bromure de tétrabutylammonium normale
Bu_4NF	bromure de tétrabutylammonium normale
n-BuLi	butyllithium normal
CDK	inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines
coll.	collaborateurs
Cs_2CO_3	bicarbonate de césium
CuBr	bromure de cuivre
CuCN	cyanure de cuivre
$Cu(OAc)_2$	acétate de cuivre
CuI	iodure de cuivre
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMA	*N*,*N*-diméthylacétamide
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxide
dppf	1,1’-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
EtOH	éthanol
Eq.	équivalent
Et	éthyl
Et_3N	triéthylamine
F	point de fusion
h	heure
HRMS	spectre de masse haute résolution
IR	infra rouge
*i*PrOH	isopropanol
J	constante de couplage
K_2CO_3	bicarbonate de potassium
KOAc	acétate de potassium
M	métal
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
M.O	micro-ondes
Na_2CO_3	bicarbonate de sodium
NaH	hydrure de sodium

$NaHCO_3$	hydrogénocarbonate de sodium
NaOH	hydroxyde de sodium
NaOMe	méthanolate de sodium
NBS	*N*-bromosuccinimide
NIS	*N*-iodosuccinimide
Pd	palladium
Pd/C	palladium sur charbon
$Pd(OAc)_2$	diacétate de palladium
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium
Ph	phényle
PMB	*p*-méthoxybenzyle
ppm	partie par millions
PPh_3	triphénylphosphine
Pt	platine
Rdt	rendement
Rh	rhodium
RMN	résonance magnétique nucléaire
Ru	ruthénium
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SM	spectre de masse
SN_{Ar}	Substitution Nucléophile Aromatique
T	température
T.A.	température ambiante
*t*BuOK	*Tert*-butanolate de potassium
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthylènediamine
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
Xantphos	9,9-Diméthyl-4,5-*bis*(diphénylphosphino)xanthène
δ	déplacement chimique d'un atome

Introduction générale

La chimie organique est le domaine de la chimie centré sur l'atome de carbone. Une molécule organique est construite à partir d'un édifice carboné qui est cimenté par une majorité de liaisons carbone-carbone et complété par des liaisons hétéroatomiques carbone-azote, carbone-oxygène, etc. De ce fait, la construction ou la rupture de telles liaisons ainsi que les mécanismes correspondants sont d'une importance capitale en synthèse organique. Dans ce contexte, la chimie organométallique a permis d'apporter de nouvelles solutions et de nouvelles possibilités synthétiques.

A l'aube du XXI^{e} siècle, les molécules organiques développées industriellement, ou susceptibles de présenter une application potentielle, sont de plus en plus complexes. Leur utilisation dans des domaines variés implique le développement de nouvelles méthodologies de synthèse rapides et efficaces. L'une des solutions à ce défi réside dans l'utilisation de réactions catalysées par des métaux de transition, notamment les complexes du palladium qui sont aujourd'hui les plus employés et les plus étudiés.

En effet, depuis une vingtaine d'années, l'utilisation de tels complexes comme catalyseurs en synthèse organique connait un développement remarquable, comme le montre le graphique présenté ci-dessous (Fig. 1).

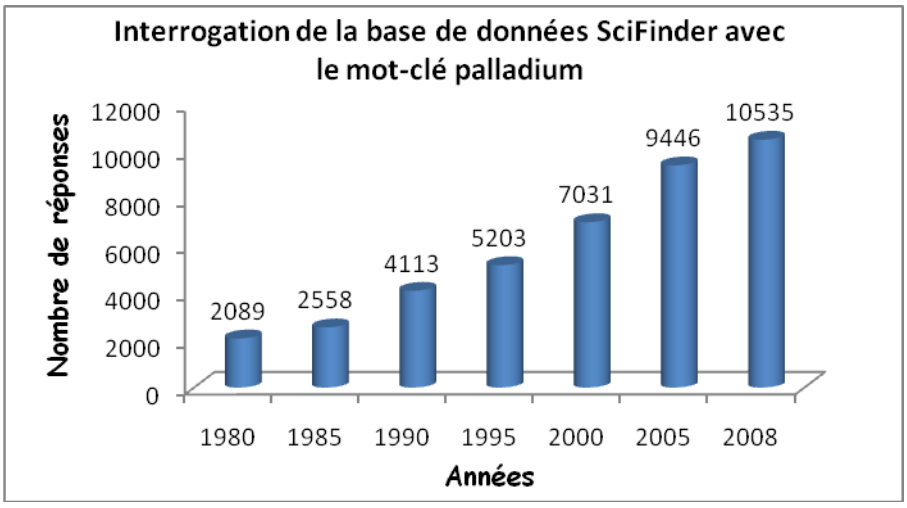


Fig. 1

Dans cette optique, notre laboratoire développe depuis de nombreuses années des méthodes de synthèse s'appuyant sur la catalyse par les complexes de palladium, avec un double objectif: l'élaboration de nouveaux hétérocycles polyfonctionnalisés et leur application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique. L'essentiel de mon travail de thèse s'inscrit

dans ce cadre, avec comme cible principale l'utilisation de réactions pallado-catalysées régiosélectives, ainsi que le développement de nouvelles méthodes de synthèse de composés hétérocycliques azotés basées sur l'utilisation de réactions multicomposant.

Le manuscrit proposé se divise en six chapitres distincts:

Dans le premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu résumant les réactions de couplage catalysées par le palladium. Seront également exposés les travaux antérieurs concernant l'application de ces couplages dans la synthèse régiosélective d'hétérocycles polyfonctionnalisés.

Dans le second chapitre, nous développerons une nouvelle stratégie efficace et rapide pour différencier les positions 3 et 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines, *via* des réactions pallado-catalysées, de type Suzuki et Sonogashira. L'étude de la sélectivité de ces réactions sur les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines a été mise en œuvre avec succès, plusieurs conditions utilisées permettant de synthétiser des dérivés 3,6-disubstitués-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridiniques en deux étapes voire en une seule selon une procédure "one-pot" (Schéma 1).

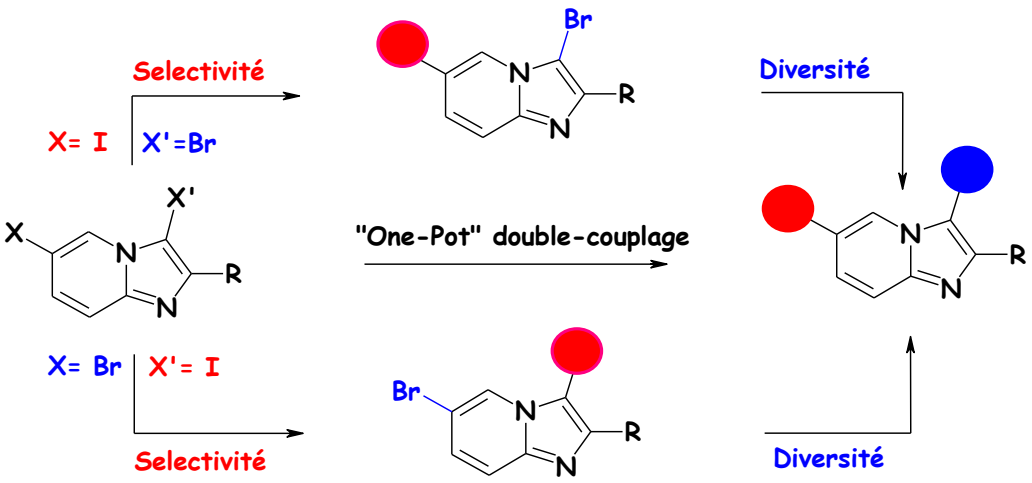


Schéma 1

Dans le troisième chapitre nous montrerons l'importance pharmacologique du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridazinique, les différentes voies de synthèse de ces dérivés ainsi que leur réactivité vis-à-vis des couplages catalysés au palladium (Schéma 2).

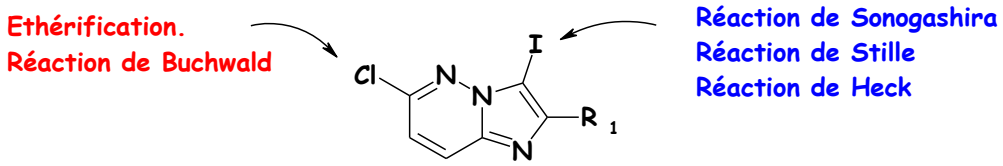


Schéma 2

Le quatrième chapitre sera consacré aux réactions d'arylations et d'hétéroarylations catalysées par le palladium menées sur la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine au moyen de dérivés bromés sachant que le chlore en position 6 est facilement substitué *via* un certain nombre de réactions. Nous avons également développé la possibilité d'accéder aux composés disubstitués imidazopyridaziniques en une seule étape selon une procédure "one-pot", couplage de Suzuki en position 6 suivi d'une réaction d'arylation en position 3 (Schéma 3**)**.

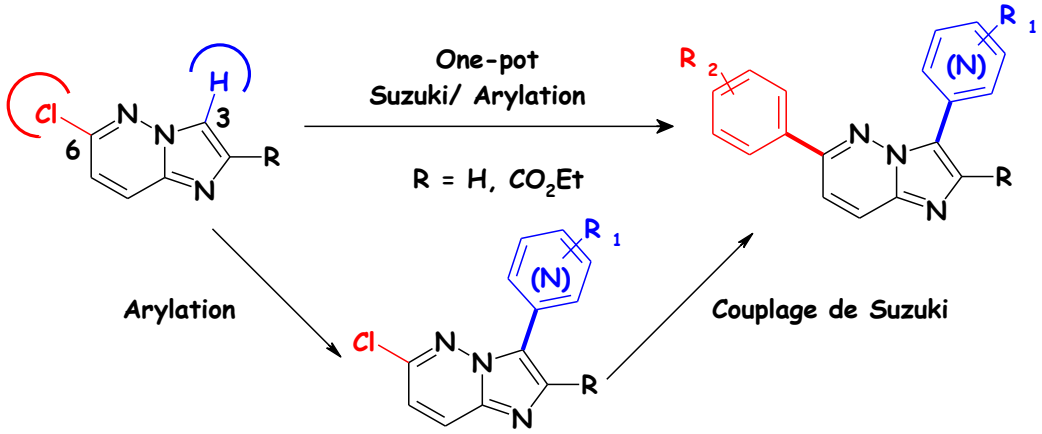


Schéma 3

Au cours du cinquième chapitre, nous décrirons, dans un premier temps, une méthode que nous avons mise au point concernant les réactions d'arylations et d'hétéroarylations intermoléculaires directes catalysées par le cuivre (Schéma 4**)**.

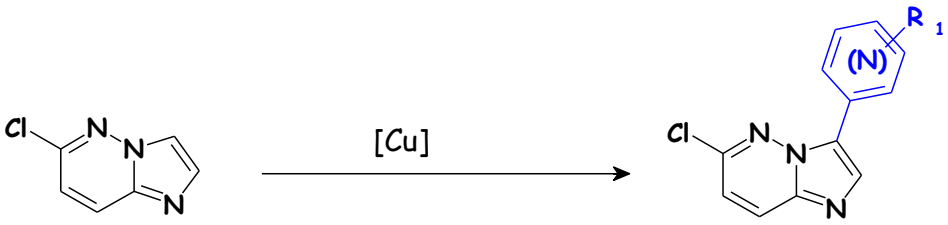


Schéma 4

Dans un second temps, nous présenterons nos efforts dans l'application de cette méthode afin d'élaborer de nouveaux hétérocycles par arylation intramoléculaire (Schéma 5).

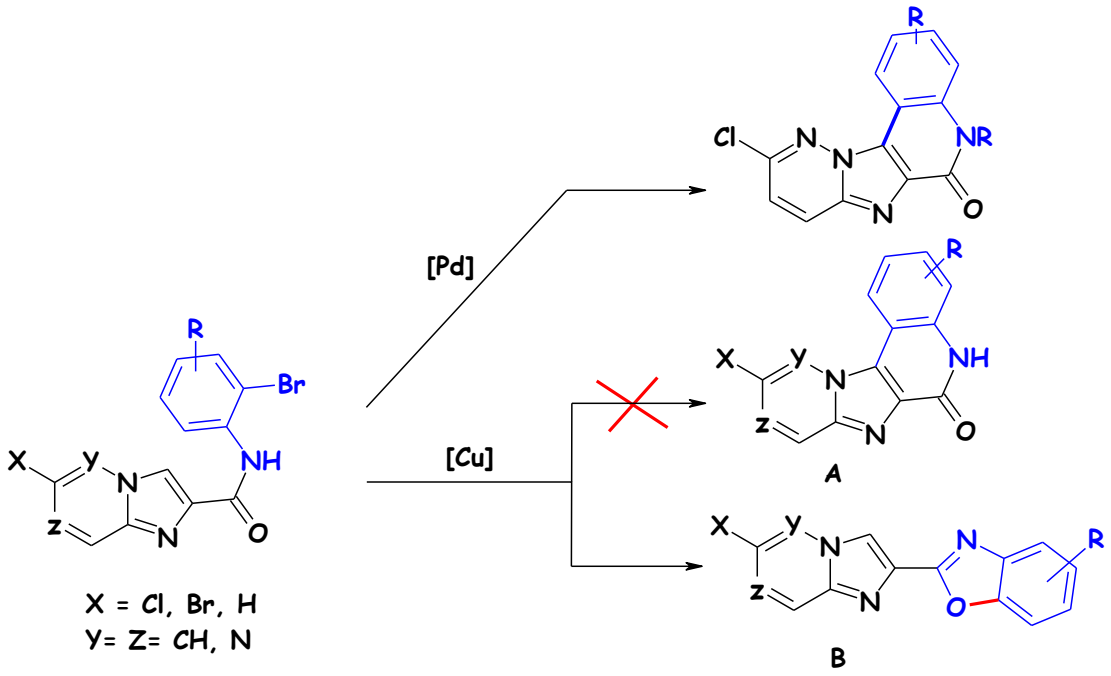


Schéma 5

Pour finaliser ce travail, le sixième chapitre sera réservé à la synthèse de dérivés polyhétérocycliques à structure imidazoazineque, en se basant sur des réactions multicomposant de type Ugi (Schéma 6). Cette séquence permet d'accéder facilement, à partir de 2-aminoazines diversement substituées, en deux étapes à des hétérocycles tels que les azino[1',2':1,2,]imidazo[5,4-*b*]indoles **(A)** et les pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines **(B)**, voire en une seule étape à des 6*H*-pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinoléin-5-ones **(C)** et des pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]quinolines **(D)**.

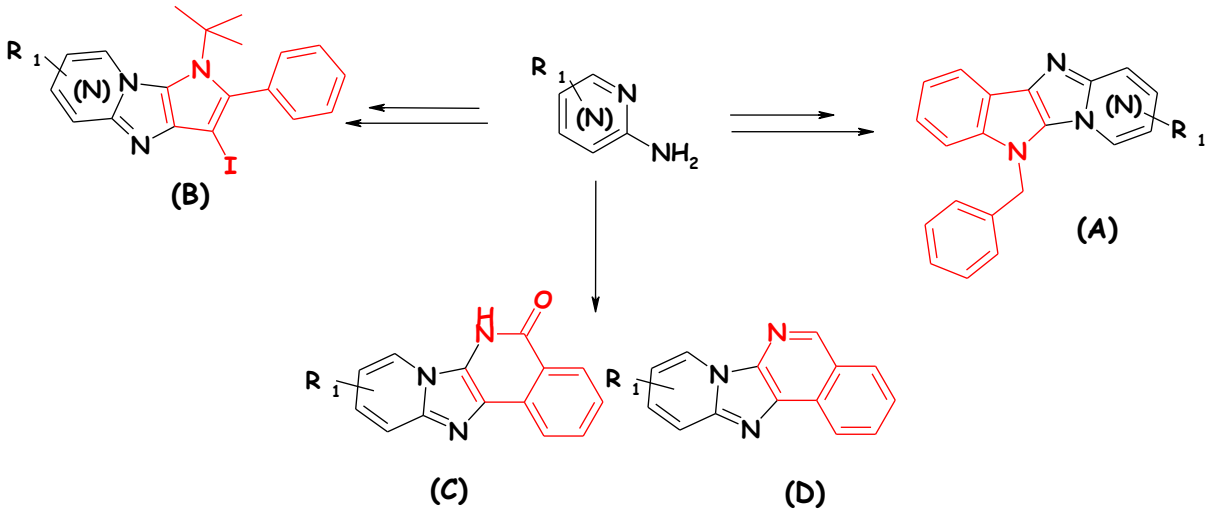


Schéma 6

Chapitre I: Etude de la sélectivité des couplages pallado-catalysés dans le cas d'hétérocycles polyhalogénés

Les hétérocycles contenant de l'azote, de l'oxygène voire du soufre forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. Ces hétérocycliques peuvent être facilement préparés par les voies de synthèse classiques. Toutefois, l'incorporation de substituants sur ces derniers peut parfois s'avérer problématique, du fait d'une faible réactivité vis-à-vis des réactifs commerciaux couramment utilisés ou bien de l'existence de plusieurs sites susceptibles de réagir en même temps.

Les hétérocycles polysubstitués peuvent être synthétisés selon deux approches.

- La première consiste à former l'hétérocycle de base après avoir installé correctement les substituants nécessaires à la poursuite de la synthèse.
- La deuxième approche consiste à former le système hétérocyclique puis introduire les substituants *via* de nombreuses réactions chimiques, à savoir la substitution nucléophile aromatique, les réactions catalysées par les métaux de transition ainsi que les réactions d'échanges d'halogène-métal.

Dans ce chapitre nous limiterons notre étude aux réactions catalysées par les métaux de transition et, plus particulièrement, celles catalysées par le palladium. Dans un premier temps, nous donnons un aperçu sur les différents couplages puis, dans un deuxième temps, nous citerons leurs utilisations dans la fonctionnalisation sélective d'hétérocycles polyhalogénés.

I- Vue d'ensemble des couplages catalysés par des complexes de palladium.

Grâce à la découverte des premiers organométalliques associée au développement récent de méthodes catalytiques utilisant des métaux nobles (Pd, Pt, Ru, Rh,…) générant de nouveaux outils de synthèse, la chimie organique a connu un essor important ces dernières années, les complexes de palladium étant parmi les plus étudiés et les plus utilisés.

Ils sont mis en œuvre lors des réactions de couplages avec différents dérivés organométalliques comme les dérivés de l'étain (réaction de Stille), du magnésium (réaction de Kumada), du silicium (réaction de Hiyama), du zinc (réaction de Negishi) et du bore (Réaction de

Suzuki-Miyaura). A noter également des couplages avec des alcynes (réaction de Sonogashira), avec des amines (réaction de Buchwald-Hartwig) et enfin des réactions d'allylations catalysées au Pd(0) (réaction de Tsuji-Trost) (Schéma 7).

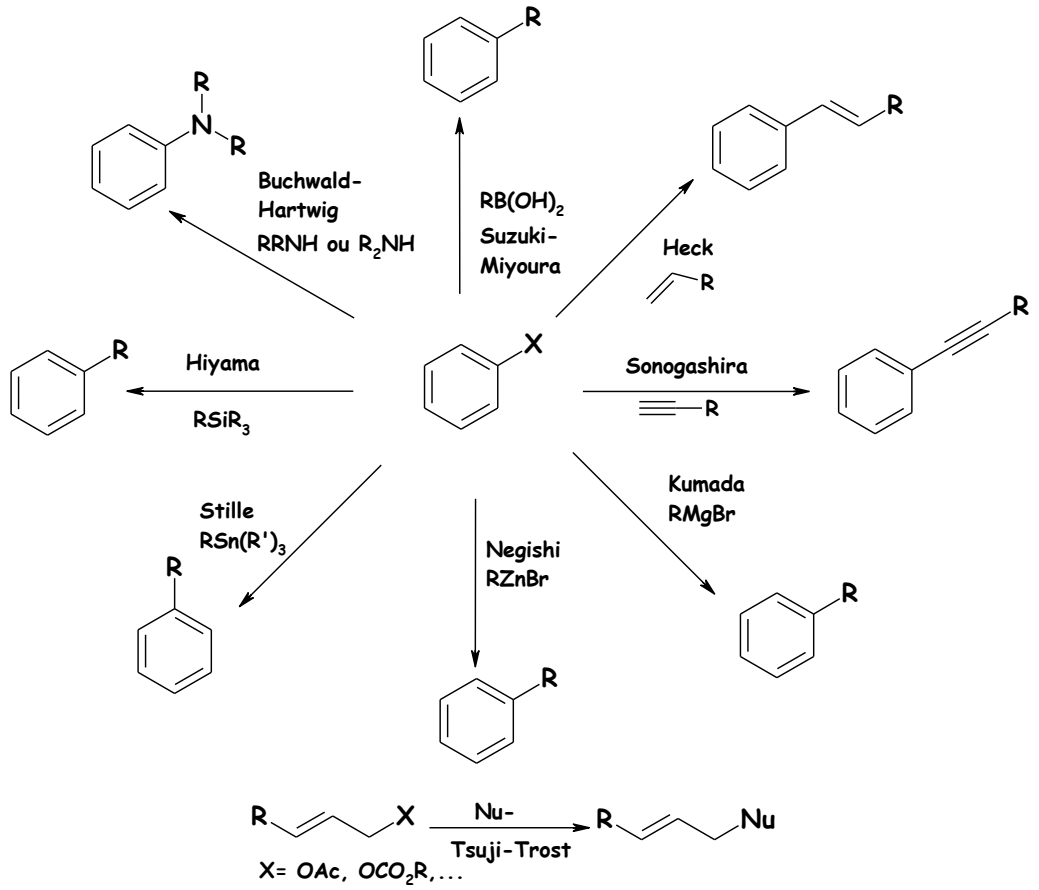


Schéma 7

I-1 Couplages pallado-catalysés avec des organométalliques

Historiquement, le développement des réactions de couplages organométalliques catalysées par des métaux de transition débute en 1972 lorsque les groupes de *Kumada*[1] et de *Masse*[2] rapportent, indépendamment l'un de l'autre, que la réaction d'un organomagnésien avec un halogénure d'aryle ou de vinyle peut être efficacement catalysée par des complexes de nickel (Schéma 8).

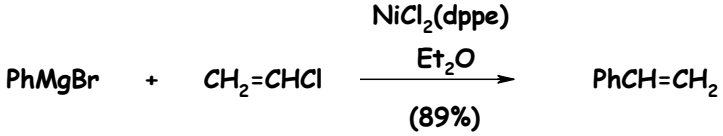


Schéma 8

[1] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
[2] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

Quelques années plus tard, *Murahashi* décrit la version catalysée au palladium du couplage de *Kumada-Corriu* à base d'organomagnésiens.[3]

Par ailleurs, en 1977, *Migita*[4] ouvre la voie des réactions de couplage à base d'étain. L'année suivante apparaissent les premières publications de *Stille*[5] dans ce domaine. En raison de l'étendue de son travail sur ce type de réaction, *Stille* a laissé son nom au couplage d'un organostannane avec un halogénure (ou un triflate) (Schéma 9).

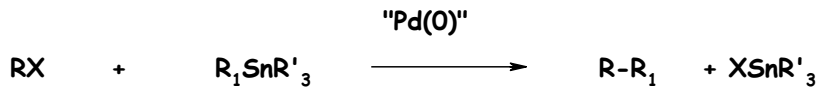


Schéma 9

De façon similaire, les couplages réalisés avec des organozinciques sont appelés couplages de Negishi (Schéma 10).[6]

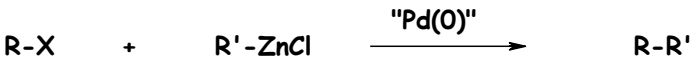


Schéma 10

En parallèle du Zinc, *Negishi* a également étudié les réactions de couplage à base de zirconium[7] ou d'aluminium.[8]

Après ces découvertes, de nombreux autres réactifs organométalliques se sont révélés efficaces lors des séquences de couplage. Il convient de signaler en particulier la réaction d'un acide ou d'un ester boronique avec un halogénure ou un triflate, décrite pour la première fois par *Suzuki* [9] en 1981, ce couplage a depuis lors trouvé de nombreuses applications tant à l'échelle du laboratoire qu'au niveau industriel (Schéma 11)

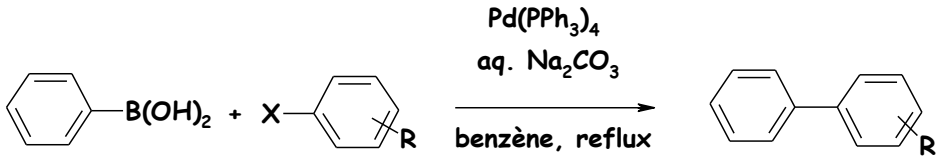


Schéma 11

[3] Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem* **1975**, *91*, 39.
[4] Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.
[5] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
[6] Negishi, E. - I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
[7] Okukado, N.; van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E.- I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1027.
[8] Baba, S.; Negishi, E.- I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
[9] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

Le couplage de Hiyama[10,11] entre un dérivé halogéné et un organosilane est une réaction comparable au couplage de Suzuki, exigeant un agent activant tel que des ions fluorures ou une base (Schéma 12).

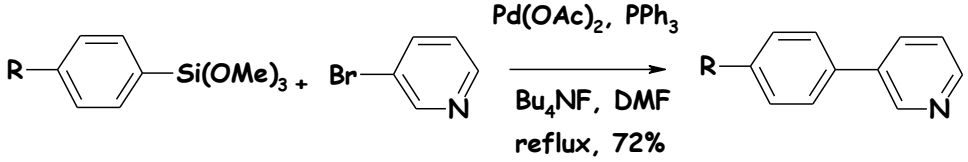


Schéma 12

Les réactifs organométalliques les plus utilisés lors des réactions de couplage sont aujourd'hui: le bore, l'étain, le silicium et le zinc. A côté du magnésium, de l'aluminium, du zirconium et du cuivre déjà mentionnés, l'utilisation d'autres métaux tels que le sodium, le silicium, le magnésium, le cadmium, le mercure et l'indium,… a aussi été décrite dans la littérature.

I-2 Couplages de Sonogashira

La publication des premiers travaux faisant état de l'utilisation de complexes palladium-phosphines est apparue pendant les années 1975-1976. Ainsi *Cassar* décrit le couplage d'halogénures aryliques (ou vinyliques) avec des acétylures de sodium générés *in situ* par réaction d'alcynes terminaux avec du méthanolate de sodium dans le DMF (Schéma 13).[12]

Schéma 13

La même année, *Sonogashira*[13] publie le couplage d'halogénures d'aryle ou de vinyle avec des alcynes terminaux en présence de CuI comme co-catalyseur dans des solvants aminés. Désignée sous le nom de couplage de Sonogashira, cette séquence est aujourd'hui largement

[10] Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. *Heterocycles* **1990**, *30*, 303.
[11] Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471.
[12] Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
[13] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.

utilisée pour la construction de systèmes conjugués aryl-alcynes ou ène-ynes (Schéma 14).[14]

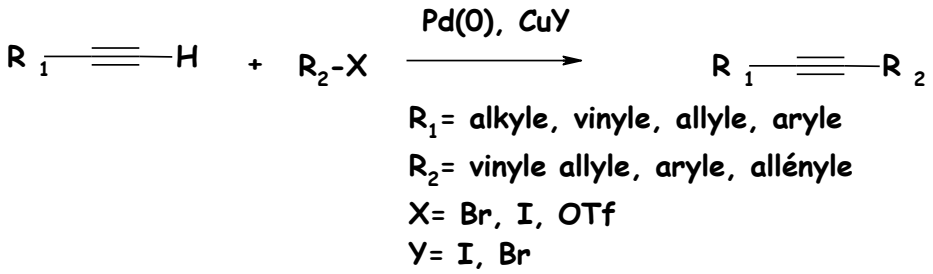


Schéma 14

I-3 Couplages de Heck

Le couplage de Heck correspond à la réaction, catalysée par le Pd(0), d'un dérivé halogéné vinylique ou aromatique avec une oléfine pauvre en électrons (Schéma 15).

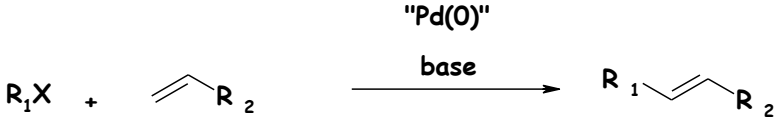


Schéma 15

Ces réactions de carbopalladation des oléfines catalysées par le palladium ont été découvertes conjointement par *Ozaki*[15] et *Heck.*[16]

I-4 Cycle catalytique des réactions de couplage palladié

Le mécanisme des réactions de couplage catalysées par le palladium peut se résumer généralement en quatre opérations successives (Schéma 16):

a) Initiation du cycle catalytique en formant l'espèce catalytique $Pd(0)L_2$ à partir de sels stables de Pd(0) ou de Pd(II).
b) Addition oxydante, étape correspondante à la réaction de l'espèce $Pd(0)L_2$ avec le réactif (R_1-X) pour former l'espèce organopalladiée $R_1Pd(II)$.
c) Transmétallation mettant en jeu le réactif (R_2-M) entraînant une transformation de l'espèce organopalladiée.

[14] (a) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 917. (b) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315. (c) Sonogashira, K. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 203.
[15] Mizoroki, J. F.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
[16] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

d) Elimination réductrice permettant l'élimination du palladium et la formation du produit de la réaction.

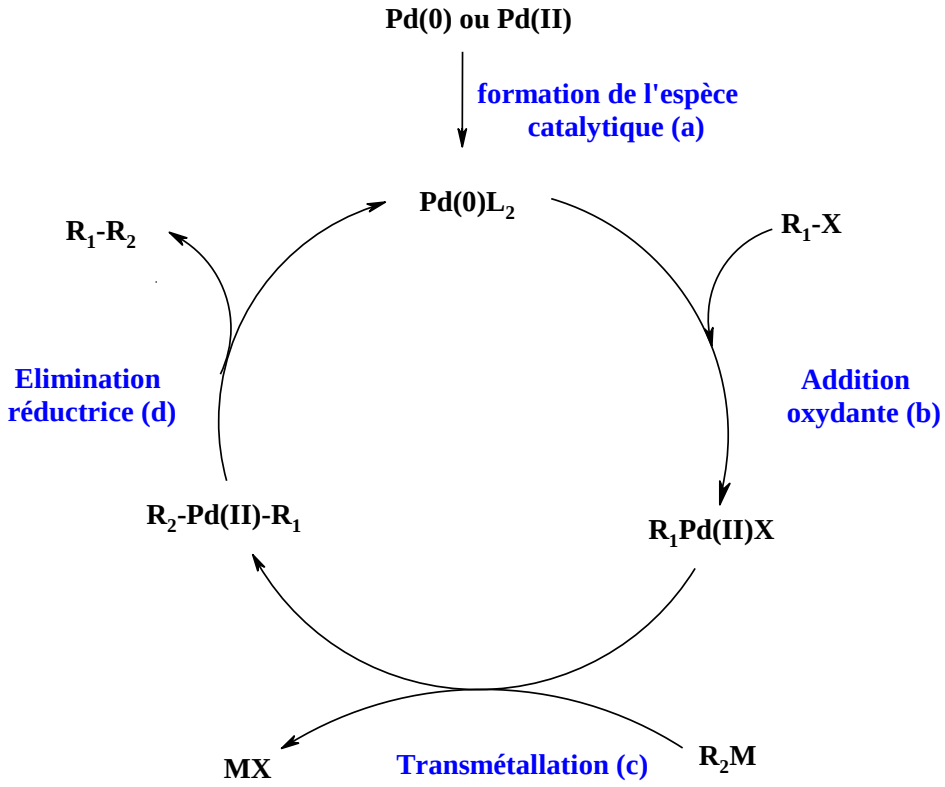


Schéma 16

II- Couplage régiosélectif au départ d'hétérocycles polyhalogénés (azotés, oxygénés et soufrés)

Les hétérocycles polysubstitués sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Parmi les nombreuses méthodes de synthèse développées pour y accéder, les réactions catalysées par le palladium et, plus particulièrement, les couplages régiosélectifs avec des hétérocycles polyhalogénés offrent une synthèse rapide de divers hétérocycles polysubstitués.

II-1 Origine de la sélectivité observée lors des réactions de couplage catalysées par le palladium avec des hétérocycles polyhalogénés

Dans le cas où les halogènes sont différents, la sélectivité est évidemment liée à l'énergie de dissociation des liaisons carbone-halogène ou carbone-pseudohalogène suivant le classement suivant: [17]

$$C\text{-}I > C\text{-}OTf > C\text{-}Br > C\text{-}Cl > C\text{-}F$$

[17] Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics.* **1995**, *14*, 1818.

Toutefois, la situation change lorsque les hétérocycles contiennent plusieurs halogènes identiques (Schéma 17). L'addition oxydante du palladium se fait comme dans le cas des réactions de substitution nucléophile aromatique (SN_{Ar}) sur les liaisons appauvries en électrons.

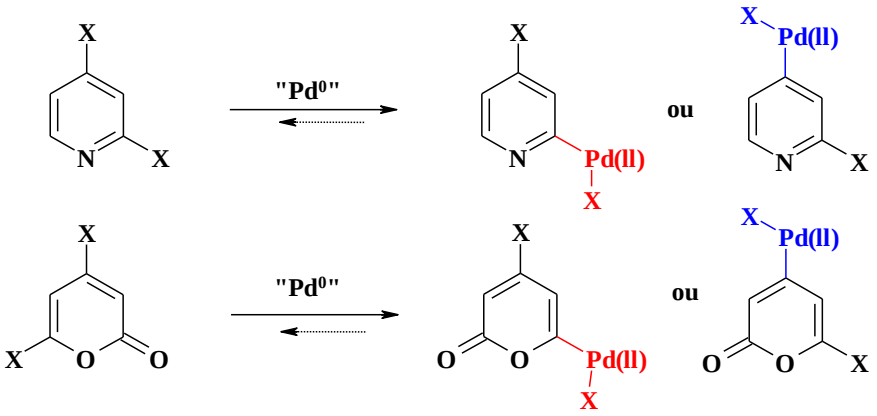


Schéma 17

Jusqu'à nos jours les facteurs qui contrôlent la régiosélectivité des couplages pallado-catalysés sont mal connus. Néanmoins, l'utilisation des méthodes de calculs théoriques ou la spectroscopie RMN permettent, dans certains cas, de prédire les sites réactifs vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium.

Lamb et ses collaborateurs[18] ont montré par des calculs théoriques que le couplage pallado-catalysé sur les 4,6-dichloro-2-pyrones se fait régiosélectivement en position 6, l'addition oxydante dans cette position générant un complexe palladié plus favorable que dans le cas où l'addition oxydante se fait en position 4**.** Le schéma **18** montre le profil énergétique des deux possibilités d'addition oxydante du $Pd(0)(PMe_3)_2$ sur les 4,6-dichloro-2-pyrones. L'énergie relative et l'énergie de réaction (en parenthèse) sont exprimées en $kcal.mol^{-1}$.

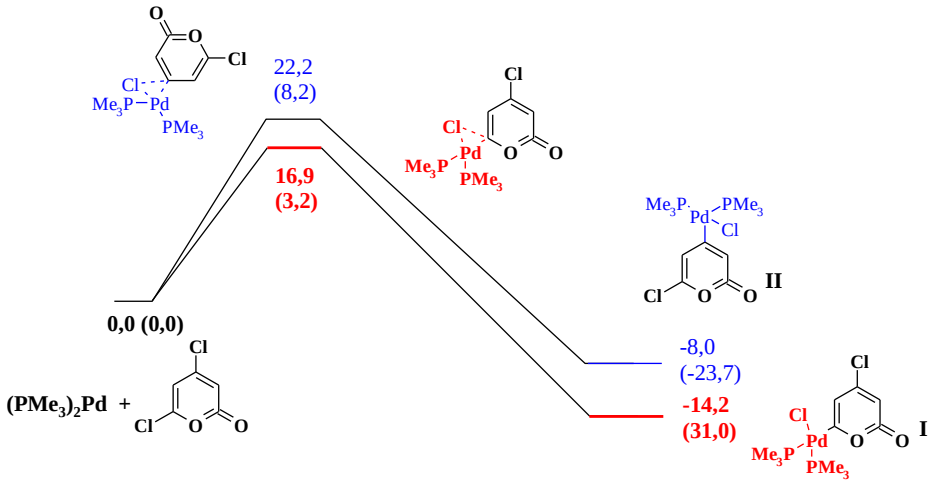
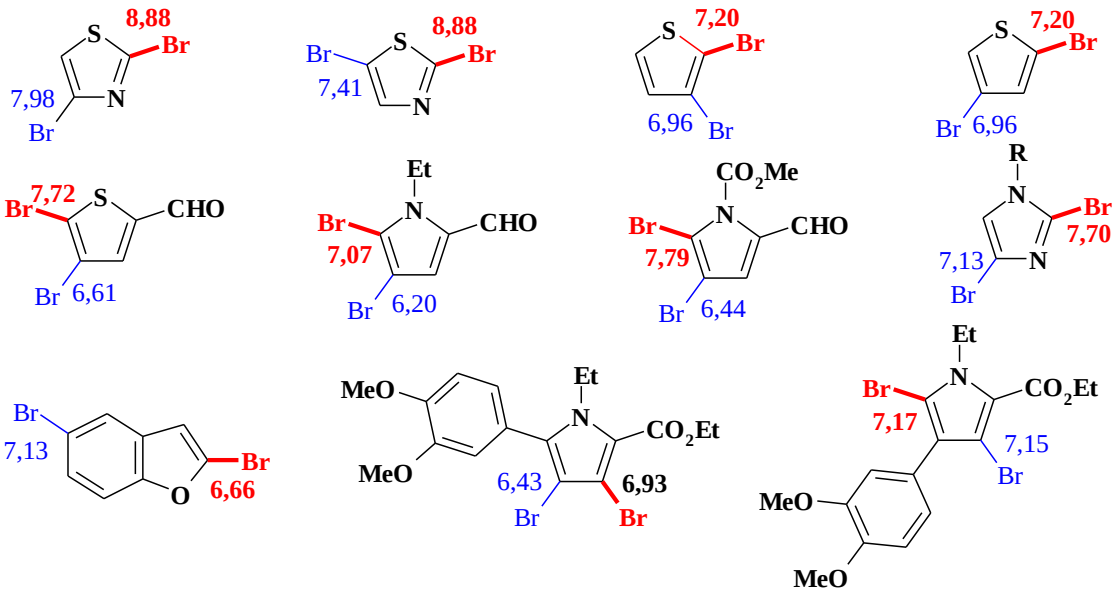


Schéma 18

[18] Fairlamb, I. J. S.; O'Brien, C. T.; Lin, Z.; Lamb, K. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1213.

Handy et Zhang[19], à leur tour, ont récemment développé une méthode de prédiction de la sélectivité du site réactif basée sur l'utilisation de données émanant de la spectroscopie RMN des protons hétérocycliques. Dans le cas des hétérocycles à 5 chaînons (Schéma 19), le couplage régiosélectif est observé au niveau du carbone pauvre en électrons.

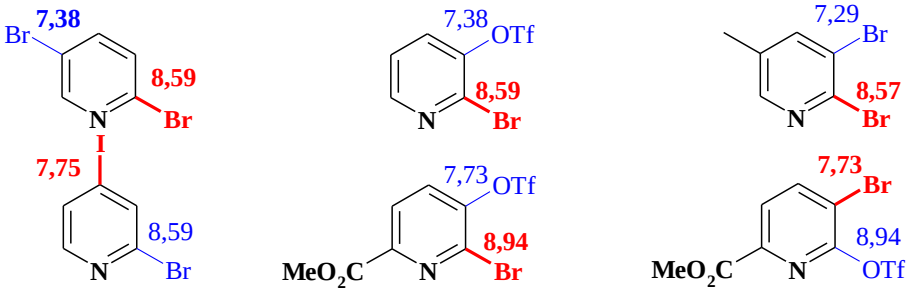


liaison rouge (en gras): site du premier couplage

liaosn bleu : site du deuxième couplage

Schéma 19

Le même résultat est observé pour les hétérocycles à 6 chaînons (Schéma 20). Cependant cette méthode n'est pas générale puisque, lorsque les halogènes sont différents, voire lors de l'utilisation d'un pseudohalogène, cette technique n'est plus valable. Dans ce cas, la régiosélectivité des couplages est contrôlée par la différence de réactivité des liaisons C-X.



liaison rouge (en gras): site du premier couplage

liaison bleu : site du deuxième couplage

Schéma 20

[19] Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.*, **2006**, 299.

II-2 Couplages régiosélectifs avec des hétérocycles à 5 chaînons et leurs dérivés analogues benzéniques

Le thiophène, furane, pyrrole, thiazole, imidazole ainsi que leurs analogues benzéniques polyhalogénés sont souvent utilisés dans des réactions de couplage régiosélectives, d'où la réalisation de plusieurs études.

Thiophènes et benzothiophènes

Le thiophène présente deux positions électroniquement différentes, la position 2(5) et la position 3(4). Dans le cas des thiophènes 3,4-dihalogénés, l'introduction d'un groupement volumineux provoque une différenciation des deux positions. Ce n'est pas le cas pour les composés 2,5-dihalogénés où, en général, la régiosélectivité n'est pas évidente.

Dans les années 90, Kornhauser et ses collaborateurs[20] ont décrit un couplage régiosélectif de type Suzuki sur les 3,4-dibromothiophènes (Schéma 21). Cette technique a été utilisée pour synthétiser des analogues de la 4-(4'-sulfonylméthyl)phényl-3-(4'-fluorophényl)thiophène.

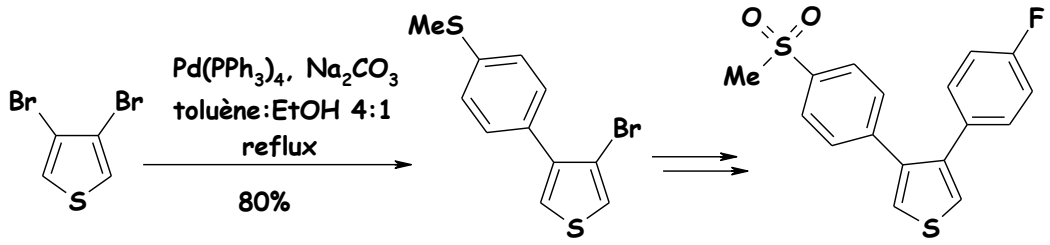


Schéma 21

En ce qui concerne la sélectivité des couplages au départ de 2,5-dihalogénothiophènes, plusieurs travaux issus de la littérature étudient cette sélectivité dans le cas de la réaction de Sonogashira sur les 2,5-diiodothiophènes[21], et les 2,5-dibromothiophènes.[22] En 1995, Gronowitz et *coll*.[23] ont réalisé le couplage de Suzuki avec les 2,5-dibromothiophènes (Schéma 22).

[20] (a) Pinto, D. J. P.; Copeland, R. A.; Covington, M. B.; Pitts, W. J.; Batt, D. G.; Orwat, M. J.; Lam, G. N.; Joshi, A.; Chan, Y.-C.; Wang, S.; Trzaskos, J. M.; Magolda, R. L.; Kornhauser, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2907. (b) Ankersen, M.; Peschke, B.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1293.

[21] (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Messeri, T. *Synth. Commun*. **1991**, *21*, 1875. (b) Crisp, G. T.; Robertson, T. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3239. (c) Kundu, N. G.; Nandi, B. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 4563. (d) Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Molecules* **2002**, *7*, 447. (d) Crisp, G. T. *Synth. Commun*. **1989**, *19*, 307.

[22] Tranchier, J.-P.; Chavignon, R.; Prim, D.; Auffrant, A.; Plyta, Z. F.; Rose-Munch, F.; Rose, E. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 3607.

[23] Wellmar, U.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem*. **1995**, *32*, 1159.

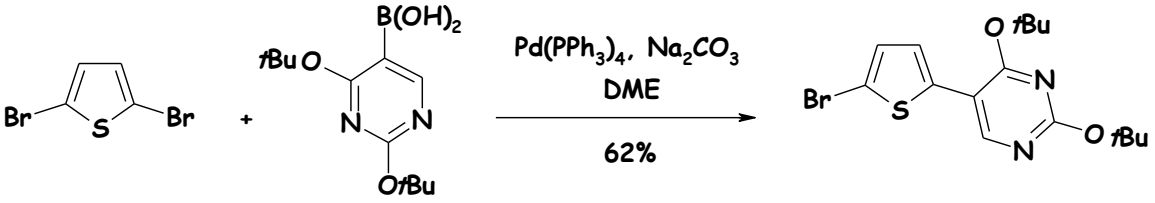


Schéma 22

Un autre couplage de Suzuki avec les 2,5-dibromothiophènes réalisé sur support solide a été publié par l'équipe d'Armstrong (Schéma 23).[24]

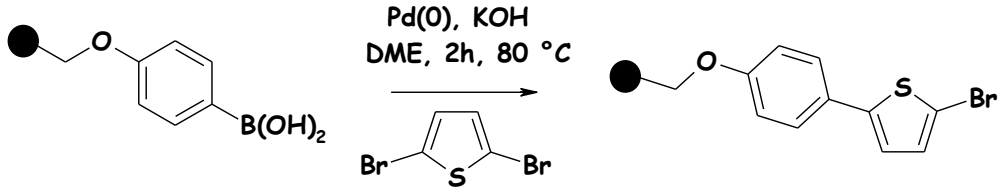


Schéma 23

Récemment, Rault et ses collaborateurs ont réalisé un couplage de Suzuki sur les 2,5-dibromothiophènes[25] (Schéma 24). Dans la même période Wang a mis au point une réaction sélective au départ des 2,2'-dibromo-5,5'bithiophènes.[26]

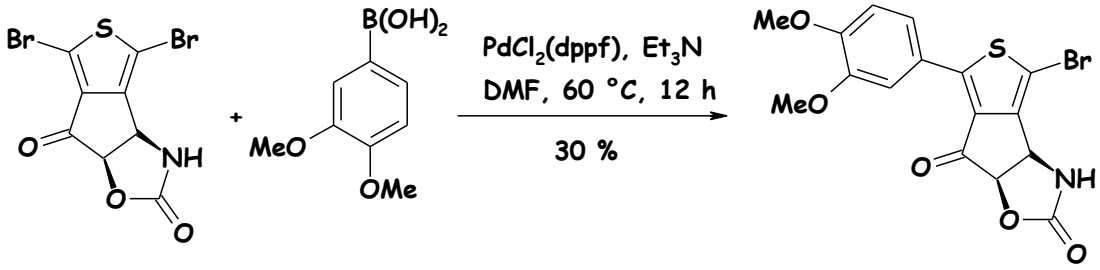


Schéma 24

Akoudad et Roncali[27] ont étudié la régiosélectivité du couplage de Stille sur le 2,5-dibromothiophène, les composés monosubstitués ont été obtenus avec un faible rendement ne dépassant pas 17% (Schéma 25).

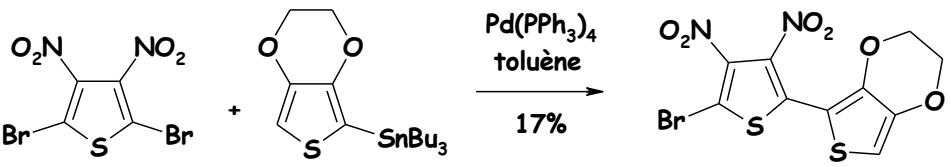


Schéma 25

[24] Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 7607.
[25] Dallemagne, P.; Khanh, L. P.; Alsaidi, A.; Varlet, I.; Collot, V.; Paillet, M.; Bureau, R.; Rault, S. *Bioorg. Med. Chem*. **2003**, *11*, 1161.
[26] Wang, N.-X. *Synth. Commun*. **2003**, *33*, 2119.
[27] Akoudad, S.; Roncali, J. *Chem. Commun*. **1998**, 2081.

Dans le cas des couplages au départ des 2,4-dihalogénothiophènes, Gronowitz et *coll.*[23] ont fonctionnalisé sélectivement la position 2 *via* une réaction de Suzuki (Schéma 26).

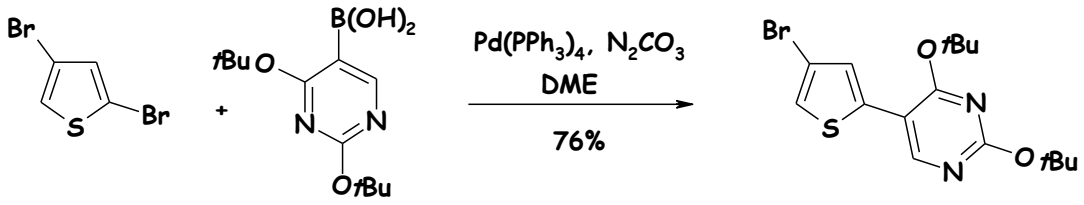


Schéma 26

Dans la même période, d'autres travaux ont permis l'étude de la régiosélectivité de la séquence de Suzuki.[28] L'équipe d'Irie a utilisé ce couplage pour fonctionnaliser sélectivement les 2,4-dibromothiophènes[29] conduisant au produit de monosubstitution, isolé avec un rendement de 55% (Schéma 27).

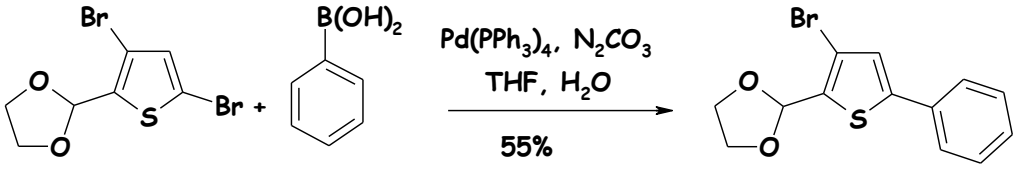


Schéma 27

L'équipe de Schenetti[30] a réalisé un couplage sélectif de Stille en position 2 du 2,4-dibromothiophène (Schéma 28).

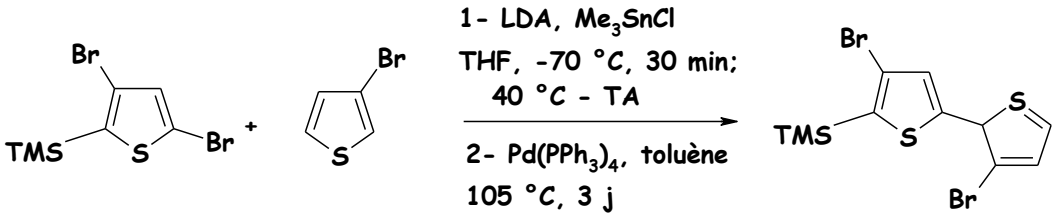


Schéma 28

Dans le cas des 2,3-dibromothiophènes, Lera et *coll.*[31] ont réalisé avec succès la fonctionnalisation régiosélective de la position 2 (réaction 1, Schéma 29). La même réactivité a été observée avec les 2,3-dibromo-5-cyanothiophènes.[32] Des résultats similaires ont été publiés pas le groupe de Sampson[33] (réaction 2, Schéma 29) et Rehborn (réaction 3, Schéma 29).[34]

---

[28] (a) Saika, T.; Irie, M.; Shimidzu, T. *Chem. Commun*. **1994**, 2123. (b) Osuka, A.; Fujikane, D.; Shinmori, H.; Kobatake, S.; Irie, M. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 3913. (c) Uchida, K.; Takata, A.; Nakamura, S.; Irie, M. *Chem. Lett*. **2002**, 476. (d) Gallant, M.; Belley, M.; Carriére, M.-C.; Chateauneuf, A.; Denis, D.; Lachance, N.; Lamontagne, S.; Metters, K. M.; Sawyer, N.; Slipetz, D.; Truchon, J. F.; Labelle, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 3813.

[29] (b) Kondani, T.; Matsuda, K.; Yamada, T.; Kobatake, S.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9631.

[30] Antolini, L.; Goldoni, F.; Iarossi, D.; Mucci, A.; Schenetti, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,**1997**, 1957.

[31] Pereira, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7871.

[32] Zhi, L.; Tegley, C. M.; Pio, B.; West, S. J.; Marschke, K. B.; Mais, D. E.; Jones, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 415.

[33] Kiryanow, A. A.; Seed, A. J.; Sampson, P. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 8797.

[34] Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 965.

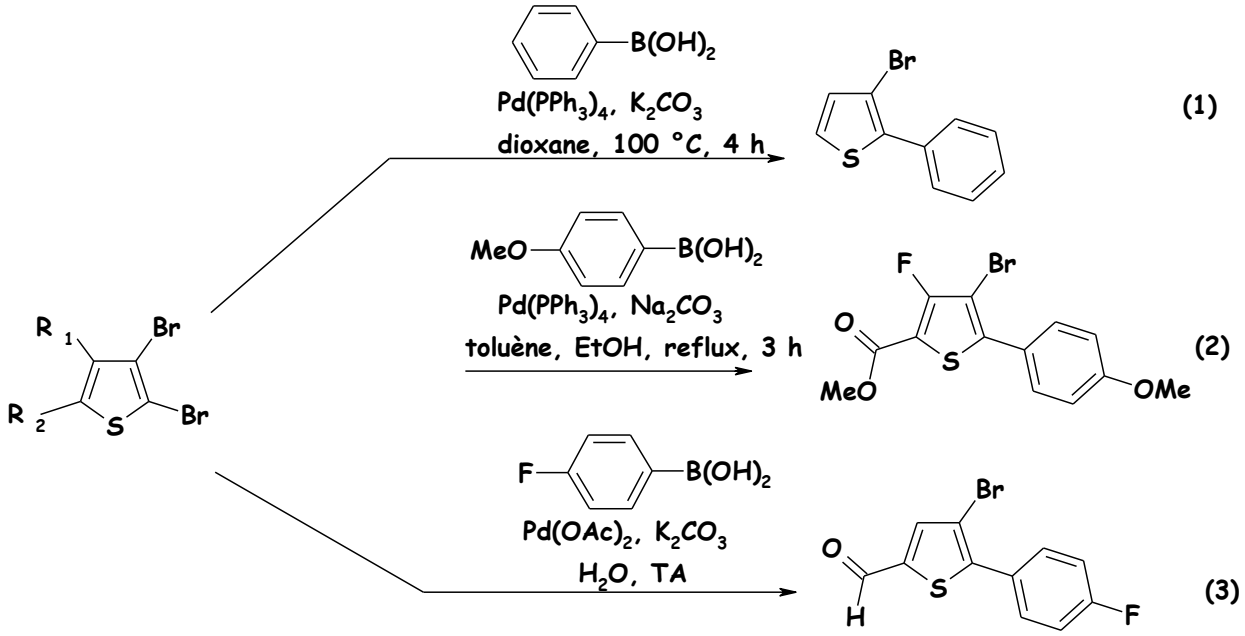


Schéma 29

Bien que peu de travaux font état de la régiosélectivité des couplages pallado-catalysés sur les benzothiophènes, les réactions de Sonogashira,[35] Suzuki[36] est Stille[37] ont été toutefois réalisées sélectivement en position 2, (Schéma 30).

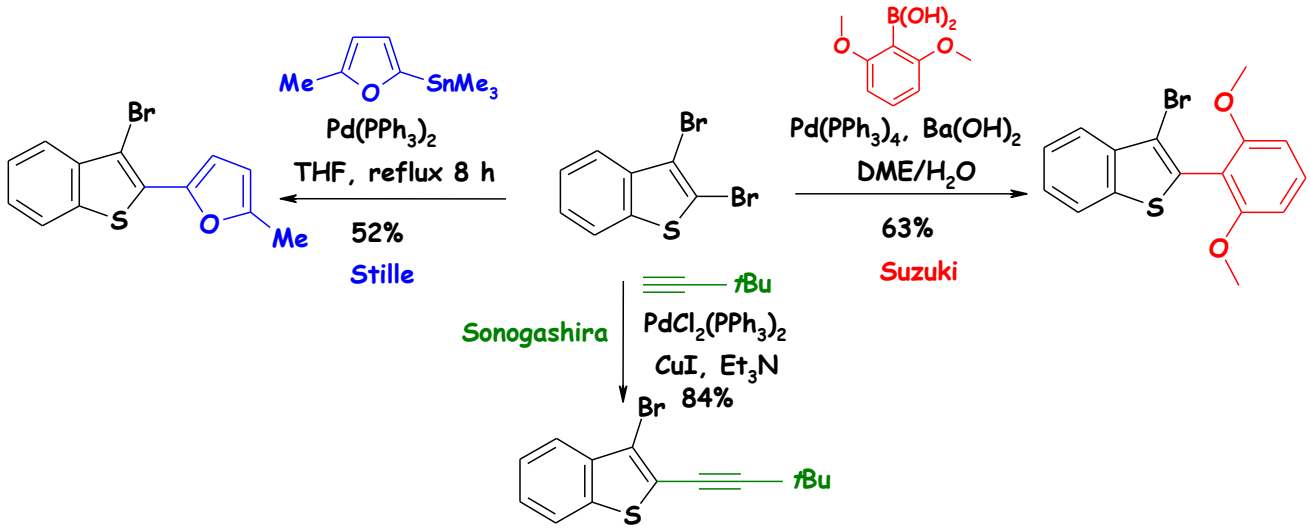


Schéma 30

Furanes du benzofuranes

Le furane contrairement au thiophène est peu étudié. La littérature ne fait état que de quelques travaux sur la sélectivité des couplages pallado-catalysés.

[35] Bussenius, J.; Laber, N.; Müller, T.; Eberbach, W. *Chem. Ber*. **1994**, *127*, 247.
[36] Heynderickx, A.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Synthesis* **2002**, 213.
[37] Yamamura, K.; Houda, Y.; Hashimoto, M.; Kimura, T.; Kamezawa, M.; Otani, T. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 1413.

Pauls et *coll*.[38] ont réalisé un couplage sélectif au départ du 2,5-dibromofurane avec l'acide 4-carboxybenzène boronique, le composé de monosubstitution est obtenu avec un faible rendement de 22% (Schéma 3, réaction 1), alors que l'équipe de Gronowitz et *coll*.[23] a trouvé des meilleurs résultats avec l'acide pyrimidineboronique, le produit de monosubstitution est isolé avec 58%. La même équipe a développé un couplage sélectif en position 2 des 2,4-dibromofuranes (Schéma 31, réaction 1).[23] Des résultats similaires sont obtenus avec les couplages de Suzuki[39], Stille[39] (Schéma 31, réaction 3) et Sonogashira (Schéma 31, réaction 4)[40] sur les 2,3-dibromofuranes (Schéma 31).

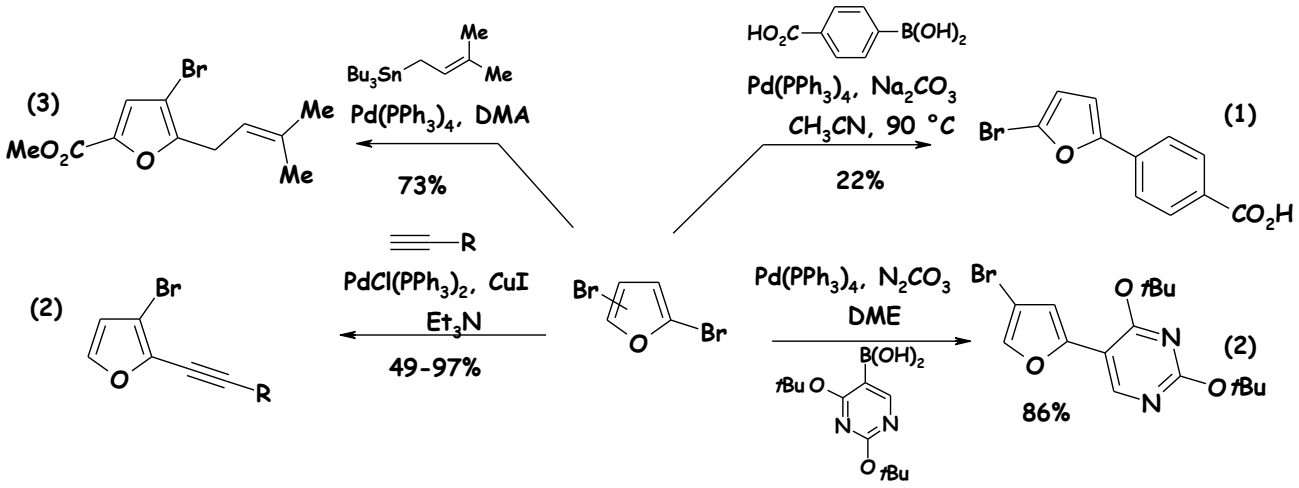


Schéma 31

En la série benzofuranique, la position 2 réagit sélectivement lors des différents couplages catalysés par palladium. Bartels et *coll*. ont décrit un couplage de type Sonogashira sur les 2,3-dibromobenzofuranes et les 2,3,6-tribromobenzofuranes,[41] la réaction de Stille a été étudiée au départ des 2,6-dibromobenzofuranes par le groupe de Lee (Schéma 32).[42]

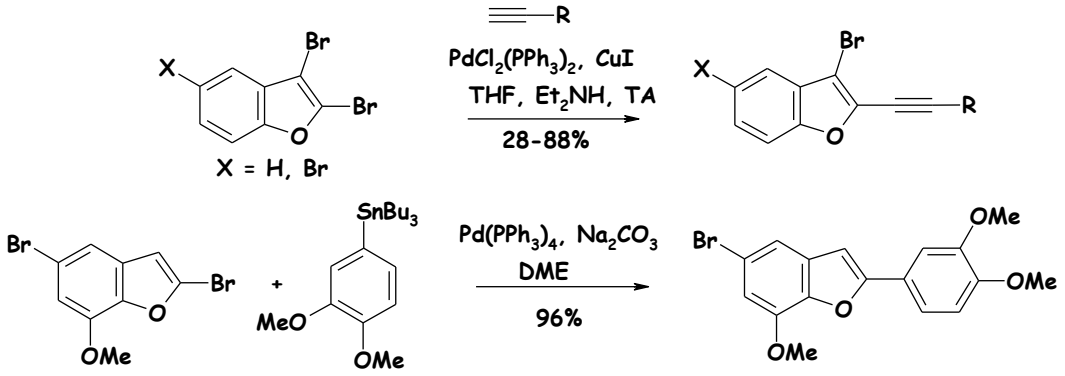


Schéma 32

[38] Gong, Y.; Pauls, H. W. *Synlett* **2000**, 829.
[39] Bach, T.; Krüger, L. *Eur. J. Org. Chem*.**1999**, 2045.
[40] Bach, T.; Krüger, L. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 1729.
[41] (a) Bach, T.; Bartels, M. *Synlett* **2001**, 1284. (b) Bach,T.; Bartels, M. *Synthesis* **2003**, 925.
[42] Lin, S.-Y.; Chen, C.-L.; Lee, Y.-J. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 2968.

Pyrroles et indoles

Iwao et *coll.*[43] ont étudié la sélectivité de la réaction de Suzuki au départ du pyrrole disubstitué en position 3 et 4 par un motif triflate. Le produit de monosubstitution est obtenu avec un bon rendement (Schéma 33). La grande sélectivité observée est due au gène stérique provoqué par l'introduction du premier groupement.

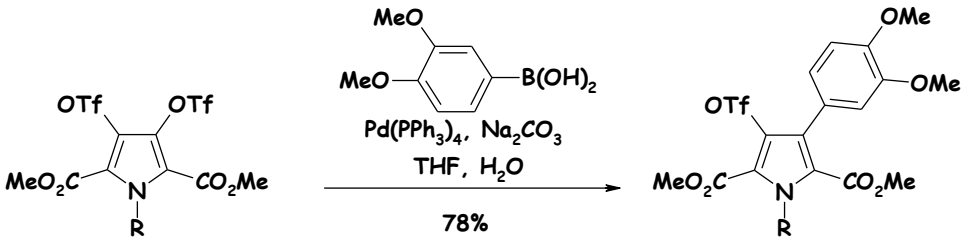


Schéma 33

Les couplages sélectifs sur l'indole ont été largement étudiés pas Ohta est ses collaborateurs[44], lors de la synthèse totale des nortopsentins. Les 3,6-dibromoindoles sont fonctionnalisés sélectivement en position 6 par un couplage de Suzuki (Schéma 34). Plusieurs acides boroniques ont été utilisés, les produits de monocouplage sont obtenus avec de bons rendements 52-78%.

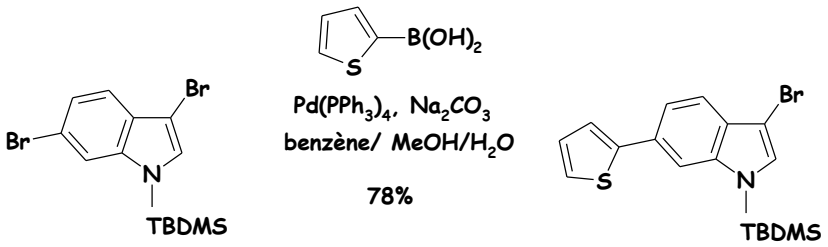


Schéma 34

Rault et *coll.*[45] ont étudié la sélectivité des couplages de Sonogashira et de Suzuki avec le 5-bromo-3-iodoindole. Les produits de monosubstitution sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 35).

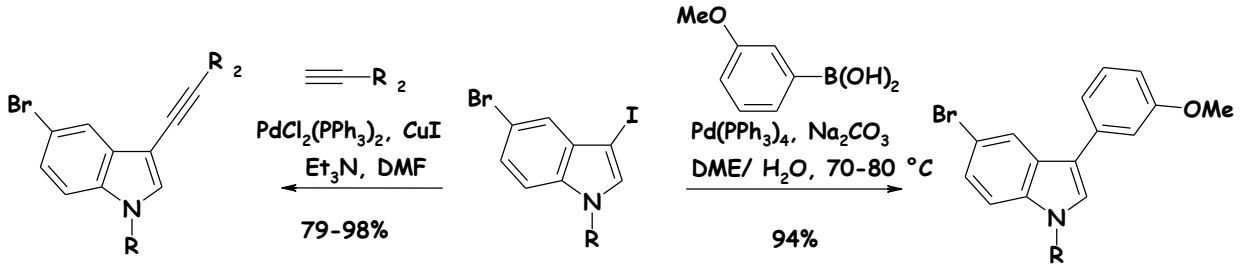


Schéma 35

[43] Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4443.
[44] Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831
[45] Witulski, B.; Azcon, J-R.; Alayrac, C.; Arnautu, A.; Collot, V.; Rault, S. *Synthesis*, **2005**, 771.

1,2-Thiazoles et 1,3-thiazoles

Dans la littérature peu d'exemples relatent l'étude de la régiosélectivité des couplages pallado-catalysés sur les thiazoles polyhalogénés. Ces réactions se font de préférence en position 2 du thiazole (1,3-thiazole) et en position 5 de l'isothiasole (1,2-thiazole). Par exemple Zlotin et ses collaborateurs ont mis au point, sur des 4,5-diodo-3-bromoisothiazoles, un couplage sélectif de Sonogashira en position 5 (Schéma 36).[46]

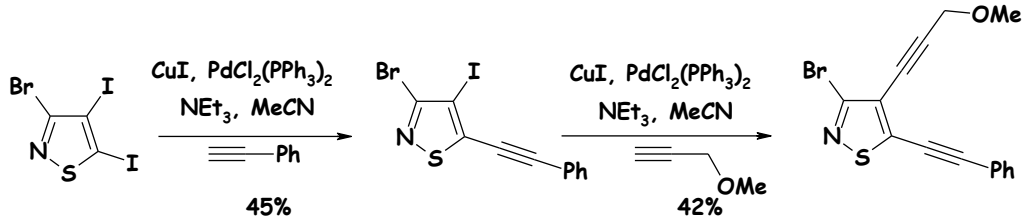


Schéma 36

Cette stratégie a aussi été appliquée en 2003 aux dérivés du 3,4,5-tétrabromoisothiazole par Rees et ses collaborateurs.[47] Les composés alcynylés en position 5 ont été obtenus avec des faibles rendements. Toutefois, il n'y a pas de deuxième couplage de Sonogashira tant en position 3 que 4.

Une différenciation entre les positions 3 et 5 de l'isothiazole est observée lors de la réaction des 3,5-dihalogénoisothiazoles avec divers acides boroniques (Schéma 37).[47]

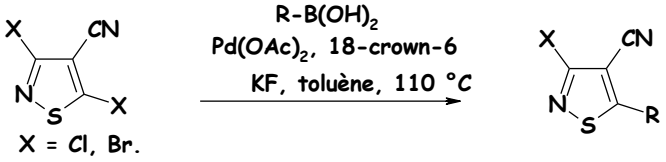


Schéma 37

Dans la série des 1,3-thiazoles, une étude bibliographique a montré que les réactions de couplage catalysées par le palladium constituent une voie alternative à la synthèse de Hantzsch couramment utilisée.[48] Ces dernières se font sélectivement en position 2. Les études conduites par Negrini et *coll.*[49] ont permis de fonctionnaliser sélectivement des 2,5-dibromothiazoles au moyen de dérivés stannylés (Schéma 38).

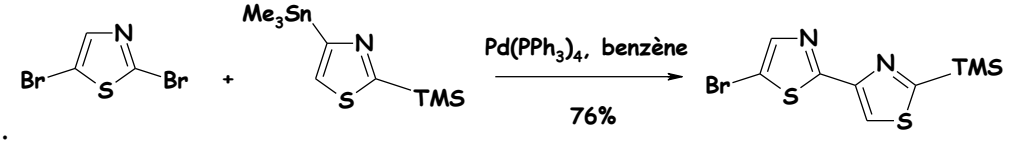


Schéma 38

[46] Zlotin, S. G.; Kislitsin, P. G.; Luk'yanov, O. A. *Russ. Chem. Bull*. **1998**, *47*, 519.
[47] I.C. Christoforou, P.A. Koutentis and C.W. Rees, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*. 2900.
[48] Hantzsch, A.; Weber, J. H., *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 3118.
[49] Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Negrini, E. *Synthesis* **1987**, 185.

Quelques années plus tard, d'autres exemples de couplage de Sonogashira au départ des 2,4-dibromothiazoles[50] ou l'ester (4-trifluorométhanesulfonyloxythiazol-2-yl)trifluorométhane sulfonique acide[51] ont été mentionnés. Les composés alcynylés en position 2 ont été obtenus avec de bons rendements.

Imidazoles

Les études menées par l'équipe d'Ohta montrent la sélectivité du couplage de Suzuki pour la position 2 des 2,4,5-tribromo-[45,52] et 2,4,5-triiodoimidazoles.[45] Le deuxième couplage est ensuite réalisé préférentiellement en position 5 (Schéma 39).

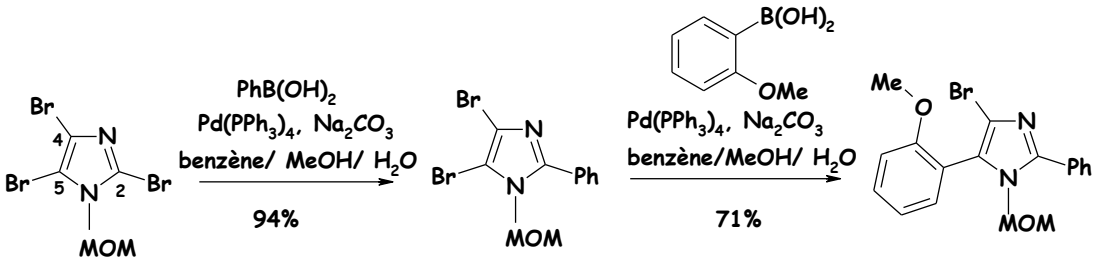


Schéma 39

D'autres études réalisées pas l'équipe de Zimmerlin[53] confirment la sélectivité pour la position 5 des 4,5-dibromoimidazoles (Schéma 40).

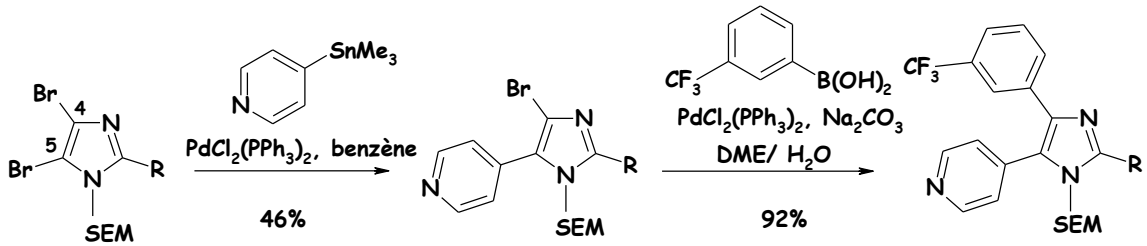


Schéma 40

II-3 Etude de la régiosélectivité des hétérocycles à six chainons

Pyridines, quinoléines et isoquinoléines

La littérature fait état de divers travaux de fonctionnalisation régiosélective de la pyridine. Les premières études de la sélectivité des réactions de couplage sur les

[50] Nicolaou, K. C.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; He, V.; Roshangar, F.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Hepworth, D. *Bioorg. Med. Chem*. **1999**, *7*, 665.
[51] Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 2485.
[52] Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1994**, 2085.
[53] Revesz, L.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Wolf, R.; Zimmerlin, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2002**, *12*, 2109.

dihalogénopyridines remontent aux années 90. De nombreux travaux ont étudié la sélectivité du couplage de Sonogashira avec la 2,6-dibromopyridine (réaction 1 et 2, Schéma 41),[21,54] la 2,5-dibromopyridine (réaction 3, Schéma 41).[55] Nous pouvons aussi signaler que les mêmes résultats sont observés avec la 2,4-dichloropyridine (réaction 4, Schéma 41),[56] et la 2,3-dichloropyridine (réaction 5, Schéma 41)[57]. Dans tous les cas, seul le composé de couplage en position 2 est obtenu (réaction 6, Schéma 41). La même stratégie a été étudiée dans le contexte des 3,4-dibromopyridines (réaction 6, Schéma 41).[58]

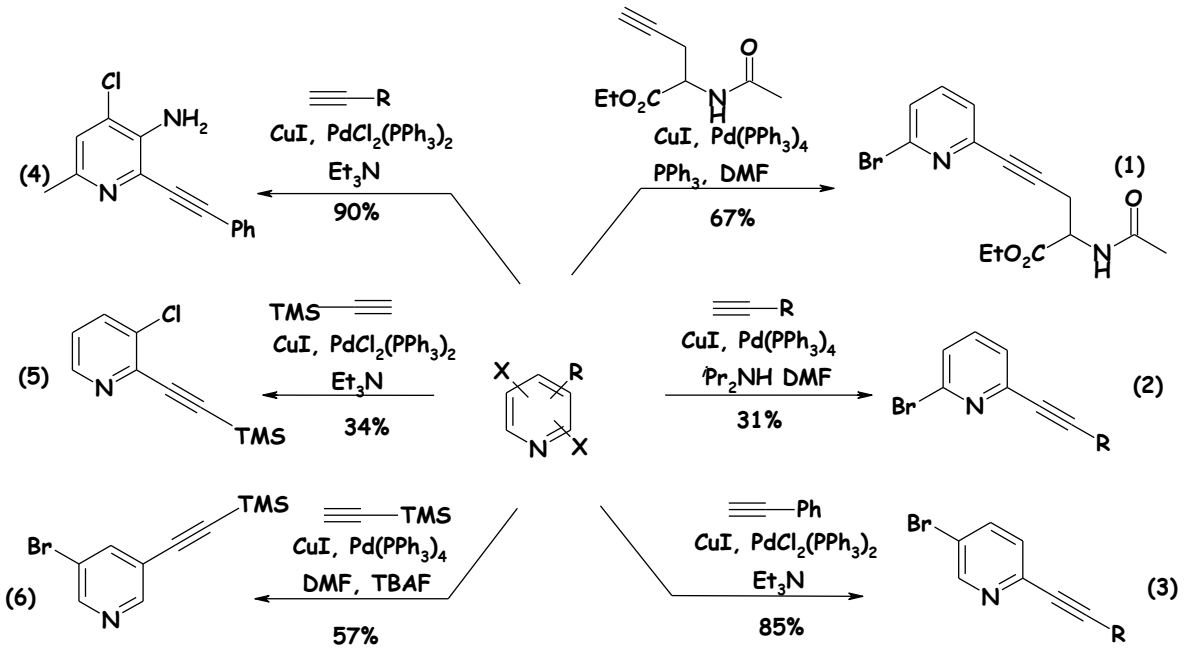


Schéma 41

Récemment plusieurs travaux ont mis au point une méthode de fonctionnalisation sélective de la 2,5-dibromopyridine[59] (réaction 1, Schéma 42) et de la 2,6-dibromopyridine[60,61]

[54] (a) Keenan, R. M.; Miller, W. H.; Barton, L. S.; Bondinell, W. E.; Cousins, R. D.; Eppley, D. F.; Hwang, S.-M.; Kwon, C.; Lago, M. A.; Nguyen, T. T.; Smith, B. R.; Uzinskas, I. N.; Yuan, C. C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 1801. (b) Dana, B. H.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *J. Organomet. Chem*. **2002**, *648*, 251.

[55] (a) Ernst, A.; Gobbi, L.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 7959. (b) Tilley, W. J.; Zawoiski, S. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 386. (c) Tour, J. M.; Rawlett, A. M.; Kozaki, M.; Yao, Y.; Jagessar, R. C.; Dirk, S. M.; Price, D. W.; Reed, M. A.; Zhou, C.-W.; Chen, J.; Wang, W.; Campbell, I. *Chem. Eur. J*. **2001**, 7, 5118. (d) Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 762. (c) Price, D. W. Jr.; Dirk, S. M.; Maya, F.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2497.

[56] Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L.; Lu, Y.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 4288.

[57] Kim, C.-S.; Russel, K. C. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 8229.

[58] Cosford, N. D. P.; Roppe, J.; Tehrani, L.; Schweiger, E. J.; Seiders, T. J.; Chaudary, A.; Rao, S.; Varney, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 351.

[59] Vice, S.; Bara, T.; Bauer, A.; Evans, C. A.; Ford, J.; Josien, H.; McCombie, S.; Miller, M.; Nazareno, D.; Palani, A.; Tagat, J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 2487.

[60] Cuperly, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 238.

(réaction 2, Schéma 42) en position 2 avec des dérivés stannylés. D'autres résultats ont été décrits par l'équipe de Cruskie et collaborateurs,[62] sur la 2,3-dichloropyridine en position 2 (réaction 3, Schéma 42).

En 2001, l'équipe de Siegel a utilisé le couplage de Suzuki pour introduire sélectivement des aryles en position 2 de la 2,6-dibromopyridine (réaction 4, Schéma 42).[63] D'autres études ont confirmé ces résultats obtenus[64] et dans la même période le groupe de Corte[65], a montré qu'avec la 2,6-dichloropyridine lors de l'utilisation du $Pd(PPh_3)_4$, la substitution se faisait de préférence en position 6 (réaction 5), tandis que lors de l'utilisation de $Pd_2Cl_4(P^tBu_2Cl)_2$ ou de $PdCl_2(dppf)$, ils obtenaient majoritairement le produit de couplage en position 2 (réaction 6). D'autre part, Tagat et ses *coll.*[66] ont montré que le couplage de Suzuki avec la 2,5-dibromopyridine se fait sélectivement en position 2 (réaction 7, Schéma 42).

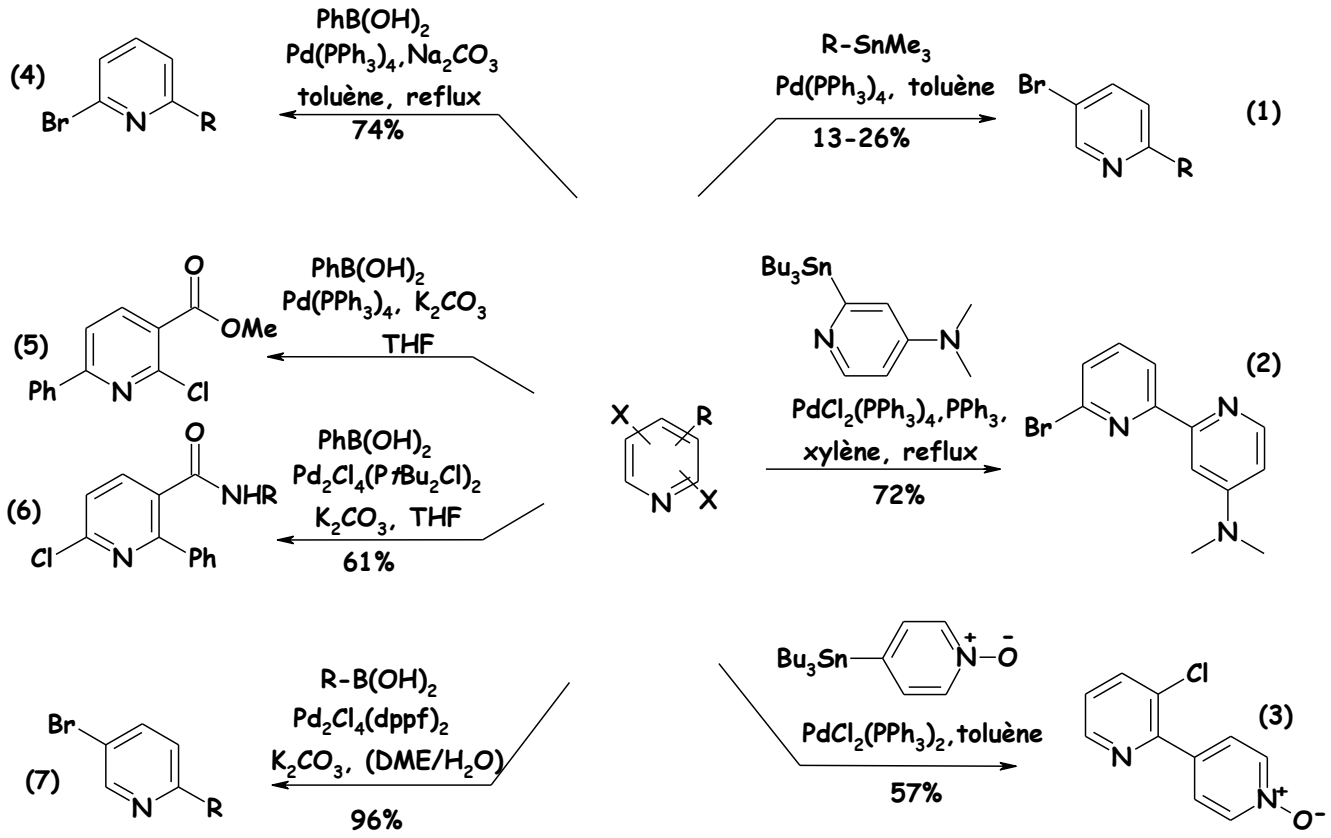


Schéma 42

[61] Bedel, S.; Ulrich, G.; Picard, C.; Tisnès, P. *Synthesis* **2002**, 1564.
[62] Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11393.
[63] Woods, C. R.; Benaglia, M.; Toyota, S.; Hardcastle, K.; Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 749.
[64] (a) U. Wellmar, A.-B. Hörnfeldt and S. Gronowitz, *J. Heterocycl. Chem.* **1995,** *32***,** 1159. (b) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 1552.
[65] Yang, W.; Wang, Y.; Corte, J. R. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 3131.
[66] Vice, S.; Bara, T.; Bauer, A.; Evans, C. A.; Ford, J.; Josien, H.; McCombie, S.; Miller, M.; Nazareno, D.; Palani, A.; Tagat, J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 2487.

Contrairement à la pyridine, dans les analogues benzo- de type quinoléine la position C-2 est moins réactive. Un halogène dans cette position réagit de préférentiellement et ce, quel que soit la position de l'autre halogène sur l'hétérocycle. La même sélectivité est observée pour l'halogène en position C-1 des isoquinoléines.

Les études menées par Fiaud et *coll*.[67] ont abouti à la synthèse de différentes acétylquinoléines et acétylisoquinoléines *via* une réaction de Stille (Schéma 43).

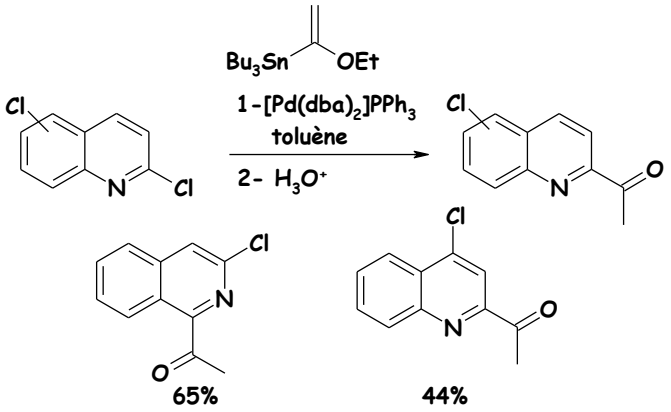


Schéma 43

Pour sa part, l'équipe de Young[68] a étudié la sélectivité du couplage de Suzuki sur les 4,7-dichloroquinoléines, il a montré que la réaction se fait sélectivement en positon 4 (Schéma 43), résultat également obtenu par Fiaud et *coll*.[67] lors des séquences d'acétylations.

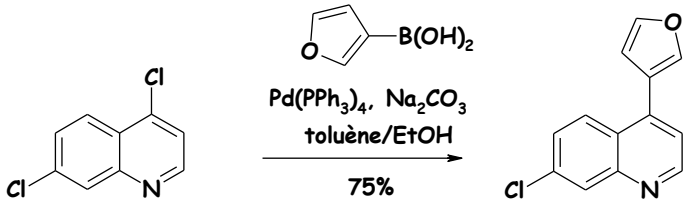


Schéma 43

Dans la même période Woodward et ses collaborateurs ont rapporté que la 1,3-dichloroisoquinoléine peut être substituée sélectivement en position C-1 par un couplage de Suzuki.[69] Les produits monosubstitués sont ensuite soumis à un autre couplage de type Stille (Schéma 44).

[67] Legros, J.-Y.; Primault, G.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2507.
[68] Dubé, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falgueyret, J.-P.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1998**, *8*, 1255.
[69] Ford, A.; Sinn, E.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **1997**, *1*, 927.

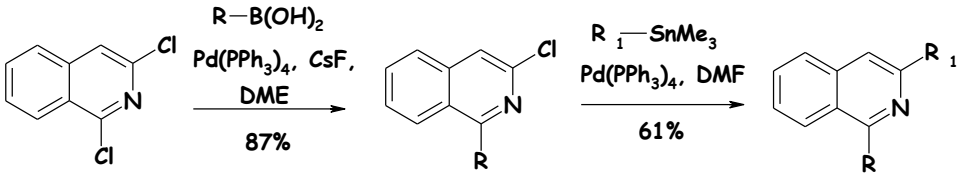


Schéma 44

Les dérivés dibromoquinoléiniques ont été également utilisés dans des couplages de type Sonogashira. Nous pouvons citer à titre d'exemple les travaux de Reisch et Gunaherath.[70] Ces auteurs ont montré que le couplage sur les 2,4-dibromoquinoléines se fait exclusivement en position 4. Toutefois, quelques années plus tard, l'équipe de Comins a trouvé, à l'aide d'expériences RMN, que le couplage de Sonogashira avec la 2,4-dibromoquinoléine se fait en position 2 et non en position 4 (Schéma 45, réaction 1).[71] Ensuite, le même groupe a développé une méthode pour fonctionnaliser sélectivement la position 4 des 2-bromo-4-iodoquinoléines (4 (Schéma 45, réaction 2).[72] Plus récemment, l'équipe de Manojit a réalisé un couplage sélectif avec la 2,4-dichloroquinoléine, en utilisant le Pd/C comme catalyseur.[73]

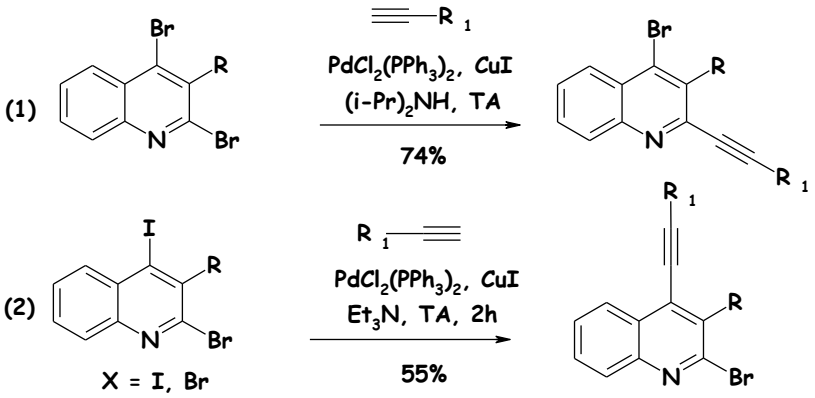


Schéma 45

Pyrimidines et dérivés

Les pyrimidines et leurs analogues benzo-fusionnés ont fait l'objet d'un grand nombre d'études concernant la régiosélectivité lors des réactions pallado-catalysés. Les premières études ont été conduites au début des années 80.

Undheim et Solberg furent les premiers à rapporter le couplage de Stille sur les dichloropyrimidines (Schéma 46). Leurs études offrent un bon aperçu de l'ordre de réactivité des

[70] Reisch, J.; Gunaherath, G. M. K. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1057.
[71] Nolan, J. M.; Comins, D. L. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 3736.
[72] Comins, D. L.; Nolan, J. M.; Bori, I. D. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6697.
[73] Reddy, E. A.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti , K.; Pa, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7143.

différentes positions de cet hétérocycle: la position 4 réagit en premier, suivie par la position 2 puis la position 5.[74]

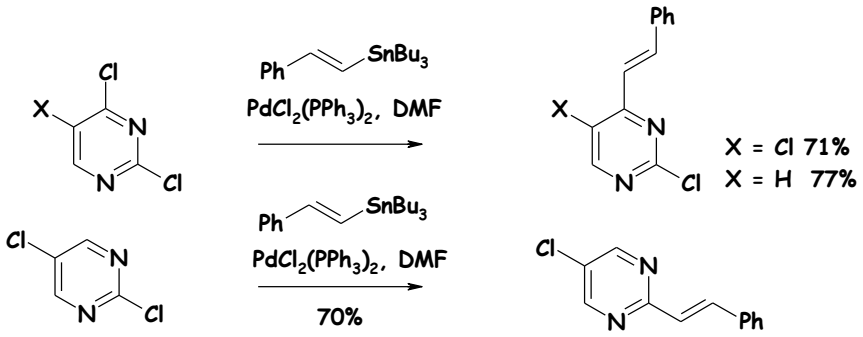


Schéma 46

Plus tard, Benneche a montré que l'addition oxydante se fait en position 4 en isolant le complexe 4-pyrimidylpalladium (II) (Schéma 47).[75]

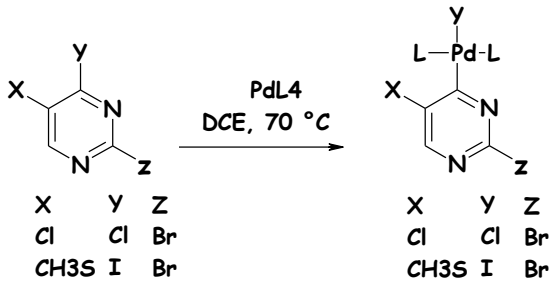


Schéma 47

La grande réactivité des positions 4 et 2 des dichloropyrimidines a aussi été observée lors du couplage de Suzuki.[76,77] L'équipe de Delia[78] montre que la 2,4,6-trichloropyrimidine peut être fonctionnalisée sélectivement en position 4 et que l'utilisation d'un grand excès d'acide boronique permet l'obtention des composés trisubstitués (Schéma 48).[77b]

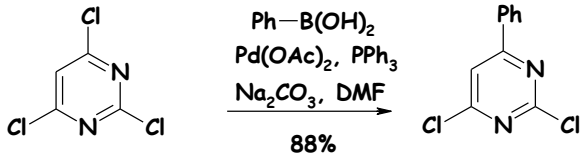


Schéma 48

Undheim et *coll*.[79] ont étudié la sélectivité du couplage de Sonogashira avec la pyrimidine et la quinazoline (Schéma 49). Dans les deux cas le couplage se fait en position 4.

[74] Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62.
[75] Benneche, T. *Acta*. *Chem. Scand*. **1990**, *44*, 927.
[76] Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B.; Kristjansson, V.; Musil, T. *Chem. Scr*. **1986**, *26*, 305.
[77] (a) Hughes, G.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Fern, M.; Frank, S.; Bryce, M. R.; Perepichka, I. F.; Monkman, A. P.; Lyons, B. P. *Org. Biomol. Chem*. **2003**, *1*, 3069. (b) Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 8424. (c) Cocuzza, A. J.; Chidester, D. R.; Culp, S.; Fitzgerald, L.; Gilligan, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 1063.
[78] Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7125.
[79] Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand*. **1989**, *43*, 62.

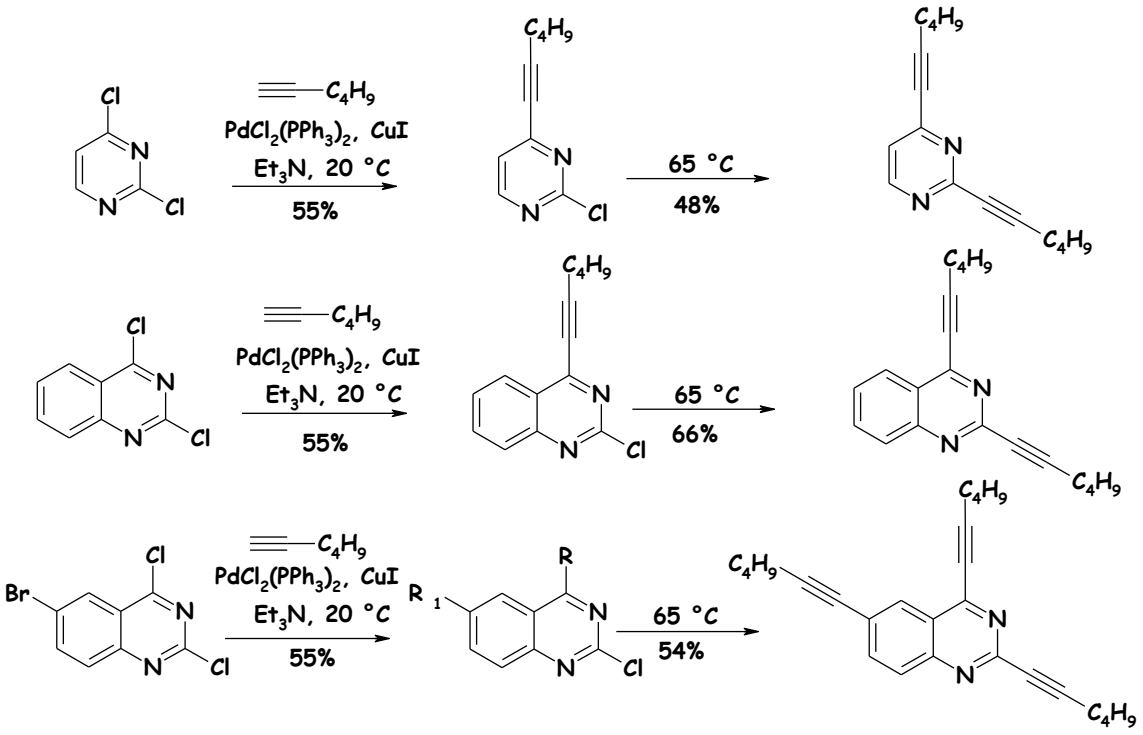


Schéma 49

Plus récemment, Holy et *coll*. ont étudié la sélectivité des couplages de Suzuki et de Stille avec les 2,4-dichloro-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines, la réaction se fait sélectivement en position 4 (schéma 50).[80]

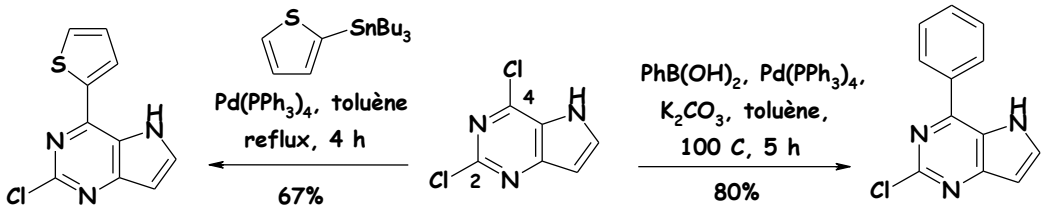


Schéma 50

Un exemple, récemment publié par l'équipe de G. Guillaumet, décrit une nouvelle méthode de substitution régiosélective des 2,4-pyrido[3,2-*d*]pyrimidines par des couplage de Suzuki et Stille (Schéma 51).[81]

Schéma 51

[80] Bambuch, V.; Otmar, M.; Masojídková, M.; Votruba, I.; Holý, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1589.
[81] Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett*. **2007**, *6*, 4673.

Pour finir, les purines constituent une classe d'hétérocycles contenant un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole. De nombreuses études de régiosélectivité des couplages catalysés par le palladium ont été développées dans le but d'accéder à des purines polysubstituées.

Rise et *coll*.[82] ont été les premiers à décrire un couplage sélectif de type Stille en position C-6 des purines polyhalogénées. Les mêmes résultats ont été obtenus par l'équipe de Spilsberg.[83] Deux ans plus tard, Dvoráková et *coll*.[84] ont étudié la sélectivité du couplage de Suzuki (Schéma 52) avec les 2,6- et 6,8-dichloropurines.

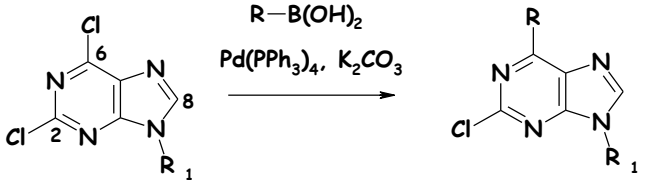


Schéma 52

Plus récemment Hocek et Pohl ont montré que les positions 6 et 8 sont beaucoup plus réactives que la position 2 lors du couplage de Suzuki avec les 2,6,8-trichloropurines.[85]

Pyrazines et dérivés

Dans le cas des pyrazines symétriques, les positions 2,3-, 2,5- et 2,6 des dihalogénopyrazines sont identiques, ce n'est pas le cas lorsqu'un substituant est introduit sur l'hétérocycle. En effet, la présence d'un groupement amine ou éthers facilite l'introduction sélective d'un substituant dans la liaison C-halogénée adjacente.

Murai et ses collaborateurs on étudié la régiosélectivité du couplage de Stille avec la 2-amino-3,5-dibromopyrazine,[86] seule la position 3 est touchée. Ensuite, le composé de monosubstitution a été l'objet d'un autre couplage de Stille (Schéma 53). La même stratégie a été décrite par Shimoura lors de l'étude de la sélectivité du couplage de Sonogashira.[87] Peu de temps

[82] (a) Nolsøe, J. M. J.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand*. **1999**, *53*, 366. (b) Braøthe, A.; Gundersen, L.-L.; Nissen-Meyer, J.; Rise, F.; Spilsberg, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 877. (c) Langli, G.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5625.
[83] Gundersen, L.-L.; Nissen-Meyer, J.; Spilsberg, B. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 1383.
[84] (a) Hocek, M.; Votruba, I.; Dvoráková, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 607. (b) Hocek, M.; Hocková, D.; Dvoráková, H. *Synthesis* **2004**, 889.
[85] Hocek, M.; Pohl, R. *Synthesis* **2004**, 2869.
[86] Nakamura, H.; Takeuchi, D.; Murai, A. *Synlett* **1995**, 1227.
[87] Nakamura, H.; Aizawa, M.; Takeuchi, D.; Murai, A.; Shimoura, O. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2185.

après, Jiang et *coll*. ont développé une approche pour synthétiser la D-dragmacine par l'intermédiaire d'un couplage de Suzuki.[88]

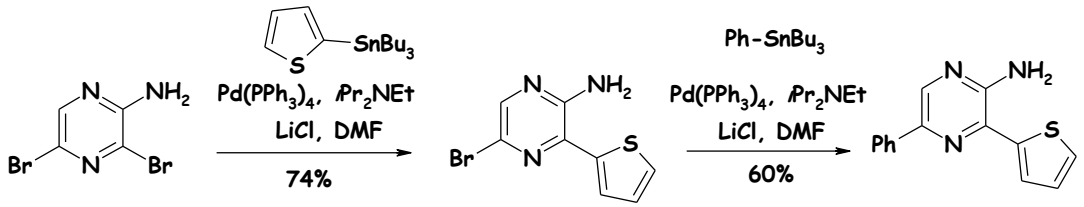


Schéma 53

Plus récemment, Bryce et *coll*.[89] ont rapporté une monosubstitution des 2,5-dibromopyrazines par un couplage de Suzuki. A la même époque, Hoornaert et *coll*.[90] ont développé une stratégie pour préparer sélectivement diverses 3(hétéro)aryl et 3-alkyl-2(1H)-pyrazinones par un couplage de type Suzuki au départ de la 3,5-dichloro-2(1H)-pyrazinone (Schéma 54).

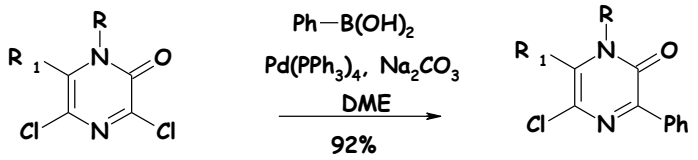


Schéma 54

Dans la série des quinoxalines, l'équipe de Brohi a étudié la sélectivité du couplage de Sonogashira avec la 2,3-dichloroquinoxaline, le produit de monosubstitution est isolé avec un rendement de 76%.[91] Quelques années plus tard, Armengol et Joule ont montré que l'halogène du cycle pyrazinique des quinoxalines réagit sélectivement que le chlore du cycle phényle lors d'un couplage de Sonogashira (Schéma 55).[92]

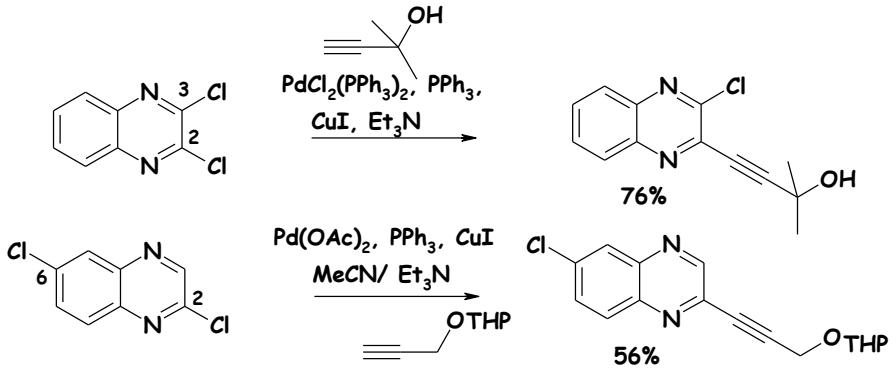


Schéma 55

[88] Yang, C.-G.; Liu, G.; Jiang, B. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 9392.
[89] Türksoy, F.; Hughes, G.; Batsanova, A. S.; Bryce, M. R. *J. Mater. Chem*. **2003**, *13*, 1554.
[90] (a) Azzam, R.; De Borggraeve, W.; Compernolle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 1885. (b) Azzam, R.; De Borggraeve, W.; Compernolle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 3953.
[91] Ames, D. E.; Brohi, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **1980**, *1*, 1384. (b) Ames, D. E.; Mitchell, J. C.; Takundwa, C. C. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 144.
[92] Armengol, M.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 978.

Chapitre II: Stratégie pour différencier les positions 3 et 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines *via* des réactions pallado-catalysées.

I- Réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium

Comme précisé auparavant, l'utilisation des complexes de palladium en synthèse organique s'est particulièrement développée au cours des dernières années. Compatibles avec la présence de toute une gamme de fonctionnalités (cétones, aldéhydes, alcools, groupements soufrés,…), ces réactions constituent une méthode de choix pour la synthèse d'hétérocycles polyfonctionnalisés.

Dans le contexte des imidazo[1,2-*a*]pyridines, un examen de la littérature nous a permis de constater que les couplages catalysés par le palladium de type Suzuki et Sonogashira avaient été largement étudiés sur ce système hétérocyclique. Ils sont désormais utilisés de manière classique pour introduire des substituants en position 3, 6 et 8. Cependant, la mise en œuvre de ces séquences est limitée uniquement aux dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques monohalogénés.

Ainsi, gueiffier et ses collaborateurs[93] ont synthétisé diverses 3-(hétéro)arylimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir de 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines (Schéma 62).

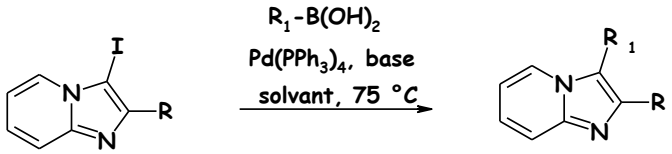


Schéma 62

Un exemple plus récent[94] concerne le couplage de Suzuki en position 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines qui permet la formation de 6-(hétéro)arylimidazo[1,2-*a*]pyridines (Schéma 63).

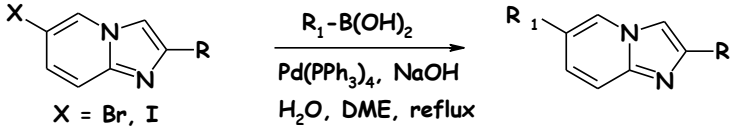


Schéma 63

Par analogie, la même équipe[95] a rapporté une méthode similaire pour fonctionnaliser la position 8 des imidazo[1,2-*a*]pyridines par des motifs aryles (Schéma 64).

[93] Enguehard, C.; Renou, J. -C.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 6572.
[94] Enguehard, C.; Hervet, M.; Théry, I.; Renou, J. -C.; Fauvelle, F.; A. Gueiffier. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 3610.

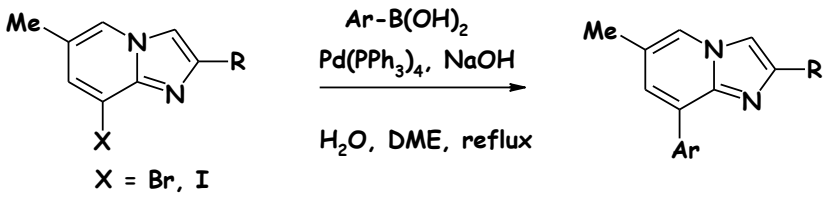


Schéma 64

Plus récemment, une autre équipe a repris cette méthodologie de synthèse en utilisant l'eau comme solvant et ce, pour fonctionnaliser les 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines[96] et les 6,8-dibromoimidazo[1,2-*a*]pyridines[97] par des aryles (Schéma 65).

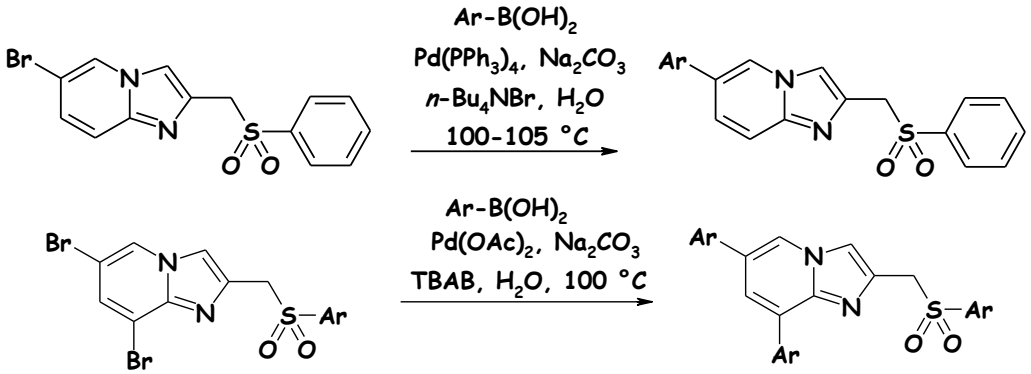


Schéma 65

Par ailleurs, Abarbri et *coll*.[98] ont également décrit l'introduction d'alcynes selon un couplage de Sonogashira (Schéma 66).

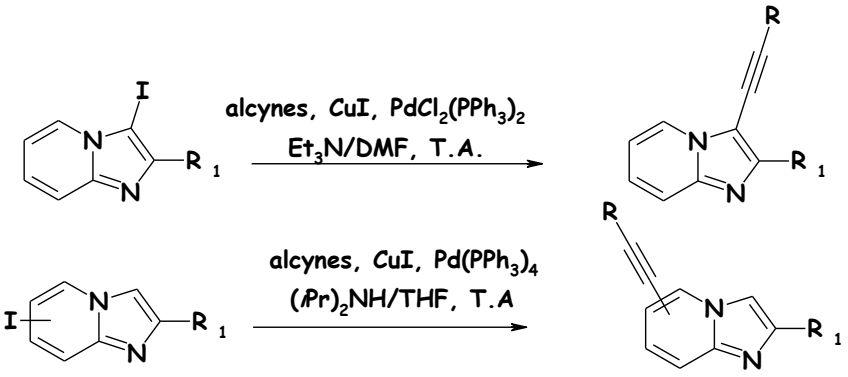


Schéma 66

[95] Kazock, J-Y.; Théry, I.; Enguehard- Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *86*, 3461.
[96] (a) Castera-Ducros, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2979. Castera-Ducros, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Synthesis* **2006**, 2777. (b) Crozet, M. D.; Castera-Ducros, C.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 7061.
[97] Szabo, R.; Crozet, D.M.; Vanelle, P. *Synthesis* **2008**, 127.
[98] Enguehard- Gueiffier, C. Croixa, C.; Hervet, M.; Kazocka, J-Y.; Gueiffier, A.; Abarbri, M. *Helv. Chim. Acta*. **2007**, *90*, 2349.

I-1 Travaux antérieurs réalisés au laboratoire

Au laboratoire, nous avons largement mis à profit la réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines vis-à-vis des réactions de couplage catalysées par le palladium (0). Nous avons été parmi les premiers à réaliser avec succès des réactions de couplage de type Suzuki et Sonogashira sur des imidazo[1,2-*a*]pyridines en solution et sur support polymère. L'application de cette méthodologie nous a permis la fonctionnalisation de diverses imidazo[1,2-*a*]pyridines en position 3 et 6.

Saïd El Kazzouli[99] durant sa thèse, au sein du laboratoire, a étudié la fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par des couplages catalysés par le palladium. Après avoir iodé le sommet 3 des imidazo[1,2-*a*]pyridines supportées, il a fonctionnalisé cette position *via* un couplage de Suzuki (Schéma 67).

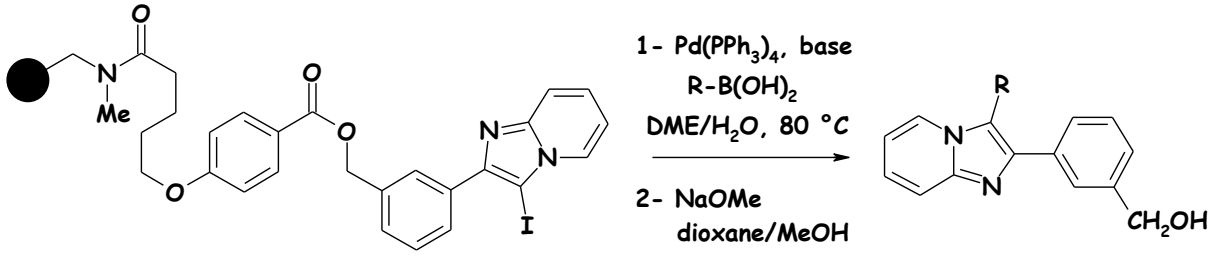


Schéma 67

En appliquant les mêmes conditions que celles préalablement optimisées au niveau de la position 3, le sommet 6 a été également fonctionnalisé *via* un couplage de Suzuki (Schéma 68).[54]

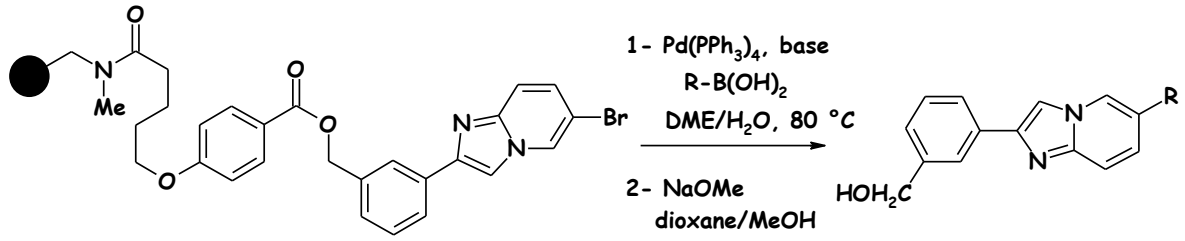


Schéma 68

En parallèle, cette méthodologie a été appliquée au couplage de Sonogashira en solution et sur support polymère.[100] Ainsi, les composés iodés en position 3 ont été soumis à l'action de divers alcynes en présence de chlorure de bistriphénylphosphine palladium et d'iodure de cuivre au sein d'un mélange Et_3N/DMF (Schéma 69). Les conditions mises au point pour la position 3 ont été utilisées pour fonctionnaliser les 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines par des alcynes.

[99] El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. travaux non publiés.
[100](a) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G**.** *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 6265. (b) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G**.** *Lett. Org. Chem***. 2005,** *2*, 184.

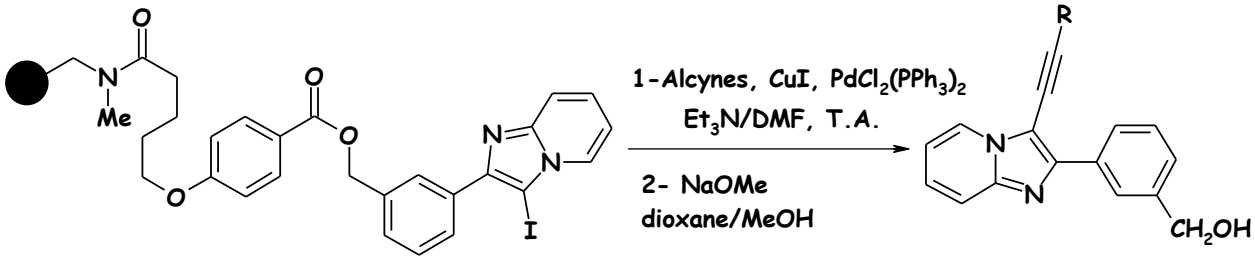


Schéma 69

I-2 Objectifs: Etude de la sélectivité du couplage de Suzuki et de Sonogashira

Malgré la diversité des couplages catalysés par le palladium réalisés sur les imidazo[1,2-*a*]pyridines, aucune étude concernant la régiosélectivité de ces séquences au départ d'imidazo[1,2-*a*]pyridines polyhalogénées n'est décrite à ce jour.

En se basant sur le savoir-faire du laboratoire nous nous sommes intéressés aux potentialités offertes par les 3,6-dihalogéno-2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines pour accéder à différentes imidazo[1,2-*a*]pyridines di- ou trisubstituées *via* des réactions pallado-catalysées régioséléctives.

Dans ce chapitre, nous rapportons une méthode rapide pour différencier les positions 3 et 6 des imidazo[1,2-*a*]pyridines *via* des réactions pallado-catalysées. Dans un premier temps, nous étudierons la sélectivité des couplages de type Suzuki et de Sonogashira avec les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines. Par la suite, pour accentuer la diversité, un deuxième couplage sera réalisé au départ des composés monosubstitués en position 3 ou 6. Enfin, afin de réduire le nombre d'étapes nécessaires pour obtenir des dérivés 3,6-disubstitués-2-phényimidazo[1,2-*a*]pyridines, nous réaliserons la synthèse selon une procédure "one-pot" (Schéma 70).

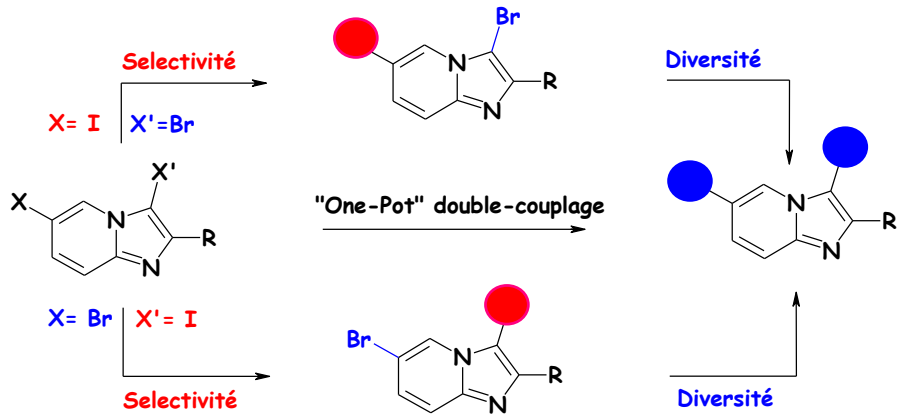


Schéma 70

A notre connaissance, la réactivité des 3,6-dihalogéno-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium n'a pas fait l'objet, à ce jour, de publications dans la littérature.

II- Etude de la sélectivité des couplages de Suzuki et Sonogashira sur les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*] pyridines

II-1 Synthèse des 3,6-halogéno-2-imidazo[1,2-*a*]pyridines

La première étape pour réaliser cette étude consacrée aux couplages catalysés par le palladium sur les 6-dihalogéno-2-imidazo[1,2-*a*]pyridines réside dans la préparation des produits de départ. Ils sont obtenus avec de bons rendements (entrée 1-3, tableau 1) *via* une réaction de condensation entre une α-halogénocétone et les 5-halogéno-2-aminopyridines commerciales **1** et **2** (Schéma 71).[101]

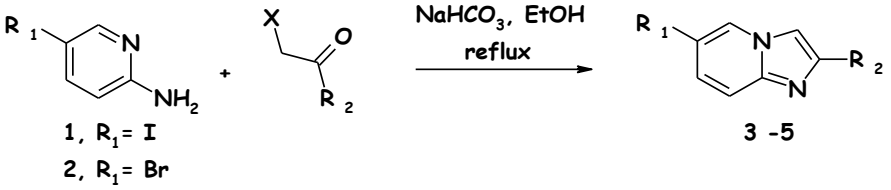
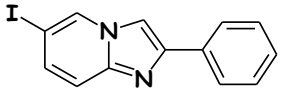
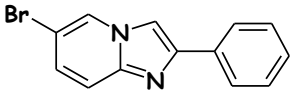
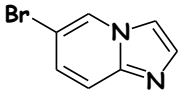


Schéma 71

Tableau 1: *Préparation des imidazo[1,2-a]pyridines de départ*

Entrée	R.D.[(a)]	X	R_2	Imidazo[1,2-*a*]pyridines		Rendement[(b)]
1	**1**	Br	Phényle		**3**	90 %
2	**2**	Br	Phényle		**4**	85 %

[101] (a) Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem*., **1978**, *43*, 2900. (b) Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzi, J. -C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzani, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem*., **1996**, *39*, 2856. (c) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Ehassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Witvrouw, M.; Balzani, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem*., **1998**, *41*, 5108. (d) Tomoda, H. Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1999**, *72*, 1327. (e) Ikemoto, T.; Wakimasu, M. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 99. (f) Rydzkowski, R.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett*., **1985**, *26*, 2527. (g) Löber, S.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1999**, *9*, 97. (h) Katritzky, A. R.; Tmoshenko, D. O.; Monteux, D.; Vvedensky, V.; Nikonov, G.; Cooper, C. B.; Deshpande, M. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8059.

3	**2**	Cl	H		**5**	72 %

[(a)] R.D.: réactif de départ. [(b)] Rendement en produit isolé, par chromatographie

Les composés **3-5**, une fois obtenus, ont été engagés dans une réaction d'iodation ou de bromation en position 3 par traitement avec le *N*-iodosuccinimide ou le *N*-bromosuccinimide au sein de l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 72). Ces réactions conduisent aux synthons souhaités **6, 7 et 8** avec de très bons rendements (Tableau 2).

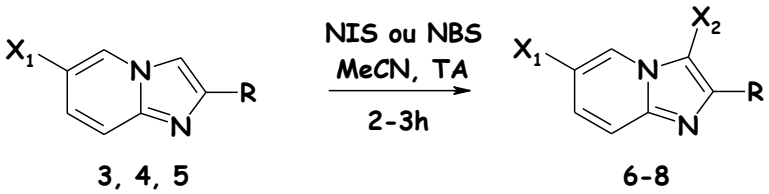
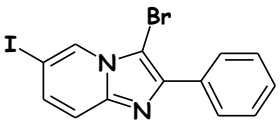
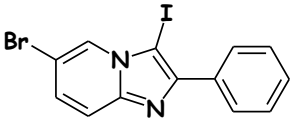
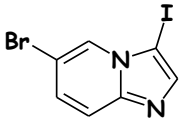


Schéma 72

Tableau 2: *Iodation et bromation des imidazo[1,2-a]pyridines **3-5** en position 3.*

Entrée	X_1	R	Imidazo[1,2-*a*]pyridines		Rendement%
1	I	Phényle		**6**	92%
2	Br	Phényle		**7**	96%
3	Br	H		**8**	97%

Les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines ainsi élaborées sont ensuite engagées dans des réactions de couplage sélectives de Suzuki et de Sonogashira.

II-2 Etude de la sélectivité du couplage de Suzuki

Nous avons commencé par l'optimisation de la sélectivité du couplage de Suzuki au départ de la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6**. La réaction a été réalisée avec l'acide *m*-méthoxyphénylboronique (1,2 équivalents) en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 équivalent) au sein d'un mélange DME/H_2O à 80°C. Dans ce cas (Schéma 73, Tableau 3,

essai 1), nous avons observé la formation du produit de couplage souhaité **9** avec un rendement de 70% en présence de 19% du produit de disubstitution **10**. Face à ces résultats encourageants, diverses autres conditions ont été envisagées, l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur avec la triphénylphosphine (Tableau 3, essai 2) permettant une réaction sélective en position 6 et conduisant au produit de couplage **9** avec un excellent rendement de 90%.

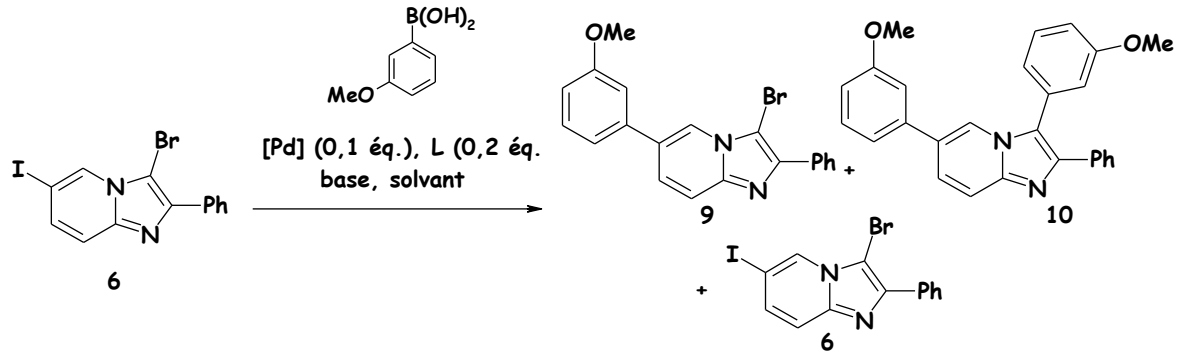


Schéma 73

Tableau 3: *Optimisation de la réaction de Suzuki sur la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***6.***

Essais	Catalyseur	t(h)	T°C	base	solvant	Rdts %		
						6	**9**	**10**
1	$Pd(PPh_3)_4$	2	80	NaOH	DME/H_2O	0	70	19
2	**$Pd(OAc)_2/PPh_3$**	**2**	**100**	**K_2CO_3**	**DMF**	**0**	**90**	**0**

Les conditions mises au point pour l'obtention du composé **9** sont alors appliquées à la synthèse de différents dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques diversement substitués en position 6 par des motifs aryles (Schéma 74). Les résultats sont regroupés dans le tableau **4**.

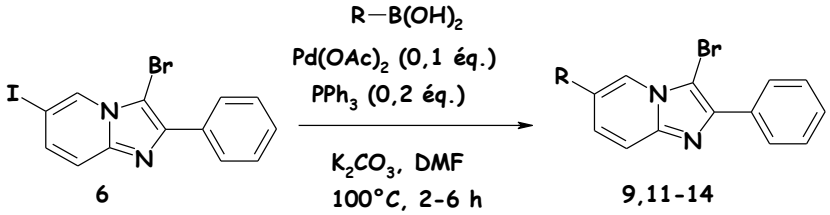
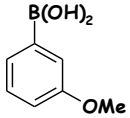
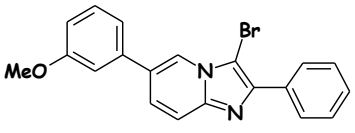
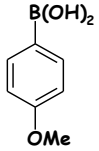
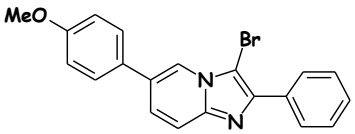
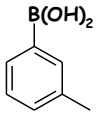
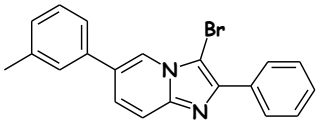
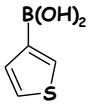
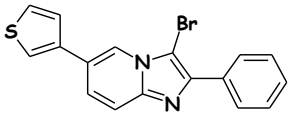
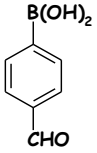
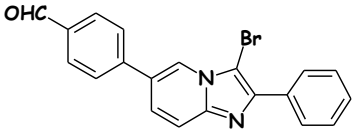


Schéma 74

Tableau 4: *Application du couplage de Suzuki à la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***6.***

Essais	Acides boroniques	Produits		Rendement[(a)]
1			**9**	90%

2			**11**	88%
3			**12**	87%
4			**13**	90%
5			**14**	85%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

A la vue des résultats présentés dans le tableau **4**, différentes 3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 6 par des entités aryles ou hétéroaryles ont été synthétisées sélectivement par un couplage de Suzuki. Ces produits sont obtenus avec de très bons rendements oscillant entre 85 et 90%.

Après avoir réalisé avec succès le couplage sélectif de Suzuki de la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, nous avons décidé d'étendre cette étude à la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** (Schéma 75). Dans ce cas, l'utilisation des conditions optimisées avec le dérivé **6** n'a pas donné une conversion totale, le produit de couplage **15** étant isolé avec un rendement de seulement 68%. A noter que le substrat de départ **7** est récupéré avec un rendement de 15% accompagné d'une faible quantité du produit de disubstitution **10** (Tableau 5, essai 1). Par la suite, et dans le but d'avoir une réaction totale et sélective, d'autres modifications ont été envisagées (Tableau 5, essai 2-7). Pour ce faire, nous avons fait varier le catalyseur, le ligand ainsi que divers paramètres de la réaction. L'emploi de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur (Tableau 5, essais 2) n'a pas donné les résultats escomptés puisque le produit de disubstitution **10** est formé en plus grand proportion. Les mêmes résultats sont obtenus en remplaçant $Pd(PPh_3)_4$ par $PdCl_2(PPh_3)_2$ comme catalyseur. Ensuite, nous avons repris les paramètres de l'essai 1 à une température inferieur de 50 °C (Tableau 5, essais 4), seul le produit désiré est obtenu avec un rendement moyen de 60 %, le changement du DMF par le mélange dioxane/ EtOH comme solvant (Tableau 5, essai 5) a permis de

générer le composé attendu **15** avec un bon rendement, néanmoins une faible quantité du produit **10** est encore isolé.

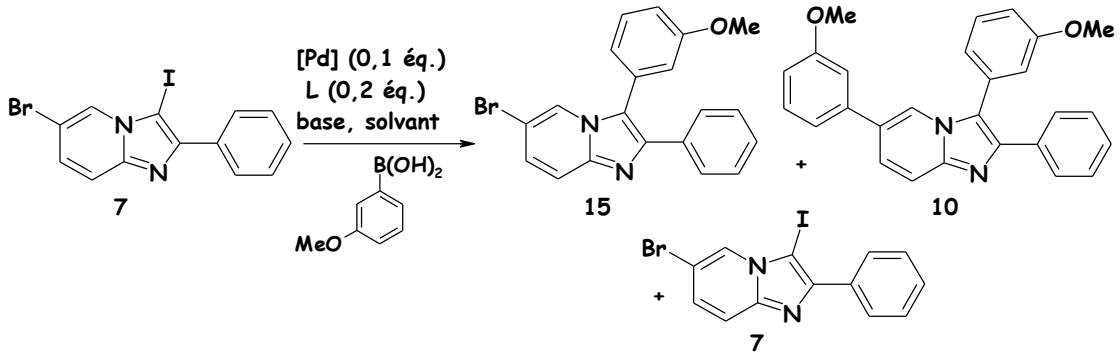


Schéma 75

Tableau 5: *Optimisation de la réaction de Suzuki sur la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***6.***

Essais	Catalyseur	t(h)	T°C	base	solvant	Rdts		
						7	**15**	**10**
1	$Pd(OAc)_2$ /PPh_3	24	100	K_2CO_3	DMF	15	68	4
2	$Pd(PPh_3)_4$	24	100	NaOH	DME/H_2O	9	66	10
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$	2	100	NaOH	DME/H_2O	10	40	34
4	$Pd(OAc)_2$ /PPh_3	12	50	K_2CO_3	DMF	20	60	0
5	$Pd(OAc)_2$ /PPh_3	6	50	K_2CO_3	Dioxane/EtOH	0	76	8
6	$Pd(dba)_3$ /$AsPh_3$	12	50	K_2CO_3	Dioxane/EtOH	20	64	0
7	**$Pd_2(dba)_3CHCl_3$/$AsPh_3$**	**6**	**50**	**K_2CO_3**	**Dioxane/EtOH**	**0**	**80**	**0**

Nous avons ensuite engagé le couplage en remplaçant $Pd(OAc)_2$/PPh_3 par le couple $Pd(dba)_3$/$AsPh_3$ (Tableau 5, essai 6), la réaction semble lente, mais aucune formation de produit de disubstitution n'est détectée. En revanche, mener la séquence à son terme s'est révélé possible en utilisant 0,1 équivalent de $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ comme catalyseur en présence de 0,1 équivalent d'$AsPh_3$ comme ligand. Dans ces conditions nous constatons une réaction totale et sélective, le produit de monocouplage **15** étant obtenu avec un rendement de 80% (essai 7, Tableau 5).

Les conditions ainsi optimisées (essai 7, Tableau 5) ont permis d'introduire sélectivement un aryle en positon 3 de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine.

Dans un souci de généralisation, elles sont appliquées à d'autres acides boroniques (Schéma 76), les résultats obtenus étant présentés dans le tableau **6**.

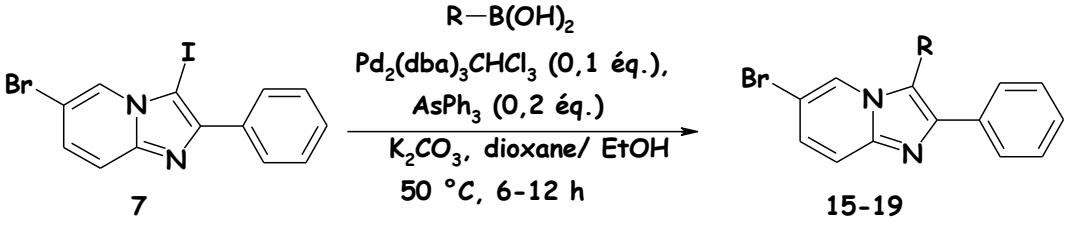
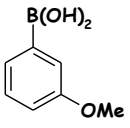
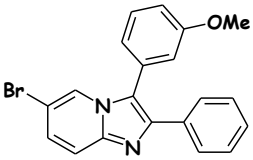
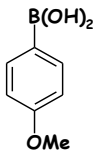
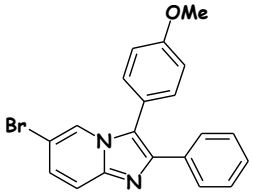
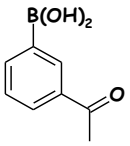
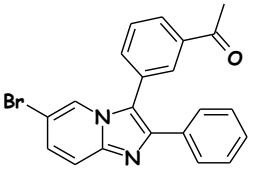
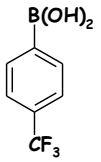
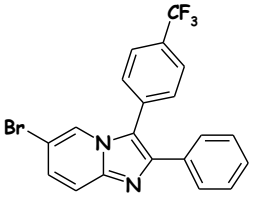
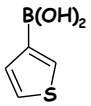
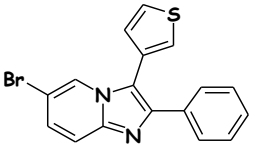


Schéma 76

Tableau 6: *Application du couplage de Suzuki à la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***7.***

Essais	Acides boroniques	Produits		Rendement[(a)]
1			**15**	80%
2			**16**	82%
3			**17**	84%
4			**18**	86%
5			**19**	76%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

Nous avons démontré que les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines **6** et **7** peuvent être fonctionnalisées sélectivement *via* un couplage de Suzuki tant en position 3 que 6. Sachant que les produits de couplages sont obtenus généralement avec d'excellents

rendements, cette stratégie peut être mise à profit pour accéder rapidement et d'une façon régiocontrôlée à des imidazo[1,2-*a*]pyridines disubstituées.

II-3 Etude de la sélectivité du couplage de Sonogashira

A la lumière des résultats obtenus lors de l'étude menée sur la sélectivité du couplage de Suzuki, nous pouvons également envisager d'appliquer cette stratégie à d'autres réactions pallado-catalysées. Nous avons choisi la séquence de Sonogashira.

Dans le but d'étudier la sélectivité du couplage de Sonogashira au départ de la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine, nous avons envisagé la réactivité entre le dérivé **6** et le méthoxypropargyléther, en présence d'iodure de cuivre et de $PdCl_2(PPh_3)_2$, au sein d'un mélange DMF/Et_3N (1/1, v/v) à température ambiante (Schéma 77).[100] Dans ces conditions, le produit souhaité **20** est isolé avec un rendement de 74% (entrée 1, Tableau 7).

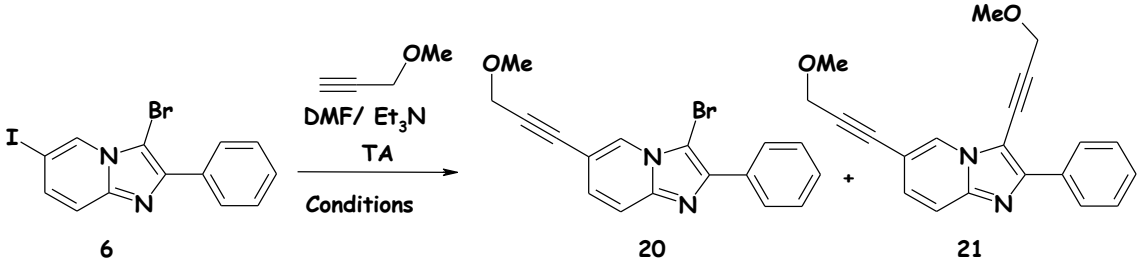


Schéma 77

Tableau 7: *Optimisation de la réaction de Sonogashira sur la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***6***.

Entrée	Alcynes	Conditions	t(h)	Rdts %		
				6	**20**	**21**
1	1,1 éq	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05 éq.), CuI (0,2 éq.)	24	8	74	0
2	1,1 éq	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 éq.), CuI (0,2 éq.)	24	10	70	trace
3	**1,3 éq**	**$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05 éq.), CuI (0,2 éq.)**	**4**	**0**	**92**	**0**
4	1.3 éq	$Pd(PPh_3)_4$ (0,05 éq.), CuI (0,2 éq.)	3	0	90	3
5	1.3 éq	$Pd(OAc)_2$(0,05 éq.)/ PPh_3 (0,2 éq.), CuI (0,2éq.)	4	0	88	8

En utilisant 1,3 équivalents d'alcyne dans les mêmes conditions que l'essai 1 nous avons obtenu une conversion totale doublée d'un très bon rendement de 92% (Tableau 7, entrée 3). Nous avons également envisagé de changer la source de palladium. Le remplacement de $PdCl_2(PPh_3)_2$ par $Pd(PPh_3)_4$ ou $Pd(OAc)_2/PPh_3$ n'a pas apporté de meilleurs résultats (Tableau 7, entrée 4 et 5).

Les conditions optimisées pour le couplage de Sonogashira au départ de la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** sont ensuite appliquées à d'autre alcynes (schéma 78, Tableau 8). Les produits recherchés **20, 22-25** sont obtenus avec de très bons rendements.

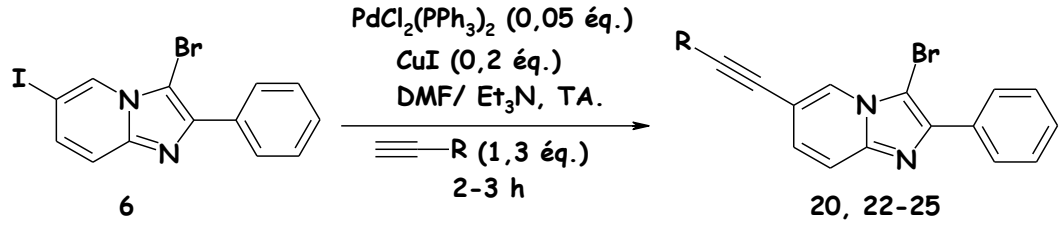
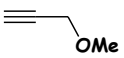
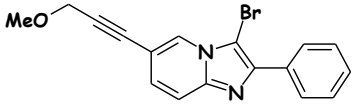
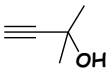
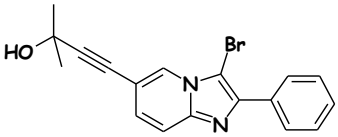
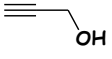
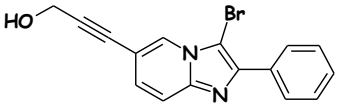
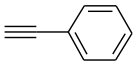
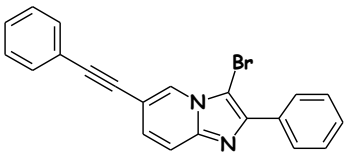
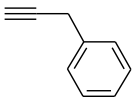
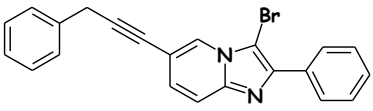


Schéma 78

Tableau 8: *Application du couplage de Sonogashira sur la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* ***6.***

Essais	Alcynes	Produits		Rendement[(a)]
1			**20**	92%
2			**22**	95%
3			**23**	93%
4			**24**	91%
5			**25**	94%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

Pour ce qui concerne l'étude de la sélectivité du couplage de Sonogashira sur la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** (Schéma 79), nous avons repris les conditions optimisées pour l'imidazopyridine **6**. Le produit de départ est partiellement consommé, ce qui permet d'isoler le composé désiré **26** avec un rendement de 74% (entrée 1,

Tableau 9). Nous avons ensuite augmenté le nombre d'équivalents de réactif en le portant à 1,5 puis 2 équivalents, le composé monoalcynylé **26** est alors obtenu avec de très bons rendements de 84 et 90% respectivement (Tableau 9, entrées 2 et 3).

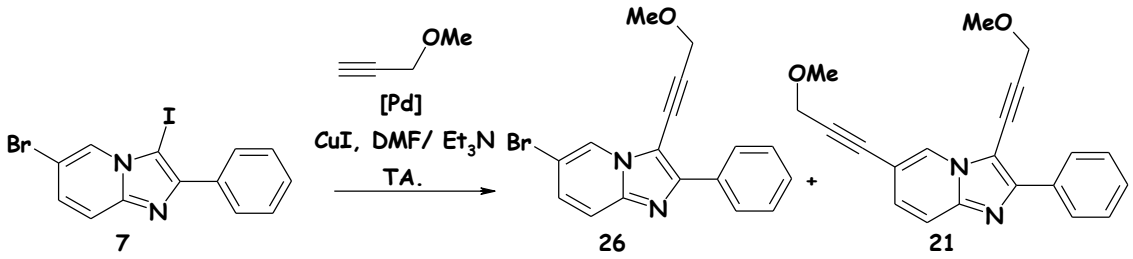


Schéma 79

Tableau 9: *Optimisation de la réaction de Sonogashira sur la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* **7.**

Entrée	Alcynes (éq.)	Source de palladium	t(h)	Rdts %		
				6	**26**	**21**
1	1,3	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 éq.)	4	20	74	0
2	1,5	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 éq.)	4	10	84	0
3	**2**	**$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 éq.)**	**3**	**0**	**92**	**6**

Les conditions de Sonogashira optimisées au départ de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** ont été ensuite généralisées à d'autres alcynes (Schéma 80). Les résultats sont présentés dans le tableau **10**.

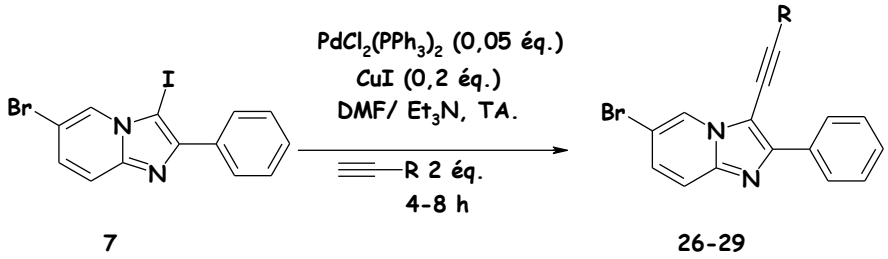
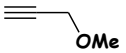
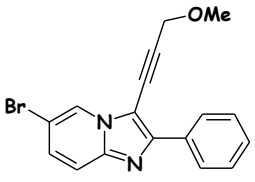
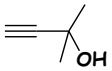
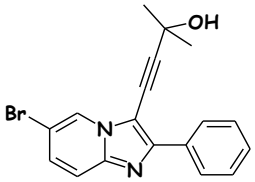
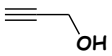
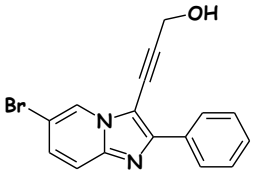
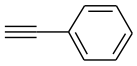
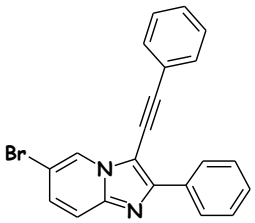


Schéma 80

Tableau 10: *Application du couplage de Sonogashira à la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine* **7.**

Essais	Alcynes	Produits	Rendement[(a)]
1		 **26**	90%

2			**27**	96%
3			**28**	88%
4			**29**	94%

(a) Rendement en produit isolé par chromatographie.

Nous avons montré que la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** peut être sélectivement fonctionnalisée en position 6 par des alcynes. Néanmoins, le temps de réaction reste plus long par rapport à l'homologue 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridinique **6**. De surcroît, un large excès de réactif est nécessaire pour avoir une totale conversion, ce qui peut s'expliquer par la gène stérique induite par le groupement phényle en position 2.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la réaction entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **8** et le méthoxypropargyléther. La 6-bromo-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **30** est alors isolée avec un rendement de 96 % (entrée 1, Tableau 11) après seulement une heure de réaction.

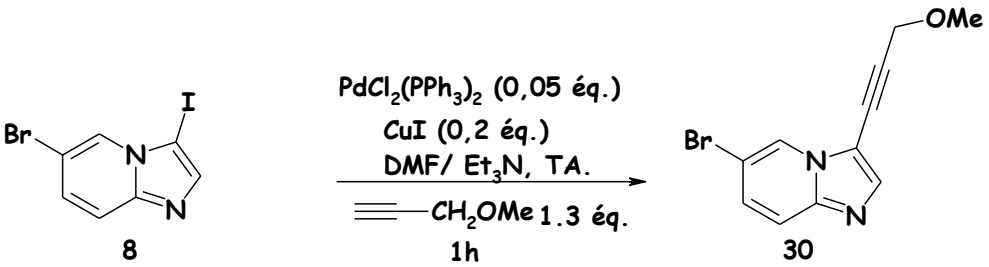


Schéma 81

Pour compléter le travail, ces conditions sont appliquées à d'autres alcynes, ce qui permet d'isoler les produits alcynylés en position 3 avec d'excellents rendements et des temps de réaction courts (Schéma 82, Tableau 11).

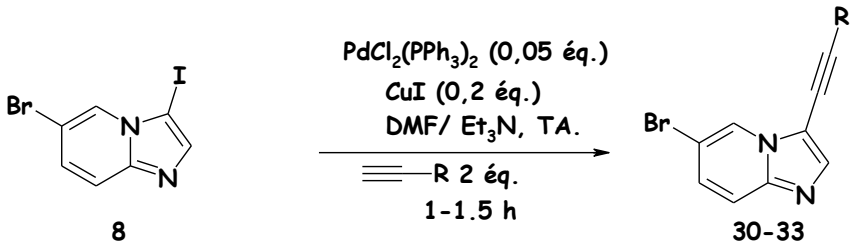
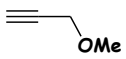
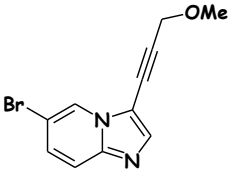
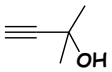
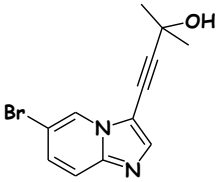
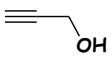
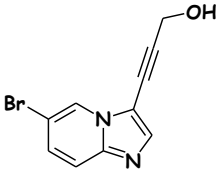
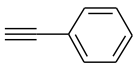
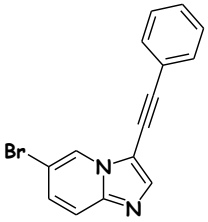


Schéma 82

Tableau 11: *Application du couplage de Sonogashira sur la 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyridine* ***8.***

Essais	Alcynes	t(h)	Produits		Rendement[(a)]
1		1		**30**	96%
2		1,5		**31**	95%
3		1,5		**32**	92%
4		1		**33**	96%

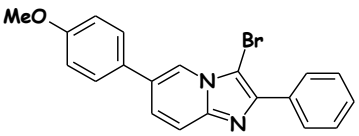
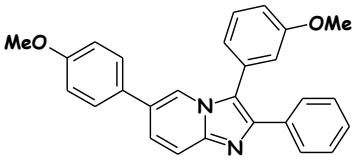
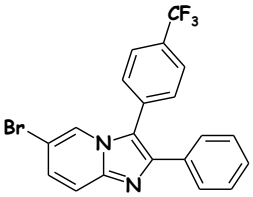
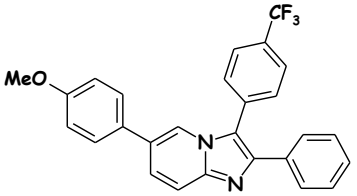
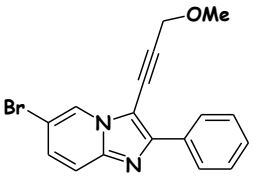
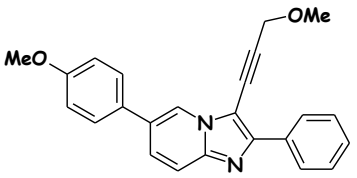
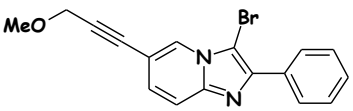
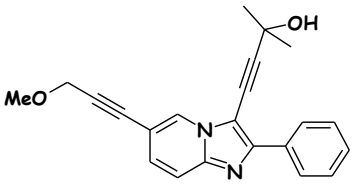
[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

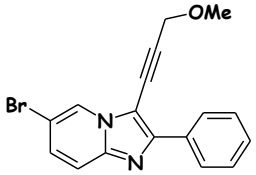
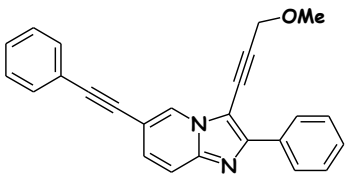
II-3 Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines 2,3,6-trisubstituées

Les dérivés 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridiniques **6**, **7** et **8** peuvent être fonctionnalisés sélectivement en positions 3 ou 6 *via* des couplages catalysés par le palladium de type Suzuki ou Sonogashira. Les produits monoarylés ou alcynylés sont obtenus avec d'excellents rendements. Pour diversifier encore les substituants présents sur les dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques, nous avons exploré la réactivité de l'atome de brome restant en position 3 ou 6 (Tableau 12).

Le composé **9** possédant un atome de brome en position 3 a été engagé dans une réaction de Suzuki avec l'acide 3-méthoxyboronique dans les conditions optimisées avec la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6**. Le produit 3,6-disubstitué **34** désiré est isolé avec un rendement moyen de 63% (Tableau 12, entrée 1). Pour améliorer ce résultat, nous avons envisagé de réaliser cette séquence sous irradiation micro-ondes. Cette procédure a effectivement permis d'obtenir le composé **34** avec un très bon rendement de 93% (Tableau 12, essai 1). La réaction a été répétée au départ des composés monosubstitués **19** et **26,** les produits souhaités **35** et **36** ont alors été isolés avec des rendements de 92% et 86%, respectivement (Tableau 12, essais 2 et 3). De même nous avons réalisé le couplage de Sonogashira sous irradiation micro-ondes au départ des dérivés **20** et **26**. Dans tous les cas, les produits 2,3,6-trisubstitués sont générés avec d'excellents rendements (Tableau 12, essais 4 et 5).

Tableau 12: *Synthèse de composés trisubstitués.*

Essais	Réactifs de départ	Produits	Rendement[(a)]
1	 **9**	 **34**	63%[(b)] 93%[(c)]
2	 **19**	 **35**	92%[(c)]
3	 **26**	 **36**	86%[(c)]
4	 **20**	 **37**	91%[(d)]

5	 **26**		**38**	90%[(d)]

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.
[(b)] R-$B(OH)_2$ (1.2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (0.1 éq.)/PPh_3 (0.2 éq.), K_2CO_3 (2 éq.), DMF 100 °C, 12h.
[(c)] R-$B(OH)_2$ (1.2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (0.1 éq.)/PPh_3 (0.2 éq.), K_2CO_3 (2 éq.), DMF 30 min 140 °C, M.O.
[(d)] $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 éq.), CuI (0.2 éq.), DMF/Et_3N 30 min 120 °C, M.O.

Au cours du présent travail, nous avons réussi à fonctionnaliser sélectivement l'un des sommets substitué par un halogène au départ de dérivés 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridiniques *via* une réaction de Suzuki ou Sonogashira. Le deuxième halogène peut être soumis à un nouveau couplage ce qui permet d'assurer la diversité structurelle. Par la suite, nous avons essayé de réaliser ces deux séquences selon une procédure "one-pot".

III- Synthèse d'imidazopyridines trisubstituées selon une méthodologie "one-pot"

Disposant désormais d'une méthode efficace pour obtenir des imidazo[1,2-*a*]pyridines 2,3,6-trisubstituées, nous avons souhaité tester la possibilité de générer ces produits en une seule étape selon une procédure "one-pot".

III-I Analyse bibliographique concernant les réactions "one-pot" catalysées par le palladium

Dans la synthèse organique, le palladium est souvent utilisé pour catalyser une seule réaction de couplage (Suzuki, Heck, Stille, Sonogashira, Kumada, …). Récemment, quelques exemples de la littérature ont montré que le même catalyseur au palladium peut servir dans une séquence "one-pot" mettant en jeu deux couplages consécutifs (Suzuki, Kumada).

En 1994, Ohta et ses collaborateurs[102] ont décrit une méthode de disubstitution régiosélective et successive en position 2 et 5 du 2,4,5-tribromo-*1H*-imidazole. Cette méthode a été appliquée dans la synthèse totale d'un dérivé antifongique, en l'occurrence la Nortopsentin D (Schéma 83).

[102] Kasawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1994**, 2085.

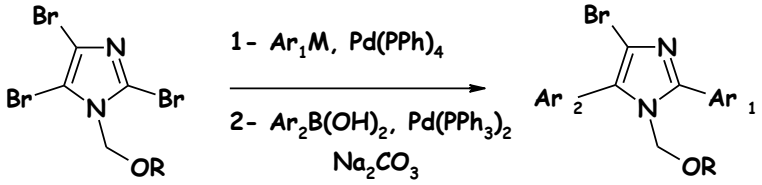


Schéma 83

Plus récemment, l'équipe de Huang[103] a développé une nouvelle voie d'accès régiosélective aux pyridines disubstituées à partir de la 2-bromo-4-iodopyridine et ce, *via* des séquences "one-pot" catalysées par le palladium (Schéma 84).

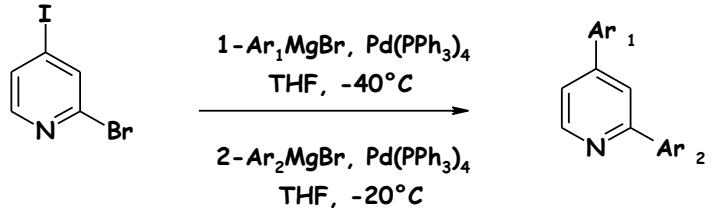


Schéma 84

Handy et Sabattini[104] ont également publié une méthode de double couplage régiosélective selon une procédure "one-pot" mettant en jeu le 4,5-dibromopyrrole-2-carbaldéhyde (Schéma 85).

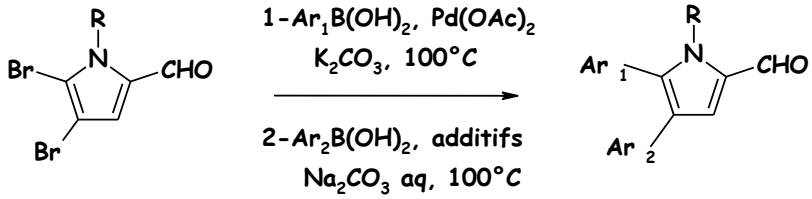


Schéma 85

En 2007, la même équipe[105] a repris les conditions décrites sur les 4,5-dibromopyrrole-2-carbaldéhydes pour les appliquer aux 4,5-dibromothiophène-2-carbaldéhydes. Les modifications apportées, certes, simples permettent de faire de cette réaction de double couplage de Suzuki un puissant outil de synthèse (Schéma 86).

[103] Duan, X. –F.; Li, X. -H.; Li, F, -Y.; Huang, C. –H. *Synthesis* **2004**, 2614.
[104] Handy, S.T.; Sabatini, J.J. *Org.Lett*. **2006**, *8*, 1537.
[105] Handy, S.T.; Mayi, D. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 8108.

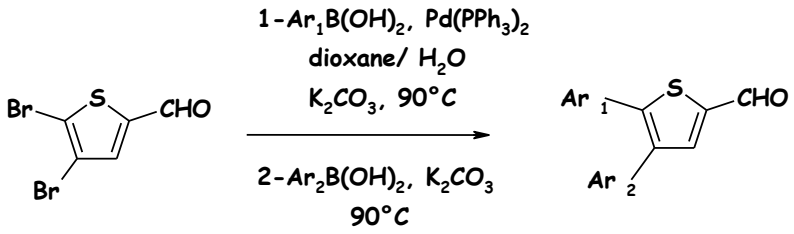


Schéma 86

Une autre séquence en "one-pot" a été récemment développée par Muth et *coll.*[106] autorisant l'extension de ce procédé à des substrats pyridiniques (Schéma 87).

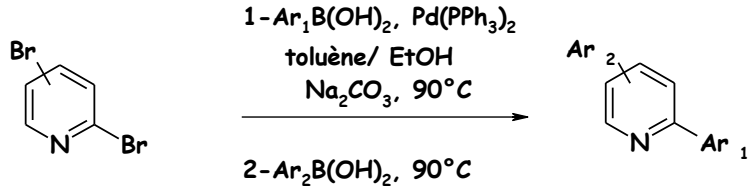


Schéma 87

Parallèlement, Felpin et *coll.*[107] ont développé une méthode chemiosélective de double arylation "one-pot" de noyaux aromatiques, portant un motif diazonium et un atome de brome. Les groupements aryles sont, en premier temps, introduit au niveau du sel de diazonium, suivi dans un deuxième temps, par l'arylation des bromes avec de bons rendements et une bonne sélectivité (Schéma 88).

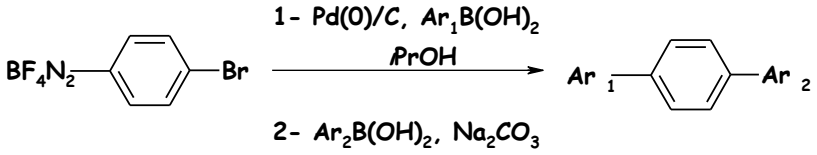


Schéma 88

Une tentative de double couplage de Suzuki "one-pot" a été décrite par Wu et *coll.*[108] au départ de coumarines, mais le rendement en produit final ne dépasse pas 16% (Schéma 89).

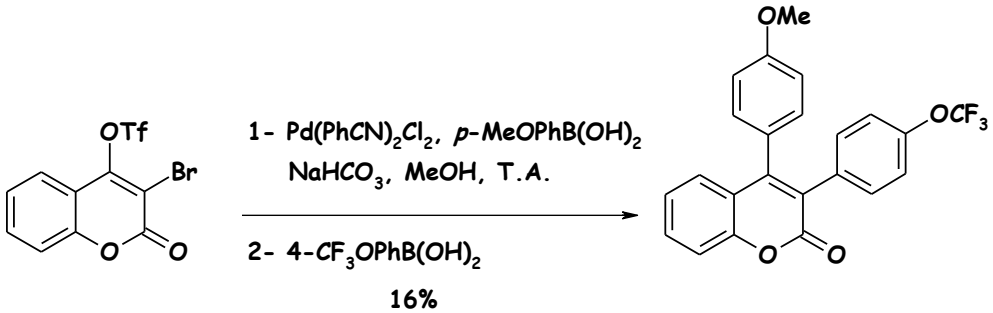


Schéma 89

[106] Handy, S.T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 8496.
[107] Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Org.Lett*, **2007**, *9*, 2911.
[108] Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7279.

Nous pouvons aussi citer les travaux récemment publiés par l'équipe de Gueiffier[109] concernant le double couplage de Suzuki "one-pot" avec la 2-chlorométhyl-6-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridine (Schéma 90).

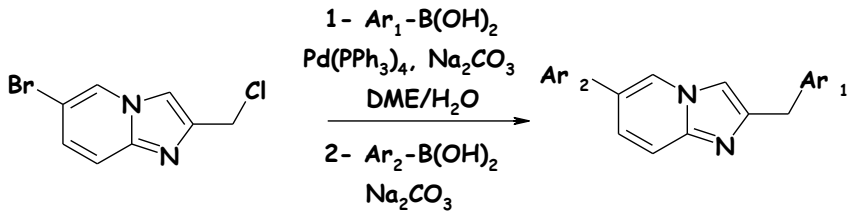


Schéma 90

Dans la même période Dodd et *coll*.[110] font état d'une méthode pour préparer des dérives triaryliques dissymétriques selon une procédure "one-pot" *via* deux couplages de Suzuki (Schéma 91).

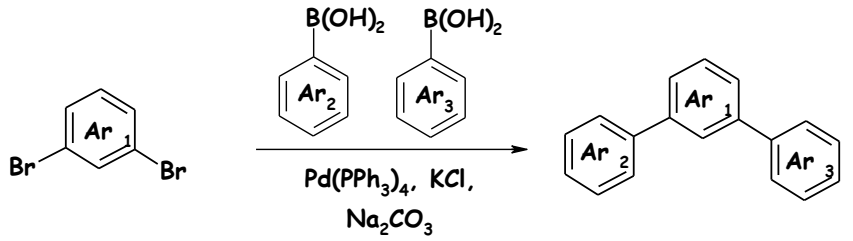


Schéma 91

Très récemment, l'équipe de Sarandeses,[111] a utilisé des organométalliques à base d'indium pour fonctionnaliser des 2,5-dihalopyrimidines selon une procédure "one-pot" (Schéma 92). A noter qu'ils ont exploité cette méthodologie pour la synthèse en deux étapes de la Hyrtinadine A.

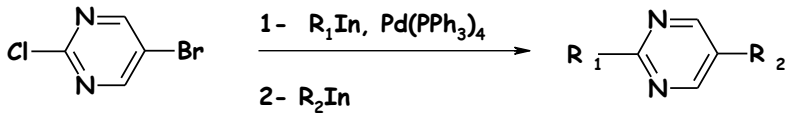


Schéma 92

Une année plus tard, la même équipe a mis au point une méthode similaire de synthèse des maléimides disubstitués au moyen de deux séquences successives "one-pot" catalysées par le palladium (Schéma 93).[112]

[109] Henry, N.; Enguehard-Gueiffier, C.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4824.
[110] Beaumard, F.;Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 1801.
[111] Mosquera, Á.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745.
[112] Bouissane, L, Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.

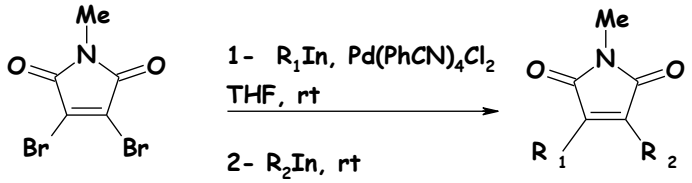


Schéma 93

Si, en fin de compte, la littérature fait état de relativement peu de cas de composés synthétisés selon une procédure "one-pot" Suzuki/ Suzuki, à notre connaissance, il n'existe aucun exemple d'une combinaison "one-pot" mettant en jeu un double couplage de Sonogashira.

III-2 Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées selon une procédure "one-pot"

a) Optimisation de la séquence "one-pot" Suzuki/Suzuki

Nous avons commencé par l'étude du couplage de Suzuki, en traitant l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **6** avec 1,1 équivalents d'acide *p*-méthoxyphénylboronique, 0,1 équivalent de palladium $Pd(OAc)_2$ à 80 °C. Après 2h de réaction, le substrat de départ étant totalement consommé, l'acide *p*-trifluorométhylphénylboronique est ajouté (Schéma 94, Tableau 13). Dans ces conditions, le produit majoritaire s'avère être le produit monosubstitué issu du premier couplage, le composé désiré **35** étant isolé avec un faible rendement de 10 % (Tableau 13, essai 1). Nous avons essayé d'améliorer ce résultat en ajoutant une certaine quantité de catalyseur dans le deuxième couplage de Suzuki (Tableau 13, essai 2). Malheureusement, le composé trisubstitué **35** n'a pas pu être obtenu avec un rendement satisfaisant.

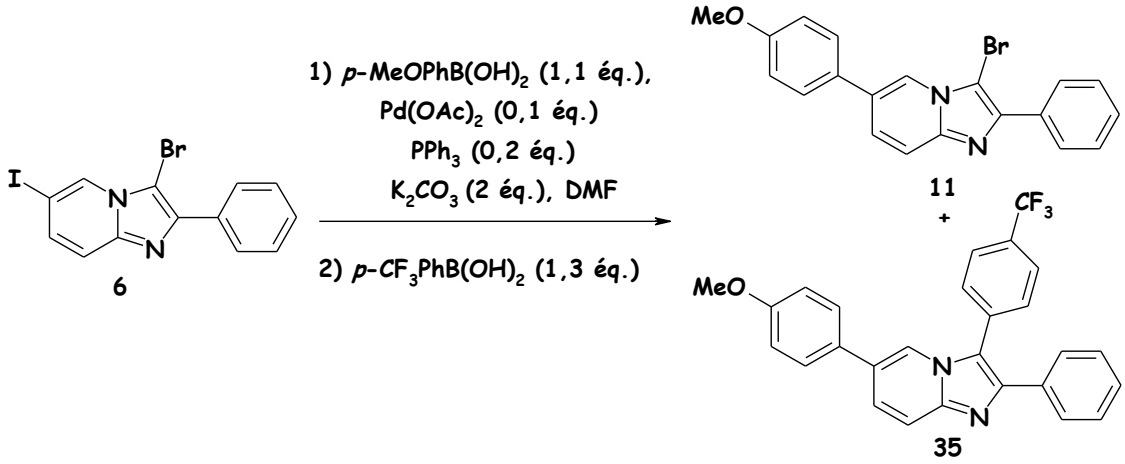


Schéma 94

Tableau 13: *Optimisation de la séquence "one-pot" Suzuki/Suzuki.*

Essais	Conditions de l'étape 1	Conditions de l'étape 2	Rdts %	
			11	**35**
1	2h, 80 °C	48 h, 120 °C	71	10
2	2h, 80 °C	$Pd(OAc)_2$ (0,05 éq.)/PPh_3 (0,1 éq.) 48 h, 120 °C	60	22
3	30 min, 120 °C, M.W.	1 h, 140 °C, M.W.	10	60
4	30 min, 120 °C, M.W.	2 h, 140 °C, M.W.	0	69

Les premiers essais menés en chauffage classique ne permettant pas de générer le produit recherché avec un bon rendement, nous avons utilisé la synthèse sous irradiation micro-ondes. Pour ce faire, l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **6** est traitée, dans un premier temps, par l'acide *p*-méthoxylphénylboronique dans les conditions optimisées lors de l'étude de sélectivité conduite avec le dérivé **6**, pendant 30 minutes sous irradiation micro-ondes, puis dans un second temps, par l'acide *p*-trifluorométhylphénylboronique sous irradiation micro-ondes à 140 °C pendant 1 heure. Le produit de double couplage désiré **35** est isolé avec un bon rendement de 60% accompagné de 10% de l'entité de départ **11** (Tableau 13, essai 3). L'augmentation du temps de réaction, de la deuxième étape, de 1h à 2h, permet d'isoler le produit **35** avec un rendement de 69% sans qu'une quelconque trace du composé **11** ne puisse être détectée (Tableau 13, essai 4).

b) Optimisation de la séquence "one-pot": Sonogashira/Sonogashira

En ce qui concerne la séquence de Sonogashira "one-pot", nous avons réalisé la même procédure que celle précédemment décrite pour le couplage de Suzuki. Un essai en chauffage classique nous a permis d'isoler le composé attendu **39** avec un rendement moyen de 40 % en présence d'une faible quantité du produit de dicouplage symétrique **40** en positon 3 et 6 (Schéma 95). Contrairement au couplage de Suzuki, la réaction de Sonogashira nécessite un excès d'alcyne, par conséquent, l'obtention d'une quantité de produit de dicouplage symétrique **40** semble inévitable. Nous avons alors essayé le chauffage sous irradiation micro-ondes en faisant appel à 1,1 équivalents d'alcynes pour le premier couplage (essai 2, Tableau 14). Selon cette procédure, le composé **39** est isolé avec un bon rendement de 70%.

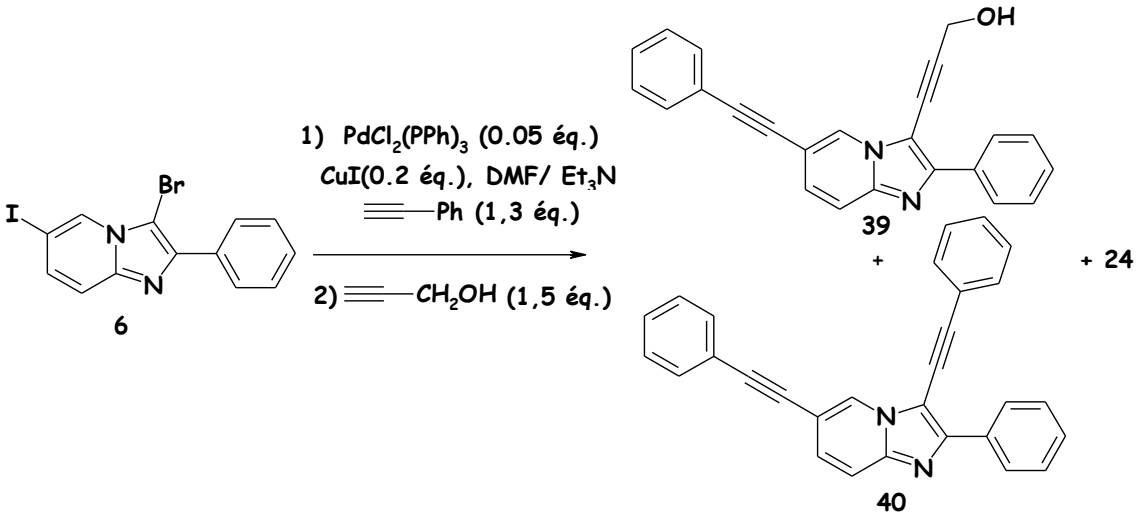


Schéma 95

Tableau 14: *Optimisation de la séquence "one-pot": Sonogashira-Sonogashira.*

Essais	Conditions de l'étape 1	Conditions de l'étape 2	Rdts%[a]	
			39	40
1	3 h, rt	6 h, 80 °C	40	15[b]
2	10 min, 70 °C, M.W.	45 min, 120 °C, M.W.	70	3

[a] Rendement en produit isolé par chromatographie. [b] 20% du produit monosubstitué **24** ont été récupérés.

c) Synthèse d'imidazo[1,2-a]pyridines polysubstituées selon une procédure "one-pot"

Une fois les conditions mises au point, nous avons généralisé cette méthodologie pour la synthèse selon une procédure "one-pot" de diverses autres imidazo[1,2-*a*]pyridines polyfonctionnalisées en position 3 et 6 par des motifs aryles ou des alcynes (Schéma 96, Tableau 15).

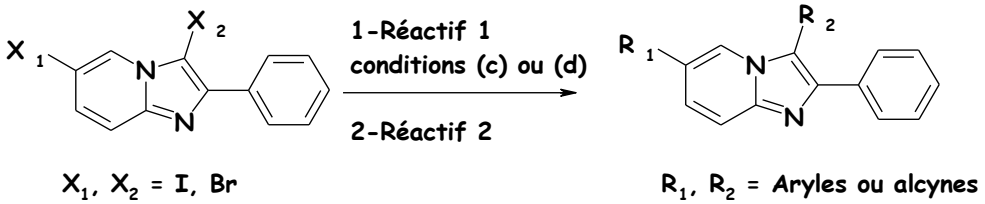
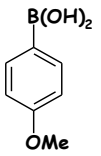
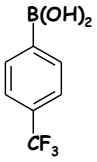
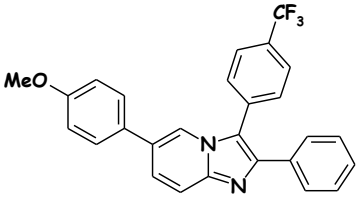
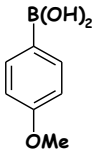
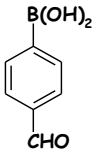
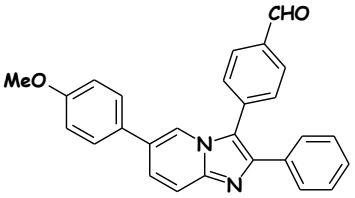
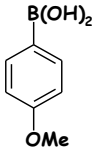
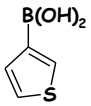
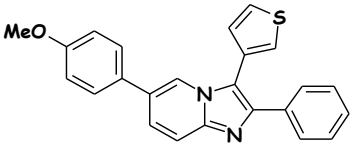
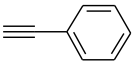
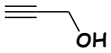
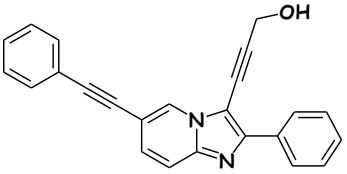
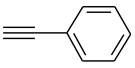
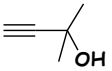
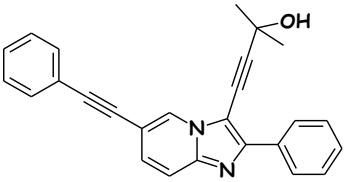
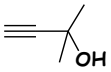
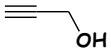
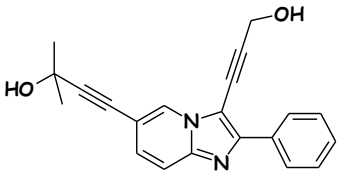
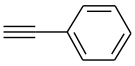
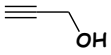
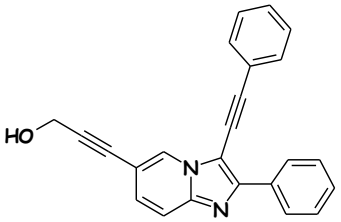
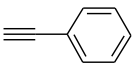
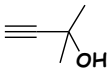
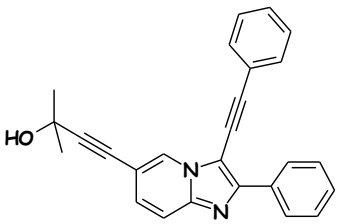


Schéma 96

Tableau 15: *Résultats des réactions "one-pot": Suzuki/Suzuki et Sonogashira/Sonogashira sous irradiation micro-ondes.*

Essais	RD[a]	Réactif 1	Réactif 2	Produits	Rdts%[b]

1	**6**				**35**	69%[(c)]
2	**6**				**41**	71%[(c)]
3	**6**				**42**	71%[(c)]
4	**6**				**39**	70%[(d)]
5	**6**				**43**	55%[(d)]
6	**6**				**44**	68%[(d)]
7	**7**				**45**	75%[(d)]
8	**7**				**46**	74%[(d)]

[(a)]RD = réactif de départ. [(b)] Rendement en produit isolé par chromatographie. [(c)]1) Réactif 1 (1,1 éq.), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq.), PPh_3 (0,2 éq.), K_2CO_3 (2 éq.), DMF, 30 min à 120 °C, M.O. 2) Réactif 2 (1,3 éq.), 2h à 140 °C M.O. [(d)]1) Réactif 1 (1,1 éq.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 éq.), CuI (0.2 éq.) DMF/Et_3N, 10 min 70 °C, M.O. 2) Réactif 2 (1,5 éq.) 45 min à 140 °C M.O.

Au vu de ces résultats, nous pouvons constater que différentes imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées ont été obtenues *via* une procédure "one pot" lors de deux séquences: Suzuki/Suzuki ou Sonogashira/Sonogashira. Les rendements des produits synthétisés oscillent entre 68 et 75%, excepté pour le cas du composé **43** ou il n'est que de 55%, ce qui s'explique par une mauvaise solubilité du produit.

IV- Conclusion

Dans la continuité des travaux réalisés au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines 2,3,6-trisubstituées.

Pour accéder à ces composés, nous avons mis au point une méthode efficace faisant intervenir des réactions de couplage sélectives catalysées par le palladium au départ de dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques polyhalogénés. Nous avons montré qu'il était possible de fonctionnaliser sélectivement, et selon une séquence régiocontrôlée, l'une des positions 3 ou 6 des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines par un couplage de Suzuki et Sonogashira.

Après optimisation de ces séquences, nous avons utilisé les conditions mises au point pour élaborer des structures imidazo[1,2-*a*]pyridiniques fonctionnalisées en position 3 ou 6 par des motifs aryles ou des alcynes. A partir de ces synthons, avec l'objectif d'accéder à une plus grande diversité moléculaire, nous avons exploré la réactivité de l'atome de brome présent en position 3 ou 6 vis-à-vis d'un deuxième couplage de Sonogashira ou Suzuki. Par cette voie une petite bibliothèque de dérivés à structure imidazo[1,2-*a*]pyridinique 2,3,6-trisubstituées a été constituée, et ce avec de très bons rendements.

Nous avons également mis en œuvre une nouvelle approche rapide pour la synthèse des dérivés 2,3,6-triarylimidazo[1,2-*a*]pyridiniques *via* une procédure "one pot" sous irradiation micro-ondes mettant en jeu deux séquences: Suzuki/ Suzuki ou Sonogashira/Sonogashira. Cette nouvelle approche permet l'obtention rapide de composés à structure imidazo[1,2-*a*]pyridinique polyfonctionnalisée avec de bons rendements.

A noter que, nous avons mis au point le premier exemple de séquence mettant en jeu deux couplages de Sonogashira selon une procédure "one pot" sous irradiation micro-ondes, les composés 3,6-dialcynylés étant isolés avec un très bon rendement.

Chapitre III: Synthèse et fonctionnalisation régiosélective de 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2–*b*] pyridazines

I- Introduction

Les résultats obtenus lors du précédent chapitre ont montré que les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines peuvent être fonctionnalisées sélectivement au moyen de couplages pallado-catalysés de type Suzuki et Sonogashira. Désireux d'étendre le champ d'application de cette méthodologie à d'autres hétérocycles azotés polyhalogénés. Notre choix s'est focalisé sur les dérivés à structure imidazo[1,2-*b*]pyridazinique.

Cette option se justifie par les considérations suivantes:

- Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines, comme les imidazo[1,2-*a*]pyridines, sont des bioisosterès de l'indole et sont de ce fait, susceptibles de posséder des activités pharmacologiques intéressantes dans des domaines variés.
- Outre le fait que les dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques ont des propriétés pharmacologiques interessantes, leur réactivité vis-à-vis des couplages catalysés par les métaux de transition est rarement évoquée dans la littérature.

La stratégie générale de préparation des imidazo[1,2-*b*]pyridazines diversement substituées est comparable à celle décrite précédemment pour les imidazo[1,2-*a*]pyridines. Ainsi, notre objectif sera, dans un premier temps, de préparer des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*b*]pyridazines puis, dans un second temps, de les soumettre à des réactions de couplage catalysées par le palladium voire à des substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr) (Schéma 97).

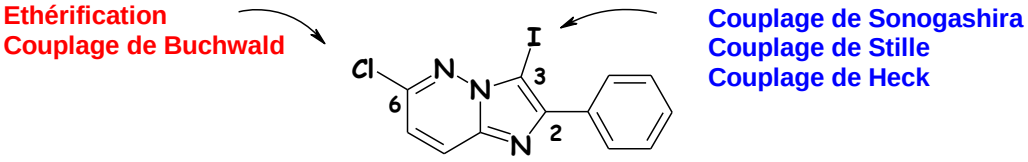


Schéma 97

Les réactions de couplage que nous envisageons de réaliser sur les 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*b*]pyridazines sont de type Sonogashira, Stille, Heck et Hartwig-Buchwald.

II- Intérêt du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques

Ces vingt dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux concernant l'activité biologique des composés à structure imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques. Il s'est avéré que ces dérivés possédaient des activités dans des domaines variés : anti-inflammatoires,[113] agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central,[114] antibactériens,[115] et antiviraux.[116]

Outre ces diverses applications, il est important de rappeler les travaux de Thomas et collaborateurs[117] qui ont montré l'intérêt des imidazo[1,2-*b*]pyridazines comme inhibiteurs des kinases cyclines dépendantes (CDK) (molécules **I**, Schéma 98).

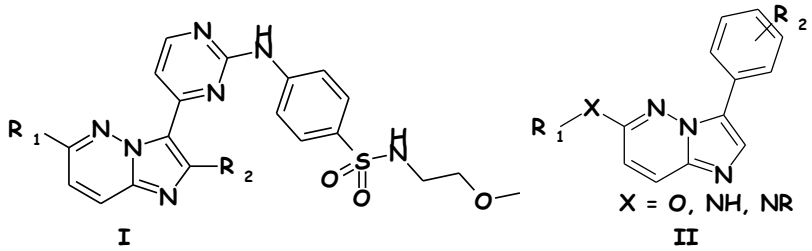


Schéma 98

La même activité a été observée avec les imidazo[1,2-*b*]pyridazines substituées en position 3 par des aryles et en position 6 par des alcools ou des amines (molécule II, Schéma 98).[118]

---

[113] (a) Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Abignente, E.; Gallitelli, M.; D'amico, M.; Filippelli, W.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem*. **1999**, 34, 1003.

[114] (a) Matyus, P.; Barlin, G. B.; Harrison, P. W.; Wong, M. G.; Davies, L. P. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 435. (b) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Ireland, S. J. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 443. (c) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W.; Ireland, S. J.; Willis, A. C. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 451. (d) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 61. (e) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W.; Ngu-Schwemlein, M. M. L. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 91. (f) Schmitt, M.; Bourguignon, J. J.; Barlin, G. B.; Davies, L. P. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 779. (g) Barlin, G. B. *J. Heterocyclic Chem*. **1998**, *35*, 1205.

[115] (a) Ishikawa, T.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. *J. Antibiot*. **2000**, 53, 1053. (b) Dumas, J.; Sherer, B. PCT Int. Appl., WO 2009027733 A1 20090305, 2009. *Chem. Abstr*.. **2009**, *150*, 283062.

[116] Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. *J. Med. Chem.* **2003,** *46*, 4333.

[117] Byth, K. F.; Cooper, N.; Culshaw, J. D.; Heaton, D. W.; Oakes, S. E.; Minshull, C. A.; Norman, R. A.; Pauptit, R. A.; Tucker, J.A.; Breed, Pannifer, J. A.; Rowsell, S.; Stanway, J. J.; Valentine A. L.; Thomas, A. P. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 2949.

[118] (a) Chen, H-H.; Rusinko, A.; Hellberg, M. R.; Severns, B. S.; Henderson. A. J.; Guo, C.; Hadden, M. PCT, Int. Appl., WO 2008153813, 2008. *Chem. Abstrt*. **2008**, *149*, 104733. (b) Chen, H-H.; Rusinko, A.; Hellberg, M-R.; Severns, B-S.; Henderson, A-J.; Guo, C.; Hadden, M. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2008153813, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *149*, 104733. (c) Bearss, D-J.; Liu, X.; Vankayalapati, H.; Xu, Y. PCT Int. Appl. WO 200805812, 2008. *Chem. Abstr*.. **2008**, *148*, 561931. (d) Capraro, H-G.; Caravatti, G.; Furet, P.; Imbach, P.; Lan, J.; Pecchi, S.; Schoepfer, J. PCT Int. Appl. WO 2008138889, 2008. *Chem. Abstr*.. **2008**, *149*, 576574. (e) Durand-Reville, T.; Jewell, C.; Hammond, C.; Chin, D. PCT Int. Appl. WO 2008030579, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *148*, 355805. (f) Vaccaro, W.; Chen, Z.; Dodd, D. S.; Huynh, T. N.; Lin, J.; Liu, C.; Mussari, C. P.; Tokarski, J. S.; Tortolani, D. R.; Wrobleski, S. T.; Lin, S. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2008045536, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *148*, 285200. (g) Uchikawa, O.; Sakai, N.; Terao, Y.; Suzuki, H. PCT Int. Appl. WO 2008016131, 2008. *Chem. Abstr*.. **2008**,

Par ailleurs, l'équipe de Gmeiner [119] a montré que les 2-[(4-phénylpiperazin-1-yl)méthyl]imidazopyridazines ainsi que leurs aza-analogues présentaient une affinité pour les récepteurs D_4 (molécules **I**, Schéma 99). Parallèlement, Thompson et *coll.*[120] ont rapporté que les composés à structure imidazo[1,2-*b*]pyridazinique plyfonctionnalisée en position 2,3,6,7 et 8 agissaient comme des antagonistes des récepteurs CRF1 (facteur de libération du corticotropin 1) actif dans le traitement des troubles psychiques et des maladies neurologiques (molécules **II**, Schéma 99).

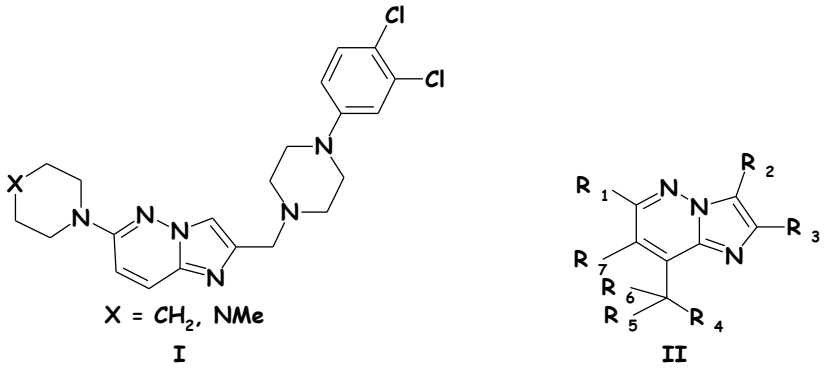


Schéma 99

Plus récemment, les imidazo[1,2-*b*]pyridazines présentant un hétéroaryle en position 3 se sont avérées efficaces, dans le traitement ou la prévention de certaines maladies neurologiques, cardio-pulmonaires et certaines douleurs somatiques impliquant la caséine kinase 1 epsilon et/ou la caséine kinase 1 delta (molécule I,[121] et II[122] Schéma 100).

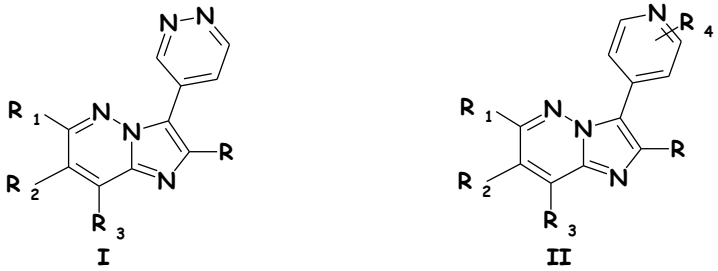


Schéma 100

148, 239217.

[119] Enguehard-Gueiffier, C.; Hübner, H.; El Hakmaoui, A.; Hassan Allouchi, Gmeiner, P.; Argiolas, A. *J. Med. Chem.* **2006,** *49,* 3938.

[120] (a) Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; Thompson, R. C . PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. *Chem. Abstr*. **2006**, *145*, 419159. (b) Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; Thompson, R. C. PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. *Chem. Abstr*. **2006**, *145*, 356795.

[121] Burnier, P.; Chiang, Y.; Cote-des-Combes, S.; Li, A. T.; Puech, F. PCT Int. Appl. WO 2009037394, 2009. *Chem. Abstr*. **2009**, *150*, 374547.

[122] Almario Garcia, A.; Barrague, M.; Burnier, P.; Enguehard, C.; Gao, Z.; George, P.; Gueiffier, A.; Li, A. T.; Puech, F.; Vaz, R.; Zhao, Q. PCT Int. Appl. WO 2009016286, 2009. *Chem. Abstr*. **2009**, *150*, 168375.

III- Réactivité des imidazo[1,2-*b*]pyridazines vis-à-vis des couplages pallado-catalysés

Bien que les dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques aient des propriétés pharmacologiques intéressantes, peu de travaux concernant leur réactivité dans les couplages catalysés par le palladium ont été publiés.

Gueiffier et *coll.*[123] ont rapporté la synthèse de différentes 6-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines *via* un couplage de Suzuki au départ de 6-chlororimidazo[1,2-*b*]pyridazines (Schéma 101).

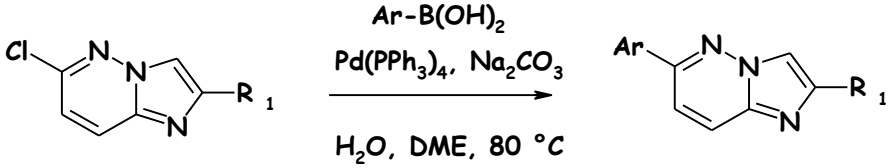


Schéma 101

Par la suite, cette méthodologie a été utilisée pour élaborer différentes imidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées en position 3 et/ou 6 par des motifs aryles ou hétéroaryles.[118c,120,124]

Un exemple récent, rapporté par Thompson et ses collaborateurs, décrit une stratégie d'accès à diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines polyfonctionnalisées, basée sur l'utilisation des couplages catalysés par le palladium de type Suzuki et Negishi (Schéma 102).[120]

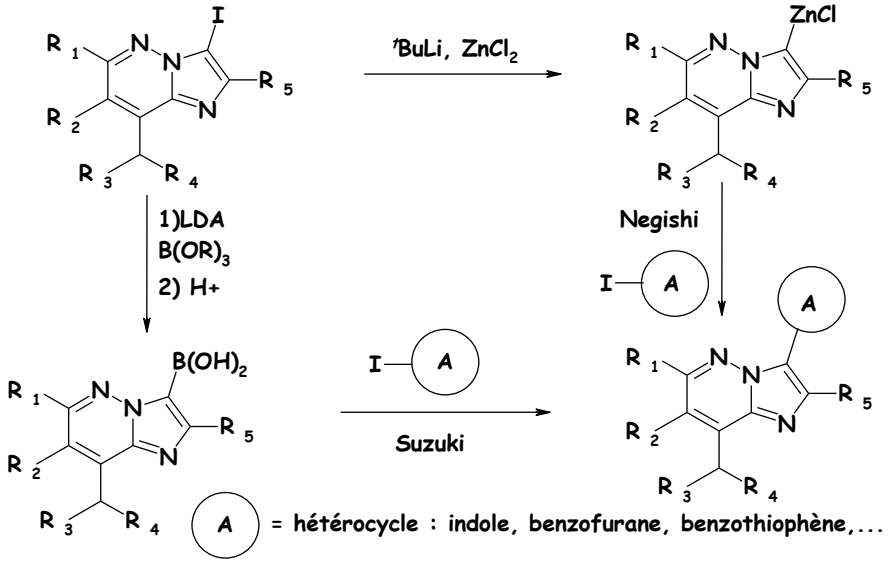


Schéma 102

[123] Enguehard, C.; Hervet, M.; Allouchi, H.; Debouzy, J.-C.; Leger, J.-M.; Gueiffier, A. *Synthesis* **2001**, 595.
[124] Mavel, S.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **2002**, *335*, 7.

Plus récemment, l'équipe de Xu[118c] s'est intéressée à l'application du couplage de type Hartwig-Buchwald catalysé par le palladium, pour introduire des amines et des alcools en position 6 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines (Schéma 103).

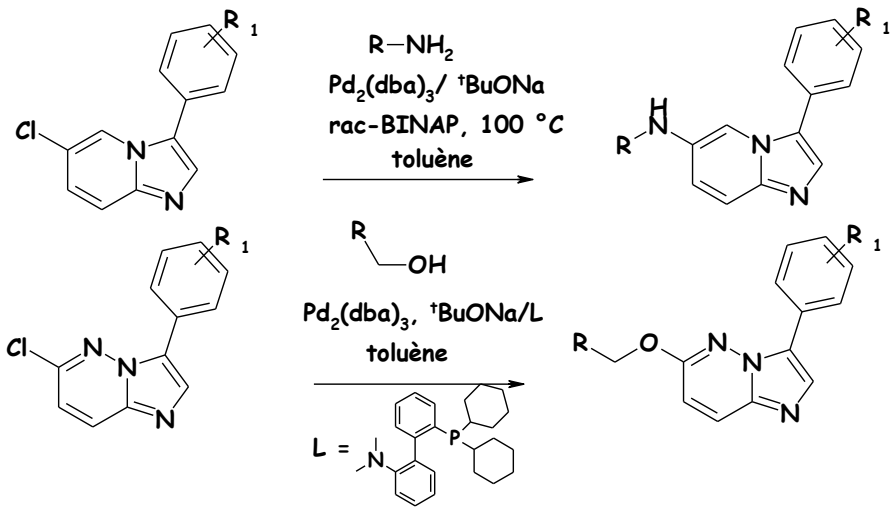


Schéma 103

IV- fonctionnalisation régiosélective des 3,6-dihalogéno imidazo[1,2-*b*]pyridazines *via* des couplages catalysés par le palladium

IV-1 Synthèse des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*b*]pyridazines

Le travail a débuté par la synthèse de la 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine. Parmi les différentes méthodes décrites dans la littérature, la condensation entre une 2-aminopyridazine et des α-halocétones au reflux de l'éthanol[125] reste la plus couramment utilisée. D'autres voies d'accès,[126] ont également été décrites, mais elles restent anecdotiques. Ainsi, la condensation entre la 2-amino-6-chloropyridazine et l'α-bromoacétophénone au reflux de l'éthanol en présence d'hydrogénocarbonate de sodium conduit à la 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** avec un très bon rendement de 89% (Schéma 104) .

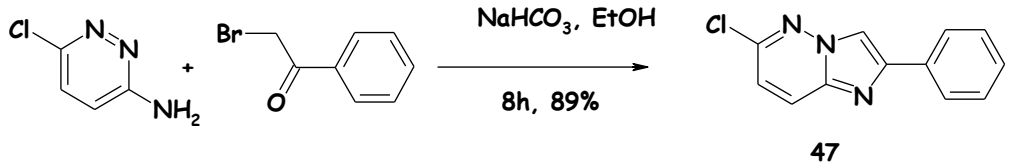


Schéma 104

[125] (a) Roe, A. M. *J. Chem. Soc*. **1963**, 2195.
[126] (a) Raboisson, P.; Mekonnen, B.; Peet, N. P. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2919. (b) Komoto, I.; Sasaki, K.; Gotou, T. PCT, Int. Appl., WO 2007026621, 2007. *Chem. Abstr*. **2007**, *146*, 316924.

Le traitement de la 6-chloro-2-phénylimidazo[1.2-*b*]pyridazine **47** par le *N*-bromosuccinimide ou le *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile à température ambiante, permet l'obtention des produits halogénés en position 3 recherchés **48** et **49** avec d'excellents rendements (Schéma 105, Tableau 16).

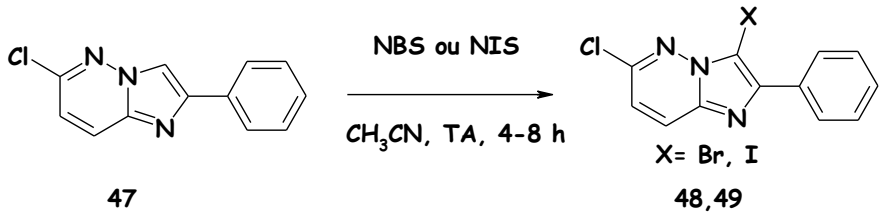
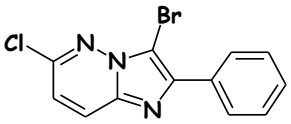
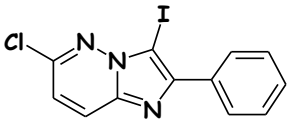


Schéma 105

Tableau 16: *Halogénation des 2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazines en position 3.*

Entrée	X	Imidazo[1,2-*b*]pyridazines		Rendement[(a)]
1	Br		**48**	**96%**
2	I		**49**	**92%**

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

Les réactions de couplage envisagées au départ des 3,6-dihalogéno-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines **48** et **49** sont de type Sonogashira, Stille et Heck (Schéma 106).

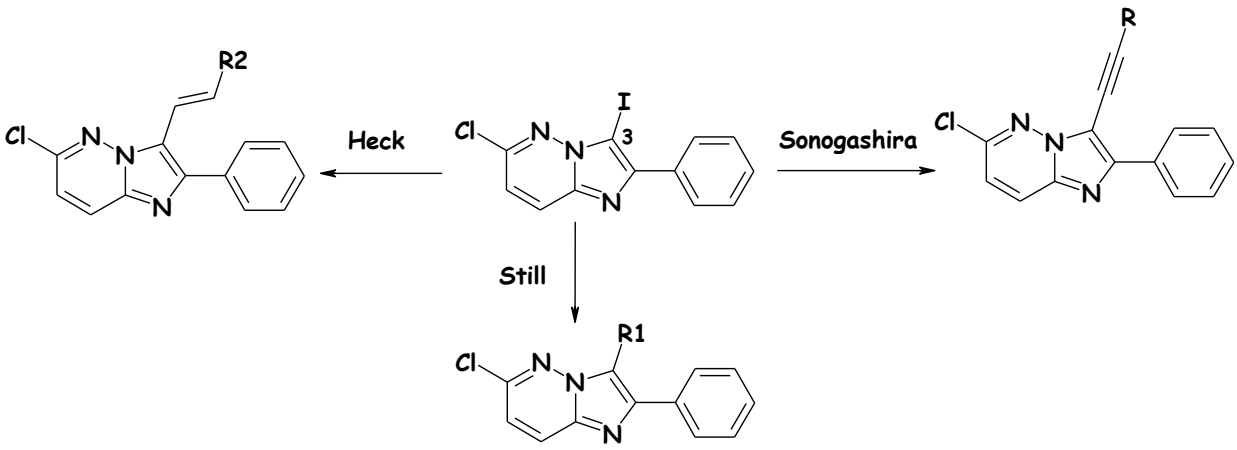


Schéma 106

IV-2 Couplage de Sonogashira

Devant le succès rencontré par le couplage de Sonogashira sur les dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridiniques, nous avons donc choisi d'effectuer ces réactions sur les 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines précédemment préparés.

La réaction de couplage de Sonogashira a été réalisée, dans un premier temps, sur la 6-chloro-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **48** en présence de méthoxypropargyléther (1,5 éq.), d'iodure de cuivre (0,05 éq.) et d'une quantité catalytique de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II) (0,01 éq.), dans un mélange DMF/Et_3N (1/1, v/v) à température ambiante. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à générer le produit de couplage, seul le réactif de départ est retrouvé. Nous avons alors chauffé le milieu réactionnel à 50 °C, pour un même résultat que celui enregistré à 25 °C. La réaction a ensuite été menée sur le dérivé iodé **49**. Après 48 h (Schéma 107), nous n'avons pas obtenu une conversion totale du réactif de départ, le produit désiré **50** étant isolé avec un faible rendement de 33%, accompagné de 20% du produit **47** né de la déhalogénation en position 3. Fort de ce constat, il nous a paru nécessaire d'optimiser les conditions du couplage de Sonogashira sur le dérivé **49** (Schéma 107). Les résultats des différents essais effectués sont rassemblés dans le tableau **17**.

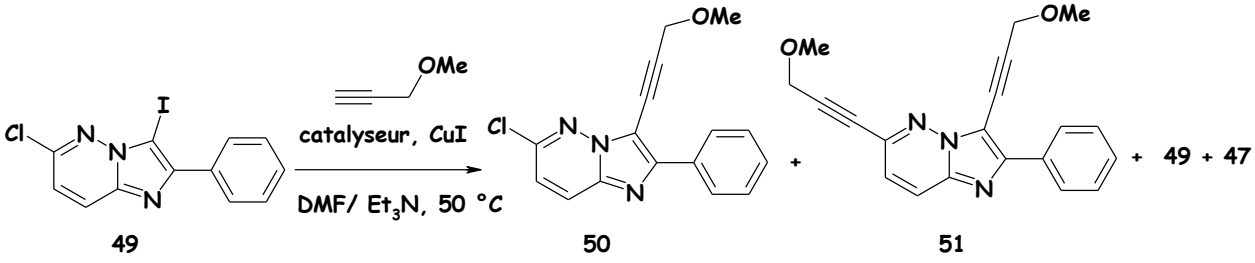


Schéma 107

Tableau 17: *Optimisation de la réaction de Sonogashira sur la 3-iodo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazine **49.***

Essais	Catalyseur	CuI (éq.)	Alcyne	t (h)	Rendement (%)[(a)]			
					47	**49**	**50**	**51**
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1éq)	0.05	1.5 éq.	48	20	40	33	0
2	$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1éq)	0.05	2 éq.	48	15	25	36	0
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1éq)	0.1	3 éq.	6	8	12	66	0

4	$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1éq)	0.2	2.2 éq.	12	0	0	74	17
5	$Pd(OAc)_2$(0.1)/ PPh_3 (0.2)	0.2	2.2 éq.	12	0	0	72	15
6	**$Pd_2(dba)_3$(0.1)/ Ph_3As (0.2)**	**0.2**	**2.2 éq.**	**12**	**0**	**0**	**84**	**6**

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

En menant la réaction avec 2 équivalents d'alcyne, le composé **50** est isolé avec un rendement de 36% (Tableau 17, essai 2). Nous avons ensuite optimisé les conditions réactionnelles en modifiant le nombre d'équivalent d'iodure de cuivre et /ou d'alcyne. En présence de 3 équivalents d'alcyne et de 0.1 équivalent d'iodure de cuivre, le produit recherché est récupéré avec un rendement de 66% (Tableau 17, essai 3). Lorsque sont utilisés 2,2 équivalents d'alcyne et 0.2 équivalent d'iodure de cuivre, le produit désiré est généré avec un rendement de 74% (Tableau 17, essai 4), accompagné de 17% du produit de disubstitution **51**. Dans l'objectif de réduire la formation du sous produit **51**, d'autres catalyseurs et ligands ont été testés. Le remplacement du $PdCl_2(PPh_3)_2$ par $Pd(OAc)_2/PPh_3$ n'a pas apporté d'amélioration (Tableau 17, essai 5), les meilleures résultats sont obtenus lorsque la réaction est menée en présence du couple $Pd_2(dba)_3/Ph_3As$, le produit **50** étant alors isolé avec un bon rendement de 84% (Tableau 17, essai 6).

Encouragés par ces résultats, nous avons alors étudié la possibilité d'introduire d'autres alcynes sur le squelette imidazo[1,2-*b*]pyridazinique (Schéma 108, Tableau 18).

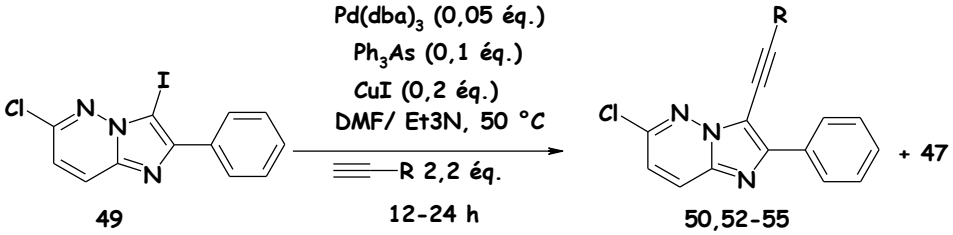
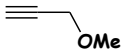
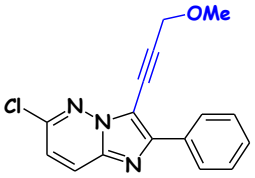
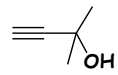
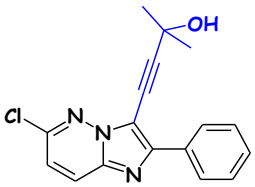
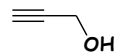
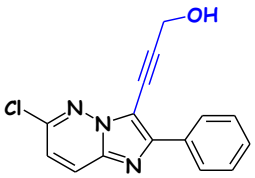
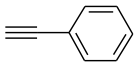
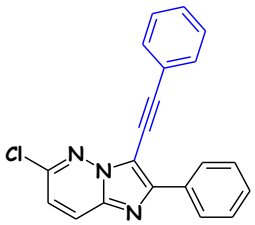
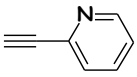
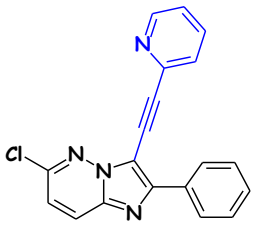


Schéma 108

Tableau 18: *Application du couplage de Sonogashira sur la 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazine* ***49.***

Essais	Alcynes	Produits	Rendement[(a)]
1		 **50**	86%

2			**52**	86%
3			**53**	60%[(b)]
4			**54**	90%
5			**55**	50%[(b)]

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie. [(b)] une quantité de 20 à 25% du produit déhalogéné **47** est isolée

Comme le montrent les résultats du tableau 18, de nombreux alcynes ont pu être introduits avec de très bons rendements, excepté le couplage entre le substrat **49** et l'alcool propargylique ou le pyridinylacétylène (Entrées 3 et 6, Tableau 18), les meilleurs résultats obtenus sont respectivement de 60 et 50%. Ces rendements moyens s'expliquent par le temps de réaction très long, ce qui favorise la formation du produit de déhalogénation **47** avec des pourcentages oscillant entre 20 et 25%.

IV-3 Couplage de Stille

Disposant désormais d'une méthode efficace pour obtenir des imidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées par des alcynes, nous avons souhaité diversifier les substituants sur le noyau imidazo[1,2-*b*]pyridazinique. Le couplage de Stille constitu une voie de choix pour introduire des motifs aryles, hétéroaryles et alcènyles.

Pour ce faire, la 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** est engagée dans le couplage précité en faisant appel aux conditions déjà utilisées au laboratoire[100a],

inspirées des conditions rapportées par De Mesmaeker et *coll.*[127] le composé **49** est traité par le tributyl(phényle) étain, la triphénylarsine[128] et le tris(dibenzylidéneacétone) dipalladium(0) comme catalyseur, le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50 °C dans le dioxane pendant 12 heures. Cette séquence conduit au composé désiré **56** avec un excellent rendement de 95 % (Schéma 109).

Suite à ce résultat très encourageant, nous avons envisagé d'appliquer la méthode mise au point pour préparer d'autres imidazo[1,2-*b*]pyridazines diversement substituées en position 3. Les résultats sont consignés dans le tableau **19**.

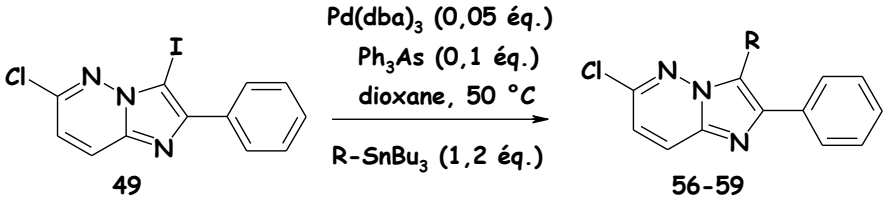
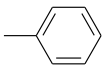
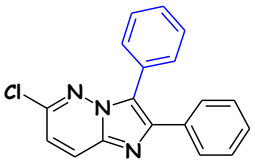
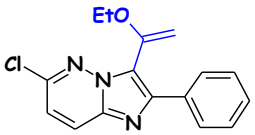
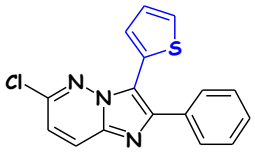
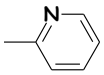
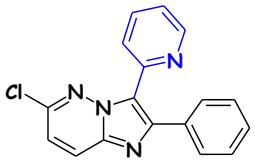


Schéma 109

Tableau 19: *Couplage de Stille sur la 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazine* ***49.***

Essais	Alcynes	Produits		Rendement[(a)]
1			**56**	95%
2			**57**	90%
3			**58**	89%
4			**59**	45%[(b)] 85%[(c)]

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie [(b)] 30% du produit déhalogéné **47** est isolé. [(c)] 2,4 équivalents de $RSnBu_3$ sont utilisés.

[127] Wenderborn, S.; Berteina, S.; Brill, W. K. -D.; De Mesmaeker , A.. *Synlett*, **1998**, 671.
[128] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc*., **1991**, 113, 9585.

A noter que nous n'avons pas détecté la formation du produit de dicouplage en position 3 et 6, la réaction de Stille semblant plus sélective que la réaction de Sonogashira.

En revanche, le couplage de Stille avec la pyridine stannylée en position 2 (Tableau 19, entrée 4,) demande plus de temps, ce qui favorise la déhalogénation partielle du dérivé **49** et se traduit par l'obtention du produit souhaité avec seulement 45% de rendement. Cependant, l'augmentation du nombre d'équivalents de dérivé stannylé permet de donner naissance au composé de couplage recherché **59** avec un bon rendement de 85% (Tableau 19, entrée 4,).

Dans la continuité du travail, nous avons transformé le motif éthoxyvinyle introduit lors du couplage de Stille (Tableau 19, entrée 2,) en groupement acétyle par hydrolyse acide. Le composé acétylé **60** est ainsi isolé avec un rendement de 85% (Schéma 110).

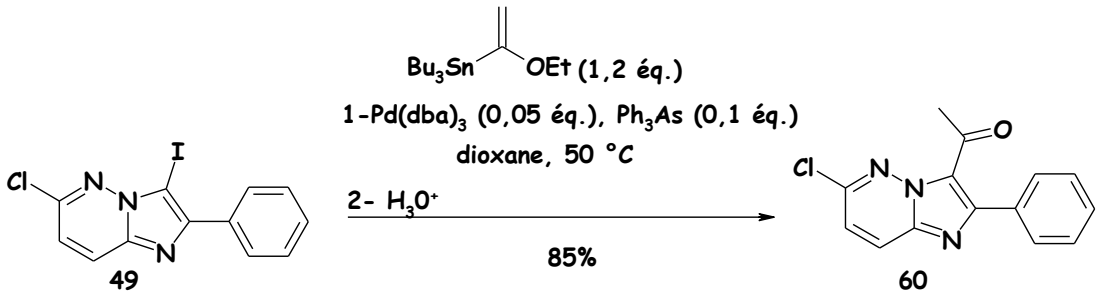


Schéma 110

Les conditions mises en œuvre lors du couplage de Stille se sont révélées efficaces pour introduire des groupements aryles, hétéroaryles ou vinyles en positions 3 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **49**, ce qui permet d'accéder aux 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines disubstituées **56-60** avec de bons rendements.

IV-4 Réaction de Heck

La réaction de couplage de Heck catalysée par le palladium (0) a été conduite sur l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** dans les conditions décrites par Rault et *coll.*[129] Après de nombreuses tentatives le meilleur résultat est obtenu avec 10 mol% de palladium dichlorodiphénylphosphinoférrocène, 2 équivalents d'iodure de tétrabutylammonium et 4 équivalents d'acrylate de méthyle au sein d'un mélange dioxane/ *N*,*N*-diisopropyléthylamine (DIEA) à 50 °C pendant 48 heures (Schéma 111). Le produit **61** est isolé avec un rendement de 62 %, accompagné quoiqu'il arrive d'une quantité conséquente du produit de déhalogénation **47** (Tableau 20). Le dérivé imidazo[1,2-*a*]pyridizinique **49** a ensuite été

[129] V. Collot, D. Varlet, S. Rault, *Tetrahedron lett*., **2000**, 41, 4363

soumis au couplage pallado-catalysé avec d'autres alcènes (Schéma 111) dans les conditions optimisées.

Ce couplage de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine de départ **49** (Schéma 111) avec divers alcènes (acrylonitrile et acrylate de tertiobutyle) a permis d'accéder aux composés souhaités **62** et **63** avec des rendements de respectivement 63% et 64% (Tableau 20, essais 3 et 4).

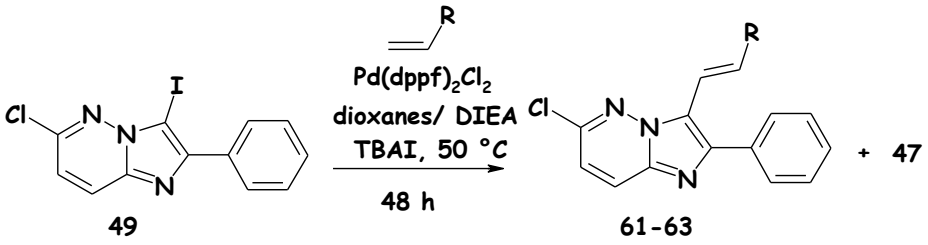
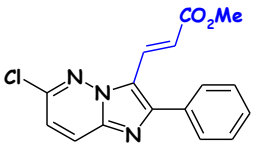
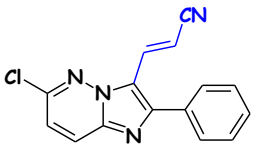
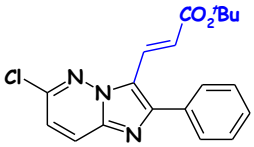


Schéma 111

Tableau 20: *Couplage de Heck sur la 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazine **49**.*

Essais	Alcynes (éq.)		Produits		Rendement[(a)]	
					61-63	**47**
1	CO_2Me	(2 éq.)		**61**	30%	50%[(b)]
		(3 éq.))			51%	44%
		(4 éq.))			62%	30%
2	CN	(4 éq.))		**62**	63%	32%
3	$CO_2{}^tBu$	(4 éq.))		**63**	64%	20%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie. [(b)] 15% du produit de départ **49** est isolée

Le couplage de Heck a néanmoins permis d'introduire des alcényles en position 3 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Cependant les composés de couplages sont obtenus avec des rendements moyens ne dépassant pas 64% puisqu'accompagnés d'une quantité notable du produit de déhalogénation **47**. A noter que, même si les rendements rapportés sont relativement satisfaisants, ils n'ont pas fait l'objet de tentatives d'optimisation approfondies.

V- Fonctionnalisation en position 6 par des alcoolates et des amines

Nous disposons, à ce stade, d'une méthode simple et efficace pour générer différentes 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines, diversement substituées par des groupements acétyléniques, aromatiques, hétéroaromatiques voire vinyliques en position 3. A partir de ces synthons, nous avons envisagé l'accès à des dérivés 2,3,6-trisubstitués (Schéma 112). Pour ce faire, l'atome de chlore en position 6 a été engagé dans des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) et de couplage pallado-catalysé de type Buchwald-Hartwing (Schéma 112).

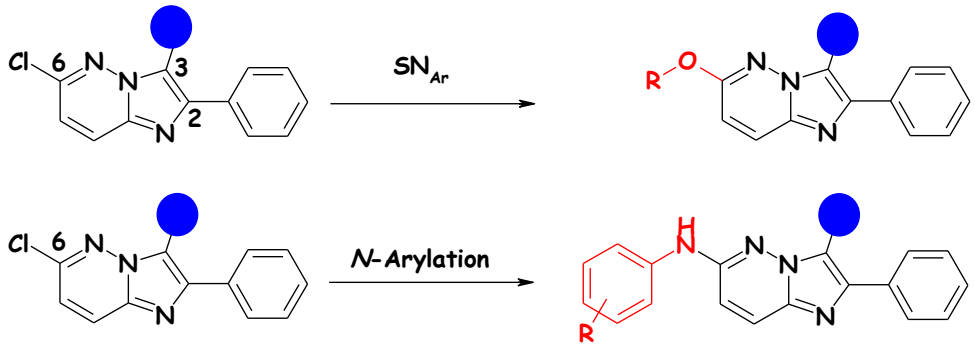


Schéma 112

V-1 Synthèse des 6-alkoxy-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines

Les 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines **47**, **50** et **56**, précédemment obtenues, ont été engagées dans des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) en présence d'alcoolates. La réaction a d'abord été réalisée sur le dérivé **47** en présence de méthanolate de sodium, généré *in situ* à partir de sodium et de méthanol. La 6-méthoxy-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **64** est ainsi obtenue avec un très bon rendement de 98% (Schéma 113). Par la suite désireux d'élargir cette étude, nous avons appliqué ces conditions aux dérivés **50** et **56** en utilisant d'autres alcools (Schéma 113). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **21**.

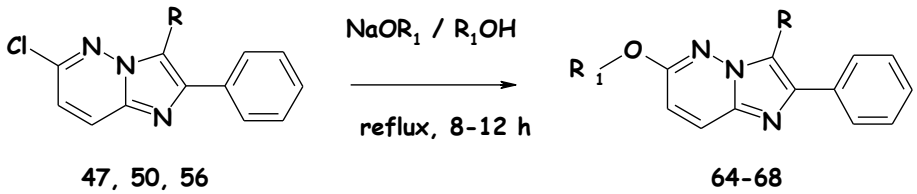
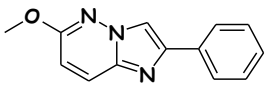
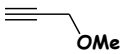
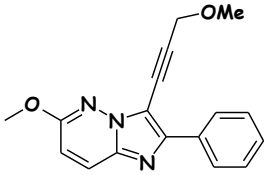
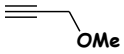
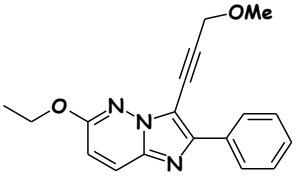
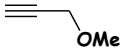
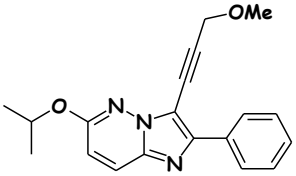
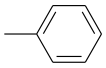
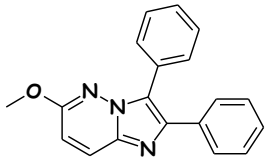


Schéma 113

Tableau 21: *Réactions de substitution nucléophile aromatique des 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazines*

Essais	R	R_1	Produits		Rendement[(a)]
1	-	**Me**		**64**	98%
2		**Me**		**65**	96%
3		**Et**		**66**	95%
4		**^{i}Pr**		**67**	90%
5		**Me**		**68**	92%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie

La substitution nucléophile aromatique du chlore des imidazo[1,2-*b*]pyridazines apparaît comme une méthode efficace pour introduire des groupements alkoxy sur la position 6. Par cette voie une petite bibliothèque de 6-alkoxy-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines a été constituée et ce, avec d'excellents rendements oscillant entre 90 et 98%.

Etant donné notre objectif, à savoir la synthèse de composés à structure imidazo[1,2-*b*]pyridazinique 2,3,6-trisubstituée, nous avons envisagé une autre stratégie pour atteindre ces composés. Nous avons débuté la séquence par la substitution nucléophile aromatique du chlore en position 6 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** au moyen de methanolate de sodium. Le 6-methoxy-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **64** est ensuite soumis à l'iodation par le *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile, le composé **69** étant obtenu avec un très bon rendement

de 98%. Ce dernier est engagé dans un couplage de Sonogashira ce qui permet d'accéder au dérivé trisubstitué **65** avec 93% de rendement (Schéma 114).

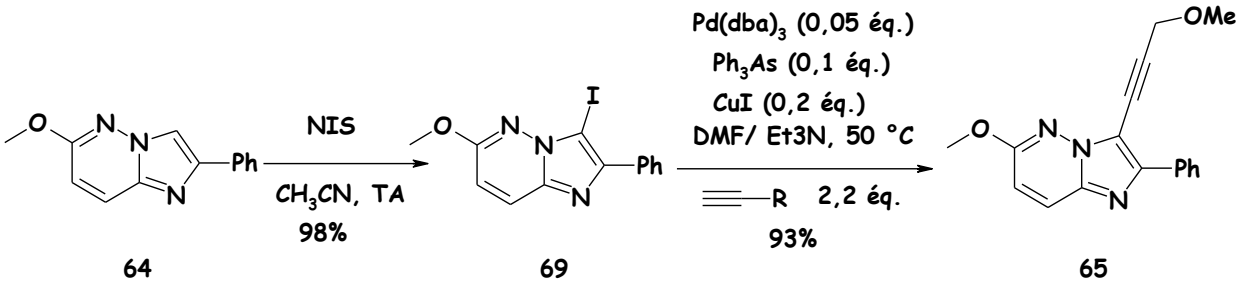


Schéma 114

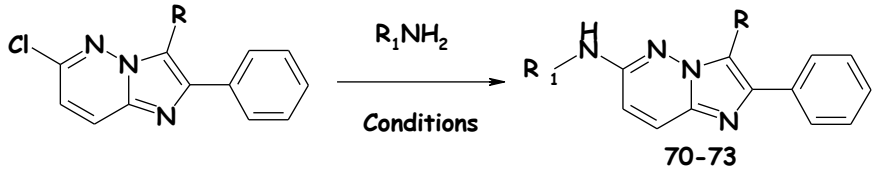
En résumé, nous avons pu développer deux voies de synthèse du composé **65** basées sur l'emploi d'un couplage catalysé par le palladium et une séquence de substitution nucléophile aromatique. La première voie utilisant un couplage régioséléctif au départ de la 3-iodo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine permet de générer le produit **65** avec un rendement global de 74%, alors qu'avec la deuxième voie dont le principe consiste à introduire, dès le début de la synthèse, un substituant en position 6, le composé **65** est obtenu avec un rendement global plus élevé puisque de 89%. Néanmoins, la première voie est conçue de façon à tolérer la présence d'un atome de chlore en position 6, ce qui ouvre la possibilité de fonctionnalisations ultérieures par divers groupements, aryles, amines,…

V-2 Réactions d'amination des 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysées par le palladium

Compte tenu des résultats encourageants obtenus lors de la substitution nucléophile aromatique, nous avons opté pour l'introduction d'amines *via* cette séquence (Schéma 115). Malheureusement, cette tentative s'est soldée par un échec puisque seule l'intégralité du substrat de départ est récupérée (Tableau 22, entrée 1).

Face à cet échec, lors de la formation de la liaison C-N par substitution nucléophile aromatique, nous nous sommes tournés vers des méthodes de *N*-arylations catalysées par les métaux de transition. Il apparaît que plusieurs métaux sont potentiellement utilisables comme le cuivre, le palladium voire les complexes de nickel. Pour notre part, nous avons choisi des séquences pallado-catalysées. Dans un premier temps, nous avons couplé le dérivé **56** avec la 3,5-diméthoxyaniline en présence d'acétate de palladium, de Xantphos et carbonate de potassium au reflux du dioxane et ce, avec un très bon rendement de 86% (Schéma 115,

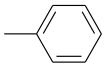
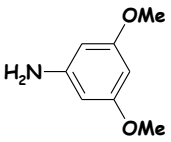
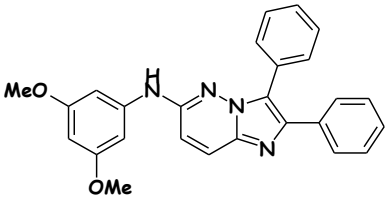
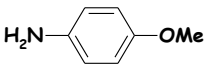
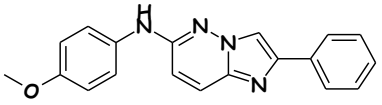
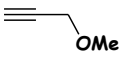
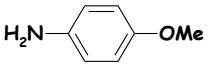
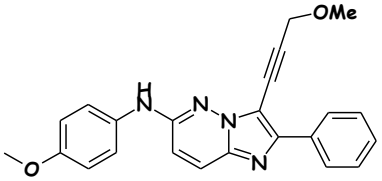
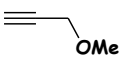
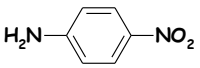
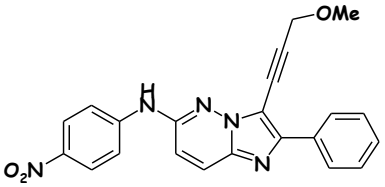
Tableau 22, entrée 1).[130] Par la suite, et dans le but de diversifier les substituants en positon 6, ces conditions ont été appliquées aux composés **47** et **50** avec la *para*-méthoxy- et la *para*-nitroaniline (Tableau 22, entrées 2,3 et 4). Les produits attendus **71-73** sont alors obtenus avec d'excellents rendements. Les résultats sont résumés dans le tableau **22**.



70-73

Schéma 115

Tableau 22: *Réactions d'amination des 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazines catalysées par le palladium*

Essais	R	Amine	Produits		Rendement[(a)]
1				**70**	0%[(b)] 86%[(c)]
2	H			**71**	87%[(c)]
3				**72**	88%[(c)]
4				**73**	70%[(c)]

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.[(b)] Et_3N, THF. [(c)] Xantphos (0,2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq.), K_2CO_3 (20 éq.), dioxane, reflux, 12h.

Au regard des résultats présentés dans le tableau **22**, la réaction de *N*-arylation catalysée par le palladium semble une méthode intéressante pour introduire des amines aromatiques sur nos dérivés à structure imidazo[1,2-*b*]pyridazinique. Cette séquence a permis

[130] (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043. (c) Garnier, E. ; Audoux, J. ; Pasquinet, E. ; Suzenet, F. ; Poullain, D. ; Lebret, B. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809. (c) El Kazzouli, S.; Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4437.

de générer diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines substituées par des amines en position 6 avec des rendements variant entre 70 et 88%.

VI- Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une stratégie de synthèse rapide et efficace permettant l'accès à diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2,3-disubstituées et 2,3,6-trisubstituées (Schéma 116).

Notre stratégie fait appel à des couplages régiosélectifs de type Sonogashira, Stille et Heck au départ de la 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine. Ces séquences catalysées par le palladium se sont révélées très prometteuses puisque permettant d'isoler différentes 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées en position 3 par divers groupements alcynyles, aryles, hétéroaryles et alcényles.

Nous avons également mis en évidence que le couplage de Stille est plus sélectif que celui de Sonogashira. Pour ce qui concerne le couplage de Heck, les rendements moyens enregistrés peuvent s'expliquer par la formation du dérivé de déhalogénation **49**.

Les composés 2,3-disubstitués élaborés ont ensuite été fonctionnalisés en position 6 et ce, en utilisant des réactions de substitution nucléophile aromatique ou de *N*-arylations catalysées par le palladium. Par cette voie une petite bibliothèque d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2,3,6-trisubstituées a été constituée et ce, avec de bons rendements.

Nous avons mis au point deux voies de synthèse pour élaborer les composés 2,3,6-trisubstitués, Dans une première approche l'accès à ces structures est envisagé par couplage régiosélectif catalysé par le palladium au départ de la 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*b*]pyridazines. Il est également possible d'accéder à ces composés par une réaction de substitution nucléophile de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine suivie d'un couplage pallado-catalysé. Bien que les rendements soient en faveur de la seconde voie, la première reste la plus intéressante car permettant d'accéder à la diversité moléculaire.

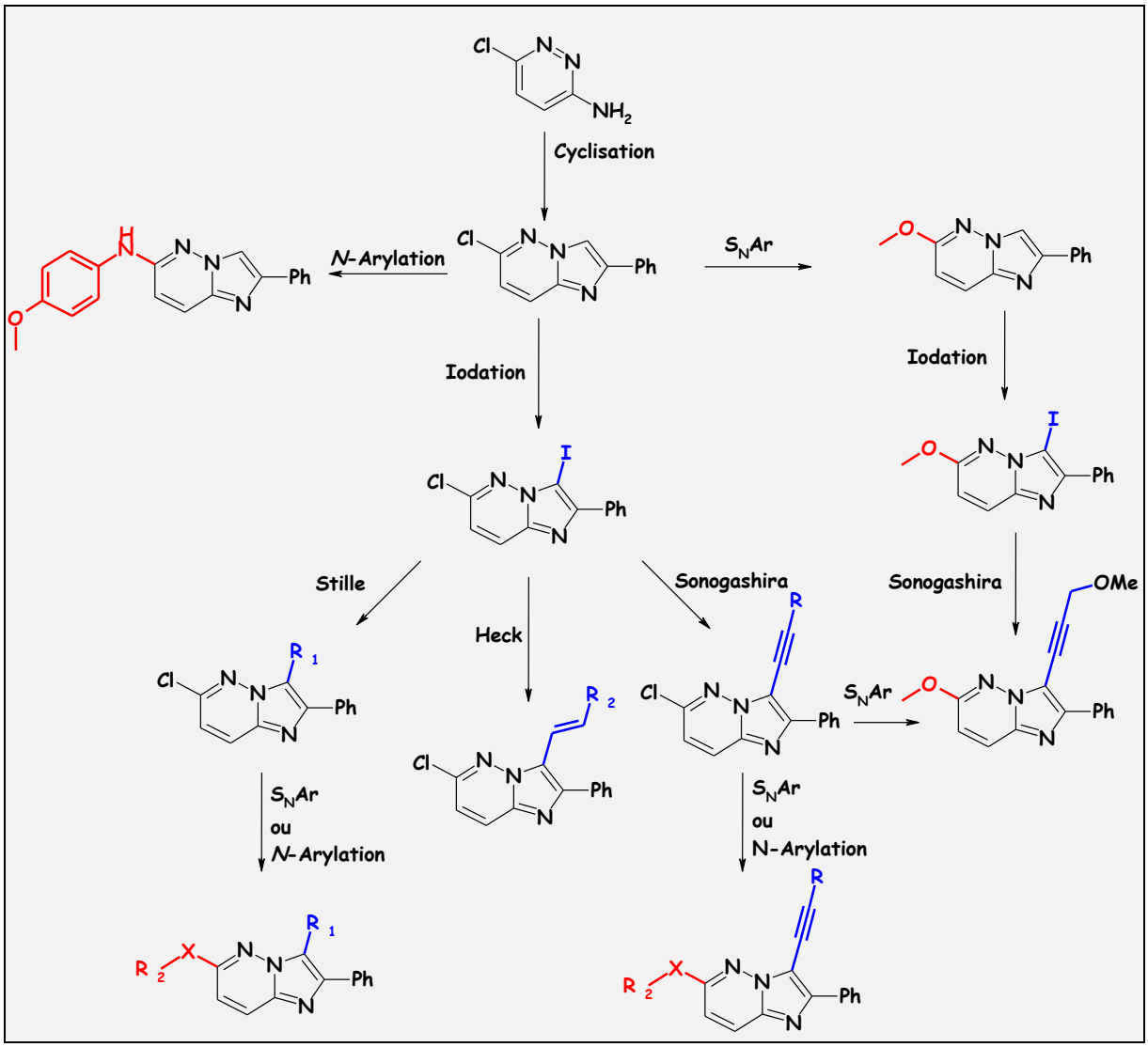

Cyclisation
N-Arylation
SNAr
Iodation
Iodation
Stille
Heck
Sonogashira
Sonogashira
SNAr
ou
N-Arylation
SNAr
ou
N-Arylation

Schéma 116

Chapitre IV: Réaction d'arylation sélective d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le palladium

I- Réaction d'arylation régiosélective en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le palladium

I-1 Introduction

Nous avons signalé, dans le chapitre précédent, que les imidazo[1,2-*b*]pyridazines ayant des motifs aryles en position 3 présentent des activités biologiques diverses. Dans ce contexte, nous avons voulu synthétiser différentes 3-arylimidazo[1,2-*b*]pyrimidazines répondant à la structure IV (Schéma 117). Une des approches pour accéder à ces entités (Voie A, Schéma 117) concerne la condensation entre des 1,2-diaryl-2-bromoéthanones et une 2-aminopyridazine. Malheureusement, la diversité reste restreinte en raison de la disponibilité limitée des 2-bromocétones-1,2-diarylées.

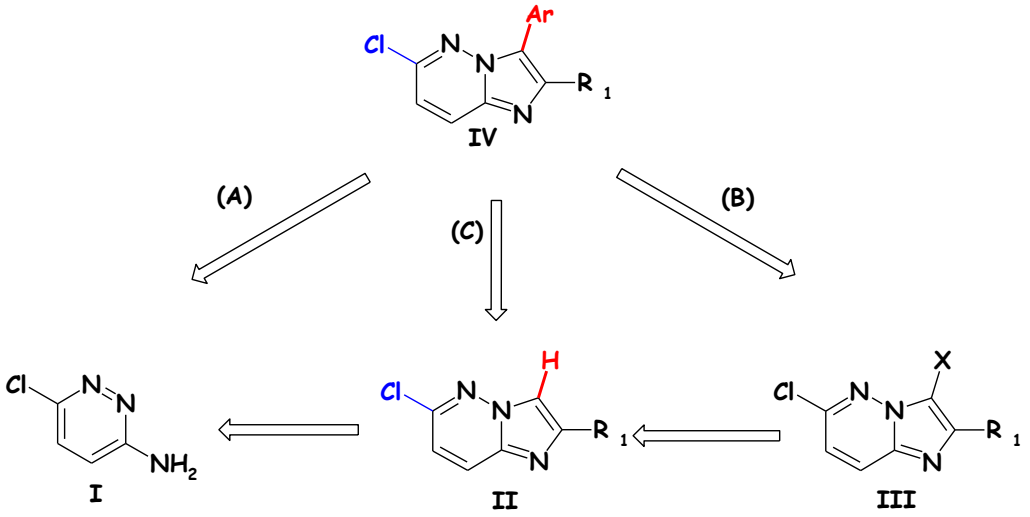


Schéma 117

Une deuxième voie consiste à utiliser des réactions catalysées par les métaux de transition de type Suzuki, Stille, Negishi, … (Voie B, Schéma 117). Cependant, cette approche nécessite une halogénation préalable des imidazo[1,2-*b*]pyridazines **II** en position 3. Par ailleurs, un manque de régiosélectivité est toujours observé dans le cas de couplages avec des dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques polyhalogénés. L'exemple décrit par Schoepfer et ces collaborateurs[118d] relatant le cas du couplage de Suzuki avec la 6-chloro-3-bromoimidazo[1,2-*b*]pyridazine conduit à trois composés difficiles à isoler (Schéma 118).

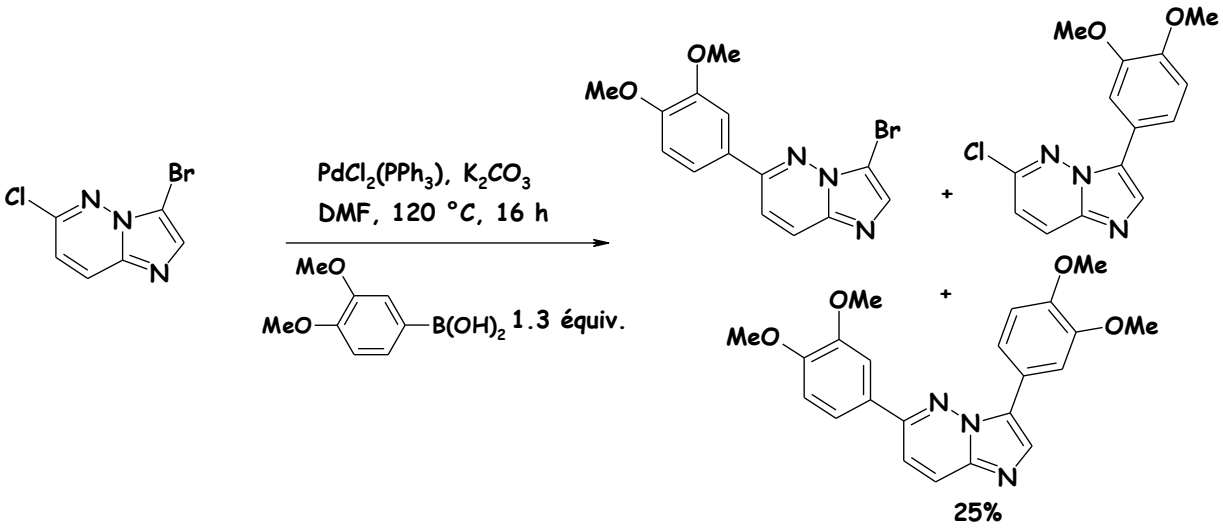


Schéma 118

Nous avons donc dans ce chapitre orienté nos efforts vers la préparation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines fonctionnalisées en position 3 par arylation directe catalysée par le palladium (Voie C, Schéma 117) et ce, en une seule étape à partir de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **II**. L'atome de chlore en position 6 peut être ensuite facilement substitué *via* un certain nombre de réactions. Nous avons également développé la possibilité de préparer diverses imidazopyridazines disubstituées en une seule étape selon une procédure "one-pot": mettant en jeu un couplage de Suzuki en position 6 puis une arylation en position 3 (Schéma 119).

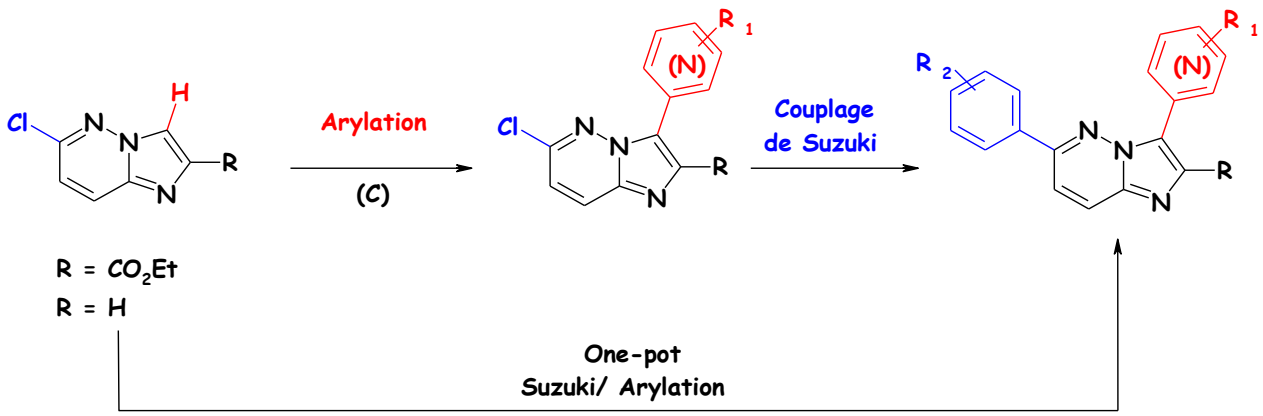


Schéma 119

I-2 Généralités sur la réaction d'arylation directe

Jusqu'à présent, nous nous sommes intéressés, avec succès, à la fonctionnalisation du noyau imidazo[1,2-*b*]pyridazinique en position 3 *via* des réactions de couplage catalysées par le palladium de type Sonogashira, Stille et Heck, ces séquences impliquant le couplage d'un

halogénure ou un pseudo-halogénure d'aryle avec un dérivé organométallique. L'inconvénient de ces séquences est qu'elles nécessitent l'utilisation de deux synthons de départ qui peuvent être difficiles d'accès voire coûteux (Schéma 120).

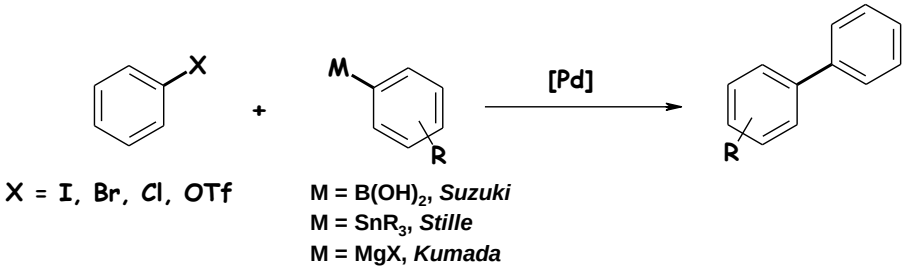


Schéma 120

Une alternative intéressante consiste à traiter directement les liaisons C-H aryliques comme un groupe fonctionnel, par analogie à une liaison carbone-métal ou carbone-halogène. L'exemple le plus simple réside dans la réaction de deux liaisons C_{Ar}-H pour former le bi-aryle souhaité (Schéma 121), Cependant ce processus est thermodynamiquement défavorable en raison du caractère de la liaison C_{Ar}-H.[131]

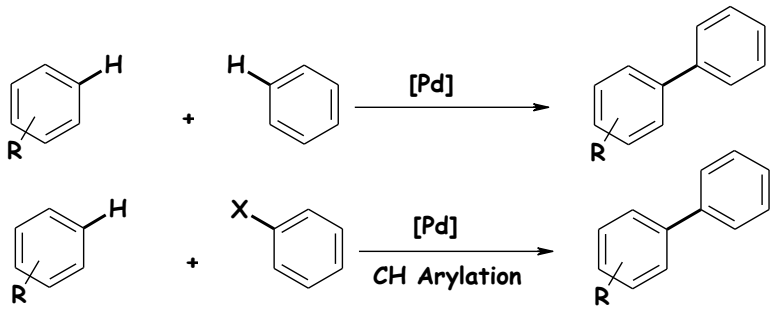


Schéma 121

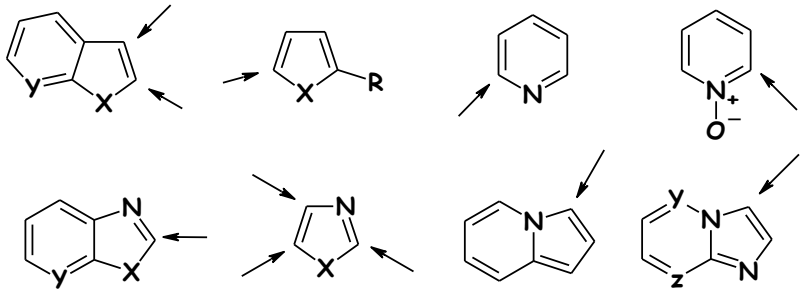
Une solution pour résoudre ce problème réside dans l'utilisation d'un substrat préactivé comme partenaire de couplage (C-X, C-M…) avec une simple liaison C-H désactivée (Schéma 121). Parmi les réactions qui ont été largement étudiées ces dernières années, on peut citer la réaction d'arylation directe catalysée par les métaux de transition, approche qui implique la formation de la liaison carbone sp^2–carbone sp^2 à partir de la liaison C-H. [132,133] Elle offre une alternative intéressante aux méthodes traditionnelles de couplage

[131] Dasgupta, R.; Maiti, B. R. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1986**, *25*, 381.

[132] Revue récente, consulter : (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35. (c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (d) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200. (e) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem.Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (f) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (g) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727. (h) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.;

(Schéma 121). Bien que cette stratégie présente plusieurs avantages, la fonctionnalisation régiosélective de la liaison C-H reste une question non résolue au départ de certaines structures.

Dans les entités hétérocycliques, la régiosélectivité de la réaction d'arylation directe intermoléculaire dépend certes, du type d'hétérocycle (Schéma 122), mais aussi de la nature du catalyseur utilisé. Plus récemment, d'autres facteurs ont été étudiés tels que: les solvants, ou les additifs avec par exemple les sels de cuivre Cu (I).



X = NH, NR, O, S. **Y, Z = N, CH.** **R = H, CHO, CN, CO_2R'**

Schéma 122

Les ligands utilisés dans la réaction d'arylation directe dépendent fortement de la nature des dérivés halogénoaryliques utilisés. Pour les composés iodoaryliques par exemple, les phosphines monodentate moyennement riches en électrons telle que la triphénylphosphine (PPh_3) sont fréquemment utilisées. Ces mêmes phosphines ont été également employées, avec succès, avec les analogues bromés, même si, dans certains systèmes l'utilisation de ligands plus encombrants et riches en électrons a permis d'obtenir des rendements plus élevés.[134] Récemment, l'utilisation des composés chloroaryliques a également été rapportée.[135]

Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. (i) Lewis, J. C.; Bergman, R. C.; Ellman, *J. A. Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.

[133] Exemples récents d'arylation catalysée par Pd(0): (a) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493. (b) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172. (c) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6073. (d) Hwang, S. H.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158. (e) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529. (f) Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2717. (g) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909. (h) Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607. (i) Wang, D.-H.; Mei, T-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676. (j) Wang, J. X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihilland, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923. (k) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 201. (l) Kim, J.; Jo, M.; So, W.; No, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1229. (m) Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.

[134] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**,
38, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

[135] Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

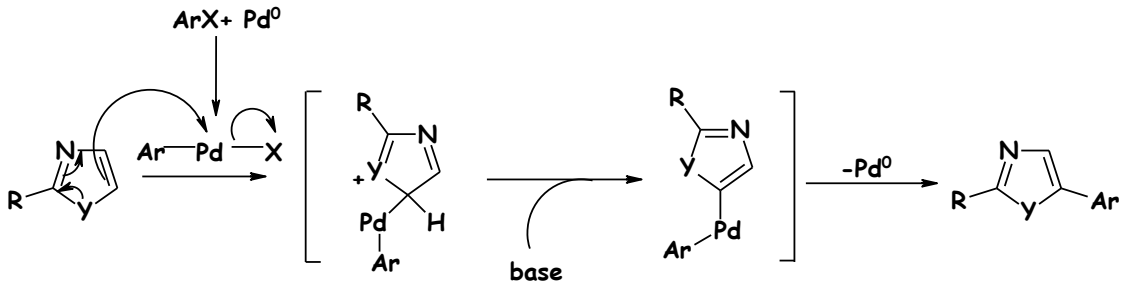
Toutefois, comme dans la plupart des couplages catalysés par le palladium, la faible réactivité de la liaison C-Cl nécessite l'utilisation de ligands riches en électrons de type trialkylphosphines encombrées, biphénylphosphines de Buchwald ou *N*-hétérocycliques carbènes. Il convient également de noter que des conditions sans ligands ont été également rapportées avec succès dans les réactions d'arylation directe catalysées par le palladium.

Bien qu'une base soit généralement requise pour les réactions d'arylations directes,[136] dans la plupart des cas, son rôle exact reste obscur. Cependant, certaines données récentes suggèrent que, dans certains systèmes, la base est impliquée dans la formation des espèces diarylpalladium (II) et pas simplement dans la régénération du système catalytique actif.[132c,137,138] En général, les bases inorganiques telles que K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOAc, ^{t}BuOK, et CsOPiv sont les plus utilisées. Pour ce qui concerne les solvants, des solvants polaires aprotiques tels que le DMF, DMA, CH_3CN, NMP, DMSO sont communément usités, de même des solvants non polaires tels que le toluène et le xylène ont également été employés avec succès.

I-3 Mécanisme réactionnel

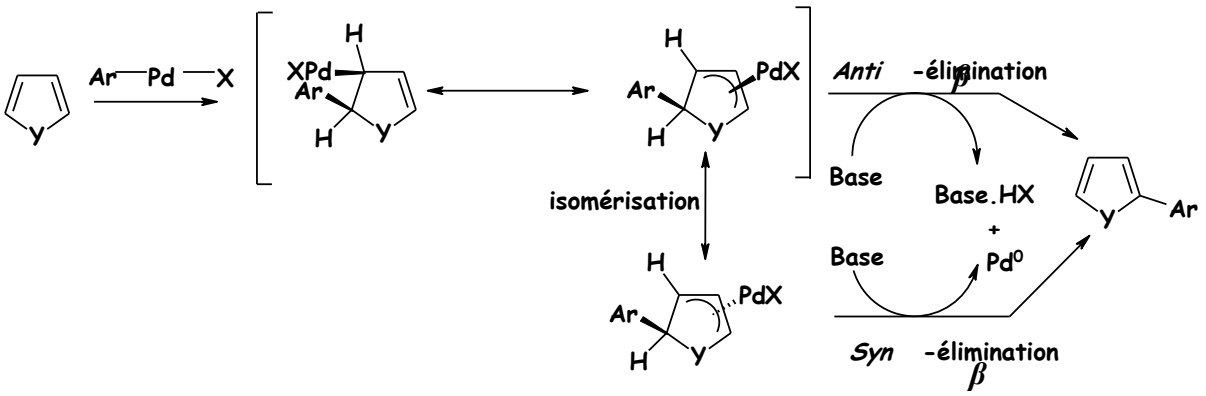
La réaction d'arylation d'hétérocycles catalysée par le palladium fait en général appel à trois types de mécanismes (Schéma 123) : (1) une substitution aromatique électrophile, (2) un mécanisme de type Heck, ou (3) un mécanisme carbanionique. Le mécanisme par lequel l'arylation directe se produit dépend fortement du substrat, du catalyseur, du solvant de réaction, ou de la présence d'additifs.

(1) substitution aromatique électrophile.



(2) mécanisme de type Heck.

[136] Pour un exemple de la réaction d'arylation sans base :Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 1379.
[137] Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
[138] García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.



(3) mécanisme carbanionique

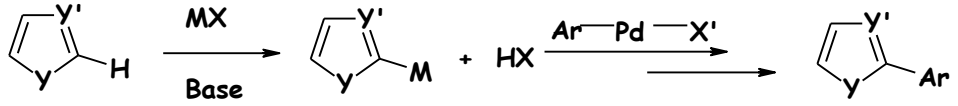


Schéma 123

I-4 Optimisation de la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines

Les travaux sur ce sujet ont débuté par la synthèse des composés de départ, à savoir la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** et l'ester 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridinique **74b**. La synthèse de ces produits est réalisée par condensation entre le chloroacétaldéhyde ou le bromopyruvate d'éthyle et la 2-aminopyridazine en présence d'hydrogénocarbonate de sodium à reflux de l'éthanol (Schéma 124).[139]

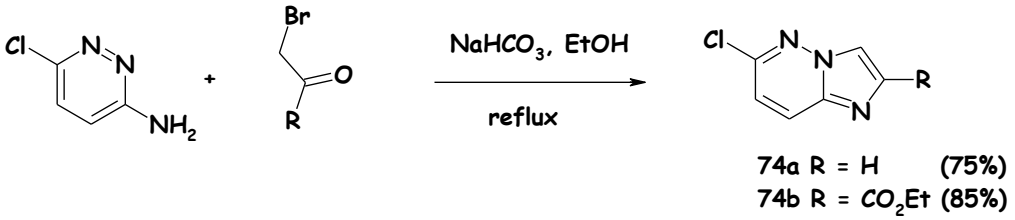


Schéma 124

Nous avons commencé par l'optimisation de la réaction d'arylation catalysée par le palladium sur la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**. Pour ce faire, plusieurs conditions ont été testées (Schéma 125, Tableau 23). Dans un premier temps, en s'appuyant sur les conditions optimisées au sein du laboratoire, dans la série imidazo[1,2-*a*]pyridinique,[140] la réaction de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** avec le bromobenzène, en présence d'acétate de palladium(II) (5 mol%) et de triphénylphosphine (10 mol%) dans le dioxane à

[139] **(a)** Stanovnik, B.; Tišler, M. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 387. (b) Kobe, J.; Stanovnik, B.;. Tišler, T. *Tetrahedron*, **1967**, *24*, 239.
[140] Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synlett.* **2006**, 3237. b) Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 7650

100°C donne, après purification sur colonne de silice, le produit d'arylation **75** avec un rendement de 50% (Schéma 125, Tableau 23, entrée 1,), le substrat de départ étant récupéré dans des proportions non négligeables. Quand la réaction est menée avec 10 mol % de palladium(II) acétate et 20 mol % de triphénylphosphine elle conduit au produit désiré avec un bon rendement de 91% (Tableau 1, entrée 2).

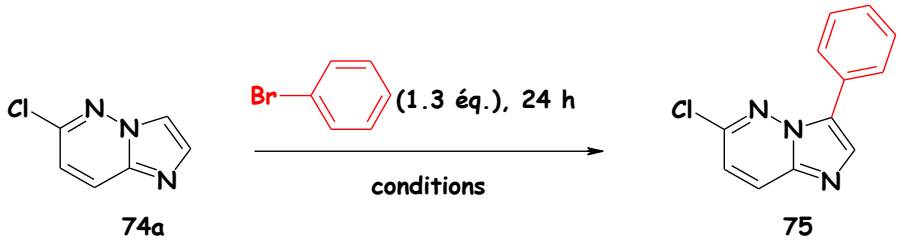


Schéma 125

Tableau 23: *Optimisation de la réaction d'arylation sur la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine.*

Entrées	Catalyseurs	Bases	Solvants	Conversion	Rdts[(a)]
1	5% $Pd(OAc)_2$ / 10 % PPh_3	K_2CO_3	dioxane	64%	50%
2	10% $Pd(OAc)_2$ / 20%PPh_3	K_2CO_3	dioxane	100%	91%
3	10% $Pd(OAc)_2$ / 20%PPh_3	K_2CO_3	DMA	85%	76%
4	**10% $Pd(OAc)_2$ / 20%PPh_3**	**K_2CO_3**	**toluène**	**100%**	**93%**
5	10% $PdCl_2(PPh_3)_2$	K_2CO_3	toluène	20%	13%
6	10% $Pd(PPh_3)_4$	K_2CO_3	toluène	95%	88%
7	10% $Pd(OAc)_2$ / 20% PPh_3	Na_2CO_3	toluène	17%	10%
8	10% $Pd(OAc)_2$ / 20% PPh_3	Cs_2CO_3	toluène	88%	80%
9	10% $Pd(OAc)_2$ / 20% Xantphose	K_2CO_3	toluène	90%	86%
10	10% $Pd(OAc)_2$ / 20% $AsPh_3$	K_2CO_3	toluène	92%	87%
11	10% $Pd(OAc)_2$ / 20% P(*o*-tolyl)$_3$	K_2CO_3	toluène	98%	92%

[(a)] Rendement en produit isolé par chromatographie.

Devant ces résultats forts encourageants et, dans le but d'améliorer le rendement de la réaction d'arylation, différentes conditions expérimentales ont été testées. Pour ce faire, nous avons fait varier le solvant, le catalyseur, la nature de la base ainsi que le ligand.

L'utilisation du DMA comme solvant, n'a pas permis d'apporter une grande amélioration, le produit souhaité **75** étant obtenu avec un rendement de 85 % (Tableau 23,

entrée 3). En revanche, lorsque la réaction est menée au sein du toluène (Tableau 23, entrée 4), cette séquence conduit au produit d'arylation avec un excellent rendement de 93%.

Décidé de poursuivre l'ensemble de nos essais dans le toluène, notre attention s'est tournée par la suite sur l'étude du catalyseur. L'utilisation de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (Tableau 23, essai 5) s'est révélée sans intérêt puisque le produit désiré est isolé avec un rendement de seulement 13%. Par contre lorsque la réaction est réalisée en présence du $Pd(PPh_3)_4$ (Tableau 23, essais 6), le produit d'arylation est généré avec un rendement de 88%.

Nous avons décidé cette fois de reprendre notre étude en regardant l'influence de la nature de la base ainsi que celle du ligand. Le changement du carbonate de potassium par le carbonate de sodium ou le carbonate de césium n'a entraîné aucune amélioration, le produit recherché étant isolé avec un rendement de 10 et 80% respectivement.

Nous avons repris les conditions de l'essai 4 mais, cette fois, en changeant le ligand. En remplaçant le PPh_3 par du Xantphos ou $AsPh_3$, les résultats sont quasi équivalents, le produit recherché étant isolé avec un rendement de respectivement 86 et 87%. A noter que l'utilisation du P(*o*-tolyl)$_3$ comme ligand se traduit par un rendement similaire à celui enregistré dans l'essai 4.

Les meilleurs résultats sont obtenus lors de l'utilisation de l'acétate de palladium(II) (10 mol%) et de la triphénylphosphine (20 mol%) comme système catalytique et K_2CO_3 comme base au sein du toluène (essai 4). Ces conditions ont été appliquées, par la suite, pour préparer différentes 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines arylées en position 3.

I-5 Mécanisme de la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines

D'un point de vue mécanistique, la réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le palladium se déroule généralement en quatre étapes successives (Schéma 126):

- (1) **Addition oxydante**: Le cycle catalytique est initié par la formation *in situ* de l'espèce $Pd(0)L_2$, très réactive, à partir de sels de palladium (II) ou de complexes de palladium (0) stables. Sous la forme $Pd(0)L_2$, le palladium est électroniquement riche, donc nucléophile. Il peut facilement réagir avec des électrophiles de type Ar–Br *via* une étape d'addition oxydante, pour former l'intermédiaire [Ar-Pd-Br] (**A**) (étape 1), le palladium (0) s'insère dans la liaison Ar-X avec oxydation du métal au degré d'oxydation II;

- (2) **Attaque électrophile**: l'intermédiaire arylpalladium (II) (**A**) formé agit comme un électrophile sur la position 3 de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**;

↳ (3) **Déprotonation de l'espèce palladiée** (**B**) : l'emploi d'une base, le carbonate de potassium, dans notre cas, permet de générer l'intermédiaire aryl(6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazinyl)palladium (II) (**C**);

↳ (4) **Elimination réductrice :** cette séquence fournit le produit d'arylation **75** souhaité et permet la régénération de l'espèce catalytique $Pd(0)L_2$.

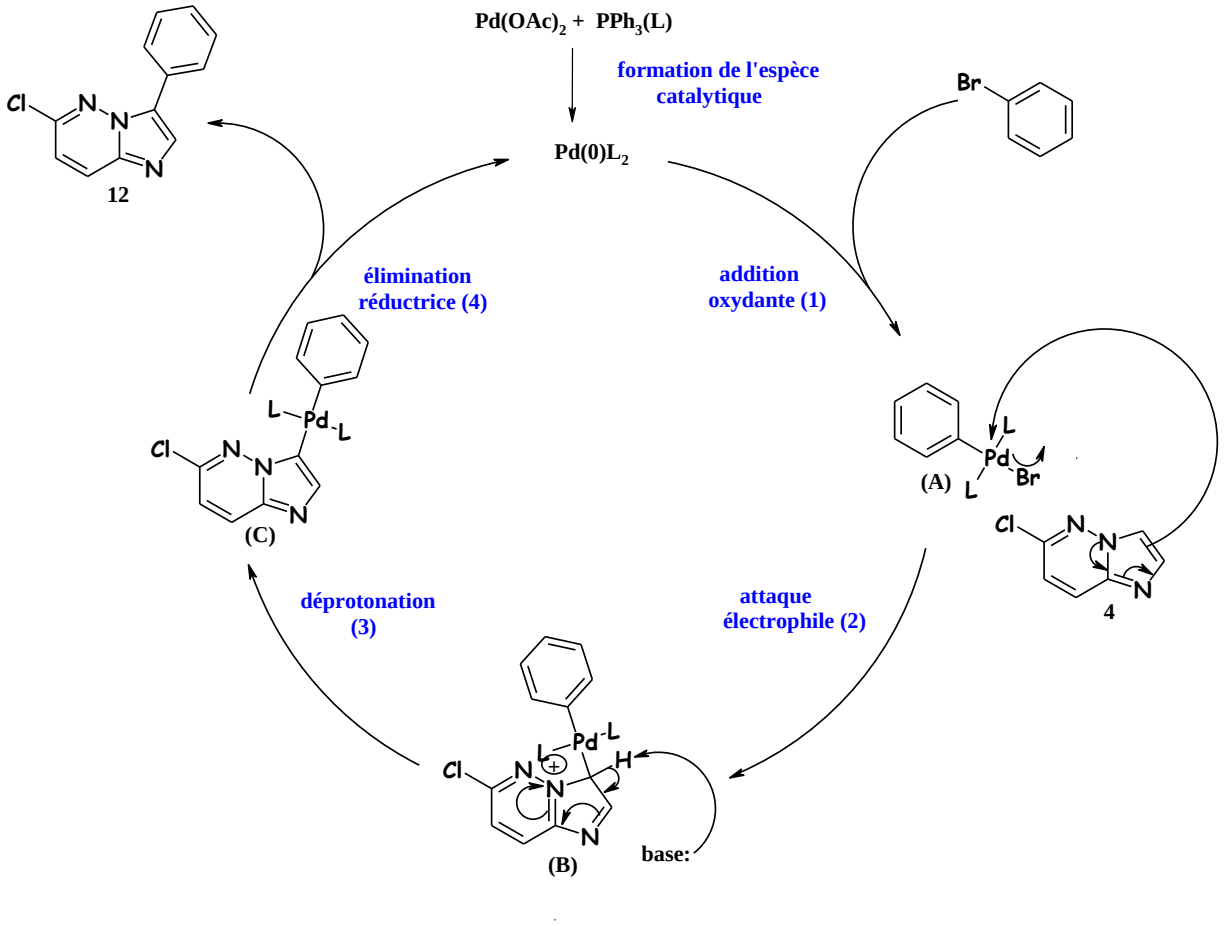


Schéma 126: *Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation directe d'imidazo[1,2-b]pyridazines*

I-6 Généralisation de la réaction d'arylation directe de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

Afin d'étudier le domaine d'application et connaître les limites de la réaction d'arylation régiosélective d'imidazopyridazines catalysée par le palladium, nous avons tenté de généraliser cette séquence à d'autres dérivés (hétéro)aryliques bromés dans les conditions précédemment optimisées.

La réaction des imidazo[1,2-*b*]pyridazines **74a** et **74b** (Schéma 127), avec divers systèmes (hétéro)aryliques bromés, nous a permis d'accéder aux composés souhaités **75-89**

avec de très bons rendements oscillant entre 78 et 98% (Tableau 24, essais 1 à 15). Les résultats de la réaction d'arylation pallado-catalysée sont résumés dans le tableau **24**.

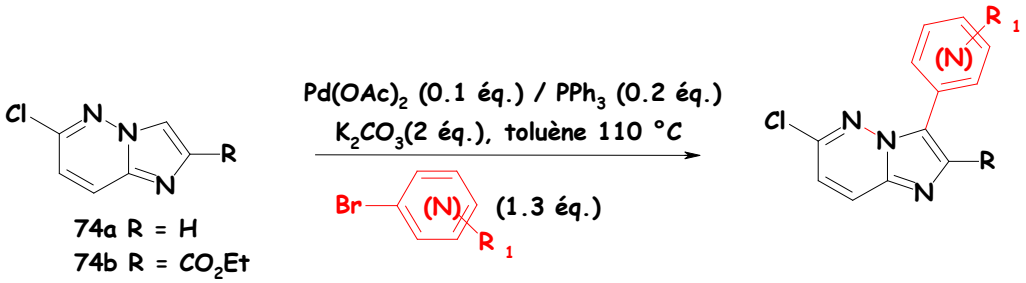
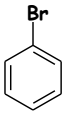
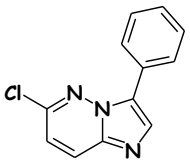
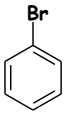
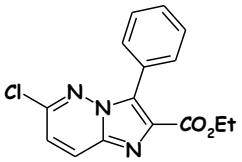
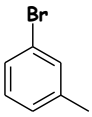
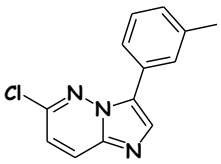
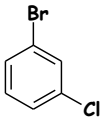
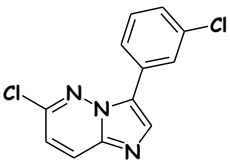
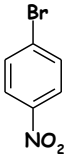
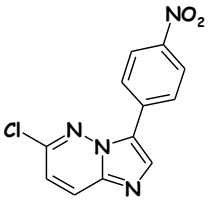
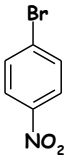
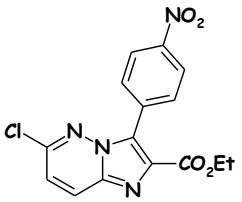
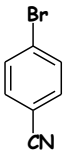
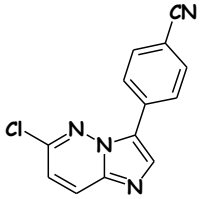
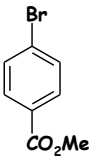
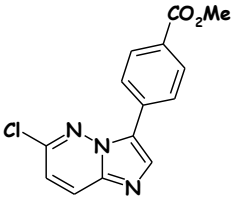
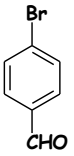
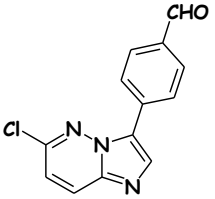
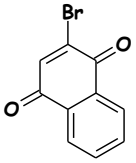
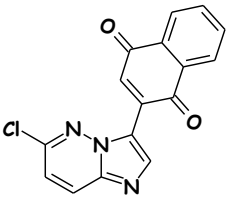
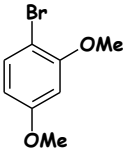
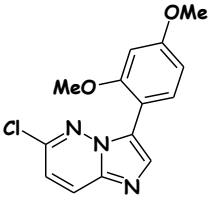
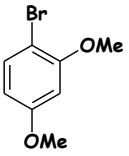
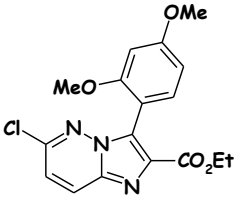
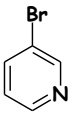
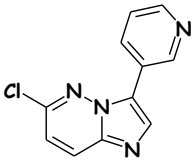
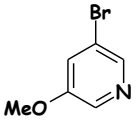
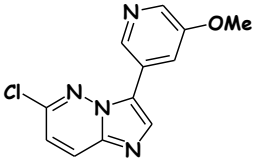
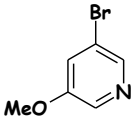
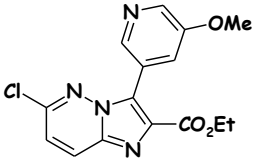


Schéma 127

Table 24: *Généralisation de la réaction d'arylation de la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine.*

Entrées	RD[(a)]	ArBr	t (h)	Produits		Rdts%[(b)]
1	**74a**		24		**75**	93%
2	**74b**		8		**76**	91%
3	**74a**		24		**77**	89%
4	**74a**		10		**78**	87%
5	**74a**		12		**79**	93%
6	**74b**		8		**80**	97%

7	**74a**		12		**81**	87%
8	**74a**		10		**82**	96%
9	**74a**		10		**83**	98%
10	**74a**		24		**84**	83%
11	**74a**		24		**85**	78%[(c)]
12	**74b**		24		**86**	80%[(c)]
13	**74a**		24		**87**	95%
14	**74a**		24		**88**	75%[(c)]
15	**74b**		24		**89**	89%

[(a)]RD = réactif de départ. [(b)] Rendement en produit isolé par chromatographie.[(c)] 8-10% du réactif de départ sont récupérés.

Comme nous venons de le constater sur le tableau **24**, la réaction d'arylation a lieu exclusivement en position 3. Elle permet de synthétiser de nombreuses 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines substituées en position 3 par des aryles et hétéroaryles. Avec cette technique, différents aryles présentant des groupements donneurs (Entrées 3, 4, 11) ou attracteurs (entrées 5, 7, 8, 9) ont pu être introduits avec de bons rendements.

Dans le cas où le dérivé arylique bromé est stériquement encombré (Tableau 24, essais 11, 12), la réaction d'arylation directe en position 3 est moins aisée, ce qui explique la diminution du rendement en produits **85** et **86** avec récupération d'une partie du substrat de départ. Il est à noter que lors des réactions entre les dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques **74a** et **74b** avec des motifs hétaryliques (entrées 13, 14, 15), la réaction est, certes, plus lente, mais les produits attendus sont isolés avec de bons rendements.

I-7 Etude de l'effet des substituants en position 2 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine sur la réaction d'arylation directe en position 3

Le prochain objectif est de déterminer l'effet des substitutions en position 2 sur la réaction d'arylation directe catalysée par le palladium. Pour ce faire, nous avons envisagé la réaction de différentes imidazo[1,2-*b*]pyridazines différemment substituées en position 2 avec le 4-nitrobromobenzène dans les conditions précédemment optimisées.

Nous commencerons, tout d'abord, par la synthèse des imidazo[1,2-*b*]pyridazines de départ diversement substituées en position 2 par des entités aryliques (Tableau 25). Ces derniers sont obtenus *via* une réaction de condensation entre une bromocétone aromatique et la 6-chloro-2-aminopyridazine en présence d'hydrogénocarbonate de sodium au reflux de l'éthanol (Schéma 128).[10] les composés désirés **90a-d** sont obtenus avec de très bons rendements (Tableau 25).

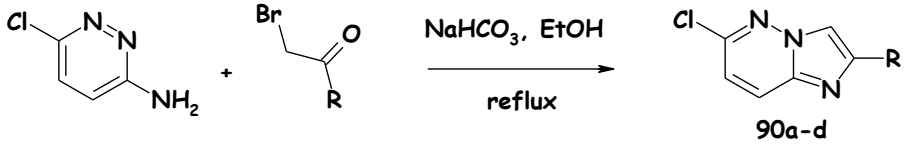
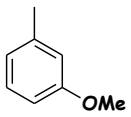
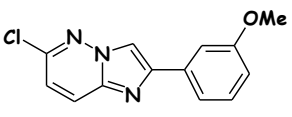
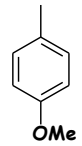
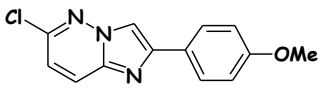
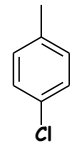
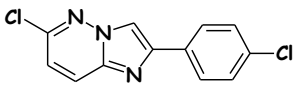
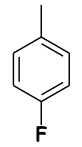
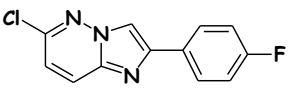


Schéma 128

Tableau 25: *Préparation des imidazo[1,2-b]pyridazines de départ*

Entrée	R	Imidazo[1,2-*b*]pyridazines		Rendement[(a)]
1			**90a**	89%

2			**90b**	90%
3			**90c**	86%
2			**90d**	85%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Les effets bénéfiques de l'application de l'irradiation micro-ondes sur l'arylation directe des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec des dérivés aromatiques bromés a déjà été démontré au laboratoire.[140] Dans un premier temps, nous avons irradié le mélange de 6-chloroimidazo [1,2-*b*]pyridazine **74a** avec le 4-nitrobromobenzène pendant deux heures en utilisant les conditions précédemment optimisées en chauffage classique [$Pd(OAc)_2$ (10 mol%), PPh_3 (20 mol%)] à 140 ° C. Dans ces conditions le composé **79** a été isolé avec un excellent rendement de 93% et le composé **80** avec un rendement de 96% (entrée 2, Tableau 26). Nous avons généralisé cette étude à d'autres 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazines **47** et **90a-d** présentant des motifs aryles en position 2. Les résultats sont résumés dans le tableau **26**.

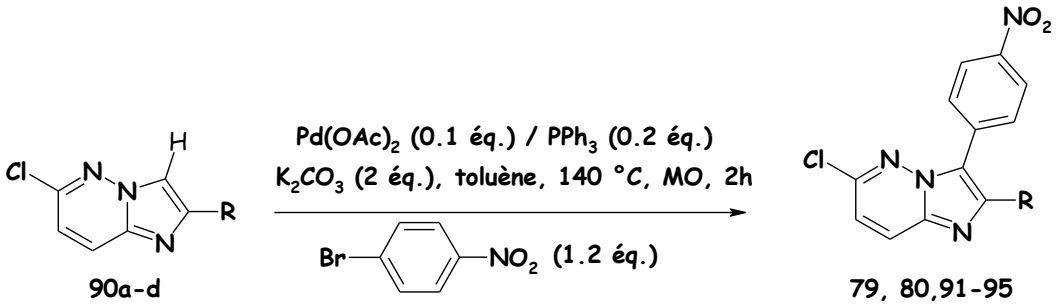
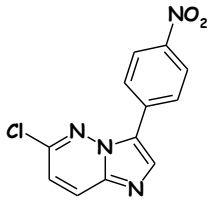
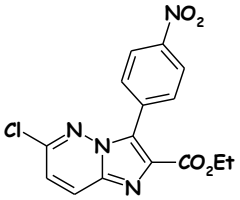
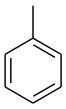
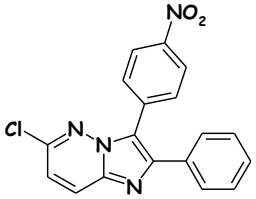
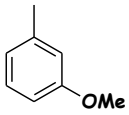
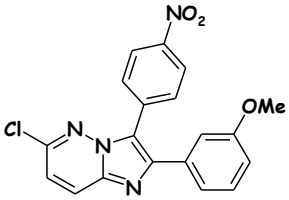
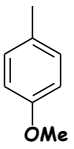
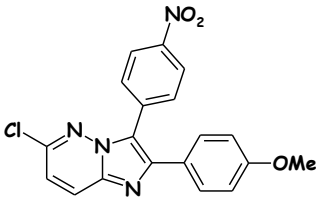
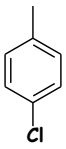
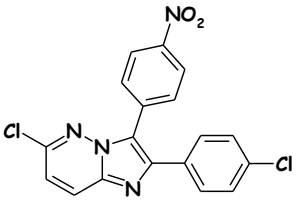
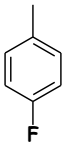
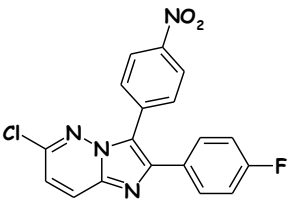


Schéma 129

Tableau 26: *Etude de l'effet des substituants en position 2 des imidazo[1,2-b]pyridazines sur la réaction d'arylation directe.*

Entrées	**RD[(a)]**	**R**	**Produits**	**Rdts%[(b)]**

1	**74a**	-		**79**	93%
2	**74b**	-CO_2Et		**80**	96%
3	**47**			**91**	85%
4	**90a**			**92**	75%
5	**90b**			**93**	80%
6	**90c**			**94**	82%
7	**90d**			**95**	80%

[(a)]RD = réactif de départ. [(b)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

D'après les résultats du tableau 26, les différentes imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2,3-disubstituées **79, 80** et **91-95** ont été obtenues avec de bons rendements variant de 75-96% (Tableau 26, entrées 1-7). Dans le cas ou l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine présente un atome d'hydrogène ou un groupement carboxylate en position 2, les produits d'arylation sont isolés avec de très bons rendements de respectivement 93 et 96%, tandis que la réaction avec les dérivés **47**, **90a-d,** substitués par une entité aryle en position 2, aboutit aux produits **91-95**

avec des rendements sensiblement inferieurs oscillant entre 75 et 85% (Tableau 26, entrées 3-7). Ce résultat pourrait être attribué à une certaine gène stérique provoquée par la présence du motif aryle en position 2 de l' imidazo[1,2-*b*]pyridazine.

II- Synthèses d'imidazo [1,2-*b*]pyridazines polysubstituées

A ce stade, nous disposons d'une méthode efficace pour introduire des aryles ou hétéroaryles en positon 3 des imdazo[1,2-*b*]pyridazines, basée sur l'utilisation de la réaction d'arylation régiosélective catalysée par le palladium. Différents composés ont donc pu être préparés avec de très bons rendements. Contrairement aux autres couplages de type Suzuki et Stille, cette méthode tolère la présence d'un atome de chlore en position 6. Ce dernier peut, par la suite, être facilement substitué *via* un certain nombre de réactions tel qu'un couplage catalysé par le palladium ou une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) (Schéma 130).

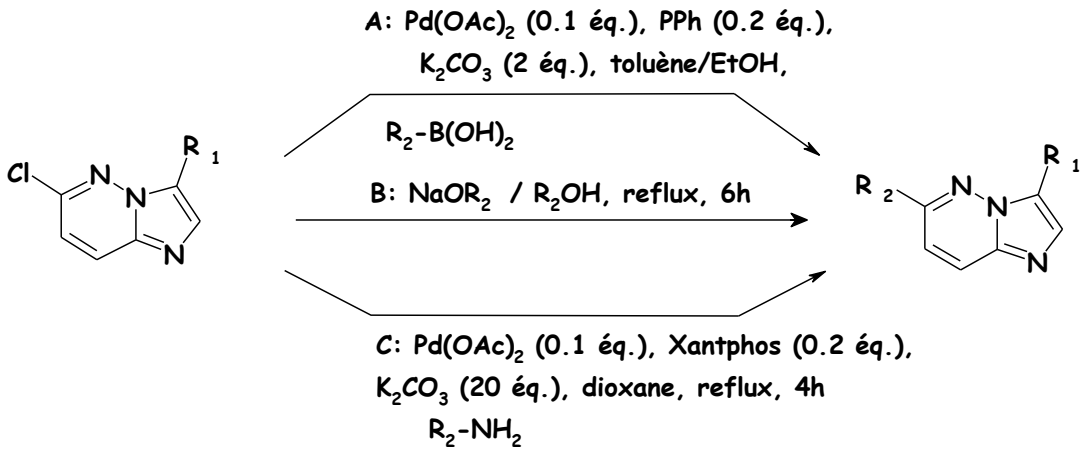


Schéma 130

Différents groupements aryles sont introduits en position 6 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines *via* un couplage de Suzuki [conditions (**A**), Schéma 130]. Ainsi, la réaction entre le dérivé **81** et 1'acide *p*-méthoxyphénylboronique, (12 h de chauffage au sein de toluène) conduit au produit de couplage attendu **99** avec un rendement de 82% (Tableau 27, entrée 1,). Lorsque la réaction est menée dans un mélange toluène-éthanol (2:1), une conversion totale est obtenue après seulement 3 heures de réaction. Dans ces conditions, le produit désiré **96** est isolé avec un excellent rendement de 98% (Tableau 27, entrée 2). Nous avons par la suite appliqué cette méthode pour la synthèse d'autres imidazo[1,2-*b*]pyridazines disubstituées en position 2 et 3. Ainsi, la réaction des dérivés **81** et **87** avec l'acide *p*-méthoxyphénylboronique et l'acide *m*-cyanophénylboronique conduit respectivement aux produits **97** et **98** avec 96 et 92% de rendement (Tableau 4, entrées 3 et 4).

Tableau 27: *Synthèse d'imidazo [1,2-b]pyridazines polysubstituées*

Entrées	R_1	R_2	Conditions	Produits	Rdts%[(a)]
1	*p*-CNC_6H_4	*p*-$MeOC_6H_4$	**(A)**, toluène	**96**	82%
2	*p*-CNC_6H_4	*p*-$MeOC_6H_4$	**(A)**, toluène-éthanol (2:1)	**96**	98%
3	*p*-CNC_6H_4	*p*-$CF_3C_6H_4$	**(A)**, toluène-éthanol (2:1)	**97**	96%
4	3-pyridyl	*m*-CNC_6H_4	**(A)**, toluène-éthanol (2:1)	**98**	92%
5	*p*-CNC_6H_4	OMe	**(B)**	**99**	95%
6	*p*-CNC_6H_4	*p*-$MeOC_6H_4NH$	**(C)**	**100**	90%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Pour apporter plus de diversité, nous avons décidé de tester la S_NAr et la N-arylation catalysée par le palladium en vue d'introduire des alcools et des amines [conditions (**B**) et (**C**), Schéma 130]. Ainsi, le dérivé **81** en présence de méthanolate de sodium, généré *in situ* conduit au produit **99** avec un excellent rendement (95%) (Tableau 5, entrée 5). Dans le cadre de la réaction d'amination catalysée par le palladium, nous avons appliqué les conditions utilisées pour introduire des amines en position 6 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** [Xantphos, $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3]. L'utilisation de *p*-méthoxyaniline au reflux du dioxane permet d'accéder au produit **100** avec un bon rendement (90%) (Tableau 27, entrée 6).

III- Synthèse d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines polysubstitués selon une procédure "one-pot" sous irradiation micro-ondes

Notre objectif majeur dans ce chapitre était d'étudier l'arylation régiosélective en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Pour valoriser cette méthodologie de synthèse, et dans l'objectif d'accéder rapidement à des imidazo[1,2-*b*]pyridazines polyfonctionnalisées en position 3 et 6, nous avons privilégié la méthode mettant en jeu deux séquences catalysées par le palladium selon une procédure "one-pot", un couplage de Suzuki et une réaction d'(hétéro)arylation directe (schéma 131). A ce jour, peu de travaux existent dans la littérature relatant l'utilisation de cette procédure.[140b,141]

[141] Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9048.

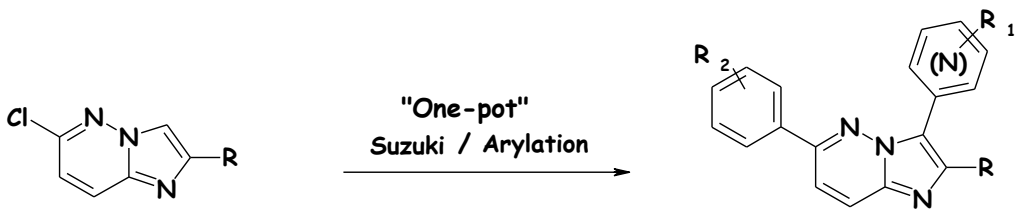


Schéma 131

Nous avons réalisé, dans un premier temps, une étude modèle sur le dérivé **74a** en chauffage classique (schéma 132). Pour ce faire, nous avons appliqué les conditions de réaction précédemment optimisées lors du couplage de Suzuki sur le dérivé imidazo[1,2-*b*]pyridazinique **99** [$Pd(OAc)_2$ (0.1 équivalent)/PPh_3 (0.2 équivalent), K_2CO_3 au sein du mélange toluène/EtOH] (Schéma 131). Dans ces conditions, le composé **101** est isolé avec un excellent rendement de 98%.

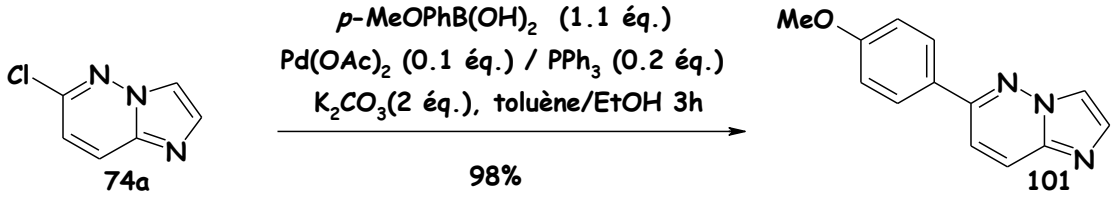


Schéma 132

Devant ce résultat très encourageant, des essais pour réaliser la séquence de couplage: Suzuki/arylation directe selon une procédure "one-pot" en chauffage classique ont été réalisés (Schéma 133). Cependant cette tentative n'a pas tenu toutes ses promesses puisque l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **102** correspondant n'est généré qu'à hauteur de 30% accompagné de 55% du produit **101** issu du seul couplage de Suzuki (Schéma 133).

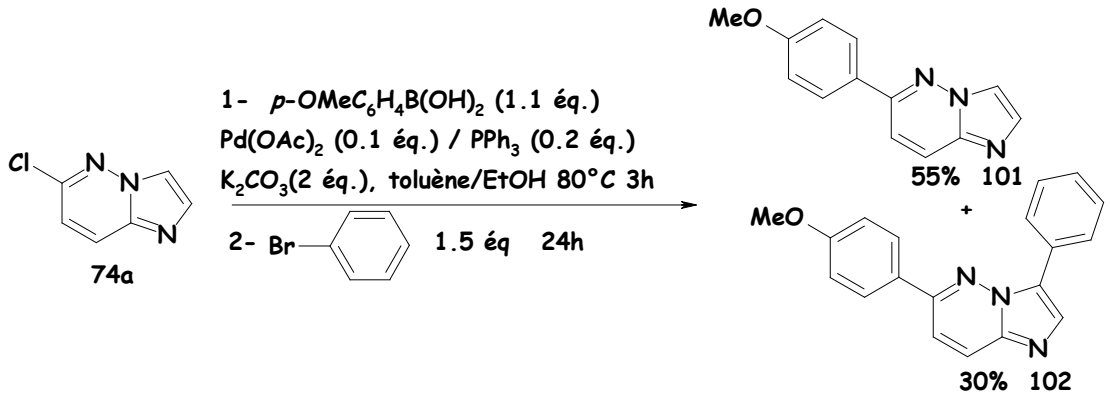


Schéma 133

Il nous a paru intéressant d'étudier cette séquence sous irradiation micro-ondes. Pour ce faire, il fallait tout d'abord optimiser les deux réactions de Suzuki et d'arylation directe sous irradiation micro-ondes. Après divers essais nous sommes arrivés à déterminer les

conditions optimales pour accéder aux produits **75** et **101** avec de très bons rendements de respectivement 95 et 98% (Schéma 134).

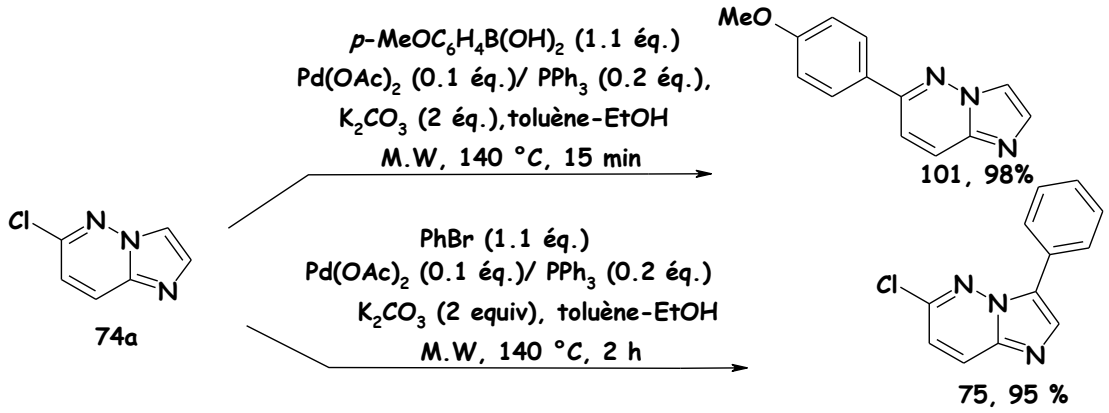


Schéma 134

Ayant réussi à optimiser la voie de synthèse sous irradiation micro-ondes permettant d'accéder aux dérivés **75** et **101**, nous avons examiné le couplage "one-pot" entre l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, l'acide *p*-méthoxylphénylboronique et le bromobenzène (Schéma 135). La séquence mise en œuvre conduit au produit souhaité **102** avec un bon rendement de 71 %. A noter que seul le produit de double couplage est détecté dans le milieu réactionnel. Contrairement aux résultats enregistrés lors du chauffage classique, nous n'avons observé aucune trace du produit **101** issu du seul couplage de Suzuki (Schéma 134).

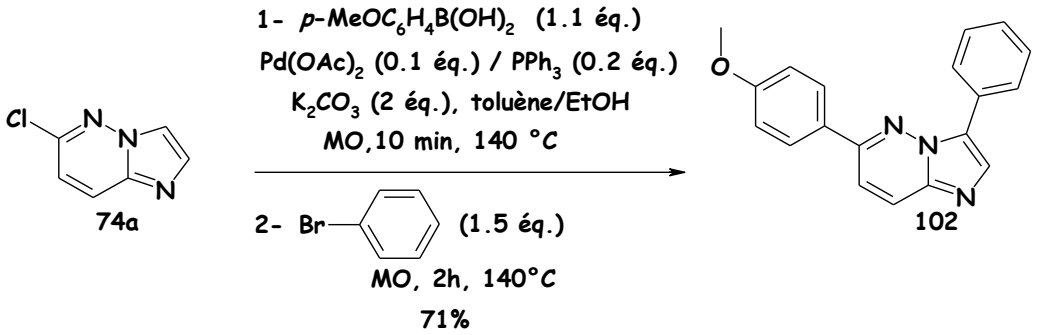


Schéma 135

Avec ces conditions à notre disposition [diacétate de palladium (II) et triphénylphosphine comme catalyseur au sein d'un mélange toluène/EtOH à 140 °C, sous irradiation micro-ondes], nous avons souhaité généraliser le travail entrepris pour préparer diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines polyfonctionnalisées en position 3 et 6 par des aryles et hétéroaryles selon une procédure "one-pot".

Pour ce faire, nous avons envisagé, dans un premier temps, la réaction de **74a** et **74b** avec différents acides boroniques commerciaux pendant 10 minutes à 140 °C sous irradiation

micro-ondes, puis, dans un second temps, par des dérivés (hétéro)aryliques bromés, toujours sous irradiation micro-ondes à 140 °C, pendant 2 heures (Schéma 136, Tableau 28).

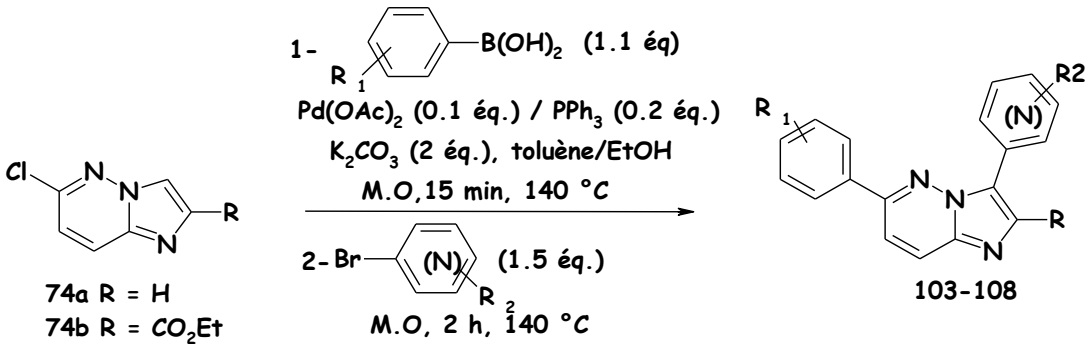
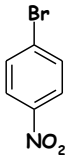
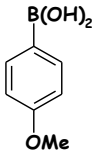
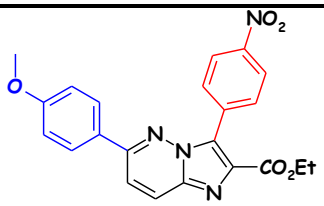
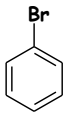
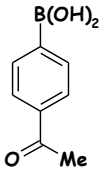
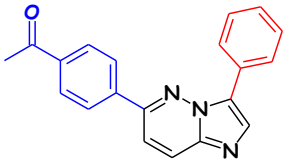
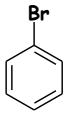
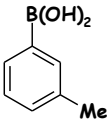
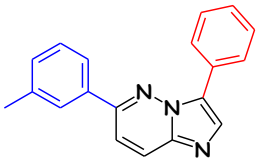
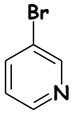
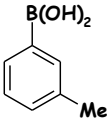
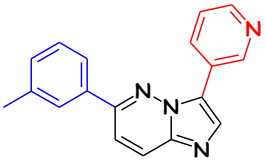
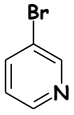
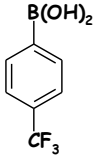
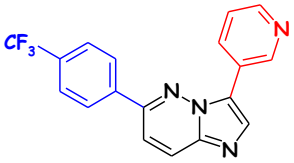
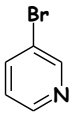
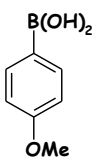
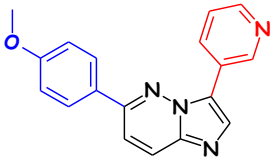


Schéma 136

Tableau 28: *Résultats de la procédure "one-pot": couplage de Suzuki/arylation régiosélective pallado-catalysée sous irradiation micro-ondes*

Entrées	RD	Ar-Br	Ar-B(OH)$_2$	Produits		Rdt%[(a)]
2	**74b**				**103**	76%
3	**74a**				**104**	76%
4	**74a**				**105**	69%
5	**74a**				**106**	74%
6	**74a**				**107**	78%
7	**74a**				**108**	65%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Nous avons observé que la réaction des imidazo[1,2-*b*]pyridazines **74a** et **74b** avec des acides boroniques et des aryles selon une procédure "one-pot" conduit aux composés de double couplage attendus **103-108** avec des rendements allant de 65 à 78%.

IV Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une stratégie de synthèse rapide et efficace basée sur l'utilisation de la réaction d'arylation directe catalysée par le palladium. Cette technologie a permis d'introduire régiosélectivement divers motifs aryles et hétéroaryles en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines. De surcroît, cette séquence offre plusieurs avantages: des temps plus courts, et de meilleurs rendements puisqu'en une seule étape si l'on compare avec les méthodes classiques de couplages de Suzuki, de Stille et de Heck qui requièrent un dérivé préalablement halogéné.

Nous avons appliqué avec succès cette stratégie de synthèse pour constituer une petite bibliothèque de diverses 6-chloro-3-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines et ce, avec de très bons rendements.

Nous avons également étudié l'influence du substituant en position 2 sur la réaction d'arylation et nous avons montré que la présence de groupements aryles réduit sensiblement les rendements en produits souhaités.

Nous avons mis en évidence, lors de l'étude de la réaction d'arylation directe, la compatibilité de cette méthodologie avec la présence d'un atome de chlore en position 6 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines. La présence de cet atome de chlore permet des fonctionnalisations ultérieures (couplage de type Suzuki, S_NAr et *N*-arylation catalysée par le palladium) autorisant l'accès à des imidazo[1,2-*b*]pyridazines 3,6-disubstituées. Afin de réduire encore le nombre d'étapes, et pour apporter plus d'originalité à notre stratégie de synthèse, nous avons privilégié la méthode mettant en jeu deux séquences catalysées par le palladium selon une procédure "one-pot", un couplage de Suzuki et une réaction d'(hétéro)arylation directe. Avec cette méthode diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines 3,6-disubstituées et 2,3,6-trisubstituées ont été préparées avec d'excellents rendements.

Plus récemment, des études se sont concentrées sur le développement des réactions d'arylation directes plus douces. En outre, certaines de ces études sont également axées sur la mise au point de systèmes catalytiques permettant une réduction des coûts, en vue d'une utilisation en milieu industriel. Dans cet objectif nous avons décidé d'étudier la réaction d'arylation directe des imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre.

Chapitre V: Réaction d'arylation sélective d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre

I- Introduction

L'utilisation de l'arylation directe pour former la liaison Csp^2-Csp^2 est un défi continu en chimie organique. Au cours de ces dernières années, les études se sont concentrées sur le développement de conditions plus douces. Quelques travaux récents se sont focalisés sur l'utilisation de catalyseurs moins onéreux que le palladium ou le rhodium.

Dans le chapitre précédent, nous avons développé l'arylation directe intermoléculaire d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine en position 3 catalysée par le palladium. Nous explorerons dans ce cinquième chapitre la possibilité de réaliser cette séquence en utilisant le cuivre comme catalyseur (Schéma 137).

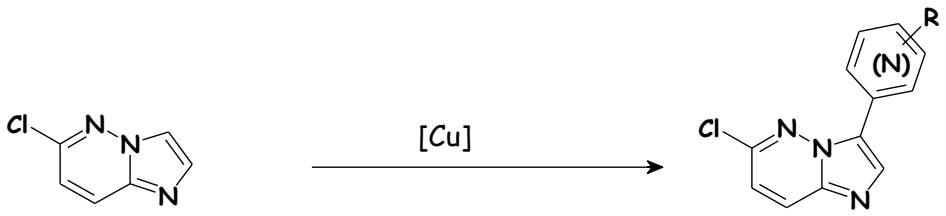


Schéma 137

Dans un second temps, nous présenterons nos efforts concernant l'application de cette méthode pour la mise au point de nouveaux hétérocycles par arylation intramoléculaire (Schéma 138**).**

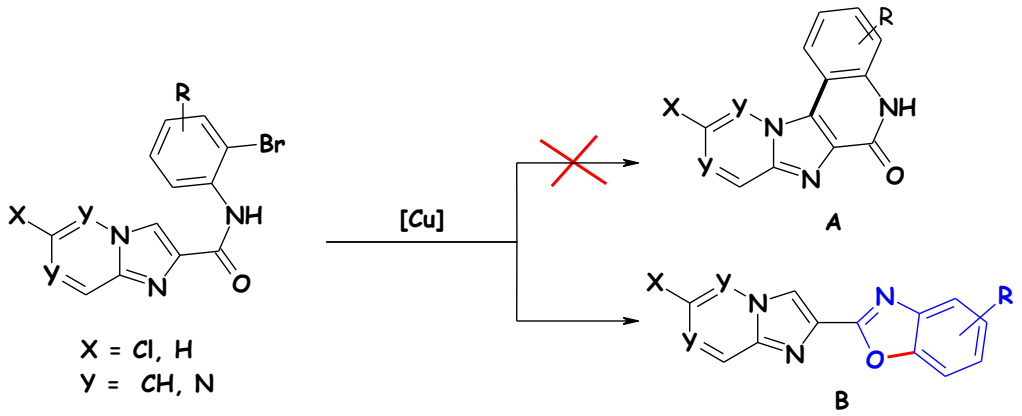


Schéma 138

II- Analyse bibliographique concernant les réactions d'arylation directe catalysées par le cuivre

Un examen de la littérature nous a permis de constater que peu de travaux décrivent la formation de la liaison Csp^2-Csp^2 à partir de la liaison C-H en utilisant le cuivre comme catalyseur.

Toutefois, Do et Daugulis[142] ont décrit la réaction d'arylation catalysée par le cuivre de plusieurs hétérocycles, tels qu'oxazole, imidazole, thiophène ainsi que leurs analogues benzéniques (Schéma 139).

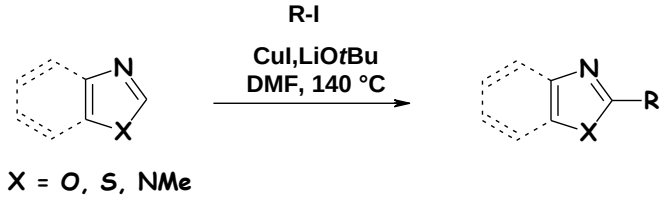


Schéma 139

La même équipe[143] a développé une nouvelle méthodologie d'arylation directe de la 2,3,4,5-tétrafluoropyridine par l'iodure de cuivre (CuI) en présence de la phénanthroline comme ligand (Schéma 140).

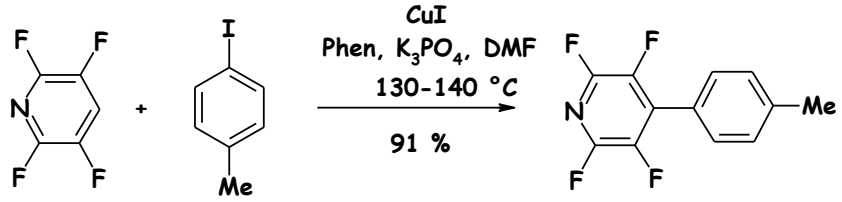


Schéma 140

Peu de temps après, ils ont généralisé cette technique sur une variété d'hétérocycles riches et pauvres en électrons tels que les azoles, caféines, thiophènes, benzofuranes, oxydes de pyridine, pyridazines et pyrimidines.[144] L'arylation catalysée par le cuivre de ces hétérocycles est menée à bien en utilisant la phénanthroline comme ligand en présence d'alcoolate de lithium ou de K_3PO_4 comme base dans du DMF, DMPU ou un mélange de DMF/xylènes comme solvant.

Suivant la même approche, l'équipe de Miura[145] a publié la réaction d'arylation catalysée par le cuivre des benzoxazoles et des 1-méthyl-1*H*-benzimidazoles (Schéma 141).

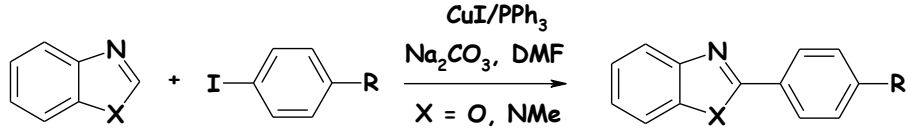


Schéma 141

Dans la même période, cette équipe a généralisé cette séquence sur des 1,3,4-oxadiazoles et 1,2,4-triazoles (Schéma 142).[146]

[142] Do, H-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**; *129*, 12404.
[143] Do, H-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1126.
[144] Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.
[145] Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *49*, 1598.
[146] Kawano. T.; Yoshizumi, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3072.

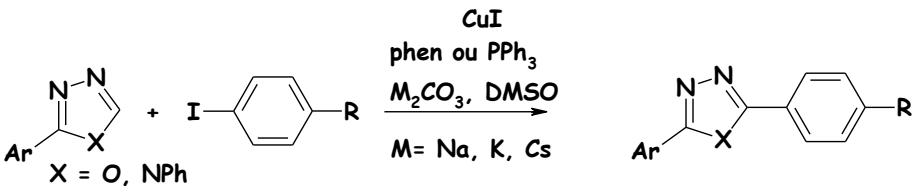
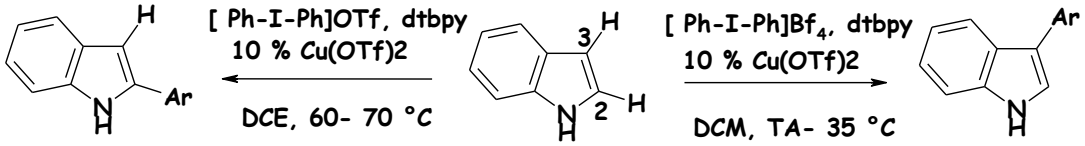


Schéma 142

Une autre approche décrite pas Gaunt et *coll*.[147] étudie la sélectivité de la réaction d'arylation catalysée par le cuivre au départ de l'indole. Ils ont montré qu'en modifiant les conditions expérimentales, la réaction d'arylation se fait sélectivement en positon 2 voire en position 3 de l'indole (Schéma 143).



dtbpy : 2,6-di-*tert*-butylpyridine

Schéma 143

Dans la prolongation de cette chimie, Vicente et ses collaborateurs ont réalisé une séquence selon une procédure "one pot" où l'arylation est catalysée par le cuivre (Schéma 144).[148]

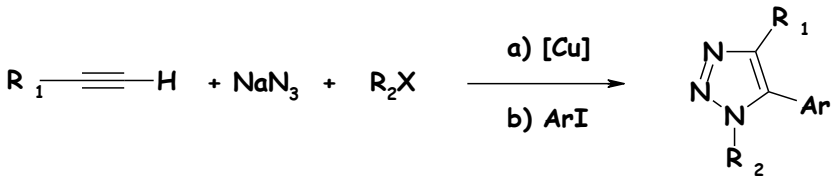


Schéma 144

Plus récemment, Grierson et coll.[149] ont rapporté la réaction d'alcénylation directe des oxazoles par des bromoalcènes (Schéma 145).

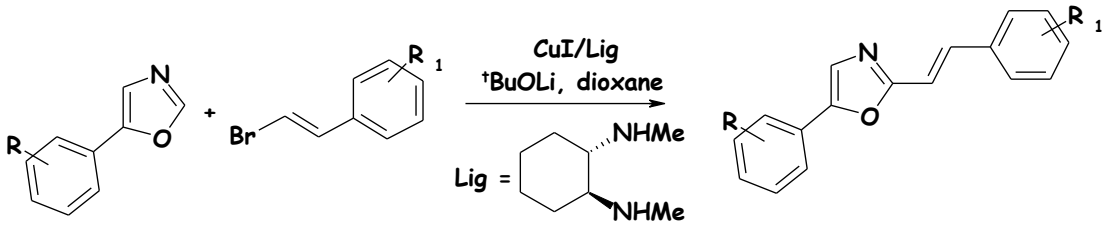


Schéma 145

[147] Phipps. R. J.; Grimster. N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
[148] L. Ackermann, H.; K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
[149] Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.

Pour finir, l'équipe d'Ellman[150] a développé l'arylation catalysée par le cuivre des benzotriazépines par des entités aryliques iodées (Schéma 146).

Schéma 146

III- Réaction d'arylation d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée par le cuivre

III-1 Optimisation de la réaction

Pour étudier le domaine d'application et les limites de cette réaction, nous avons essayé différentes conditions expérimentales. Dans les deux premiers essais, nous avons adopté les conditions décrites dans la littérature (Tableau 29, entrée 1et 2,).[142,143] Malheureusement nous n'arrivons pas obtenir le produit d'arylation recherché **75** (Schéma 147), le réactif de départ étant intégralement récupéré. L'optimisation des conditions opératoires a porté sur la nature du ligand, la base, et la source de cuivre. L'ensemble des essais est consigné dans le tableau **29**.

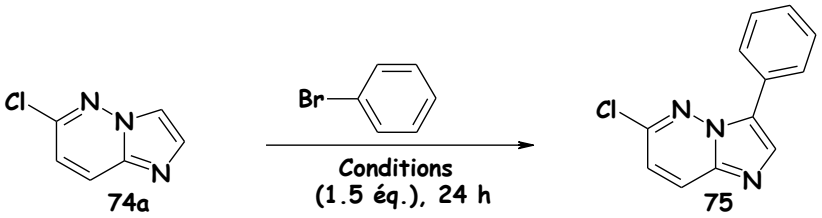


Schéma 147

Tableau 29: *Optimisation de la réaction d'arylation au départ de la 6-chloroimidazo[1,2-b]pyridazine* ***74a****.*

Entrées	[Cu] (éq.)	Ligands	Base / Solvant	Rendement[(a)]
1	CuI (0.1)	-	K_3PO_4/ DMF	0%
2	CuI (0.1)	Pnenantroline	K_3PO_4/ DMF	0%
3	CuI (0.1)	PPh_3	K_3PO_4/ DMF	50%
4	CuI (0.1)	PPh_3	K_2CO_3/ DMF	45%
5	CuI (0.1)	Xantphose	K_2CO_3/ DMF	0%
6	CuI (0.1)	Dppf	K_2CO_3/ DMF	40%

[150] Yotphan, S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1511.

7	CuI (0.1)	(o-tolyl)$_3$P	K_2CO_3/ DMF	0%
8	CuI (0.1)	(o-cyclohexyl)$_3$P	K_2CO_3/ DMF	0%
9	CuI (0.1)	(2-furyl)$_3$P	K_2CO_3/ DMF	25%
10	CuI (0.1)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	55%
11	CuI (0.2)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	70%
12	**CuI (0.3)**	**PPh_3**	**Na_2CO_3/ DMF**	**75%**
13	$Cu(OAc)_2$ (0.3)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	45%
14	$Cu(OTf)_2$ (0.3)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	60%
15	CuF_2 (0.3)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	0%
16	CuO(0.3)	PPh_3	Na_2CO_3/ DMF	0%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Dans le but d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons fait varier la nature du ligand (Tableau 29, entrée 3). Ainsi, l'utilisation de la triphénylphosphine permet d'obtenir le dérivé **75** avec un rendement moyen de 50%. Concernant le système basique, l'emploi de Na_2CO_3 au lieu de K_2CO_3 dans le diméthylformamide (Tableau 29, entrée 4) conduit à des rendements de 45 à 55%. Au vu de ces résultats, nous avons envisagé de forcer les conditions opératoires (augmentation des quantités de catalyseur et de ligand, toujours dans un rapport ½), nous avons observé une amélioration du rendement (Tableau 29, entrées 11 et 12) puisque dans ces conditions, le composé souhaité est isolé avec un rendement de 75%

Devant les résultats enregistrés jusqu'ici, nous avons étudié l'effet de la nature du catalyseur. Quatre sels de cuivre ont été examinés ($Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, CuF, CuO) (Tableau 29, entrées 13, 14, 15 et 16). Le remplacement du CuI par $Cu(OAc)_2$ (Tableau 29, entrée 13) voire $Cu(OTf)_2$ (Tableau 29, entrée 14) n'a pas apporté d'amélioration, le composé **75** étant obtenu avec respectivement 45% et 60% de rendement. A noter que l'emploi de CuF ou CuO, ne permet pas la réaction, la matière première étant intégralement récupérée (Tableau 9, entrées 15 et 16).

Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le CuI (30 mol%) et la triphénylphosphine (60 mol%) comme système catalytique, Na_2CO_3 comme base et le DMF comme solvant (Tableau29, entrée 12). Le composé **75** est alors obtenu avec un rendement de 75%. Compte tenu de ce résultat, nous avons envisagé de généraliser cette méthode pour la synthèse d'autres composés comportant un motif aryle ou hétéroaryle (Schéma 148).

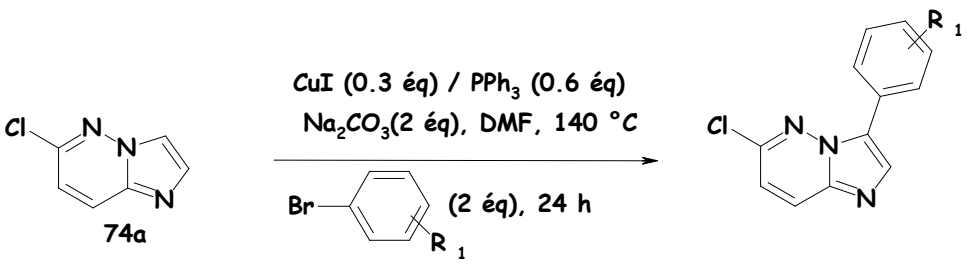
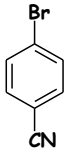
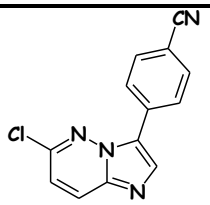
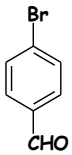
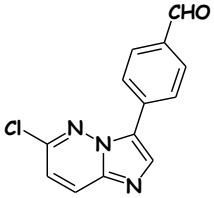
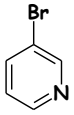
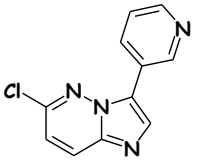


Schéma 148

Tableau 30: *Généralisation de la réaction d'arylation catalysée par le cuivre.*

Entrées	ArBr	*Produits*		Rdts %[(a)]
1			**81**	70%
2			**83**	60%
3			**87**	56%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

IV- Réaction d'arylation intramoléculaire d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines catalysée pas le cuivre

Parallèlement aux travaux réalisés en série imidazopyridinique au sein du laboratoire,[151] nous avons envisagé de développer la réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre de dérivés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques. Pour ce faire, nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 149).

[151] Koubachi, J. Développement et application de la réaction d'arylation intramoléculaire catalysée par le palladium au départ des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Thèse en chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique soutenue en Juillet 2008 à l'Université d'Orléans.

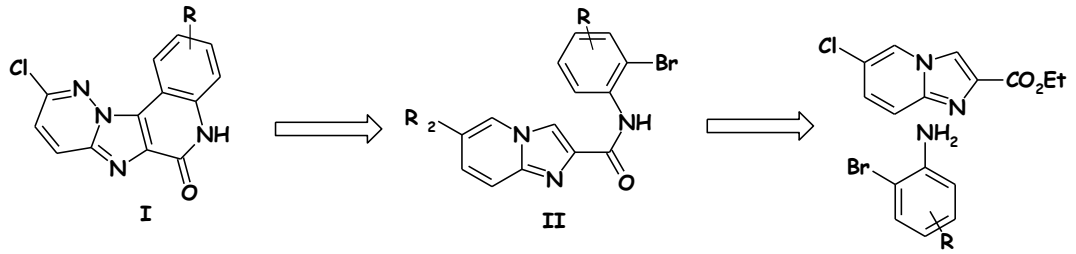


Schéma 149

Deux séquences sont à prendre en considération, la préparation de l'intermédiaire **II** par condensation entre l'ester imidazo[1,2-*b*]pyridazinique **74b** et une aniline ortho-bromée, puis la cyclisation intramoléculaire assistée par le cuivre (Schéma 150).

IV-1 Synthèse de l'amide 109

La condensation du 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** sur la 2-bromo-4-méthylaniline en présence de triméthylaluminium au reflux du dichlorométhane (schéma 7)[152] conduit à l'amide recherché **109** et ce, avec un rendement de 91% (Schéma 150).

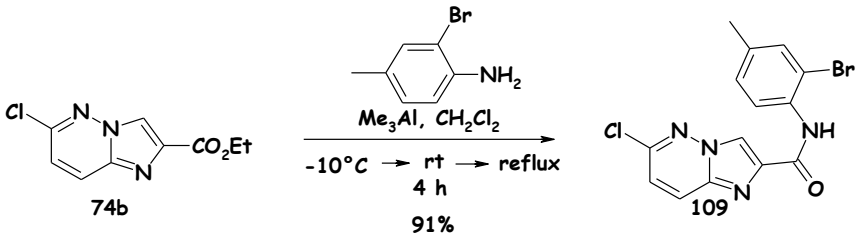


Schéma 150

Nous avons réalisés une première tentative de cyclisation intramoléculaire, mettant en jeu les conditions mises au point lors de la réaction d'arylation catalysée par le cuivre au départ du dérivé **74a** (Tableau 31, entrée 1). Cette séquence ne conduit pas à l'hétérocycle attendu **110a** mais au dérivé **110b** possédant un noyau benzoxazole en position 2 de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine avec un rendement de 75% (Schéma 151).

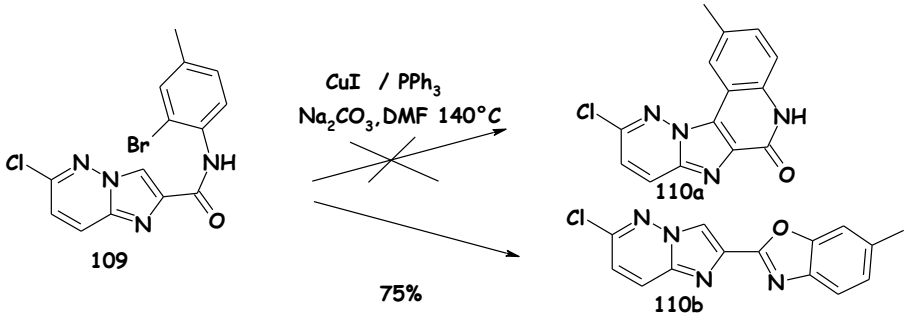


Schéma 151

[152] Batch, A.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998,** *63*, 872

Tableau 31: *Réaction d'arylation intramoléculaire d'imidazo[1,2-b]pyridazine **109**.*

Entrées	Catalyseur	Ligands	Bases/Solvants	Rdt%[(a)] 110a	110b
1	CuI	PPh_3	K_2CO_3/ DMF	0%	75%
2	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	K_2CO_3/ DMF	0%	0%
3	$Pd(OAc)_2$	-----	CF_3CO_2Na/ DMF	0%	0%
4	$Pd(OAc)_2$	-----	CF_3CO_2Na/ DMF/TFA	0%	0%

[(a)]Rendement en produit isolé pur par chromatographie.

Quelles que soient les modifications apportées aux conditions opératoires (Tableau 31, essais 2, 3 et 4) le produit **110a** n'est jamais mis en évidence. Les essais faisant appel à l'utilisation de palladium, en présence ou non de triphénylphosphine, se sont montrés inefficaces puisque seul le produit de départ engagé est récupéré.

La formation de la 6-chloro-2-(6-méthylbenzoxazol-2-yl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine **110b** est envisagée selon le mécanisme suivant :

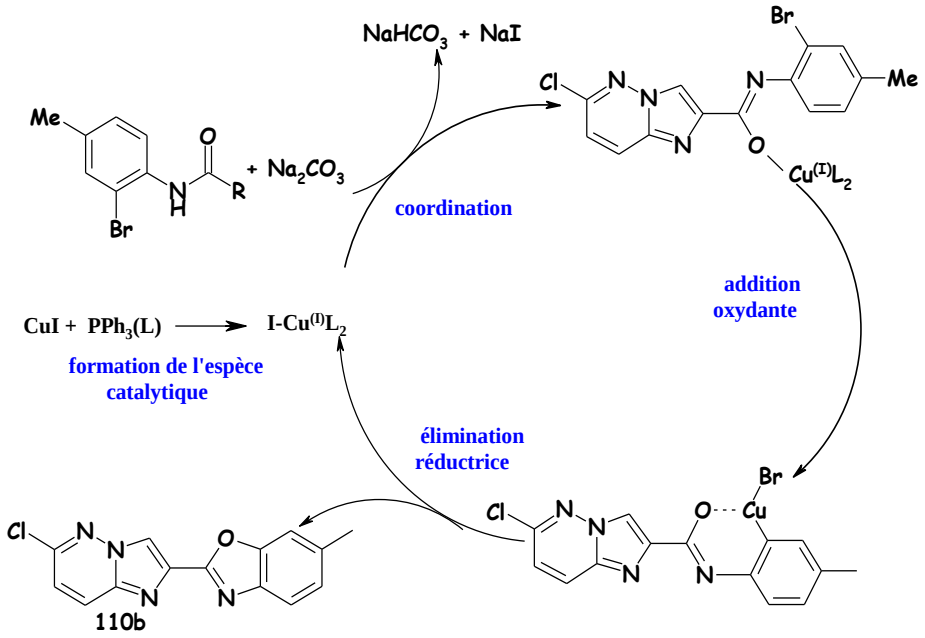


Schéma 152: *Mécanisme pour la formation de la 2-(benzooxazolyl)imidazo[1,2-b]pyridazine **110b**.*

Ce type de réaction catalysée par le cuivre a déjà été décrit dans la littérature[153,154] lors de la synthèse des benzooxazoles (Schéma 153) :

[153] (a) Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802. (b) R. D. Viirre.; Evindar, G.; Batey. R. A. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 3452.
[154] Altenhoff, G.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1661.

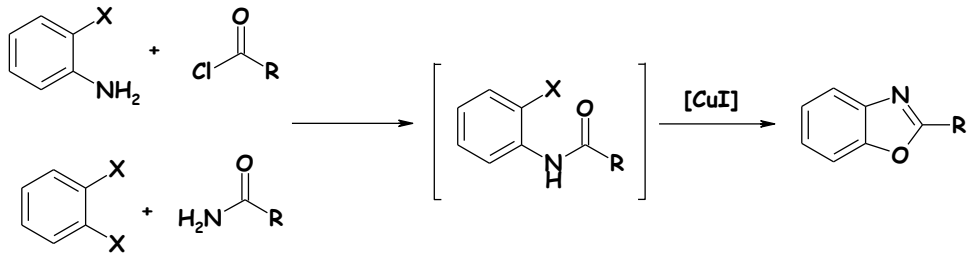


Schéma 153

IV-2 Synthèse de 2-(benzoxazolyl)imidazo[1,2-*x*]azines

Dans une logique d'accéder à des composés analogues au dérivé **110b**, possédant un noyau benzoxazole en position 2, il nous a fallu, tout d'abord, préparer les esters imidazo[1,2-*x*]aziniques et leurs amides correspondants.

IV-2-1 Synthèse des esters imidazo[1,2-x]aziniques

Ces dérivés cyclisés sont générés *via* une condensation entre le bromopyruvate d'éthyle ou de méthyle et les 2-aminoazines commerciales (Schéma154). Les composés **111a-b** sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 32).

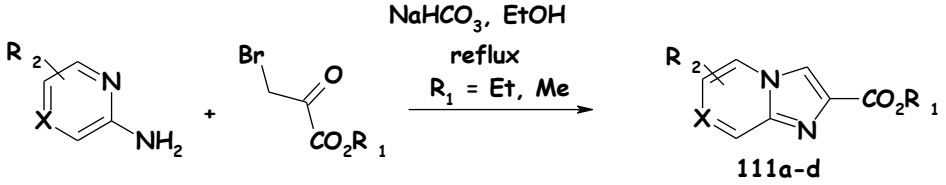
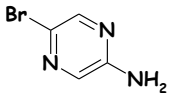
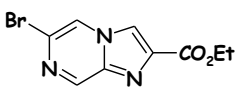
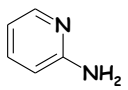
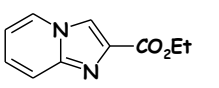
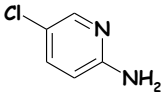
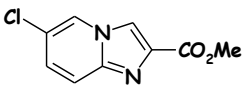
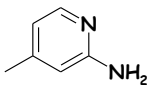
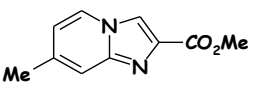


Schéma 154

Tableau 32: *Préparation des esters imidazo[1,2-x]aziniques*

Entrée	P.D.[(a)]	Imidazo[1,2-*x*]azines		Rdts%[(b)]
1			**111a**	89%
2			**111b**	88%
3			**111c**	80%
4			**111d**	80%

[(a)]P.D. = produit de départ. [(a)]Rendement en produit isolé pur par chromatographie.

IV-2-2 Préparation des 2-(benzoxazolyl)imidazo[1,2-x]azines

Nous avons ensuite procédé à l'élaboration des amides **112-118** (Schéma 153). Pour ce faire, nous avons appliqué les conditions exposées lors de la synthèse du dérivé **109**. Ainsi, à partir des esters **74b** et **111a-b**, la condensation sur le 2-bromo-4-méthylaniline en présence de triméthylaluminium au reflux du dichlorométhane (Schéma 155),[152] les composés **112-118** étant générés avec de très bons rendements puisqu'oscillant entre 85 et 94%. (Tableau 33).

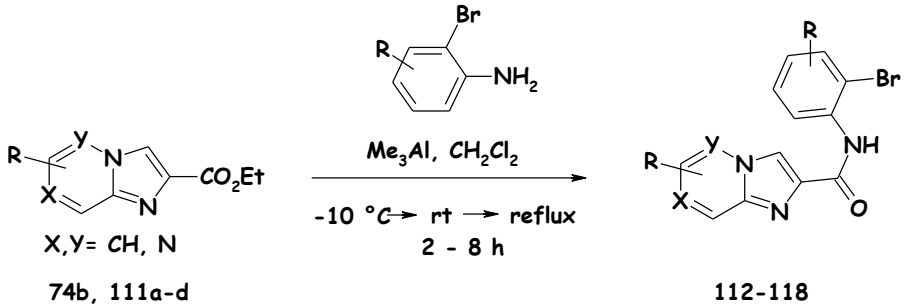
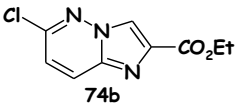
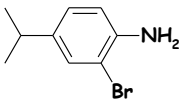
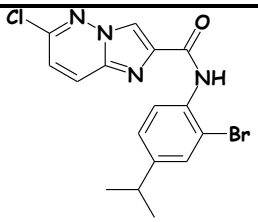
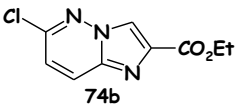
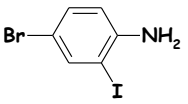
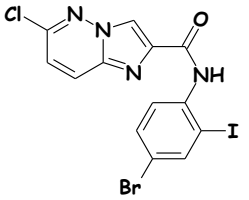
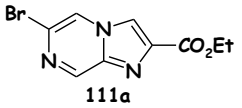
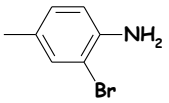
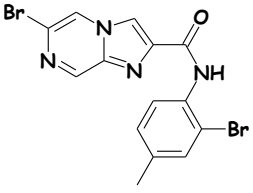
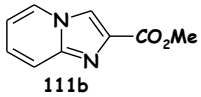
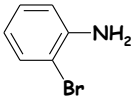
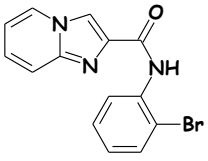
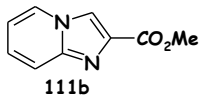
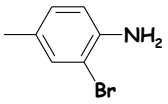
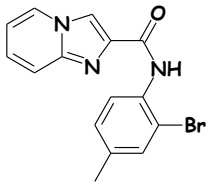
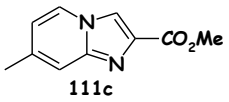
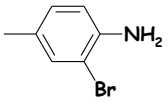
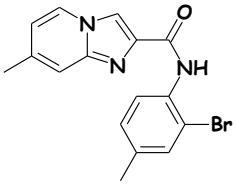
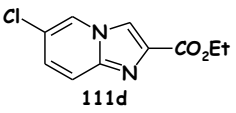
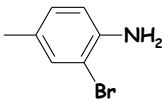
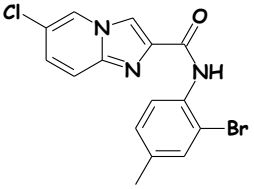


Schéma 155

Tableau 33*: Préparation des amides imidazo[1,2-x]aziniques*

Entrées	Imidazoazines	2-bromoanilines	Amides		Rdts%[(a)]
1				**112**	94%
2				**113**	90%
3				**114**	85%
4				**115**	85%

5	 111b			**116**	90%
6	 111c			**117**	92%
7	 111d			**118**	92%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Suivant la logique de notre stratégie de synthèse, les différents amides préparés **112-118** sont ensuite engagés dans une étape de cyclisation catalysée par le cuivre, utilisant les conditions précédemment mises au point (Schéma 156). Les résultats sont consignés dans le tableau **34**.

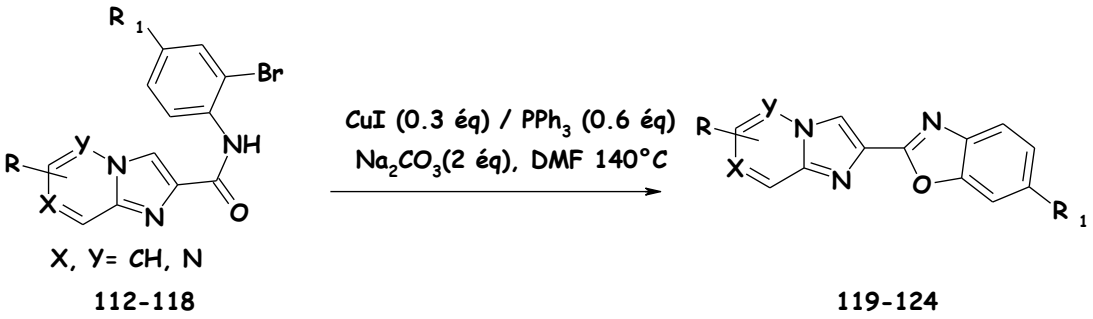
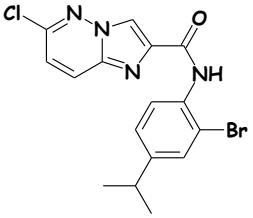
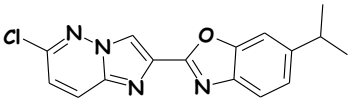
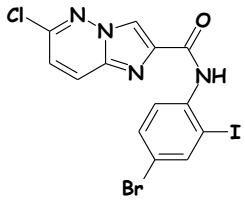
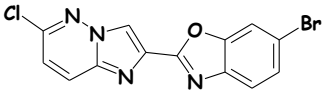
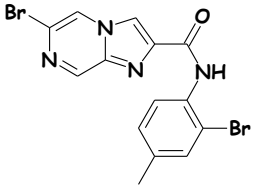
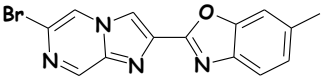
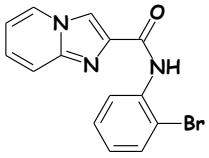
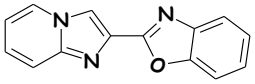
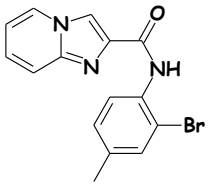
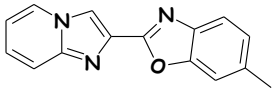
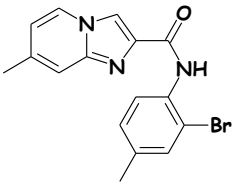
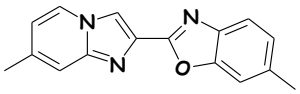
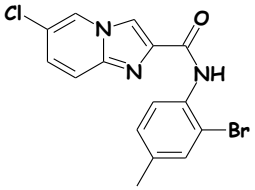
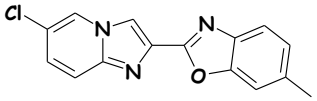


Schéma 156

Tableau 34*: Préparation de 2-(benzooxazolyl)imidazo[1,2-x]azine*

Entrées	Amides	t (h)	Produits		Rdts%[(a)]
1	 **112**	24		**119**	86%

2	 **113**	10		**120**	80%
3	 **114**	14		**121**	86%
4	 **115**	12		**122**	90%
5	 **116**	14		**123**	90%
6	 **117**	18		**124**	88%
7	 **118**	14		**125**	90%

(a) Rendement en produit isolé par chromatographie.

Cette réaction est totalement chimiosélective puisque seule est observée la formation d'une liaison C-O, menant ainsi exclusivement aux bicycles **119-125**. La cyclisation s'effectue avec de bons voire d'excellents rendements quelle que soit la nature de l'amide imidazo[1,2-*x*]azinique employée. Les bicycles **119-125** sont isolés avec des rendements compris entre 80 et 90%.

IV-3 Synthèse de 10-chloro-5-(4-méthoxybenzyl)-2-alkyl-pyridazo [2',1':2,3]imidazo[5,4-*c*]quinolin-6(5H)-one

Afin de compléter l'étude entreprise dans la première partie de ce chapitre, nous avons pensé qu'il serait intéressant de protéger l'azote de l'amide **109** en vue de réaliser l'arylation intramoléculaire permettant d'accéder au tétracycle initialement souhaité. En effet, l'expérience acquise, au laboratoire, dans le domaine nous laisse supposer que la présence d'une amine libre peut s'avérer gênant dans la réaction de cyclisation intramoléculaire. De surcroît, l'absence d'amide libre évitera éventuellement la formation du produit **110b** issu d'une C-O arylation.

Pour ce faire, nous avons opté pour le groupement *p*-méthoxybenzyle. L'amide **109** est traité au moyen du chlorure de *p*-méthoxybenzyle en présence d'hydrure de sodium au sein du THF pendant 24 heures. Cette séquence permet d'obtenir le produit protégé **126** avec un rendement de 88% (Schéma 157).

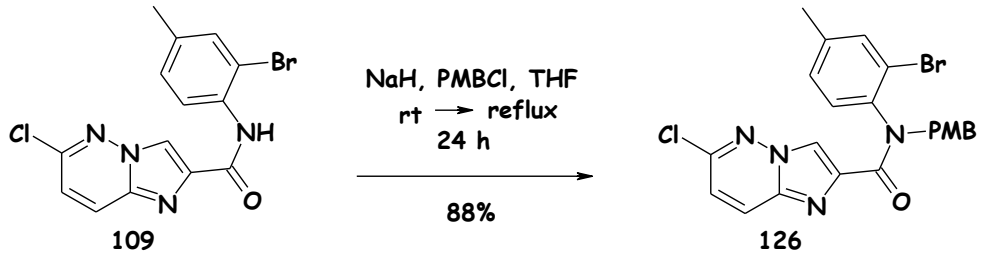


Schéma 157

L'amide **126** est ensuite engagé dans une cyclisation intramoléculaire catalysée par le cuivre selon le protocole mis au point pour l'arylation intermoléculaire au départ du dérivé **74a** (Schéma 158). Cette séquence ne permet de recueillir le produit désiré **127** qu'avec un rendement de 19% en présence de 70% du substrat de départ **126** (Tableau 35, essai 1).

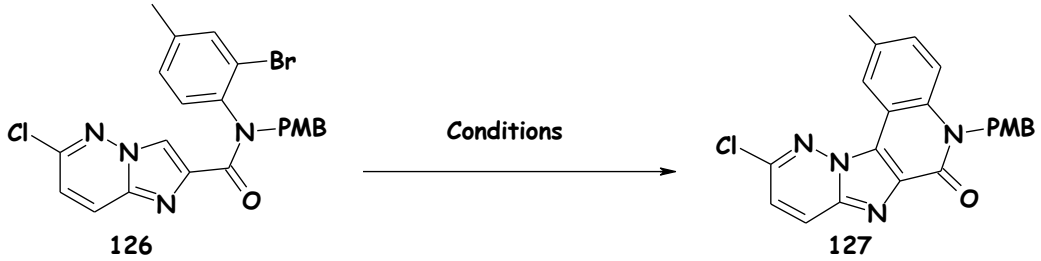


Schéma 158

Tableau 35*: réaction de cyclisation intramoléculaire*

Entrées	Conditions	Rdts (126/127)%[(a)]
1	CuI (0,3 éq) / PPh3 (0,6 éq), Na_2CO_3 (2 éq), DMF 140°C, 72 h	**70/19**
2	$Pd(OAc)_2$ (0,1 éq) / PPh3 (0,2 éq),K_2CO_3(2 éq), DMF 110°C, 24h	**0/89**

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Face à ce relatif échec, nous avons décidé de tester l'arylation intramoléculaire en adoptant le palladium comme catalyseur (Tableau 31, essai 1). Dans ces conditions, il s'avère possible d'isoler le produit recherché avec un très bon rendement de 89%.

La même approche a été répétée avec l'amide **112**. La première étape consiste en la protection de ce dernier par le motif *p*-méthoxybenzyle, donnant accès au dérivé **128** avec un bon rendement de 84%. Possédant l'amide protégé **128**, nous avons ensuite réalisé l'étape de cyclisation intramoléculaire catalysée par le palladium. Cette séquence permet d'isoler le composé attendu **129** avec un excellent rendement de 90% (Schéma 159).

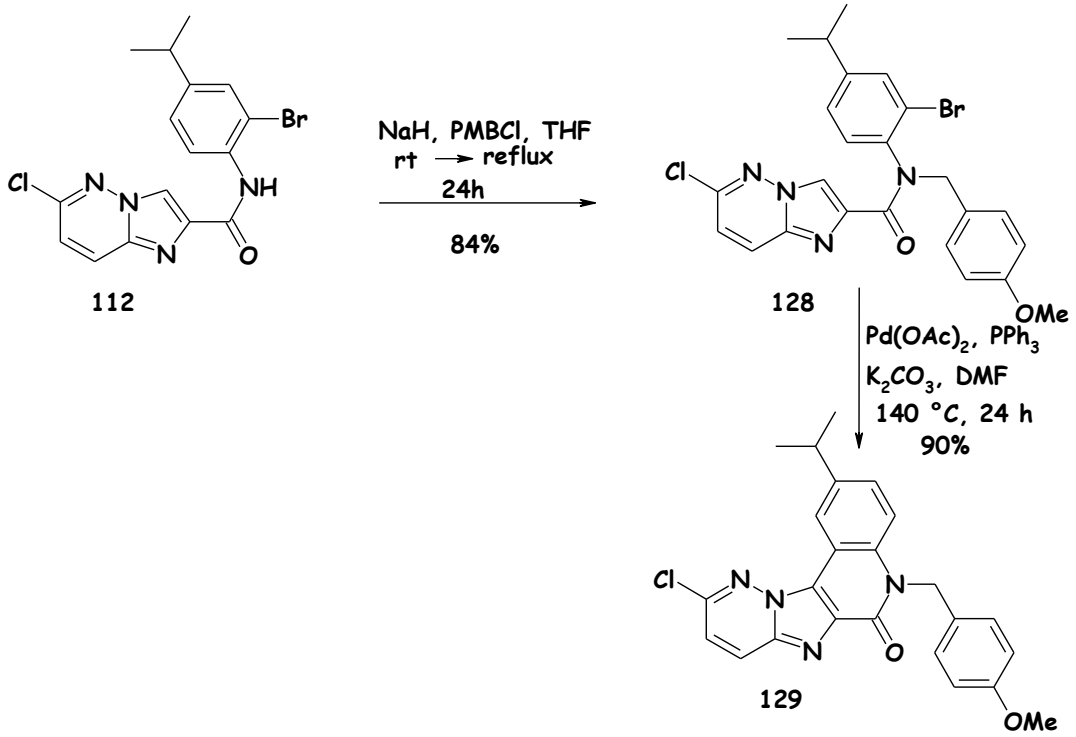


Schéma 159

Par ces deux exemples, nous avons démontré qu'il est possible d'accéder aux tetracycles **127** et **129** après protection de l'amide libre. En parallèle, nous avons constaté que la réaction de cyclisation intramoléculaire assistée par le cuivre ne permet pas d'enregistrer la même réactivité. Par faute de temps, nous n'avons pas essayé d'optimiser cette réaction.

V- Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines polyfonctionnalisées

Au cours de ce chapitre, nous avons mis en évidence la possibilité de générer des cycles benzooxazoles en position 2 des imidazo[1,2-*a*]pyridines *via* une séquence catalysée

par le cuivre. De surcroît, nous avons montré que l'arylation intermoléculaire catalysée par le palladium donne des résultats nettement supérieurs par rapport à ceux observés avec le cuivre. Nous avons combiné ces deux séquences en vue d'accéder à des imidazo[1,2-*a*]pyridines polyfonctionnalisées présentant à la fois un cycle benzooxazole en position 2 et un motif aryle en position 3. Les différentes approches envisagées sont résumées dans le schéma **160**.

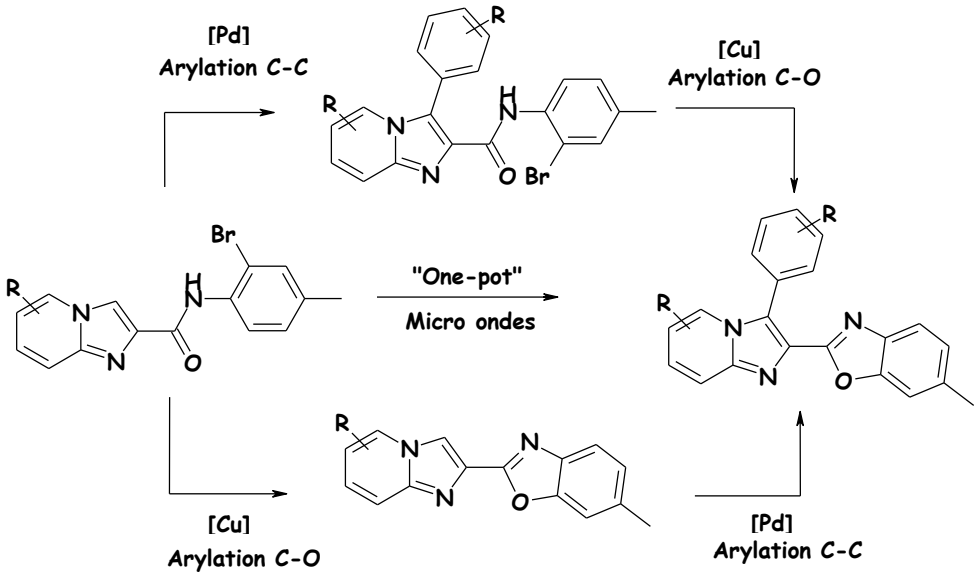


Schéma 160

La première séquence consiste à engager l'amide **117** dans une réaction d'arylation catalysée par le palladium en utilisant les conditions mises au point au départ du dérivé **74a** [$Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, DMF, 140 °C]. Cette séquence permet d'isoler l'amide **130** avec un bon rendement de 88% après seulement 5h de réaction (Schéma 161).

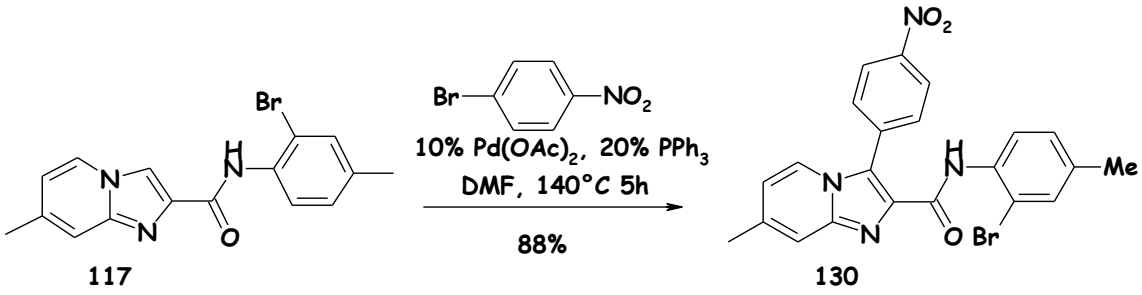


Schéma 161

L'étape suivante consiste en une cyclisation intramoléculaire du composé **130** catalysée par le cuivre. Pour ce faire, la réaction a été menée sur l'amide **130** selon le protocole mis au point précédemment pour l'élaboration du dérivé **110b** (30% mol CuI, 60%

mol PPh_3, 2 équivalents Na_2CO_3). Cette séquence conduit au composé souhaité **131** avec un bon rendement de 70% (Schéma 162).

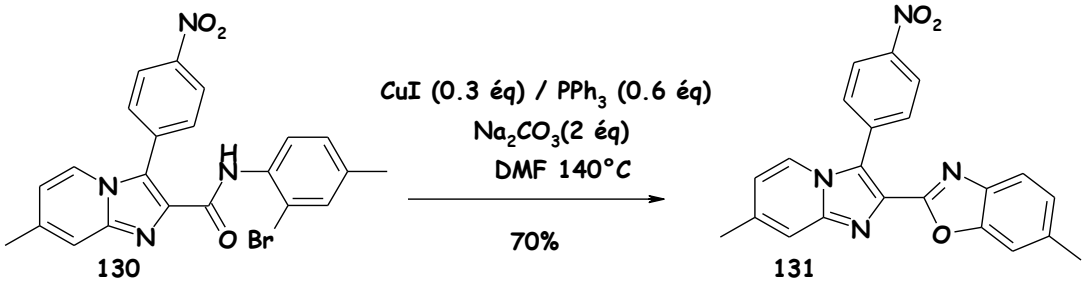


Schéma 162

Avec cette approche, il est possible en deux étapes d'accéder au bicycle **131** avec un bon rendement. Toutefois, une autre alternative peut être envisagée. Dans ce cas, la synthèse débute par la formation du bicycle 2-benzoxazolylimidazo[1,2-*a*]pyridinique *via* une cyclisation intramoléculaire, puis se poursuit par la fonctionnalisation en position 3 *via* une réaction d'arylation intermoléculaire pallado-catalysée.

Nous avons précédemment signalé (Tableau 34) que la cyclisation intramoléculaire assistée par le cuivre de l'amide **116** est totalement chimiosélective et se traduit pas la formation exclusive de la 2-benzoxazolylimidazo[1,2-*a*]pyridine **123** avec un rendement de 90%. Ce dernier est engagé dans une réaction d'arylation pallado-catalysée autorisant l'accès au composé recherché **132** avec un très bon rendement de 94% (Schéma 163).

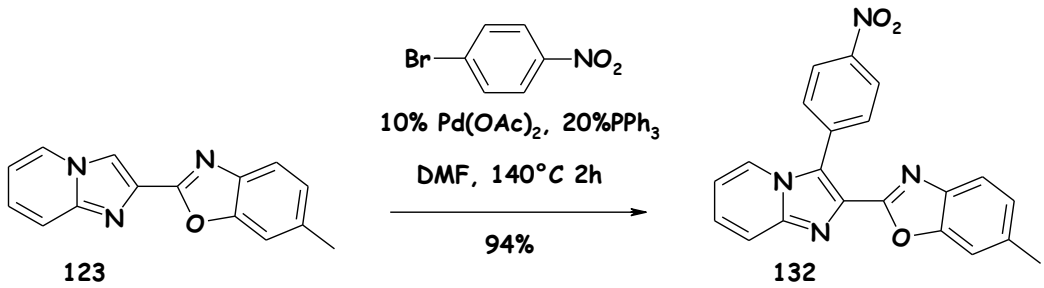


Schéma 163

A noter que le temps de cette séquence est de deux heures, ce qui est dû a la présence du noyau benzoxazole qui favorise la réaction d'arylation en positon 3 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine. Ce résultat est en accord avec la littérature, En effet, plusieurs exemples relatent

l'effet orienteur des cycles oxazoles[155] est benzoxazoles[156] lors des réactions d'arylation catalysées par les métaux de transitions.

Les deux voies que nous avons exposé pour l'accès aux imidazo[1,2-*a*]pyridines polyfonctionnalisées permettent de générer les composés **131** et **132** avec de très bons rendements. Cependant la deuxième séquence consistant à former, dans un premier temps, le cycle benzoxazole en postion 2 s'avère la plus intéressante, puisque donnant accès à une grande diversité moléculaire en position 3.

Pour finir nous avons étudié la possibilité d'accéder à ces bicycles fonctionnalisées en position 3 des imidazo[1,2-*a*]pyridines suivant une procédure "one-pot". Pour ce faire nous avons combiné les deux séquences précédemment citées. L'amide **116**, mis en présence de 10 % de palladium, 30 % de CuI et 60 % de PPh_3 sous activation micro-ondes, conduit au dérivé **132** avec un rendement de 55% accompagné de 20% du produit cyclisé intermédiaire **123** (Schéma 164).

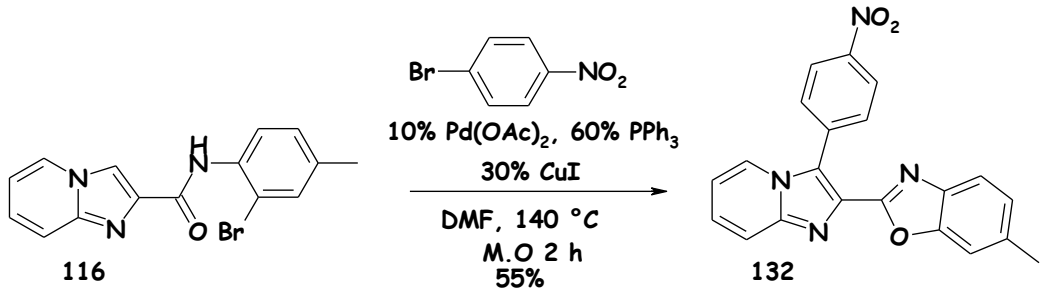


Schéma 164

VI- Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point l'arylation directe d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine assistée par le cuivre en position 3. Cette technique a été appliqué avec succès pour générer diverses 3-arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines. Nous avons remarqué que le rendement des produits isolés est nettement inferieur à celui obtenu lorsque la réaction est catalysée par le palladium.

Nous avons pu constater que la réaction intramoléculaire catalysée par le cuivre au départ de l'amide non protégé, conduit totalement à des bicycles de structure 2-

[155] (a) Oi. S.; Sato. H.; Sugawara. S.; Inoue. Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1823. (b) Oi, S.; Aizawa, E.; Ogino, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113.
[156] Yang. F.; Wu. Y.; Zhu. Z.; Zhang. J.; Li. Y. Tetrahedron **2008**, *64*, 6782.

benzoxazolylimidazo[1,2-*x*]aziniques par formation d'une liaison C-O. Cette méthodologie a été mise à profit pour engendrer une petite bibliothèque de 2-benzooxazolylimidazo[1,2-*x*]azines avec de très bons rendements.

Chapitre VI: Nouvelles réactions multicomposant associées aux 2-aminoazines. Application à la synthèse de nouveaux composés polycycliques

I- Introduction

Jusqu'à présent notre objectif s'est porté sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse pallado-catalysées autorisant la fonctionnalisation des sommets 3 et 6 des imidazo[1,2-*x*]azines par différents substituants (aryles, alcènyles, alcynyles, amine, alcools). Suivant la même stratégie et afin d'accéder à d'autres molécules d'une complexité structurelle plus élevée, l'utilisation d'une voie de synthèse à la fois rapide, efficace et avec un haut degré d'introduction de diversité moléculaire s'avère nécessaire.

Les réactions multicomposant constituent un des moyens permettant d'introduire en tout point de la molécule ce haut degré de substitution. De surcroît, les adduits issus des ces séquences, sont susceptibles de subir d'autres transformations. Par conséquent, il est possible d'envisager en seulement 2 étapes, l'élaboration de molécules à la fois complexes et de structures très diverses (Schéma 158).[157]

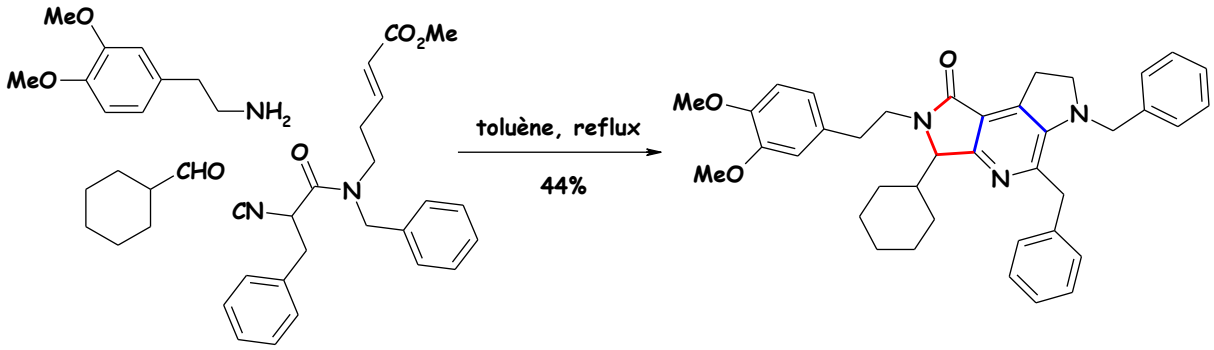


Schéma 158

Dans la continuité de nos travaux, nous nous sommes intéressés à l'application des réactions multicomposant en vue de préparer de nouveaux composés polycycliques présentant dans leur squelette de base un noyau imidazoazinique. Ces hétérocycles peuvent être envisagés selon deux schémas globaux de synthèse.

La première stratégie (Schéma 159) consiste à synthétiser à partir d'un synthon-clé **(A)** (schéma 159), issu des réactions multicomposant, diverses azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles **(B)**, et pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines **(C)**. Ces hétérocycles originaux sont obtenus en deux étapes (schéma 159), *via* une réaction de Ugi suivie soit d'une séquence de *N*-arylation catalysée par le cuivre soit d'une cyclisation intramoléculaire assistée par l'iode.

[157] Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 239.

A notre connaissance, aucune donnée de la littérature ne relate la synthèse de tels hétérocycles au moyen de cette méthodologie.

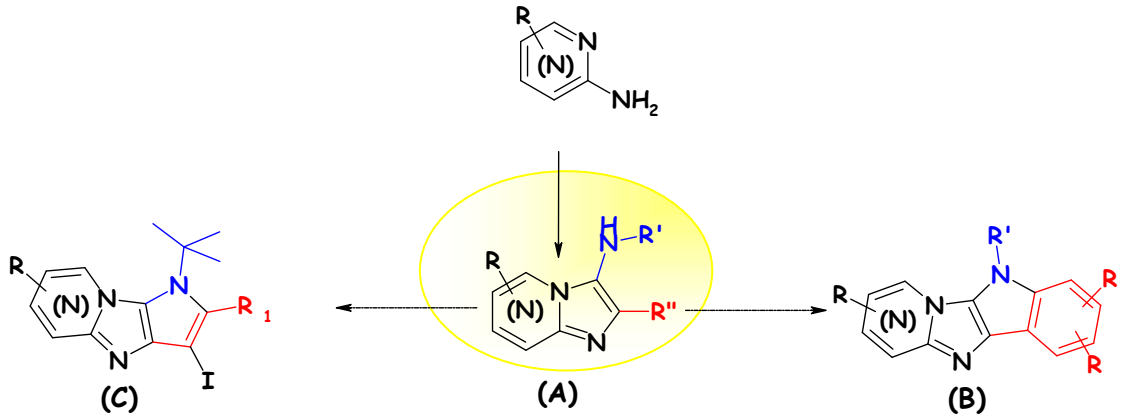


Schéma 159

La seconde stratégie réside dans la formation directe de tétracycles de type pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-one voire pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléine et ce, par une réaction multicomposant mettant en jeu la 2-aminopyridine, le cyanure de triméthylsilane et un benzaldéhyde convenablement fonctionnalisé en position 2 (Schéma 160).

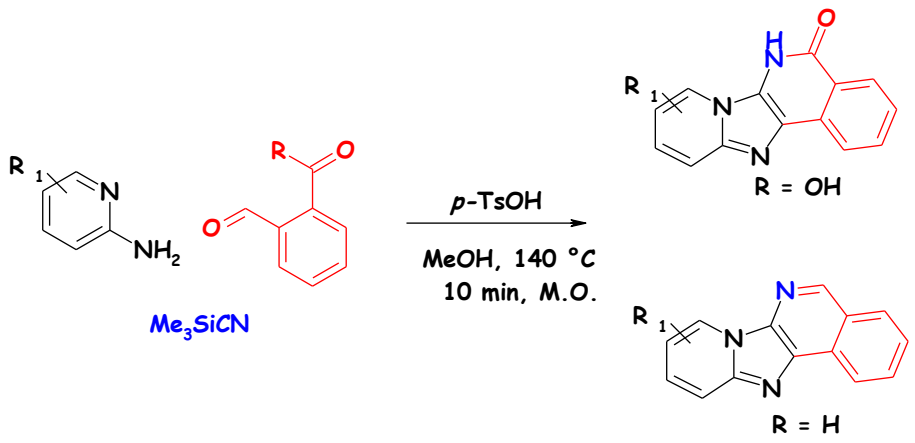


Schéma 160

II- Synthèse d'azido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles

Durant ces dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux faisant état de l'activité biologique de composés présentant, dans leur squelette de base, un noyau indolique fusionné à d'autres hétérocycles. Il a été montré que certains composés benzofuroindoliques,[158] benzothioindoliques[159] ainsi qu'indoloindoliques[158c] (composés **I**, **II**, Schéma 161) ont des activités intéressantes dans le traitement des désordres liés aux hormones sexuelles,[159] ainsi que dans le traitement de différents types de cancer.[160] De plus, ces entités ont montré un rôle pertinent dans la modulation du canal potassique responsable des contractions musculaires.[158c] C'est d'ailleurs ces potentialités qui rendent cette famille de composés très intéressante et largement utilisée dans le traitement de l'asthme de l'insuffisance cardiaque et des maladies vasculaires cérébrales. [158c]

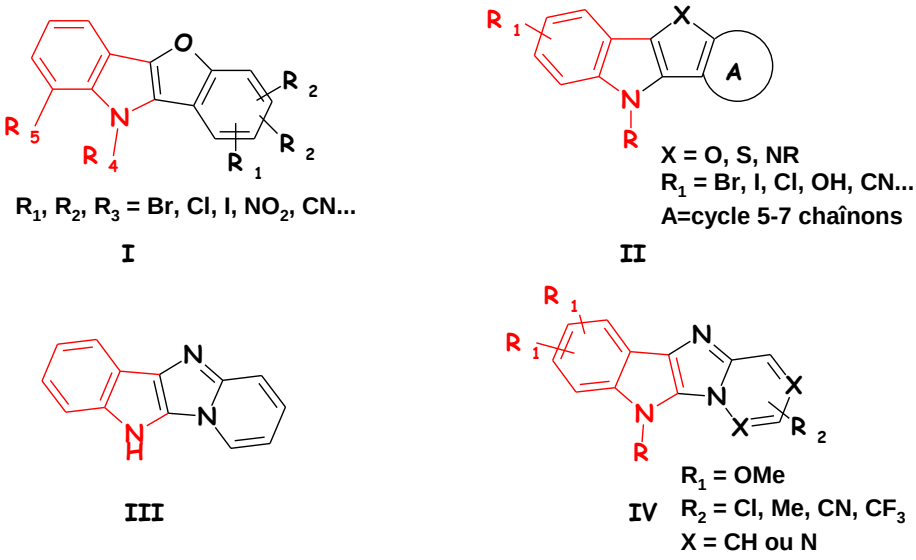


Schéma 161

L'examen de ces molécules révèle un point commun, à savoir la fusion d'un cycle indolique avec un autre hétérocycle de type benzofurane, benzothiophène voire indole. Sachant que la modification du squelette original d'une molécule naturelle ou synthétique, présentant une activité pharmacologique, est l'une des stratégies couramment employées pour

[158] (a) Carril, M.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Tellitu, I. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 219; (b) K. W. Bair (Wellcome Foundation Ltd., UK), *UK Pat.*, EP 0447703 A1, 1991; (c) J. A. Butera, S. A. Antane, B. Hirth, J. R. Lennox, J. H. Sheldon, N. W. Norton, D. Warga and T. M. Argentieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2093;
[159] (a) Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X. (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat.*, WO 2006/047017 A1, 2006; *Chem. Abstr*. **2006**, *144*, 450694. (b) Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat.*, WO 2006/034090, 2006; *Chem. Abstr*. **2006**, *144*, 331423.
[160] K. W. Bair (Wellcome Foundation Ltd., UK), *UK Pat.*, EP 0447703 A1, 1991; *Chem. Abstr*. **1991**, *116*, 6540.

accéder à de nouvelles molécules biologiquement actives, nous nous sommes décidés, dans cette partie, a synthétiser divers azido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles (composés **IV,** Schéma 161) analogues du composé (**III**), connu pour ses activités hypertensives et ses effets sur les fonctions cholinergiques[161] (Schéma 162).

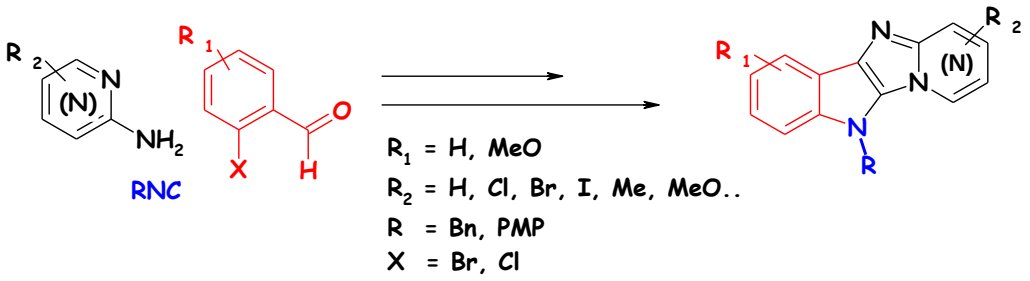


Schéma 162

A noter que, parmi ces structures originales, un seul dérivé, en l'occurrence le pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole a déjà été préparé et ce, par désoxygénation cyclisante de la 3-nitroso-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine[162] en présence d'un excès de triéthylphosphite, ou par thermolyse de la 2-(2'-azidophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine[163] (Schéma 163).

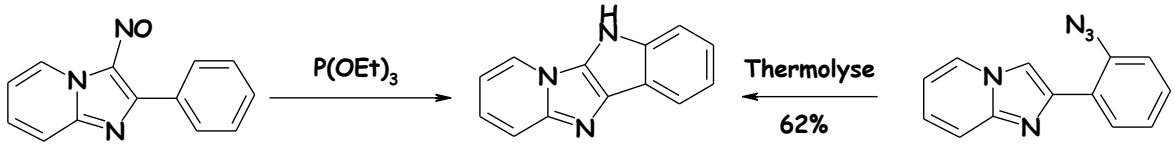


Schéma 163

II-1 Synthèse des pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles

Comme nous l'avons déjà signalé, les travaux de ce chapitre ont été guidés par l'analogie structurelle existant entre les benzofuroindoles, benzothioindoles et les indoloindoles. Dans cet optique, nous avons souhaité élaborer différents azino[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles.

[161] (a) Adhikary, P. K.; Das, S. K. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1352. (b) Maleque, M. A.; Adhikary, P. K.; Pavuluri, S.; Kopsombut, P.; Rucker, H. K. *Gen. Pharmacol*. **1990**; *21*, 199.
[162] Adhikary, P. K. US. *Patent* 4143142, 1979. *Chem. Abstr*. **1979**, *90*, 186955.
[163] Teulade, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1989**, 1895

II-1-1 Approche générale de synthèse

La stratégie de synthèse envisagée pour les pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles à partir des 2-aminopyridines commerciales, a été conçue de façon à être suffisamment générale. Notre objectif était de pouvoir synthétiser, en deux étapes seulement, des pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles diversement substitués.

La méthodologie proposée s'articule autour du schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 164).

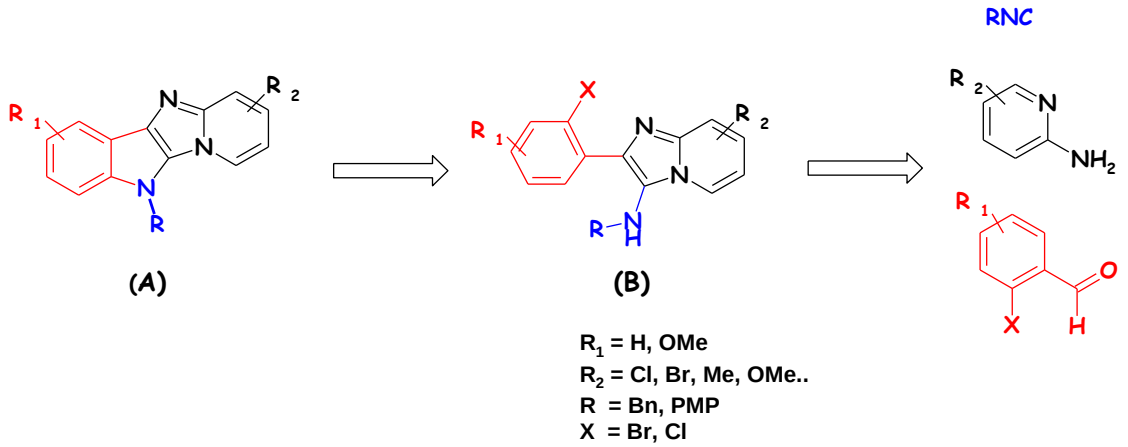


Schéma 164

A partir de la 2-aminopyridine commerciale, nous pouvons obtenir l'intermédiaire (**B)** par une réaction multicomposant de type *Groebke- Bienaymé*,[164] intermédiaire qui subit ensuite une cyclisation intramoléculaire *via* une séquence de *N*-arylation catalysée par le cuivre de type Buchwald-Hartwig.

Afin de prendre en considération le contexte dans lequel ce travail a été réalisé, nous avons jugé nécessaire d'effectuer certains rappels liés aux réactions multicomposant de type Ugi et aux séquences post-condensations associées à ces transformations.

II-1-2 Rappel bibliographique

Les réactions multicomposant sont des séquences qui mettent en jeu plus de deux réactifs pour former un seul produit dans lequel sont insérés l'essentiel des atomes initiaux. Ce mode de transformation est très efficace car il permet d'élaborer plusieurs nouvelles

[164] (a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *66*, 1. (b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.***1998**, *39*, 3635. c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* ***1998***, *37*, 2234

liaisons en une seule séquence. Il existe plusieurs type de séquences, celle qui nous intéresse est la réaction de Ugi.

La réaction de Ugi[165] est une variante de la réaction de Passerini,[166] qui fait intervenir 4 composants, elle consiste en l'addition d'un isonitrile sur un aldéhyde en présence d'une amine et d'un acide carboxylique. (Schéma 165).

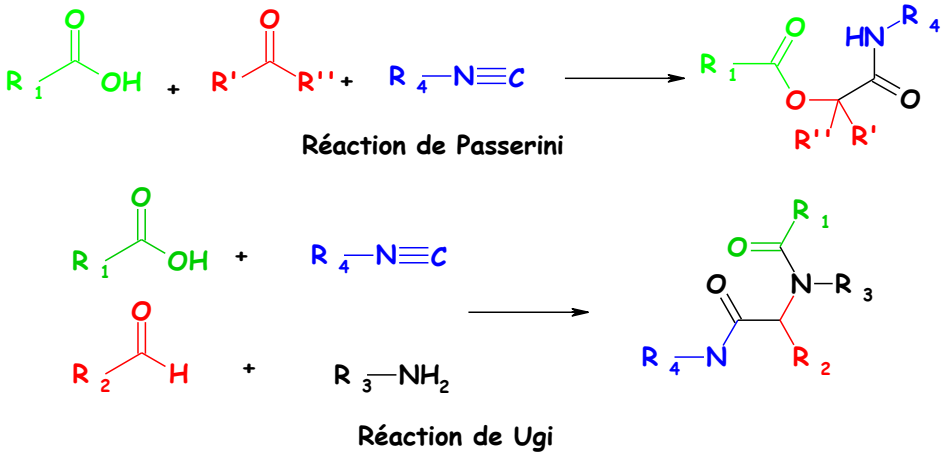


Schéma 165

Cette séquence, exothermique, donne de très bons rendements et se déroule généralement en milieux très concentrés (0.5-2.0M) dans des solvants aprotiques tels que le DMF. Toutefois, le méthanol et l'éthanol ont également été utilisés avec succès. Des recherches récentes ont montré qu'avec de l'eau comme solvant, la réaction de Ugi est accélérée.[167] C'est une réaction économique du point de vue des atomes, puisque les 4 composants entrant en jeu se retrouvent dans le produit final, seule une molécule d'eau est perdue.

II-1-2-a Variantes de la réaction de Ugi

[165] (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber*. **1960**, *93*, 239. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1962**, *1*, 8. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber*. **1961**, *94*, 734. (c) Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I., in "Isonitrile chemistry"; Ugi, I.(Ed), *Academic Press, New York*, **1971**, 145. (d) Ugi, I. K.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem*., **1963**, *666*, 54. (e) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2000**, *39*, 3186. (f)Ugi, I. K.; Bodesheim, F. *Chem. Ber*., **1961**, *94*, 2797.
[166] (a) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital*., 1921, *51*, 126. (b) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital*., **1931**, *61*, 964.
[167] (a) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444. (b) Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghani, M. A.; Mirzaei, P. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 7263.

De nombreuses variantes de la réaction de Ugi ont été publiées.[168] Celle qui nous intéresse, est la réaction décrite par *Groebke- Bienaymé* [164] (GB-MCR: *Groebke- Bienaymé* multicomponent reactions). Cette séquence est réalisée généralement entre une 2-aminoazine,[169,167b] un aldéhyde et un isonitrile en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis ou de Bronsted (Schéma 166).

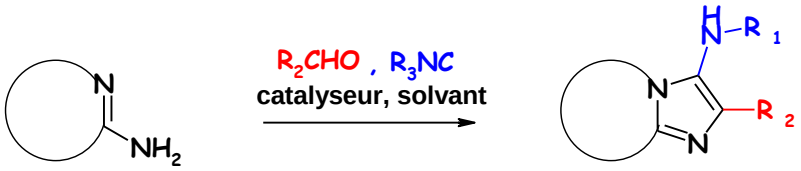


Schéma 166

Le mécanisme de cette réaction est explicité dans le schéma suivant (Schéma 167).

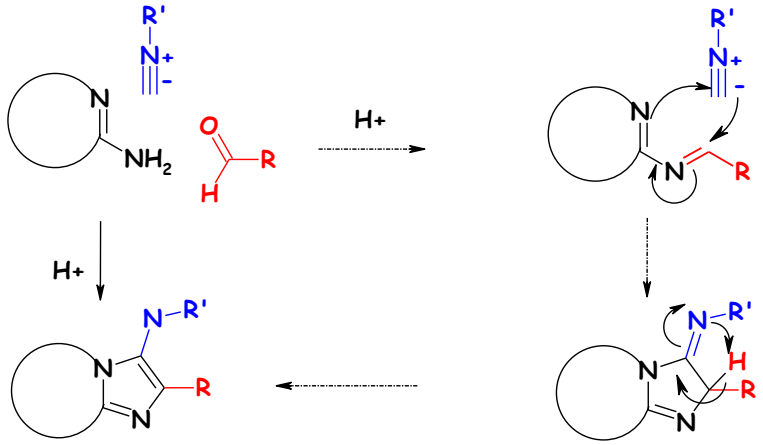


Schéma 167

II-1-2-b Réaction de Ugi et post-condensations

[168] (a) Döemling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125–147. (d) Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775. (e) Corres, N.; Delgado, J. J.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rodriguez, T.; Rojo, J.; Torroba, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2225. (f) Wang, W.; Döemling, A. *J. Comb. Chem.* **2009,** *11*, 403. (g) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165. (h) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169. (i) Wang, W.; Döemling, A. *J. Comb. Chem.* **2009,** *11*, 403.

[169] (a) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369. (b) Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3031. (c) Kercher, T.; Rao, C.; Bencsik, J. R.; Josey, J. A. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1177. (d) Carballares, S.; Cifuentes, M. M.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2041. (e) Umkehrer, M.; Ross, G.; Jäger, N.; Burdack, C.; Kolb, J.; Hu, H.; Alvim-Gaston, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2213. (f) Shaabani, A.; Maleki, A.; Moghimi, R. J.; Soleimani, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 957. (g) Parchinsky, V. Z.; Shuvalova, O.; Ushakova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 947. (h) Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891. (i) DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013. (i) Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079. (k) Guchhait, S. K.; Madaan, C.; Thakkar, B. S. *Synthesis* **2009**, 3293.

La réaction de Ugi et ses variantes sont des méthodes de choix pour élaborer une grande variété de molécules complexes. Toutefois, les adduits issus de ces séquences peuvent eux-mêmes être utilisés dans des transformations intra ou intermoléculaires,[170] introduisant ainsi un nouveau paramètre de diversité. Pour cette raison, un ou plusieurs réactifs de départ portent une fonctionnalité supplémentaire, avec pour objectif une transformation ultérieure, le plus souvent une cyclisation intramoléculaire, donnant ainsi accès à de nouveaux systèmes hétérocycliques. Plusieurs travaux de ce type ont été développés,[171] nous détaillerons quelques exemples mettant en jeu des couplages catalysés par les métaux de transition.

De nombreux systèmes hétérocycliques ont été obtenus par combinaison de réactions multicomposant suivie d'une réaction intramoléculaire de Heck.[172] La réaction d'un isonitrile et d'un aldéhyde en présence d'allylamine et d'acide *ortho*-iodobenzoïque, fournit, dans le méthanol, l'intermédiaire de Ugi qui subit, par la suite une cyclisation intramoléculaire via type Heck (Schéma 168).[173]

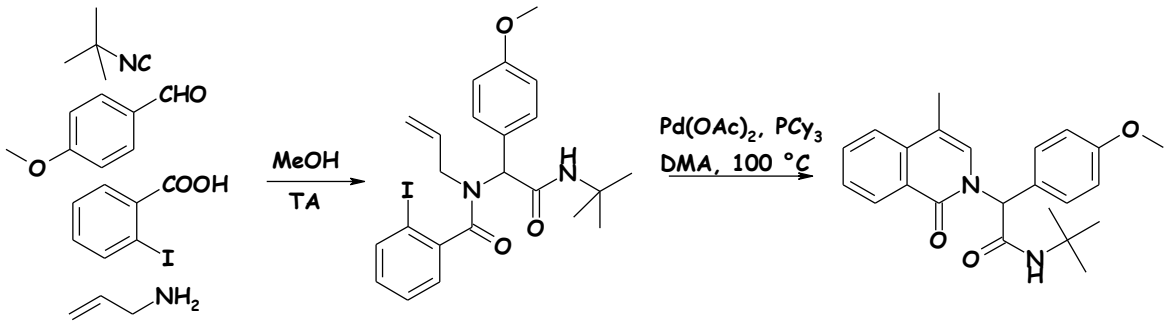


Schéma 168

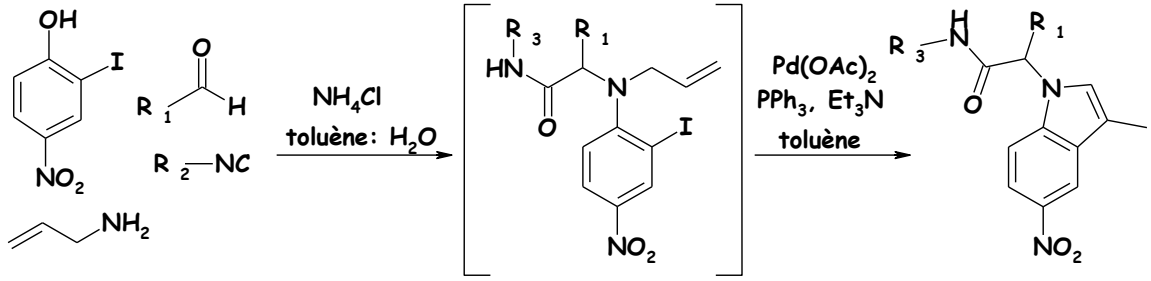
[170] (a) Marcaccini, S.; Torroba, T.; Zhu, J., Bienayme, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, In *Multicomponent Reaction* **2005**; 33. (b) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439. (d) Gracias, V.; Darczak, D.; Gasiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9053. (e) Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4145. (f) Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299. (g) Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205

[171] (a) S. Marcaccini, M. Miliciani, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 711. (b) Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463. (d) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; Garcia-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.***2004**, *45*, 3999. (f) Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207. (e) Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.

[172] (a) Umkehrer, M.; Kalinski, C; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391. (b) Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119. (c) Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett*. **200**4, *45*, 417.

[173] Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.

Récemment, l'équipe d'El Kaim[174] a publié une voie de synthèse de l'indole basée sur l'utilisation d'un couplage intramoléculaire de type Heck catalysé par le palladium des adduits issus de la réaction Ugi-Smiles (Schéma 169). La même équipe a largement exploité potentiel synthétique de ces séquences pour élaborer des benzotriazoles, des benzimidazoles, [175] des indanes, des *δ*-amidomalonates,[176] des pyrimidoazepines[177] et des quinoxalines.[178]



Sc

héma 169

Zhu et ses collaborateurs ont mis au point une méthode de synthèse aux oxindoles[179] (Schéma 170), des benzodiazepinediones,[180] des 3,4-dihydroquinoxalin-3-ones et des 2-(2-oxoindolin-1-yl)acetamides[181] par une réaction de Ugi suivie d'un couplage intramoléculaire de type Buchwald-Hartwig.

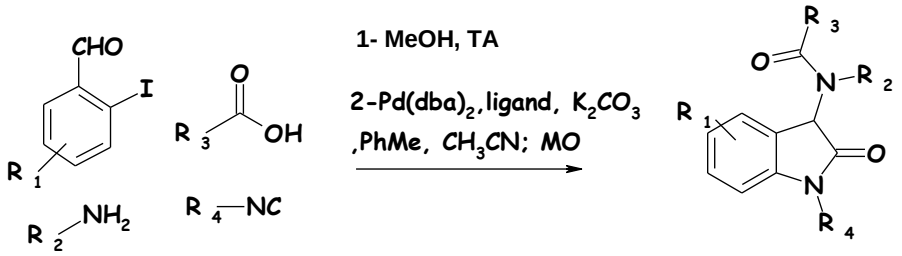
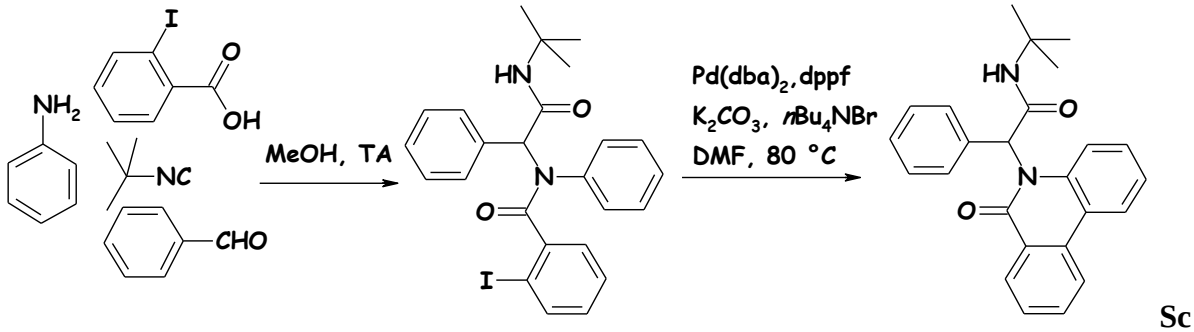


Schéma 170

[174] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417.
[175] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995.
[176] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171.
[177] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835.
[178] Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503.
[179] Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351.
[180] (a) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475.
[181] Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109.

Yang et *coll.*[182] ont envisagé une réaction encore plus intéressante, en combinant une réaction de Ugi avec une réaction d'arylation intramoléculaire catalysée par le palladium. Cette séquence a permis la synthèse de diverses quinolinones de structure relativement complexe (Schéma 171).



Sc héma 171

Lu et Zhang[183] ont développé une stratégie d'accès aux 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyrazines et 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées en position 2 et 6 sous irradiation micro-ondes, en faisant succéder à la réaction multicomposant de type *Groebke-Bienaymé*[164] un couplage de Suzuki (Schéma 172).

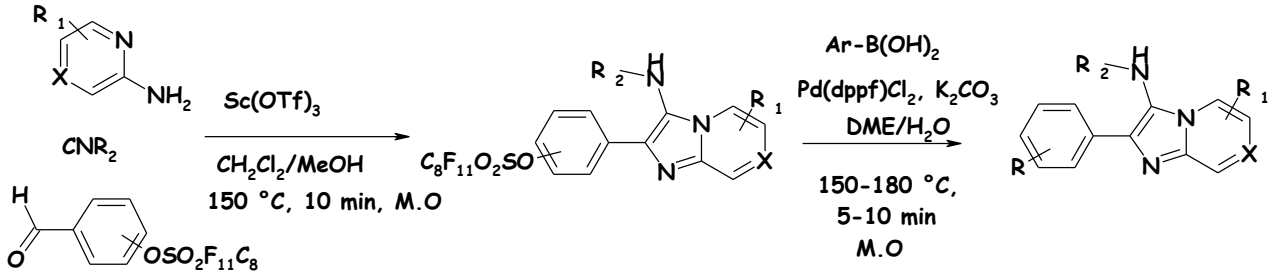


Schéma 172

De la même manière, DiMauro et Kennedy[184] ont mis au point une méthode de synthèse de diverses 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines disubstituées au moyen de deux séquences successives, à savoir une condensation à trois composants suivie d'un couplage de type Suzuki (Schéma 173).

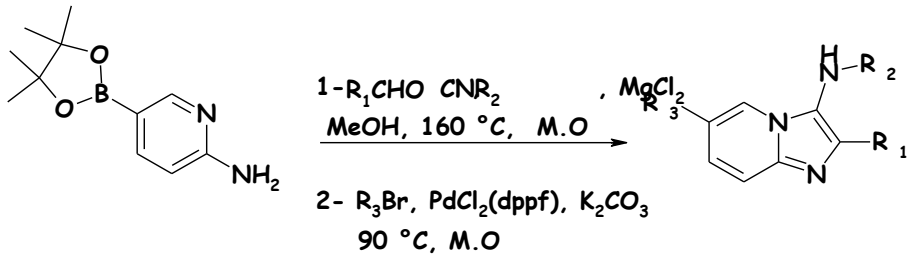


Schéma 173

[182] Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 696.
[183] Lu, Y.; Zhang, W. *QSAR Comb. Sci*. **2004**, *23*, 827.
[184] DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013.

L'ensemble des exemples que nous avons cités montrent le potentiel synthétique des réactions de post-condensations associées aux réactions de Ugi ou de ses variantes. Dans cette optique, nous avons entrepris d'étudier ce type de transformations sur des adduits obtenus *via* une réaction de type *Groebke- Bienaymé* en vue de générer, en un minimum d'étapes, des structures hétérocycliques plus complexes.

II-1-3- Synthèse du 3-chloropyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indole

La synthèse débute par la préparation de la *N-tert*-butyl-2-(2-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **133**, obtenue *via* une réaction muliticomposant de type *Groebke- Bienaymé* (Schéma 174).[164] Ainsi, la condensation entre la 2-amino-5-chloropyridine et le 2-bromobenzaldéhyde en présence du *tert*-butylisonitrile à température ambiante conduit au dérivé recherché **133** avec un rendement de 25%. (Tableau 35, entrée 1). Dans l'optique d'optimiser ces conditions, divers catalyseurs acides ont été testés [$AlCl_3$, MgCl, $Sc(OTf)_3$, *p*TsOH, $HClO_4$]. L'ensemble des essais réalisés sont consignés dans le tableau **35**.

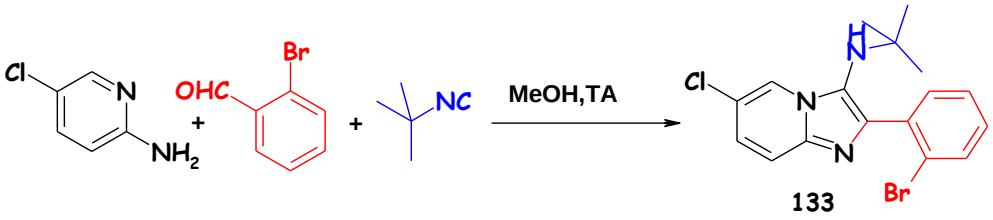


Schéma 174

Tableau 35: *Optimisation de la réaction de Groebke- Bienaymé.*

Entrées	Catalyseurs	Temps	Rdts%[(a)]
1	---	24 h	25
2	$AlCl_3$	24 h	40
3	MgCl	12 h	90
4	$Sc(OTf)_3$	12 h	85
5	*p*TsOH	24 h	82
6	$HClO_4$	6 h	94
7[(b)]	$HClO_4$	10 min	75
8[(b)]	$HClO_4$	20 min	84

[(a)]Rendement en produit pur, isolé par chromatographie.[(b)]Chauffage sous radiations micro-ondes à 160 °C

Lorsque la réaction est menée en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'aluminium (Tableau 35, entrée 2) le produit **133** est isolé avec 40% de rendement. En utilisant du chlorure de magnésium, le composé recherché est isolé avec un bon rendement de 90%. Avec le $Sc(OTf)_3$ ou le *p*-TsOH le dérivé **133** est généré avec des rendements respectifs de 85 et 82%. Finalement, lorsque l'acide perchlorique est employé, le produit **133** est obtenu avec un très bon rendement de 94% (Tableau 35, entrée 6). Nous avons ensuite réalisé cette séquence sous irradiation micro-ondes à 160 °C et ce, sans amélioration du rendement (Tableau 35, entrées 7 et 8). A noter que, lorsque la réaction est conduite sous irradiation microondes, même si le rendement reste acceptable, elle se révèle moins propre.

Compte tenu de l'objectif précédemment exposé, nous avons tenté la cyclisation intramoléculaire du composé **133** *via* une séquence de type Hartwig-Buchwald. Dans la littérature, de nombreux exemples de réactions de *N*-arylations catalysées par le palladium [181,185] ou par le cuivre[186] ont été publiées. Pour notre part, nous avons envisagé la cyclisation au départ du dérivé **133** en présence du système $Pd(OAc)_2$/Xantphos (Schéma 175).[130] Cet essai s'est traduit par la récupération de l'entité de départ engagée (Tableau 36, entrée 1). Notre attention s'est ensuite tournée vers l'emploi du cuivre comme catalyseur. Plusieurs conditions sont à notre disposition, nous avons testé le système CuI/1,10-phenanthroline[187] en présence de Cs_2CO_3 comme base. Malheureusement ces conditions n'ont pas donné les résultats escomptés (Tableau 36, entrée 2).

[185] (a) Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 863. (b) Lebedev, A. Y.; Khartulyari, A. S.; Voskoboynikov, A. Z. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 596. (c) Song, J. J.; Yee,N. K. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 519. (d) Willis, M. C.; Snell, R. H.; Fletcher, A. J.; Woodward, R. L. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5089. (e) Tietze, M.; Iglesias, A.; Merisor, E.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Beifuss, U. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 1549. (f) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6814. (g) Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Deruytter, J. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 260. (h) Takenaka, K.; Itoh, N.; Sasai, H. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1483. (i) Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 5119. (k) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 14560. (c) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 690. d) Xu, X. J.; Zong, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 129.

[186] (a) Shafir, A.; Lichtor, A. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490.(b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 7727. (c) Klapars, A.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. (d) Beletskaya, I. P; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev*. **2004**, *248*, 2337. (e) Minatti, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2721 (f) Zhao, Q.; Li, C. Org. Lett. **2008**, *10*, 4037. (g) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 5400. (h) Coste, A.; Toumi, M.; Wright, K.; Razafimahaléo, V.; Couty, F.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3841. (l) Chemler, S. R.; Fuller, P. H.; Ma, D.; Cai, O. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 1450. (m) Kumar, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 7046.

[187] Altman, R. A.; Buchwald. S. L *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2779.

Schéma 175

Tableau 36: *Réaction de N-arylation intramoléculaire.*

Essai	Conditions	t(h)	Rdts%	
			133	134
1	$Pd(OAc)_2$/ Xantphos, K_2CO_3, dioxane, 100 °C	24	100	---
2	CuI/1,10-phénanthroline, dioxane, Cs_2CO_3,100 °C	24	100	---
3	CuI/TMEDA, H_2O, tube scellé120 °C	24	100	---

Nous nous sommes alors inspirés des conditions décrites par Tellitu et ses collaborateurs lors de la synthèse des benzofuroindoles.[158a] Nous avons mis en œuvre la réaction en utilisant le couple CuI/TMEDA (TMEDA= tetraméthyléthylènediamine). Cette méthodologie n'a toutefois pas permis d'isoler le produit attendu **134** (Tableau 36, entrée 3).

Au vu de ces résultats décevants, dans le but d'optimiser cette approche, il s'est révélé nécessaire de changer le groupement isonitrile afin de mener à bien notre synthèse. Nous avons opté pour le groupement benzylisonitrile. Pour ce faire, la condensation entre la 2-amino-5-chloropyridine et le 2-bromobenzaldéhyde en présence du benzylisonitrile dans les conditions mises au point pour la réaction multicomposant, conduit au dérivé **135** avec un très bon rendement de 91% (Schéma 176).

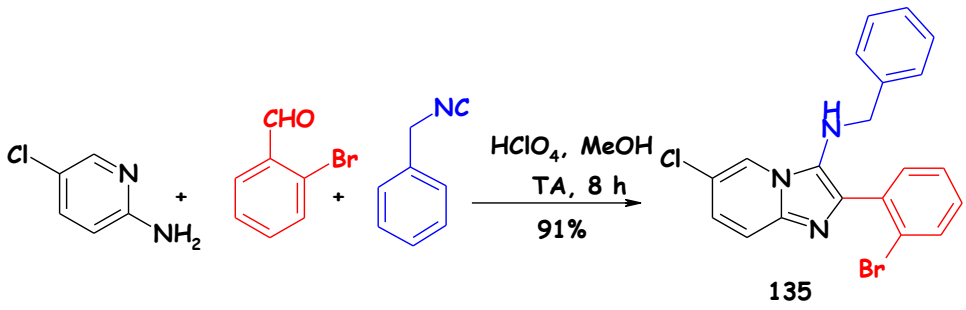


Schéma 176

Ayant obtenu de manière efficace l'adduit **135**, un premier essai de cyclisation intramoléculaire en présence d'acétate de palladium et de Xantphos comme ligand a été effectué (Tableau 37, entrée 1). Ces conditions ont permis d'isoler le composé **136a** (Schéma 177) avec un bon rendement de 70% accompagné d'une faible quantité de l'imine **136b** issue d'une *β*-élimination (Schéma 177). Lorsque la même séquence est répétée avec le cuivre (CuI/1,10-phénanthroline) comme catalyseur, le produit recherché est seulement obtenu sous forme de traces (Tableau 37, entrée 2).

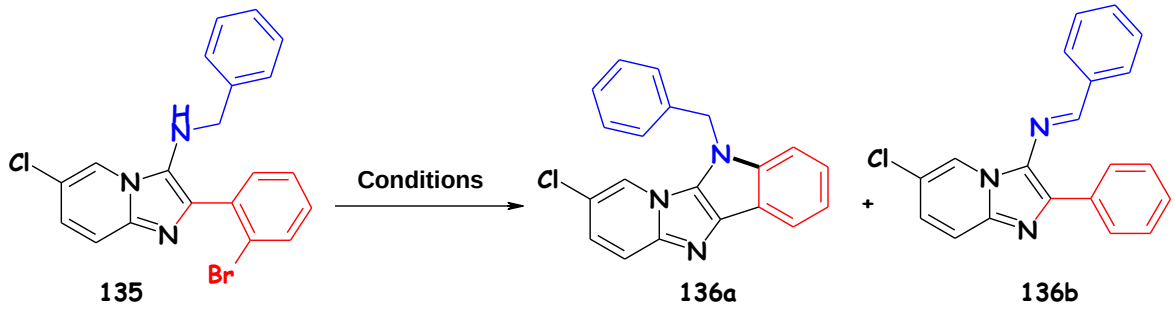


Schéma 177

Tableau 37: *Réaction de N-arylation intramoléculaire.*

Entrées	Conditions	t(h)	Rdts%		
			135	136a	136b
7	$Pd(OAc)_2$/ Xantphose, K_2CO_3, Dioxane, 100 °C	12	10	75	10
1	CuI/1,10-phenanthroline, Cs_2CO_3,Dioxane 100°C	24	90	traces	0
6	CuI/TMEDA, Dioxane, Cs_2CO_3,100 °C	12	0	66	15
3	CuI/TMEDA**,** Dioxane 100 °C	12	60	25	0
4	CuI/ TMEDA**,** tube scellé, H_2O 120 °C	12	0	80	traces

Dans l'objectif d'améliorer ce résultat, nous avons utilisé la tetraméthyléthylènediamine (TMEDA) comme ligand. Dans ces conditions le dérivé **136a** est généré avec 66% de rendement en présence de 15% du sous produit **136b**. Lorsque la réaction est menée sans base, la conversion n'est pas totale, d'où l'obtention du produit souhaité **136a** avec seulement 25% de rendement (Tableau 37, entrée 3). Par contre, l'application des conditions décrites par l'équipe de Tellitu[158a] permet d'isoler le produit recherché avec un bon rendement de 80% (Tableau 37, entrée 3).

II.1.4- Synthèse de pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indoles.

Les conditions de cyclisation étant bien établies, nous avons souhaité généraliser cette méthodologie à la synthèse de divers pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles. Pour ce faire, nous avons procédé tout d'abord à l'élaboration des adduits issus de la réaction multicomposant.

Ainsi, diverses 2-aminopyridines sont mises en réaction, dans le méthanol à température ambiante, avec des isonitriles et des aldéhydes en présence d'une quantité catalytique d'acide perchlorique (Schéma 178)**,** formant les 3-alkylamino-2-(2-bromoaryl)imidazo[1,2-*a*]pyridines **137-142** avec de bons rendements oscillant entre 84% à 94%.

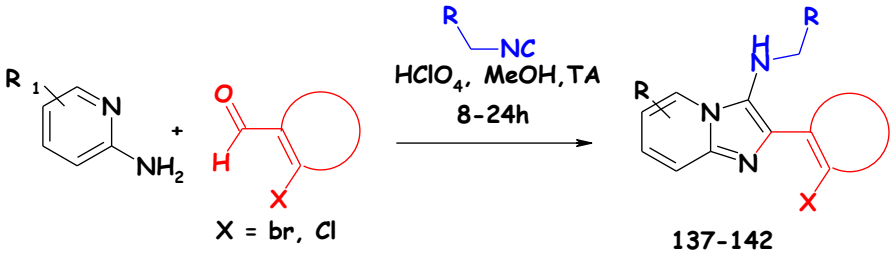
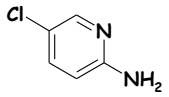
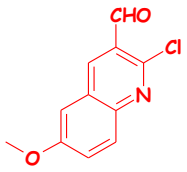
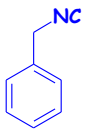
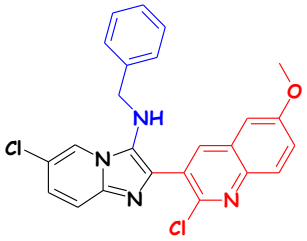
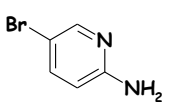
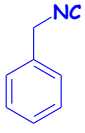
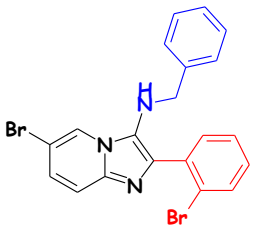
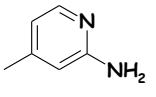
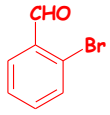
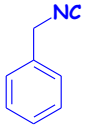
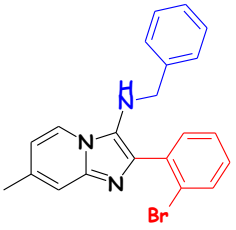
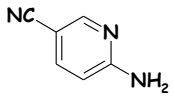
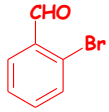
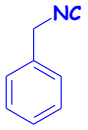
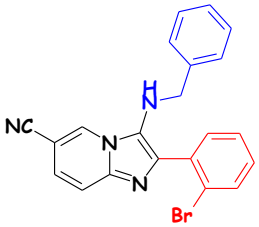
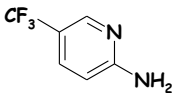
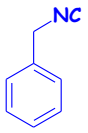
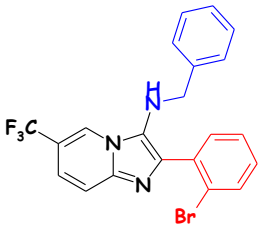
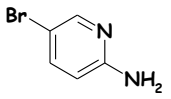
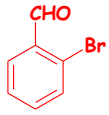
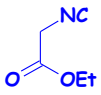
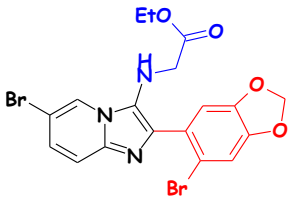


Schéma 178

Tableau 38: *Synthèse des 3-alkylamino-2-(2-bromoaryl)imidazo[1,2-a]pyridines.*

Entrée	2-aminopyridine	Aldéhyde	Isonitrile	Adduit	Rdts%[(a)]
2					**137,** 94%
3					**138,** 92%
4					**139,** 93%

5					**140,** 89%
6					**141,** 84%
7					**142,** 88%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Les composés **137-142**, issus du couplage multicomposant, sont ensuite engagés dans une séquence de cyclisation intramoléculaire assistée par le cuivre selon les conditions mises au point précédemment (Schéma 179). Les résultats sont consignés dans le tableau **39**.

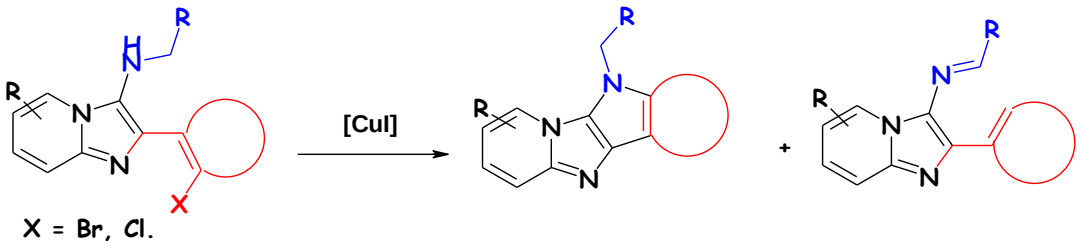
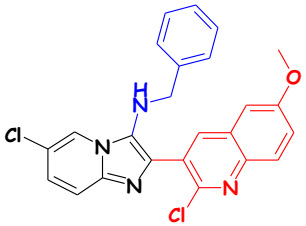
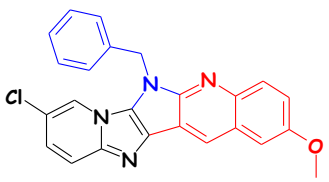
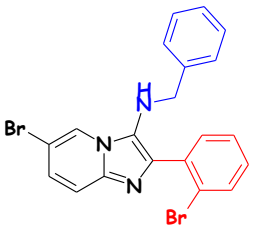
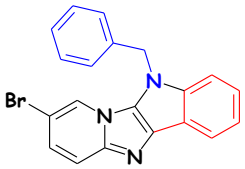
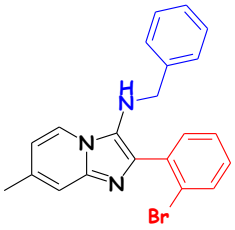
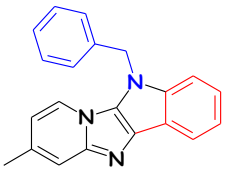
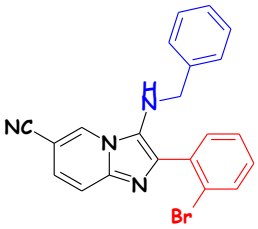
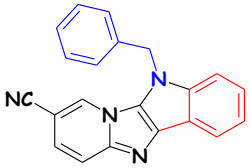
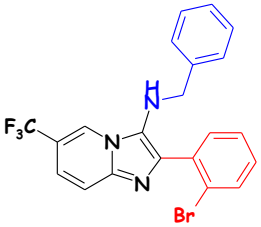
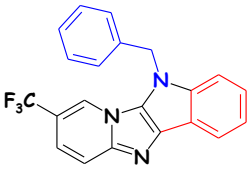
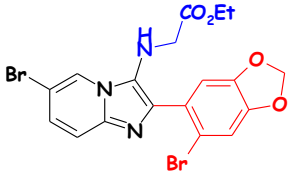


Schéma 179

Tableau 39: *Synthèse des pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indoles*

Essais	adduits	Conditions (temps)	pyrido[2',1':1,2] imidazo[5,4-*b*]indoles	Rdts%[(a)] a	b
1		**B (8h)**		**143a**, 90%	-

	137				
2	 **138**	**A (12h)** **B (12h)**		- **144a**, 62%	**144b** 80% **144b** 20%
3	 **139**	**A (12h)**		**145a**, 86%	-
4	 **140**	**A (24h)**		**146a**, 80%	-
5	 **141**	**A (12h)**		**147a**, 78%	**147b**, 10%
6	 **142**	**A, B (12h)**	----------	-	-

[(a)]Rendement en produit pur, isolé par chromatographie. **Méthode A**: CuI/TMEDA**,** H_2O, tube scellé, 120°C**.** **Méthode B**: CuI/TMEDA, dioxane , Cs_2CO_3,100°C.

Dans le cas de la cyclisation intramoléculaire des amines **137-142**, les pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles correspondant ont été isolés, dans la plupart des cas, avec de bons rendements oscillant entre 62 et 90%, (Tableau 39), excepté le cas de l'amine **142** où la séquence se traduit par une absence de réactivité et le recouvrement d'une grande partie de l'amine de départ (Tableau 39, essai 6). Dans le cas de l'adduit **138**, la réaction de cyclisation intramoléculaire utilisant les conditions **A** (CuI/TMEDA, H_2O, tube scellé, 120°C), ne permet pas de générer le pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole **144a**

correspondant, seul l'imine **144b** est isolée avec un rendement de 80% (Tableau 39, essais 1 et 3), alors que l'utilisation des conditions **B** conduit au pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole **144a** avec un rendement de 62% accompagné de seulement 20% d'imine **144b**. A noter que la réaction au départ de la 3-*N*-benzylaminimidazo[1,2-*a*]pyridine **137** donne accès au produit recherché **143a** avec un excellent rendement de 90% (Tableau 39, essai 2).

Les résultats obtenus avec les imidazo[1,2-*a*]pyridines s'avèrent extrêmement prometteurs puisqu'en deux d'étapes seulement différents pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles substitués peuvent être obtenus. De surcroît, cette méthode semble être généralisable à d'autres imidazo[1,2-*x*]azines.

II.2- Synthèse de pyridazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles et pyrazo [2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles

Parallèlement aux travaux réalisés en série imidazo[1,2-*a*]pyridinique, nous avons envisagé d'étendre le champ d'application de cette méthode à la synthèse d'azino[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles.

La stratégie reste la même que précédemment, à savoir que la cyclisation finale *via* une séquence de *N*-arylation intramoléculaire au départ des adduits issus de la réaction multicomposant de type *Groebke- Bienaymé* (Schéma 180).

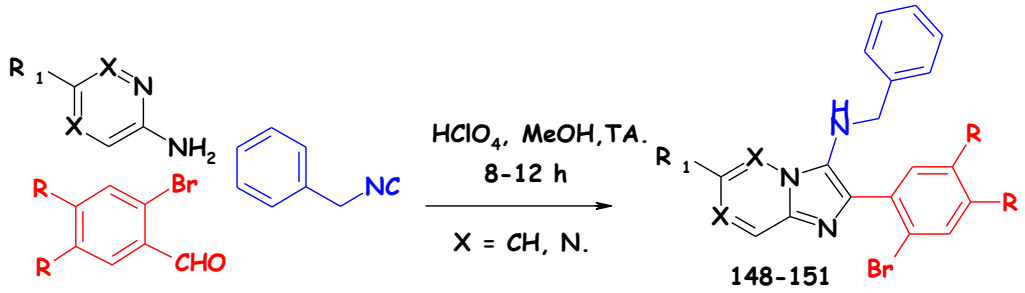
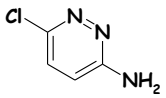
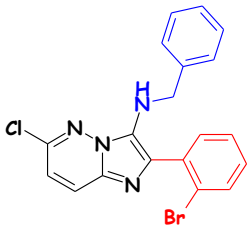
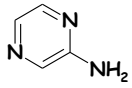
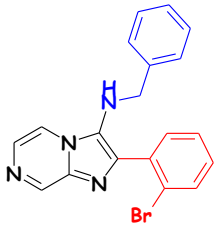
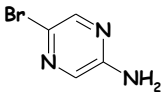
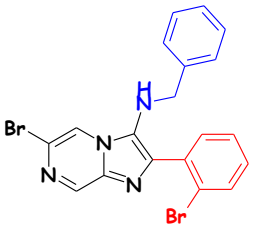
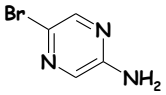
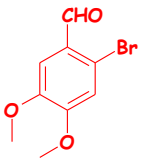
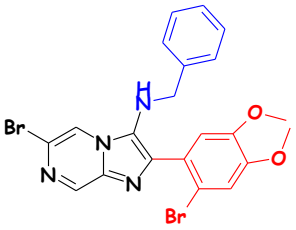


Schéma 180

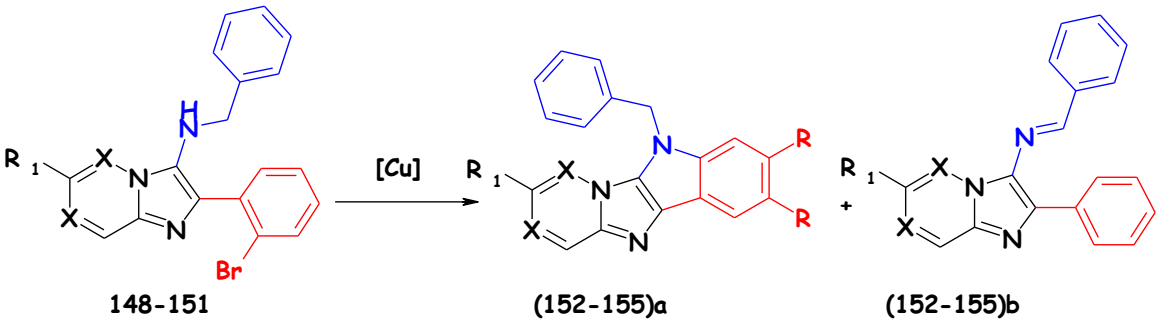
Tableau 40: *Synthèse des 3-alkylamino-2-(2-bromoaryl)imidazo[1,2-x]azines.*

Entrée	2-Aminoazines	Aldéhydes	Adduits		Rdts%[(a)]
1				**148**	86%

2				**149**	92%
3				**150**	90%
4				**151**	95%

[(a)]Rendement en produit pur, isolé par chromatographie.

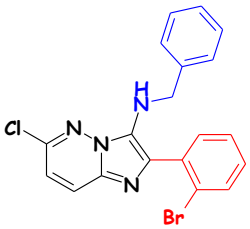
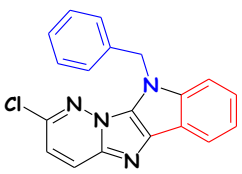
Les adduits **148-151** ont ensuite été soumis à une réaction de cyclisation catalysée par le cuivre dans les conditions précédemment mises au point. Les tétracycles souhaités **152-155** ont été isolés avec de bons rendements variant entre 80 et 87%.

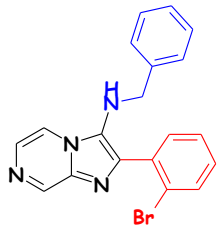
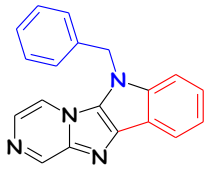
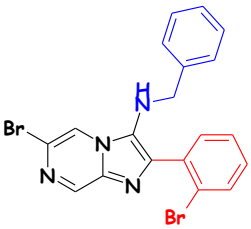
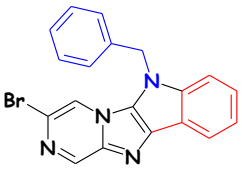
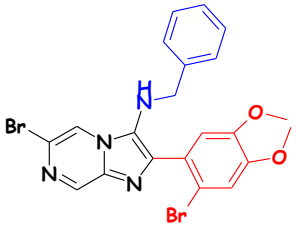
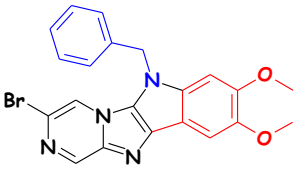


Sc

héma 181

Tableau 41: *Synthèse des azino[2',1':1,2]imidazo[5,4-b]indoles*

Entrée	Adduits	Azino[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles	Conditions	Rdts %[(a)] (152-155)a
1			**A** **B**	20%[(b)] 80%[(c)]

	148	**152a**		
2	 **149**	 **153a**	**A** **B**	20%[(d)] 83%
3	 **150**	 **154a**	**A** **B**	24%[(e)] 85%
4	 **151**	 **155a**	**B**	87%

[(a)]Rendement en produit pur, isolé par chromatographie. **Méthode A**: CuI/TMEDA**,** H_2O, tube scellé, 120°C**. Méthode B**: CuI /TMEDA, dioxane, Cs_2CO_3, 100°C. [(b)] 70% produit de départ ont été récupérés; [(c)]15% d'imine **152b** ont été récupérés; [(d)] 65% produit de départ ont été récupérés ; [(e)] 60% produit de départ ont été récupérés.

la méthodologie que nous venons de décrire a été généralisée pour accéder à divers tétracycles de type azino[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles. Dans ce cadre, nous avons réalisé la synthèse de trois nouvelles séries de composés tétracycliques à structure imidazo[1,2-*b*]pyridinique, pyridazinique ou encore pyrazinique avec de très bons rendements.

Au cours de cette étude, nous avons constaté la grande réactivité du méthylène benzylique ce qui se traduit souvent par la formation de quantités non négligeables du composé issu de la réaction de *β*-élimination lors de la réaction de cyclisation catalysée par le cuivre.

Afin d'éviter la formation du sous produit émanant de la *β*-élimination précitée, l'utilisation d'un isonitrile ne présentant pas d'hydrogène en α de l'amine s'avère judicieuse. Pour ce faire, nous avons opté pour le *p*-méthoxyphénylisonitrile.

Nous avons repris la synthèse au départ de cet isonitrile. Cette séquence permet d'isoler l'amine **156** avec un rendement de 90%. L'étape de cyclisation catalysée par le cuivre

conduit au pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole **157** avec un très bon rendement de 96% (Schéma 182).

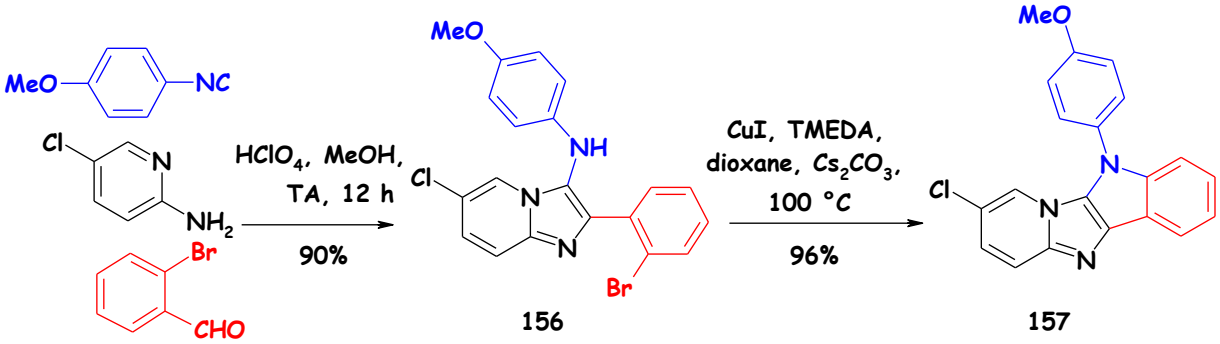


Schéma 182

III-Synthèse de pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines

Le deuxième objectif de ce chapitre réside dans l'élaboration de pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines. La synthèse de ces composés est envisagée suivant le schéma rétrosynthétique résumé ci-dessous (Schéma 183).

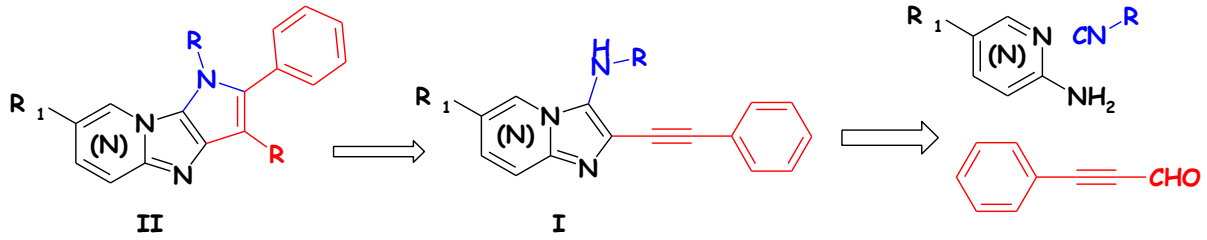


Schéma 183

Dans le schéma **183** deux étapes sont à prendre en considération, la réaction multicomposant pour former l'intermédiaire **I** et la cyclisation intramoléculaire pour mener au composé recherché **II**.

Comme envisagé sur le schéma rétrosynthétique, nous avons, dans un premier temps, préparé l'adduit **I**. Pour ce faire, la condensation de la 5-chloro-2-aminopyridine avec le phénylpropargylaldéhyde, en présence du *tert*-butylisonitrile dans les conditions précédemment mises au point, génère le produit désiré **158** avec un très bon rendement de 98%. (Schéma 184).

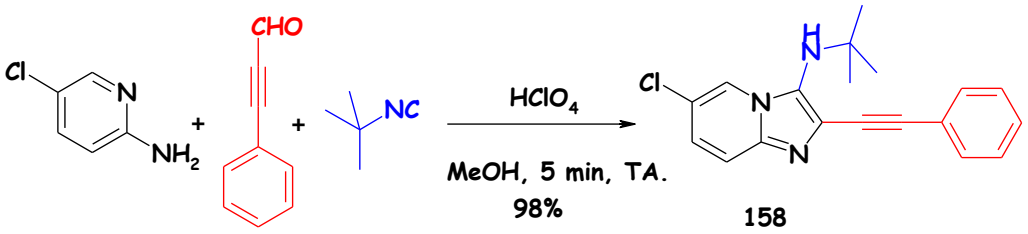


Schéma 184

Dans un premier temps, notre stratégie de synthèse s'est appuyée sur la formation du cycle pyrrole par cyclisation de type Larock (Schéma 185), méthode largement développée dans la littérature pour l'élaboration d'indoles[188], de pyrrolo[2,3-*b*]pyridines[189] voire de pyrrolo[3,2-*c*]quinoléines.[190] Différentes méthodes ont été envisagées (Tableau 42).

Dans un premier temps, les essais entrepris visant à faire réagir le composé **158** en présence d'une base telle que ^{t}BuOK[191] au reflux du dichloroéthane n'a pas permis d'accéder au composé **159** attendu. (Tableau 35, entrée 1). Un autre agent de cyclisation en l'occurrence le diéthylzinc ($ZnEt_2$) a été testé (Tableau 42, entrée 2).[192] Malheureusement, dans ces conditions, seule l'entité de départ est recouvrée. Parallèlement, diverses tentatives d'hydroamination ont été menées sur le substrat **158**. Ici encore, nous n'avons observé aucune consommation du produit de départ **158** malgré les différents catalyseurs employés, que ce soit en présence du Cu(OAc)[193] (Tableau 35, entrée 2) ou de palladium (Tableau 42, entrée 4). L'ensemble des conditions opératoires évoquées précédemment a été regroupé au sein du tableau 42.

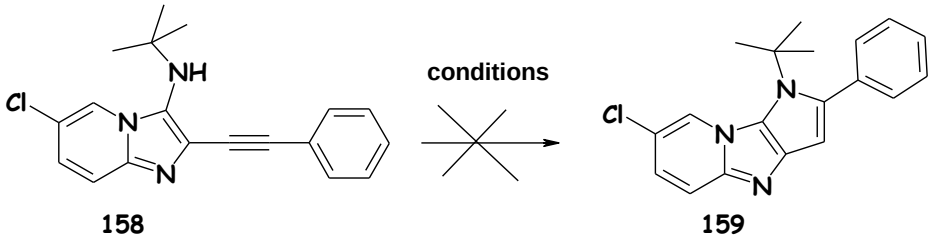


Schéma 185

[188] Humphrey. G. R.; Kuethe. J. T. *Chem. Rev*. **2006**, *106*, 2875.
[189] S. S. Park, J. -K. Choi, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 627
[190] S. K. Kang, S. S. Park, S. S. Kim, J. -K. Choi, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4379
[191] (a) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.***1997**, *62*, 6507. (b) Dai, W.-M.; Guo, D.-S.; Sun, L.-P. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 5275.
[192] Yin. Y.; Ma. W.; Chai. Z.; Zhao. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731.
[193] Hiroya, K.; Itoh, S.; Ozawa, M.; Kanamori, Y.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277. (b) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.

Tableau 42: *Réaction d'hydroamination intramoléculaire.*

Entrées	Conditions	t(h)	Rdts%
1	^{t}BuOK	24	-
2	(20%) $ZnEt_2$	24	-
3	Cu(OAc), DCE, reflux	24	-
4	$Pd(OAc)_2$/PPh3, CuI, DMF	24	-

Devant ces échecs, et dans le but d'atteindre l'objectif précédemment exposé, nous avons tenté l'utilisation d'un électrophile en l'occurrence l'iode pour mener à bien la cyclisation intramoléculaire du composé **158**.

Plusieurs travaux publiés font état de cyclisation *via* un électrophile tel que halogène, soufre ou sélénium. Cette méthodologie constitue un outil de choix pour préparer une grande variété de composés polycycliques (Schéma 186), comme les benzofuranes,[194] les furanes,[195] les benzothiophenes,[196] les thiophenes,[197] les indoles,[198] les isoindolinones,[199] les quinolines[200] et carbocycles.[201]

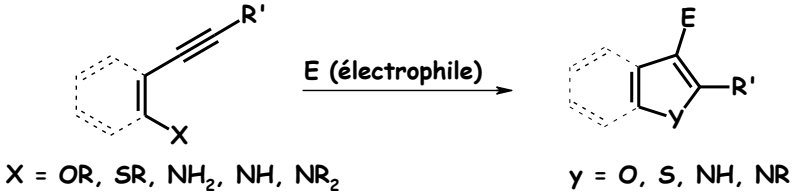


Schéma 186

[194] Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 809.
[195] (a) Arimitsu, S.; Jacobsen, J. M.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2886. (b) Huang, X.; Fu, W.; Miao, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2359.
[196] Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377.
[197] Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2001**, *11*, 2341.
[198] (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (b) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539. (c) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonza´lez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (d) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62.
[199] Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432.
[200] Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 763.
[201] (a) Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764. (b) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (c) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381. (d) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (e) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643. (f) Likhar, P. R.; Subhas, M. S.; Roy, M.; Roy, S.; Lakshmi Kantam, M. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 259. (g) Tang, B.-X.; Tang, D.-J.; Yu, Q.-F.; Zhang, Y.-H.; Liang, Y.; Zhong, P.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1063.

Pour notre part, motivés par la facilité d'obtention de la 2-phényléthynylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl) amine **158**, il nous a semblé judicieux d'étudier cette séquence sur ce dérivé. Un premier essai a été réalisé dans les conditions souvent décrites en série indolique. Le dérivé alcynique **158,** est traité par un excès d'iode dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 187), conduit au produit de cyclisation **160** souhaité avec un bon rendement de 80%.

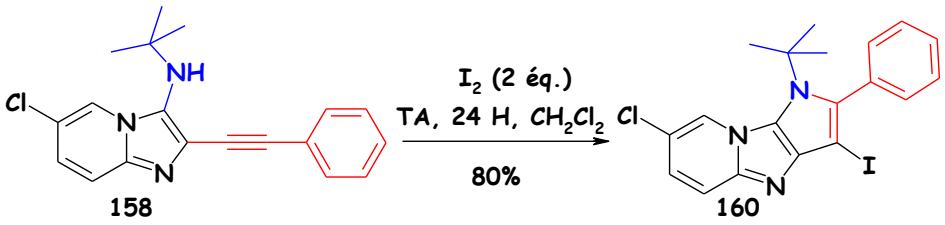


Schéma 187

Nous avons alors entrepris d'étendre le champ d'application de cette séquence à d'autres dérivés imidazo[1,2-*x*]aziniques diversement substitués. Pour ce faire, nous avons, tout d'abord, préparé les alcynes correspondants suivant la même procédure que celle décrite pour le composé **158** (Schéma 188, Tableau 43).

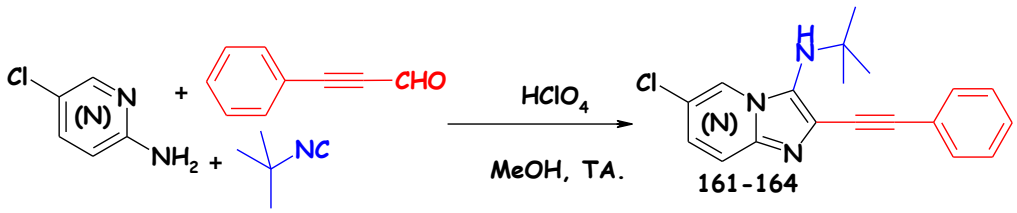
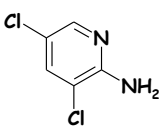
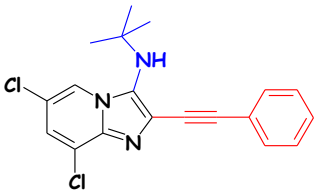
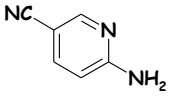
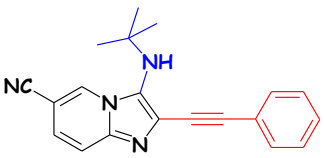
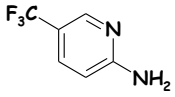
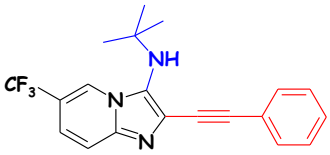
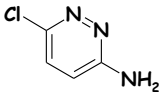
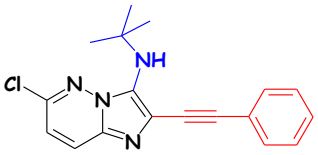


Schéma 188

Tableau 43: *Synthèse des 3-tert-butylamino-2-(phényléthynyl)imidazo[1,2-x]azines.*

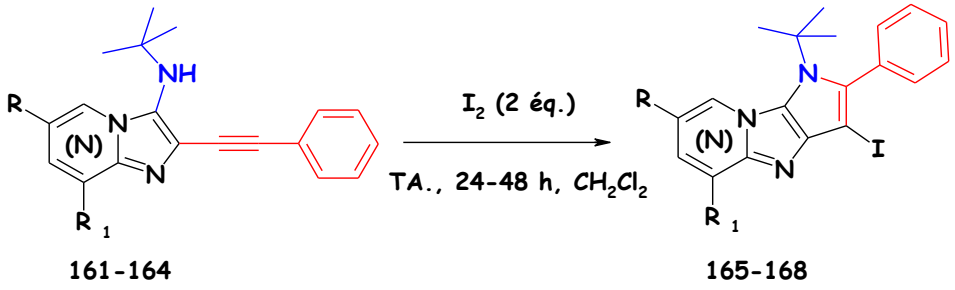
Entrée	2-aminoazines	t(min)	Produits	Rdts%
2		**5**	 **161**	97%
3		**60**	 **162**	94%

4		**10**		**163**	98%
8		**120**		**164**	94%

[(a)]Rendement en produit isolé par chromatographie.

Les dérivés recherchés **161-164** ont été aisément préparés avec d'excellents rendements, supérieurs dans tous les cas à 94%. A noter, de surcroît, qu'une grande partie du produit final précipite, facilitant ainsi l'étape de purification.

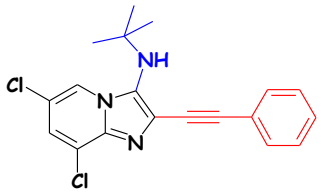
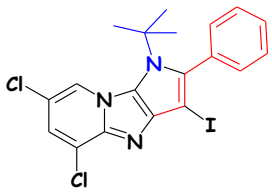
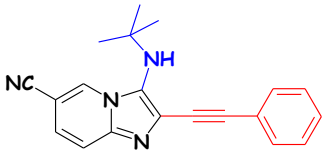
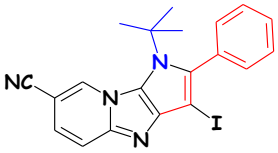
L'étape suivante consiste à engager les adduits préparés ci-dessus dans une cyclisation assistée par l'iode. Cette séquence nous a permis de générer diverses pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines **165-168** et ce, avec de bons rendements oscillant entre 70 et 88% (Schéma 189, Tableau 44).

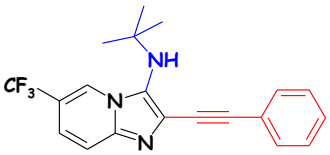
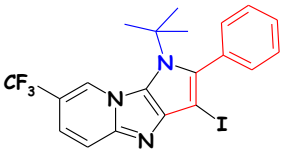
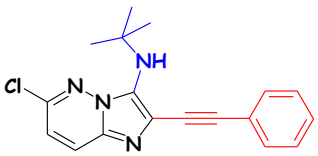
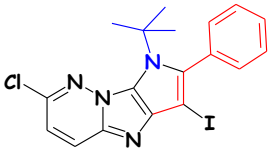


161-164 **165-168**

Schéma 189

Tableau 44: *Synthèse des pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-x]azines.*

Entrée	Réactif de départ	t(h)	Produits		Rdts%[(a)]
2	 **161**	24		**165**	88%
4		24		**166**	75%

5	**162**  **163**	24		**167**	70%
3	**164** 	24		**168**	80%

[(a)]Rendement en produit pur, isolé par chromatographie.

Au vu des résultats rassemblés dans le tableau **44**, l'utilisation de l'iode comme électrophile, s'avère propice pour parvenir à notre objectif. Diverses pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines ont ainsi été préparées avec de bons rendements.

Dans la suite de notre étude, nous avons souhaité modifier le fragment apporté par l'isonitrile initial. Pour ce faire, nous avons repris la synthèse d'alcynes au départ du benzylisonitrile et d'isocyanoacétate d'éthyle. Les produits recherchés **169-171** sont alors isolés avec des rendements respectifs de 87, 90 et 88% (Schéma 190).

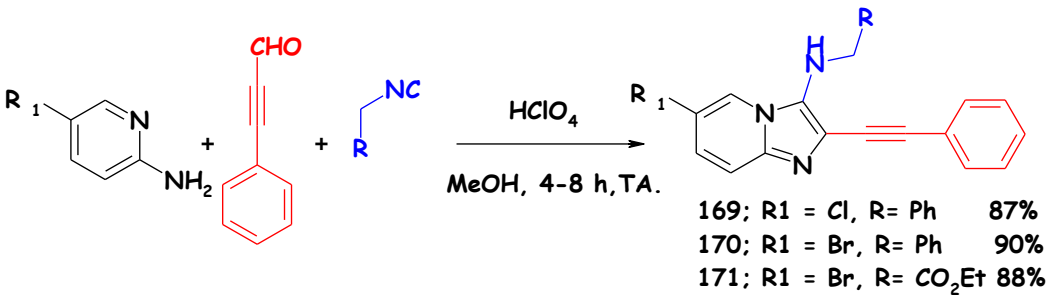


Schéma 190

Par la suite, le composé **169** a été soumis aux conditions de cyclisation électrophile par l'iode. A notre grande surprise nous n'avons pas obtenus le composé recherché **172a** (Schéma 191), mais nous avons observé la formation d'un autre dérivé issu de l'oxydation de l'amine en imine **172b** et ce, avec un rendement de 90%.

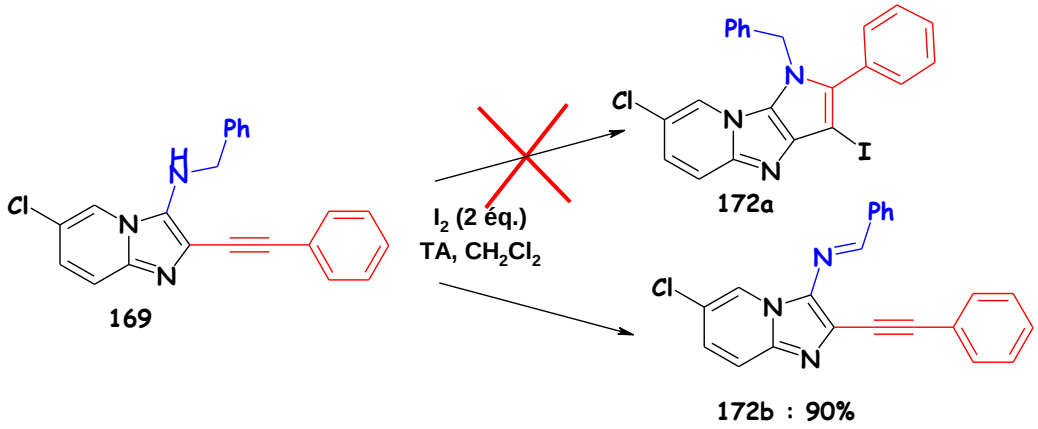


Schéma 191

Lorsque la même séquence est appliquée aux adduits **170** et **171,** seules les imines **173** et **174** sont engendrées avec des rendements, respectivement, de 90 et 88% (Schéma 192).

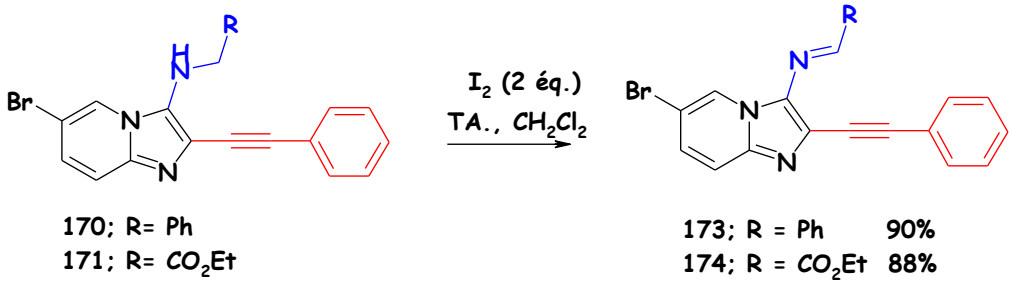


Schéma 192

Ce résultat inattendu confirme encore la grande réactivité du méthylène benzylique. Un exemple décrit dans la littérature par Krasavin et *coll.*[202] fait état de l'oxydation en imine d'une amine benzylique issue de la réaction de Ugi en imine. (Schéma 193). Dans cette publication, les adduits issus de la réaction multicomposant subissent, en effet, une oxydation par l'air pour générer diverses 3-iminoarylimidazo[1,2-*a*]pyridines.

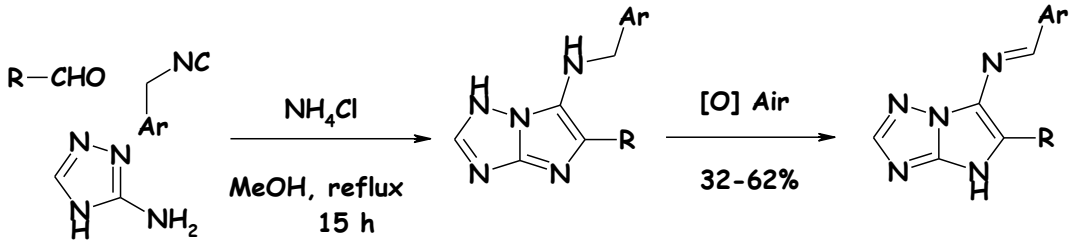


Schéma 193

[202] Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891.

IV- Synthèse de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones et de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines

III-1 Synthèse des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones

Parallèlement aux travaux présentés dans ce chapitre, nous avons voulu étendre notre méthodologie à la préparation de composés tétracycliques de type pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-one. A notre connaissance, la littérature fait état de peu de références concernant la synthèse de ces hétérocycles *via* une condensation à trois composants.

En 1987, Lendvay et *coll.*[203] ont publié la synthèse de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones *via* une telle condensation de trois composants avec seulement 35% de rendement (schéma 194).

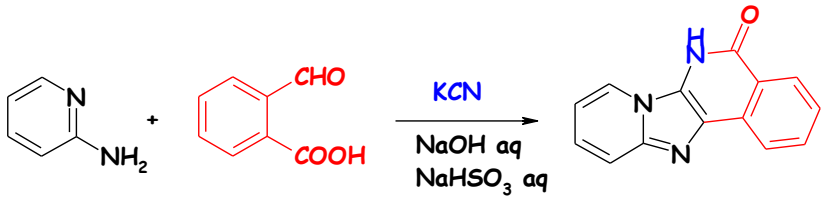


Schéma 194

Quelques années plus tard, en 2007, Shen et *coll.*[204] ont décrit une approche pour ces hétérocycles par, condensation entre la 2-aminopyridine, l'isonitrile et le 2-carboxybenzaldehyde (Schéma 195). Cette séquence s'est révélée un bon outil pour accéder aux 6*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo-[4,5-*c*]isoquinoléin-5(6*H*)-ones.

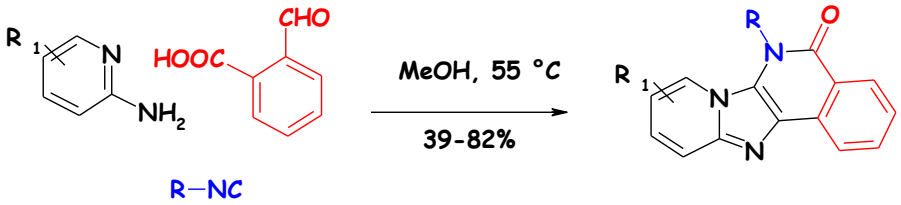


Schéma 195

Dans la même période, Yang et *coll.*[205] ont développé une procédure pour élaborer des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones en deux étapes selon une procédure¨ one pot˝ (schéma 196).

[203] Paolini, J. P.; Palopoli, F. P.; Lendvay, L. *J. Heterocycl. Chem*. **1987**, *24*, 549.
[204] Meng. T.; Zhang. Z.; Hu.D.; Lin. L.; Ding. J.; Wang. X.; Shen. *J. Comb. Chem.* **2007,** *9*, 739.
[205] Che, C.; Xiang, J.; Wang, G-X.; Fathi, R.; Quan, J –M.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2007,** *9*, 982.

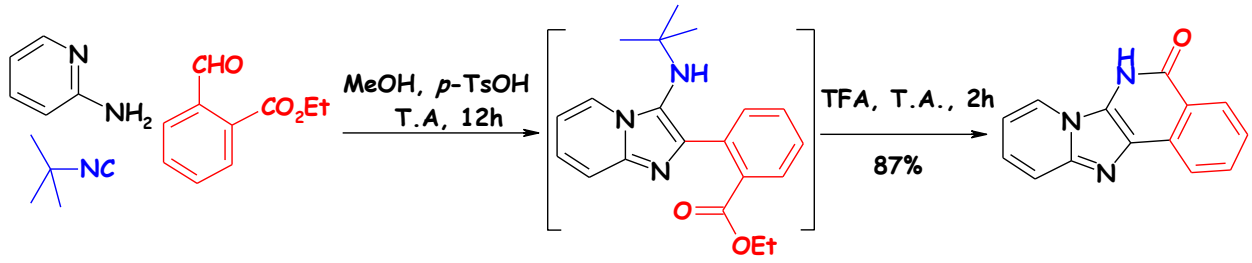


Schéma 196

D'après les deux derniers exemples, cités ci-dessus, pour arriver aux pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones, une étape de déprotection de l'amide s'avère nécessaire, ce qui n'est pas toujours évident avec certains groupements protecteurs.

Suite à ces données bibliographiques, nous avons tenté la synthèse directe de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones. Nous nous sommes inspirés des travaux décrits par l'équipe d' Hulme,[206] relatant l'utilisation inhabituelle du cyanure de triméthylsilane (TMSCN) comme isonitrile dans les réactions multicomposant (Schéma 197) en vue de préparer, en une seule étape, des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones. En effet, l'emploi de TMSCN permet de générer une fonction amine libre en position 3 du motif imidazo[1,2-*a*]pyridines. Ultérieurement, ce résultat a été exploité en vue de préparer différentes 3-iminoarylimidazo[1,2-*a*]pyridines par une combinaison Ugi/Strecker (Schéma 197).[207]

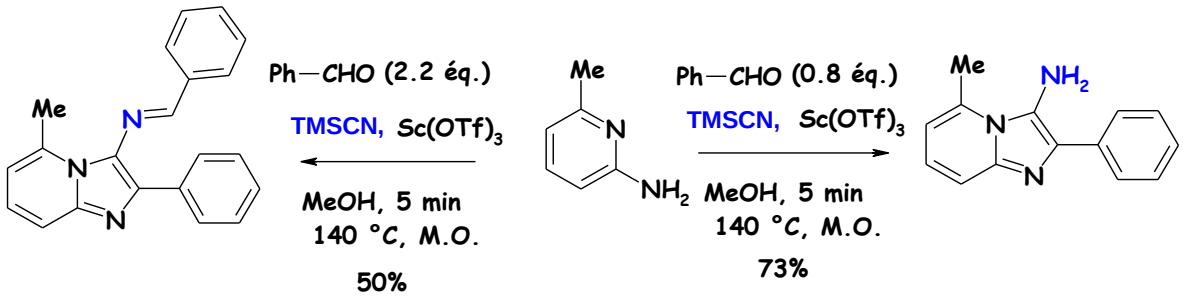


Schéma 197

Pour notre part, la réaction de la 2-aminopyridine, et du 2-carboxybenzaldehyde en présence de TMSCN et d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique, conduit à la pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-one **175** avec un rendement de 80 %. (Schéma 198).

[206] J. Schwerkoske, T. Masquelin, T. Perrun and C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8355.
[207] Masquelin, T.; Bui, H.; Brickley, B.; Stephenson, G.; Schwerkosked, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 2989.

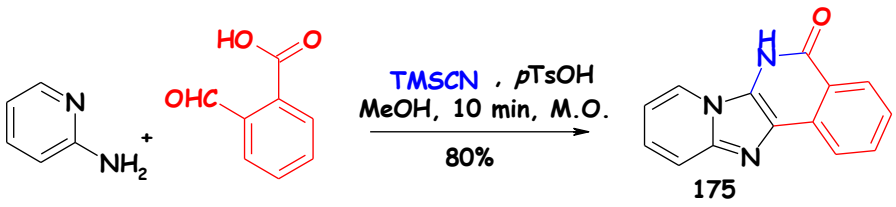


Schéma 198

Le mécanisme proposé pour cette synthèse est présenté dans le schéma **199**.

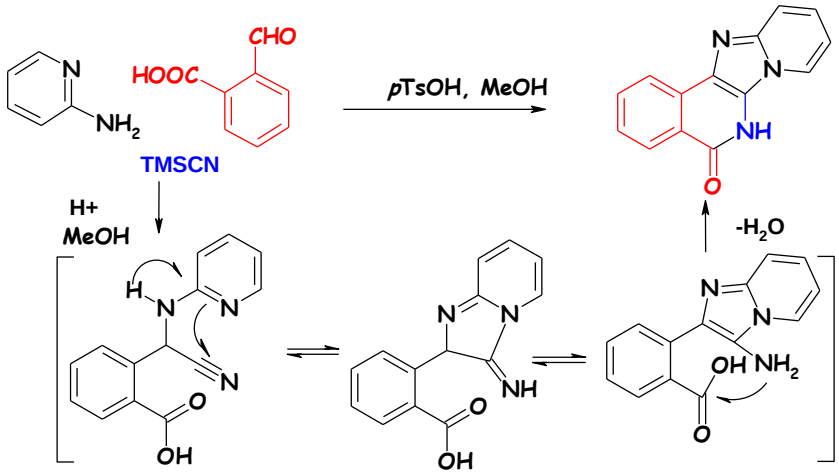


Schéma 199

Pour généraliser le travail entrepris, nous avons envisagé d'étudier la condensation de diverses 2-aminopyridines avec le 2-carboxybenzaldéhyde en présence de TMSCN (Schéma 200). Les résultats sont regroupés dans le tableau **45**.

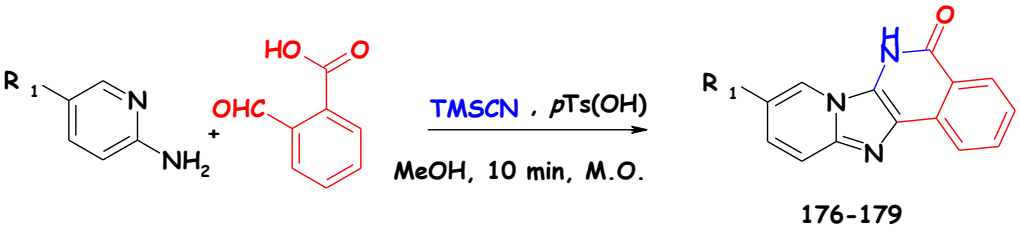
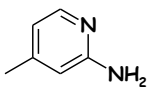
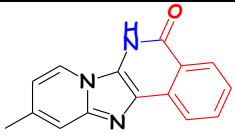
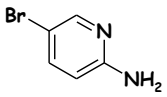
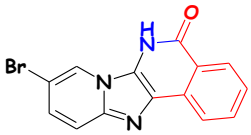
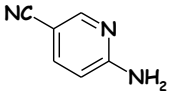
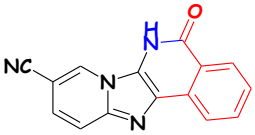
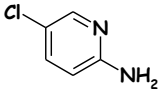
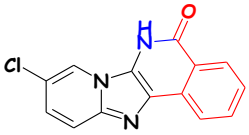


Schéma 200

Tableau 45: *Préparation des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]isoquinoléin-5-ones sous irradiation microondes*

Entrée	2-aminoazines	pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones		Rendement%[(a)]
2			**176**	85%

4			**177**	91%
3			**178**	89%
4			**179**	88%

[(a)]Rendement en produit pur, isolé chromatographie.

III-2 Synthèse de pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines

Suivant la même approche, nous avons souhaité condenser la 2-aminopyridine avec le phthalaldéhyde (Schéma 201). Dans cette séquence, nous espérions que la présence de la fonction aldéhyde supplémentaire provoquerait une cyclisation intramoléculaire susceptible de conduire, pour la première fois à des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines *via* une réaction de condensation à trois composants. Cette hypothèse s'est, en effet, vérifié et nous avons pu obtenir les tétracycles désirés avec de bons rendements (Tableau 46).

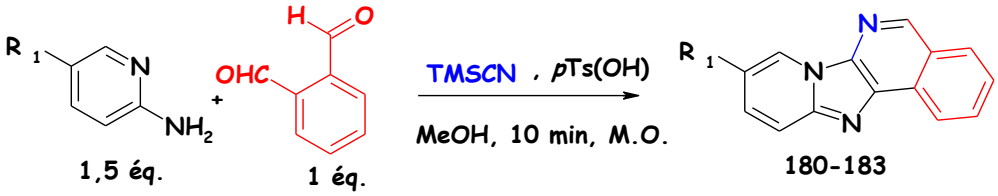
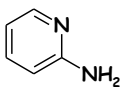
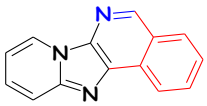
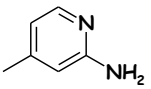
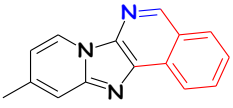
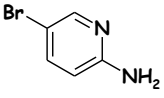
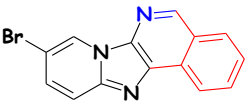


Schéma 201

Tableau 146: *Préparation des pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-c]isoquinoléines sous irradiation microondes*

Entrée	2-aminoazines	pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines		Rendement
5			**180**	70%
6			**181**	75%
7			**182**	60%

[(a)]Rendement en produit, isolé par chromatographie.

Au cours de cette étude, nous avons étendu le champ d'application des réactions multicomposant à la synthèse de tétracycles azotés de type pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-one et pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléine. Des réactions propres et des rendements élevés ont été observés pour les composés **176**-**179** (Tableau 45). De plus, une grande partie du tétracycle formé précipite lors du retour à température ambiante, en raison d'une très faible solubilité dans le méthanol. Pour les produits **180**-**182**, les réactions sont moins propres, expliquant en partie les rendements de 60-70% enregistrés. Cette réaction nécessite une optimisation des conditions réactionnelles qui n'a pas pu être réalisée faute de temps.

III- Conclusion

Nous venons de décrire au cours de ce chapitre une voie de synthèse d'accès à divers composés polycycliques, basée sur l'utilisation des réactions multicomposant.

Dans un premier temps, nous avons mis au point une stratégie de synthèse efficace de divers pyrido[2',1':2,3]imidazo[5,4-*b*]indoles au moyen d'une réaction multicomposant associée à une séquence de *N*-arylation catalysée par le cuivre. Les produits désirés ont été isolés avec de très bons rendements. Cette stratégie a été généralisée sur d'autres imidazo[1,2-*x*]azines, donnant ainsi accès à une petite bibliothèque d'azino[2',1':2,3]imidazo[5,4-*b*]indoles.

Par la suite, nous avons appliqué avec succès cette stratégie pour accéder à des pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*x*]azines en combinant les réactions multicomposant à une cyclisation électrophile assistée par l'iode.

Parallèlement, nous avons mis au point une méthode rapide, efficace, réalisée selon une procédure "one-pot", permettant l'accès à diverses pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléin-5-ones et pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinoléines avec de très bons rendements.

En conclusion, les réactions post-condensation que nous avons développées ont permis l'obtention de divers composés polycycliques originaux largement modifiables et fonctionnalisables.

Conclusion générale

Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans un contexte de recherche de nouvelles méthodologies de synthèse dont l'objectif réside dans l'élaboration de divers hétérocycles polyfonctionnalisés. Ce travail est composé de deux grandes parties, la première a été consacrée au développement de stratégies s'appuyant sur la catalyse par des complexes de palladium ou du cuivre, tandis que la deuxième a été réservée à l'application des réactions multicomposant pour la synthèse de composés polyhétérocycliques.

Ainsi, dans la première partie, nous nous sommes concentrés sur le développement de nouvelles stratégies rapides et efficaces pour contrôler l'ordre de fonctionnalisation des positions 3 et 6 d' imidazo[1,2-*a*]pyridines *via* l'étude de la sélectivité des couplages de type Suzuki et Sonogashira au départ des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines (Schéma 202).

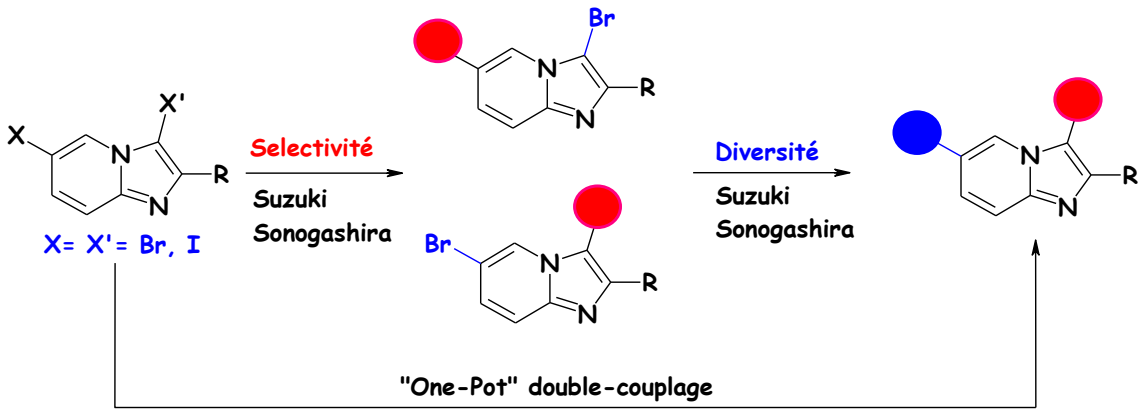


Schéma 202

L'utilisation de ces séquences catalysées par le palladium nous a permis d'accéder à diverses imidazo[1,2-*a*]pyridines 2,3-di- et 2,3,6-trisubstituées par des motifs aryles ou alcynes (Schéma 1). Ensuite, nous avons appliqué avec succès la procédure "one-pot" de deux couplages Suzuki/Suzuki et Sonogashira/Sonogashira pour générer en une seule étape, sous irradiation micro-ondes, des imidazo[1,2-*a*]pyridines polysubstituées (Schéma 202)**.**

Par ailleurs, cette stratégie a été appliquée aux imidazo[1,2-*b*]pyridazines, permettant l'accès à différentes 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines substituées en positions 3 par des groupements alcynyles, aryles, hétéroaryles et alcényles avec de bons rendements (Schéma 203). Par la suite, ces dérivés ont été fonctionnalisés en position 6 *via* des réactions de substitution nucléophile aromatique ou de *N*-arylations catalysées par le palladium donnant ainsi l'accès à diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines 2,3,6-trisubstituées (Schéma 203).

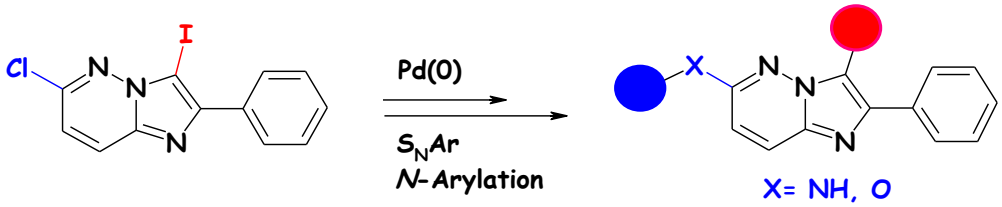


Schéma 203

Cette voie de synthèse nous a permis de conclure sur la réactivité, rarement évoquée dans la littérature, des imidazo[1,2-*b*]pyridazines en position 3 vis-à-vis des couplage de type Sonogashira, Stille et Heck.

Nous nous sommes ensuite tournés vers le développement de la réaction d'arylation et d'hétéroarylation directe d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines au moyen de dérivés bromés.

Dans une première approche, nous avons évalué le comportement de la réaction d'arylation et d'hétéroarylation intermoléculaire catalysée par le palladium ou le cuivre au départ de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine (Schéma 204). Pour cette séquence, nous avons constaté une régiosélectivité totale conduisant à diverses 3-(hétéro)arylimidazo[1,2-*b*]pyridazines avec de bons rendements. De plus, nous avons mis en évidence, sous irradiation micro-ondes, l'influence des substituants en positon 2 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines sur la réaction d'arylation directe catalysée par le palladium (Schéma 204). Nous avons pu constater également qu'elle tolère la présence d'un atome de chlore en position 6 des imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Ce dernier a permis la fonctionnalisation de cette position conduisant à des imidazo[1,2-*b*]pyridazines 3,6-disubstituées.

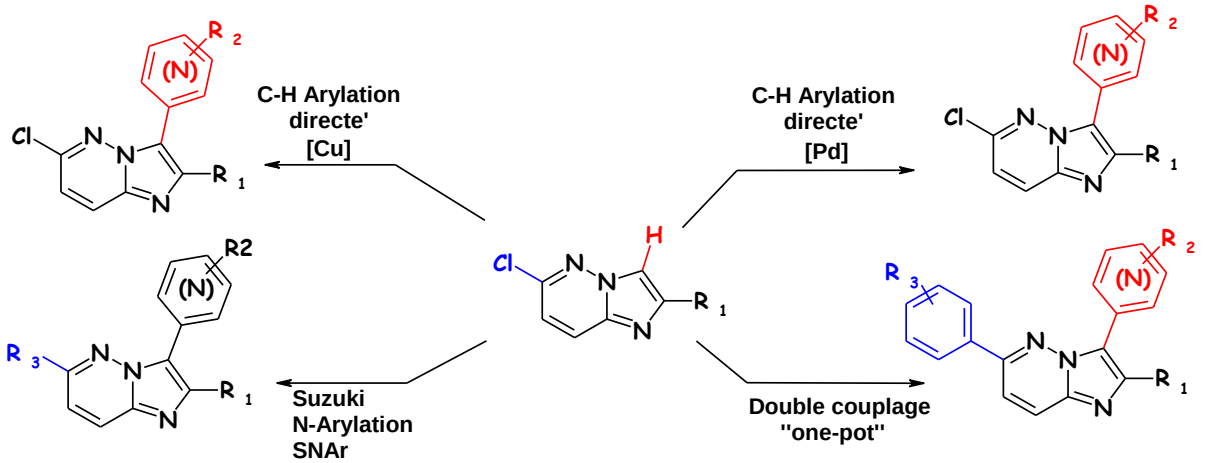


Schéma 204

Sur la base de ces résultats, et afin d'apporter plus d'originalité a notre voie de synthèse, nous avons conçu une stratégie innovante mettant en jeu deux réactions catalysées par le palladium selon une procédure "one-pot", un couplage de Suzuki et une réaction d'(hétéro)arylation directe. Cette méthodologie donne accès à diverses imidazo[1,2-*b*]pyridazines 3,6-disubstituées et 2,3,6-trisubstituées avec d'excellents rendements (Schéma 204).

Bien que les rendements en produits d'arylation, lorsque la réaction est catalysée par le cuivre, soient plus faible que lors de la catalyse par le palladium, nous avons montré qu'il était possible de remplacer le palladium par des sels de cuivre (Schéma 204).

Dans l'optique d'élargir le champ d'application de la réaction d'arylation directe, nous avons étudié l'arylation intramoléculaire des imidazo[1,2-*b*]pyridazines-2-carbamide. Divers composés imidazo[1,2-*b*]pyridaziniques polyhétérocycliques ont été préparés avec de bons rendements (Schéma 205).

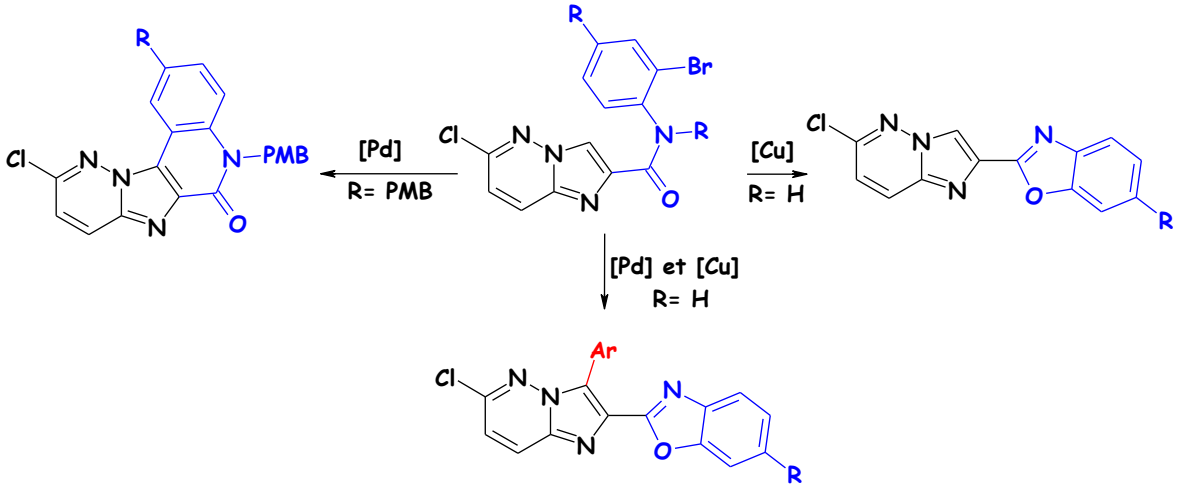
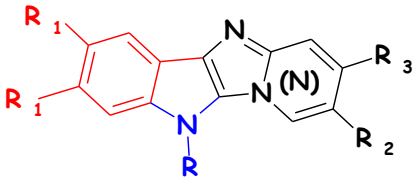


Schéma 205

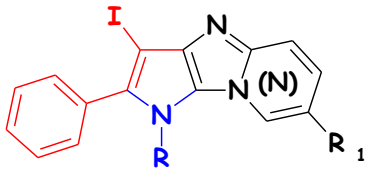
Dans la dernière partie de ce mémoire, nous nous sommes concentrés sur le développement de nouvelles réactions multicomposant en vue de synthétiser divers dérivés polyhétérocycliques à structure imidazoaziniques.

Dans un premier temps, nous avons mis au point une réaction de post-condensation associée à la réaction de Ugi permettant d'accéder facilement, en deux étapes, à des azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles (Schéma 206). Pour ce faire, nous avons fait appel à des séquences de réactions multicomposant/*N*-arylation intramoléculaire catalysée par le cuivre. Nous avons montré qu'il est possible d'étendre cette méthodologie à d'autres

hétérocycles. De surcroît, les adduits issus de la réaction de Ugi adéquatement fonctionnalisés en position 2 d'imidazo[1,2-*x*]azines par un alcyne, subissent une cyclisation assistée par l'iode pour mener à des azino[2',1':2,3]imidazo[5,4-*b*]pyrroles avec de bons rendements.



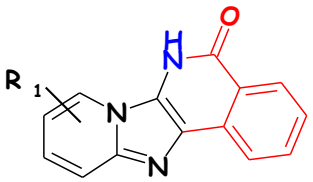
azino[1,2-a]imidazo[5,4-*b*]indoles



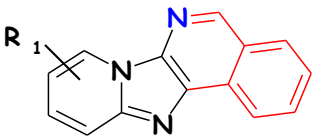
azino[2',1':2,3]imidazo[5,4-*b*]pyrroles

Schéma 206

Parallèlement à ces travaux, nous avons mis au point une stratégie rapide, efficace, et facile de mise en œuvre sous irradiation micro-ondes, permettant la synthèse de composés polycycliques originaux de types pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-ones et pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolines (Schéma 207).



pyrido[2',1':1,2]imidazo
[5,4-*c*]isoquinolin-5-ones



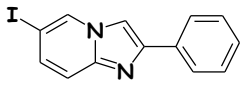
pyrido[2',1':1,2]imidazo
[5,4-*c*]quinolines

Schéma 207

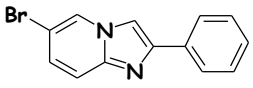
Ces résultats s'avèrent extrêmement encourageant. En une seule étape, réalisée selon une procédure "one-pot", nous sommes désormais capables de générer divers pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinolin-5-ones et pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*c*]isoquinolines avec de très bons rendements. Cette méthode, d'un intérêt certain, mérite d'être plus largement exploitée

En conclusion, nous pouvons dire que les imidazo[1,2-*x*]azines constituent une famille de composés hétérocycliques possédant des propriétés chimiques intéressantes, offrant de multiples possibilités de fonctionnalisation *via* des réactions catalysées par les métaux de transition. Nous avons aussi montré le potentiel des réactions multicomposant mettant en jeu trois composants avec les 2-aminoazines.

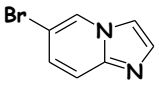
Tableaux récapitulatifs des produits synthétisés



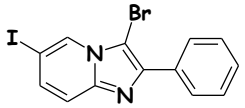
3



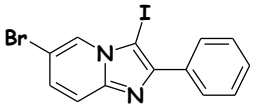
4



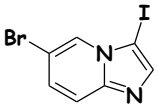
5



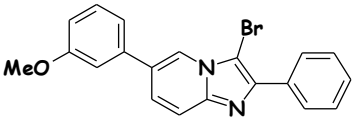
6



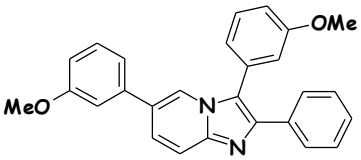
7



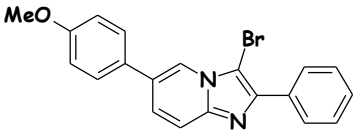
8



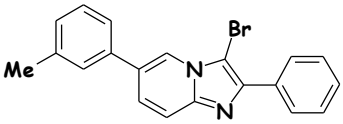
9



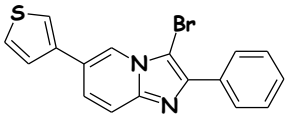
10



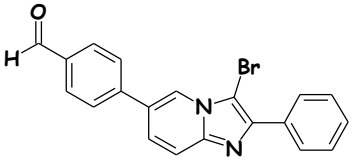
11



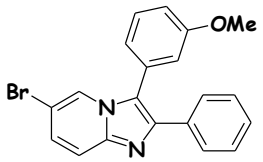
12



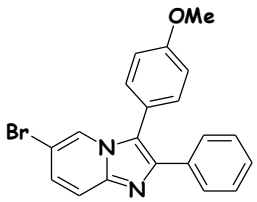
13



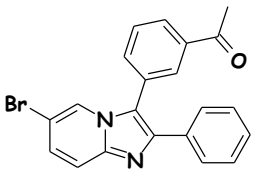
14



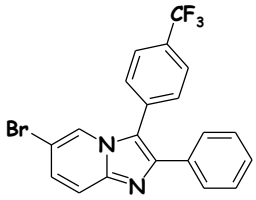
15



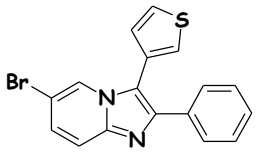
16



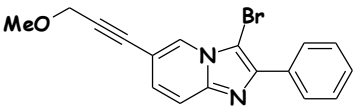
17



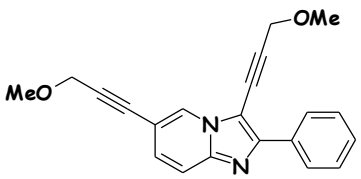
18



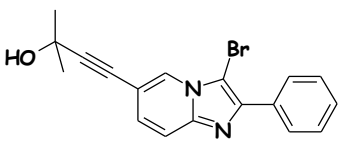
19



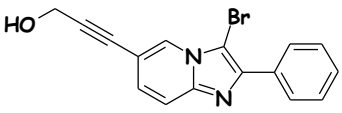
20



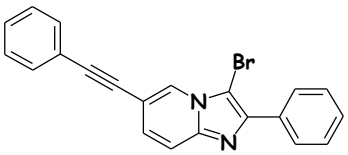
21



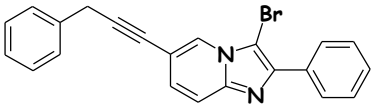
22



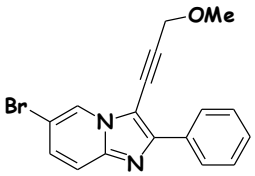
23



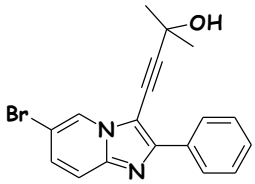
24



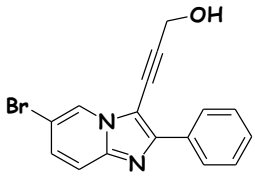
25



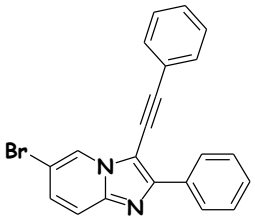
26



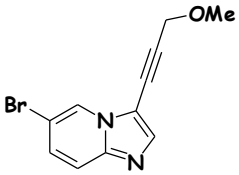
27



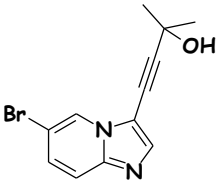
28



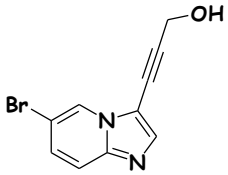
29



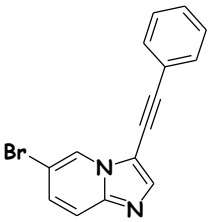
30



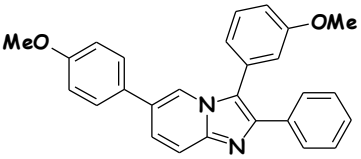
31



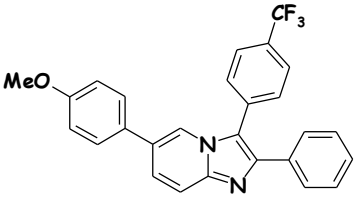
32



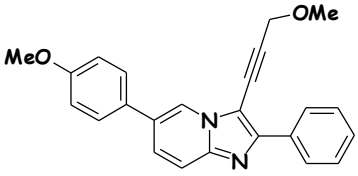
33



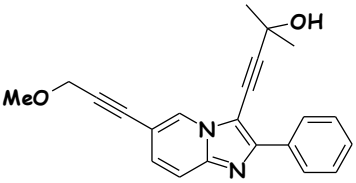
34



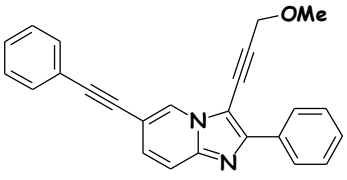
35



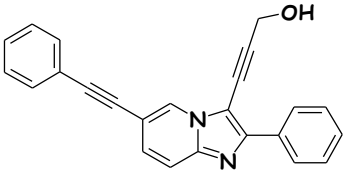
36



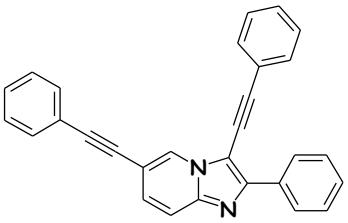
37



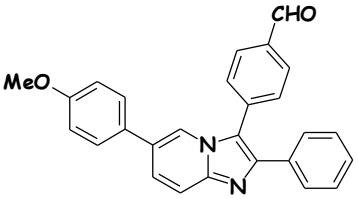
38



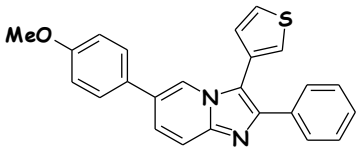
39



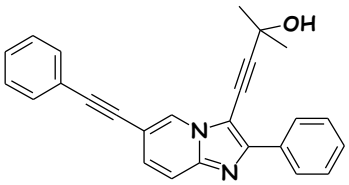
40



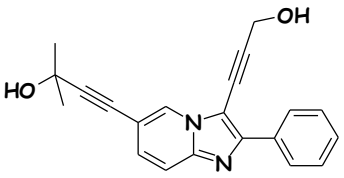
41



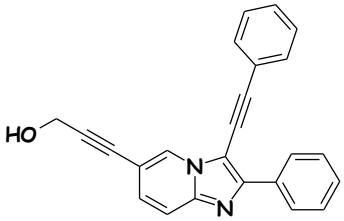
42



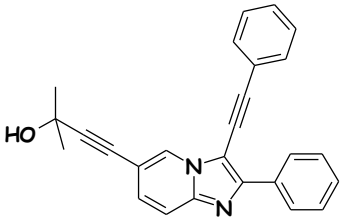
43



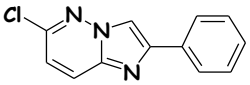
44



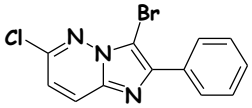
45



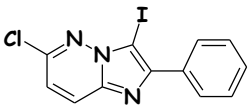
46



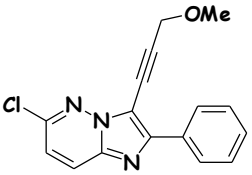
47



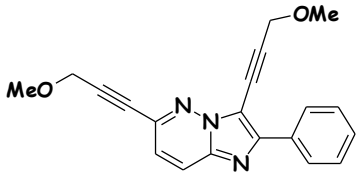
48



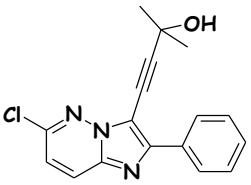
49



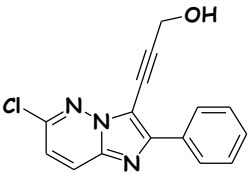
50



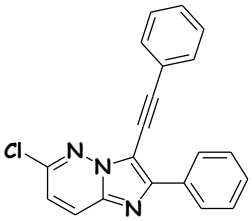
51



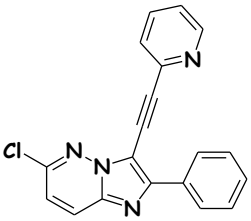
52



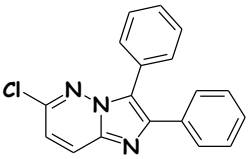
53



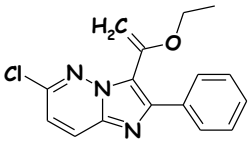
54



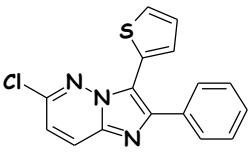
55



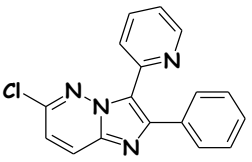
56



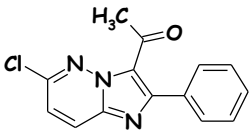
57

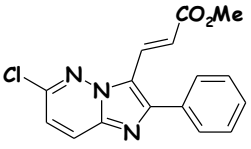


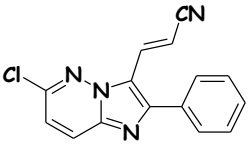
58



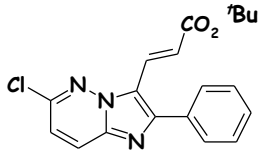
59



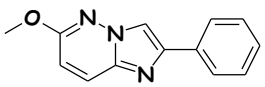




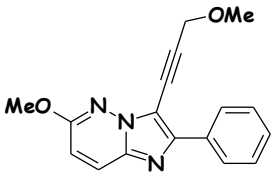
60



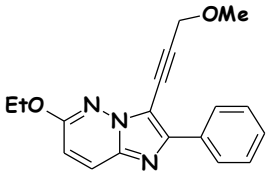
61



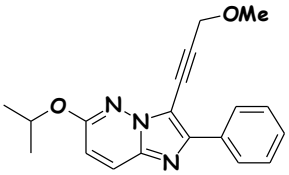
62



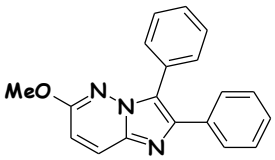
63



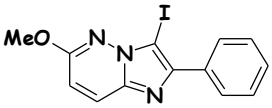
64



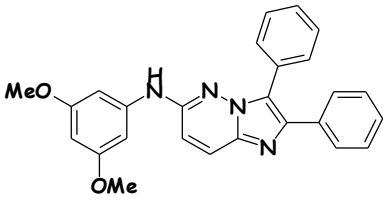
65



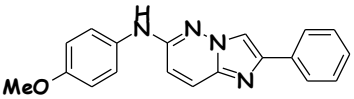
66



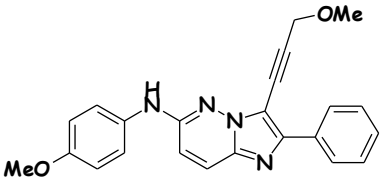
67



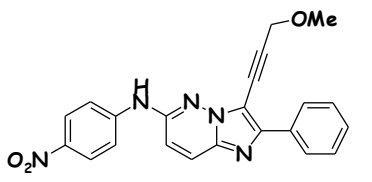
68



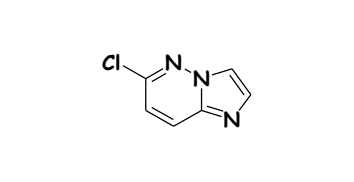
69



70



71

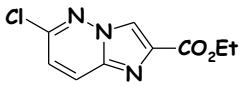


72

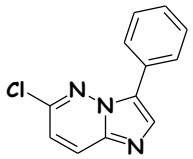
73

74a

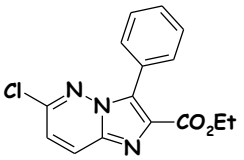
74b



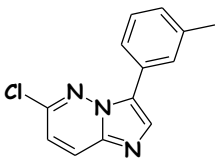
75



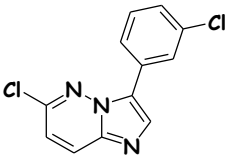
76



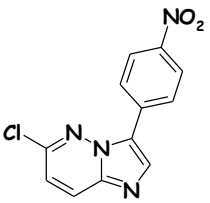
77

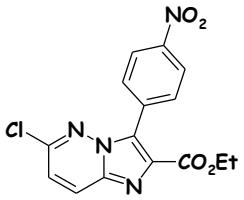


78

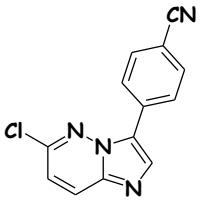


79

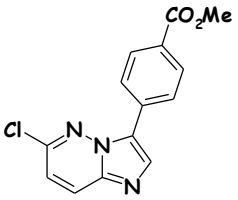




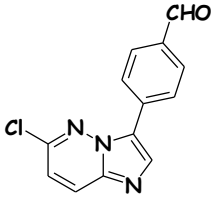
80



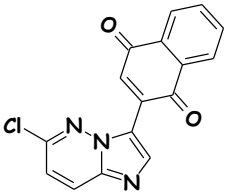
81



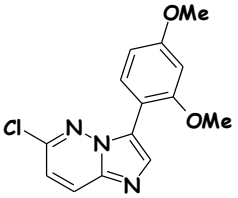
82



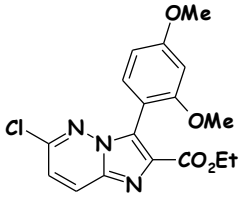
83



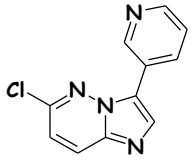
84



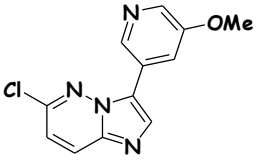
85



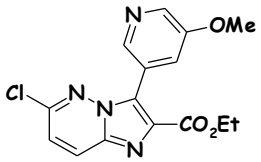
86



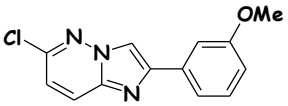
87



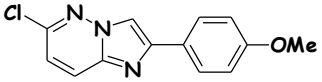
88



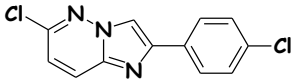
89



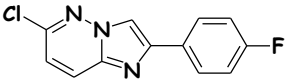
90a



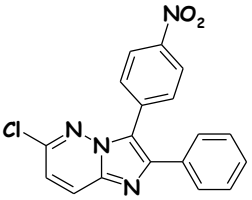
90b



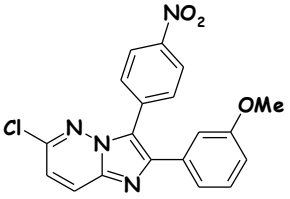
90c



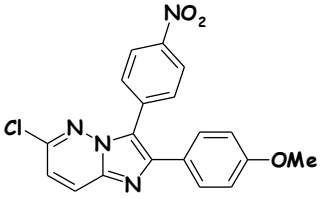
90d



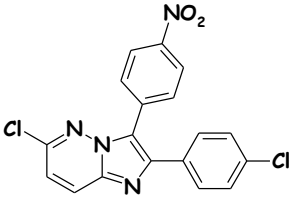
91



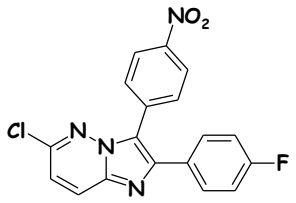
92



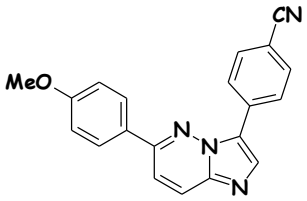
93



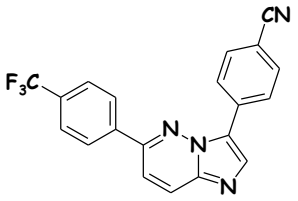
94



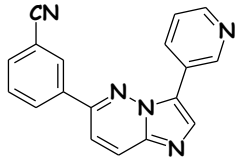
95



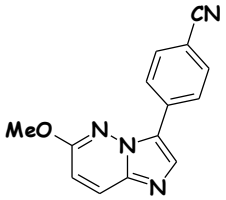
96



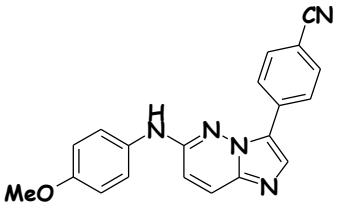
97



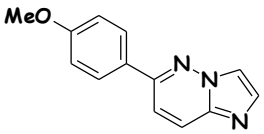
98



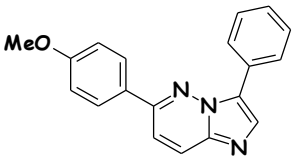
99



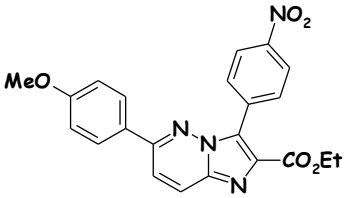
100



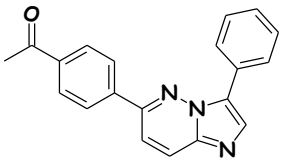
101



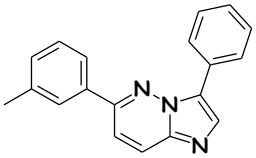
102



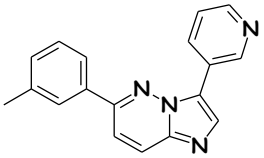
103



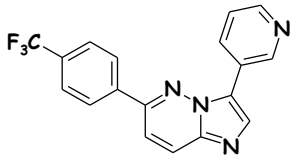
104



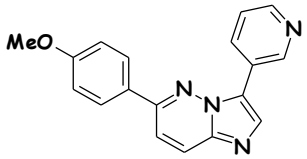
105



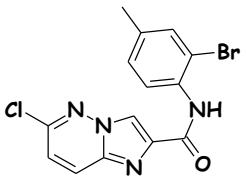
106



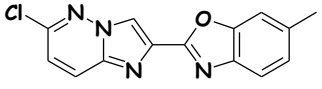
107



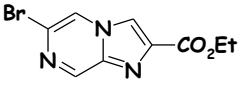
108



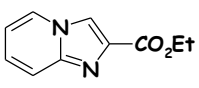
109



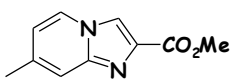
110b



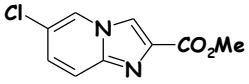
111a



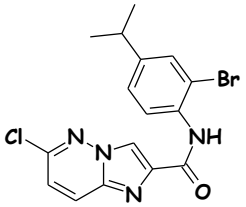
111b



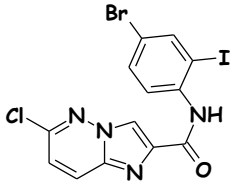
111c



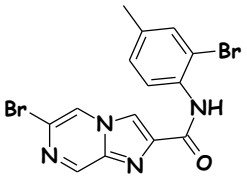
111d



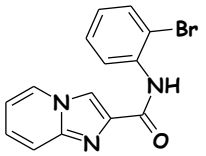
112



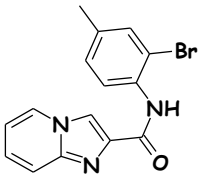
113



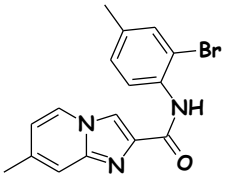
114



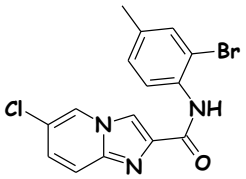
115



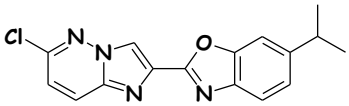
116



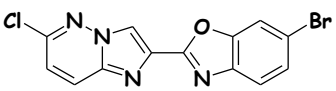
117



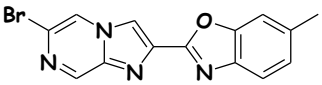
118



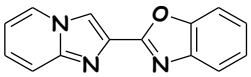
119



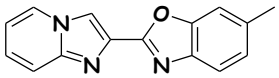
120



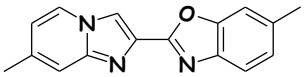
121



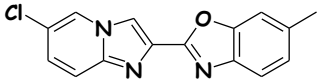
122



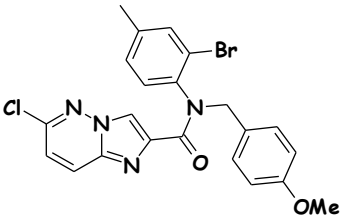
123



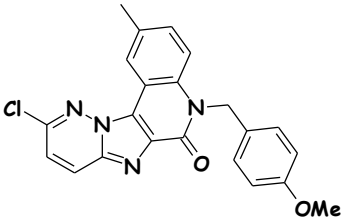
124



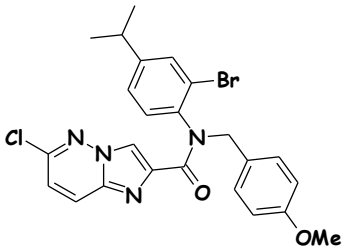
125



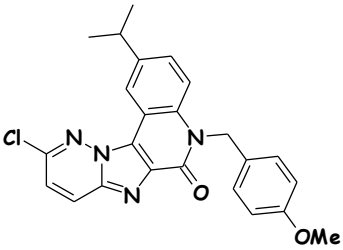
126



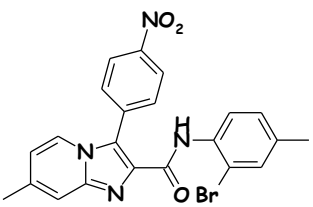
127



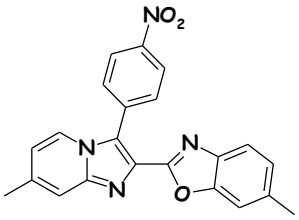
128



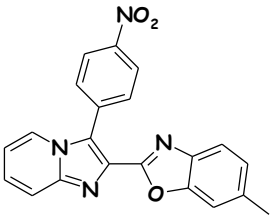
129



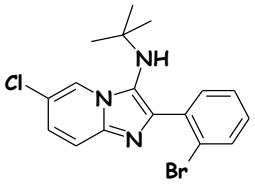
130



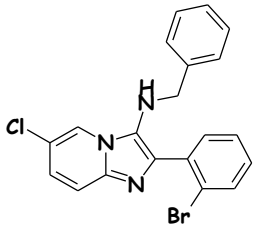
131



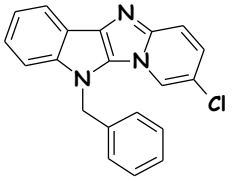
132



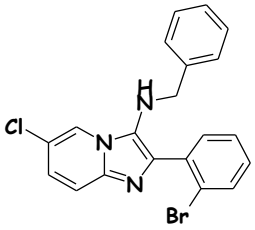
133



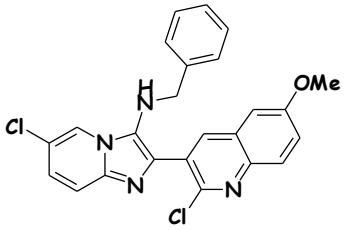
135



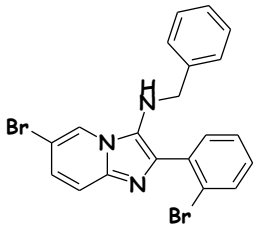
136a



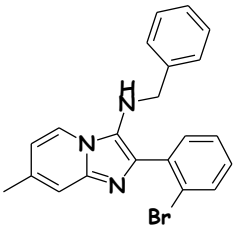
136b



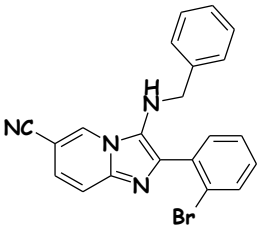
137



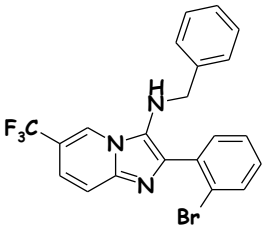
138



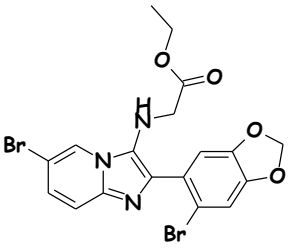
139



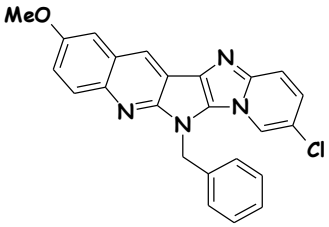
140



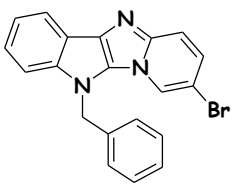
141



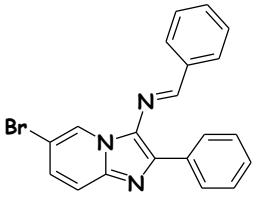
142



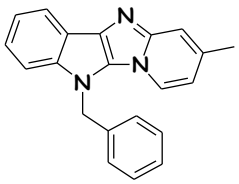
143a



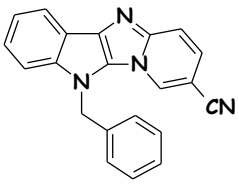
144a



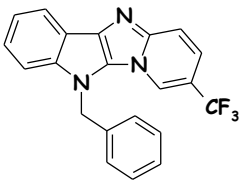
144b



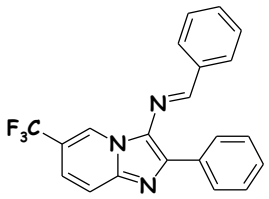
145a



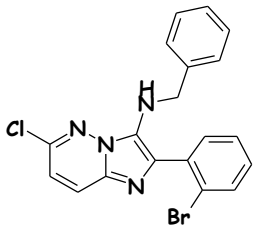
146a



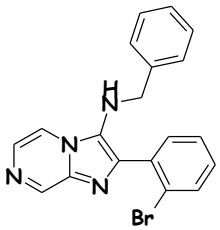
147a



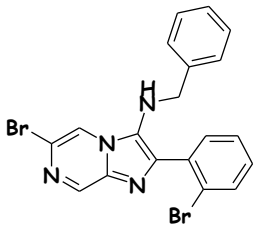
147b



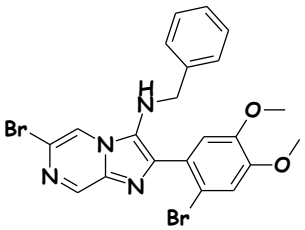
148



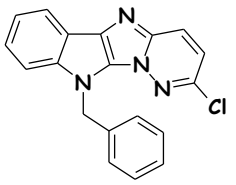
149



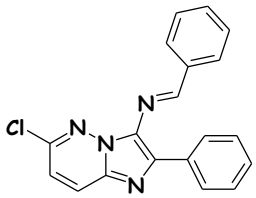
150



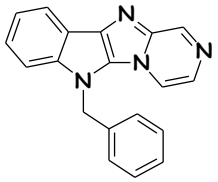
151



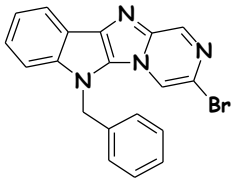
152a



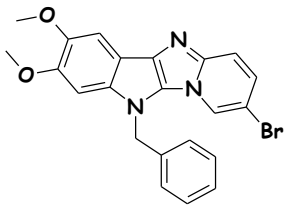
152b



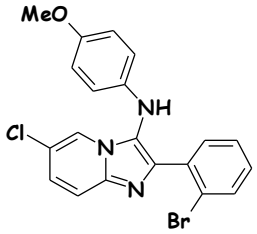
153a



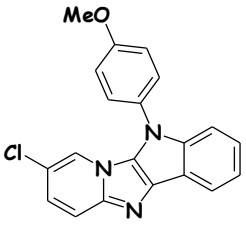
154a



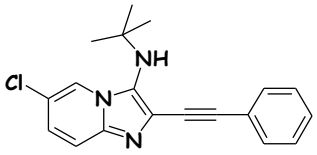
155a



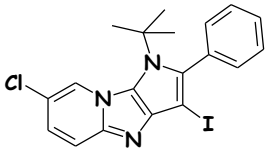
156



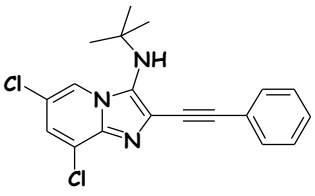
157



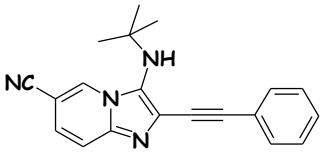
158



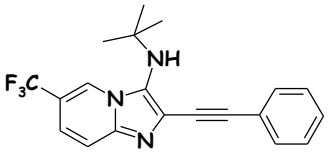
160



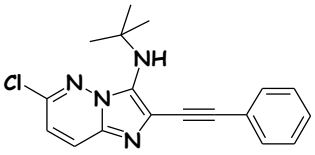
161



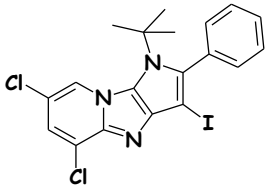
162



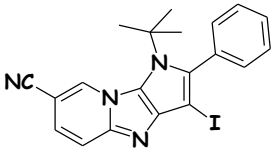
163



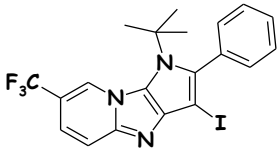
164



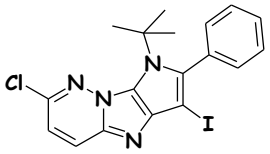
165



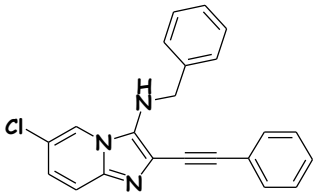
166



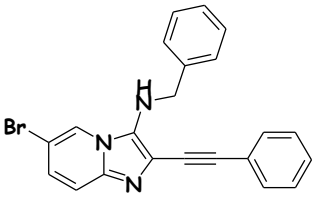
167



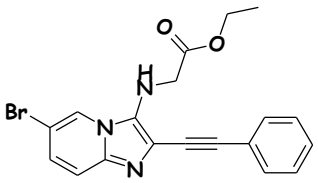
168



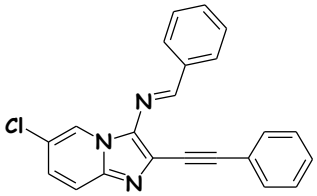
169



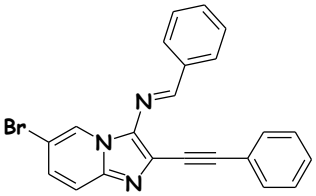
170



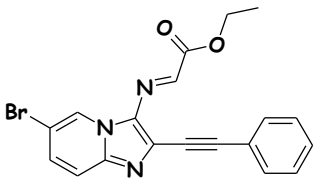
171



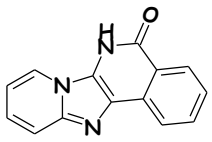
172b



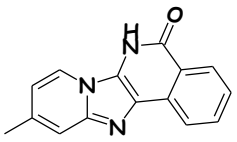
173



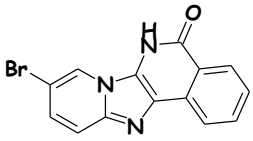
174



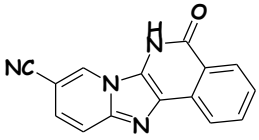
175



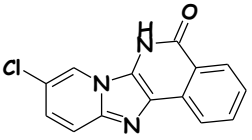
176



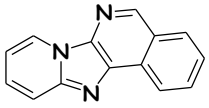
177



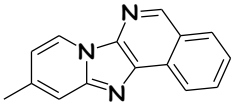
178



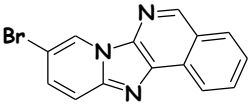
179



180



181



182

Partie expérimentale

METHODES GENERALES

Ce paragraphe est essentiellement consacré aux techniques générales de suivi de réactions, de purification et d'analyse des produits.

Solvants, Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

Les solvants anhydres sont de qualité HPLC et ne sont pas distillés sauf pour le tétrahydrofurane qui est distillé sur sodium et benzophénone et le dichlorométhane sur hydrure de calcium.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 et 365 nm puis par une solution de permanganate de potassium, de vanilline ou d'acide phosphomolybdique avec chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh) et sous pression d'air comprimé.

Techniques d'analyses et appareillages

Les expériences sous irradiation micro-ondes sont effectuées sur un appareil Biotage Initiator^{TM}, la température est mesurée par une sonde infrarouge.

Les points de fusions (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Buchï SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (Réfléxion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1}.

Les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300, Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution MeOH/H_2O (9/1; v/v) puis ionisés par la technique d' « ionspray » (IS), en mode positif.

Les spectres de masse à haute résolution (**HRMS**) ont été effectués au Centre Régional de Mesure Physique, Service de Spectrométrie de Masse, de l'Université Blaise Pascal de Clermant-Ferrand.

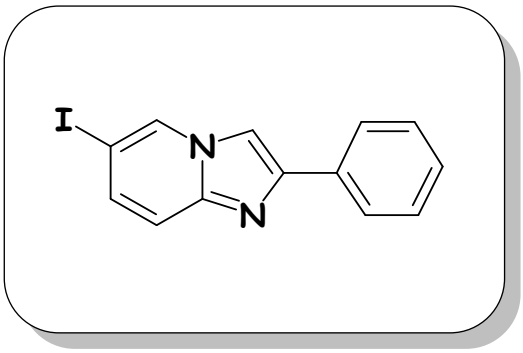
Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ^{1}**H** et 62,9 MHz pour le ^{13}**C**) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ^{1}**H** et 100,6 MHz pour le ^{13}**C**).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant:

- Pour le proton: Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$).
  Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO-d_6.
- Pour le carbone: $CDCl_3$ (raie centrale à 77,16 ppm).
  DMSO-d_6 (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplages (***J***) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante: singulet (**s**), doublet (**d**), doublet dédoublé (**dd**), triplet (**t**), triplet dédoublé (**td**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

6-Iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [3]



$C_{13}H_9IN_2$

M=320,13 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 2 g (9,09 mmol) de 5-iodo-2-aminopyridine **1** et 916 mg (10,90 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 1,99 g (9,99 mmol) de 2-bromoacétophénone dans 20 ml d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 12 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/2) pour conduire dérivé **3** sous la forme d'un solide jaune (2,61 g, **90%**).

F= 196-197 °C

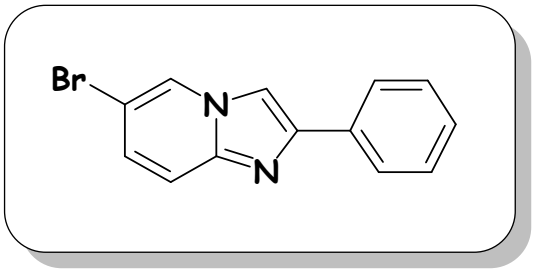
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.30-7.39 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$), 7.40-7.49 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7.81 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$), 7.90-7.98 (m, 2H, $\mathbf{H}_{7,8}$), 8.39 (dd, 1H, $\mathbf{H}_5$, J = 1.5, 0.9 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 108.6 (**C**H), 118.3 (**C**H), 119.0 (**C**H), 126.5 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 129.2 (2×**C**H), 130.8 (2×**C**), 133.0 (**C**H), 144.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2995, 1516, 768, 695.

SM (IS): *m/z* = 321 [M + 1]

6-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [4]



$C_{13}H_9BrN_2$

M= 273,13 g.mol^{-1}

Le composé **4** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine **2** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3**. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduit au dérivé **4** sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de **85%.**

N° CAS: [4044-98-8]

F = 197-198 °C

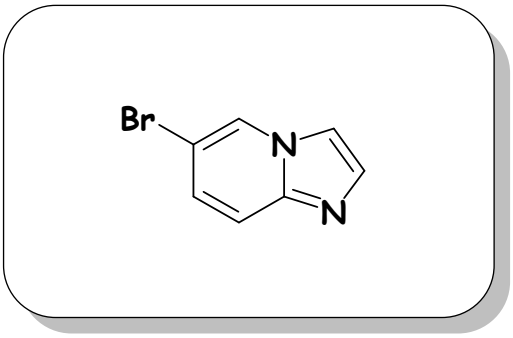
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.28 (d, 1H, $\mathbf{H_7}$, *J* = 9.9 Hz), 7.39-7.51 (m, 4H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 7.55 (s, 1H, $\mathbf{H_3}$), 7.94 (d, 2H, $\mathbf{H_{2'}}$ et $\mathbf{H_{6'}}$, *J* = 7.1 Hz), 8.27 (s, 1H, $\mathbf{H_5}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) δ: 107.1 (**C**), 108.4 (**C**H), 118.1 (**C**H), 125.7 (**C**H), 126.2 (2×**C**H), 128.2 (**C**H), 128.4 (**C**H), 128.9 (2×**C**H), 133.2 (**C**), 144.1 (**C**), 146.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2995, 1516 .

SM (IS): *m/z* = 273 [M + 1]

6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine [5]



$C_7H_5BrN_2$

M= 197,04 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 3,67 ml (57,80 mmol) d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde (50%) et 1,16 g (13.87 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 2 g (11,56 mmol) de 2-amino-5-bromopyridine **2** dans 20 ml d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) pour conduire au dérivé **5** sous la forme d'un solide blanc (1.64 g, **72%**).

N° CAS: [6188-23-4]

F = 76-77 °C

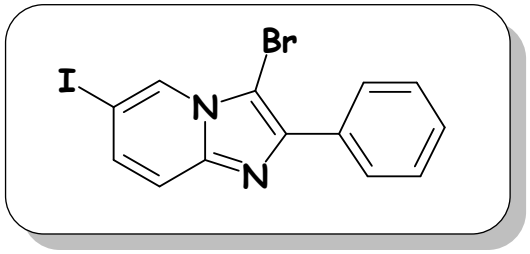
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz):δ: 7.20 (dd, 1H, H_7, *J* = 1.9, 9.4 Hz), 7.51 (d, 1H, H_8, *J* = 9.4 Hz), 7,55 (s, 1H, H_5), 7.63-7.64 (m, 1H, H_3), 8.26-8.28 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62,9 MHz) δ: δ 107.5 (**C**), 113.2 (**C**H), 119.0 (**C**H), 126.3 (**C**H), 128.3 (**C**H), 134.9 (**C**H), 144,4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 1505, 708.

SM (IS): *m/z* = 197 [M + 1]

3-Bromo-I-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [6]



$C_{13}H_8BrIN_2$

M= 399,03 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 667 mg (3,74 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés à une solution de 1,0 g (3,12 mmol) du composé **3** dissous dans 20 mL d'acétonitrile. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé successivement avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec conduisant au dérivé **6** sous forme d'un solide blanc (1,14 g, **92%**).

F= 147-148 °C

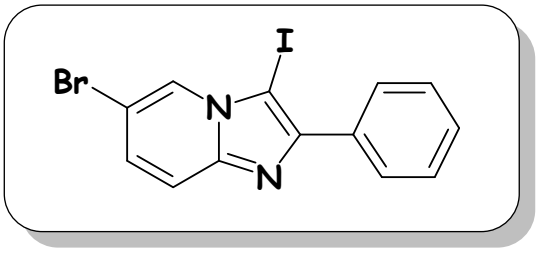
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.36-7.44 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.49 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.11 (d, 2H, $\mathbf{H}_{7,8}$, *J* = 5.2, 3.3 Hz), 8.42 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 76.17 (**C**), 91,6 (**C**), 118,6 (**C**H), 128,0 (2×**C**H), 128,6 (2×**C**H), 128,7 (**C**H), 128,7 (**C**H), 129,1 (**C**), 133,4 (**C**), 133.2 (**C**), 144,1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3019 , 1215, 768, 696.

SM (IS): *m/z* = 399 [M + 1]

6-Bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [7]



$C_{13}H_8BrIN_2$

M= 399,03 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 988 mg (4,39 mmol) de *N*-iodosuccinimide sont ajoutés à une solution de 1,0 g (3,66 mmol) du composé **4** dissous dans 20 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé successivement avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec conduisant au dérivé **7** sous forme d'un solide blanc (1,40 g, **96%**).

F= 180-182 °C

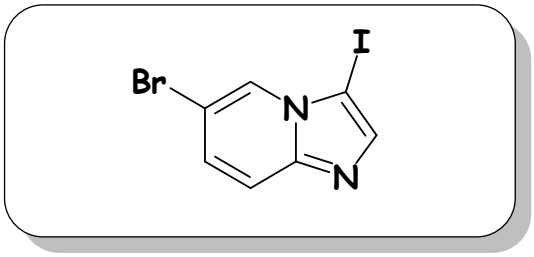
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.32 (dd, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.4, 1.8 Hz), 7.38-7.45 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.47-7.53 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 8.04-8.06 (d, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$), 8.38 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$,).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 108,1 (**C**H), 118,3 (**C**H), 126,8 (**C**H), 128,5 (2×**C**H), 128,6 (2×**C**H), 128,7 (**C**H), 129,1 (**C**), 133,2 (2×**C**), 146,7 (**C**), 148,9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3019, 1467, 1215, 768, 695.

SM (IS): *m/z* = 399 [M + 1]

6-Bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine [8]



$C_7H_4BrIN_2$

M= 322,93 g.mol^{-1}

Le composé **8** est préparé à partir de la 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine **5** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **7**. Il est obtenu sous la forme d'un solide blanc (**97%**).

F= 209 °C

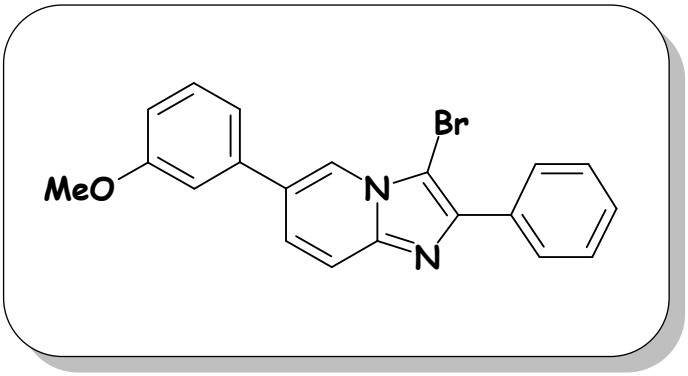
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.31 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3Hz), 7.51 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.3 Hz), 7.69 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$), 8.25-8.27 (m, 1H, $\mathbf{H}_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 108.4 (**C**), 118.6 (**C**H), 126.0 (**C**H), 126.4 (**C**), 128.5 (**C**H), 141.1 (**C**H), 146.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 1516, 711, 698.

SM (IS): *m/z* = 322 [M + 1]

3-Bromo-6-(3''-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [9]



$C_{20}H_{15}BrN_2O$

M= 379,26 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Suzuki en position 6 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 6:
Sous atmosphère d'argon, 45 mg (0,3 mmol) d'acide 3-méthoxyboronique, 69 mg (0,5 mmol) de carbonate de potassium et 13 mg (0.050 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1g (0,25 mmol) de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 5,6 mg (0,025 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 100 °C pendant 2 heures. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **9** sous la forme d'un solide blanc (85 mg, **90%**).

F= 127-128 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.88 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.95 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1, 2.2 Hz), 7.10-7.14 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.19 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.7 Hz), 7.38-7.41 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.54 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.29 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz,), 8.11-8.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.33 (s, 1H, **H**$_5$).

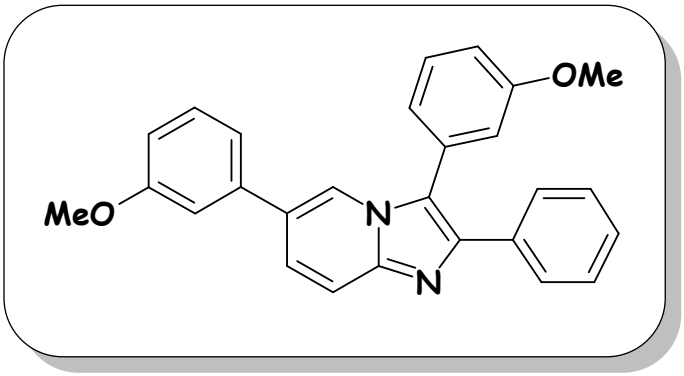
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 92.2 (**C**), 113.2 (**C**H), 113.3 (**C**H), 117.5 (**C**H), 119.6 (**C**H), 121.4 (**C**H), 126.1 (**C**H), 127.7 (2×**C**H), 128.0 (**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 130.4 (**C**H), 132.9 (**C**), 138.7 (**C**), 143.3 (**C**H), 144.9 (**C**), 160.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1586, 1487, 1465, 1286, 825, 772, 718.

SM (IS): *m/z* = 379 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 379.0434, masse mesurée: 379.0446.

3,6-Bis-(3-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [10]



$C_{27}H_{22}N_2O_2$

M= 406,49 g.mol^{-1}

Le produit **10** est isolé lors des essais d'optimisation du couplage sélectif de Suzuki.

Solide blanc (**19%**).

F= 140 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.80 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.86 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.91 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 7.00-7.06 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.07-7.09 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.25-7.27 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.28-7.33 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.36 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 7.44-7.47 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.48 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.2 Hz), 7.70-7.72 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.74 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.3 Hz), 8.12 (s, 1H, **H**$_5$).

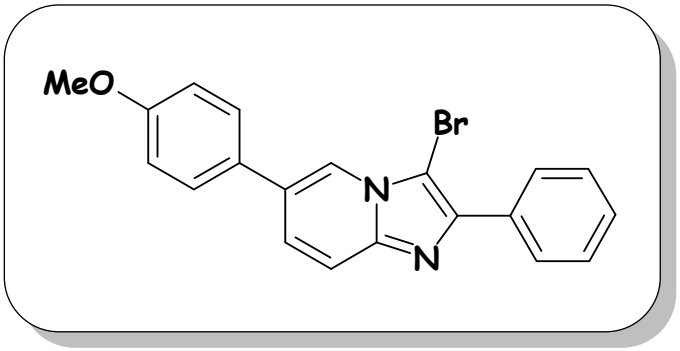
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (2×O**C**H$_3$), 112.8 (**C**H), 113.3 (**C**H), 114.9 (**C**H), 116.1 (**C**H), 117.4 (**C**H), 119.5 (**C**H), 120.8 (**C**H), 121.4 (**C**), 123.0 (**C**H), 125.5 (**C**H), 126.8 (**C**), 127.6 (**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 130.2 (**C**H), 130.8 (**C**H), 131.2 (**C**), 134.2 (**C**), 139.2 (**C**), 143.0 (**C**), 144.2 (**C**), 160.2 (**C**), 160.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1586, 1575, 1472, 1234, 1044, 776.

SM (IS): *m/z* = 407 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{27}H_{22}N_2O_2$ [M]+: 407.1760, masse mesurée: 407.1751.

3-Bromo-6-(4''-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [11]



$C_{20}H_{15}BrN_2O$

M= 379,26 g.mol^{-1}

Le composé **11** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **9**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**88%**).

F= 198-199 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, OC**H$_3$**), 7.01 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.39 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.3 Hz), 7.46-7.48 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.52 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz),7.66 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.2 Hz), 8.14 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.7 Hz), 8.24-8.28 (m, 1H, **H**$_5$).

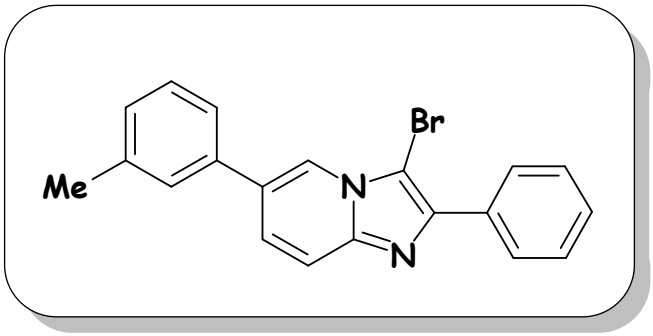
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 92.0 (**C**), 114.7 (2×**C**H), 117.4 (**C**H), 120.6 (**C**H), 126.0 (**C**H), 127.4 (**C**), 127.9 (2×**C**H), 128.2 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 129.6 (**C**), 133.0 (**C**), 143.1 (**C**), 144.7 (**C**), 159.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2998, 1605, 1512, 1439, 1245, 813, 735, 700.

SM (IS): *m/z* = 379 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 379.0434, masse mesurée: 379.0446.

3-Bromo-6-(3''-tolyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [12]



$C_{20}H_{15}BrN_2$

M= 363,26 g.mol^{-1}

Le composé **12** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **9**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**87%**).

F= 71-72 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.41 (s, 3H, C**H**$_3$), 7.21-6.24 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.37-7.40 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.46-7.50 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.66 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.2 Hz), 8.06-8.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.27 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 0.7 Hz).

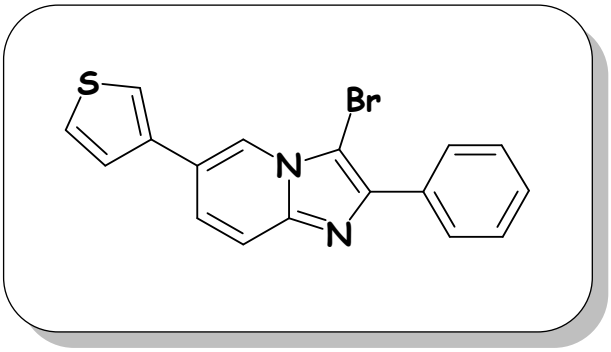
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.6 (**C**H$_3$), 92.1 (**C**), 117.5 (**C**H), 121.2 (**C**H), 124.2 (**C**H), 126.1 (**C**H), 127.8 (**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.1 (CH), 133.0 (**C**), 137.1 (**C**), 139.0 (2×**C**), 143.2 (**C**), 144.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3062, 2919, 1673, 1446, 1439, 1211, 826 , 730, 680.

SM (IS): *m/z* = 363 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{15}BrN_2$ [M]+: 363.0497, masse mesurée: 363.0498.

3-Bromo-2-phényl-6-(thiophén-3''-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [13]



$C_{17}H_{11}BrN_2S$

M= 355,26 g.mol^{-1}

Le composé **13** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **9**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**90%**).

F= 191 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.38-7.43 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.53 (m, 5H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.66 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 0.7, 9.2 Hz), 8.13-8.16 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.35 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

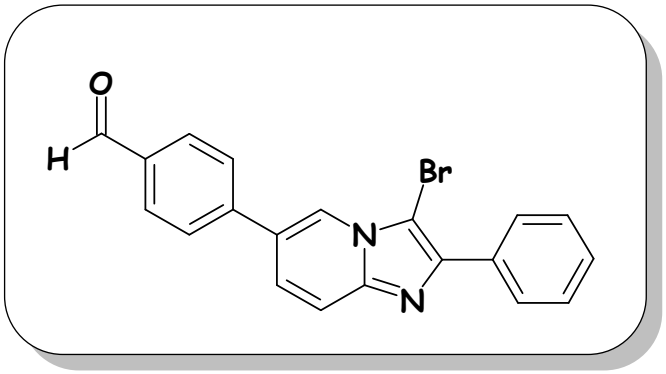
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 92.2 (**C**), 117.7 (**C**H), 120.6 (**C**H), 121.3 (**C**H), 122.7 (**C**), 125.5 (**C**), 125.9 (**C**H), 127.3 (**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 132.9 (**C**), 138.0 (**C**), 143.2 (**C**), 144.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1467, 1426, 1145, 775, 766, 693.

SM (IS): *m/z* = 355 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{17}H_{11}BrN_2S$ [M]+: 354.9905, masse mesurée: 354.9889.

4-(3'-Bromo-2'-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6'-yl)-bénzaldéhyde [14]



$C_{20}H_{13}BrN_2O$

M= 377,24 g.mol^{-1}

Le composé **14** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **9**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide marron (**85%**).

F= 192 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.41 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (t, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz), 7.56 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.3, 1.7 Hz), 7.75 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 7.80 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 8.02 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 8.13-8.19 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.42 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$), 10.10 (s, 1H, C**H**O).

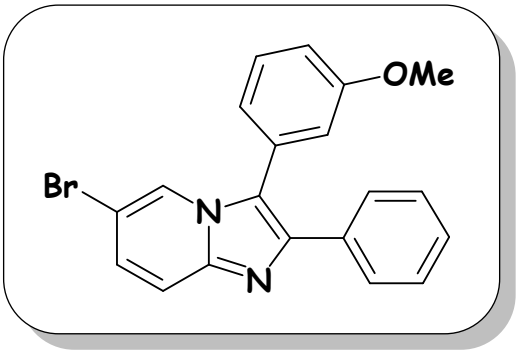
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 92.6 (**C**), 118.0 (**C**H), 122.0 (**C**H), 125.3 (**C**H), 126.4 (**C**), 127.7 (2×**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.6 (3×**C**H), 130.7 (2×**C**H), 132.7 (**C**), 135.9 (**C**), 143.1 (**C**), 143.8 (**C**), 145.0 (**C**), 191.6 (**C**HO).

IR: ν (cm^{-1}) = 2780, 1700, 1601, 1469, 1213, 815, 771, 695.

SM (IS): *m/z* = 377 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{13}BrN_2O$ [M]+: 377.0289, masse mesurée: 377.0274.

6-Bromo-3-(3''-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [15]



$C_{20}H_{15}BrN_2O$

M= 379,26 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Suzuki en position 3 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 7:

Sous atmosphère d'argon, 45 mg (0,3 mmol) d'acide 3-méthoxyboronique, 69 mg (0,5 mmol) de carbonate de potassium et 13 mg (0.050 mmol) de triphénylarsine sont additionnés à 0,1g (0,25 mmol) de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine 7 dissous dans un mélange de solvants 1,4-dioxane-EtOH (2 ml; 2:1). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 5,6 mg (0,025 mmol) de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform adduit sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 50 °C pendant 6 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **15** sous la forme d'un solide blanc (76 mg, **80%**).

F= 144 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.79 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.95 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.01-7.06 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.23-7.29 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.46 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 7.56 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.67 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 8.04-8.09 (m, 1H, **H**$_5$).

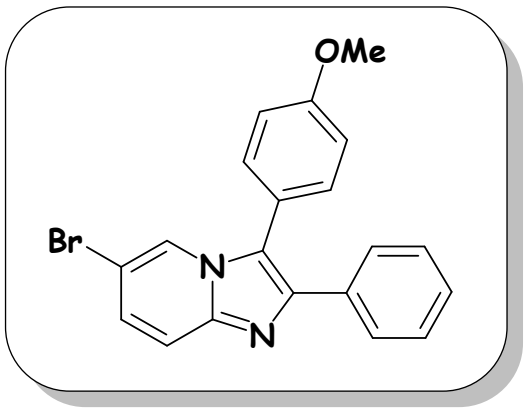
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 107.1 (**C**), 115.0 (**C**H), 116.0 (**C**H), 118.2 (**C**H), 121.3 (**C**H), 122.9 (**C**), 123.5 (**C**H), 127.8 (2×**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 130.5 (**C**), 133.9 (**C**), 133.7 (**C**), 143.2 (2×**C**), 160.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1510, 1479, 1250, 1032, 696.

SM (IS): *m/z* = 379 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 379.0446, masse mesurée: 379.0428.

6-Bromo-3-(4''-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [16]



$C_{20}H_{15}BrN_2O$

M= 379,26 g.mol^{-1}

Le composé **16** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **15**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**82%**).

F= 142 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.89 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.96 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1, 2.2 Hz), 7.12-7.15 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.19 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6 Hz), 7.39-7.43 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.46-7.54 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.70 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 8.11-8.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.33 (s, 1H, **H**$_{Ar}$)

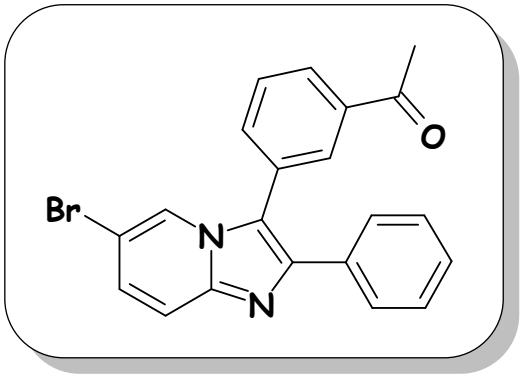
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 92.2 (**C**), 113.2 (**C**H), 113.3 (CH), 117.5 (CH), 119.6 (**C**H), 121.4 (**C**H), 126.1 (**C**H), 127.7 (**C**), 128.0 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 130.4 (**C**H), 132.9 (**C**), 138.7 (**C**), 143.3 (**C**), 144.9 (**C**),160.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1511, 1479, 1250, 1032, 697.

SM (IS): *m/z* = 379 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 379.0446, masse mesurée: 379.0426.

1-[3-(6-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-phényl]-éthanone [17]



$C_{21}H_{15}BrN_2O$

M= 391,27 g.mol^{-1}

Le composé **17** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **15**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**84%**).

F= 152 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ:2.57 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.23-7.27 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.55-7.65 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.98 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.7, 0.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.7, 0.7 Hz), 8.07 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.8, 7.1 Hz).

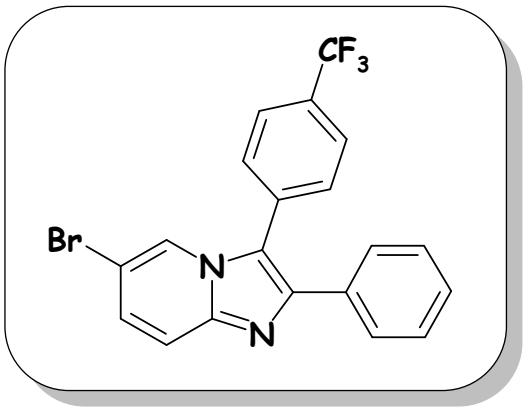
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 26.8 (**C**H$_3$), 107.5 (**C**), 118.5 (**C**H), 120.3 (**C**), 123.2 (**C**H), 128.1 (**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 129.1 (**C**), 130.0 (**C**H), 130.3 (**C**H), 130.5 (**C**H), 133.4 (**C**), 135.4 (**C**), 138.6 (**C**), 143.5 (**C**), 143.9 (**C**), 197.4 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3017, 2360, 1685, 1497, 1232, 809, 695.

SM (IS): *m/z* = 391 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{21}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 391.0446, masse mesurée: 391.0431.

6-Bromo-2-phényl-3-(4-trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [18]



$C_{20}H_{12}BrF_3N_2$

M= 417,23 g.mol^{-1}

Le composé **18** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **15**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide marron (**86%**).

F= 192 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.20-7.33 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.51-7.61 (m, 5H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.79 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 8.06 Hz), 8.06 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

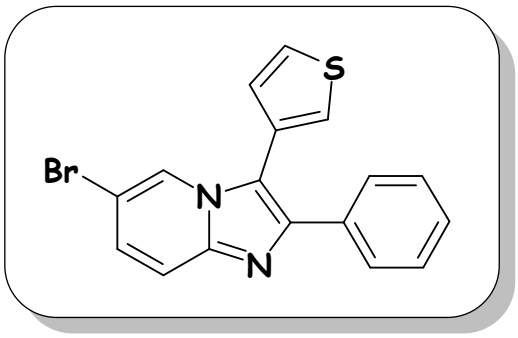
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 107.6 (**C**), 118.5 (**C**H), 119.9 (**C**), 123.1 (**C**H), 126.8 (q, **C**, J_{CF3} = 3.7 Hz), 128.2 (**C**H), 128.3 (**C**H), 128.6 (3×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 131.0 (3×**C**H), 131.0 (**C**), 133.1 (**C**), 133.3 (**C**), 143.7 (**C**), 144.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1492, 1390, 1331, 1116, 1102, 1068, 826, 695.

SM (IS): *m/z* = 417 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{12}BrF_3N_2$ [M]+: 417.0214, masse mesurée: 417.0203.

6-Bromo-2-phényl-3-(thiophén-3'-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [19]



$C_{17}H_{11}BrN_3S$

M= 355,26 g.mol^{-1}

Le composé **19** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **15**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide marron (**76%**).

F= 177-178 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.12 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 4.9, 1.2 Hz), 7.20-7.30 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.42-7.48 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.49-7.56 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.60-7.68 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.03 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

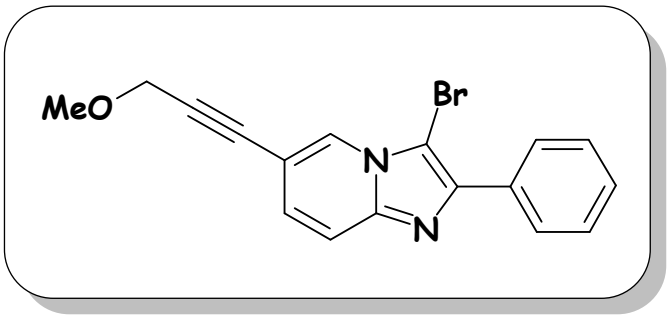
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 107.2 (**C**), 116.6 (**C**), 118.2 (**C**H), 123.7 (**C**H), 126.7 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.0 (3×**C**H), 128.1 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 129.0 (**C**), 133.7 (**C**), 143.3 (**C**), 143.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1518, 1405, 1317, 1231, 777, 692, 663.

SM (IS): *m/z* = 355 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{17}H_{11}BrN_2S$ [M]+: 354.9905, masse mesurée: 354.9885.

3-Bromo-6-(3'-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [20]



$C_{17}H_{13}BrN_2O$

M= 341,21 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Sonogashira en position 6 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 6:
Sous atmosphère d'argon, 27,5 µL (0,32 mmol) de méthoxy propargyléther et 9,5 mg (0,05 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,25 mmol) du composé 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8 mg (0,01 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 4h à température ambiante. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées et séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) conduisant au composé **20** sous la forme d'un solide jaune (78 mg, **92%**).

F= 92-93 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.44 (s, 3H, -$CH_2OC\mathbf{H}_3$), 4.31 (s, 2H, -$C\mathbf{H}_2OCH3$), 7.20-7.25 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.33-7.39 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.42-7.46 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.53 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 9.2 Hz), 8.06-8.11 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.25 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

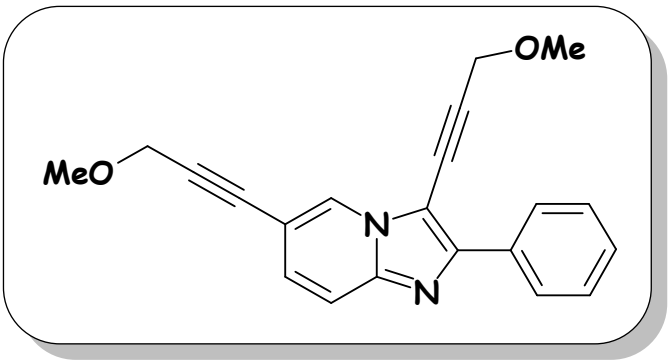
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 58.0 (OCH_3), 60.4 ($\mathbf{C}H_2OCH_3$), 82.4 (**C**), 87.1 (**C**), 109.4 (**C**), 117.3 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.5 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.6 (**C**), 128.6 (2×**C**H), 132.5 (**C**), 143.6 (**C**), 144.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3026, 2988, 2360, 1445, 1318, 1092, 820, 768, 689.

SM (IS): *m/z* = 341 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{17}H_{13}BrN_2O$ [M]+: 341.0289, masse mesurée: 341.0278.

3,6-Bis-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [21]



$C_{21}H_{18}N_2O_2$

M= 330,39 g.mol^{-1}

Le produit **21** est isolé lors des essais d'optimisation du couplage sélectif de Suzuki.

Huil marron (**8%**).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.48 (s, 3H, -$CH_2OC\mathbf{H_3}$), 3.52 (s, 3H, -$CH_2OC\mathbf{H_3}$), 4.34 (s, 2H, -C**H**$_2$OCH3), 4.55 (s, 2H, -C**H**$_2$OCH3), 7.25 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.37 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.2, 1.7 Hz), 7.44-7.50 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.55 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 8.24-8.27 (m, 2H, , **H**$_{Ar}$), 8.43 (s, 1H, , **H**$_5$).

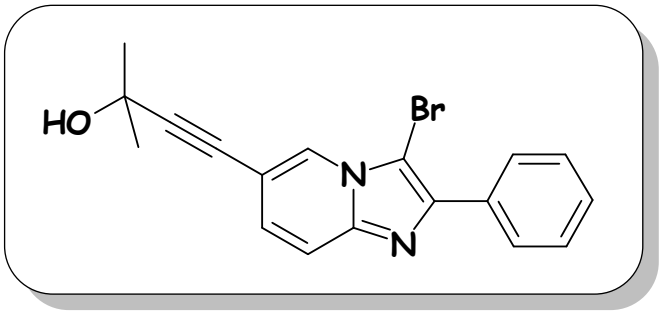
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 57.9 (O**C**H$_3$), 58.0 (O**C**H$_3$), 60.4 (**C**H$_2$), 60.8 (**C**H$_2$), 75.1 (**C**), 82.4 (**C**), 87.1 (**C**), 98.2 (**C**), 104.3 (**C**), 109.3 (**C**), 117.2 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 128.3 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.2 (**C**H), 133.0 (**C**), 144.1 (**C**), 149.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2988, 1449, 1090, 820.

SM (IS): *m/z* = 331 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{21}H_{18}BrN_2O_2$ [M]+: 331.1447, masse mesurée: 331.1430.

4-(3-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol [22]



$C_{18}H_{15}BrN_2O$

M= 355,25 g.mol^{-1}

Le composé **22** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **20**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**95%**).

F= 152 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.63 (s, 6H, 2×**C**H_3), 2.63-2.86 (m, 1H, O**H**), 7.15-7.19 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.34-7.42 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.48 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.56 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 8.07-8.15 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.16-8.22 (s, 1H, **H**$_5$).

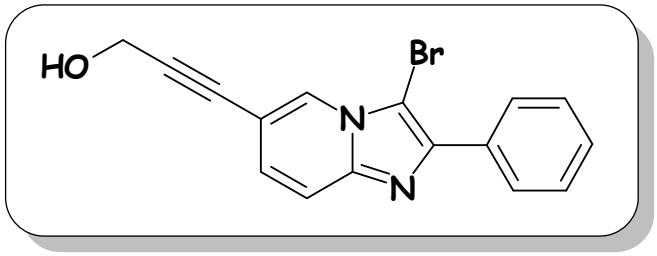
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 31.5 (2×**C**H_3), 65.6 (**C**), 78.1 (**C**), 92.1 (**C**), 96.0 (**C**), 117.3 (**C**H), 125.5 (**C**H), 126.8 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.2 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.7 (**C**), 132.5 (**C**), 143.5 (**C**), 144.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3280, 2974, 2361, 1444, 1219, 810, 769.

SM (IS): *m/z* = 355 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{18}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 355.0446, masse mesurée: 355.0432.

3-(3-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-prop-2-yn-1-ol [23]



$C_{16}H_{11}BrN_2O$

M= 327,18 g.mol^{-1}

Le composé **23** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **20**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**93%**).

F= 186 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 4.36 (d, 2H, -C**H**$_2$, *J* = 5.8 Hz), 5.43 (t, 1H, -O**H**, *J* = 5.8 Hz), 7.33-7.36 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.42 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.3, 6.3 Hz), 7.49-7.52 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.67 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 8.05-8.10 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.43-8.47 (m, 1H, **H**$_5$).

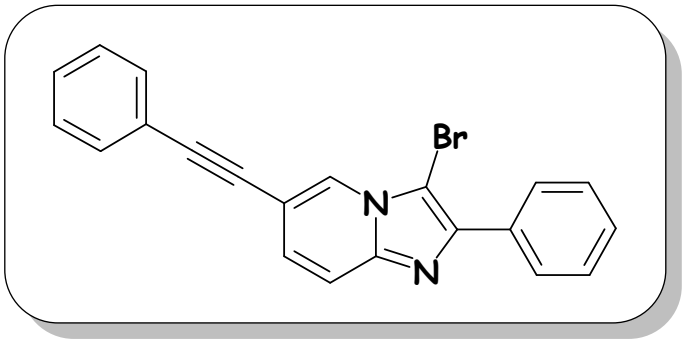
RMN ^{13}C (DMSO-d_6, 100.6 MHz) δ: 49.3 (**C**H$_2$), 79.7 (**C**), 91.5 (**C**), 109.0 (**C**), 117.1 (**C**H), 126.9 (**C**H), 127.2 (2×**C**H), 127.9 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (**C**H), 132.2 (**C**), 141.9 (**C**), 142.1 (**C**), 143.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3244, 2984, 2360, 1440, 1032, 816, 688.

SM (IS): *m/z* = 327 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{16}H_{11}BrN_2O$ [M]+: 327.0133, masse mesurée: 327.0115.

3-Bromo-2-phényl-6-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [24]



$C_{21}H_{13}BrN_2$

M= 373,26 g.mol^{-1}

Le composé **24** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **20**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**91%**).

F= 130 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.30-7.42 (m, 5H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.47-7,51 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.55-7.58 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.59 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 9.2 Hz), 8.09-8.16 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.27-8.41 (m, 1H, $\mathbf{H}_5$).

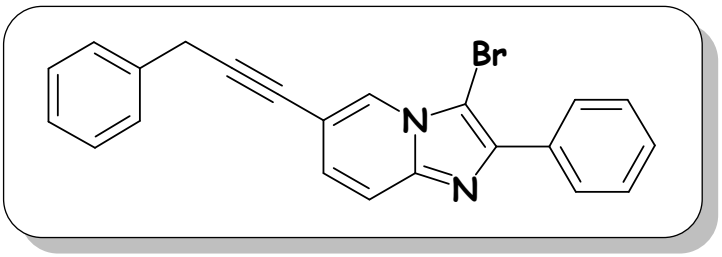
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 85.3 (**C**), 91.4 (**C**), 110.2 (**C**), 117.4 (**C**H), 122.5 (**C**), 126.7 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.2 (**C**), 128.6 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 128.9 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 132.6 (**C**), 143.6 (**C**), 144.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 2360, 1538, 1415, 1222, 824, 755, 687.

SM (IS): *m/z* = 373 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{21}H_{13}BrN_2$ [M]+: 373.0340, masse mesurée: 373.0328.

3-Bromo-2-phényl-6-(3-phénylprop-1-ynyl)imidazo [1,2-*a*]pyridine [25]



$C_{22}H_{15}BrN_2$

M= 387,28 g.mol^{-1}

Le composé **25** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **20**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**95%**).

F= 125 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 2H, C**H**$_2$), 7.23-7.31 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.34-7.43 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.49 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.55 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.7 Hz), 8.08-8.14 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.29 (s, 1H, **H**$_5$).

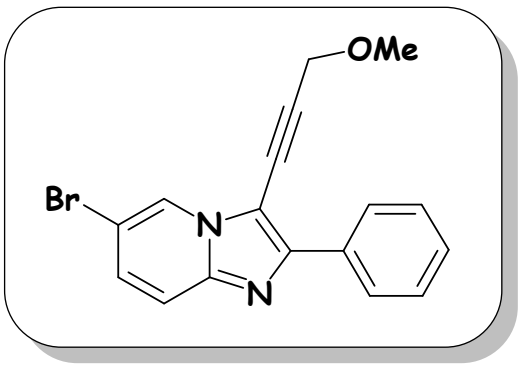
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 25.9 (**C**H$_2$), 78.6 (**C**), 89.9 (**C**), 110.4 (**C**), 117.2 (**C**H), 126.7 (**C**), 127.0 (**C**H), 127.8 (**C**), 127.9 (2×**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.8 (2×**C**H), 132.7 (**C**), 136.2 (**C**), 143.4 (**C**), 144.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3027, 2362, 1415, 768, 696, 686.

SM (IS): *m/z* = 387 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{22}H_{15}BrN_2$ [M]+: 387.0497, masse mesurée: 387.0484.

6-Bromo-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [26]



$C_{17}H_{13}BrN_2O$

M= 341,21 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Sonogashira en position 3 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 7:
Sous atmosphère d'argon, 31,7 µL (0,50 mmol) de méthoxy propargyléther et 9,5 mg (0,05 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,25 mmol) du composé 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8 mg (0,01 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 4h à température ambiante. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 1/4) conduisant au composé **26** sous la forme d'un solide jaune (76 mg, **90%**).

F= 95 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.52 (s, 3H, -$CH_2OC\mathbf{H_3}$), 4.54 (s, 2H, -$C\mathbf{H_2}OCH3$), 7.31 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4, 1.8 Hz), 7.36-7.41 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.44-7.48 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.51 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 8.25-8.26 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.39 (d, 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 1.1 Hz).

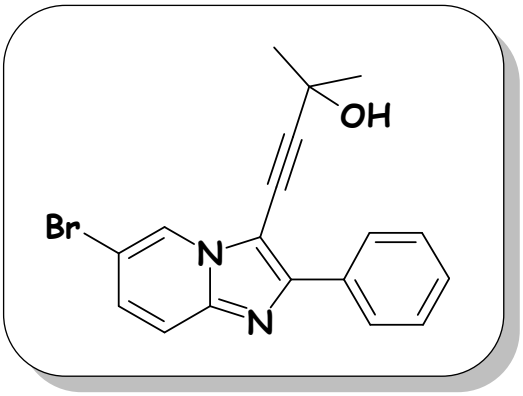
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 58.0 ($O\mathbf{C}H_3$), 60.7 ($\mathbf{C}H_2OCH_3$), 75.0 (**C**), 98.3 (**C**), 104.3 (**C**), 107.9 (**C**), 118.1 (**C**H), 125.2 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.8 (**C**H), 143.6 (**C**), 143.6 (**C**), 149.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3057, 2923, 2360, 1516, 1492, 1492, 1088, 820, 796, 687.

SM (IS): *m/z* = 341 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{17}H_{13}BrN_2O$ [M]+: 341.0289, masse mesurée: 341.0270.

4-(6-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol [27]



$C_{18}H_{15}BrN_2O$

M= 355,24 g.mol^{-1}

Le composé **27** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **26**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**96%**).

F= 223 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ: 1.62 (s, 6H, 2×C**H$_3$**), 5.80 (s, 1H, O**H**), 7.38-7.46 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.46-7.57 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.68 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4, 0.7 Hz), 8.27-8.29 (m, 2H, **H**$_{7,8}$), 8.60 (dd, 1H, **H**$_5$, *J* = 1.8, 0.8 Hz).

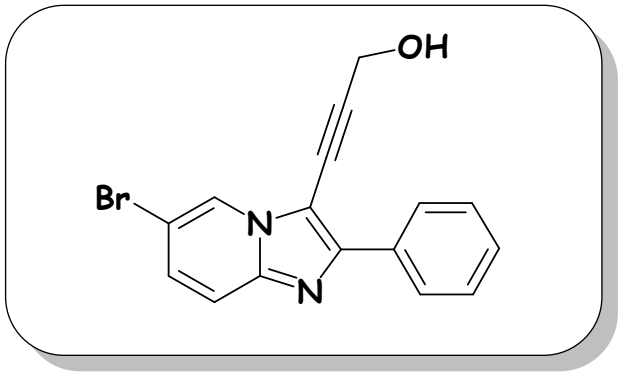
RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$, 100.6 MHz) δ: 31.1 (2×**C**H$_3$), 64.1 (**C**), 68.8 (**C**), 103.8 (**C**), 107.4 (**C**), 108.7 (**C**), 118.0 (**C**H), 124.8 (**C**H), 126.3 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (**C**H), 129.7 (**C**H), 132.6 (**C**), 142.7 (**C**), 146.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3183, 2973, 2360, 1491, 1087, 682.

SM (IS): *m/z* = 355 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{18}H_{15}BrN_2O$ [M]+: 341.0446, masse mesurée: 355.0431.

4-(6-Bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol [28]



$C_{16}H_{11}BrN_2O$

M= 327,18 g.mol^{-1}

Le composé **28** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **26**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**88%**).

F= 211 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 4.57 (d, 2H, C**H$_2$**-OH, *J* = 6.0 Hz), 5.55 (t, 1H, CH_2-O**H**, *J* = 6.0 Hz), 7.39-7.45 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.55 (dd, *J* = 9.4, 1.9 Hz, 1H, **H**$_7$), 7.68 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 8.24-8.28 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, **H**$_5$).

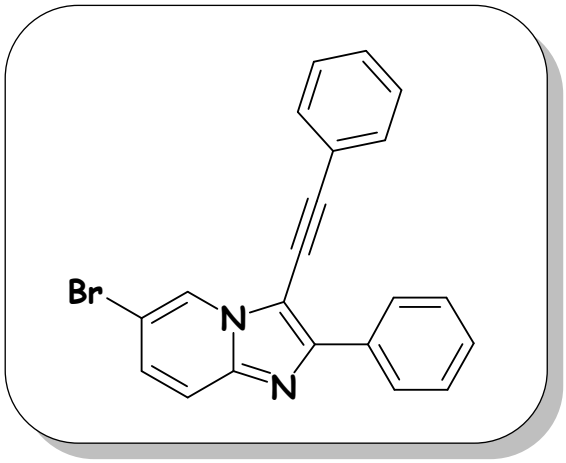
RMN ^{13}C (DMSO-d_6, 100.6 MHz) δ: 49.8 (**C**H_2), 66.2 (**C**), 71.7 (**C**), 103.1 (**C**), 107.5 (**C**H), 118.2 (**C**H), 125.1 (**C**H), 126.4 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 129.9 (**C**), 132.5 (**C**), 142.8 (**C**), 146.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3183, 3082, 2972, 2360, 1491, 1088, 682.

SM (IS): *m/z* = 327 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{16}H_{11}BrN_2O$ [M]+: 327.0133, masse mesurée: 355.0116.

6-Bromo-2-phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [29]



$C_{21}H_{13}BrN_2$

M= 373,26 g.mol^{-1}

Le composé **29** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **26**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**94%**).

F= 148 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.31 (dd, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.4, 1.8 Hz), 7.36-7.43 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.49 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.53 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.58-7.64 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.31-8.36 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.43 (d, 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 1.0 Hz).

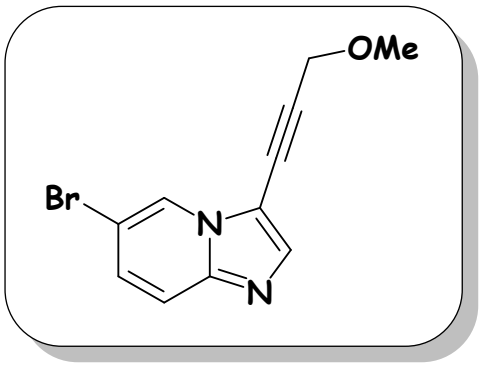
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 77.6 (**C**), 101.9 (**C**), 105.1 (**C**), 107.8 (**C**), 118.1 (**C**H), 122.4 (**C**), 125.3 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 128.7 (4×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.1 (**C**H), 129.7 (**C**H), 131.4 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 143.6 (**C**), 148.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3021, 2360, 22011473, 1319, 1246, 709, 684.

SM (IS): *m/z* = 373 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{21}H_{13}BrN_2$ [M]+: 373.0340, masse mesurée: 373.0336.

6-Bromo-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [30]



$C_{11}H_9BrN_2O$

M= 265,11 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Sonogashira en position 6 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine 8:
Sous atmosphère d'argon, 33,9 mg (0,40 mmol) de méthoxy propargyléther et 11,79 mg (0,061 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,30 mmol) du composé 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **8** dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 20 minutes d'agitation sous argon, 10 mg (0,015 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont ajoutés, mélange réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) conduisant au composé **30** sous la forme d'un solide jaune (78 mg, **96%**).

F= 76 °C

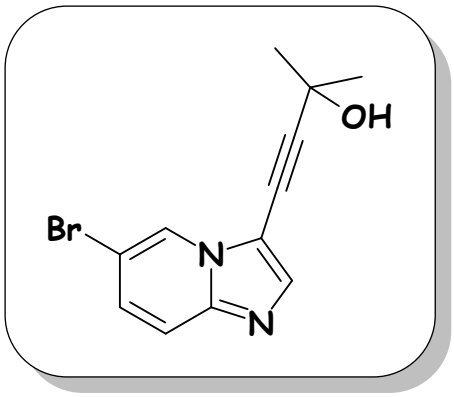
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.49 (s, 3H, -$CH_2OC\mathbf{H_3}$), 4.47 (s, 2H, -$C\mathbf{H_2}$OCH3), 6.06 (dd, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.4, 1.4 Hz), 6.28 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.4 Hz), 6.59 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 7.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 1.4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 57.8 ($O\mathbf{C}H_3$), 60.4 ($\mathbf{C}H_2OCH_3$), 73.2 (**C**), 96.1 (**C**), 108.1 (2×**C**), 118.5 (2×**C**H), 125.2 (**C**H), 129.1 (**C**H), 139.1 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 3063, 2208, 1479, 1310, 1088, 902, 753.

SM (IS): *m/z* = 265 [M + 1]

4-(6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol [31]



$C_{12}H_{11}BrN_2O$

M= 279,14 g.mol^{-1}

Le composé **31** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **8** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**96%**).

F= 129 °C

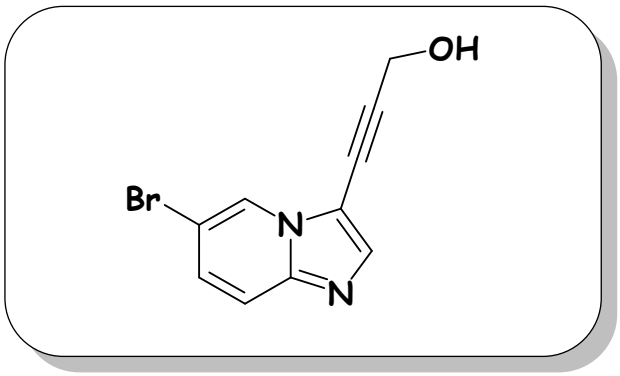
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.71 (s, 6H, 2×C**H**$_3$), 3.97 (s, 1H, O**H**), 7.28 (s, 1H, **H**$_2$), 7.40-7.50 (m, 1H, **H**$_7$), 7.60-7.70 (m, 1H, **H**$_8$), 8.28 (s, 1H, **H**$_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 31.6 (2×**C**H$_3$), 65.6 (**C**), 105.3 (**C**), 108.2 (**C**), 118.5 (**C**H), 125.2 (**C**H), 129.1 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 138.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3206, 2980, 1487, 1154, 802, 690.

SM (IS): *m/z* = 279 [M + 1]

4-(6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol [32]



$C_{10}H_7BrN_2O$

M= 251,08 g.mol^{-1}

Le composé **32** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **8** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**88%**).

F= 154 °C

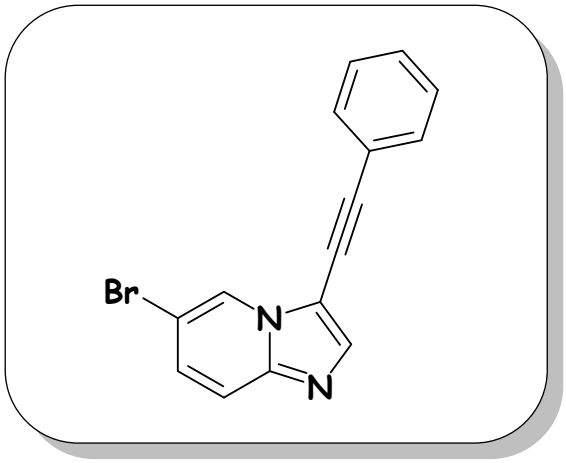
RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ: 4.47 (d, 2H, -C**H$_2$**OH, *J* = 5.9 Hz), 5.47 (t, 1H, O**H**, *J* = 5.9 Hz), 7.50 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.66 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.90 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.66 (s, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$, 100.6 MHz) δ: 49.5 (**C**), 49.6 (**C**H$_2$), 70.5 (**C**), 100.6 (**C**), 100.6 (**C**), 107.6 (**C**H), 118.3 (**C**H), 125.1 (**C**H), 129.0 (**C**H), 137.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3180, 3063, 2208, 1479, 1158, 1080, 690.

SM (IS): *m/z* = 251 [M + 1]

6-Bromo-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [33]



$C_{15}H_9BrN_2$

M= 297,16 g.mol^{-1}

Le composé **33** est préparé à partir de la 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine **8** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **30**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**94%**).

F= 122 °C

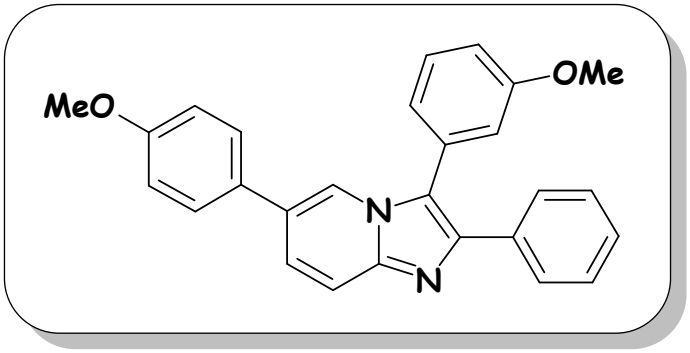
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.31 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4, 1.8 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.53 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.55-7.61 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.87 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 8.44 (d, 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 1.4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 75.8 (**C**), 99.7 (**C**), 108.2 (**C**), 109.2 (**C**), 118.6 (CH), 122.2 (**C**), 125.3 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 129.1 (**C**H), 131.5 (2×**C**H), 138.7 (**C**H), 144.1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3059, 2208, 1473, 1240, 684.

SM (IS): *m/z* = 297 [M + 1]

6-(4''-Méthoxyphényl)-3-(3'''-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [34]



$C_{27}H_{22}N_2O_2$

M= 406,49 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Suzuki sous irradiation micro-ondes:
Sous atmosphère d'argon, 52 mg (0,34 mmol) d'acide 3-méthoxyboronique, 72 mg (0,52 mmol) de carbonate de potassium et 13 mg (0.052 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1g (0,26 mmol) du composé **11** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 5,9 mg (0,026 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis sous irradiation micro-ondes à 140 °C pendant 30 min. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduit au produit **34** sous forme d'un solide blanc (99 mg, **93%**).

F= 139 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.90 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.89 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2, 1.8 Hz), 7.01 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.05-7.07 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.23-7.30 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.34 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 7.39 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.6 Hz), 7.45 (dd, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.7 Hz), 7.69-7.71 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.73 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.7 Hz), 8.05 (s, 1H, **H**$_5$).

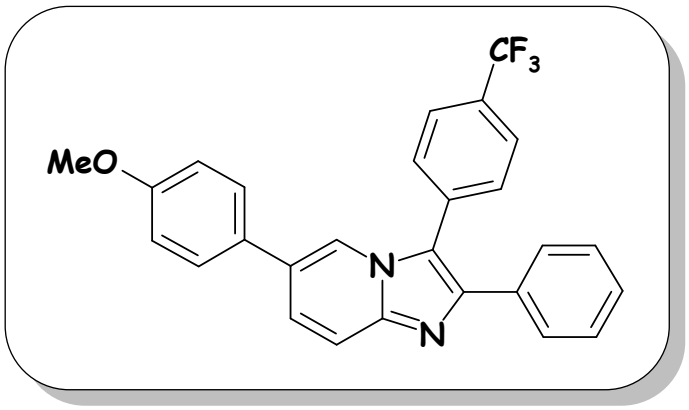
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 55.4 (O**C**H$_3$), 112.7 (**C**H), 113.2 (**C**H), 115.2 (2×**C**H), 117.3 (**C**H), 119.5 (**C**H), 120.7 (**C**H), 121.4 (**C**), 121.7 (**C**), 125.4 (**C**H), 126.7 (**C**), 127.5 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 130.2 (**C**H), 132.2 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 134.2 (**C**), 139.1 (**C**), 142.7 (**C**), 144.0 (**C**), 160.1 (**C**), 160.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2925, 1606, 1480, 1275, 1235, 1024, 770, 696.

SM (IS): *m/z* = 407 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{27}H_{22}N_2O_2$ [M]+: 307.1760, masse mesurée: 307.1742.

6-(4''-Méthoxyphényl)-2-phényl-3-(4'''-trifluoro méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [35]



$C_{27}H_{19}F_3N_2O$

M= 444,46 g.mol^{-1}

Couplage de Suzuki sous irradiation micro-ondes:

Le composé **35** est préparé à partir du composé **11** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**92%**).

Réaction "one-pot": couplage de Suzuki/ Suzuki sous irradiation micro-ondes:

Sous atmosphère d'argon, 41 mg (0,0275 mmol) d'acide *p*-méthoxyphénylboronique, 69 mg (0,50 mmol) de bicarbonate de potassium et 13 mg (0.05 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,250 mmol) du dérivé **6** solubilisé dans 2 ml du DMF. Après 20 minutes d'agitation sous argon, 5,6 mg (0,025 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et chauffé sous champ micro-ondes à 120 °C pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, 61,8 mg (0,325 mmol) d'acide *p*-formylphénylboronique sont ajoutés. Le mélange réactionnel est irradié à 140°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1:1) conduisant au composé **35** sous forme d'un solide jaune (76,8 mg, **69%**)

F= 173 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.81 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.94 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.23-7.32 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.39 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.43-7.49 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.58-7.61 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.73 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.1 Hz), 7.77 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 8.05 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 0.6 Hz).

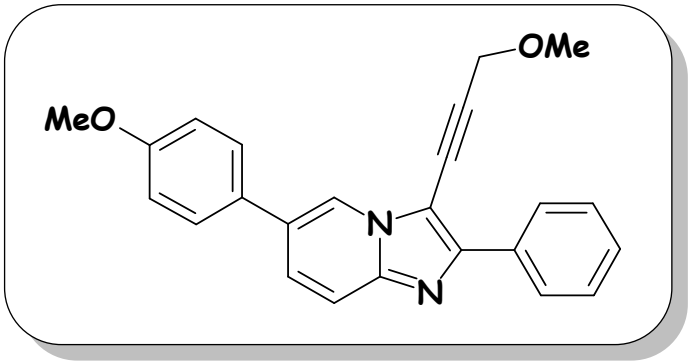
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 114.6 (2×**C**H), 117.6 (**C**H), 119.5 (**C**H), 119.8 (**C**H), 122.7 (**C**H), 125.4 (**C**), 126.2 (**C**H), 126.7 (**C**H), 127.2 (**C**), 128.0 (**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.3 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 129.7 (**C**), 130.6 (**C**), 131.0 (**C**), 133.7 (**C**), 133.8 (**C**), 143.9 (**C**), 144.5 (**C**), 159.7 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1499, 1493, 1324, 1245, 1115, 1064, 814, 695.

SM (IS): *m/z* = 391 [M + 1].

HRMS: Masse calculée pour $C_{27}H_{19}F_3N_2O_2$ [M]+: 444.1528, masse mesurée: 445.1533.

6-(4-Méthoxyphényl)-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine [36]



$C_{24}H_{20}N_2O_2$

M= 368,44 g.mol^{-1}

Le composé **36** est préparé à partir du composé **26** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un huile marron (**86%**).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.53 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.87 (s, 3H, -CH_2OC**H$_3$**), 4.57 (s, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.03 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.35-7.41 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.52 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.53 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.69 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 8.27-8.34 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.39 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.7, 0.8 Hz).

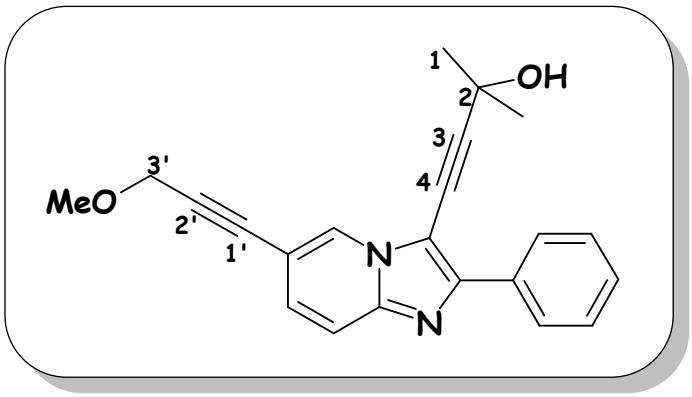
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H_3), 57.9 (O**C**H_3), 60.9 (**C**H_2), 75.8 (**C**), 97.8 (**C**), 104.4 (**C**), 114.7 (2×**C**H), 117.3 (**C**H), 121.8 (**C**), 127.2 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 127.4 (**C**), 128.3 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 129.6 (**C**), 133.4 (**C**), 144.5 (**C**), 149.0 (**C**), 159.8

IR: ν (cm^{-1}) = 2928, 2360, 1499, 1060, 814.

SM (IS): *m/z* = 369 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{24}H_{20}N_2O_2$ [M]+: 369.1603, masse mesurée: 369.1586.

4-[6-(3'-Méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol [37]



$C_{22}H_{20}N_2O_2$

M= 344,42 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Sonogashira sous irradiation micro-ondes:

Sous atmosphère d'argon, 39,9 µL (0,43 mmol) de 2-méthyl-3-butyn-2-ol et 11,16 mg (0,058 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,29 mmol) du composé 20 dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 20 minutes d'agitation sous argon, 10 mg (0,014 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis sous irradiation micro-ondes à 120 °C pendant 30 min. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 4/6) conduit au produit **37** sous forme d'un solide jaune (91 mg, 91%).

F= 106 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.72 (s, 6H, 2×C**H$_3$**), 3.47 (s, 1H, O**H**), 3.49 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.35 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.20 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.30-7.35 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.56 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 8.15 (s, 1H, **H**$_5$), 8.16-8.22 (m, 2H, **H**$_{Ar}$).

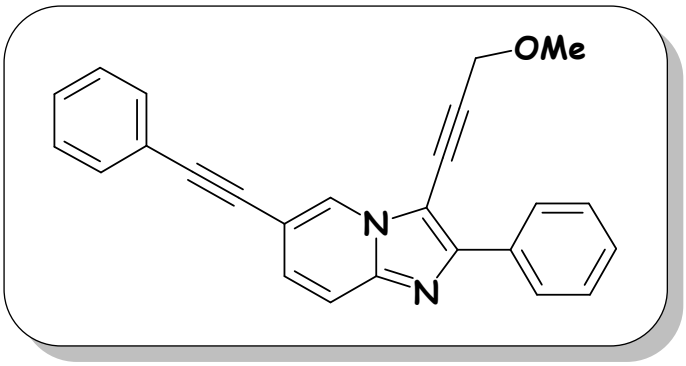
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 31.5 (2×**C**H_3), 58.0 (**C**), 60.4 (**C**H_2), 65.9 (**C**), 70.8 (**C**), 82.4 (**C**), 87.1 (**C**), 106.9 (**C**), 109.2 (**C**), 117.0 (**C**H), 122.6 (**C**), 127.1 (2×**C**H), 128.0 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 129.1 (**C**H), 132.8 (**C**), 143.8 (**C**), 148.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3226, 2985, 2361, 1498, 1098, 808.

SM (IS): *m/z* = 345 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{22}H_{20}N_2O_2$ [M]+: 345.1603, masse mesurée: 345.1584.

3-(3-Méthoxyprop-1-ynyl)-2-phényl-6-phényl éthynylimidazo[1,2-*a*]pyridine [38]



$C_{25}H_{18}N_2O$

M= 362,44 g.mol^{-1}

Le composé **38** est préparé à partir du composé **26** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental décrit pour le produit **37**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un huile marron (**90%**).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.53 (s, 3H, OC**H**$_3$), 4.57 (s, 2H, -C**H**$_2$), 7.35-7.40 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.48 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.53-7.57 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.60 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 8.25-8.31 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.46-8.51 (m, 1H, **H**$_{Ar}$,).

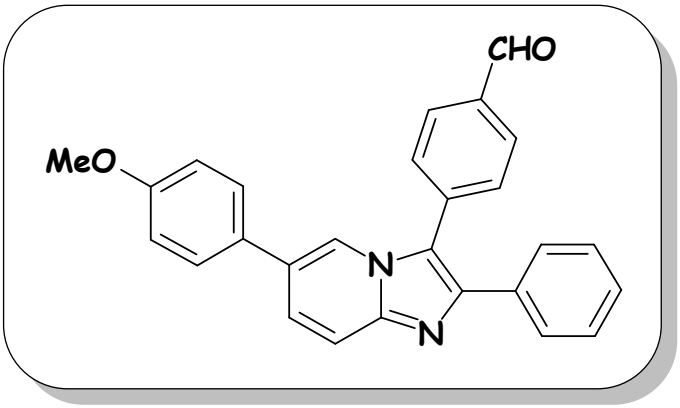
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 58.0 (O**C**H$_3$), 60.8 (**C**H$_2$), 75.2 (**C**), 85.4 (**C**), 91.4 (**C**), 98.2 (**C**), 104.3 (**C**), 110.1 (**C**), 117.2 (**C**H), 122.6 (**C**), 127.3 (2×**C**H), 127.8 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 128.9 (**C**H), 129.4 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 144.1 (**C**), 149.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2925, 2206, 1494, 1092, 688.

SM (IS): *m/z* = 363 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{25}H_{18}N_2O$ [M]+: 363.1479, masse mesurée: 363.1497.

4-[6-(4-Méthoxyphényl)-2'-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-benzaldehyde [41]



$C_{27}H_{20}N_2O_2$

M= 407,47 g.mol^{-1}

Le composé **41** est préparé à partir du composé **6** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental de la réaction "one-pot": couplage de Suzuki/Suzuki décrit pour le produit **35**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**71%**).

F= 204 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.97 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.27-7.34 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.42 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.48 (dd, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.58-7.62 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.68 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.2 Hz), 8.03 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 8.14 (s, 1H, **H**$_5$), 10.10 (s, 1H, C**H**O).

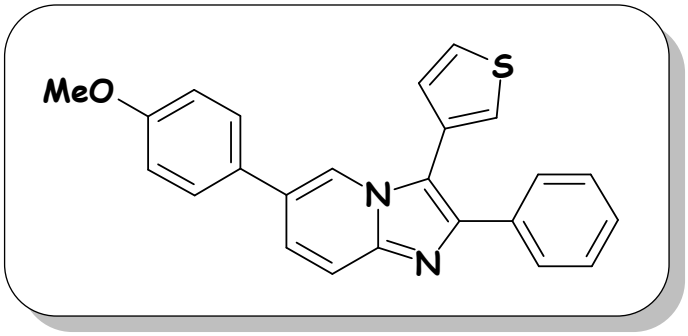
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 114.7 (2×**C**H), 117.7 (**C**H), 119.6 (**C**H), 120.1 (**C**), 126.2 (**C**H), 127.2 (**C**), 128.0 (**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 129.7 (**C**), 130.8 (2×**C**H), 131.1 (2×**C**H), 133.8 (**C**), 136.1 (**C**), 136.3 (**C**), 144.3 (**C**), 144.7 (**C**), 159.7 (**C**), 191.5 (**C**HO).

IR: ν (cm^{-1}) = 2720, 1697, 1602, 1498, 1388, 1244, 1176, 1020, 813, 773.

SM (IS): *m/z* = 408 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{27}H_{20}N_2O_2$ [M]+: 405.1603, masse mesurée: 405.1586.

6-(4-Méthoxyphényl)-2-phényl-3-thiophén-3-yl-imidazo[1,2-*a*]pyridine [42]



$C_{24}H_{18}N_2OS$

M= 382,49 g.mol^{-1}

Le composé **42** est préparé à partir du composé **6** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental de la réaction "one-pot": couplage de Suzuki/Suzuki décrit pour le produit **35**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**71%**).

F= 135 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.95 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.18 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.9, 1.2 Hz), 7.24-7.29 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.29-7.35 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.42 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.44 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.49 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 2.9, 1.2 Hz), 7.55 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.9, 2.9 Hz), 7.69-7.72 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 8.07-8.09 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

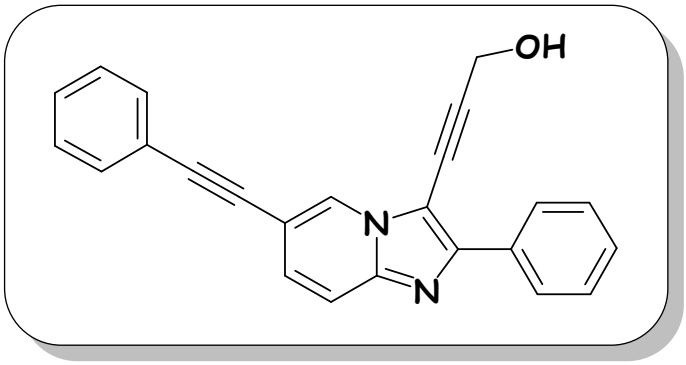
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.5 (O**C**H$_3$), 114.6 (2×**C**H), 116.5 (**C**H), 117.3 (**C**H), 120.2 (**C**H), 125.5 (**C**), 126.3 (**C**H), 126.7 (**C**), 127.3 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.7 (**C**), 130.0 (**C**), 134.3 (**C**), 143.5 (**C**), 144.2 (**C**), 159.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2920, 1608, 1496, 1247, 1115, 1035, 773.

SM (IS): *m/z* = 383 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{24}H_{18}N_2OS$ [M]+: 383.1218, masse mesurée: 383.1201.

3-[2-Phényl-6-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-prop-2-yn-1-ol [39]



$C_{24}H_{16}N_2O$

M= 348,41 g.mol^{-1}

Réaction "one-pot" couplage de Sonogashira/Sonogashira sous irradiation micro-ondes:
Sous atmosphère d'argon, 30 µl (0,27 mmol) de phénylacétylène et 9,5 mg (0,050 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,25 mmol) du dérivé **6** dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 20 minutes d'agitation sous argon, 8,7 mg (0,012 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II) sont ajoutés puis le réacteur est scellé et chauffé sous champ micro-ondes à 70 °C pendant 10 minutes. Après retour à température ambiante, 21 µl (0,37 mmol) d'alcool propargylique sont injectés au réacteur *via* une seringue. Le milieu réactionnel est irradié à 140°C pendant 45 min. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **39** sous forme d'un solide jaune (61 mg, **70%**).

F= 162 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.98 (s, 1H, O**H**), 4.65 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.28 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.30-7.34 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.35 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.36-7.38 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.52-7.54 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.57 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 0.7 Hz), 8.12-8.16 (m, 3H, **H**$_{Ar}$).

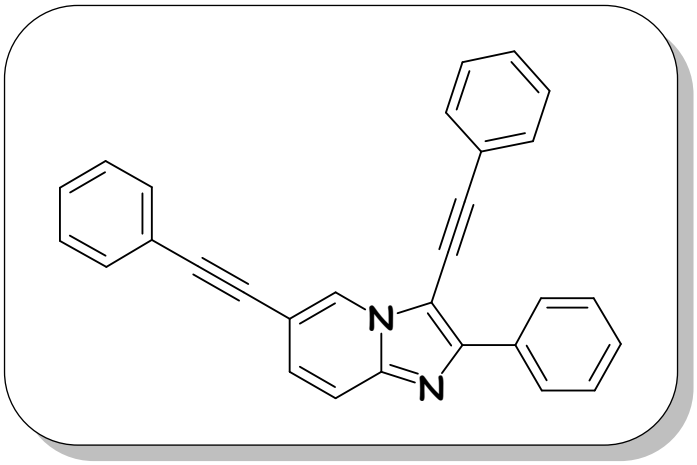
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.7 (**C**H_2), 73.9 (**C**), 85.3 (**C**), 91.5 (**C**), 100.9 (**C**), 104.4 (**C**), 110.1 (**C**), 116.7 (**C**H), 122.6 (**C**), 127.0 (2×**C**H), 127.6 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 128.9 (**C**H), 129.5 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 132.6 (**C**), 143.9 (**C**), 148.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3242, 1595, 1494, 1029, 688.

SM (IS): *m/z* = 349 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{24}H_{16}N_2O$ [M]+: 349.1341, masse mesurée: 349.1323.

3,6-Bis(phényléthynyl)imidazo-2-phényl[1,2-]pyridine[40]



$C_{29}H_{18}N_2$

M= 394,48 g.mol^{-1}

Le composé **40** est isolé lors des essais d'optimisation de la réaction "one-pot" couplage de Sonogashira/Sonogashira sous irradiation micro-ondes:

Huile jaune (**15%**).

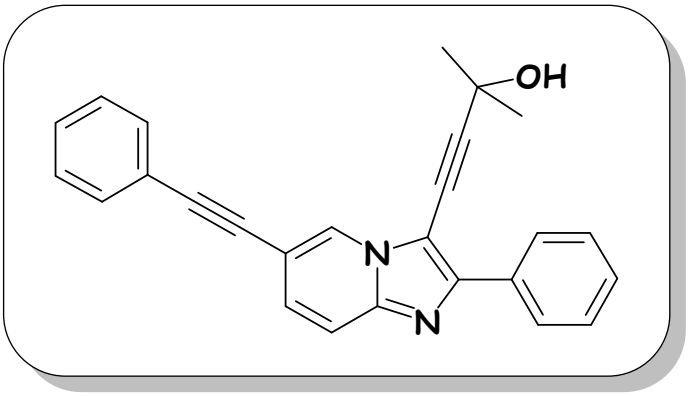
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.31-7.42 (m, 8H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.45-7.47 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.55-7.57 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.61-7.64 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.37-8.38 (m, 2H, $\mathbf{H}_{8,7}$), 8.48 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 85.4 (**C**), 91.5 (**C**), 91.3 (**C**), 101.7 (**C**), 109.9 (2×**C**), 117.1 (**C**H), 122.5 (2×**C**), 127.3 (2×**C**H), 127.7 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (4×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.1 (**C**H), 131.4 (2×**C**H), 131.6 (**C**), 131.6 (2×**C**H), 133.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 2220,1478, 1240, 688.

SM (IS): *m/z* = 395 [M + 1]

2-Méthyl-4-[2-phényl-6-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]but-3-yn-2-ol [43]



$C_{26}H_{20}N_2O$

M= 376,46 g.mol^{-1}

Le composé **43** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental décrit pour le produit **39**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**55%**).

F= 141 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.73 (s, 6H, 2×C**H**$_3$), 3.20-3.40 (m, 1H, O**H**), 7.32 (dd, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.33-7.36 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.37-7.43 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.55-7.59 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.61 (dd, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.2, 0.8 Hz), 8.20-8.23 (m, 3H, **H**$_{Ar}$)

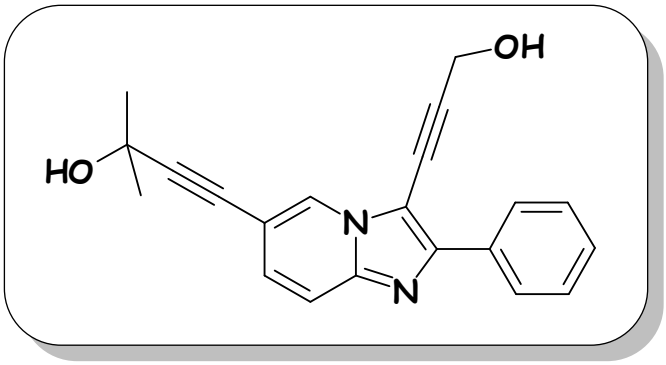
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 31.5 (2×**C**H$_3$), 65.9 (**C**), 71.0 (**C**), 85.4 (**C**), 91.4 (**C**), 104.4 (**C**), 106.8 (**C**), 110.0 (**C**), 117.0 (**C**H), 122.6 (**C**), 127.2 (2×**C**H), 127.5 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 128.9 (**C**H), 129.2 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 132.9 (**C**), 143.8 (**C**), 148.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3257, 2980, 1498, 1391, 1314, 756, 687.

SM (IS): *m/z* = 377 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{20}H_{18}N_2O$ [M]+: 377.1654, masse mesurée: 377.1646.

4-[6-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol [44]



$C_{21}H_{18}N_2O_2$

M= 330,39 g.mol^{-1}

Le composé **44** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **6** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental décrit pour le produit **39**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**68%**).

F= 187 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0.89 (s, 6H, 2×C**H$_3$**), 3.63 (s, 2H, C**H$_2$**), 6.57-6.63 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 6.63-6.70 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 6.74-6.79 (m, 1H, **H$_4$**'), 7.36-7.42 (m, 2H, **H$_{7,8}$**), 7.69 (s, 1H, **H$_5$**).

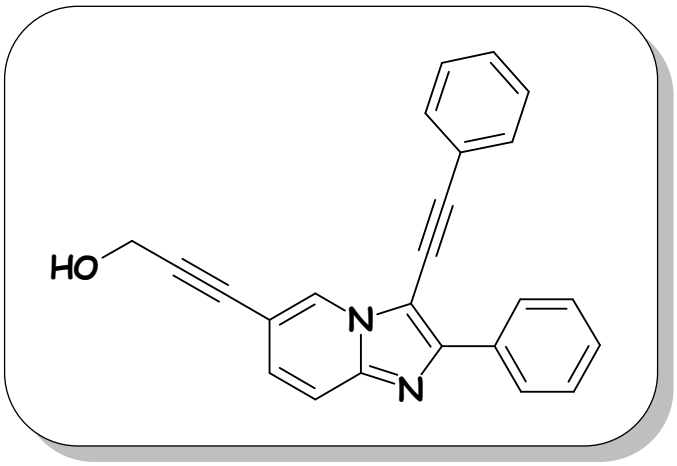
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.9 (2×**C**H$_3$), 41.5 (**C**H$_2$), 56.8 (**C**), 61.1 (**C**), 71.5 (**C**), 81.8 (**C**), 96.4 (**C**), 99.1 (**C**), 101.9 (**C**), 107.8 (**C**H), 118.6 (2×**C**H), 119.5 (**C**H), 120.0 (2×**C**H), 120.4 (**C**H), 121.5 (**C**H), 124.2 (**C**), 135.5 (**C**), 139.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3247, 2980, 1498, 1395, 1023, 703.

SM (IS): *m/z* = 331 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{21}H_{18}N_2O_2$ [M]+: 331.1447, masse mesurée: 331.1431.

3-(2-Phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-prop-2-yn-1-ol [45]



$C_{24}H_{16}N_2O$

M= 348,41 g.mol^{-1}

Le composé **45** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental décrit pour le produit **39**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**75%**).

F= 169 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.60-2.87 (m, 1H, O**H**), 4.50 (s, 2H, C$\mathbf{H_2}$), 7.22 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.2, 1.5 Hz), 7.37-7.43 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.50 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.57-7.63 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.32-8.37 (m, 2H, $\mathbf{H}_{7,8}$), 8.41 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$).

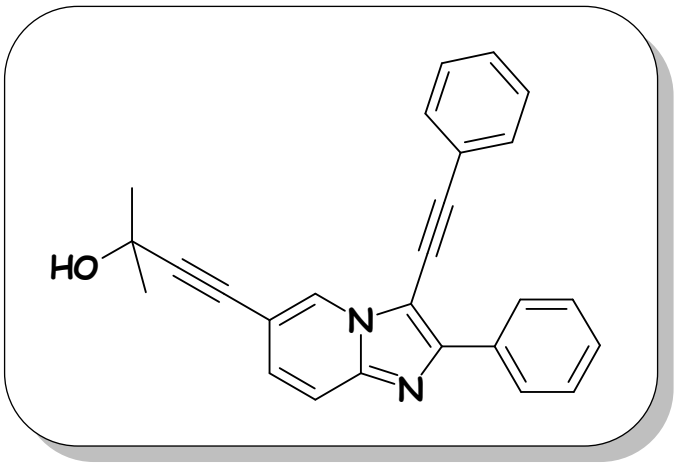
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.5 (**C**H_2), 77.6 (**C**), 81.7 (**C**), 89.6 (**C**), 101.9 (**C**), 105.1 (**C**), 109.3 (**C**), 117.2 (**C**H), 122.5 (**C**), 127.4 (2×**C**H), 128.2 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.1 (**C**H), 129.2 (**C**H), 131.5 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 144.1 (**C**), 148.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3249, 2923, 2200, 1498, 1025, 748, 687.

SM (IS): *m/z* = 349 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{24}H_{16}N_2O$ [M]+: 349.1341, masse mesurée: 349.1330.

2-Méthyl-4-[2-phényl-3-(phenyléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-but-3-yn-2-ol [46]



$C_{26}H_{20}N_2O$

M= 376,46 g.mol^{-1}

Le composé **45** est préparé à partir de la 6-iodo-3-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **7** sous irradiation micro-ondes selon le protocole expérimental décrit pour le produit **39**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**74%**).

F= 170 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 7.19 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2, 1.5 Hz), 7.36-7.42 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.49 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.58-7.62 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 8.34-8.36 (m, 2H, **H**$_{Ar}$)

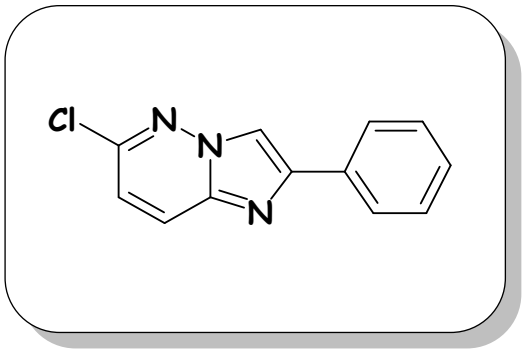
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 31.5 (2×**C**H_3), 65.6 (**C**), 77.7 (**C**), 78.2 (**C**), 96.1 (**C**), 101.8 (**C**), 105.0 (**C**), 109.5 (**C**), 117.1 (**C**H), 122.5 (**C**), 127.4 (2×**C**H), 127.9 (**C**H), 128.7 (4×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.0 (**C**H), 129.3 (**C**H), 131.5 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 144.0 (**C**), 148.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3241, 2924, 1497, 1396, 1162, 750, 686.

SM (IS): *m/z* = 378 [M + 1]

HRMS: Masse calculée pour $C_{26}H_{20}N_2O$ [M]+: 377.1642, masse mesurée: 349.16.

6-Chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [47]



$C_{12}H_8ClN_3$

M= 229,67 g.mol^{-1}

Sous atmosphère inerte, 2 g (15,43 mmol) de 6-chloro-2-aminopyridazine et 916 mg (18,52 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 3,38 g (16,98 mmol) de 2-bromoacétophénone dans 20 ml d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 8 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec. Le résidu obtenu est lavé deux fois par 10 ml d'éthanol, pour conduire au dérivé **47** sous la forme d'un solide jaune (3,15 g, **89%**)

F= 192 °C

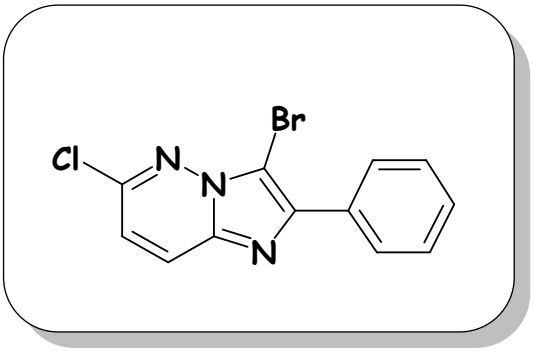
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.04 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4Hz), 7.34-7.40 (m, 1H, **H**$_{4'}$), 7.44-7.47 (m, 2H, **H**$_{3',5'}$), 7.89 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.69-7.90 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 8.20 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 113.2 (**C**H), 119.0 (**C**H), 123.0 (**C**H), 126.1 (2×**C**H), 126.4 (**C**H), 128.8 (**C**), 129.0 (2×**C**H), 132.9 (**C**), 133.1 (**C**), 146.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3065, 1673, 1516, 1446, 1100, 826 , 801, 685.

SM (IS): *m/z* = 230 [M + 1]

3-Bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [48]



$C_{12}H_7BrClN_3$

M= 308,57 g.mol^{-1}

Sous atmosphère inerte, 852 mg (4,78 mmol) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés à une solution de 1,0 g (4,35 mmol) du composé **47** dissous dans 15 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé successivement avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec conduisant au dérivé **48** sous forme d'un solide jaune (1,28 g, **96%**).

F= 180-182 °C

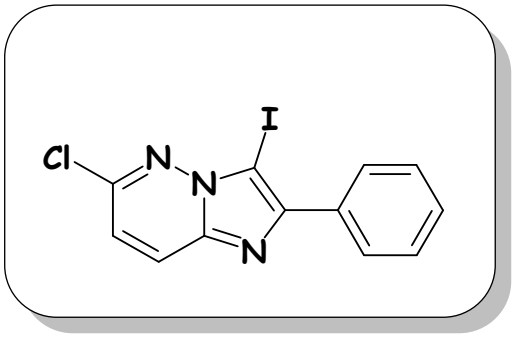
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7,01 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9,3 Hz), 7,32-7,43 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7,78 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9,3 Hz), 8,05-8,09 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 110,7 (**C**), 119,5 (**C**H), 126,6 (**C**H), 127,8 (2×**C**H), 128,7 (2×**C**H), 129,0 (**C**H), 132,2(**C**), 138,1 (**C**), 143,8 (**C**), 147,6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060, 1467, 1306, 1099, 826 , 764, 678.

SM (IS): *m/z* = 309 [M + 1]

6-Chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazines [49]



$C_{12}H_7ClIN_3$

M= 355,57 g.mol^{-1}

Sous atmosphère inerte, 979 mg (4,35 mmol) de *N*-iodosuccinimide sont ajoutés à une solution de 1,0 g (4,35 mmol) du composé **47** dissous dans 15 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé successivement avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec conduisant au dérivé **49** sous forme d'un solide jaune (1,42 g, **92%**).

F= 203 °C

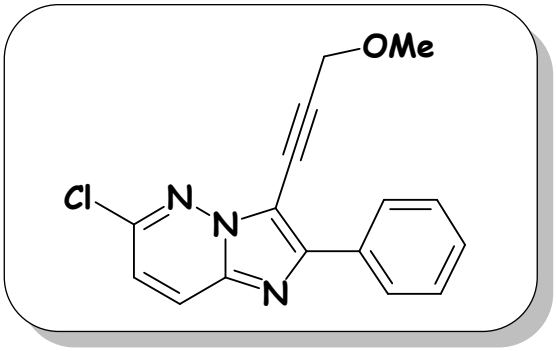
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHzδ: 7,11 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9,3 Hz), 7,42-7,53 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7,85 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9,3 Hz), 8,10-8.12 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 99,7 (**C**), 120,5 (**C**H), 126,9 (**C**H), 129,0 (2×**C**H), 129,1 (2×**C**H), 129,5 (**C**H), 133,4 (**C**), 141,1 (**C**), 148,0 (**C**), 149,2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3063, 1461, 1305, 1099, 826 , 793, 679.

SM (IS): *m/z* = 356 [M + 1]

6-Chloro-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [50]



$C_{16}H_{12}ClN_3O$

M= 297,95 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Sonogashira en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine 49:
Sous atmosphère d'argon, 43,3 mg (0,61 mmol) de méthoxy propargyléther et 10,7 mg (0,05 mmol) d'iodure de cuivre sont additionnés à 0.1 g (0,28 mmol) du composé 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** dissous dans 3 ml d'un mélange DMF/Et_3N (1/1). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 25 mg (0,02 mmol) de tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium sont ajoutés, le mélange est agité pendant 4h à 50 °C. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **50** sous la forme d'un solide jaune (70.3 mg, **84%**).

F= 120-121 °C

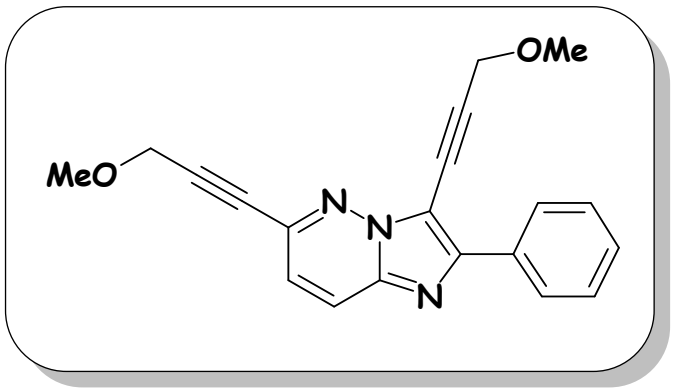
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz δ: 3,50 (s, 3H, C**H$_3$**), 4,52 (s, 2H, C**H$_2$**OCH_3), 7,07 (d, 1H, **H$_7$,** *J* = 9,3 Hz), 7,40-7,45 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7,84 (d, 1H, **H$_8$**, *J* = 9,3 Hz), 8,25-8,28 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 58,0 (**C**CH_3), 60,8 (**C**CH_2), 74,3 (**C**), 98,3 (**C**), 109,5 (**C**), 120,3 (**C**H), 126,4 (**C**H), 127,3 (2×**C**H), 128,7 (2×**C**H), 129,3 (**C**H), 132,6 (**C**), 137,8 (**C**), 147,4 (**C**), 148,5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3036, 2220,1516, 1441, 1308, 1088, 807, 668.

SM (IS): *m/z* = 298 [M + 1]

3,6-Bis-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phényl imidazo[1,2-*b*]pyridazine [51]



$C_{20}H_{17}N_3O2$

M= 331,38 g.mol^{-1}

Le composé **51** est isolé lors des essais d'optimisation du couplage de Sonogashira au départ de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **50**

Huile marron (**6%**).

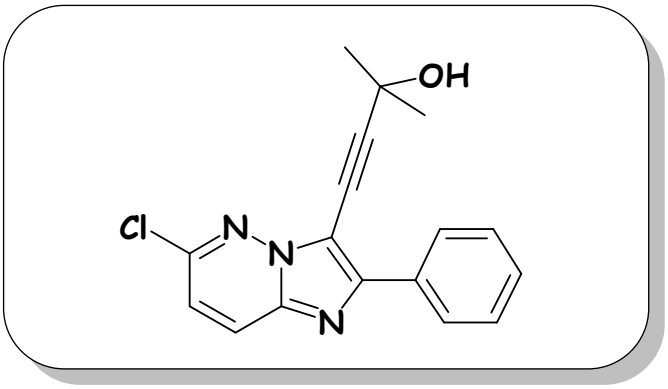
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.50 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.54 (s, 3H, C**H$_3$**), 4.40 (s, 2H, C**H$_2$**OCH$_3$), 4.56 (s, 2H, C**H$_2$**OCH$_3$), 7.19 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.2 Hz), 7.42-7.51 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7.90 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.2 Hz), 8.30-8.35 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 58.0 (CH_3), 58.3 (CH_3), 60.3 (CH_2), 60.9 (CH_2), 74.7 (C), 82.2 (C), 89.3 (C), 98.0 (C), 109.2 (C), 122.0 (CH), 124.7 (CH), 127.4 (2×CH), 128.7 (2×CH), 129.3 (CH), 132.8 (C), 138.2 (C), 138.4 (C), 148.9 (C).

IR: ν (cm^{-1}) = 2972, 2228,1677, 1443, 1298, 1092, 827, 672.

SM (IS): *m/z* = 332 [M + 1]

4-(6-Chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-2-méthyl-but-3-yn-2-ol [52]



$C_{17}H_{14}ClN_3O$

M= 311,77 g.mol^{-1}

Le composé **52** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **50**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F= 134 °C

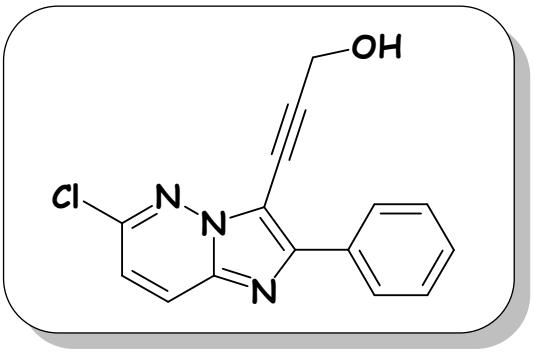
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 1.72 (s, 6H, 2×CH_3), 6.98 (d, 1H, **H_7**, *J* = 9.3 Hz), 7.35-7.45 (m, 3H, **$H_{3',4',6'}$**), 7.83 (d, 1H, **H_8**, *J* = 9.3 Hz), 8.19-8.23 (m, 2H, **$H_{2',6'}$**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 28.7 (2×**C**H_3), 63.4 (**C**), 67.8 (**C**), 104,3 (**C**), 106,9 (**C**), 117,6 (**C**H), 123,8 (**C**H), 124,6 (2×**C**H), 126,1 (2×**C**H), 126,9 (**C**H), 130,0 (**C**), 135,1 (**C**), 144,8 (**C**), 145,4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3185, 2985, 2223,1524, 1418, 1075, 701.

SM (IS): *m/z* = 312 [M + 1]

3-(6-Chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-prop-2-yn-1-ol [53]



$C_{15}H_{10}ClN_2O$

M= 283,72 g.mol^{-1}

Le composé **53** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **50**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**60%**).

F= 170 °C

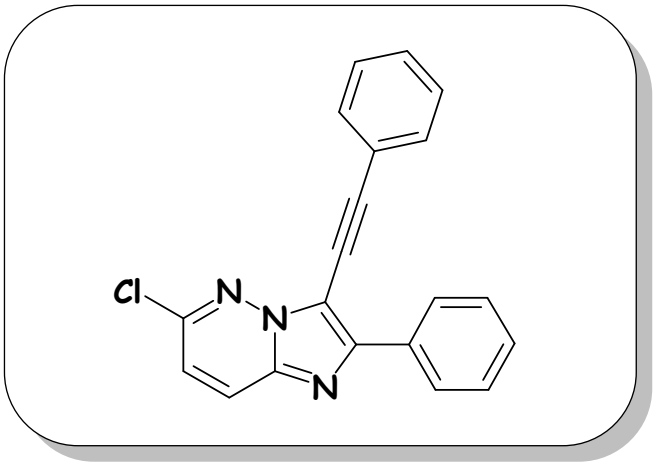
RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$, 250 MHz) δ: 4,54 (d, 2H, C**H$_2$**, *J* = 6,0 Hz), 5,60 (t, 1H, O**H**, *J* = 6,0 Hz), 7,44-7,55 (m, 4H, **H$_{Ar}$**), 8,26-8,29 (m, 3H, **H$_{Ar}$**).

RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$, 62.9 MHz) δ: 49,8 (**C**H$_2$), 71,6 (**C**), 102,5 (**C**), 108,4 (**C**), 121,0 (**C**H), 126,5 (2×**C**H), 127,5 (**C**H), 128,8 (2×**C**H), 129,1 (**C**H), 132,4 (**C**), 137,7 (**C**), 146,6 (**C**), 147,0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3378, 2923, 2226,1523, 1437, 1015, 706.

SM (IS): *m/z* = 284 [M + 1]

6-Chloro-2-phényl-3-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [54]



$C_{20}H_{12}ClN_3$

M= 329,79 g.mol^{-1}

Le composé **54** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **50**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**90%**).

F= 156 °C

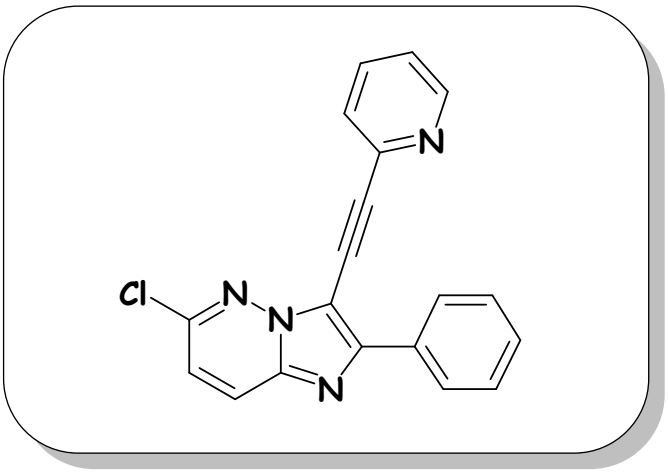
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.08 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.33-7.40 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.43-7.56 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.63-7.67 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.86 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.3 Hz), 8.32-8.41 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 101.8 (**C**), 110.2 (**C**), 120.1 (**C**), 122.5 (**C**H), 126.3 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 129.1 (**C**H), 129.2 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 132.8 (**C**), 137.8 (**C**), 147.4 (**C**), 148.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3045, 2224, 1537, 1418, 774.

SM (IS): *m/z* = 330 [M + 1]

6-Chloro-2-phényl-3-[(pyridin-2''-yl)éthynyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazine [55]



$C_{19}H_{11}ClN_4$

M= 330,78 g.mol^{-1}

Le composé **55** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **50**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**50%**).

Huil marron

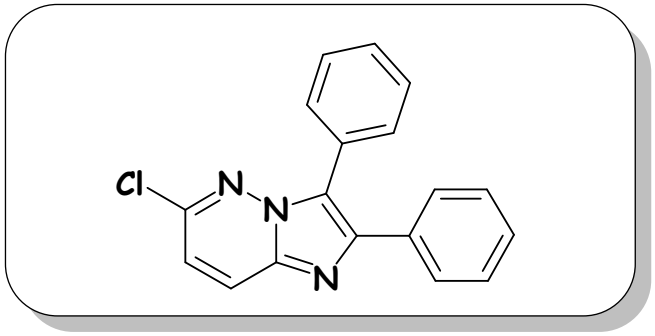
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.25-7.29 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$), 7.51 (m, 2H, $\mathbf{H}_{py}$), 7.68-7.75 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7.92 (d, 1H, $\mathbf{H_8}$, *J* = 9.3 Hz), 8.32-8.54 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$), 8.56-8.66 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ:: 73.2 (**C**), 81.0 (**C**), 100.8 (**C**),120.7 (**C**H), 123.4 (**C**H), 123.8 (**C**H), 126.4 (**C**H), 127.4 (2×**C**H), 127.6 (**C**H), 128.5 (**C**H), 128.8 (2×**C**H), 129.4 (**C**H), 132.6 (**C**), 138.2 (**C**), 142.9 (**C**), 147.6 (**C**), 149.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3040, 2221, 1424, 689.

SM (IS): *m/z* = 331 [M + 1]

6-Chloro-2,3-diphénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [56]



$C_{18}H_{12}ClN_3$

M= 305,77 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Stille en position 3 d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine 49:
Sous atmosphère d'argon, 110 µl (0,33 mmol) de tributylphényle étain et 17 mg (0.056 mmol) de triphénylarsine sont additionnés à 0.1 g (0,28 mmol) du composé 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** dissous dans 3 ml du dioxane. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 25 mg (0,02 mmol) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium sont ajoutés puis le mélange est agité à 50 °C pendant 12h. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **56** sous la forme d'un solide jaune (81,7 mg, **95%**).

F= 191-192 °C

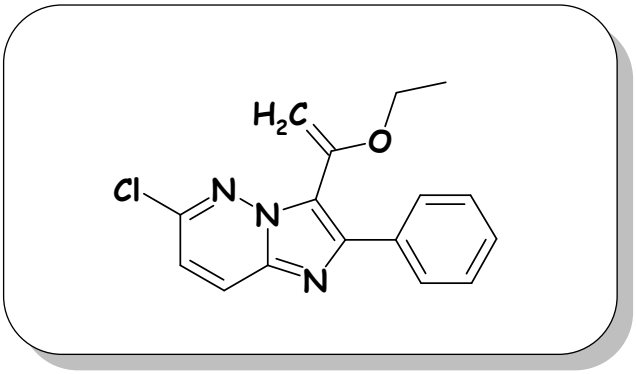
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.07 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.29-7.31 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.52 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.54-7.63 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.65-7.67 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.95 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 118.9 (**C**H), 125.9 (**C**), 126.6 (**C**H), 128.1 (**C**), 128.3 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.8 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 130.5 (2×**C**H), 133.7 (**C**), 137.4 (**C**), 144.2 (**C**), 146.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3023, 1517, 1430, 1246, 1097, 693.

SM (IS): *m/z* = 306 [M + 1]

6-Chloro-3-(1-éthoxyvinyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [57]



$C_{16}H_{14}ClN_3O$

M= 229,76 g.mol^{-1}

Le composé **57** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**90%**).

F= 100-101 °C

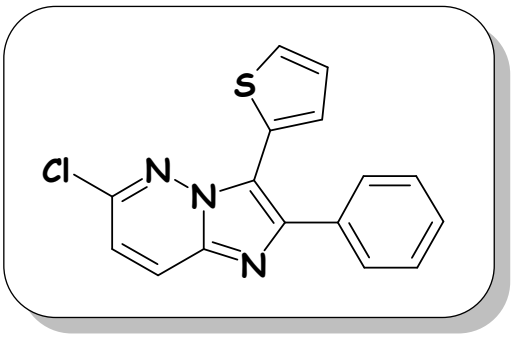
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 1,30 (t, 3H, $CH_2C\mathbf{H_3}$, *J* = 7,0 Hz), 4,01 (q, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_3$, *J* = 7,0 Hz), 4,72 (d, 1H, C=C**H**H, *J* = 2,5 Hz), 4,80 (d, 1H, C=CH**H**, *J* = 2,5 Hz), 7,05 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9,3 Hz), 7,35-7,40 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7,83 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9,3 Hz) 7,37-7,49 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ:14,7 (**C**H_3), 64,3 (**C**H_2), 92,5 (**C**H), 119,6 (**C**H), 123,1 (**C**), 126,9 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128,8 (2×**C**H), 128,9 (**C**H), 134,0 (**C**), 137,7 (**C**), 145,1 (**C**), 147,1 (**C**), 150,1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3062, 1668, 1521, 1473, 1246, 1101, 1097, 700.

SM (IS): *m/z* = 230 [M + 1]

6-Chloro-2-phényl-3-(thiophen-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [58]



$C_{16}H_{10}ClN_3S$

M= 311,80 g.mol^{-1}

Le composé **58** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**89%**).

F= 129-130 °C

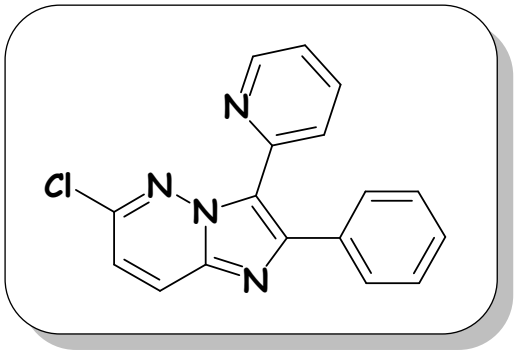
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.08 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.12-7.15 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.37-7.43 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7.45-7.49 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.72-7.73 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$), 7.92 (d, 1H, $\mathbf{H}_{8'}$, *J* = 9.3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 119.4 (**C**H), 120.7 (**C**), 127.1 (**C**H), 127.8 (**C**H), 128.2 (**C**H), 128.7 (**C**), 129.1 (2×**C**H), 129.2 (**C**H), 129.3 (2×**C**H), 129.6 (**C**H), 134.2 (**C**), 138.1 (**C**), 145.7 (**C**), 147.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3050, 1445, 1101, 1090, 915, 711.

SM (IS): *m/z* = 312 [M + 1]

6-Chloro-2-phényl-3-(2-pyridinyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [59]



$C_{17}H_{11}ClN_4$

M= 306,76 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 218 µl (0,67 mmol) de tributyl(pyridyl) étain et et 17 mg (0.056 mmol) de triphénylarsine sont additionnés à 0.1 g (0,28 mmol) du composé 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** dissous dans 3 ml du dioxane. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 25 mg (0,02 mmol) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium sont ajoutés puis le mélange est agité pendant 12h à 50 °C. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **59** sous la forme d'un solide jaune (73 mg, **85%**).

F= 176 °C

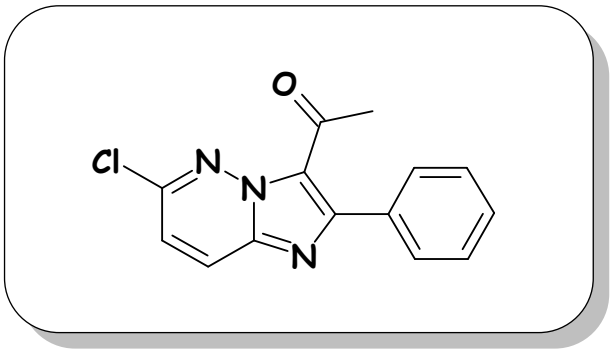
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.09 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.26-7.34 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.33-7.40 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$), 7.58-7.69 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7,8 (td, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 7.95 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.3), 8.74-8.82 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 119.5 (**C**H), 123.6 (**C**H), 126.3 (**C**H), 126.8 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 133.4 (**C**), 136.7 (**C**H), 137.5 (**C**), 145.5 (**C**), 146.8 (**C**), 148.3 (2×**C**), 150.4 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 3023, 1584, 1464, 1297, 1103, 777.

SM (IS): *m/z* = 307 [M + 1]

1-(6-Chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)-éthanone [60]



$C_{14}H_{10}ClN_3O$

M= 271,71 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 110 µl (0,33 mmol) de tributylphényle étain et 17 mg (0.056 mmol) de triphénylarsine sont additionnés à 0.1 g (0,28 mmol) du composé 6-chloro-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** dissous dans 3 ml du dioxane. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 25 mg (0,02 mmol) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium sont ajoutés puis le mélange est agité pendant 12h à 50 °C. Par la suite 10 mL d'une solution à 10 % d'acide chloridrique sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 12h puis neutralisée par du Na_2CO_3 et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **56** sous la forme d'un solide jaune (64,9 mg, **85%**).

Solide jaune .

F= 110-111 °C

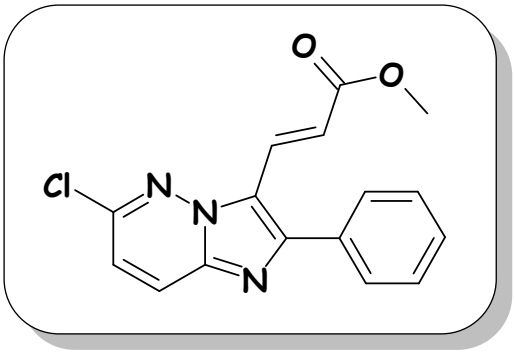
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 2,73 (s, 3H, **CH_3**), 7,24 (d, 1H, **H_7**, *J* = 9,4 Hz), 7,42-7,48 (m, 3H, **$H_{3',4',5'}$**), 7,80-7,84 (m, 2H, **$H_{2',6'}$**), 7,98 (d, 1H, **H_8**, *J* = 9,4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 31,9 (**C**H_3), 122,1 (**C**H), 125,8 (**C**), 127,7 (**C**H), 128.8 (2×**C**H), 130,0 (**C**H), 130,3 (2×**C**H), 133,8 (**C**), 138,9 (**C**), 147,8 (**C**), 151,9 (**C**), 189,5 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3062, 1667, 1521, 1473, 1101, 821, 700.

SM (IS): *m/z* = 271 [M + 1]

3-(6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl) acrylate de méthyle [61]



$C_{16}H_{12}ClN_3O_2$

M= 313,75 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 135 mg (1.68 mmol) d'acrylate de méthyle, 415 mg (1,12 mmol) d'iodure de tétrabutylammonium, et 41 mg (0,056 mmol) de chlorure de bis(diphénylphosphinoferrocène) dipalladium (II) sont additionnés à une solution de 0,2 mg (0,56 mmol) du composé **49** dissous dans 4 ml d'un mélange dioxane/DIEA, 1/1). Le milieu réactionnel est agité pendant 48h à 50 °C. Le solvant est évaporé puis le résidu repris avec du dichlorométhane, filtré sur célite, concentré et purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) conduisant ainsi au dérivé **61** (109 mg) sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de **62%**.

F= 153 °C

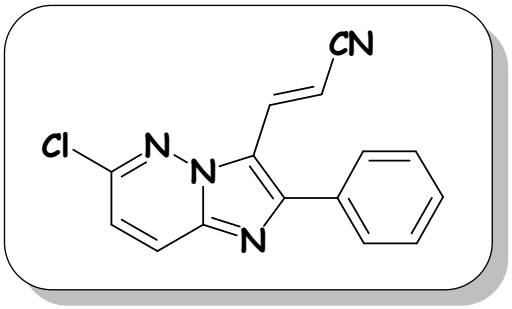
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3,82 (s, 3H, OC**H**$_3$), 7,19 (d, 1H, **H**$_7$, J = 9.4 Hz), 7,39 (d, 1H, CH=C**H**CO_2CH_3, J_{trans} = 16.0 Hz), 7,46-7,55 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7,74-7,76 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 7,97 (d, 1H, **H**$_8$, J = 9.4 Hz), 8,00 (d, 1H, Ar-C**H**=$CHCO_2CH_3$, J_{trans} = 16.0 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 52,3 (**C**H_3), 119,0 (**C**H), 120,8 (**C**H), 121,8 (**C**), 127.2 (**C**H), 129,2 (**C**H), 129,5 (2×**C**H), 129,8 (**C**H), 129,9 (2×**C**H), 133,4 (**C**), 140,2 (**C**), 147,6 (**C**), 151,1 (**C**), 168,6 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3062, 1700, 1470, 1298, 1172, 817, 700.

SM (IS): *m/z* = 314 [M + 1]

3-(6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl) acrylonitrile [62]



$C_{15}H_9ClN_4$

M= 280,72 g.mol^{-1}

Le composé **62** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **61**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**63%**).

F= 193-194 °C

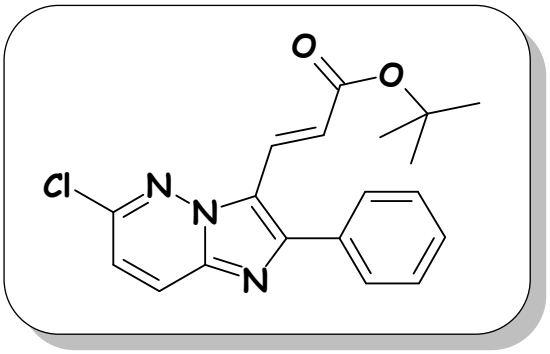
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 6.99 (d, 1H, CH=C**H**CO_2CH_3, J_{trans} = 16.0 Hz), 7.26 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.3 Hz), 7.52-7.55 (m, 3H, $\mathbf{H}_{3',4',5'}$), 7.64 (d, 1H, Ar-C**H**=CHCO_2CH_3, J_{trans} = 16.0 Hz), 7.69-7.72 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$), 8.02 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 97,4 (**C**H), 119,6 (**C**), 121,0 (**C**H), 121,5 (**C**), 127.5 (**C**H), 129,7 (2×**C**H), 129,8 (2×**C**H), 130,3 (**C**H), 132,8 (**C**), 134,7 (**C**H), 140,6 (**C**), 147,9 (**C**), 151,4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060, 2210, 1605, 1523, 1298, 1087, 820, 699.

SM (IS): *m/z* = 281 [M + 1]

3-(6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)acrylate acrylate de *tert*-butyle [63]



$C_{19}H_{18}ClN_3O_2$

M= 355,83 g.mol^{-1}

Le composé **63** est préparé à partir de la 3-bromo-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **49** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **61**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**64%**).

F= 130-131 °C

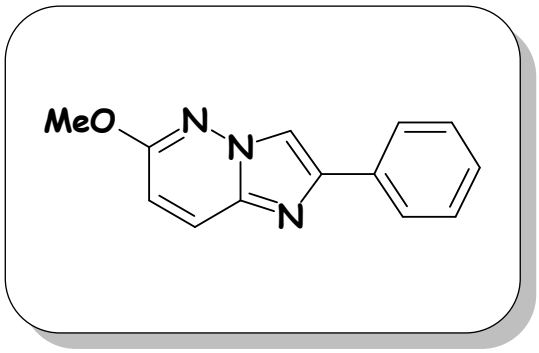
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 1.55 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.17 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 9.4 Hz), 7.30 (d, 1H, CH=C**H**CO_2CH_3, J_{trans} = 16.0 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H, **H$_{3',4',5'}$**), 7.74-7.76 (m, 2H, **H$_{2',6'}$**), 7.96 (d, 1H, **H$_8$**, *J* = 9.4 Hz), 7.96 (d, 1H, Ar-C**H**=CHCO_2CH_3, J_{trans} = 16.0 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 28.8 (3×**C**H_3), 81.2 (**C**),120.6 (**C**H), 121.3 (**C**H), 122.0 (**C**), 127.2 (**C**H), 128.1 (**C**H), 129.4 (2×**C**H), 129.7 (**C**H), 129.8 (2×**C**H), 133.5 (**C**), 140.0 (**C**), 147.5 (**C**), 150.8 (**C**), 167.6 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060, 1697, 1615, 1148, 1087, 865, 806, 692.

SM (IS): *m/z* = 356 [M + 1]

6-Méthoxy-2-phénylimidazo[1,2-b]pyridazine [64]



$C_{13}H_{11}N_3O$

M= 225,25 g.mol^{-1}

---

100 mg (0,433 mmol) de 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** sont dissoutes dans 2 mL du méthanol. Une solution de 29.9 mg (1,31 mmol) de sodium dans le minimume de méthanol est ajoutée au mélange réactionel. Le mélange est chauffé à reflux pendant 48 heures puis évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide conduisant ainsi au dérivé **64** (96 mg) sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de **98%**.

F= 124 °C

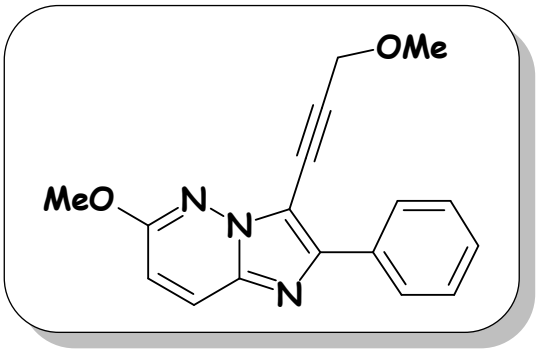
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.92 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.60 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.6 Hz), 7.32-7.34 (m, 1H, **H**$_{4'}$), 7.34-7.44 (m, 2H, **H**$_{3',5'}$), 7.72 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.6 Hz), 7.86-7.89 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 7.98 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 54.6 (O**C**H$_3$), 111.9 (**C**H), 113.0 (**C**H), 125.6 (2×**C**H), 126.8 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 133.7 (**C**), 137.5 (**C**), 144.3 (**C**), 160.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3065, 1615, 1545, 1472, 1291, 1014, 741, 690.

SM (IS): *m/z* = 226 [M + 1]

6-Méthoxy-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [65]



$C_{17}H_{16}N_3O_2$

M= 294,34 g.mol^{-1}

Le composé **65** est préparé à partir du dérivé **50** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **64**.

Solide jaune (**96%**).

F= 90 °C

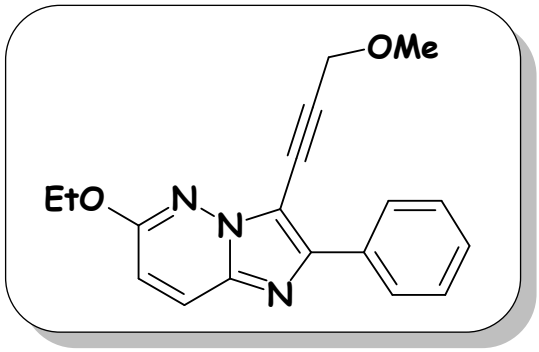
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.46 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.97 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.45 (s, 2H, C**H$_2$**OCH$_3$), 6.65 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 9,5 Hz), 7.29 (td, 1H, **H$_{4'}$**, *J* = 5.1, 2.0 Hz,), 7.33-7.42 (m, 2H, **H$_{3',5'}$**), 7.69 (d, 1H, **H$_8$**, *J* = 9,5 Hz), 8.14-8.19 (m, 2H, **H$_{2',6'}$**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 54.8 (O**C**H$_3$), 57.6 (O**C**H$_3$), 60.8 (**C**H$_2$), 75.4 (**C**), 96.8 (**C**), 109.1 (**C**H), 113.2 (**C**H), 126.9 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 133.4 (**C**), 137.4 (**C**), 146.7 (**C**), 160.3 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3046, 2201, 1615, 1547, 1491, 1292.

SM (IS): *m/z* = 295 [M + 1]

6-Ethoxy-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phényl-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [66]



$C_{18}H_{17}N_3O_2$

M= 307,36 g.mol^{-1}

Le composé **66** est préparé à partir du dérivé **50** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **64**.

Huile jaune (**95%**).

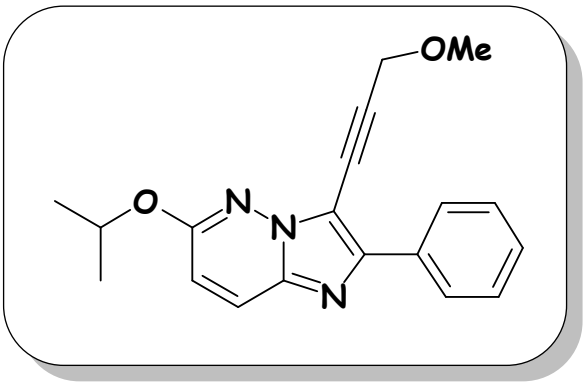
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\mathbf{H_3}$), 3.51 (s, 3H, $OC\mathbf{H_3}$), 4.44 (q, 2H, $OC\mathbf{H_2}CH_3$, *J* = 7.1Hz), 4.51 (s, 2H, $C\mathbf{H_2}$), 6.69 (d, 1H, $\mathbf{H_7}$, *J* = 9,5 Hz), 7.34 (td, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$, *J* = 5.0, 2.0 Hz), 7.38-7.47 (m, 2H, $\mathbf{H}_{3',5'}$), 7.74 (d, 1H, $\mathbf{H_8}$, *J* = 9,5 Hz), 8.19-8.25 (m, 2H, $\mathbf{H}_{2',6'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 14.4 ($O\mathbf{C}H_3$), 57.6 ($O\mathbf{C}H_3$), 60.8 ($\mathbf{C}H_2$), 63.5 ($\mathbf{C}H_2$), 75.5 (**C**), 96.6 (**C**H), 113.5 (**C**H), 126.0 (**C**H), 126.9 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 133.5 (**C**), 137.4 (**C**), 146.6 (**C**), 160.0 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3044, 2203, 1615, 1547, 1480, 1292, 1208.

SM (IS): *m/z* = 308 [M + 1]

6-Isopropyloxy-3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [67]



$C_{19}H_{19}N_3O_2$

M= 321,38 g.mol^{-1}

Le composé **67** est préparé à partir du dérivé **50** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **64**.

Huile jaune (**90%**).

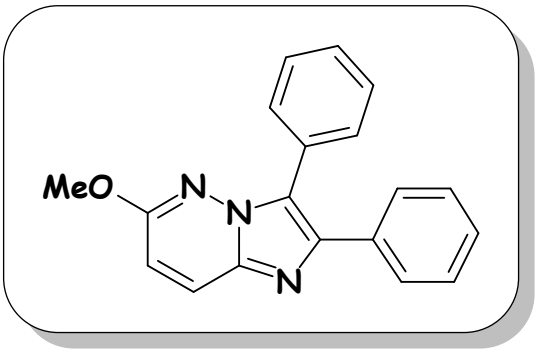
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 1.42 (d, 6H, 2×C**H$_3$**, *J* = 6,1 Hz), 3.52 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.52 (s, 2H, C**H$_2$**), 5.32-5.36 (m, 1H, C**H**(CH_3)$_2$), 6.67 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 9,5 Hz), 7.32-7.38 (m, 1H, **H$_{4'}$**), 7.39-7.49 (m, 2H, **H$_{3',5'}$**), 7.76 (d, 1H, **H$_8$**, *J* = 9,5 Hz), 8.19-8.27 (m, 2H, **H$_{2',6'}$**)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 21.8 (2×**C**H_3), 57.6 (O**C**H_3), 60.8 (**C**H_2), 70.8 (**C**), 75.6 (**C**H), 96.5 (**C**), 114.1 (**C**H), 126.9 (3×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 133.5 (**C**), 137.4 (**C**), 146.6 (**C**), 159.4 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2924, 2201, 1615, 1546, 1488, 1288, 1100, 926, 693.

SM (IS): *m/z* = 322 [M + 1]

6-Méthoxy-2,3-diphénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [68]



$C_{19}H_{15}N_3O$

M= 301,35 g.mol^{-1}

Le composé **68** est préparé à partir du dérivé **56** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **64**.

Solide blanc (**92%**).

F= 150 °C

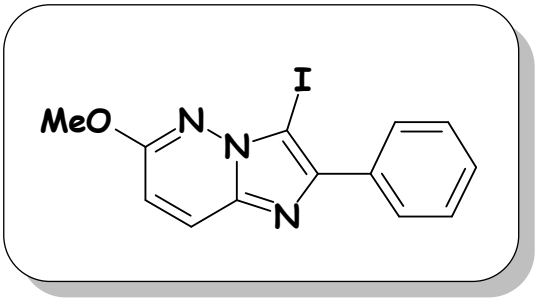
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.92 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.77 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.31-7.34 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.43-7.47 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.62-7.67 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.97 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 54.7 (O**C**H$_3$), 112.5 (**C**), 126.9 (**C**H), 128.0 (**C**H), 128.4 (2×**C**H$_3$), 128.5 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (**C**), 128.7 (**C**), 130.4 (2×**C**H), 132.1 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 136.7 (**C**), 159.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3063, 1668, 1461, 1305, 1099, 793, 679.

SM (IS): *m/z* = 302 [M + 1]

6-Méthoxy-3-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [69]



$C_{13}H_{10}IN_3O$

M= 351,15 g.mol^{-1}

Le composé **69** est préparé à partir du dérivé **64** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **49**.

Solide blanc (**98 %**).

F= 124 °C

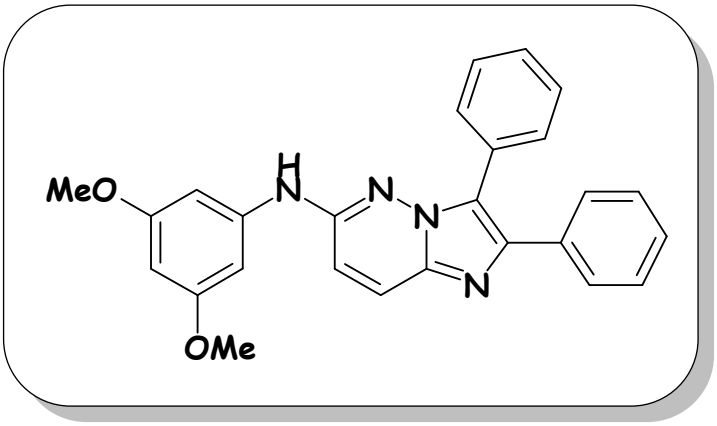
RMN ^{1}H (DMSO-*d*$_6$, 250 MHz) δ: 4.04 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.98 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.36-7.45 (m, 1H, **H**$_{4'}$), 7.45-7.56 (m, 2H, **H**$_{3',5'}$), 8.04 (t, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz), 8.06-8.13 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$).

RMN ^{13}C (DMSO-*d*$_6$, 61.9 MHz) δ: 54.5 (O**C**H$_3$), 112.7 (**C**H), 127.3 (2×**C**H), 127.9 (**C**H), 128.2 (2×**C**H), 133.6 (**C**), 139.2 (2×**C**), 144.8 (**C**), 160.0 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3065, 1615, 1545, 1472, 1291, 1014, 741, 690.

SM (IS): *m/z* = 352 [M + 1]

N-(3,5-Diméthoxyphényl)-*N*-(2,3-diphénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)amine [70]



$C_{26}H_{22}N_4O_2$

M= 422,49 g.mol^{-1}

Dans un ballon de 10 mL, sous atmosphère d'argon, du dioxane (2 mL) est introduit et dégazé pendant 10 min, puis du Xantphos (37 mg, 0,065 mmol, 20 mol%) et de diacétate de palladium (7.3 mg, 0,032 mmol) sont introduits. La solution obtenue est rapidement transférée à un ballon, sous atmosphère inerte, contenant une suspension dégazée de dérivé **56** (100 mg, 0,32 mmol), de 3,5-diméthoxyaniline (60 mg, 0,39 mmol) et de carbonate de potassium (900 mg, 6,54 mmol) dans du dioxane (6 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12h. La solution est filtrée sur célite et rincé au dichlorométhane et au méthanol, puis concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, CH_2Cl_2/MeOH 99:1 v/v) conduisant au composé **70** sous la forme d'un solide beige (85 mg, **86%**).

F= 184 °C

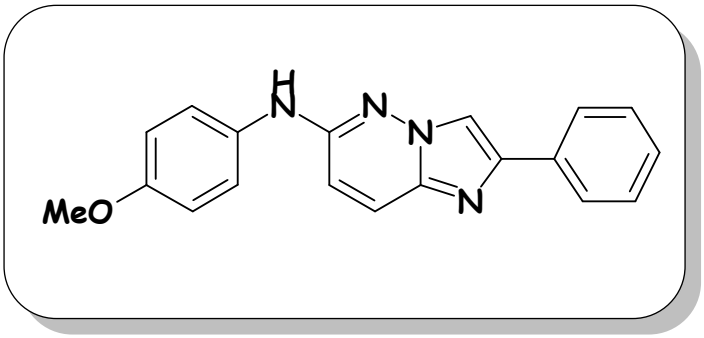
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.57 (s, 6H, 2×OC**H**$_3$), 6.12 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 2.0 Hz), 6.64 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 2.0 Hz), 6.66-6.71 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.26 (d, 3H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 7.38-7.48 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.57-7.65 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.76 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 61.9 MHz) δ: 55.4 (2×O**C**H$_3$), 95.3 (**C**), 97.4 (**C**H), 112.4 (**C**H), 125.6 (**C**H), 126.1 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.4 (3×**C**H), 128.8 (2×**C**H), 129.6 (**C**H), 129.8 (**C**H), 130.8 (2×**C**H), 134.5 (**C**), 136.2 (**C**), 141.5 (**C**), 141.8 (**C**), 150.3 (**C**), 161.3 (3×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3356 , 2205, 1601, 1546, 1494, 1141, 1060, 802.

SM (IS): *m/z* = 423 [M + 1]

N-(4-Méthoxyphényl)-*N*-(2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-amine [71]



$C_{19}H_{16}N_4O$

M= 316,37 g.mol^{-1}

Le composé **71** est préparé à partir de la 6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **70**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: éluant, CH_2Cl_2/MeOH 99:1 v/v) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide beige (**87%**).

F= 211 °C

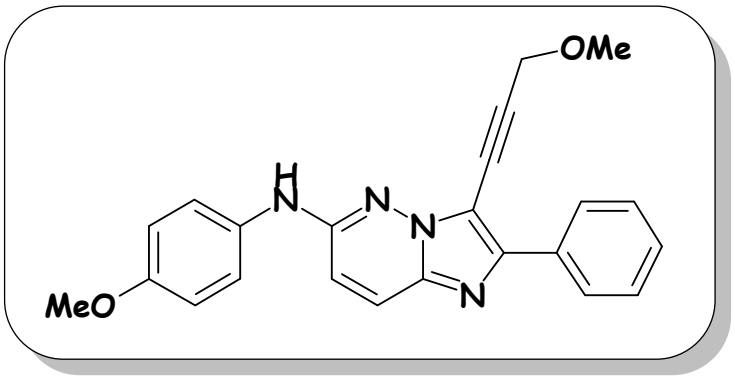
RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$, 250 MHz) δ: 3.75 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.86 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.7 Hz), 6.94 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 7.27 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.37-7.43 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.64 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 7.84 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7 Hz), 7.96 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 8.49 (s, 1H, **H**$_3$), 9.21 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$, 61.9 MHz) δ: 55.1 (O**C**H$_3$), 113.2 (**C**H), 113.4 (**C**H), 113.9 (**C**H), 120.0 (2×**C**H), 124.8 (2×**C**H), 125.3 (2×**C**H), 127.1 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 133.5 (**C**), 133.9 (**C**), 136.0 (**C**), 142.0 (**C**), 150.9 (**C**), 154.1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3293, 3075, 2205, 1508, 1231.

SM (IS): *m/z* = 317 [M + 1]

N-(4-Méthoxyphényl)-*N*-[3-(3-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl]-amine [72]



$C_{23}H_{20}N_4O_2$

M= 384,44 g.mol^{-1}

Le composé **72** est préparé à partir du dérivé **50** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **70**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: éluant, CH_2Cl_2/MeOH 99:1 v/v) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**88%**).

F= 145 °C

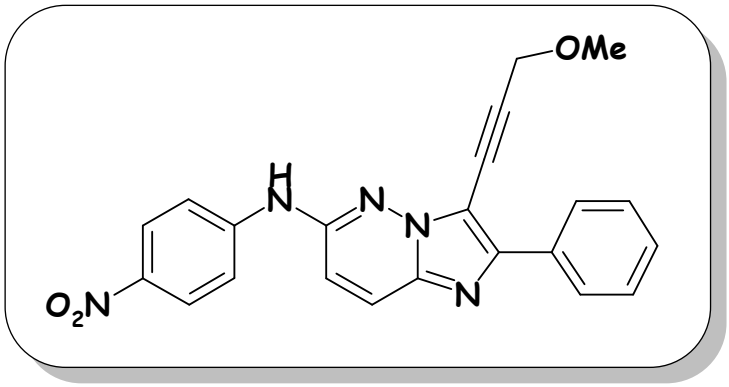
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.54 (s, 3H, OC**H$_3$**), 3.80 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.56 (s, 2H, C**H$_2$**), 6.66 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 6.85 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 6.88 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.35 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.35-7.66 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.64 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz), 8.25 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 61.9 MHz) δ: 55.6 (O**C**H$_3$), 57.8 (O**C**H$_3$), 60.9 (**C**H$_2$), 75.8 (**C**), 96.7 (**C**), 108.8 (**C**H), 112.6 (**C**H), 114.5 (2×**C**H), 122.8 (2×**C**H), 125.7 (**C**H), 126.8 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 132.5 (**C**), 133.5 (**C**), 136.8 (**C**), 146.1 (**C**), 152.0 (**C**), 156.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3291, 2931, 2201, 1602, 1491, 1232, 814.

SM (IS): *m/z* = 385 [M + 1]

N-(4-Nitrophényl)-*N*-[3'-(3"-méthoxyprop-1-ynyl)-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6'-yl]amine [73]



$C_{22}H_{17}N_5O_3$

M= 399,41 g.mol^{-1}

Le composé **73** est préparé à partir du dérivé **50** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **70**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: éluant, CH_2Cl_2/MeOH 99:1 v/v) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide brune (**70%**).

F= 218-219 °C

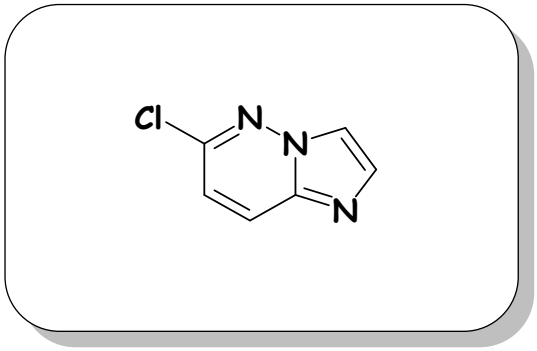
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.59 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.61 (s, 2H, -C**H$_2$**OCH$_3$), 6.78 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.37-7.41 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.46-7.50 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.82 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.90 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 8.24 (d, 2H, **H**$_8$, *J* = 9.2 Hz), 8.26-8.29 (m, 2H, **H**$_{Ar}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 58.1 (O**C**H$_3$), 60.9 (**C**H$_2$), 75.3 (**C**), 87.2 (**C**), 100.2 (**C**H), 111.3 (**C**H), 117.9 (2×**C**H), 125.5 (2×**C**H), 126.6 (**C**H), 126.6 (2×**C**H), 128.8 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 131.4 (**C**), 133.9 (**C**), 140.9 (**C**), 147.1 (**C**), 151.4 (**C**), 155.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3312, 3097, 2360, 2225, 1595, 1484, 1301, 1108, 803.

SM (IS): *m/z* = 400 [M + 1]

6-Chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazines [74a]



$C_6H_4ClN_3$

M= 153,57 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 4,90 ml (62,24 mmol) d'une solution aqueuse de chloroacétaldéhyde (50%) et 1,42 g (16.98 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 2 g (15,43 mmol) de 2-amino-6-chloropyridazine dans 30 ml d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 24 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) pour conduire au dérivé **74a** sous la forme d'un solide jaune (1.77 g, **75%**).

F= 104 °C

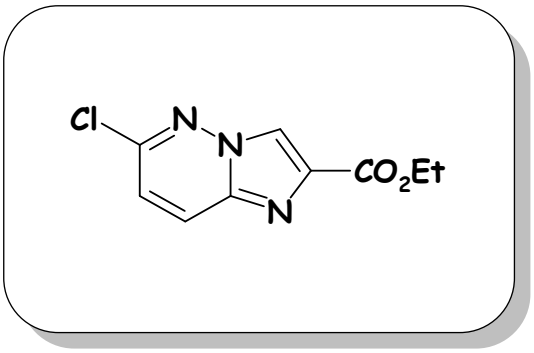
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.02 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.76 (d, 1H, **H**$_3$, *J* = 1.0 Hz), 7.89 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.91 (s, 1H, **H**$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ:117.2 (**C**H), 118.8 (**C**H), 127.8 (**C**H), 134.5 (**C**H), 137.5 (**C**), 146.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3022, 1673, 1608, 1511, 1481, 1100, 685.

SM (IS): *m/z* = 154 [M + 1]

6-Chloro-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [74b]



$C_9H_8ClN_3O_2$

M= 225,64 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 2,33 ml (11,95 mmol) d'une solution de bromopyrivate d'éthyle et 1,42 g (16.98 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés à une solution de 2 g (15,43 mmol) de 2-amino-6-chloropyridazine dans 30 ml d'éthanol. La solution est chauffée à reflux pendant 12 heures. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/1) pour conduire au dérivé **74b** sous la forme d'un solide jaune (2.96 g, **85%**).

F= 146 °C

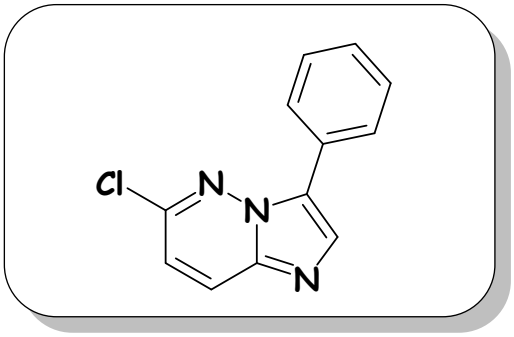
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.45 (t, 3H, -CH_2-C**H**$_3$, *J* = 7.1 Hz), 4.48 (q, 2H, -C**H**$_2$-CH_3, *J* = 7.1 Hz), 7.16 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.99 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz), 8.46 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.4 (**C**H_3), 61.6 (**C**H_2), 121.0 (**C**H), 121.2 (**C**H), 128.3 (**C**H), 137.1 (**C**), 137.7 (**C**), 148.8 (**C**), 162.4 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3025, 1720, 1514, 1357, 1100, 694.

SM (IS): *m/z* = 226 [M + 1]

6-Chloro-3-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [75]



$C_{12}H_8ClN_3$

M= 229,67 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe catalysée par le palladium

Sous atmosphère d'argon, 89 µl (0,84 mmol) de 3-brombenzène, 179 mg (1,3 mmol) de carbonate de potassium et 34 mg (0.13 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,65 mmol) de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** dissous dans 2 ml de toluène. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 14 mg (0,065 mmol) diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 110 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé **75** sous la forme d'un solide jaune (139 mg, **93 %**).

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre

Sous atmosphère d'argon, 102 µl (0,97 mmol) de 3-brombenzène, 179 mg (1,3 mmol) de carbonate de sodiume et 102 mg (0.39 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,65 mmol) de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 37 mg (0,19 mmol) d'iodure de cuivre sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé **75** sous la forme d'un solide jaune (112 mg, **75%**).

F= 56 °C

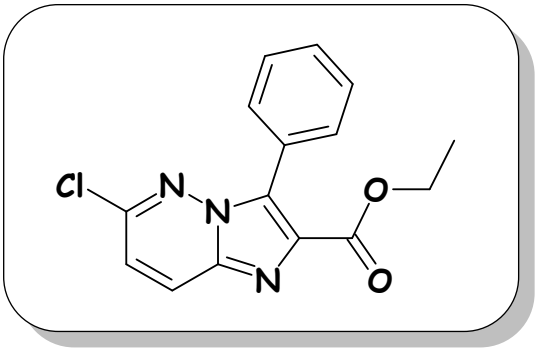
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.03 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.36 (t, 1H, $\mathbf{H}_{4'}$, *J* = 7.4 Hz), 7.47 (m, 2H, $\mathbf{H}_{3',5'}$), 7.91 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.40 Hz), 8.97 (d, 2H**,** $\mathbf{H}_{2',6'}$, *J* = 7.2 Hz), 8.01 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 118.1 (**C**H), 126.7 (2×**C**H), 127.2 (**C**H), 127.7 (**C**), 128.4 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 129.0 (**C**), 133.4 (**C**H), 138.6 (**C**), 146.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 1608, 1511, 1357, 1300, 1098, 695.

SM (IS): *m/z* = 230 [M + 1]

6-Chloro-3-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [76]



$C_{15}H_{12}ClN_3O_2$

M= 301,73 g.mol^{-1}

Le composé **76** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**91%**).

F= 194 °C

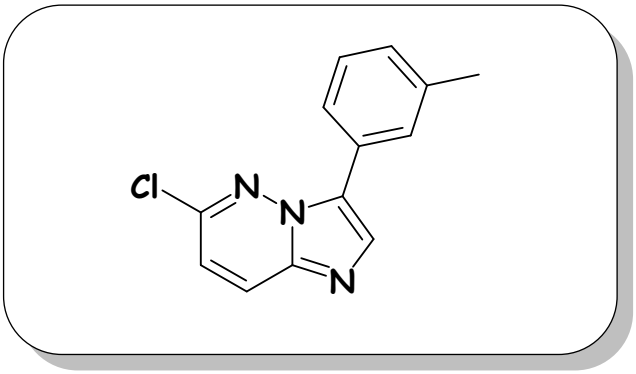
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.33 (t, 3H, C**H$_3$**, *J* = 7.1 Hz), 4.39 (q, 2H **CH$_2$**-CH$_3$, *J* = 7.1 Hz), 7.15 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.49-7.57 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7.62-7.69 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 8.02 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.3 (**C**H$_3$), 61.5 (**C**H$_2$), 121.2 (**C**H), 126.4 (**C**), 128.2 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 129.7 (**C**H), 130.9 (2×**C**H), 133.3 (**C**), 133.6 (**C**), 136.9 (**C**), 148.7 (**C**), 162.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3020, 1721, 1459, 1296, 1357, 1099, 694.

SM (IS): *m/z* = 302 [M + 1]

6-Chloro-3-(*m*-tolyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [77]



$C_{13}H_{10}ClN_3$

M= 243,70 g.mol^{-1}

Le composé **77** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**89%**).

F= 60 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.43 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.01 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 9.3 Hz), 7.16-7.18 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 7.36 (dd, 1H, **H$_{Ar}$**, *J* = 9.7, 5.6 Hz), 7.76-7.78 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 7.82 (d, 1H, **H$_{Ar}$**, *J* = 7.8 Hz), 7.90 (d, 1H, **H$_8$**, *J* = 9.3 Hz), 8.01 (s, 1H, **H$_2$**).

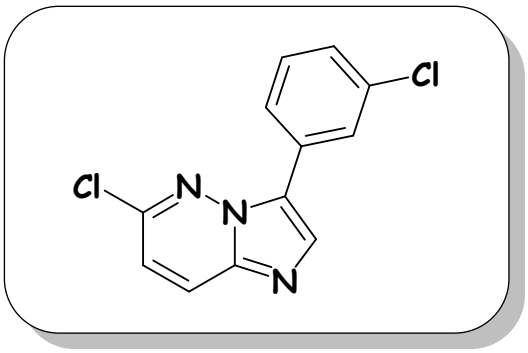
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.5 (**C**H$_3$), 117.9 (**C**H), 123.8 (**C**H), 126.7 (**C**), 127.1 (**C**H), 127.3 (**C**H), 127.6 (**C**), 128.6 (**C**H), 129.1 (**C**H), 133.4 (**C**H), 138.3 (**C**), 138.3 (**C**), 146.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3021, 1608, 1301, 1094, 688.

SM (IS): *m/z* = 244 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{13}H_{10}ClN_3$: 244.0642; masse mesurée: 244.0631.

6-Chloro-3-(3'-chlorophényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [78]



$C_{12}H_7Cl_2N_3$

M= 264,12 g.mol^{-1}

Le composé **78** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**87%**).

F= 103 °C

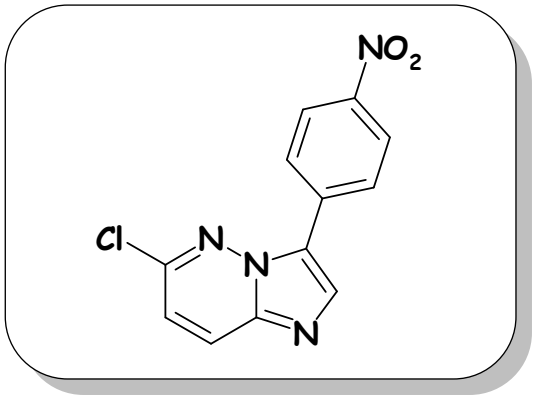
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 7.10 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.34-7.36 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.43 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.8 Hz), 8.03-8.06 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.03 (s, 1H, $\mathbf{H}_{2'}$), 8.06 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ: 118.7 (**C**H), 124.8 (**C**H), 126.6 (**C**H), 127.5 (**C**H), 127.8 (**C**), 128.4 (**C**H), 129.6 (**C**), 130.1 (**C**H), 133.9 (**C**H), 134.8 (**C**), 139.0 (**C**), 147.1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 1604, 1470, 1301, 1096, 762, 694.

SM (IS): *m/z* = 265 [M + 1]

6-Chloro-3-(4-nitrophényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [79]



$C_{12}H_7ClN_4O_2$

M= 274,67 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe en chauffage classique

Le composé **79** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**93%**).

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Sous atmosphère d'argon, 114 mg (0,56 mmol) de 4-bromonitrobenzène, 120 mg (0.87 mmol) de bicarbonate de potassium et 22,8 mg (0.087 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,43 mmol) de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **47** dissous dans 2 mL de toluène. Après 10 minutes d'agitation sous argon 9,7 mg (0,043, mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis sous irradiation micro-ondes à 140 °C pendant 2 heure. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole 3/7) conduit au produit **91** sous forme d'un solide jaune (148 mg, **93**%).

F= 216 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$, 400 MHz) δ: 7.52 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.33 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.36-8.40 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 8.53 (s, 1H, **H**$_2$).

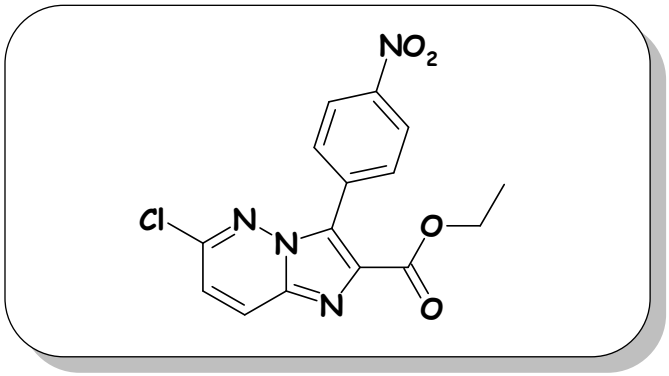
RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$, 100.6 MHz) δ: 119.9 (**C**H), 124.0 (2×**C**H), 125.7 (**C**), 126.3 (2×**C**H), 128.3 (**C**H), 134.1 (**C**), 135.9 (**C**H), 139.8 (**C**), 146.1 (**C**), 146.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3030, 1605, 1296, 1091, 762, 807.

SM (IS): *m/z* = 275 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{12}H_7ClN_4O_2$: 275.0336; masse mesurée: 275.0333.

6-Chloro-3-(4-nitrophényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [80]



$C_{15}H_{11}ClN_4O_4$

M= 346,73 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe par chauffage classique

Le composé **80** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**97%**).

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **80** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **97** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**96%**).

F= 205 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.38 (t, 1H, $CH_2C\mathbf{H_3}$, *J*= 7.1 Hz), 4.42 (q, 2H, -$C\mathbf{H_2}CH_3$, *J*= 7.1 Hz), 7.24 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.88-7.90 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.90-7.92 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.08 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.37-8.39 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.39-8.41 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

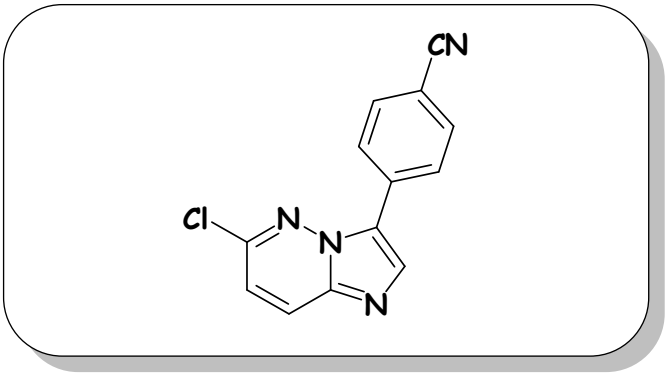
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ: 14.3 (**C**H_3), 61.9 (**C**H_2), 122.1 (**C**H), 123.3 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 130.6 (**C**), 132.1 (2×**C**H), 132.9 (**C**), 134.4 (**C**), 137.4 (**C**), 148.3 (**C**), 149.3 (**C**), 162.5 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3025, 1720, 1620, 1514, 1299, 694.

SM (IS): *m/z* = 347 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{15}H_{11}ClN_4O_4$: 347.0547; masse mesurée: 347.0555.

4-(6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)benzonitrile [81]



$C_{13}H_7ClN_4$

M= 254,68 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe catalysée par le palladium

Le composé **81** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**87%**).

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre

Le composé **81** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental d'arylation directe catalysée par le cuivre décrit pou le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**70%**).

F= 214 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.18 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.78 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.17 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$), 8.21 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz)

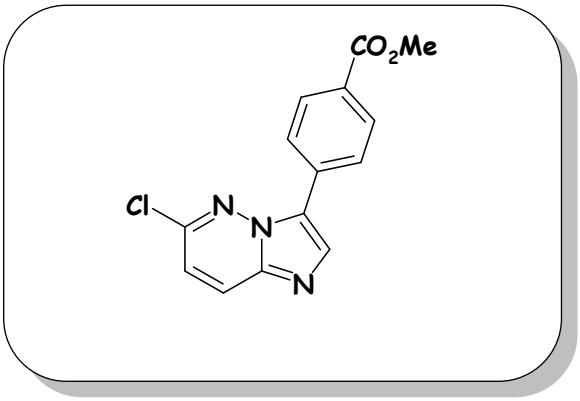
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 111.5 (**C**), 118.8 (**C**), 119.4 (**C**H), 126.7 (2×**C**H), 127.2 (**C**H), 127.7 (**C**), 132.3 (**C**), 132.7 (2×**C**H), 134.8 (**C**H), 139.6 (**C**), 147.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3030, 2222, 1605, 1298, 840.

SM (IS): *m/z* = 255 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{13}H_7ClN_4$: 255.0437; masse mesurée: 255.0435.

4-(6-Chloro-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-benzène carboxylate de methyl [82]



$C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

M= 287,71 g.mol^{-1}

Le composé **82** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**96%**).

F= 150 °C

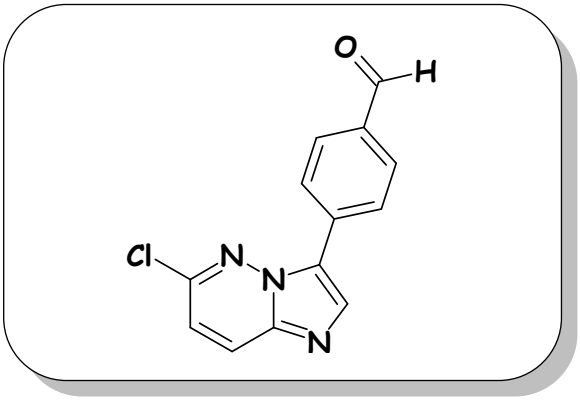
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.95 (s, 3H, OC**H**$_3$), 7.12 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.97 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 8.16 (m, 5H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.34 (O**C**H$_3$), 118.9 (**C**H), 126.3 (2×**C**H), 127.5 (**C**H), 128.1 (**C**), 129.6 (**C**), 130.1 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 134.5 (**C**H), 139.3 (**C**), 147.1 (**C**), 166.7 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3040, 1745, 1603, 1299, 1179, 1011, 694.

SM (IS): *m/z* = 288 [M + 1]

4-(6'-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3'-yl)benzaldehyde [83]



$C_{13}H_8ClN_3O$

M= 257,68 g.mol^{-1}

Le composé **82** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**98%**).

F= 148 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.15 (d, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$, *J* = 9.4 Hz), 7.94-8.05 (m, 3H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 8.18 (s, 1H, $\mathbf{H_2}$), 8.23-8.25 (m, 2H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 10.05 (s, 1H, C**H**O).

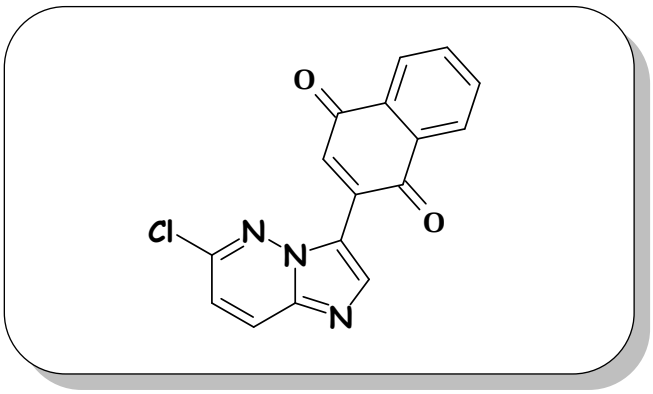
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 119.2 (**C**H), 126.7 (2×**C**H), 127.6 (**C**H), 130.2 (2×**C**H), 133.6 (**C**), 134.9 (**C**H), 135.6 (**C**), 139.6 (**C**), 147.3 (**C**), 191.5 (**C**HO)

IR: ν (cm^{-1}) = 3040, 2780, 1695, 1603, 1299, 1179, 694.

SM (IS): *m/z* = 258 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{13}H_8ClN_3O$: 258.0434; masse mesurée: 258.0428.

6-Chloro-3-[2'-(1,4)naphthoquinonyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazine [84]



$C_{16}H_8ClN_3O_2$

M= 309,71 g.mol^{-1}

Le composé **84** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**83%**).

F= 235 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.25 (d, 1H, $\mathbf{H_7}$, *J* = 9.4 Hz), 7.75-7.82 (m, 2H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 8.06 (d, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$, *J* = 9.4 Hz), 8.09-8.16 (m, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 8.17-8.22 (m, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 8.37 (s, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$), 8.88 (s, 1H, $\mathbf{H_{Ar}}$).

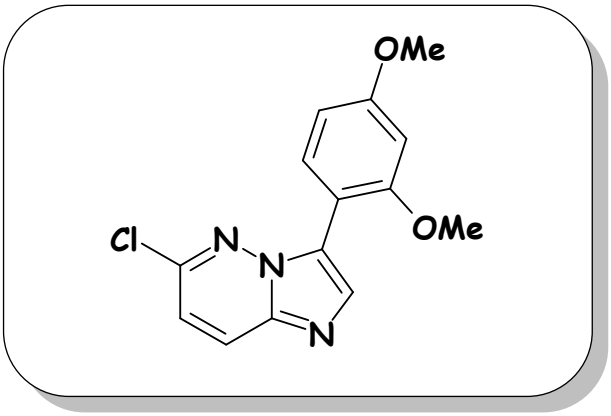
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 120.5 (**C**H), 121.1 (**C**), 126.1 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.6 (**C**H), 131.2 (**C**H), 132.0 (**C**), 132.5 (**C**), 133.9 (**C**H), 134.2 (**C**H), 134.5 (**C**), 140.8 (**C**), 142.1 (**C**H), 147.5 (**C**), 183.5 (C**O**), 185.3 (C**O**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3025, 2360, 1670, 1608, 1256, 718.

SM (IS): *m/z* = 310 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{16}H_8ClN_3O_2$: 310.0383; masse mesurée: 310.0383.

6-Chloro-3-(2',4'-diméthoxyphényl)imidazo[1,2-*b*] pyridazine [85]



$C_{14}H_{12}ClN_3O_2$

M= 289,72 g.mol^{-1}

Le composé **85** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**78%**).

F= 116 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 2H, OC**H$_3$**), 3.88 (s, 2H, OC**H$_3$**), 6.60-6.62 (m, 1H, **H$_{3'}$**), 6.66 (dd, 1H, **H$_{5'}$**, *J* = 8.5, 2.3 Hz), 7.02 (d, 1H, **H$_{Ar}$**, *J* = 9.3 Hz), 7.86 (d, 1H, **H$_{6'}$**, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (d, 1H, **H$_{Ar}$**, *J* = 9.3 Hz), 8.04 (s, 1H, **H$_2$**).

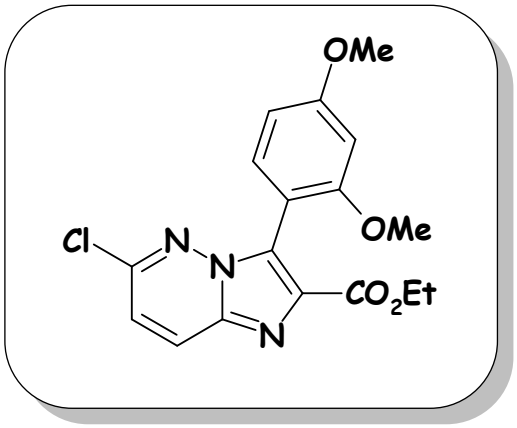
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.6 (O**C**H$_3$), 55.7 (O**C**H$_3$), 99.2 (**C**H), 104.7 (**C**H), 109.6 (**C**), 117.6 (**C**H), 126.0 (**C**), 127.0 (**C**H), 130.0 (**C**H), 135.6 (**C**H), 137.7 (**C**), 146.3 (**C**), 158.5 (**C**), 161.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2980, 1489, 1307, 1225, 803.

SM (IS): *m/z* = 290 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{14}H_{12}ClN_3O_2$: 290.0696; masse mesurée: 290.0702.

6-Chloro-3-(2',4'-diméthoxyphényl)imidazo[1,2-*b*] pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [86]



$C_{17}H_{16}ClN_2O_4$

M= 361,79 g.mol^{-1}

Le composé **86** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**80%**).

F= 155 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.32 (t, 3H, CH_2CH_3, *J* = 7.1 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (q, 2H, CH_2CH_3, *J* = 7.1 Hz), 6.60 (d, 1H, $H_{3'}$, *J* = 2.3 Hz), 6.64 (dd, 1H, $H_{5'}$, *J* = 8.4, 2.3 Hz), 7.11 (d, 1H, H_{Ar}, *J* = 9.4 Hz), 7.37 (d, 1H, $H_{6'}$, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{Ar}, *J* = 9.4 Hz).

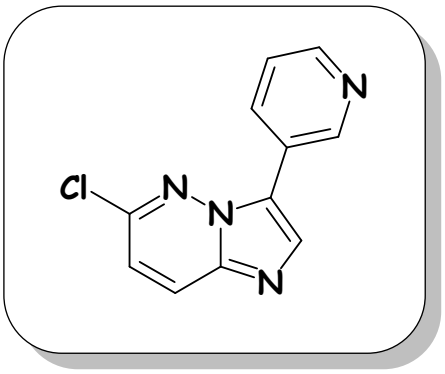
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.3 (CH_3), 55.5 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 61.1 (CH_2), 98.9 (CH), 104.7 (CH), 108.4 (C), 120.6 (CH), 128.2 (CH), 130.6 (C), 133.1 (CH), 134.3 (C), 136.9 (C), 148.1 (C), 159.1 (C), 162.5 (C), 162.9 (C).

IR: ν (cm^{-1}) = 1716, 1448, 1295, 1229.

SM (IS): *m/z* = 262 [M + 1]

HRMS: m/z [M+ H+] Masse calculée pour $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$: 262.0908; masse mesurée: 262.0919.

6-Chloro-3(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [87]



$C_{11}H_7ClN_4$

M= 230,66 g.mol^{-1}

Le composé **87** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**95%**).

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre

Le composé **87** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** selon le protocole expérimental d'arylation directe catalysée par le cuivre décrit pou le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**56%**).

F= 145 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.14 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.43-7.46 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 8.0, 3.9 Hz), 7.99 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.01 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 8.42 (td, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 1.9, 8.0 Hz,), 8.63 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 1.5, 4.8 Hz), 9.23 (d, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 2.0 Hz).

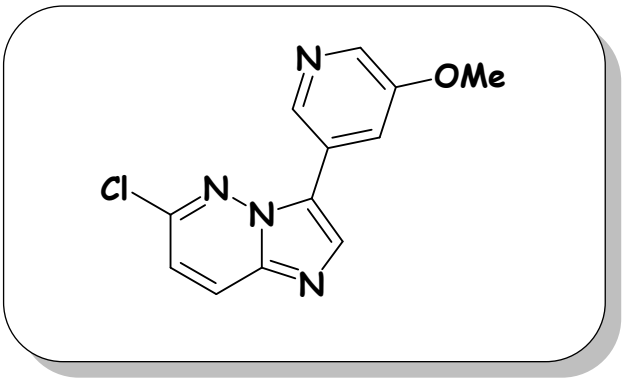
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 119.0 (**C**H), 121.6 (**C**), 123.6 (**C**H), 124.3 (**C**H), 126.2 (**C**), 127.5 (**C**H), 133.6 (**C**H), 139.1 (**C**H), 147.3 (**C**H), 147.8 (**C**), 149.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 1606, 1517, 1298, 1102, 802, 702.

SM (IS): *m/z* = 231 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{11}H_7ClN_4$: 231.0437; masse mesurée: 231.0432.

6-Chloro-3-(5-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [88]



$C_{12}H_9ClN_4O$

M=260,68 g.mol^{-1}

Le composé **88** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**75%**).

F= 195 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 4.01 (s, 3H, OC**H**$_3$), 7.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.01 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.02-8.04 (m, 1H, **H**$_2$), 8.15 (s, 1H, **H**$_{py}$), 8.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**$_{py}$), 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**$_{py}$).

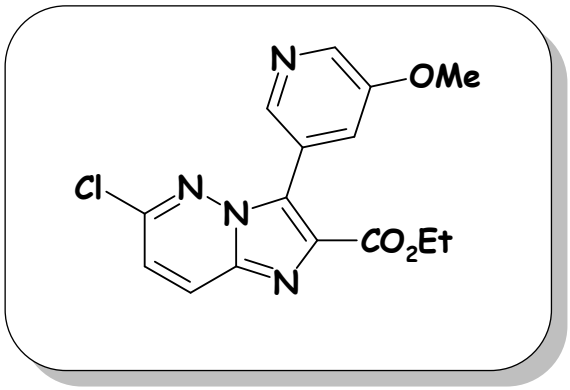
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.8 (**C**H$_3$), 118.1 (**C**H), 119.0 (**C**H), 124.8 (**C**), 126.0 (**C**), 127.6 (**C**H), 133.9 (**C**H), 137.0 (**C**H), 139.2 (**C**), 140.1 (**C**H), 147.2 (**C**), 155.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3018, 1590, 1431, 1302, 860, 722.

SM (IS): *m/z* = 261 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{12}H_9ClN_4O$: 261.0543; masse mesurée: 261.0545.

6-Chloro-3-(5-méthoxypyridin-3-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [89]



$C_{15}H_{13}ClN_4O_3$

M= 332,75 g.mol^{-1}

Le composé **89** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **75**. Une chromatographie sur gel de silice (éluan: acétate d'éthyl/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**89%**).

F= 164 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.35 (t, 3H, CH_2CH_3, *J* = 7.1 Hz), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (q, 2H, CH_2CH_3, *J* = 7.1 Hz), 7.21 (d, 1H, H_{Ar}, *J* = 9.5 Hz), 7.55 (s, 1H, $H_{3'}$), 8.05 (d, 1H, H_{Ar}, *J* = 9.5 Hz), 8.40-8.54 (m, 2H, $H_{5',6'}$).

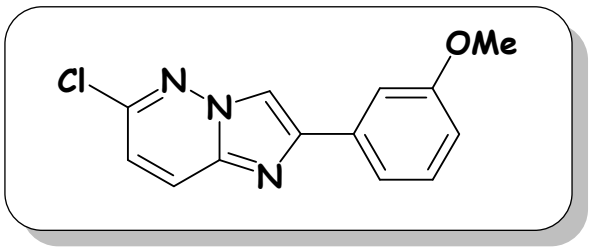
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.3 (CH_3), 55.8 (OCH_3), 61.6 (CH_2), 121.7 (CH), 122.9 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (C), 134.3 (C), 137.3 (C), 138.1 (CH), 143.5 (CH), 149.0 (C), 162.5 (CO).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 1489, 1307, 1125, 1035, 803.

SM (IS): *m/z* = 261 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$: 333.0754; masse mesurée: 333.0762.

6-Chloro-2-(3-méthoxyphényl)-imidazo[1,2-b]pyridazine [90a]



$C_{13}H_{10}ClN_3O$

M= 259,70 g.mol^{-1}

Le composé **90a** est préparé à partir de la 6-chloro-2-aminopyridazine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**89%**).

F= 132 °C

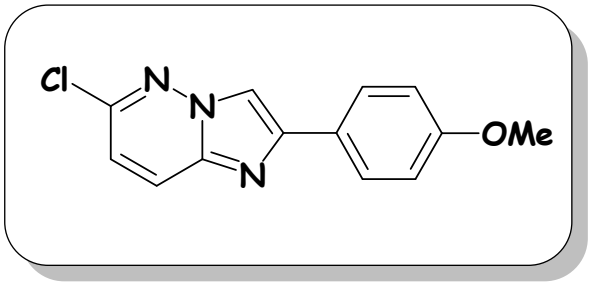
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.89 (s, 3H, OC**H$_3$**), 6.92 (d, 1H**,** **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 7.02 (d, 1H**,** **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.35 (t, 1H**,** **H**$_{Ar}$, *J* = 7.8 Hz), 7.49-7.51 (m, 2H**,** **H**$_{Ar}$), 7.87 (d, 1H**,** **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H**,** **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (**C**), 111.1 (**C**H), 113.4 (**C**H), 114.8 (**C**H), 118.6 (**C**H), 118.9 (**C**H), 126.4 (**C**H), 129.9 (**C**H), 134.2 (**C**), 137.9 (**C**), 146.6 (**C**), 146.6 (**C**), 160.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1580, 1292, 1099, 765.

SM (IS): *m/z* = 260 [M + 1]

6-Chloro-2-(4-méthoxyphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [90b]



$C_{13}H_{10}ClN_3O$

M= 259,70 g.mol^{-1}

Le composé **90b** est préparé à partir de la 6-chloro-2-aminopyridazine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**. Une chromatographie sur gel de silice

(éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**90%**).

F= 203 °C

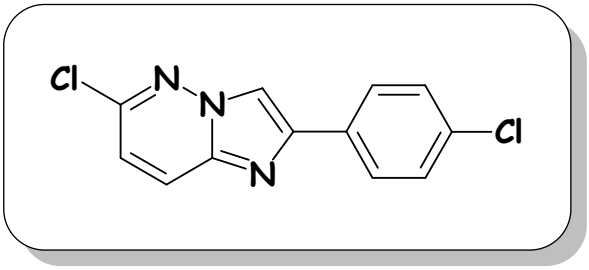
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.83 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.96 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 6.99 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.83 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.86 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 8.10 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 112.3 (**C**H), 114.4 (2×**C**H), 118.6 (**C**H), 125.5 (**C**), 126.0 (**C**H), 127.4 (2×**C**H), 138.0 (**C**), 146.3 (**C**), 146.8 (**C**), 160.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1610, 1484, 1101, 751.

SM (IS): *m/z* = 260 [M + 1]

6-Chloro-2-(4-chlorophényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [90c]



$C_{12}H_7Cl_2N_3$

M= 264,12 g.mol^{-1}

Le composé **90c** est préparé à partir de la 6-chloro-2-aminopyridazine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F= 207-208 °C

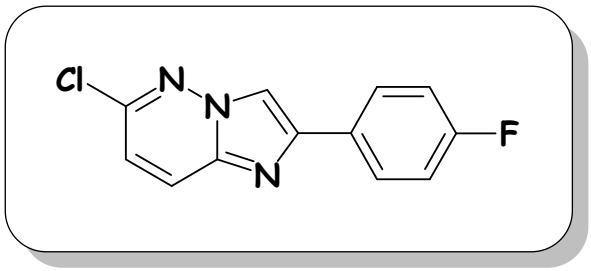
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.18 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.30 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.50 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 8.21 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.20q (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 119.3 (**C**H), 126.8 (2×**C**H), 127.6 (**C**), 130.3 (2×**C**H), 130.7 (**C**), 134.9 (**C**H), 135.6 (**C**), 139.6 (**C**), 147.3 (**C**), 147.5 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 1602, 1517, 1089, 829, 805.

SM (IS): *m/z* = 265 [M + 1]

6-Chloro-2-(4-fluorophényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [90d]



$C_{12}H_7ClFN_3$

M= 247,66 g.mol^{-1}

Le composé **90d** est préparé à partir de la 6-chloro-2-aminopyridazine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **47**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**85%**).

F= 209 °C

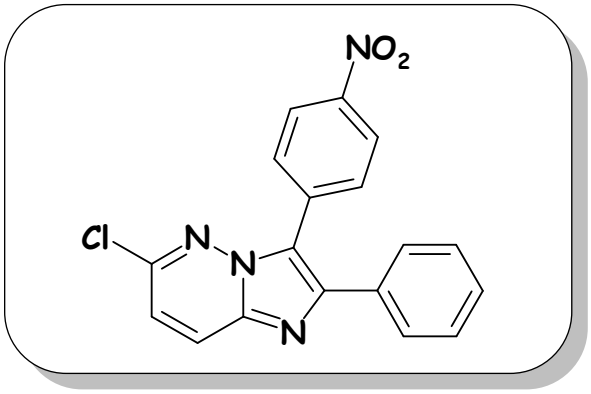
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.03-7.11 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.18 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.56-7.63 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.99 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.12 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 108.8 (**C**H), 116.3 (d, 2×**C**H**,** J_{CF} = 21.3 Hz), 118.2 (**C**H), 121.2 (**C**), 124.0 (**C**H), 129.1 (**C**H), 129.2 (d, **C**H**,** J_{CF} = 8.3 Hz), 130.1 (**C**), 144.7 (**C**), 147.5 (**C**), 164.4 (d, **C,** J_{CF} = 249.3 Hz).

IR: ν (cm^{-1}) = 1608, 1483, 1221, 1101, 749.

SM (IS): *m/z* = 248 [M + 1]

6-Chloro-2-(3-méthoxyphényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine [91]



$C_{18}H_{11}ClN_4O_2$

M= 350,77 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **91** est préparé à partir du dérivé **47** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **79** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**85%**).

F= 232 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.16 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.34-7.40 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.57-7.64 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

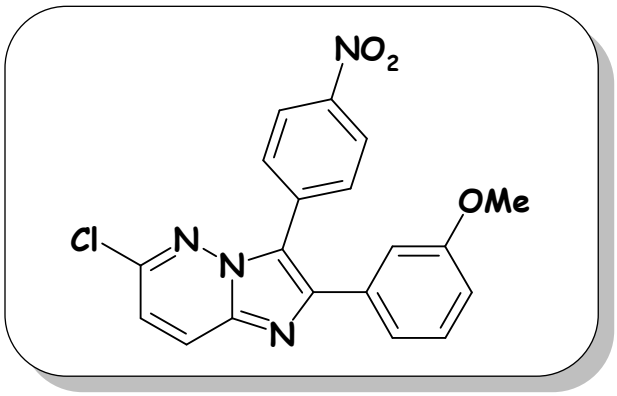
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 120.0 (**C**H), 123.4 (**C**), 124.0 (2×**C**H), 127.1 (**C**H), 128.8 (2×**C**H), 128.9 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 131.0 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 134.7 (**C**), 138.2 (**C**), 145.8 (**C**), 147.1 (**C**), 147.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2360, 1600, 1515, 1350, 1097, 698.

SM (IS): *m/z* = 351 [M + 1]

HRMS: m/z [M+ H+] Masse calculée pour $C_{18}H_{11}ClN_4O_2$: 351.0649; masse mesurée: 351.0661.

6-Chloro-2-(3-méthoxyphényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine [92]



$C_{19}H_{13}ClN_4O_2$

M= 380,79 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **92** est préparé à partir du dérivé **90a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **79** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**75%**).

F= 227 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.77 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.92 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2, 2.5 Hz), 7.12 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6 Hz,), 7.16 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.19-7.23 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.26 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 7.82 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 8.00 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.30 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz).

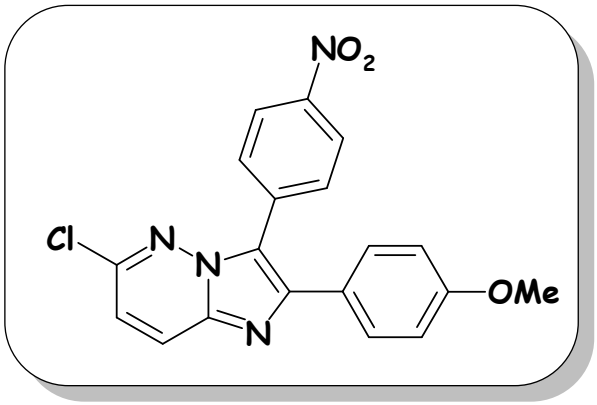
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (-O**C**H$_3$), 113.9 (**C**H), 115.0 (**C**H), 120.1 (**C**H), 121.2 (**C**H), 123.5 (**C**), 123.9 (2×**C**H), 127.1 (**C**H), 129.9 (**C**H), 131.1 (2×**C**H), 134.3 (**C**), 134.7 (**C**), 138.1 (**C**), 145.6 (**C**), 147.1 (**C**), 147.5 (**C**), 160.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2360, 1597, 1512, 1350, 1099, , 852.

SM (IS): *m/z* = 381 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{19}H_{13}ClN_4O_3$: 381.0754; masse mesurée: 381.0750.

6-Chloro-2-(4-méthoxyphényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine [93]



$C_{19}H_{13}ClN_4O_2$

M= 380,79 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **93** est préparé à partir du dérivé **90b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **79** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**80%**).

F= 194 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.90 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.15 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 7.55 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.83 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 7.97 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 8.30 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz).

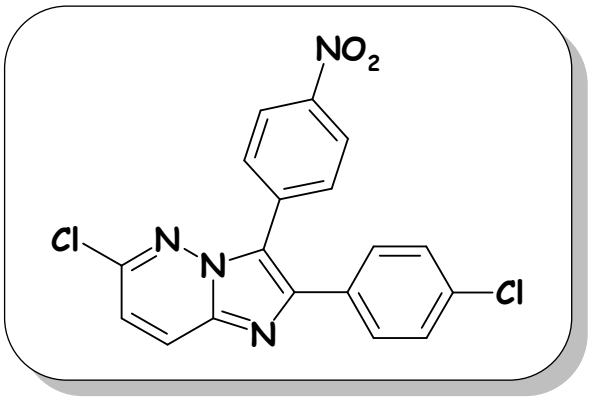
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 114.3 (2×**C**H), 119.7 (**C**H), 122.6 (**C**), 123.9 (2×**C**H), 125.4 (**C**), 126.7 (**C**H), 130.0 (2×**C**H), 130.9 (2×**C**H), 134.9 (**C**), 138.1 (**C**), 145.7 (**C**), 146.7 (**C**), 147.4 (**C**),160.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2360, 1600, 1513, 1349, 1097, , 852.

SM (IS): *m/z* = 381 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{19}H_{13}ClN_4O_3$: 381.0754; masse mesurée: 381.0771.

6-Chloro-2-(4-chlorophényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine[94]



$C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_2$

M= 385,21 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **94** est préparé à partir du dérivé **90c** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **79** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**82%**).

F= 209 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.18 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.34 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.55 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.80 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 7.99 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.32 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz).

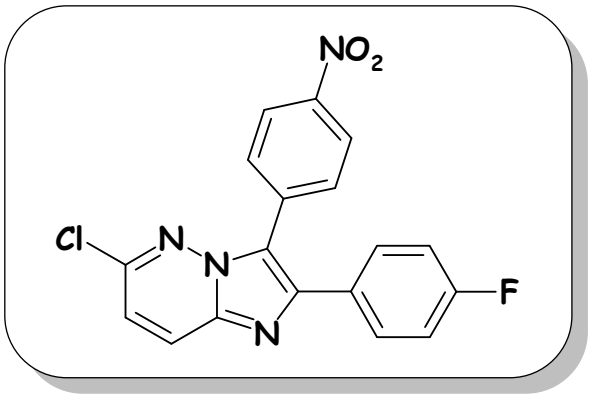
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 120.3 (**C**H), 123.4 (**C**), 124.1 (2×**C**H), 127.1 (**C**H), 129.2 (2×**C**H), 129.9 (2×**C**H), 131.0 (2×**C**H), 131.5 (**C**), 134.4 (**C**), 135.1 (**C**), 138.2 (**C**), 144.4 (**C**), 147.3 (**C**), 147.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2360, 1598, 1511, 1346, 1098, , 692.

SM (IS): *m/z* = 385 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_2$: 385.0259; masse mesurée: 385.0271.

6-Chloro-2-(4-fluorophényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine [95]



$C_{18}H_{10}ClFN_4O_2$

M= 368,76 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe sous irradiation micro-ondes

Le composé **95** est préparé à partir du dérivé **90d** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **79** sous irradiation micro-ondes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**80%**).

F= 206 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.03-7.11 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.18 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 9.4 Hz), 7.56-7.63 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.81 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 8.9 Hz), 7.99 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 9.4 Hz), 8.31 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, J = 8.9 Hz).

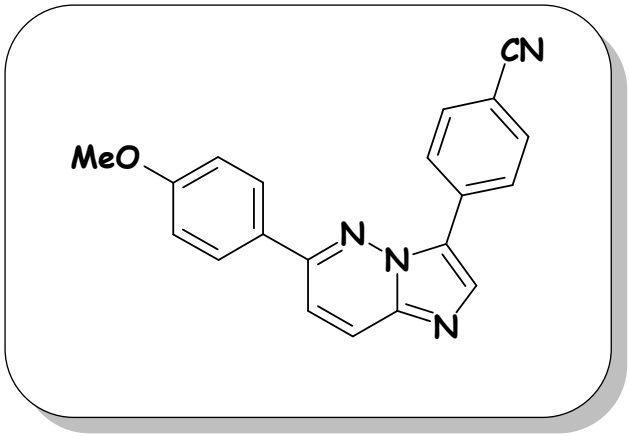
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 115.9 (**C**H), 116.1 (**C**H), 120.2 (**C**H), 123.1 (**C**), 124.0 (2×**C**H), 127.0 (**C**), 129.1 (**C**), 129.2 (**C**H), 130.5 (**C**H), 130.6 (**C**H), 130.9 (2×**C**H), 134.5 (**C**), 138.1 (**C**), 144.7 (**C**), 147.5 (**C**), 164.4 (d, **C,** J_{CF} = 249.3 Hz).

IR: ν (cm^{-1}) = 2360, 1599, 1511, 1349, 1096, 846.

SM (IS): *m/z* = 369 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{18}H_{10}ClFN_4O_2$: 369.0555; masse mesurée: 369.0546.

4-[6-(4-Méthoxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl]benzonitrile [96]



$C_{20}H_{14}N_4O$

M= 326,36 g.mol^{-1}

Protocole du couplage de Suzuki en position 6 d'imidazo[1,2-*b*]pyridine 81:
Sous atmosphère d'argon, 71 mg (0,47 mmol) d'acide 3-méthoxyboronique, 108 mg (0,78 mmol) de carbonate de potassium et 20 mg (0.078 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,39 mmol) du dérivé **81** dissous dans 5 ml d'un mélange de solvants toluène/EtOH (2:1). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 8,8 mg (0,039 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 100 °C pendant 3 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **96** sous la forme d'un solide blanc (85 mg, **98 %**).

F= 218 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 4.80 (s, 3H, OC**H**$_3$), 7.62 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.83 (d, 2H, **H**$_{2'}$, *J* = 7.3 Hz), 7.86 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 8.11 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.3 Hz), 8.15 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 8.23 (s, 1H, **H**$_2$), 8.27 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz).

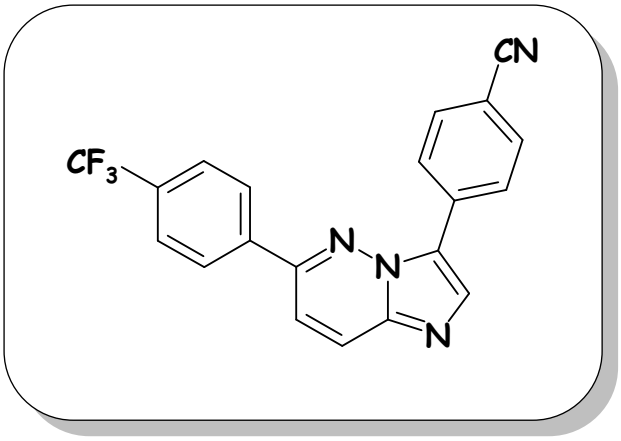
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 109.0 (**C**), 114.3 (2×**C**H), 115.2 (**C**H), 122.5 (**C**), 125.2 (**C**), 126.2 (**C**), 126.3 (**C**H), 126.6 (2×**C**H), 126.8 (**C**H), 127.6 (**C**H), 132.1 (**C**), 132.6 (2×**C**H), 132.0 (**C**H), 135.2 (**C**), 138.8 (**C**), 149.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3089, 2360, 1606, 1309, 834.

SM (IS): *m/z* = 365 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{20}H_{11}F_3N_4$: 365.1014; masse mesurée: 365.1016.

4-[6-(4-Trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl]benzonitrile [97]



$C_{20}H_{11}F_3N_4$

M= 364,33 g.mol^{-1}

Le composé **97** est préparé à partir du composé **81** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **96**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**96%**).

F= 218 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.63 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.80 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 7.83 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.3 Hz), 8.12 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 8.17 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.23 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 8.29 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz).

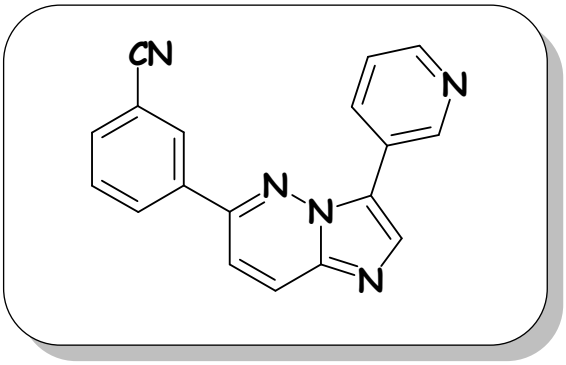
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 111.1 (**C**), 116.3 (**C**H), 118.8 (**C**), 122.5 (**C**), 125.2 (**C**), 126.2 (**C**), 126.3 (q, **C**H, J_{CF3} = 3.7 Hz), 126.6 (2×**C**H), 126.8 (**C**H), 127.6 (2×**C**H), 132.1 (**C**), 132.6 (2×**C**H), 133.0 (**C**H), 135.2 (**C**), 138.8 (**C**), 150.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3089, 2360, 1606, 1309, 834.

SM (IS): *m/z* = 365 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{20}H_{11}F_3N_4$: 365.1014; masse mesurée: 365.1016.

3-(3-Pyridin-3-yl-imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-benzonitrile [98]



$C_{18}H_{11}N_5$

M= 297,32 g.mol^{-1}

Le composé **98** est préparé à partir du composé **87** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **96**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**92%**).

F= 226 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.47 (ddd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.0, 4.8, 0.6 Hz), 7.54 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.63 (td, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.6, 0.9 Hz), 7.79 (dt, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 8.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.16 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 8.20-8.28 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.37-8.45 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$), 8.64 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 4.8, 1.5 Hz), 9.33 (d, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 1.6 Hz).

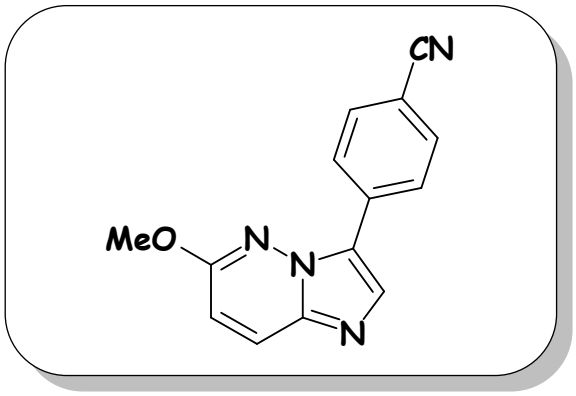
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 113.7 (**C**), 115.5 (**C**H), 118.3 (**C**), 123.7 (**C**H), 124.9 (**C**), 127.0 (**C**H), 130.2 (**C**H), 130.6 (**C**H), 131.4 (**C**H), 133.5 (**C**H), 133.8 (**C**H), 134.2 (**C**H), 135.3 (**C**), 136.9 (**C**), 139.9 (**C**), 144.6 (**C**), 147.9 (**C**H), 149.1 (**C**H), 150.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3080, 1610, 1448, 1101, 751.

SM (IS): *m/z* = 298 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{18}H_{11}N_5$: 298.1093; masse mesurée: 298.1102.

4-(6-Méthoxyimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)benzonitrile [99]



$C_{14}H_{10}N_4O$

M= 250,26 g.mol^{-1}

Le composé **99** est préparé à partir du composé **81** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **64**.

Solide jaune (**95%**).

F= 186 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 4.07 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.80 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.6 Hz), 7.74 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.6 Hz), 8.02 (s, 1H, **H**$_2$), 8.24 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz).

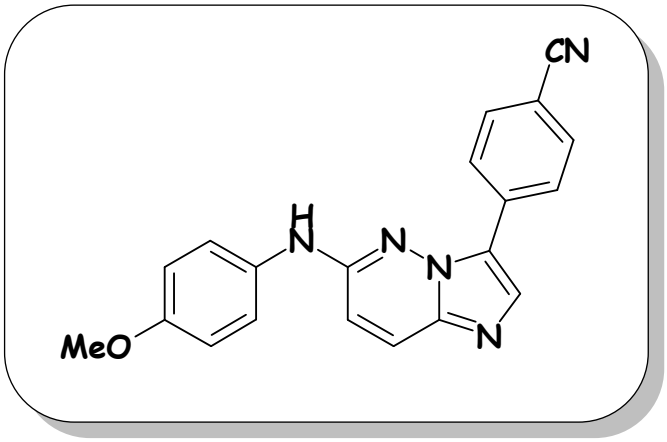
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 54.9 (O**C**H$_3$), 110.6 (**C**), 112.4 (**C**H), 118.9 (**C**), 128.0 (2×**C**H), 132.0 (**C**H), 132.1 (**C**), 132.5 (**C**), 132.9 (2×**C**H), 133.1 (**C**H), 133.4 (**C**), 160.1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3089, 2360, 1605, 1295, 838.

SM (IS): *m/z* = 251 [M + 1]

HRMS: m/z [M + H+] Masse calculée pour $C_{14}H_{10}N_4O$: 251.0933; masse mesurée: 251.0925.

4-[6-(4-Méthoxyphénylamino)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl]-benzonitrile [100]



$C_{20}H_{15}N_5O$

M= 341,38 g.mol^{-1}

Le composé **100** est préparé à partir du composé **81** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **70**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/ méthanol selon un gradient de 5 à 10 %) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide gris (**90%**).

F= 245 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.78 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.99-7.00 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.61 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.0 Hz), 7.93 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7 Hz), 7.95 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 8.11 (s, 1H, **H**$_2$), 8.35 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 9.48 (s, 1H, N**H**).

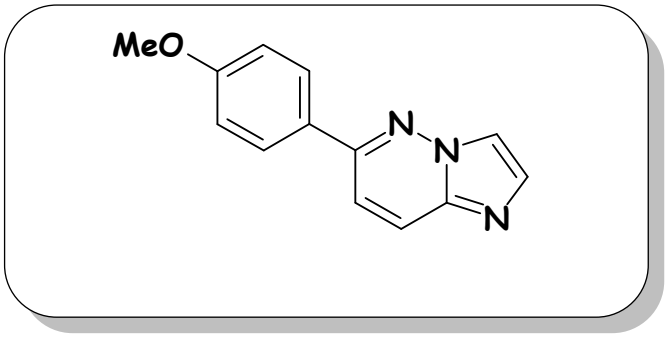
RMN ^{13}C (DMSO-d_6, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 109.0 (**C**), 114.0 (**C**), 114.2 (2×**C**H), 119.1 (**C**), 120.8 (2×**C**H), 125.7 (**C**), 126.0 (2×**C**H), 126.4 (**C**H), 132.4 (**C**H), 132.6 (2×**C**H), 133.2 (**C**H), 133.6 (**C**), 138.3 (**C**), 151.2 (**C**), 154.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3305, 3089, 2224, 1606, 1244, 815.

SM (IS): *m/z* = 342 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{20}H_{15}N_5O$: 342.1355; masse mesurée: 342.1371.

6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [101]



$C_{13}H_{11}N_3O$

M= 225,25 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 108 mg (0,716 mmol) d'acide 3-méthoxyboronique, 179 mg (1,30 mmol) de carbonate de potassium et 34 mg (0.130 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1g (0,651 mmol) du composé **74a** dissous dans 2 d'un mélange toluène/EtOH (2:1). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 14,6 mg (0,065 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis sous irradiation micro-ondes à 140 °C pendant 15 min. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduit au produit **101** sous forme d'un solide blanc (98 mg, **98%**).

F= 245 °C

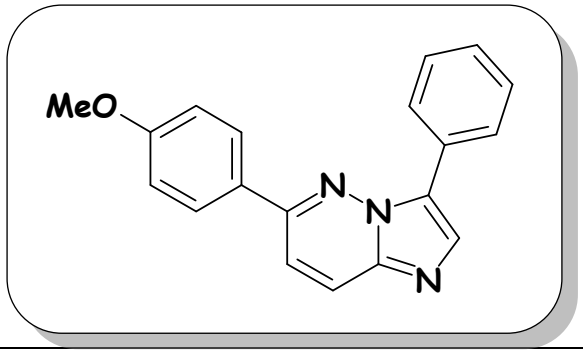
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.82 (s, 3H, OC**H$_3$**), 7.01 (d, 2H, **H$_2$**, et **H$_{6'}$**, *J* = 8.7 Hz),, 7.33 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 9.4 Hz), 7.44 (d, 2H, **H$_3$**, et **H$_{5'}$**, *J* = 8.7 Hz), 7.88 (d, 1H, **H$_{Ar}$**, *J* = 9.4 Hz), 7.90 (s, 1H, **H$_2$**), 8.13 (s, 1H, **H$_3$**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 55.4 (**C**H$_3$), 112.7 (**C**H), 114.5 (2×**C**H), 117.5 (**C**H), 122.3 (**C**H), 125.1 (**C**H), 126.4 (**C**), 127.9 (2×**C**H), 133.4 (**C**), 144.6 (**C**), 159.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3305, 1606, 1244, 1011, 815.

SM (IS): *m/z* = 226 [M + 1]

3-(Phényl)-6-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [102]



$C_{19}H_{15}N_3O$

M= 301,35 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 108 mg (0,71 mmol) d'acide *p*-méthoylphénylboronique, 179 mg (1,3 mmol) de bicarbonate de potassium et 34 mg (0.13 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,65 mmol) de 6-chlorooimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a** solubilisé dans 2 ml d'un mélange de solvants toluène/EtOH (2/1). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 14 mg (0,065 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et chauffé sous champ micro-ondes à 140 °C pendant 15 minutes. Après retour à température ambiante, 0,104 ml (0,66 mmol) de la 3-brombenzène est injectée au réacteur *via* une seringue. Le milieu réactionnel est irradié à 140°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 8:2) conduisant au composé **102** sous forme d'un solide jaune (139 mg, 71 %).

F= 186 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, OC**H$_3$**), 7.01 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.3 Hz), 7.44 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.50-7.51 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.93 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.98 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.03 (s, 1H, **H**$_2$), 8.14 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.3 Hz).

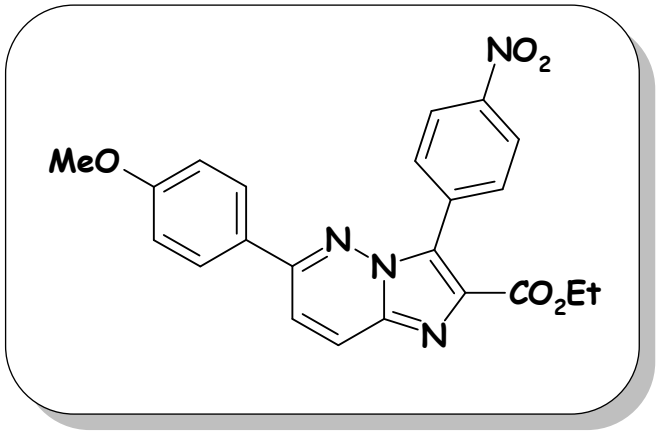
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 114.5 (2×**C**H), 115.2 (**C**H), 125.8 (**C**H), 126.8 (2×**C**H), 127.8 (**C**H), 128.2 (**C**), 128.3 (**C**),128.4 (2×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.9 (C), 133.0 (**C**H), 139.4 (**C**), 151.1 (**C**), 161.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1607, 1509, 1295, 1251, 812.

SM (IS): *m/z* = 302 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{19}H_{15}N_3O$: 302.1293; masse mesurée: 302.1298.

6-(4-méthoxyphényl)-3-(4-nitrophényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle [103]



$C_{22}H_{18}N_4O_5$

M= 418,41 g.mol^{-1}

Le composé **103** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74b**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**76%**).

F= 192 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.40 (t, 3H, -$CH_2C\mathbf{H_3}$, *J* = 7.1 Hz), 3.87 (s, 3H, O$C\mathbf{H_3}$), 4.44 (q, 2H, -$C\mathbf{H_2}CH_3$, *J* = 7.1 Hz), 7.01 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.66 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.6 Hz), 7.85 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 8.01 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 8.10 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.6 Hz), 8.39 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz).

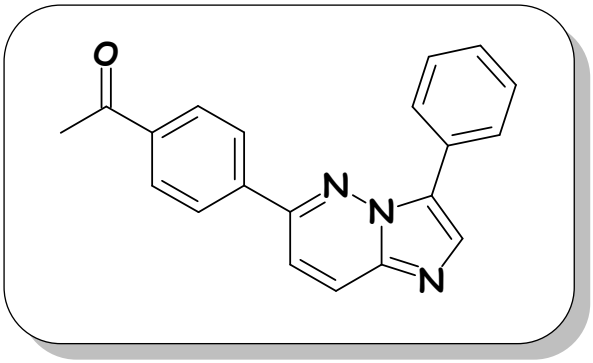
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.4 ($\mathbf{C}H_3$), 55.5 ($O\mathbf{C}H_2$), 61.6 ($\mathbf{C}H_2$), 114.7 (2×**C**H), 118.7 (**C**H), 123.0 (2×**C**H), 126.9 (**C**), 127.1 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 130.4 (**C**), 132.1 (2×**C**H), 133.8 (**C**), 134.0 (**C**), 138.2 (**C**), 147.9 (**C**), 153.0 (**C**), 161.9 (**C**), 162.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060, 1723, 1602, 1605, 1511, 1177, 851.

SM (IS): *m/z* = 419 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{22}H_{18}N_4O_5$: 419.1355; masse mesurée: 419.1351.

1-[4-(3-Phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-phényl]-éthanone [104]



$C_{20}H_{15}N_3O$

M= 313,36 g.mol^{-1}

Le composé **104** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**76%**).

F= 162 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.66 (s, 3H, C**H**$_3$), 7.41 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.50-7.56 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 8.05-8.11 (m, 6H, **H**$_{Ar}$), 8.13 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz).

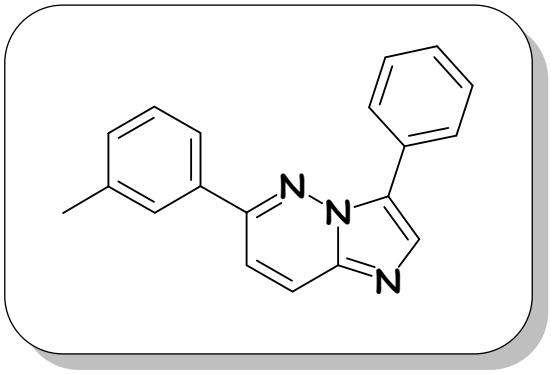
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 26.8 (**C**H$_3$), 115.1 (**C**H), 126.2 (**C**H), 126.8 (2×**C**H), 127.2 (2×**C**H), 128.1 (**C**H), 128.6 (2×**C**H), 128.8 (2×**C**H), 128.9 (**C**), 129.0 (**C**), 133.7 (**C**H), 137.9 (**C**), 139.9 (**C**), 150.2 (**C**),197.4 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3064, 1711, 1673, 1605, 1511, 1254, 814.

SM (IS): *m/z* = 314 [M + 1]

HRMS: m/z (M$^+$) Masse calculée pour $C_{20}H_{15}N_3O$: 314.1293; masse mesurée: 314.1299.

3-Phényl-6-(m-tolyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [105]



$C_{19}H_{15}N_3$

M= 285,35 g.mol^{-1}

Le composé **105** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**69%**).

F= 169 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.45 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.29 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz), 7.35-7.42 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.48-7.53 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.76-7.79 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.03 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.06 (s, 1H, **H**$_2$), 8.16 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz).

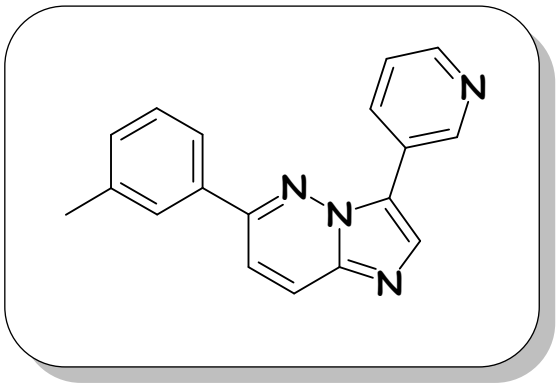
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.7 (**C**H$_3$), 115.7 (**C**H), 124.3 (**C**H), 125.9 (**C**H), 126.9 (**C**H), 127.8 (**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.7 (2×**C**H), 128.8 (**C**H), 128.9 (**C**H), 129.0 (**C**), 130.8 (**C**H), 133.1 (**C**), 135.8 (**C**), 138.8 (**C**), 139.5 (**C**), 151.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060, 1603, 691.

SM (IS): *m/z* = 286 [M + 1].

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{19}H_{15}N_3$: 286.1344; masse mesurée: 286.1354.

3-(Pyridin-3-yl)-6-(*m*-tolyl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine [106]



$C_{18}H_{14}N_4$

M= 286,36 g.mol^{-1}

Le composé **106** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**74%**).

F= 167 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.46 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.32 (d, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.45 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 7.55 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.75-7.81 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.06 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.11 (s, 1H, **H**$_2$), 8.48 (td, 1H, **H**$_{py}$, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 8.62 (dd, 1H, **H**$_{py}$, *J* = 4.7, 1.4 Hz), 9.40 (d, 1H, **H**$_{py}$, *J* = 1.9 Hz).

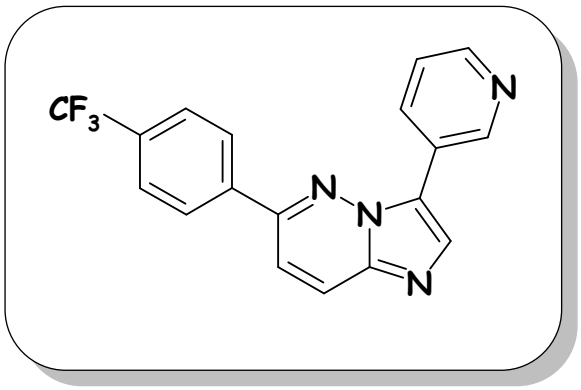
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.7 (**C**), 116.5 (**C**H), 123.6 (**C**H), 124.4 (**C**H), 125.3 (**C**), 125.8 (**C**), 126.1 (**C**H), 127.8 (**C**H), 129.1 (**C**H), 131.1 (**C**H), 133.3 (**C**H), 133.7 (**C**H), 135.4 (**C**), 138.9 (**C**), 139.9 (**C**), 147.7 (**C**H), 148.6 (**C**H), 152.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3060 , 1715, 1511,1314, 1158 , 789.

SM (IS): *m/z* = 287 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{18}H_{14}N_4$: 287.1297; masse mesurée: 287.1303.

3-(Pyridin-3-yl)-6-(4-trifluorométhylphényl)imidazo [1,2-*b*]pyridazine [107]



$C_{18}H_{11}F_3N_4$

M= 340,31 g.mol^{-1}

Le composé **107** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**78%**).

F= 115 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.47 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.7, 4.8 Hz), 7.59 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.80 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 8.12 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 8.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.18 (s, 1H, $\mathbf{H}_2$), 8.45 (td, 1H, $\mathbf{H}_{py}$, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 8.64-8.66 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$), 9.439-9.40 (m, 1H, $\mathbf{H}_{py}$).

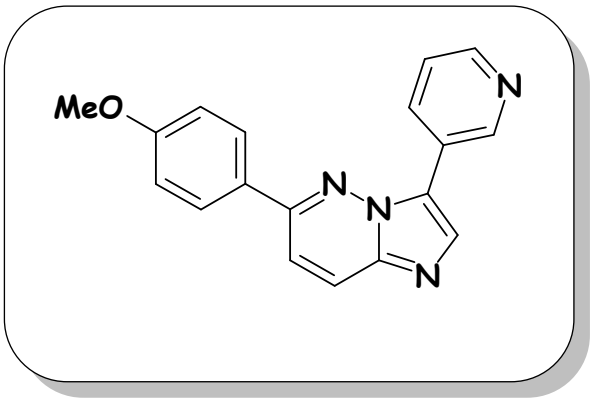
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 115.9 (**C**H), 122.5 (**C**), 123.7 (**C**H), 123.7 (**C**), 125.3 (**C**), 126.1 (**C**), 126.1 (**C**H), 126.2 (q, **C**, J_{C-F}= 3.7 Hz), 126.7 (**C**H), 127.5 (2×**C**H), 132.3 (q, 2×**C**H, J_{CF3} = 32.7 Hz,), 133.7 (**C**H), 134.0 (**C**H), 138.8 (**C**), 147.7 (**C**H), 148.9 (**C**),150.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1673, 1338, 1007, 826 , 801.

SM (IS): *m/z* = 341 [M + 1]

HRMS: m/z (M^+) Masse calculée pour $C_{18}H_{11}F_3N_4$: 341.1014; masse mesurée: 341.1007.

6-(4-Méthoxyphényl)-3-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [108]



$C_{18}H_{14}N_4O$

M= 302,34 g.mol^{-1}

Le composé **108** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine **74a**, selon le protocole expérimental décrit pour le produit **102**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'une gomme rouge-marron (**78%**).

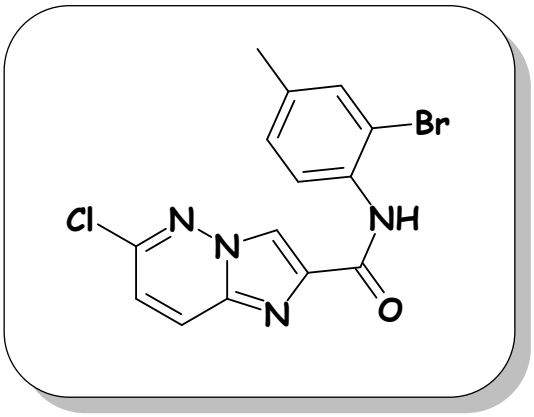
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.96 (s, 3H, OC**H**$_3$), 6.99 (d, 2H, **H**$_{py}$, *J* = 8.8 Hz), 7.42 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.9, 4.7 Hz), 7.47 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.90 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.07 (s, 1H, **H**$_2$), 8.43 (td, 1H, **H**$_{py}$, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 8.60 (d, 1H, **H**$_{py}$, *J* = 3.9 Hz), 9.39 (s, 1H, **H**$_{py}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.4 (O**C**H$_3$), 114.4 (2×**C**H), 115.7 (**C**H), 123.4 (**C**H), 125.2 (**C**), 125.6 (**C**), 125.9 (**C**H), 127.6 (**C**), 128.3 (2×**C**H), 133.0 (**C**H), 133.4 (**C**H), 139.7 (**C**), 147.6 (**C**H), 148.5 (**C**H), 151.4 (**C**), 161.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1673, 1338, 1007, 826 , 801.

SM (IS): *m/z* = 303 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)-6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide [109]



$C_{14}H_{10}BrClN_4O$

M= 365,62 g.mol^{-1}

A une solution de 2-bromo-4-méthylaniline (0.659 ml, 5,31 mmol) dans 20 ml de dichlorométhane à 0 °C, est additionné lentement, sous atmosphère inerte, 5,25 ml (10,51 mmol) de triméthylaluminium en solution 2M dans le toluène. Le milieu est agité pendant 15 minutes à 0 °C avant d'additionner 1 g (4,43 mmol) d'imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b**. Ensuite, le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à reflux pendant 5 heures. Le milieu est refroidi, extrait avec du CH_2Cl_2 et lavé avec de l'eau saturée de NaCl. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) pour conduire au dérivé **109** sous forme d'un solide jaune (1,47 g, **91 %).**

F= 209 °C

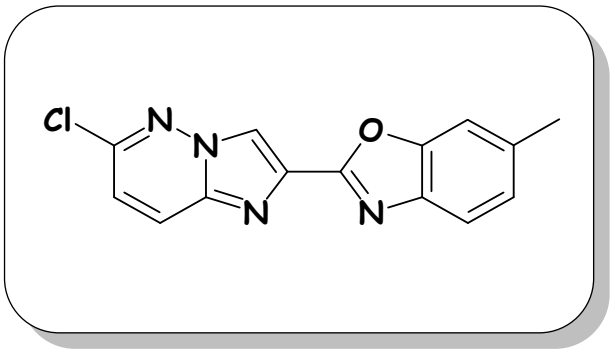
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.33 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.14 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.15 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.6 Hz), 7.40 (s, 1H, **H**$_{3'}$), 7.94 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz), 8.43 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.6 Hz), 8.50 (s, 1H, **H**$_3$), 9.70 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 20.7 (**C**H$_3$), 113.5 (**C**), 119.0 (**C**H), 121.0 (**C**H), 121.3 (**C**H), 127.8 (**C**H), 129.1 (**C**H), 132.7 (**C**H), 133.2 (**C**), 135.4 (**C**), 137.0 (**C**), 140.4 (**C**), 148.4 (**C**), 159.6 (**CO**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3326, 1682, 1576, 1294, 809.

SM (IS): *m/z* = 366 [M + 1]

6-Chloro-2-(6-méthylbenzooxazol-2-yl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazines [110b]



$C_{14}H_9ClN_4O$

M= 284,71 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre en chauffage classique

Sous atmosphère d'argon, 115 mg (1,09 mmol) de carbonate de sodium et 86 mg (0.32 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,2 g (0,54 mmol) du composé **109** dissous dans 3 ml de DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 31 mg (0,16 mmol) d'iodure de cuivre sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé **110b** sous la forme d'un solide jaune (116 mg, **75%**).

F= 254 °C

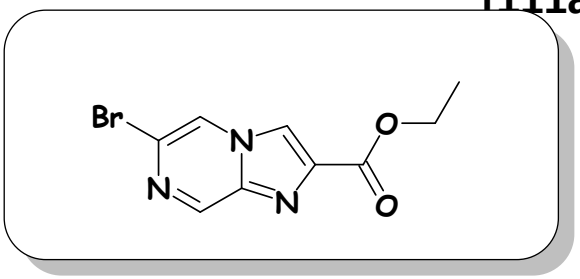
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.49 (s, 3H, C**H**$_3$), 7.13 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.18 (d, 1H, **H**$_{4'}$, *J* = 7.9 Hz), 7.41 (s, 1H, **H**$_{7'}$), 7.64 (d, 1H, **H**$_{5'}$, *J* = 7.9 Hz), 7.97 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 8.60 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 22.0 (**C**H$_3$), 109.7 (**C**), 111.1 (**C**H), 118.0 (**C**H), 119.7 (**C**H), 120.9 (**C**H), 126.3 (**C**H), 127.6 (**C**H), 134.9 (**C**), 136.4 (**C**), 139.7 (**C**), 148.4 (**C**), 151.1 (**C**), 157.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3100, 1603, 800.

SM (IS): *m/z* = 285 [M + 1]

6-Bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle [111a]



$C_9H_8BrN_3O_2$

M= 270,09 g.mol^{-1}

Le composé **111a** est préparé à partir de la 5-chloro-2-aminopyridine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F= 151 °C

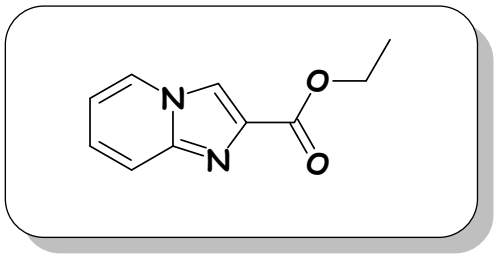
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.42 (t, 3H, $CH_2C\mathbf{H_3}$, *J* = 7.1 Hz), 4.46 (q, 2H, $C\mathbf{H_2}CH_3$, *J* = 7.1 Hz), 8.22 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$), 8.29 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 1.4 Hz), 8.97 (d, 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 1.4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: δ 14.4 ($\mathbf{C}H_3$), 61.9 ($\mathbf{C}H_2$), 117.2 (**C**H), 119.7 (**C**H), 124.5 (**C**), 139.4 (**C**), 139.7 (**C**), 144.8 (**C**H), 162.1 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3024, 1720, 1484.

SM (IS): *m/z* = 271 [M + 1]

Imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle[111b]



$C_{10}H_{10}N_2O_2$

M= 190,20 g.mol^{-1}

Le composé **111b** est préparé à partir de la 5-chloro-2-aminopyridine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F = 130 °C

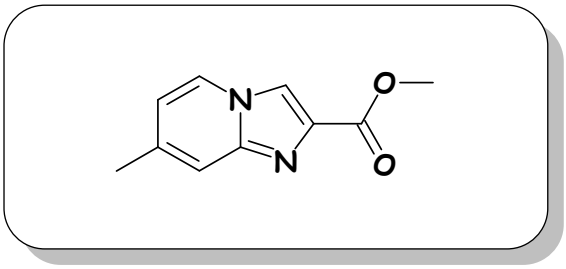
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.96 (s, 3H, $-CO_2C\mathbf{H_3}$), 6.85-6.86 (m, 1H, $\mathbf{H}_6$), 7.24-7.26 (m, 1H, $\mathbf{H}_7$), 7.61-7.64 (m, 1H, $\mathbf{H}_8$), 8.21-8.22 (m, 2H, $\mathbf{H}_3$ et $\mathbf{H}_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 15.8 ($-CO_2\mathbf{C}H_3$), 113.7 (**C**H), 116.8 (**C**H), 118.4 (**C**H), 126.1 (**C**H), 126.2 (**C**H), 135.9 (**C**), 144.9 (**C**), 163,3 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 1710.

SM (IS) : *m/z* = 191 [M + 1]

7-Méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate de méthyle [111c]



$C_{10}H_{10}N_2O_2$

M= 190,20 g.mol^{-1}

Le composé **111c** est préparé à partir de 2-amino-4-méthylpyridine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaunâtre (**80%**).

F = 145-147 °C

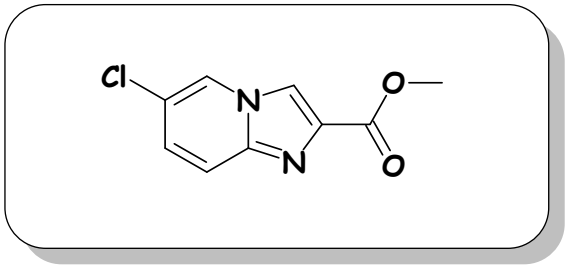
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.40 (s, 3H, $C\mathbf{H_3}$), 3.96 (s, 3H, $-CO_2C\mathbf{H_3}$), 6.69 (dd, 1H, $\mathbf{H}_6$, *J* = 1.5, 7.0 Hz), 7.38 (s , 1H, $\mathbf{H}_8$), 8.0 (d , 1H, $\mathbf{H}_5$, *J* = 7.0 Hz), 8.22 (s , 1H, $\mathbf{H}_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.47 ($\mathbf{C}H_3$), 52.06 ($-CO_2\mathbf{C}H_3$), 116.5 (**C**H), 116.8 (**C**H), 117.0 (**C**H), 125.3 (**C**H), 136.3 (**C**), 137.3 (**C**), 145.8 (**C**), 163,9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 1249, 1547, 1711.

SM (IS): *m/z* = 191 [M + 1]

6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle [111d]



$C_9H_7ClN_2O_2$

M= 210,62 g.mol^{-1}

Le composé **111d** est préparé à partir de la 5-chloro-2-aminopyridine commerciale selon le protocole expérimental décrit pour le produit **74b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**80%**).

F = 164-166 °C

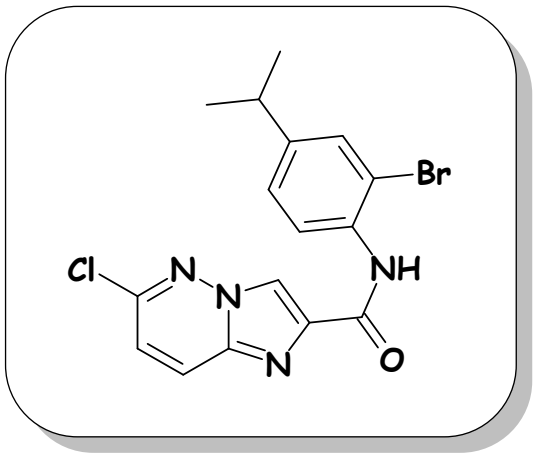
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 4.01 (s, 3H, -$CO_2C\mathbf{H_3}$), 6.26 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.2 Hz), 7.65 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.2 Hz), 8.23 (s, 1H, $\mathbf{H}_5$), 8.30 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 52.3 (-$CO_2\mathbf{C}H_3$), 117.3 (**C**H), 119.4 (**C**H), 122.3 (**C**), 124.1 (**C**H), 128.1 (**C**H), 137.1 (**C**), 143.5 (**C**), 163,2 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2980, 1731, 794.

SM (IS): *m/z* = 211 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-isopropylphényl)-6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide [112]



$C_{16}H_{14}BrClN_4O$

M= 393,67 g.mol^{-1}

Le composé **112** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**94%**).

F= 184 °C

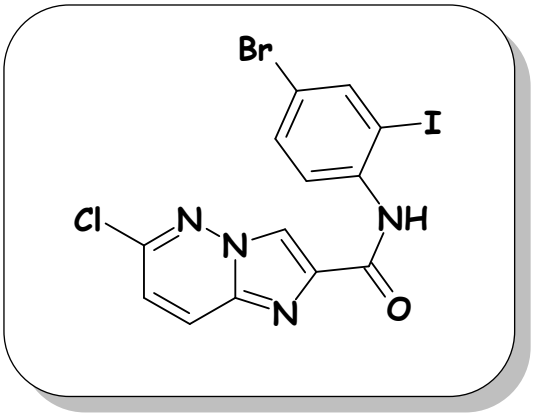
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.23 (s, 3H, C**H$_3$**), 1.25 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.81-2.93 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 7.12 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.43 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.86 Hz), 7.93 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.45 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 8.50 (s, 1H, **H**$_{3'}$), 9.69 (s, 1H, N**H**)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 23.9 (2×**C**H_3), 33.5 (**C**H),113.7 (**C**), 119.0 (**C**H), 121.0 (**C**H), 121.5 (**C**H), 126.5 (**C**H), 127.8 (**C**H), 130.3 (**C**H), 133.3 (**C**), 137.0 (**C**), 140.3 (**C**), 146.4 (**C**), 148.4 (**C**), 159.6 (**CO**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3343, 2955, 1680, 1542, 1286, 811.

SM (IS): *m/z* = 394 [M + 1]

N-(4-Bromo-2-iodophényl)-6-Chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide [113]



$C_{13}H_7BrClIN_4O$

M= 477,49 g.mol^{-1}

Le composé **113** est préparé à partir de la 6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle **74b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**90%**).

Solide blan (82 %).

F= 215 °C

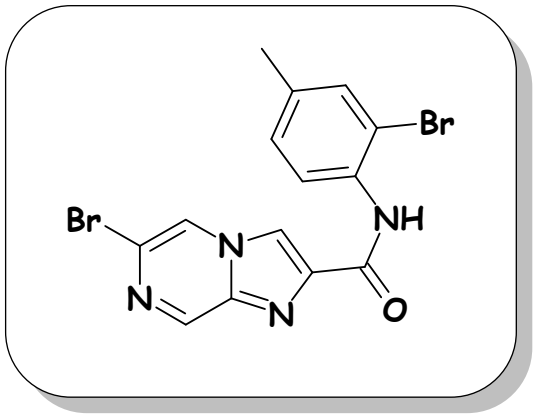
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.16 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.8, 2.1 Hz), 7.96-7.98 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.40 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.50 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$), 9.61 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 89.8 (**C**), 117.4 (**C**), 119.2 (**C**H), 121.3 (**C**H), 122.3 (**C**H), 127.9 (**C**H), 132.3 (**C**H), 137.1 (**C**), 137.6 (**C**), 140.0 (**C**H), 140.9 (**C**), 148.6 (**C**), 159.9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3293, 1685, 1502, 1286, 811.

SM (IS): *m/z* = 478 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)-6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyrazine-2-carboxamide [114]



$C_{14}H_{10}Br_2N_4O$

M= 410,07 g.mol^{-1}

Le composé **114** est préparé à partir de la 6-bromoimidazo[1,2-*b*]pyrazine-2-carboxylate d'éthyle **111a** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**85%**).

F= 272 °C

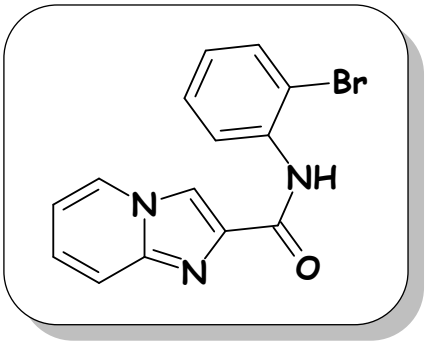
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 2.31 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.24-7.26 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.56 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.46 (s, 1H, **H**$_3$), 8.00-8.04 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.62 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 9.00 (s, 1H, **H**$_{2'}$), 9.11 (s, 1H, **H**$_3$), 9.92 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 100.6 MHz) δ: 55.0 (**C**H$_3$), 119.0 (**C**H), 119.1 (**C**H), 124.8 (**C**), 126.0 (**C**), 128.6 (**C**H), 133.9 (**C**H), 137.0 (**C**H), 139.2 (2×**C**), 140.1 (**C**H), 147.2 (2×**C**), 160.6 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3289, 1680, 1502, 1286, 734.

SM (IS): *m/z* = 411 [M + 1]

N-(2-Bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide [115]



$C_{14}H_{10}BrN_3O$

M= 316,16 g.mol^{-1}

Le composé **115** est préparé à partir de l'imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle **111b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**85%**).

F = 177-178 °C

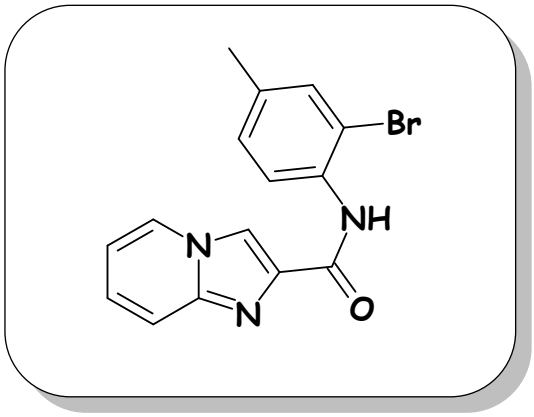
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 6.84-6.88 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 6.97-7.02 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.24-7.28 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.34-7.38 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$),7.58-7.66 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.14-8.16 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.22 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$), 8.58-8.61 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 9.72 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 113.7 (**C**H), 113.8 (**C**H), 114.7 (**C**), 118.7 (**C**H), 121.6 (**C**H), 125.0 (**C**H), 126.2 (**C**H), 126.5 (**C**H), 128.4 (**C**H), 132.5 (**C**H), 136.1 (**C**), 140.1 (**C**), 144.6 (**C**), 160,9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 1674, 1582, 1526, 751.

SM (IS): *m/z* = 316 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide [116]



$C_{15}H_{12}BrClN_3O$

M= 330,19 g.mol^{-1}

Le composé **116** est préparé à partir de l'imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle **111b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**90%**).

F = 216-217 °C

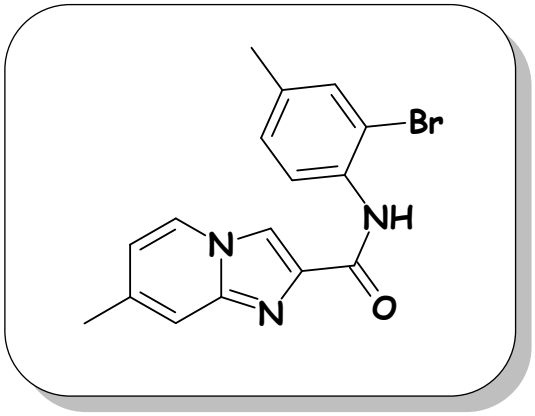
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 2.32 (s, 3H, C**H$_3$**), 6.83-6.89 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 7.16 (d, 1H, **H$_{5'}$**, *J* = 8.5 Hz), 7.24-7.30 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 7.41 (s, 1H, **H$_{3'}$**), 7.63-7.67 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 8.15-8.18 (m, 1H, **H$_{Ar}$**), 8.21 (s, 1H, **H$_3$**), 8.44 (d, 1H, **H$_{6'}$**, *J* = 8.5 Hz), 9.79 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 20.7 (**C**H$_3$), 113.7 (**C**H), 114.7 (**C**H), 118.7 (**C**H), 121.5 (**C**H), 126.2 (**C**H), 126.5 (**C**H), 129.0 (**C**H), 132.8 (**C**H), 133.5 (**C**), 135.1 (**C**), 140.2 (**C**), 144.8 (**C**), 160,7 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 1672, 1578, 753.

SM (IS): *m/z* = 331 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphenyl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide [117]



$C_{16}H_{14}BrN_3O$

M= 344,21 g.mol^{-1}

Le composé **117** est préparé à partir de l'imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle **111c** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**92%**).

F = 198-199 °C

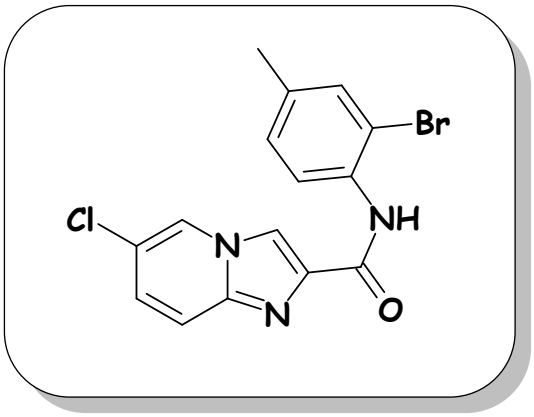
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 2.31 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.39 (s, 3H, C**H$_3$**), 6.66 (dd, 1H, **H**$_6$, *J* = 1.5, 7 Hz), 7.15 (dd, 1H, **H**$_{5'}$, *J* = 1.2, 8.5 Hz), 7.26-7.40 (m, 2H, **H**$_{3'}$ et **H**$_8$), 8.01 (d, 1H, **H**$_5$, *J* = 7 Hz), 8.12 (s, 1H, **H**$_3$), 8.42 (d, 1H, **H**$_{6'}$, *J* = 8.5 Hz), 9.76 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 20.7 (**C**H$_3$), 21.5 (**C**H$_3$), 113.6 (**C**), 114.1 (**C**H), 116.4 (**C**H), 116.7 (**C**H), 121.4 (**C**H), 125.6 (**C**H), 128.9 (**C**H), 132.7 (**C**H), 133.6 (**C**), 135.0 (**C**), 137.2 (**C**), 139.9 (**C**), 145.1 (**C**), 160,9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 1681, 1578, 1523.

SM (IS): *m/z* = 345 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)-6-Chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide [118]



$C_{15}H_{11}BrClN_3O$

M= 364,63 g.mol^{-1}

Le composé **118** est préparé à partir de la 5-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxylate de méthyle **111c** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **109**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**92%**).

F= > 250°C

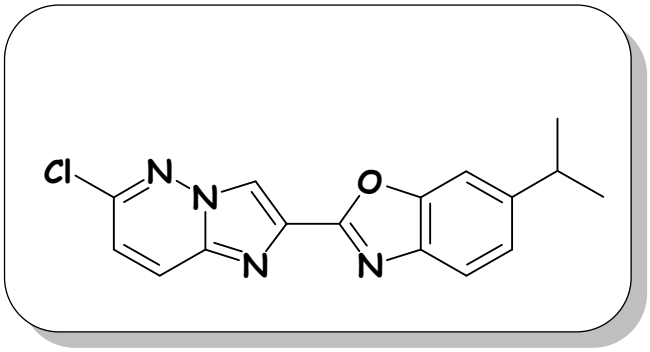
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 2.32 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.17 (d, 1H, **H**$_{5'}$, *J* = 8.2 Hz), 6.21-6.23 (m, 1H, **H**$_7$), 7.41 (s, 1H, **H**$_{3'}$), 7.60 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.7 Hz), 8.19-8.23 (m, 2H, **H**$_3$, **H**$_5$), 8.43 (d, 1H, **H**$_{6'}$, *J* = 8.2 Hz), 9.74 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 62.9 MHz) δ: 20.6 (**C**H$_3$), 113.6 (**C**), 114.8 (**C**H), 119.0 (**C**H), 121.4 (**C**H), 122.0 (**C**), 124.2 (**C**H), 127.8 (**C**H), 128.9 (**C**H), 132.7 (**C**H), 133.3 (**C**), 135.2 (**C**), 141.0 (**C**), 142.9 (**C**), 160,2 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3340 , 1673, 1579, 1521,1296, 815.

SM (IS): *m/z* = 365 [M + 1]

6-Chloro-2-(6-isopropylbenzooxazol-2-yl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [119]



$C_{16}H_{13}ClN_4O$

M= 312,76 g.mol^{-1}

Le composé **119** est préparé à partir de la *N*-(2-Bromo-4-isopropylphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide **112** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F= 191 °C

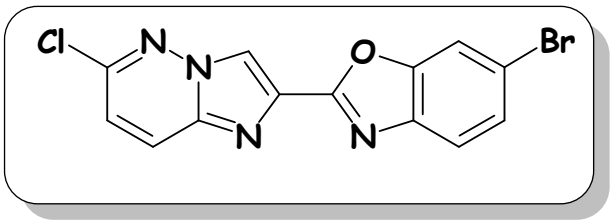
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.31 (s, 3H, C**H$_3$**), 1.33 (s, 3H, C**H$_3$**), 3.04-3.10 (m, 1H, C**H**(CH_3)$_2$), 7.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.26 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2, 1.5 Hz), 7.48 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.1 Hz), 7.69 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 7.98 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.62 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 24.4 (2×**C**H_3), 34.5 (**C**H), 108.4 (**C**H), 118.0 (**C**H), 119.8 (**C**H), 120.8 (**C**H), 123.9 (**C**H), 127.6 (**C**H), 134.9 (**C**), 138.4 (**C**), 139.9 (**C**), 147.7 (**C**), 148.4 (**C**), 151.1 (**C**), 157.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3101, 2950, 1621, 1102, 802.

SM (IS): *m/z* = 313 [M + 1]

6-Chloro-2-(6-bromobenzooxazol-2-yl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine [120]



$C_{13}H_6BrClN_4O$

M= 349,58 g.mol^{-1}

Le composé **120** est préparé à partir de la *N*-(2-iodo-4-bromophényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide **113** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**80%**).

F= 240 °C

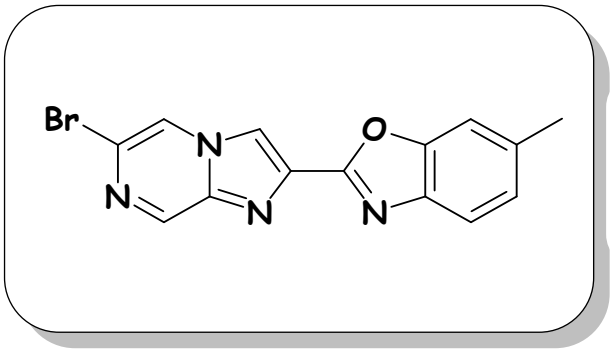
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 250 MHz) δ: 7.48 (d, 1H, $\mathbf{H}_7$, *J* = 9.5 Hz, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.60 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 7.78 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 8.05 (s, 1H, $\mathbf{H}_{7'}$), 8.30 (d, 1H, $\mathbf{H}_8$, *J* = 9.5 Hz), 9.09 (s, 1H, $\mathbf{H}_3$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 62.9 MHz) δ: 109.4 (**C**H), 119.0 (**C**H), 120.7 (**C**H), 120.8 (**C**H), 123.9 (**C**H), 127.6 (**C**H), 134.9 (**C**), 137.4 (**C**), 139.9 (**C**), 147.2 (**C**), 148.4 (**C**), 151.1 (**C**), 155.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 1474, 1011, 744, 685.

SM (IS): *m/z* = 350 [M + 1]

6-Bromo-2-(6-méthylbenzooxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyrazine [121]



$C_{14}H_9BrN_4O$

M= 329,16 g.mol^{-1}

Le composé **121** est préparé à partir de la *N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyrazine-2-carboxamide **114** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**86%**).

F= 240 °C

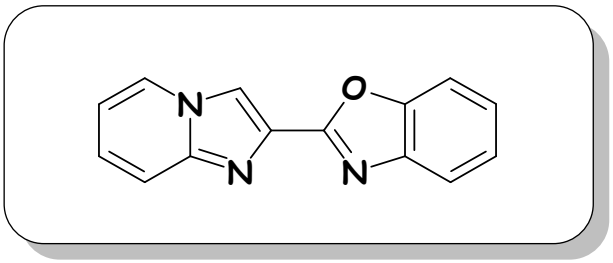
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.96 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz, **H**$_{Ar}$), 8.00 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 8.01-8.03 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.14 (s, 1H, **H**$_3$), 8.34 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 2.7 Hz), 8.82 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.6 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.8 (**C**H$_3$), 118.1 (**C**H),119.0 (**C**H), 124.8 (**C**), 126.0 (**C**), 127.6 (**C**H), 133.9 (**C**H), 137.0 (**C**H), 139.2 (**C**), 140.1 (**C**H), 147.2 (2×**C**), 155.6 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2980, 1437, 1188, 1017, 744.

SM (IS): *m/z* = 330 [M + 1]

2-(benzooxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [122]



$C_{14}H_9N_3O$

M= 235,25 g.mol^{-1}

Le composé **122** est préparé à partir de la *N*-(2-bromophényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxamide **115** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**88%**).

F= 264 °C

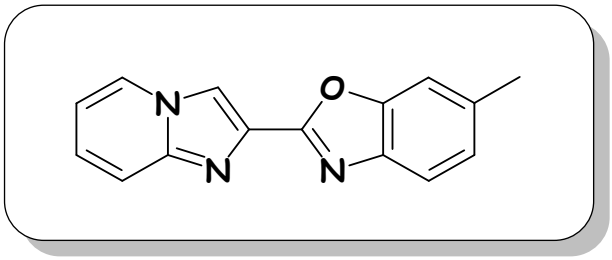
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 6.84 (td, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.7, 1.0 Hz), 7.23 (ddd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.1, 6.7, 1.1 Hz), 7.31-7.37 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.48-7.54 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.72-7.80 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.16 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.7 Hz), 8.33 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 110.9 (**C**H), 113.8 (**C**H), 118.6 (**C**H), 120.0 (**C**H), 124.7 (**C**H), 125.2 (**C**H), 126.0 (**C**H), 126.1 (**C**H), 133.1 (**C**H), 134.1 (**C**H), 141.9 (**C**), 145.9 (**C**), 150.6 (**C**), 158.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2980, 1437, 1188, 1117, 712, 694.

SM (IS): *m/z* = 236 [M + 1]

6-Chloro-2-(6-méthylbenzooxazol-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridine [123]



$C_{15}H_{11}N_3O$

M= 249,27 g.mol^{-1}

Le composé **123** est préparé à partir de la *N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxamide **116** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**90%**).

F= 225 °C

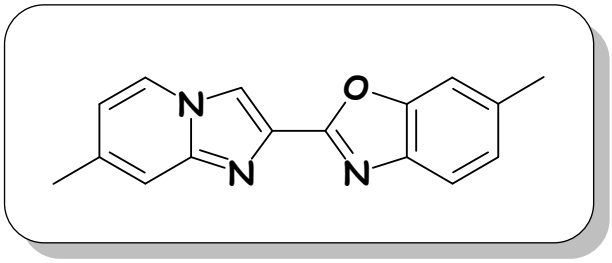
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.48 (s, 3H, C$\mathbf{H}_3$), 6.84 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.7 Hz), 7.16 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 7.19-7.26 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.39 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.61 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 7.68 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.7 Hz), 8.30 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.8 (**C**H_3), 111.0 (**C**H), 113.7 (**C**H), 118.5 (**C**H), 119.3 (**C**H), 126.0 (2×**C**H), 126.0 (**C**), 128.6 (**C**H), 132.0 (**C**H), 134.3 (**C**), 135.8 (**C**), 139.7 (**C**), 150.9 (**C**), 158.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1632, 1448, 1188, 1117, 755, 731.

SM (IS): *m/z* = 250 [M + 1]

-Méthyl-2-(6-méthylbenzooxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [124]



$C_{16}H_{13}N_3O$

M= 263,30 g.mol^{-1}

Le composé **124** est préparé à partir de la *N*-(2-bromo-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxamide **117** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**88%**).

F= 159 °C

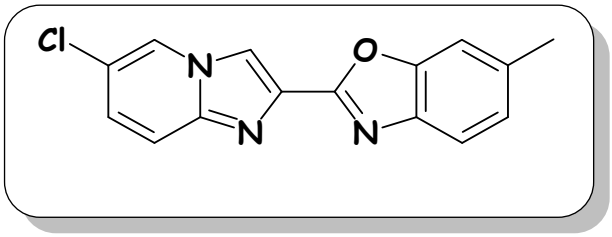
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.42 (s, 3H, C**H**$_3$), 2.51 (s, 3H, C**H**$_3$), 6.70 (d, 1H, **H**$_{4'}$, *J* = 6.7 Hz), 7.17 (d, 1H, **H**$_6$, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.43 (s, 1H, **H**$_8$),7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**$_5$), 8.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, **H**$_{5'}$), 8.25 (s, 1H, **H**$_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.5 (**C**H$_3$), 21.9 (**C**H$_3$), 111.1 (**C**H), 113.1 (**C**), 116.5 (**C**H), 116.7 (**C**H), 119.3 (**C**H), 125.2 (**C**H), 125.9 (**C**), 134.1 (**C**), 135.7 (**C**), 137.1 (**C**), 139.8 (**C**), 146.4 (**C**), 150.9 (**C**), 158.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2950, 1628, 1225, 798.

SM (IS): *m/z* = 264 [M + 1]

6-Chloro-2-(6-méthylbenzooxazol-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine [125]



$C_{15}H_{10}ClN_3O$

M= 283,72 g.mol^{-1}

Le composé **125** est préparé à partir de la *N*-(2-bromo-4-méthylphényl)imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxamide **118** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **110b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**88%**).

F= 215 °C

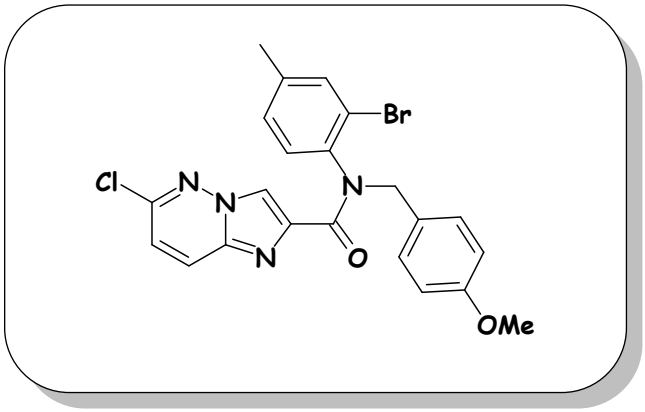
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.50 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.21 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.6, 1.6 Hz), 7.41 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.63 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 7.65 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.6 Hz), 8.23 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.28 (s, 1H, **H**$_{Ar}$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.9 (**C**H$_3$), 111.1 (**C**H), 113.7 (**C**H), 118.9 (**C**H), 119.5 (**C**H), 122.1 (**C**), 123.8 (**C**H), 126.1 (**C**H), 127.6 (**C**H), 135.2 (**C**), 136.0 (**C**), 139.7 (**C**), 144.3 (**C**), 150.9 (**C**), 157.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2950, 1621, 1240, 726.

SM (IS): *m/z* = 284 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide [126]



$C_{22}H_{18}BrClN_4O_2$

M= 485,77 g.mol^{-1}

En milieu anhydre, 26 mg (1,09 mmol) d'hydrure de sodium à 60% sont mis en suspension dans 10 ml de tétrahydrofurane, le milieu est refroidi avec un bain de glace. Une solution de 200 mg (0,54 mmol) du composé **109** dans 8 ml de THF est alors introduite goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 30 minutes à 0 °C avant d'additionner goutte à goutte une solution de chlorure de 4-méthoxybenzyle (0,11 ml, 0,81 mmol) dans du tétrahydrofurane (5 mL). Ensuite, le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est évaporé sous pression réduite puis extrait au dichlorométhane et lavé avec de l'eau. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées puis purifiées par chromatographie flash sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 2/8) pour conduire à une huile brune **126** (233 mg, **88%**).

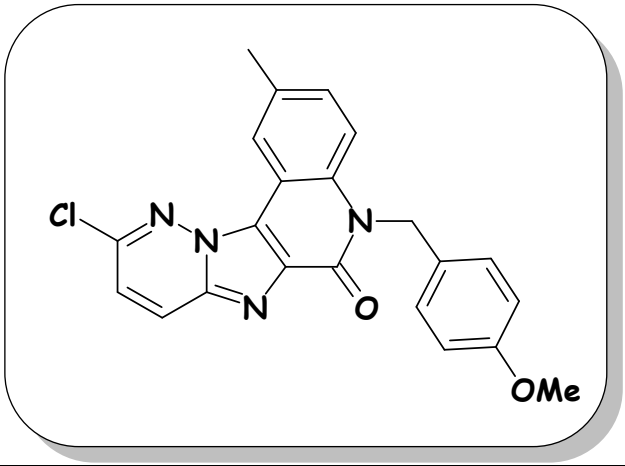
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.24 (s, 3H, C**H**$_3$), 3.86 (s, 3H, OC**H**$_3$), 4.15 (d, 1H, C**H**$_2$, *J* = 14.1 Hz), 5.65 (d, 1H, C**H**$_2$, *J* = 14.1 Hz), 6.58 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 6.69 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 6.81 (d, 1H, **H**$_6$, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 6.91 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.13 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.36 (s, 1H, **H**$_3$),7.73 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 20.9 (**C**H$_3$), 51.0 (**C**H$_2$), 55.2 (O**C**H$_3$), 113.7 (2×**C**H), 114.0 (**C**H), 118.4 (**C**), 120.2 (**C**), 123.5 (**C**), 128.0 (**C**H), 128.7 (**C**H), 129.0 (**C**H), 130.2 (**C**H), 131.0 (2×**C**H), 134.2 (**C**H), 138.0 (**C**), 139.6 (**C**), 140.5 (**C**), 148.0 (**C**), 159.1 (**C**), 162.5 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2926, 1640,1512,1245,798.

SM (IS): *m/z* = 486 [M + 1]

N-(10-Chloro-5-(4-méthoxybenzyl)-2-méthyl-pyridazo[2',1':2,3]imidazo[5,4-*c*]quinolin-6(5H)-one [127]



$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$

M= 404,86 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation intramoléculaire catalysée par le palladium

Sous atmosphère d'argon, 56 mg (0,41 mmol) de carbonate de potassium et 10 mg (0.041 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,20 mmol) du composé **126** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 4.6 mg (0,020 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 110 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 6/4) conduisant au composé **127** sous la forme d'une gomme marron (73 mg, **89%**).

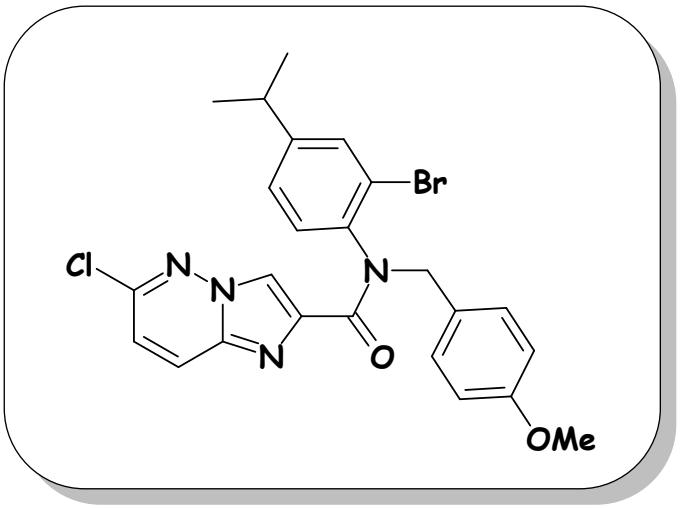
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.30 (s, 3H, **C**H_3), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 4.90 (s, 2H, C**H**$_2$), 6.81 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 6.95 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4 Hz), 7.18-7.25 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.49 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.50 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.66 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.9 (**C**H_3), 51.5 (**C**H_2), 55.3 (O**C**H_3), 112.9 (**C**H), 114.0 (**C**H), 118.4 (**C**), 121.2 (**C**), 123.5 (**C**), 128.0 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 130.2 (**C**H), 131.0 (2×**C**H), 134.2 (**C**H), 138.0 (**C**), 139.6 (**C**), 140.5 (**C**), 148.0 (**C**), 159.1 (**C**), 161.5 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2985, 1648,1479,1245, 1011, 798.

SM (IS): *m/z* = 486 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-*iso*propylphényl)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide [128]



$C_{24}H_{22}BrClN_4O_2$

M= 513,83 g.mol^{-1}

Le composé **128** est préparé à partir de la *N*-(2-Bromo-4-isopropylphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamide **112** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **126**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'une huile brune (**84%**).

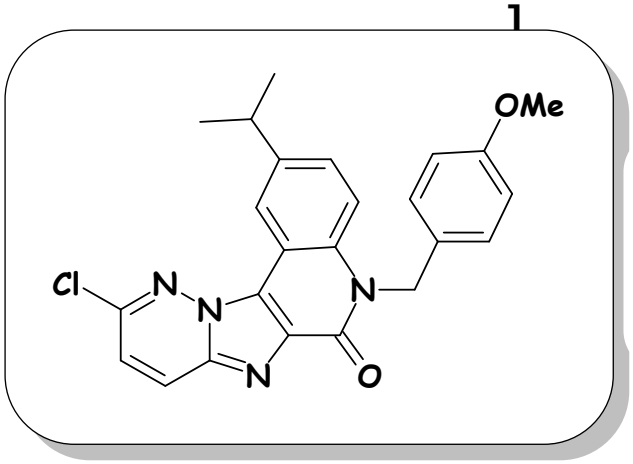
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.25 (d, 6H, 2×C**H**$_3$, *J* = 6.7 Hz), 2.89-2.95 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 3.77 (s, 3H, OC**H**$_3$), 4.23 (d, 1H, C**H**$_2$, *J* = 14.1 Hz), 5.74 (d, 1H, C**H**$_2$, *J* = 14.1 Hz), 6.73 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 6.78(d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.6 Hz), 6.97-7.04 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.23-7.29 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.50 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.78 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 23.7 (**C**H_3), 23.7 (**C**H_3) 33.54 (C**H**$(CH_3)_2$), 55.2 (**C**H_2), 65.8 (O**C**H_3), 113.6 (2×**C**H), 114.0 (**C**H), 118.6 (**C**H), 120.1 (**C**H), 123.6 (**C**H), 126.3 (**C**), 127.9 (**C**H), 128.7 (**C**), 130.2 (**C**H), 131.0 (**C**), 131.6 (**C**H), 136.4 (**C**), 138.3 (**C**), 139.6 (**C**), 147.9 (**C**), 151.3 (**C**), 159.1 (**C**), 162.5 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2985, 1645, 1449,1245,798, 698.

SM (IS): *m/z* = 514 [M + 1]

N-(10-Chloro-5-(4-méthoxybenzyl)-2-*iso*propyl-pyridazo[2',1':2,3]imidazo[5,4-*c*]quinolin-6(5H)-one [129]



$C_{24}H_{21}BrClN_4O_2$

M= 432,91 g.mol^{-1}

Le composé **129** est préparé à partir du composé **128** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **127**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'une gomme marron-rouge (**90%**).

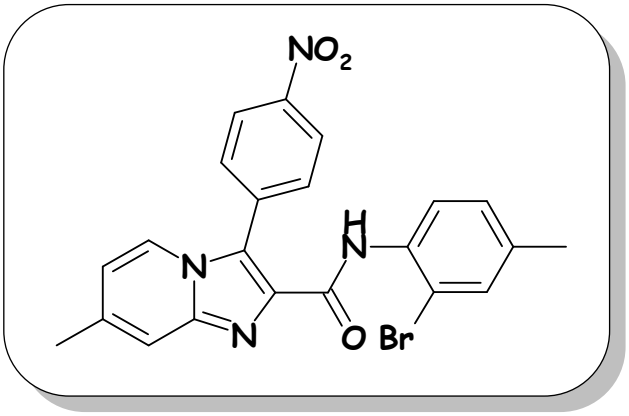
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.34 (d, 2×**C**H_3, 6H, *J* = 6.9 Hz), 3.01-3.13 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 3.74 (s, 3H, OC**H**$_3$), 5.50 (s, 2H, C**H**$_2$), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.18-7.25 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.54 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.53-7.56 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.66 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 24.1(2×**C**H_3), 33.6(C**H**$(CH_3)_2$), 45.8(**C**H_2), 55.2 (O**C**H_3), 112.6 (**C**), 113.7 (2×**C**H), 114.2 (**C**), 116.2 (**C**H), 120.8 (**C**), 121.7 (**C**), 128.1 (**C**H), 130.1 (**C**), 131.0 (**C**H), 131.9 (2×**C**H), 132.0 (2×**C**H), 133.1 (**C**), 135.3 (**C**), 143.6 (**C**), 147.9 (**C**), 158.8 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2987, 1659, 1512, 1245, 1019,749.

SM (IS): *m/z* = 486 [M + 1]

N-(2-Bromo-4-méthylphényl)-3-(4-nitrophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide [130]



$C_{22}H_{17}BrN_4O_3$

M= 465,31 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe en chauffage classique

Sous atmosphère d'argon, 76,3 mg (0,377 mmol) de 4-nitrobrombenzène, 15 mg (0,058 mmol) de carbonate de potassium et 80 mg (0.580 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,29 mmol) du composé **117** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 6 mg (0,029 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 5 heures. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **130** sous la forme d'un solide jaune (118 mg, **88 %**).

F= 245 °C

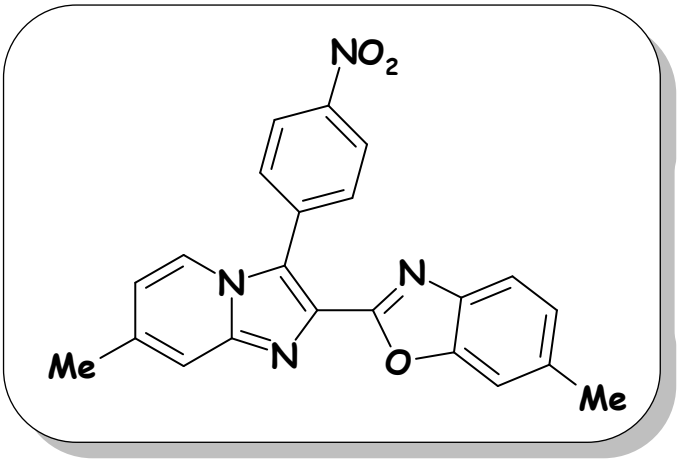
RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 400 MHz) δ: 2.29 (s, 3H, C**H**$_3$), 2.45 (s, 3H, C**H**$_3$), 6.73 (d, 1H, **H**$_6$, *J* = 7.1 Hz), 7.09 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.3 Hz), 7.40 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.49 (s, 1H, **H**$_8$), 7.83 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.92 (d, 1H, **H**$_5$, *J* = 7.1 Hz), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H**$_{Ar}$), 10.00 (s, 1H, N**H**).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 100.6 MHz) δ: 20.7 (**C**H$_3$), 21.5 (**C**H$_3$), 117.1 (**C**H), 117.1 (**C**H), 121.5 (**C**H), 122.8 (**C**H), 124.0 (2×**C**H), 124.3 (**C**), 128.9 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 132.8 (**C**H), 133.4 (**C**), 135.0 (**C**), 135.1 (**C**), 136.2 (**C**), 136.2 (**C**), 138.3 (**C**), 144.7 (**C**), 147.9 (**C**), 160.6 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 1680, 1424, 1296, 701.

SM (IS): *m/z* = 466 [M + 1]

2-(6-Méthylbenzooxazol-2-yl)-3-(4-nitrophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine [131]



$C_{22}H_{16}N_4O_3$

M= 384,40 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre en chauffage classique

Sous atmosphère d'argon, 45 mg (0,42 mmol) de carbonate de sodium et 33 mg (0.128 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,21 mmol) du composé **130** dissous dans 2 ml de DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 12 mg (0,06 mmol) d'iodure de cuivre sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec, et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) conduisant au composé **131** sous la forme d'un solide jaune (57 mg, **70%**).

F= 232 °C

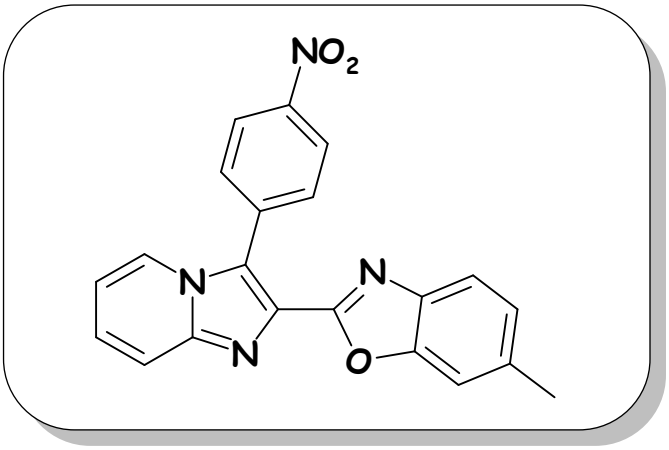
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.47 (s, 3H, C**H$_3$**), 2.49 (s, 3H, C**H$_3$**), 6.76 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.0 Hz), 7.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.55 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.91 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 7.99 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.0 Hz), 8.45 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.5 (**C**H$_3$), 21.9 (**C**H), 111.0 (**C**H), 117.1 (**C**H), 117.1 (**C**H), 119.8 (**C**H), 122.6 (**C**H), 123.18 (**C**H), 124.2 (2×**C**H), 124.3 (**C**), 126.0 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 131.9 (**C**), 134.8 (**C**), 136.0 (2×**C**), 138.2 (**C**), 139.7 (**C**), 148.0 (2×**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1596, 1506, 1343, 1296, 764.

SM (IS): *m/z* = 385 [M + 1]

2-(6-Méthylbenzooxazol-2-yl)-3-(4-nitrophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine [132]



$C_{21}H_{14}N_4O_3$

M= 370,37 g.mol^{-1}

Réaction d'arylation directe en chauffage classique

Sous atmosphère d'argon, 52,6 mg (0,260 mmol) de 4-nitrobrombenzène, 55 mg (0,379 mmol) de carbonate de potassium et 10 mg (0.040 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,05 g (0,20 mmol) du composé **123** dissous dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 4 mg (0,020 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 2 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **132** sous la forme d'un solide jaune (64 mg, **94 %**).

Réaction selon une procédure one pot:

Sous atmosphère d'argon, 79,5 mg (0,393 mmol) de 4-nitrobrombenzène, 83 mg (0,605 mmol) de bicarbonate de potassium et 47 mg (0.181 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,1 g (0,302 mmol) de la *N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-imidazo[1,2-*b*]pyridine-2-carboxamide **116** solubilisé dans 2 ml du DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 17 mg (0,090 mmol) d'iodure de cuivre et 6 mg (0,030 mmol) de diacétate de palladium sont ajoutés puis le réacteur est scellé et chauffé sous champ micro-ondes à 140 °C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) conduisant au composé **132** sous forme d'un solide jaune (61 mg, **55 %**).

F= 235 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.46 (s, 3H, C**H**$_3$), 6.91 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.9, 3.6 Hz), 7.12 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0 Hz), 7.31-7.37 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.52 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 7.78 (d, 1H,

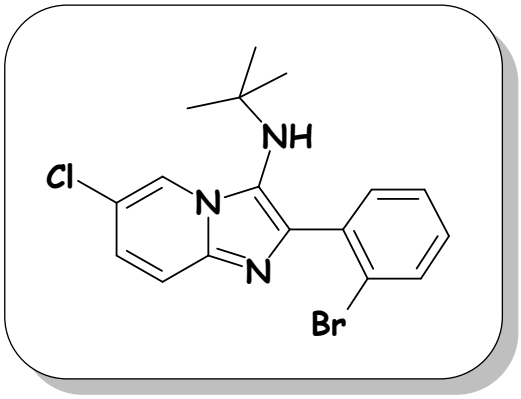
$\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.1 Hz), 7.91 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz), 8.09 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.9 Hz), 8.43 (d, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.8 (**C**H_3), 110.9 (**C**H), 114.3 (**C**H), 118.8 (**C**H), 119.7 (**C**H), 123.4 (**C**H), 123.5 (**C**), 124.1 (2×**C**H), 126.0 (**C**H), 126.8 (**C**H), 131.8 (2×**C**H), 132.0 (**C**), 134.5 (**C**), 136.1 (**C**), 139.5 (**C**), 145.9 (**C**), 148.0 (**C**), 150.7 (**C**), 157.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 1596, 1506, 1343, 1296, 764.

SM (IS): *m/z* = 371 [M + 1]

N-tert-Butyl-2-(2'-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [133]



$C_{17}H_{17}BrClN_3$

M= 378,70 g.mol^{-1}

A une solution de 0,2 g (1,55 mmol, 1 éq.) de la 2 amino-5-chloropyridine, 0,191 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du 2-bromobenzaldéhyde et 7 µL (0,07 mmol, 0,05 éq.) d'acide perchlorique dans le méthanol (1M) sont additionnés sous argon 0,184 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du *tert*-butylisonitrile. La solution est agitée pendant 6 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) pour conduire au composé **133** sous forme d'un solide blanc (0,553 g, **94%**).

F= 137 °C.

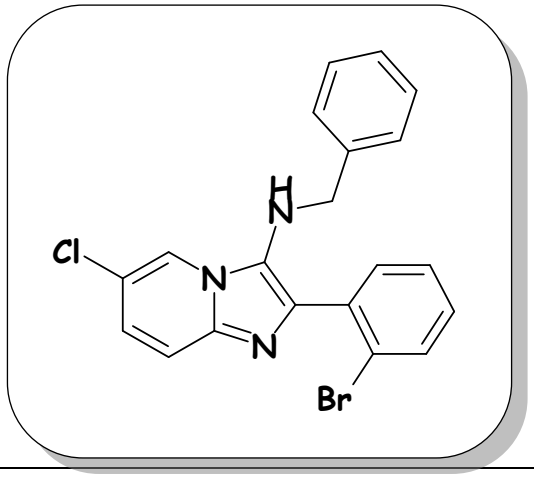
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0.94 (s, 9H, 3×C**H**$_3$), 3.22 (s, 1H, N**H**), 7.13 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4, 2.0 Hz), 7.25 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.39-7.44 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.50 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.63 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 3.0, 1.4 Hz), 7.65 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 3.3, 1.4 Hz), 8.33-8.34 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.0 (3×**C**H$_3$), 55.9(**C**), 118.0 (**C**H), 120.1 (**C**H), 121.6 (**C**), 122.7 (**C**), 125.2 (**C**), 125.7 (**C**H), 127.6 (**C**), 129.7 (**C**H), 132.7 (**C**H), 133.0 (**C**H), 136.5 (**C**), 140.4 (**C**), 140.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3205, 2968, 1552, 1470, 1221, 1024, 759.

SM (IS): *m/z* = 379 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [135]



$C_{20}H_{15}BrClN_3$

M= 412,72 g.mol^{-1}

A une solution de 0,1 g (0,775 mmol, 1 éq.) de la 2 amino-5-chloropyridine, 0,095 mL (0,81 mmol, 1.05 éq.) du 2-bromobenzaldéhyde et 4 µL (0,035 mmol, 0,05 éq.) d'acide perchloriue dans le méthanol (1M) sont additionnés 0,099 mL (0,81 mmol, 1.05 éq.) du benzylisonitrile. La solution est agitée pendant 8 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) pour conduire au composé **135** sous forme d'un solide jaune (0,292 g, **91%**).

F= 95 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.64 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 6.1 Hz), 3.93 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 6.1 Hz), 7.04-7.10 (m, **H**$_{Ar}$, 3H), 7.13-7.16 (m, , **H**$_{Ar}$, 3H), 7.19-7.23 (m, , **H**$_{Ar}$, 1H), 7.32 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.45 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.62 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0, 0.9 Hz), 8.10 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.4 (**C**H_2), 118.1 (**C**), 120.3 (**C**H), 120.6 (**C**H), 123.0 (**C**), 125.2 (**C**H), 126.8 (**C**), 127.5 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.1 (2×**C**H), 128.5 (2×**C**H), 129.7 (**C**H), 132.6 (**C**H), 132.6 (**C**H), 135.3 (**C**), 137.7 (**C**), 138.7 (**C**), 139.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3210, 2968, 1565, 1469, 1324, 1219, 1022, 757.

SM (IS): *m/z* = 413 [M + 1]

Méthode générale de *N*-arylations catalysées par le cuivre

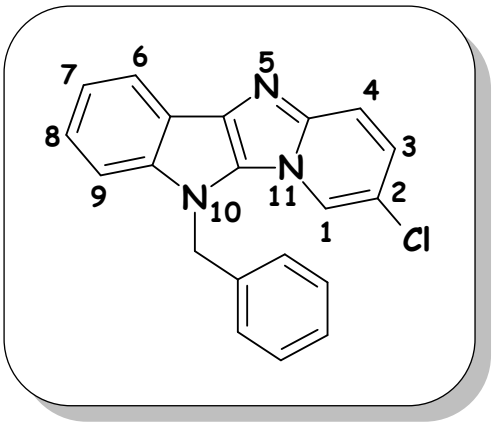
Méthode A

Sous atmosphère d'argon, 100 mg de *N*-benzyl-2-(2'-bromoaryl)imidazo[1,2-*a*]azine-3-amine sont placés dans un tube scellé contenant 2 mL d'eau puis 3 équivalents de tetraméthyléthylènediamine sont ajoutés. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 0,1 équivalanet d'iodure de cuivre est ajouté ensuite le mélange est porté à 120 °C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane deux fois, les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode B

Sous atmosphère d'argon, 2 équivalents de carbonate de cesium et 0.2 équivalent de tetraméthyléthylènediamine sont ajoutés à 0,1 g de la *N*-benzyl-2-(2'-bromoaryl)imidazo[1,2-*a*]azine-3-amine dissous dans 2 mL du dioxane. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 0,1 équivalanet d'iodure de cuivre est ajouté puis la réaction est chauffée à 100 °C pendant 12 heures. Le milieu est évaporé à sec et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10-*N*-Benzyl-2-chloro-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [136a]



$C_{20}H_{14}ClN_3$

M= 331,81 g.mol^{-1}

Le composé **136a** est préparé à partir de *N*-benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine **135** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysées par le cuivre (Méthode **A**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/4) conduisant au composé souhaité sous la forme d'un solide gris (64 mg, **80%**).

Solide gris (82 %).

F= 201 °C

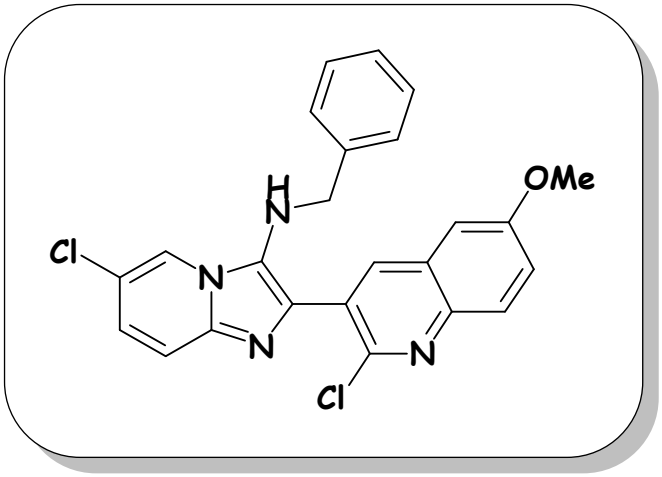
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.48 (s, 2H, C**H**$_2$), 6.92 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7, 1.8 Hz), 7.07-7.09 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.24-7.30 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.29-7.31 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.54 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7 Hz), 7.66 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.2 Hz), 8.10 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4, 3.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 47.9 (**C**H$_2$), 109.9 (**C**H), 117.9 (**C**), 118.4 (**C**H), 119.1 (**C**), 119.4 (**C**H), 119.7 (**C**H), 120.5 (**C**H), 122.9 (**C**H), 124.1 (**C**H), 126.2 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 129.4 (2×**C**H), 130.0 (**C**), 132.4 (**C**), 136.8 (**C**), 141.7 (**C**), 143.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2921,1557, 1452, 1098, 733.

SM (IS): m/z = 332 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-chloro-6'-méthoxy-quinolin-3'-yl)-6-chloro imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [137]



$C_{24}H_{18}Cl_2N_4$

M= 433,34 g.mol^{-1}

Le composé **137** est préparé à partir de la 5-chloro-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**94%**).

F= 129 °C

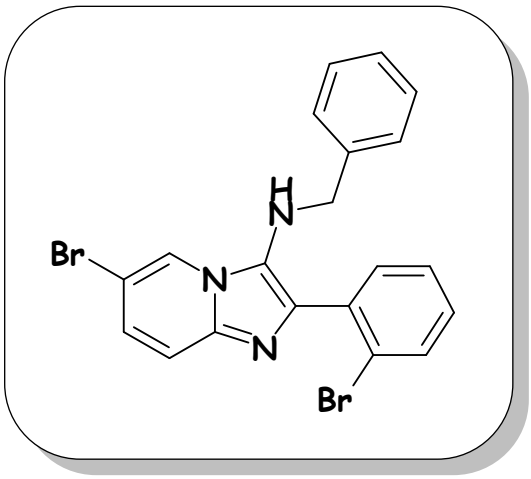
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 3.91 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.04 (d, 1H, NH-C**H$_2$**, *J* = 3.0 Hz), 5.75 (s, 1H, N**H**-CH$_2$**,** *J* = 3.0 Hz), 7.01 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5, 3.6 Hz), 7.07-7.12 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.27 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5, 1.9 Hz), 7.35 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 2.7 Hz), 7.48 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.8, 2.4 Hz), 7.57 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.8 Hz), 7.88-7.93 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.13 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.46 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.3 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 100.6 MHz) δ: 50.0 (O**C**H$_3$), 55.6 (**C**H$_2$), 105.9 (**C**), 117.5 (**C**H), 119.2 (**C**), 120.9 (**C**H), 123.2 (**C**H), 124.6 (**C**H), 125.4 (**C**), 126.8 (**C**H), 127.0 (**C**), 127.5 (2×**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.9 (**C**), 129.1 (**C**H), 129.2 (**C**), 137.6 (**C**), 139.3 (**C**H), 139.5 (**C**), 142.3 (**C**), 146.8 (**C**), 157.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3210, 2968, 1565, 1469, 1324, 1219, 1022, 757.

SM (IS): m/z = 434 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-bromo imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [138]



$C_{20}H_{15}Br_2N_3$

M= 457,17 g.mol^{-1}

Le composé **138** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**92%**).

F= 97 °C

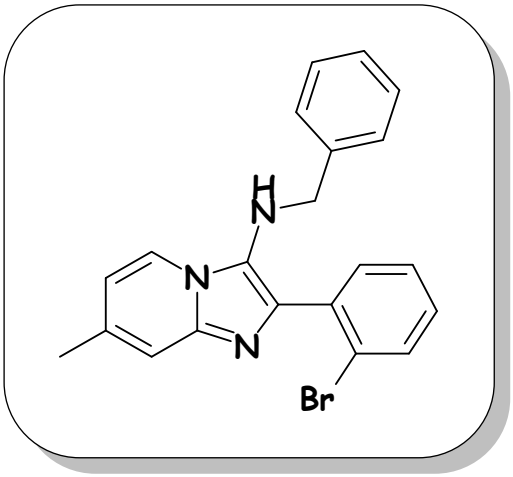
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.78 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 6.0 Hz), 3.89 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 6.0 Hz), 7.01-7.03 (m, **H**$_{Ar}$, 2H), 7.10-7.06 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4, 1.7 Hz), 7.10-7.22 (m, **H**$_{Ar}$, 3H), 7.16 (dd, 1H **H**$_{Ar}$, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.23-7.28 (m, **H**$_{Ar}$, 1H), 7.31 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.58 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.7 Hz), 8.16 (s, 1H, **H**$_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.0 (**C**H_2), 106.5 (**C**), 117.9 (**C**H), 122.6 (**C**H), 122.8 (**C**), 126.5 (**C**), 126.9 (**C**H), 127.1 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.8 (2×**C**H), 128.1 (2×**C**H), 129.4 (**C**H), 132.3 (**C**H), 132.3 (**C**H), 135.0 (**C**), 136.8 (**C**), 138.4 (**C**), 139.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3178, 2898, 1566, 1474, 1021, 757.

SM (IS): *m/z* = 458 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-bromophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [139]



$C_{21}H_{18}BrN_3$

M= 392,30 g.mol^{-1}

Le composé **139** est préparé à partir de la 4-méthyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un liquide marron (**93%**).

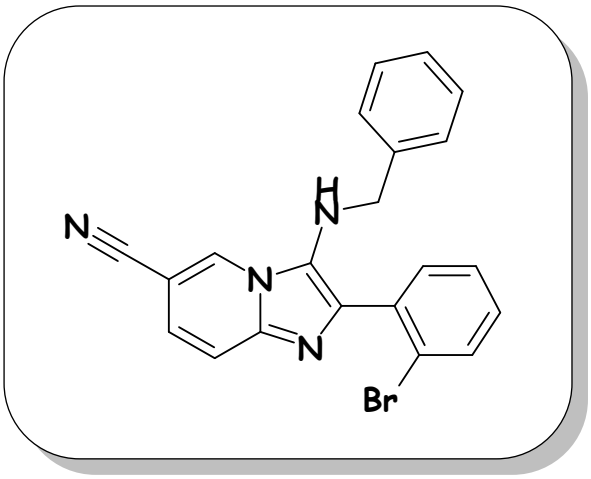
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.64 (s,1H, N**H**-CH_2), 3.93 (s, 2H, NH-C**H$_2$**), 6.59 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4, 1.1 Hz), 7.04-7.12 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.12-7.17 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.17-7.21 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.26 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.30 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 6.2 Hz), 7.43 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.61 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.0, 0.9 Hz), 7.98 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 6.9 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.2 (**C**H_3), 52.3 (**C**H_2), 114.3 (**C**H), 115.7 (**C**H), 121.8 (**C**H), 122.9 (**C**), 125.8 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.2 (**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.2 (2×**C**H), 129.2 (**C**H), 132.4 (**C**H), 132.6 (**C**H), 134.7 (**C**), 135.7 (**C**), 135.7 (**C**), 139.0 (**C**), 141.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3215, 2914, 1634, 1473, 1023, 737.

SM (IS): *m/z* = 393 [M + 1]

3-Benzylamino-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitrile [140]



$C_{21}H_{15}BrN_4$

M= 403,28 g.mol^{-1}

Le composé **140** est préparé à partir de la 5-cyano-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**89%**).

F= 126 °C

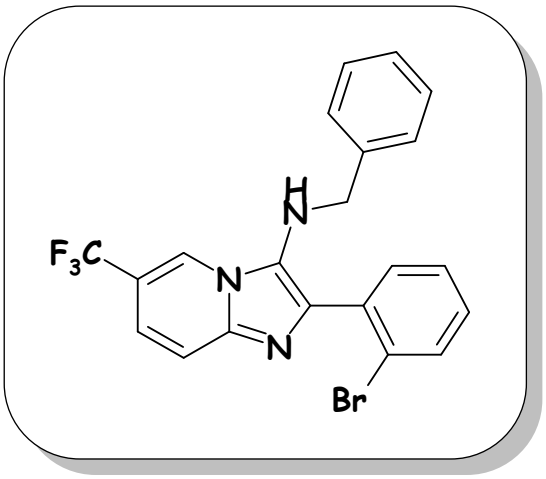
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.74 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 4.7 Hz), 3.95 (d, 2H, NH-C**H_2**, *J* = 4.7 Hz), 7.07 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 3.1 Hz), 7.19-7.21 (m, 4H, **H_{Ar}**), 7.24-7.33 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.38 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.0 Hz), 7.56 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 9.2 Hz), 7.67 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.8 Hz), 8.47 (s, 1H, **H_{Ar}**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.6 (**C**H_2), 98.0 (**C**), 117.0 (**C**), 118.6 (**C**H), 122.9 (**C**), 123.6 (**C**H), 127.5 (**C**), 127.6 (**C**H), 127.8 (**C**H), 128.2 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 129.2 (**C**H), 130.2 (**C**H), 132.5 (**C**H), 132.8 (**C**H), 134.6 (**C**), 138.3 (**C**), 138.9 (**C**), 140.3 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3169, 2867, 2227, 1566, 1419, 699.

SM (IS): *m/z* = 404 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [141]



$C_{21}H_{15}BrF_3N_3$

M= 446,27 g.mol^{-1}

Le composé **141** est préparé à partir de la 5-trifluorométhyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**84%**).

F= 95 °C

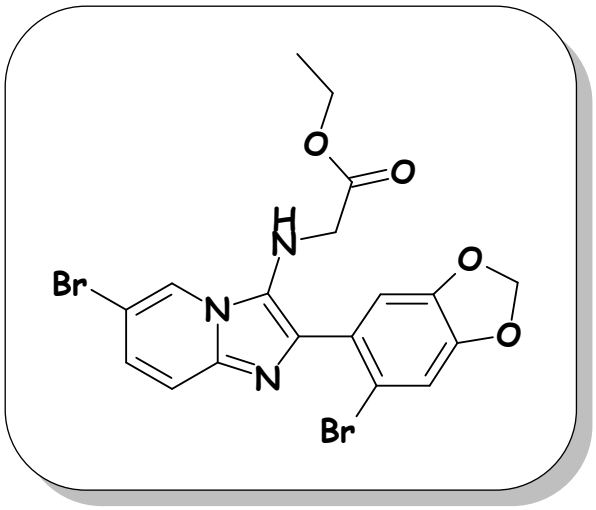
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.85 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 5.7 Hz), 3.93 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 5.7 Hz), 7.03-7.05 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.11-7.16 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.19-7.26 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.31 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.42 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.54 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.5 (**C**H_2), 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 34.0 Hz, **C**), 118.1 (**C**H), 119.5 (q, $J\,CF_3$ = 2.5 Hz, **C**), 121.8 (q, $J\,CF_3$ = 5.8 Hz, **C**H), 122.9 (**C**), 127.3 (**C**H), 127.5 (**C**H), 127.6 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 129.8 (**C**H), 132.5 (**C**H), 132.6 (**C**H), 134.9 (**C**), 138.1 (**C**), 138.4 (2×**C**), 140.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3198, 1566, 1474, 1312, 1185, 1111, 796.

SM (IS): *m/z* = 447 [M + 1]

[6-Bromo-2-(6'-bromo-benzo[1,3]dioxol-5'-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amino] acétique carboxylate d'éthyle [142]



$C_{18}H_{15}Br_2N_3O_4$

M= 497,15 g.mol^{-1}

Le composé **142** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 5/5) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un huile marron (**88%**).

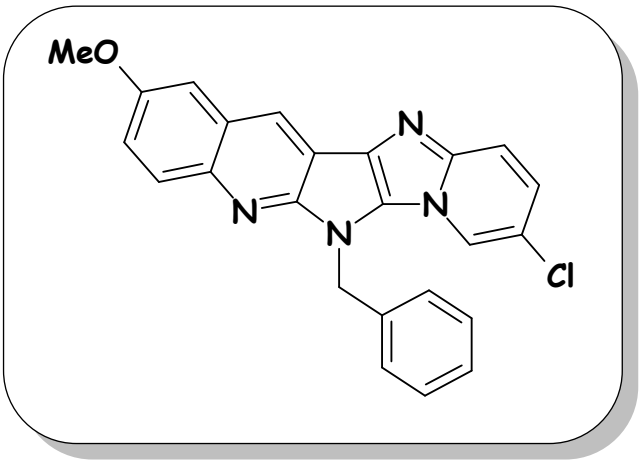
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.21 (t, 3H, CH_2-C**H**$_3$, *J* = 7.1 Hz), 3.61 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 5.7 Hz), 3.81 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 5.7 Hz), 4.11 (q, 2H, C**H**$_2$-CH_3, *J* = 7.1 Hz), 6.03 (s, 2H, **H**$_{2'}$), 7.00 (s, 1H, **H**$_{4'}$), 7.10 (s, 1H, **H**$_{7'}$), 7.21 (dd, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.4, 1.1 Hz), 7.42 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.4 Hz), 8.37 (d, 1H, **H**$_5$, *J* = 1.1 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.1 (**C**H_3), 49.3 (**C**H_2), 61.3 (**C**H_2), 102.1 (**C**H_2), 106.9 (**C**), 111.7 (**C**H), 112.6 (**C**H), 114.3 (**C**), 118.3 (**C**H), 123.1 (**C**H), 125.9 (**C**), 127.4 (**C**H), 128.2 (**C**), 137.0 (**C**), 139.6 (**C**), 147.4 (**C**), 148.7 (**C**), 171.0 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3190, 1765, 1566, 1312, 1185, 1111, 726.

SM (IS): *m/z* = 498 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-Chloro-8-méthoxy-10*H*-pyrido[2",1":1',2']imidazo[4',5'-4,5]pyrolo[2,3-*b*]quinoline [143a]



$C_{24}H_{17}ClN_4$

M= 396,88 g.mol^{-1}

Le composé **143a** est préparé à partir de la *N*-Benzyl-2-(2'-chloro-6'-méthoxy-quinolin-3'-yl)-6-chloro imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **137** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'un solide gris (82 mg, **90%**).

F= 199-200 °C

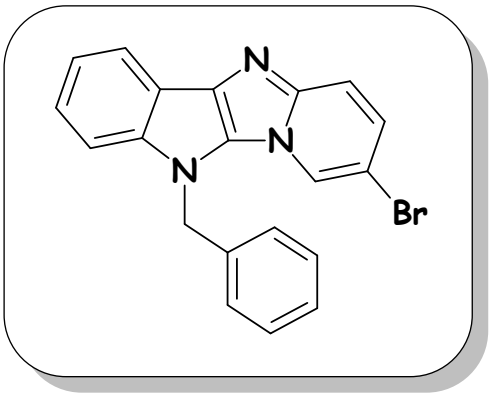
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ: 3.99 (s, 3H, OC**H$_3$**), 5.94 (s, 1H, CH_2), 6.80 (d, 1H, **H**$_2$, *J* = 9.4 Hz), 7.00-7.36 (3, 7H, **H**$_{Ar}$), 7.57 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4 Hz), 7.67 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.01 (d, 1H, **H**$_3$, *J* = 9.4 Hz), 8.76 (s, 1H, **H**$_1$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 61.9 MHz) δ: 50.0 (O**C**H$_3$), 55.6 (**C**H$_2$), 104.9 (**C**), 118.5 (**C**H), 119.2 (**C**), 120.9 (**C**H), 123.2 (**C**H), 124.6 (**C**H), 125.4 (**C**), 126.8 (**C**H), 127.0 (**C**), 127.5 (2×**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.4 (**C**), 129.1 (**C**H), 129.2 (**C**), 137.6 (**C**), 139.3 (**C**H), 139.5 (**C**), 142.3 (**C**), 146.8 (**C**), 158.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2920,1557, 1450, 1098, 731.

SM (IS): m/z = 397 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-bromo-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [144a]



$C_{20}H_{14}BrN_3$

M= 376,26 g.mol^{-1}

Le composé **144a** est préparé à partir de la *N*-benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-bromo imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **138** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'un solide marron (51 mg, **62%**).

F= 186 °C

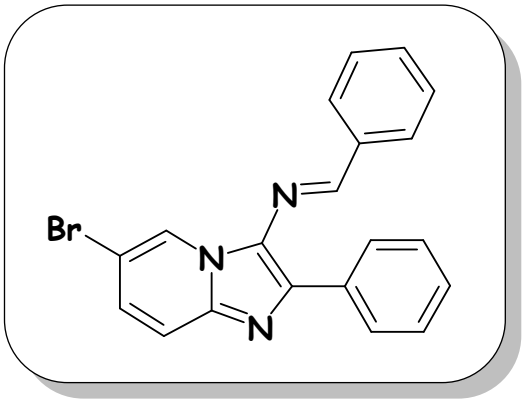
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.58 (s, 2H, C**H**$_2$), 7.06 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.6, 1.7 Hz), 7.12-7.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.29-7.35 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.35-7.39 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.40 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz), 7.54 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.6 Hz), 7.83 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 0.9 Hz), 8.13 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.1 (**C**H$_2$),105.6 (**C**H), 110.0 (**C**), 118.0 (**C**), 118.9 (**C**H), 119.9 (**C**H), 120.6 (**C**H), 121.6 (**C**H), 124.2 (**C**H), 124.9 (**C**H), 126.3 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 129.5 (2×**C**H), 130.0 (**C**), 132.4 (**C**), 136.8 (**C**), 141.8 (**C**), 143.7 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2921,1557, 1452, 1098, 733, 696.

SM (IS): *m/z* = 377 [M + 1]

3-iminophényl-6-bromo-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridine [144b]



$C_{20}H_{14}BrN_3$

M= 376,26 g.mol^{-1}

Le composé **144b** a été obtenu lors de la réaction de cyclisation catalysée par le cuivre du composé **138**.

Solide jaune (80 %)

F= 181 °C

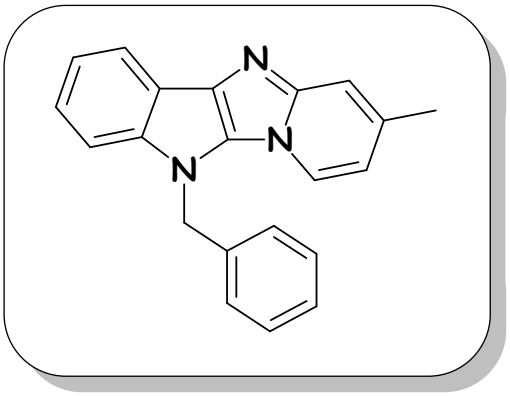
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.31-7.34 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.41-7.50 (m, 6H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.50 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar,}$ *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.70 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar,}$ *J* = 8.2 Hz), 7.73-7.78 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.20 (s, 1H, $\mathbf{H}_1$), 8.71 (s, 1H, N=C**H**Ph)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 107.6 (**C**), 118.4 (**C**H), 123.6 (**C**), 123.8 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 128.8 (2×**C**H), 130.3 (**C**H), 131.4 (**C**H), 132.4 (**C**H), 133.1 (**C**H), 133.8 (**C**), 135.9 (**C**), 136.6 (**C**), 139.4 (**C**), 141.0 (**C**), 156.3 (=**C**HPh).

IR: ν (cm^{-1}) = 2923,1588, 1471, 1329, 1140, 1099, 686.

SM (IS): *m/z* = 377 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-3-méthyl-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [145a]



$C_{21}H_{17}N_3$

M= 311,39 g.mol^{-1}

Le composé **145a** est préparé à partir de la *N*-benzyl-2-(2'-bromophényl)-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **139** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **A**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'un solide gris (68 mg, **86%**).

Huile gris (82 %).

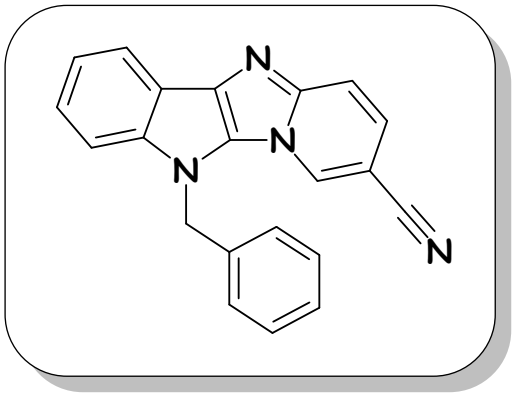
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.26 (s, 3H, C**H$_3$**), 5.41 (s, 2H, C**H$_2$**), 6.32 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 6.7 Hz),7.02-7.04 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.18-7.21 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.28-7.30 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.56 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 6.9 Hz), 8.07-8.13 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.46 (**C**H$_3$), 47.6 (**C**H$_2$), 109.7 (**C**H), 113.6 (**C**H), 116.4 (**C**H), 118.2 (**C**), 119.3 (**C**H), 120.0 (**C**H), 120.8 (**C**H), 123.0 (**C**H), 126.0 (2×**C**H), 127.9 (**C**H), 129.1 (2×**C**H), 129.7 (**C**), 130.7 (**C**), 132.7 (**C**), 137.1 (**C**), 140.9 (**C**), 145.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2923,1557, 1449, 1317, 1110, 687.

SM (IS): *m/z* = 312 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-cyano-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [146a]



$C_{21}H_{14}ClN_4$

M= 322,37 g.mol^{-1}

Le composé **146a** est préparé à partir de la 3-Benzylamino-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitrile **140** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **A**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'un solide gris (63 mg, **80%**).

F= 180°C

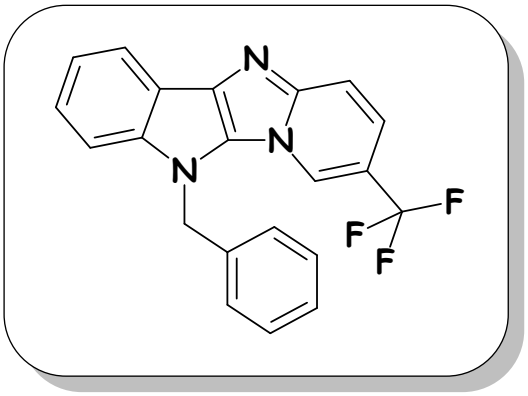
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.69 (s, 2H, C**H**$_2$), 7.10 (dd, 1H, **H**$_3$, *J* = 9.5, 1.1 Hz), 7.17-7.19 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.36-7.39 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.46 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.52-7.55 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.71 (d, 1H, **H**$_4$, *J* = 9.5 Hz), 8.02-8.04 (m, 1H, **H**$_1$), 8.16 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.8 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.3 (**C**H$_2$), 97.1 (**C**), 110.2 (**C**H), 117.0 (**C**), 117.8 (**C**), 119.1 (**C**H), 120.3 (**C**H), 120.9 (**C**H), 121.1 (**C**H), 125.0 (**C**H), 126.3 (2×**C**H), 128.1 (**C**H), 128.9 (**C**H), 129.8 (2×**C**H), 133.6 (**C**), 136.3 (**C**), 142.1 (**C**), 144.0 (**C**)

IR: ν (cm^{-1}) = 2934, 2223, 1557, 1449, 687.

SM (IS): *m/z* = 323 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-trifluorométhyl-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [147a]



$C_{21}H_{14}F_3N_3$

M= 365,36 g.mol^{-1}

Le composé **147a** est préparé à partir de la *N*-Benzyl-2-(2'-bromophényl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **141** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **A**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une huile jaune (63 mg, **78%**).

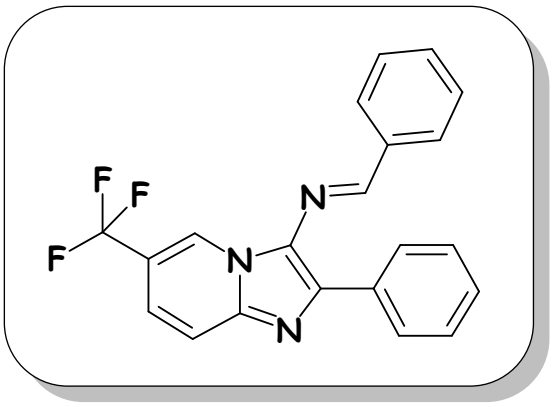
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ:5.59 (s, 2H, C**H**$_2$), 7.11 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5, 1.1 Hz), 7.14-7.19 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.30-7.32 (m, 5H, **H**$_{Ar}$), 7.37 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.1 Hz), 7.69 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.95 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.2 (**C**H$_2$), 110.0 (**C**H), 115.2 (q, *J CF$_3$* = 33.9 Hz, **C**), 117.2 (q, *J CF$_3$* = 2.3 Hz, **C**H), 118.7 (**C**H), 119.9 (**C**H), 120.7 (**C**H), 120.1 (q, *J CF$_3$* = 5.9 Hz, **C**H),122.3 (**C**), 124.4 (**C**H), 126.4 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 129.6 (2×**C**H), 130.3 (**C**), 133.0 (**C**), 136.6 (**C**), 141.8 (**C**), 144.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 1470, 1312, 1185, 1111.

SM (IS): *m/z* = 366 [M + 1]

3-iminophényl-6-trifluorométhyl-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridine [147b]



$C_{21}H_{14}F_3N_3$

M= 365,36 g.mol^{-1}

Le composé **147b** a été obtenu lors de la réaction de cyclisation catalysée par le cuivre du composé **141**

Solide jaune (82 %).

F= 120°C

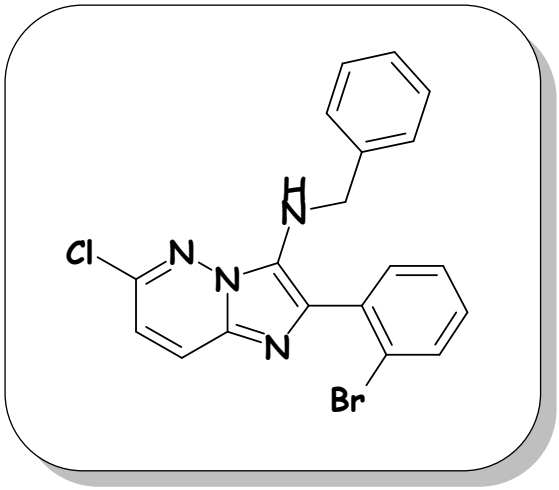
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.33-7.37 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.37-7.40 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.41-7.45 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.57 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.66 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 7.78-7.82 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.82-7.84 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.75 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.80 (s, 1H, N=C**H**Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 117.0 (q, *J* CF_3 = 34.0 Hz, **C**), 118.2 (**C**H), 120.8 (q, *J* CF_3 = 2.6 Hz, **C**H), 122.5 (q, *J* CF_3 = 5.8 Hz, **C**), 125.2 (**C**), 128.4 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 129.0 (2×**C**H), 129.1 (2×**C**H), 130.1 (**C**), 132.0 (**C**H), 134.2 (**C**), 135.2 (**C**), 136.0 (**C**), 142.5 (**C**), 159.5 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 2923,1557, 1450 , 1317, 1140.

SM (IS): *m/z* = 366 [M + 1]

N-benzyl-6-chloro-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-amine [148]



$C_{19}H_{14}BrClN_4$

M= 413,71 g.mol^{-1}

Le composé **148** est préparé à partir de la 6-chloro-2-aminopyridazine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un liquide jaune (**86%**).

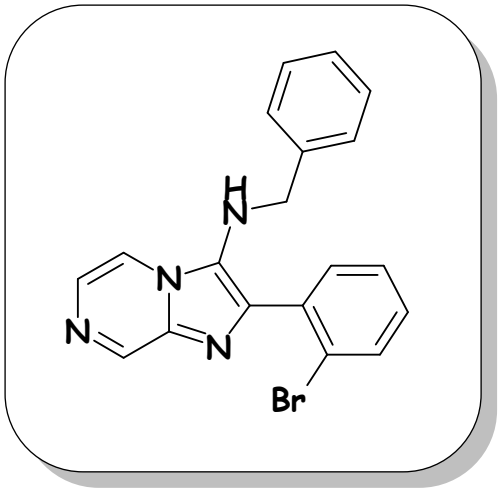
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 4.22 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 6.6 Hz), 4.65 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 6.6 Hz), 6.81 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.2 Hz), 7.06-7.11 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.19 (dt, 4H, **H**$_{Ar}$, *J* = 4.6, 2.1 Hz), 7.21-7.25 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.27-7.31 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.36 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5, 2.3Hz), 7.63 (td, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 6.7, 3.3 Hz), 7.70 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 49.1 (**C**H_2), 115.2 (**C**H), 124.4 (**C**), 126.5 (**C**H), 127.0 (**C**), 127.4 (2×**C**H), 127.5 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 129.6 (**C**H), 129.8 (**C**H), 131.7 (**C**H), 131.8 (**C**H), 132.6 (**C**H), 132.6 (**C**), 135.3 (**C**), 138.6 (**C**), 146.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3360, 2977,1557, 1469, 1289, 1098, 754.

SM (IS): *m/z* = 414 [M + 1]

N-Benzyl-2-(2'-bromo-phényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine [149]



$C_{19}H_{15}BrN_4$

M= 379,22 g.mol^{-1}

Le composé **149** est préparé à partir de la 2-aminopyrazine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 3/7) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un liquide jaune (**92%**).

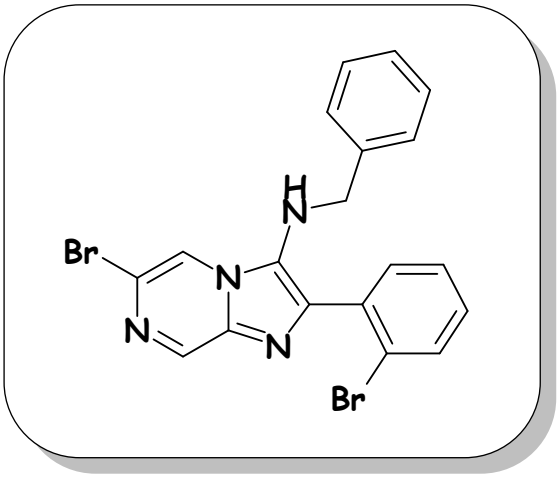
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.92 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 6.0 Hz), 4.00 (d, 2H, N**H**-CH_2, *J* = 6.0 Hz), 7.00-7.07 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.11-7.18 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.23 (td, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.5, 1.9 Hz), 7.31 (td, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2, 0.7 Hz), 7.36-7.34 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.62 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 7.79 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 4.6 Hz), 7.94 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 4.5, 1.2 Hz), 8.92 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 1.0 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.7 (**C**H_2), 115.4 (**C**H), 123.1 (**C**), 127.4 (**C**H), 127.5 (**C**), 127.8 (2×**C**H), 128.0 (**C**), 128.4 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 130.0 (**C**H), 132.5 (**C**H), 132.6 (**C**H), 134.6 (**C**), 136.3 (**C**), 138.1 (**C**), 138.4 (**C**), 143.5 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 3161, 2970, 1469, 734.

SM (IS): *m/z* = 380 [M + 1]

N-benzyl-6-bromo-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine [150]



$C_{19}H_{14}Br_2N_4$

M= 458,16 g.mol^{-1}

Le composé **150** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyrazine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un liquide jaune (**90%**).

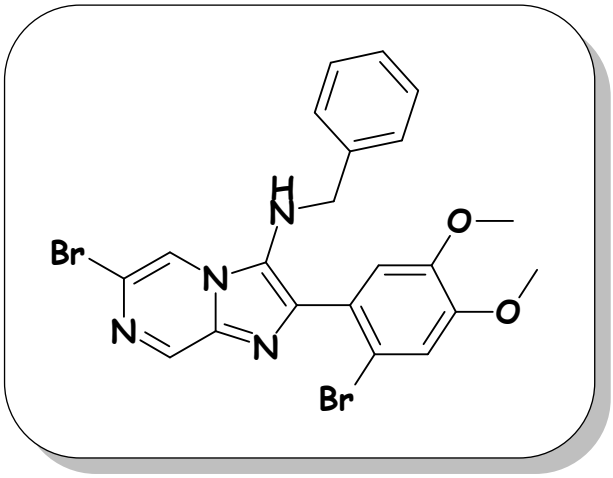
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.96 (s, 1H, N**H**-CH_2), 4.00 (s, 2H, NH-C**H_2**), 7.04 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 6.5, 2.8 Hz), 7.12-7.20 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.25-7.30 (m, 1H, **H_{Ar}**), 7.33 (s, 1H, **H_{Ar}**), 7.34 (s, 1H, **H_{Ar}**),7.65 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.9 Hz), 8.10 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 1.2 Hz), 8.71 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 1.2 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.7 (**C**H_2), 116.0 (**C**H), 122.9 (**C**), 123.0 (**C**), 127.5 (**C**H), 127.8 (**C**H), 127.9 (2×**C**H), 128.6 (2×**C**H), 130.4 (**C**H), 132.5 (**C**H), 132.7 (**C**H), 134.1 (**C**), 135.4 (**C**), 138.0 (**C**), 139.8 (**C**), 142.2 (**C**H), 144.1 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3156, 1470, 1289, 764.

SM (IS): *m/z* = 459 [M + 1]

N-Benzyl-6-bromo-2-(2'-bromo-4',5'-diméthoxy phényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine [151]



$C_{21}H_{18}Br_2N_4O_2$

M= 518,21 g.mol^{-1}

Le composé **151** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridazine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**95%**).

F= 81°C

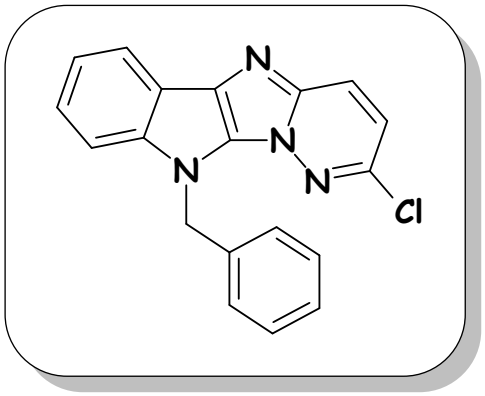
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, C**H**$_3$), 3.88 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 4.4 Hz), 3.94 (s, 3H, **H**$_{Ar}$), 4.03 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 4.4 Hz), 6.80 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.04-7.00 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.08 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.20-7.14 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 8.14 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.2 Hz), 8.76 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.2 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.7 (**C**H_2), 56.1 (O**C**H_3), 56.3 (O**C**H_3), 113.0 (**C**), 114.5 (**C**H), 115.0 (**C**H), 116.0 (**C**H), 123.0 (**C**), 126.4 (**C**), 127.7 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.2 (2×**C**H), 128.5 (**C**), 135.5 (**C**), 138.2 (**C**), 140.3 (**C**), 142.2 (**C**H), 148.5 (**C**), 150.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3178, 2898,1566, 1492, 726.

SM (IS): *m/z* = 519 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-chloro-10*H*-pyridazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [152a]



$C_{19}H_{13}ClN_4$

M= 332,80 g.mol^{-1}

Le composé **152a** est préparé à partir de la *N*-benzyl-6-chloro-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-amine **148** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une solide verdâtre (64 mg, **80%**).

F= 182 °C

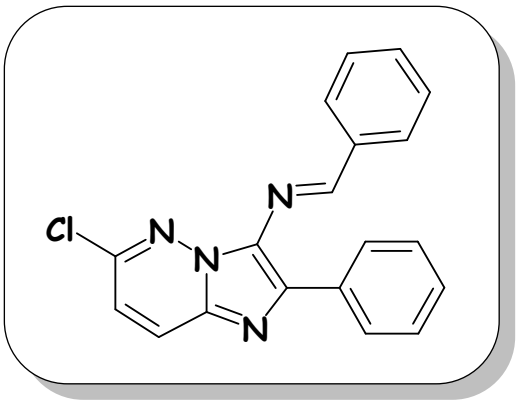
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.81 (s, 2H, C**H**$_2$), 6.93 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.26-7.30 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.30-7.32 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.36-7.40 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.45 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.2 Hz), 7.94 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 8.11 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.0 (**C**H$_2$), 111.0 (**C**H), 115.1 (**C**H), 118.3 (**C**), 120.3 (**C**H), 120.8 (**C**H), 125.0 (**C**H), 126.8 (**C**H), 127.4 (2×**C**H), 127.9 (**C**H), 128.9 (2×**C**H), 133.2 (**C**), 137.1 (2×**C**), 137.7 (**C**), 142.2 (**C**), 145.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2940,1585, 1436, 1258, 1108, 731.

SM (IS): *m/z* = 333 [M + 1]

3-Iminophényl-6-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine [152b]



$C_{19}H_{13}ClN_4$

M= 332,80 g.mol^{-1}

Le composé **152b** a été obtenu lors de la réaction de cyclisation catalysée par le cuivre du composé **148**

Solide jaune (82%).

F= 168 °C

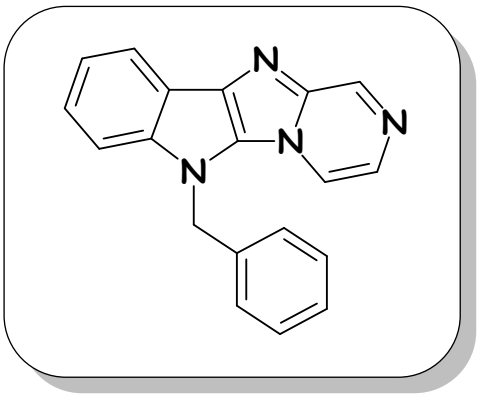
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.03 (d, 1H, H_7, *J* = 9.3 Hz), 7.36-7.44 (m, 1H, H_{Ar}), 7.48-7.50 (m, 5H, H_{Ar}), 7.88 (d, 1H, H_8, *J* = 9.3 Hz), 7.95-8.04 (m, 2H, H_{Ar}), 8.37-8.45 (m, 2H, H_{Ar}), 9.88 (s, 1H, N=C**H**Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 118.4 (**C**H), 126.8 (**C**H), 128.5 (2×**C**H), 128.6 (**C**), 128.8 (2×**C**H), 128.9 (2×**C**H), 128.9 (2×**C**H), 129.7 (**C**), 131.5 (**C**H), 133.5 (**C**), 136.2 (**C**), 137.4 (**C**), 142.0 (**C**), 146.3 (**C**), 158.8 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 3030, 2940,1515, 1481, 1258, 1086, 685.

SM (IS): *m/z* = 333 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-10*H*-pyrazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [153a]



$C_{19}H_{14}N_4$

M= 298,35 g.mol^{-1}

Le composé **153a** est préparé à partir de la *N*-Benzyl-2-(2'-bromo-phényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine **149** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une solide gris (65 mg, **83%**).

F= 174 °C

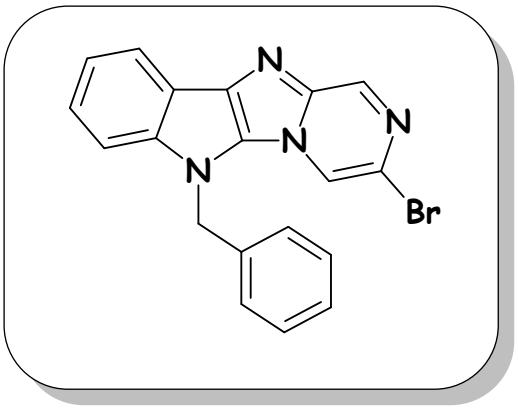
RMN ^{1}H (CDCl$_3$, 400 MHz) δ: 5.60 (s, 2H, C**H$_2$**), 7.12-7.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.29-7.37 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.41-7.44 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.59 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.63 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 9.09 (s, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C (CDCl$_3$, 100.6 MHz) δ: 48.1 (O**C**H$_2$), 110.1 (**C**), 114.5 (**C**H), 117.8 (**C**), 120.5 (**C**H), 120.9 (**C**H), 125.4 (**C**H), 126.2 (2×**C**H), 128.0 (**C**H), 128.5 (**C**H), 129.5 (2×**C**), 130.2 (**C**), 134.0 (**C**), 136.5 (**C**), 140.2 (**C**), 143.1 (**C**), 144.2 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 2895,1571, 1438, 1258, 731.

SM (IS): *m/z* = 299 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-bromo-10*H*-pyrazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [154a]



$C_{19}H_{13}BrN_4$

M= 377,25 g.mol^{-1}

Le composé **154a** est préparé à partir de la *N*-benzyl-6-bromo-2-(2'-bromophényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine **150** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une solide gris (69 mg, **85%**).

Solide gris (82%).

F= 209 °C

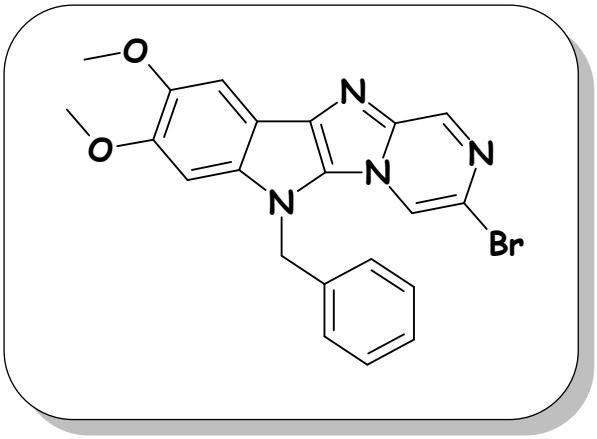
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 5.57 (s, 2H, C**H**$_2$), 7.15-7.17 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.33-7.37 (m, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.55 (d, 1H, **H**$_1$, *J* = 1.2 Hz), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.84 (d, 1H, **H**$_4$, *J* = 1.2 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.3 (**C**H$_2$), 110.3 (**C**H), 111.8 (**C**), 114.5 (**C**H), 117.4 (**C**H), 120.8 (**C**H), 121.3 (**C**H), 121.6 (**C**), 126.1 (**C**H), 126.4 (**C**), 126.4 (2×**C**H), 126.5 (**C**), 128.9 (**C**H), 129.7 (2×**C**H), 136.0 (**C**), 142.3 (**C**H), 143.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2945, 1436, 731.

SM (IS): *m/z* = 378 [M + 1]

10-*N*-Benzyl-2-chloro-4,5-diméthoxy-10*H*-pyridazo[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [155a]



$C_{21}H_{17}BrN_4O_2$

M= 437,30 g.mol^{-1}

Le composé **155a** est préparé à partir de la *N*-benzyl-6-bromo-2-(2'-bromo-4',5'-diméthoxy phényl)imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-amine **151** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une solide gris (73 mg, **85%**).

F= 185 °C

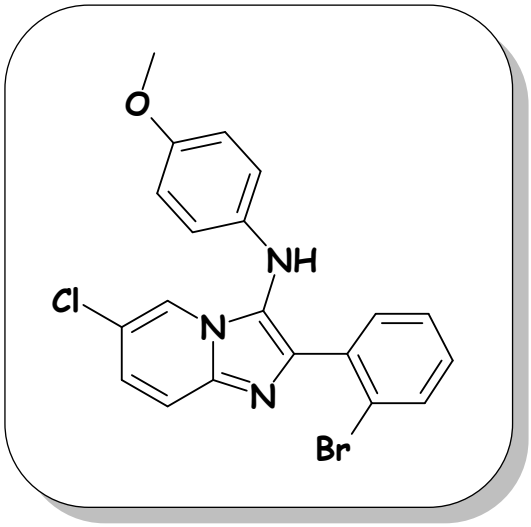
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.95 (s, 3H, OC**H$_3$**), 4.00 (s, 3H, OC**H$_3$**), 5.55 (s, 2H, CH_2), 6.92 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 6.17-6.19 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.36-7.38 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.56 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.62 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.80 (s, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 48.6 (**C**H_2), 56.4 (O**C**H_3), 56.5 (O**C**H_3), 94.3 (**C**H), 102.7 (**C**H), 109.5 (**C**), 114.0 (**C**H), 121.5 (**C**), 126.4 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 129.7 (2×**C**H), 136.1 (**C**), 136.6 (**C**), 141.6 (**C**H), 145.6 (**C**H), 149.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2932,1566, 1474, 1250, 1085, 735.

SM (IS): *m/z* = 438 [M + 1]

N-(4'-Méthoxyphényl)-2-(2'-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [156]



$C_{20}H_{15}BrClN_3O$

M= 412,72 g.mol-1

Le composé **156** est préparé à partir de la 5-chloro-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **135**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (0,288, **90%**).

Solide jaune (82%).

F= 155 °C

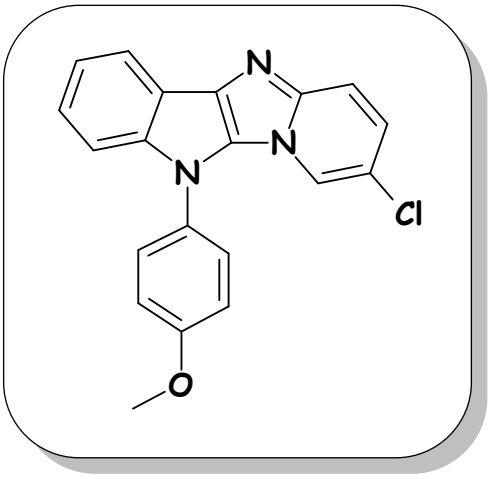
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.71 (s, 3H, OC**H**$_3$), 5.65 (s, 1H, N**H**), 6.41 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 6.74-6.71 (d, 2H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.9 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.31 (dt, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5, 1.1 Hz), 7.51 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.58 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.62 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.1 Hz), 7.87-7.90 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.7 (O**C**H$_3$),115.0 (2×**C**H), 115.1 (2×**C**H), 118.5 (**C**H), 120.8 (**C**), 121.0 (**C**), 121.3 (**C**H), 123.2 (**C**), 126.2 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.9 (**C**H), 132.4 (**C**H), 132.9 (**C**H), 134.6 (**C**), 137.8 (**C**), 139.9 (**C**), 140.5 (**C**), 153.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3169, 1489, 1324, 1022, 757.

SM (IS): *m/z* = 413 [M + 1]

10-*N*-(4-Méthoxyphényl)-2-chloro-10*H*-pyrido[2',1':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole [157]



$C_{20}H_{14}ClN_3O$

M= 347,81 g.mol^{-1}

Le composé **157** est préparé à partir de la *N*-(4'-méthoxyphényl)-2-(2'-bromophényl)-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **156** selon le protocole général de la réaction de couplage de de *N*-arylations catalysée par le cuivre (Méthode **B**). La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) conduisant au composé souhaité sous la forme d'une solide jaune (75 mg, **96%**).

F= 241 °C

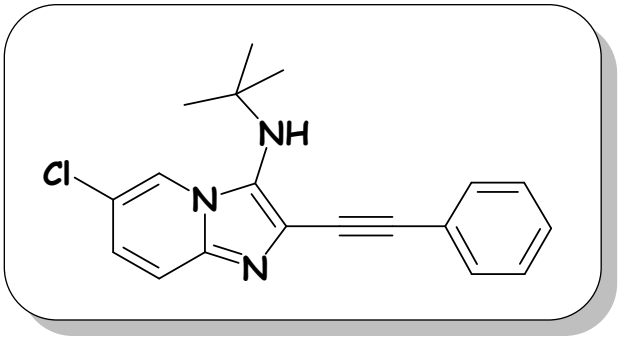
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.95 (s, 3H, OC**H**$_3$), 7.04 (dd, , 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7, 1.9 Hz), 7.15 (d, , 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.30-7.34 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.35-7.39 (m, 1H, **H**$_A$), 7.45 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.8 Hz), 7.66 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.7 Hz), 7.70 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.1 Hz), 8.10-8.15 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 55.8 (O**C**H$_3$), 110.9 (**C**H), 115.4 (2×**C**H), 118.4 (**C**), 118.7 (**C**H), 119.0 (**C**), 119.7 (**C**H), 119.8 (**C**H), 121.1 (**C**H), 123.0 (**C**H), 124.3 (**C**H), 128.2 (2×**C**H), 128.8 (**C**), 129.8 (**C**), 132.9 (**C**), 142.7 (**C**), 143.7 (**C**), 159.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989,1579, 1452, 1098, 726.

SM (IS): *m/z* = 348 [M + 1]

N-tert-Butyl-6-chloro-2-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [158]



$C_{19}H_{18}ClN_3$

M= 323,82 g.mol^{-1}

A une solution de 0,2 g (1,55 mmol, 1 éq.) de la 2 amino-5-chloroopyridine, 0,199 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du phénylpropargylaldéhyde et 7 µL (0,07 mmol, 0,05 éq.) d'acide perchloriue dans le méthanol (1M) sont additionnés à 0,184 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du *tert*-butylisonitrile. La solution est agitée pendant 5 minutes à température ambiante. Le précipité formé est filtré puis lavé deux fois à l'éthanole pour conduire au composé **158** sous forme d'un solide jaune (0,493 g, **98%**).

F= 169 °C

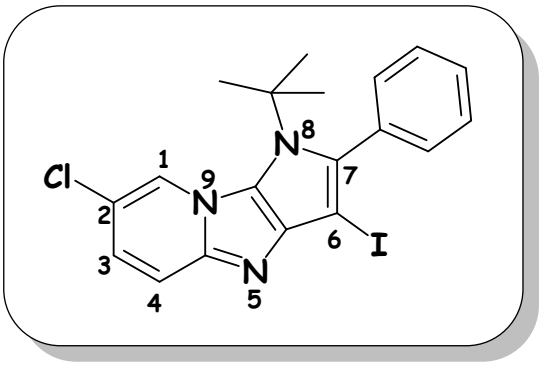
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.26 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 3.08 (s, 1H, N**H**), 7.04-7.08 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.30-7.31 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.35 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.5 Hz), 7.48-7.53 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.13-8.16 (m, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.4 (3×**C**H$_3$), 56.9 (**C**), 83.5 (**C**), 93.3 (**C**), 117.8 (**C**H), 120.6 (**C**), 121.2 (**C**H), 122.9 (**C**), 124.8 (**C**), 126.2 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 130.9 (**C**), 131.5 (2×**C**H), 140.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3205, 2968, 2324, 1552, 1470, 1221, 759.

SM (IS): *m/z* = 324 [M + 1]

8-*N*-*tert*-Butyl-2-chloro-6-iodo-7-phényl-8*H*-pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*a*]pyridine [160]



$C_{19}H_{17}ClIN_3$

M= 449,72 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 235 mg (0,925 mmol) d'iode sont ajoutés à une solution de 0,1 g (0,30 mmol) du composé **158** dissous dans 5 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec du CH_2Cl_2 et lavé successivement avec une solution à 10% d'hydroxyde de sodium, une solution saturée de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **160** sous la forme d'un solide jaune (222 mg, **80%**).

F= 205 °C

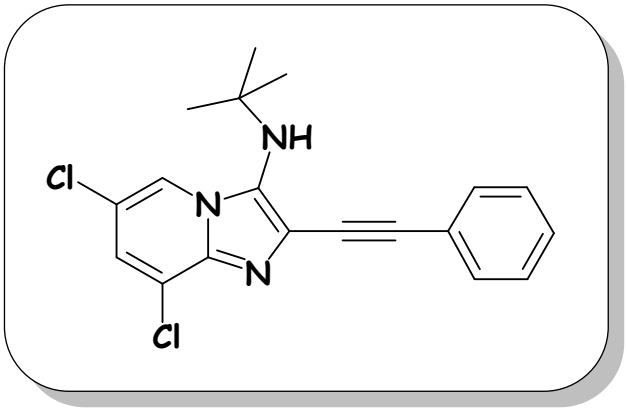
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.59 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.24 (, 1H, **H**$_3$, *J* = 9.4Hz), 7.32-7.41 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 7.43-7.45 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7.76 (d, 1H, **H**$_4$, *J* = 9.4 Hz), 8.89 (s, 1H, **H**$_1$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 32.8 (3×**C**H_3), 60.0 (**C**$(CH_3)_3$), 96.4 (**C**), 117.5 (**C**), 119.2 (**C**H), 121.6 (**C**H), 126.6 (**C**), 128.2 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 129.4 (**C**H), 131.6 (2×**C**H), 135.6 (2×**C**), 141.9 (**C**), 142.1 (**C**), 144.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2968, 1552, 1473, 1221, 759.

SM (IS): *m/z* = 450 [M + 1]

N-tert-Butyl-(6,8-dichloro-2-phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [161]



$C_{19}H_{17}Cl_2N_3$

M= 358,27 g.mol^{-1}

Le composé **161** est préparé à partir de la 3,5-dichloro-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **158**.

Solide jaune (**97%**)

F= 129 °C

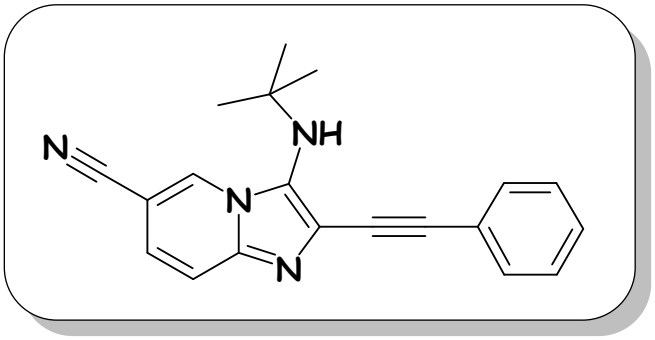
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.25 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 3.11 (s, 1H, N**H**), 7.18 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.52 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.09 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 1.6 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.4 (3×**C**H$_3$), 57.1 (**C**), 83.0 (**C**), 93.8 (**C**), 119.8 (**C**), 120.2 (**C**H), 122.7 (**C**), 123.4 (**C**), 125.0 (**C**H), 125.5 (**C**), 128.5 (2×**C**H), 128.7 (**C**H), 131.5 (**C**), 132.3 (2×**C**H), 137.8 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3211, 2972, 2328 (CC), 1470, 1221, 744.

SM (IS): *m/z* = 359 [M + 1]

3-*tert*-Butylamino-2-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitril [162]



$C_{20}H_{18}N_4$

M= 314,39 g.mol^{-1}

Le composé **162** est préparé à partir de la 5-cyano-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **158**.

Solide jaune (**94%**).

F= 197 °C

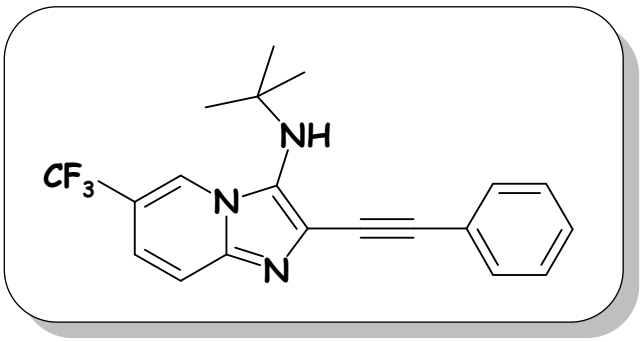
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.28 (s, 9H, 3×C**H**$_3$), 3.13 (s, 1H, N**H**), 7.18-7.23 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.32-7.34 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.47-7.54 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 8.57 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 0.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.4 (3×**C**H$_3$), 57.2 (**C**),82.7 (**C**), 94.6 (**C**), 98.3 (**C**), 116.9 (**C**), 118.4 (**C**H), 122.5 (**C**), 124.4 (**C**), 126.2 (**C**H), 128.5 (**C**), 129.0 (2×**C**H), 129.7 (**C**H), 131.5 (**C**), 131.6 (2×**C**H), 141.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3205, 2960, 2360, 2228, 1469, 1221, 744.

SM (IS): *m/z* = 359 [M + 1]

N-tert-Butyl-2-(phényléthynyl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-amine [163]



$C_{20}H_{18}F_3N_3$

M= 355,38 g.mol^{-1}

Le composé **163** est préparé à partir de la 5-trifluorométhyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **158**.

Solide blanc (**98%**)

F= 186 °C

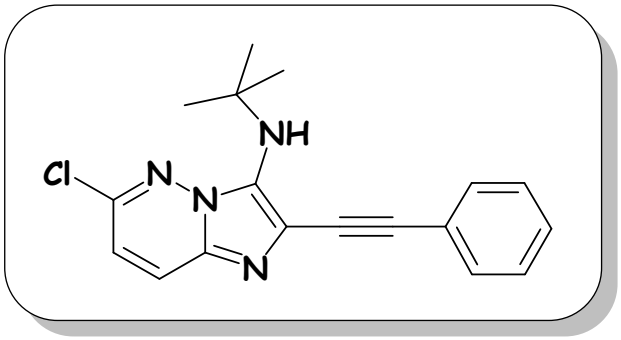
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.27 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 3.15 (s, 1H, N**H**), 7.18-7.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, **H**$_7$), 7.32-7.34 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.41-7.45 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, **H**$_8$), 8.72 (d, 1H, **H**$_5$, *J* = 0.7 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.9 (3×**C**H$_3$), 57.7 (**C**(CH$_3$)$_3$), 113.5 (d, $J_{C\text{-}F3}$ = 33.1 Hz, **C**), 117.8 (q, **C**H, J_{CF3} = 2.4 Hz), 119.1 (**C**H), 121.4 (q, **C**H, J_{CF3} = 6.0 Hz), 125.3 (**C**), 127.1 (**C**), 128.1 (**C**H), 128.9 (2×**C**H), 131.7 (2×**C**H), 135.9 (2×**C**), 141.3 (**C**), 141.9 (**C**), 144.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3206, 2984, 2317, 1448, 1221, 769.

SM (IS): *m/z* = 356 [M + 1]

N-tert-Butyl-2-(phényléthynyl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-amine [164]



$C_{18}H_{17}ClN_3$

M= 324,82 g.mol^{-1}

Le composé **164** est préparé à partir de la 5-trifluorométhyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **158**.

Solide jaune (**94%**)

F= 147 °C

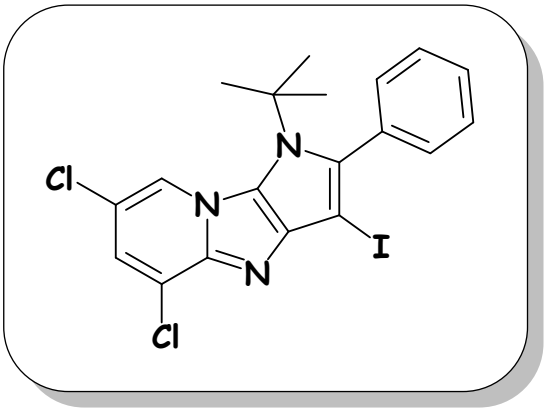
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.45 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 4.11 (s, 1H, N**H**), 6.88 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 9.3 Hz), 7.29-7.35 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.52-7.55 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.67 (, 1H, **H**$_{Ar}$ d, *J* = 9.3 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 30.7 (3×**C**H$_3$), 55.3 (**C**), 84.6 (**C**), 94.2 (**C**), 117.5 (**C**H), 123.1 (**C**), 126.4 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 131.4 (2×**C**H), 133.2 (**C**), 135.4 (**C**), 147.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3212, 2326, 1448, 764.

SM (IS): *m/z* = 325 [M + 1]

8-*N*-(*tert*-Butyl)-2-cyano-6-iodo-7-phényl-8*H*-pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*a*]pyridine [165]



$C_{19}H_{16}Cl_2IN_3$

M= 484,17 g.mol^{-1}

Le composé **165** est préparé à partir de la *N*-*tert*-butyl-(6,8-dichloro-2-phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine **161** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(88 %).**

F= 204 °C

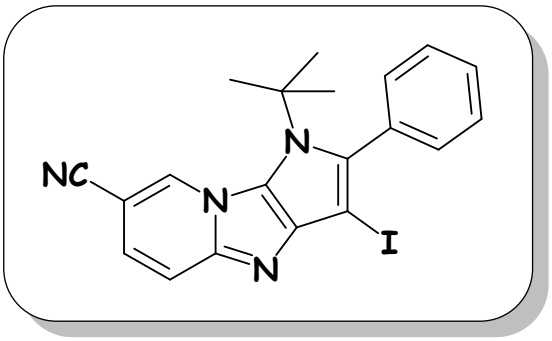
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.55 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.27 (d, 1H, **H$_7$**, *J* = 1.6 Hz), 7.35-7.40 (m, 2H, **H$_{2',6'}$**), 7.42-7.47 (m, 3H, **H$_{3',4',5'}$**), 8.46 (d, 1H, **H$_5$**, *J* = 1.6 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 32.9 (3×**C**H_3), 59.8 (**C**$(CH_3)_3$), 117.3 (2×**C**), 120.2 (**C**H), 122.2 (**C**H), 123.9 (**C**), 128.0 (**C**), 128.1 (2×**C**H), 128.8 (**C**), 131.6 (2×**C**H), 135.9 (**C**), 141.4 (**C**), 141.5 (**C**), 141.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2898, 1573, 1443, 1219, 759.

SM (IS): *m/z* = 485 [M + 1]

8-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyano-6-iodo-7-phényl-8*H*-pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*a*]pyridine [166]



$C_{20}H_{17}IN_4$

M= 440,29 g.mol^{-1}

Le composé **166** est préparé à partir de la 3-*tert*-butylamino-2-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a]*pyridine-6-carbonitril **162** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(75%).**

Solide jaune (82 %).

F= 194 °C

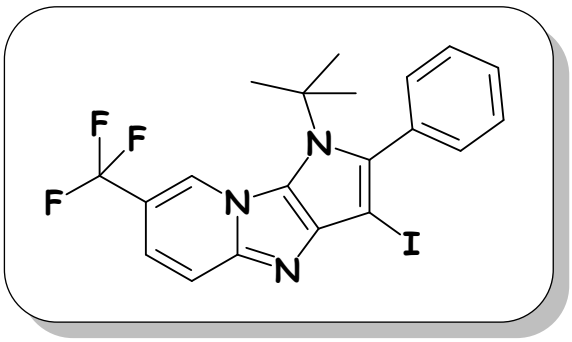
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.58 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.27-7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H**$_7$), 7.35-7.41 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 7.42-7.47 (m, 3H, **H**$_{3',4',5'}$), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H**$_8$), 8.88 (s, 1H, **H**$_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 32.8 (3×**C**H_3), 60.0 (**C**$(CH_3)_3$), 96.4 (**C**), 117.5 (**C**), 119.2 (**C**H), 121.6 (**C**H), 126.6 (**C**), 128.2 (2×**C**H), 129.0 (**C**H), 129.4 (**C**H), 131.6 (2×**C**H), 135.6 (2×**C**), 141.9 (**C**), 142.1 (**C**), 144.9 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2968, 1573, 1472, 1221, 759.

SM (IS): *m/z* = 441 [M + 1]

8-*N*-(*tert*-butyl)-2-trifluorométhyl-6-iodo-7-phényl-8*H*-pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*a*]pyridine [167]



$C_{20}H_{17}F_3N_3$

M= 483,23 g.mol^{-1}

Le composé **167** est préparé à partir de la 3 *N*-*tert*-butyl-2-(phényléthynyl)-6-trifluorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-amine **163** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'une huile jaune **(70%).**

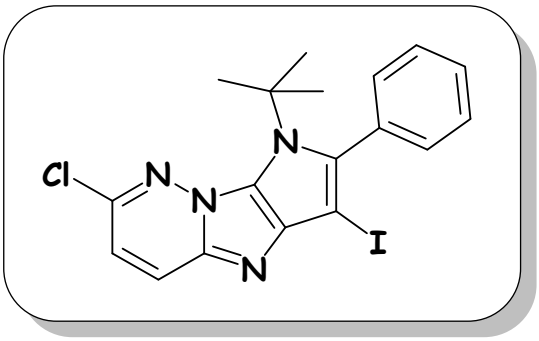
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.55 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, **H**$_7$), 7.35-7.37 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.40 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, **H**$_8$), 8.80 (s, 1H, **H**$_5$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 32.9 (3×**C**H_3), 59.8 (**C**$(CH_3)_3$), 114.5 (d, $J_{C\text{-}F3}$ = 33.7 Hz, **C**), 117.8 (q, **C**H, J_{CF3} = 2.4 Hz), 119.1 (**C**H), 122.4 (q, **C**H, J_{CF3} = 6.0 Hz), 125.3 (**C**), 127.1 (**C**), 128.1 (2×**C**H), 128.9 (**C**H), 131.7 (2×**C**H), 135.9 (2×**C**), 141.3 (**C**), 141.9 (**C**), 145.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2924, 1573, 1459, 1312, 759.

SM (IS) : *m/z* = 484 [M + 1]

8-*N*-(*tert*-butyl)-2-chloro-6-iodo-7-phényl-8*H*-pyrrolo[2',3':5,4]imidazo[1,2-*b*]pyridazine [168]



$C_{18}H_{16}ClIN_4$

M= 450,71 g.mol^{-1}

Le composé **168** est préparé à partir de la *N*-*tert*-butyl-2-(phényléthynyl)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-amine **164** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(75%).**

Solide jaune (82 %).

F= 180 °C

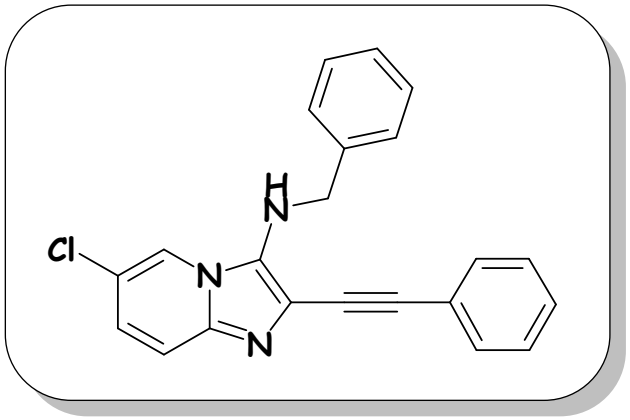
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.62 (s, 9H, 3×C**H$_3$**), 7.03 (d, 1H, **H**$_7$, *J* = 9.5 Hz), 7.36-7.39 (m, 2H, **H**$_{2',6'}$), 7.43-7.50 (m, 3H, , **H**$_{3',4',5'}$), 7.99 (d, 1H, **H**$_8$, *J* = 9.5 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 32.2 (3×**C**H_3), 61.5 (**C**$(CH_3)_3$), 116.1 (**C**H), 126.7 (**C**H), 128.0 (2×**C**H), 128.5 (**C**), 128.9 (**C**H), 131.4 (**C**), 131.6 (2×**C**H), 135.8 (**C**), 138.4 (**C**), 141.2 (**C**), 142.4 (**C**), 143.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2915, 1573, 1459, 724.

SM (IS) : *m/z* = 451 [M + 1]

N-Benzyl-6-chloro-2-(phényléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [169]



$C_{22}H_{16}ClN_3$

M= 357,85 g.mol^{-1}

A une solution de 0,2 g (1,55 mmol, 1 éq.) de la 2 amino-5-chloroopyridine, 0,199 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du phénylpropargylaldéhyde et 7 µL (0,07 mmol, 0,05 éq.) d'acide perchloriue dans le méthanol (1M) sont additionnés à 0,198 mL (1,62 mmol, 1.05 éq.) du benzylisonitrile. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) pour conduire au composé **169** sous forme d'un solide jaune (0,484 g, **87%**).

F= 139 °C

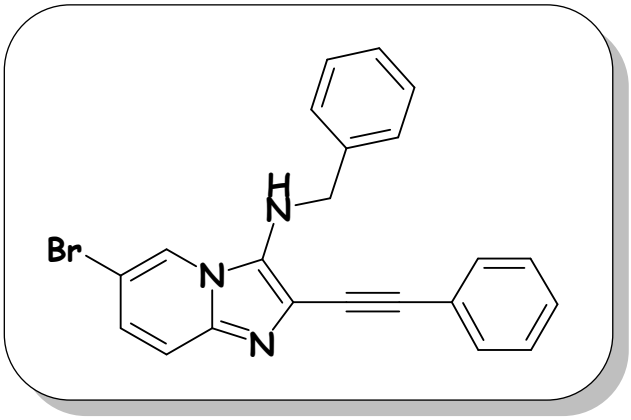
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.92 (s, 1H, N**H**-CH_2), 4.46 (d, 2H, NH-C**H_2**, *J* = 3.8 Hz), 6.99 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H, **H_{Ar}**), 7.25-7.32 (m, 7H, **H_{Ar}**), 7.34-7.40 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.41-7.48 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, **H_{Ar}**).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 51.8 (**C**H_2), 82.6 (**C**), 93.8 (**C**), 117.8 (**C**H), 119.0 (**C**), 119.9 (**C**), 120.7 (**C**H), 122.9 (**C**), 125.5 (**C**H), 127.7 (**C**H), 128.2 (2×**C**H), 128.3 (2×**C**H), 128.4 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 131.4 (2×**C**H), 133.2 (**C**), 138.8 (**C**), 139.2 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3360, 2360, 1557, 1448, 764.

SM (IS): *m/z* = 358 [M + 1]

N- Benzyl-6-bromo-2-phényléthynylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine [170]



$C_{22}H_{16}BrN_3$

M= 402,29 g.mol^{-1}

Le composé **170** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyrazine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **169**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 4/6) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**90%**).

F= 150 °C

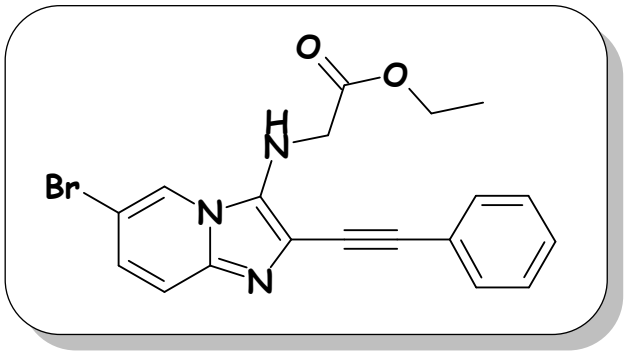
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.77 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 5.7 Hz), 4.47 (d, 2H, NH-C**H**$_2$, *J* = 5.7 Hz), 7.12 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.25-7.36 (m, 7H, **H**$_{Ar}$), 7.38-7.40 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.52 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.00 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 0.8 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 52.1 (**C**H_2), 82.5 (**C**), 93.9 (**C**), 117.3 (**C**), 118.2 (**C**H), 119.3 (**C**), 122.2 (**C**H), 122.9 (**C**), 127.6 (**C**H), 127.9 (**C**H), 128.3 (2×**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 128.8 (2×**C**H), 131.5 (2×**C**H), 132.9 (**C**), 138.8 (**C**), 139.4 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 3360, 2360, 1557, 1448, 756.

SM (IS): *m/z* = 403 [M + 1]

(6-Bromo-2-phényléthynylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl-amino)-acétique carboxylate d'éthyle [171]



$C_{19}H_{16}BrN_3O_2$

M= 398,26 g.mol^{-1}

A une solution de 0,2 g (1,55 mmol, 1 éq.) de la 2 amino-5-chloroopyridine, 0,199 mL (1,63 mmol, 1.05 éq.) du phénylpropargylaldéhyde et 7 µL (0,07 mmol, 0,05 éq.) d'acide perchloriue dans le méthanol (1M) sont additionnés à 0,178 mL (1,62 mmol, 1.05 éq.) d'isocyanoacétate d'éthyle. La solution est agitée pendant 8 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) pour conduire au composé **171** sous forme d'un solide jaune (0,545 g, **87%**).

F= 209 °C

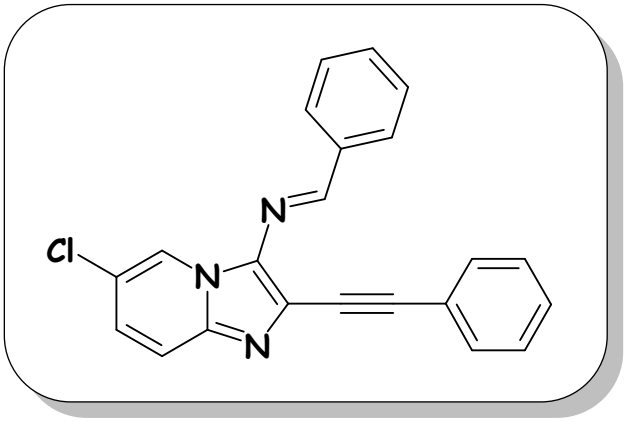
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.22 (t, 3H, -$CH_2C\mathbf{H_3}$, *J* = 7.1 Hz), 4.12 (t, 1H, N**H**-CH_2, *J* = 5.2 Hz), 4.19 (q, 2H, -C**H$_2$**CH_3, *J* = 7.1 Hz), 4.20 (d, 2H, NH-C**H$_2$**, *J* = 5.2 Hz),7.14 (dd, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.5, 1.8 Hz), 7.29-7.35 (m, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.51-7.56 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.15 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 1.0 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.2 (**C**H_3), 48.5 (**C**H_2), 61.6 (**C**H_2), 82.4 (**C**), 94.0 (**C**), 107.4 (**C**), 117.7 (**C**), 118.2 (**C**H), 122.2 (**C**H), 122.9 (**C**), 127.6 (**C**H), 128.4 (2×**C**H), 128.5 (**C**H), 131.5 (2×**C**H), 132.2 (**C**), 139.2 (**C**), 171.2 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3343, 2359, 1724, 1591, 1442, 1204, 761.

SM (IS): *m/z* = 399 [M +]

3-iminophényl-6-chloro-2-phényléthynylimidazo[1,2-a]pyridine [172b]



$C_{22}H_{14}ClN_3$

M= 355,83 g.mol^{-1}

Le composé **172b** est préparé à partir du dérivé **169** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(90%).**

Solide jaune (82 %).

F= 184 °C

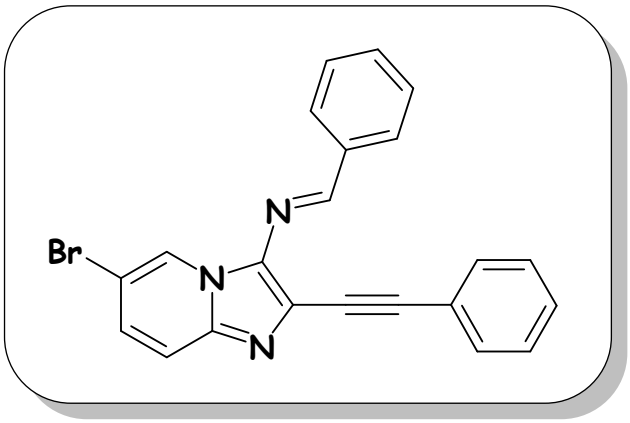
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.14-7.22 (m, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.33-7.41 (3, 4H, **H**$_{Ar}$), 7.45-7.49 (m, 3H, **H**$_{Ar}$), 7.55-7.63 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 7.93-7.96 (m, 2H, **H**$_{Ar}$), 8.46 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 9.57 (s, 1H, N=C**H**Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 84.1 (**C**H_2), 95.4 (**C**), 117.0 (**C**), 117.9 (**C**H), 121.0 (**C**), 121.4 (**C**), 122.6 (**C**H), 127.5 (**C**), 128.6 (**C**H), 128.6 (**C**H), 129.0 (2×**C**H), 131.5 (2×**C**H), 131.8 (**C**H), 133.9 (2×**C**H), 133.9 (2×**C**H), 136.5 (**C**), 141.2 (**C**), 157.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989, 2365, 1557, 1441, 724.

SM (IS): *m/z* = 356 [M + 1]

3-iminophényl-6-bromo-2-phényléthynylimidazo[1,2-a]pyridine [173]



$C_{22}H_{14}ClN_3$

M= 355,83 g.mol^{-1}

Le composé **173** est préparé à partir du dérivé **170** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(90%).**

Solide jaune (82 %).

F= 166 °C

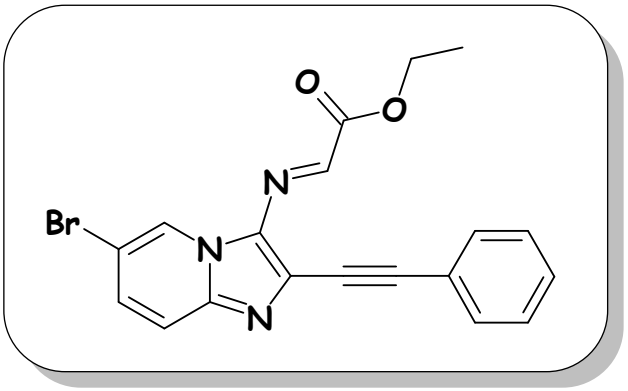
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.17-7.22 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.33-7.41 (3, 4H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.46-7.49 (m, 3H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.50-7.61 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.90-7.93 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.42 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 9.59 (s, 1H, N=C**H**Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 84.1 (**C**H_2), 93.6 (**C**), 107.0 (**C**), 118.9 (**C**H), 119.0 (**C**), 121.4 (**C**), 122.6 (**C**H), 127.5 (**C**), 128.6 (**C**H), 128.6 (**C**H), 129.0 (2×**C**H), 131.5 (2×**C**H), 131.8 (**C**H), 133.9 (2×**C**H), 133.9 (2×**C**H), 138.5 (**C**), 139.2 (**C**), 157.5 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2975, 2355, 1557, 1479, 724.

SM (IS): *m/z* = 356 [M + 1]

(6-Bromo-2-phényléthynylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl-imino)-acétique carboxylate d'éthyle [174]



$C_{19}H_{14}BrN_3O_2$

M= 396,25 g.mol^{-1}

Le composé **174** est préparé à partir du dérivé **171** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **160**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc **(88%).**

Solide jaune (82 %).

F= 209 °C

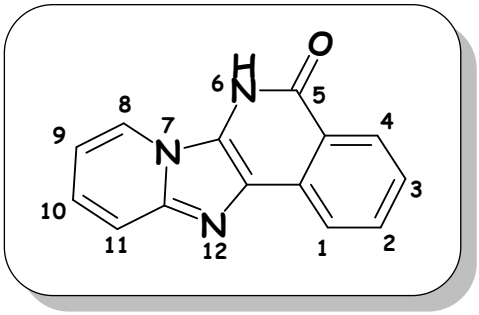
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.40 (t, 3H, -$CH_2C\mathbf{H_3}$, *J* = 7.1 Hz), 4.40 (q, 2H, -$C\mathbf{H_2}CH_3$, *J* = 7.1 Hz), 7.35-7.41 (m, 5H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.56-7.60 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.64 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.88 (s, 1H, N=C**H**Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 14.3 (**C**H_3), 61.9 (**C**H_2), 83.2 (**C**), 97.9 (**C**), 109.0 (**C**), 118.2 (**C**H), 120.9 (**C**), 121.8 (**C**), 124.0 (**C**H), 128.7 (2×**C**H), 129.6 (**C**H), 131.1 (**C**H), 131.6 (**C**), 131.9 (2×**C**H), 143.2 (**C**), 144.5 (**C**H), 164.1 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 2989 (, 2350, 17.26, 1479, 724.

SM (IS): *m/z* = 397 [M + 1]

6H-pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-one [175]



$C_{14}H_9N_3O$

M= 235,25 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 80 mg (0,53 mmol, 1éq.) du 2-carboxybenzaldehyde, 5 mg (0,026 mmol, 0.05 éq.) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté sont additionnés à 55 mg (1,17 mmol, 1,1 éq.) de la 2 aminopyridine dissous dans du méthanol (1M). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 0,066 mL (0,53 mmol, 1 éq.) du cyanure de triméthylsilane sont ajoutés, puis le réacteur est scellé et soumis sous micro-ondes à 140 °C pendant 10 min. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éthanole. La recristalisation dans un mélange EtOAc/EtOH, 2/1 conduit au produit **175** sous forme d'un solide jaune (100 mg, **80%**). Pour cette série de composé, seul l'ajout de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le tube RMN a rendu l'analyse possible.

F= > 270 °C

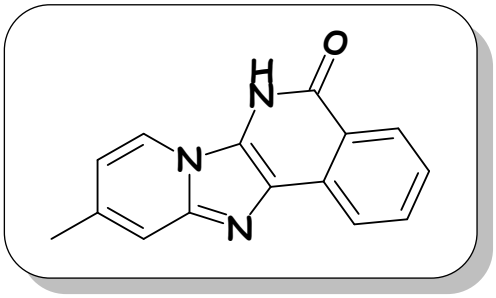
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 7.61 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.8 Hz), 7.79-7.67 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.8 Hz), 7.93-8.07- (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.13 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 9.0 Hz), 8.31 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 8.40 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.3 Hz), 8.96 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.3 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 101.6 MHz) δ: 111.2 (**C**H), 113.1 (**C**H), 114.8 (**C**), 117.3 (**C**), 119.7 (**C**H), 122.2 (**C**H), 125.6 (**C**H), 126.7 (**C**H), 128.1 (**C**), 128.8 (**C**), 133.8 (**C**H), 134.6 (**C**H), 138.9 (**C**), 160.8 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3080, 1646, 1613, 1562, 1483, 1385, 1330, 1256.

SM (IS): *m/z* = 236 [M + 1]

10-Méthyl-6H-pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin5-one [176]



$C_{15}H_{11}N_3O$

M= 249,27 g.mol^{-1}

Le composé **176** est préparé à partir de la 7-méthyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **175**. La recristalisation dans un mélange EtOAc/EtOH, 2/1 conduit au produit recherché sous forme d'un solide jaune (**85%**).

F= > 270 °C

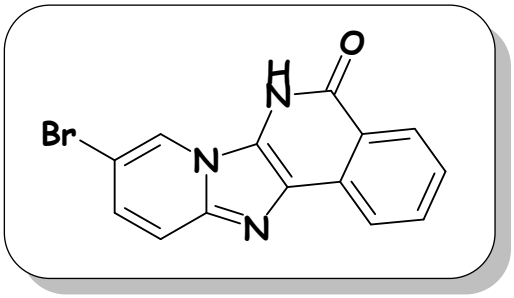
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 2.60 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.87 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 7.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, **H**$_{Ar}$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 101.6 MHz) δ: 21.4 (**C**H$_3$), 111.0 (**C**H), 113.7 (**C**), 116.6 (**C**H), 119.2 (**C**H), 119.5 (**C**), 121.7 (**C**H), 124.4 (**C**H), 126.4 (**C**), 127.6 (**C**H), 128.3 (**C**H), 133.3 (**C**H), 133.8 (**C**), 146.8 (**C**), 160.2 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3087, 1648, 1463, 1388, 1280, 766.

SM (IS): *m/z* = 250 [M + 1]

9-bormo-6H-pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*] isoquinolin5-one [177]



$C_{14}H_8BrN_3O$

M= 314,14 g.mol^{-1}

Le composé **177** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **175**. La recristalisation dans un mélange EtOAc/EtOH, 2/1 conduit au produit attendu sous forme d'un solide jaune (**91%**).

F= > 270 °C

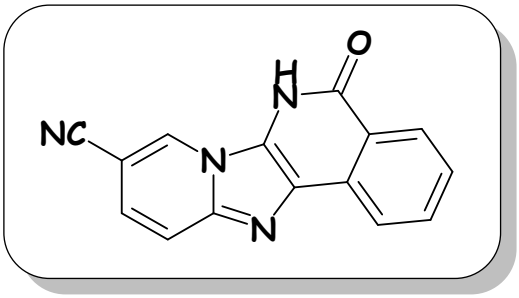
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 7.63 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.86 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.93-7.98 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.22 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 8.35 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 9.12 (s, 1H, $\mathbf{H}_{11}$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 101.6 MHz) δ: 111.7 (**C**), 114.9 (**C**H), 115.3 (**C**), 116.1 (**C**), 119.9 (**C**), 123.2 (**C**H), 126.3 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.4 (**C**H), 130.0 (**C**H), 134.6 (**C**H), 137.2 (**C**H), 138.1 (**C**), 161.9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3075, 1652, 1640, 1453, 1334, 1280.

SM (IS): *m/z* = 250 [M + 1]

9-Cyano-6H-pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-one [178]



$C_{15}H_8N_3O$

M= 260,26 g.mol^{-1}

Le composé **178** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **175**. La recristalisation dans un mélange EtOAc/EtOH, 2/1 conduit au produit attendu sous forme d'un solide jaune (**89%**).

F= 120 °C

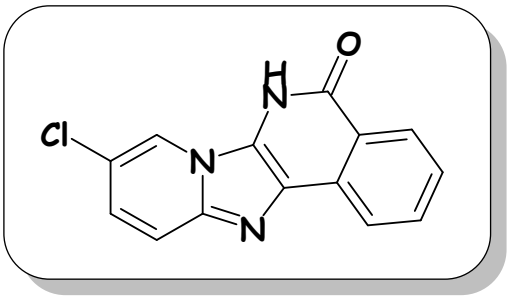
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.59-7.66 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.72-7.79 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.01 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.60 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 101.6 MHz) δ: 111.7 (**C**), 114.9 (**C**H), 115.3 (**C**), 116.1 (**C**), 119.9 (**C**), 123.2 (**C**H), 126.3 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.4 (**C**H), 130.0 (**C**H), 134.6 (**C**H), 137.2 (**C**H), 138.1 (**C**), 161.9 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3062, 2320, 1652, 1640, 1449, 1284.

SM (IS): *m/z* = 261 [M + 1]

9-Chloro-6H-pyridi[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-one [179]



$C_{14}H_8ClN_3O$

M= 316,14 g.mol^{-1}

Le composé **179** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **175**. La recristalisation dans un mélange EtOAc/EtOH, 2/1 conduit au produit recherché sous forme d'un solide jaune (**88%**).

F= > 270 °C

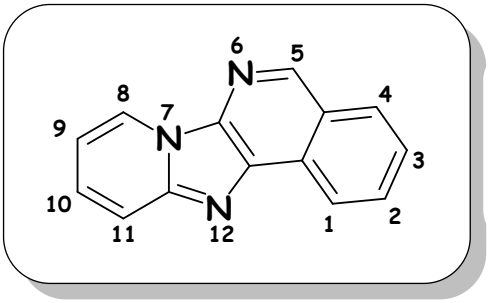
RMN ^{1}H (DMSO d_6, 400 MHz) δ: 7.60 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.82 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.2 Hz), 7.95-7.98 (m, 2H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.22 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 8.35 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.9 Hz), 9.12 (s, 1H, $\mathbf{H}_7$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6, 101.6 MHz) δ: 116.7 (**C**), 114.9 (**C**H), 115.3 (**C**), 116.1 (**C**), 119.9 (**C**), 123.2 (**C**H), 126.3 (**C**H), 127.5 (**C**H), 129.4 (**C**H), 130.0 (**C**H), 134.6 (**C**H), 137.2 (**C**H), 138.1 (**C**), 160.4 (**C**O).

IR: ν (cm^{-1}) = 3069, 2853, 1660, 1649, 1442, 1280.

SM (IS): *m/z* = 317 [M + 1]

pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]isoquinoline [180]



$C_{14}H_9N_3$

M= 219,25 g.mol^{-1}

Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0,745 mmol, 1éq.) de phthalaldéhyde, 7 mg (0,037 mmol, 0.05 éq.) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté sont additionnés à 120 mg (1,11 mmol, 1,5 éq.) de la 2 aminopyridine dissous dans du méthanol (1M). Après 10 minutes d'agitation sous argon, 0,093 mL (0,745 mmol, 1 éq.) du cyanure de triméthylsilane sont ajoutés, puis le réacteur est scellé et soumis sous irradiation micro-ondes à 140 °C pendant 10 min. La purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduit au produit **180** sous forme d'un solide blanc (114 mg, **70%**).

F= 86 °C

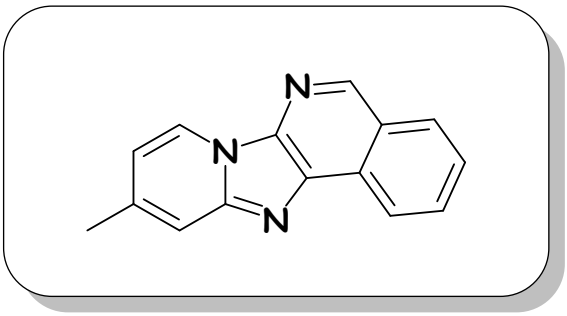
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.03-7.10 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.17-7.25 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.25-7.34 (m, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 7.59 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.65 (t, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 6.4 Hz), 7.73 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.83 (td, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 7.8, 1.7 Hz), 7.96 (s, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$), 8.53 (d, 1H, $\mathbf{H}_{Ar}$, *J* = 4.03).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 91.5 (**C**), 114.6 (**C**), 116.1 (**C**H), 117.9 (**C**), 118.1 (**C**H), 121.2 (**C**H), 123.4 (**C**H), 123.5 (**C**H), 124.2 (**C**), 126.3 (**C**H), 133.8 (**C**), 139.0 (**C**H), 149.1 (**C**H), 149.6 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2970, 1573, 1470, 1233, 1094, 773.

SM (IS) : *m/z* = 220 [M + 1]

10-Méthylpyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]isoquinoline [181]



$C_{15}H_{11}N_3$

M= 233,28 g.mol^{-1}

Le composé **181** est préparé à partir de la 7-méthyl-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **180**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide blanc (**75%**).

F= 96 °C

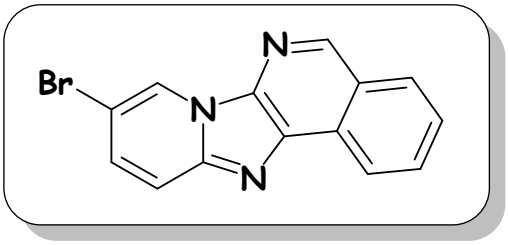
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.47 (s, 3H, C**H$_3$**), 7.11 (dd, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.4, 6.7 Hz), 7.18 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 5.0 Hz), 7.26 (t, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 7.5 Hz), 7.61 (s, 1H, **H**$_5$), 7.65 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.5 Hz), 7.70 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 8.6 Hz), 8.01 (s, 1H, **H**$_{Ar}$), 8.44 (d, 1H, **H**$_{Ar}$, *J* = 5.0 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 21.3 (**C**), 91.8 (**C**H), 114.8 (**C**H), 117.2 (**C**H), 118.2 (**C**), 118.4 (**C**H), 121.3 (**C**H), 123.6 (**C**H), 124.4 (**C**), 124.7 (**C**H), 126.4 (**C**H), 133.9 (**C**), 149.0 (**C**), 150.1 (**C**), 151.0 (**C**).

IR: ν (cm^{-1}) = 2953, 1574, 1475, 1233, 1094, 774.

SM (IS) : *m/z* = 224 [M + 1]

9-Bromopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]isoquinoline [182]



$C_{14}H_8BrN_3$

M= 298,14 g.mol^{-1}

Le composé **182** est préparé à partir de la 5-bromo-2-aminopyridine selon le protocole expérimental décrit pour le produit **180**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous forme d'un solide jaune (**60%**).

F= 146 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.12 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ: 91.9 (**C**), 114.6 (**C**), 117.4 (**C**H), 118.1 (**C**H), 118.5 (**C**H), 120.1 (**C**), 121.4 (**C**H), 124.0 (**C**H), 124.6 (**C**), 126.9 (**C**H), 134.2 (**C**), 141.7 (**C**H), 148.5 (**C**), 150.5 (**C**H).

IR: ν (cm^{-1}) = 2952, 1572, 1470, 1233, 1094, 774.

SM (IS): *m/z* = 299 [M + 1]

Références Bibliographique

[1] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
[2] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
[3] Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem* **1975**, *91*, 39.
[4] Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.
[5] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
[6] Negishi, E. - I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
[7] Okukado, N.; van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E.- I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1027.
[8] Baba, S.; Negishi, E.- I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
[9] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
[10] Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. *Heterocycles* **1990**, *30*, 303.
[11] Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471.
[12] Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
[13] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
[14] (a) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 917. (b) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315. (c) Sonogashira, K. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 203.
[15] Mizoroki, J. F.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
[16] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
[17] Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics.* **1995**, *14*, 1818.
[18] Fairlamb, I. J. S.; O'Brien, C. T.; Lin, Z.; Lamb, K. C. *Org. Biomol. Chem*., **2006**, *4*, 1213.
[19] Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun*., **2006**, 299.
[20] (a) Pinto, D. J. P.; Copeland, R. A.; Covington, M. B.; Pitts, W. J.; Batt, D. G.; Orwat, M. J.; Lam, G. N.; Joshi, A.; Chan, Y.-C.; Wang, S.; Trzaskos, J. M.; Magolda, R. L.; Kornhauser, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2907. (b) Ankersen, M.; Peschke, B.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1293.
[21] (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Messeri, T. *Synth. Commun*. **1991**, *21*, 1875. (b) Crisp, G. T.; Robertson, T. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3239. (c) Kundu, N. G.; Nandi, B. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 4563. (d) Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Molecules* **2002**, *7*, 447. (d) Crisp, G. T. *Synth. Commun*. **1989**, *19*, 307.
[22] Tranchier, J.-P.; Chavignon, R.; Prim, D.; Auffrant, A.; Plyta, Z. F.; Rose-Munch, F.; Rose, E. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 3607.
[23] Wellmar, U.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem*. **1995**, *32*, 1159.
[24] Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 7607.
[25] Dallemagne, P.; Khanh, L. P.; Alsaidi, A.; Varlet, I.; Collot, V.; Paillet, M.; Bureau, R.; Rault, S. *Bioorg. Med. Chem*. **2003**, *11*, 1161.
[26] Wang, N.-X. *Synth. Commun*. **2003**, *33*, 2119.
[27] Akoudad, S.; Roncali, J. *Chem. Commun*. **1998**, 2081.
[28] (a) Saika, T.; Irie, M.; Shimidzu, T. *Chem. Commun*. **1994**, 2123. (b) Osuka, A.; Fujikane, D.; Shinmori, H.; Kobatake, S.; Irie, M. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 3913. (c) Uchida, K.; Takata, A.; Nakamura, S.; Irie, M. *Chem. Lett*. **2002**, 476. (d) Gallant, M.; Belley, M.; Carriére, M.-C.; Chateauneuf, A.; Denis, D.; Lachance, N.; Lamontagne, S.; Metters, K. M.; Sawyer, N.; Slipetz, D.; Truchon, J. F.; Labelle, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 3813.
[29] (b) Kondani, T.; Matsuda, K.; Yamada, T.; Kobatake, S.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9631.
[30] Antolini, L.; Goldoni, F.; Iarossi, D.; Mucci, A.; Schenetti, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,**1997**, 1957.
[31] Pereira, R.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7871.

[32] Zhi, L.; Tegley, C. M.; Pio, B.; West, S. J.; Marschke, K. B.; Mais, D. E.; Jones, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 415.
[33] Kiryanow, A. A.; Seed, A. J.; Sampson, P. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 8797.
[34] Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 965.
[35] Bussenius, J.; Laber, N.; Müller, T.; Eberbach, W. *Chem. Ber*. **1994**, *127*, 247.
[36] Heynderickx, A.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Synthesis* **2002**, 213.
[37] Yamamura, K.; Houda, Y.; Hashimoto, M.; Kimura, T.; Kamezawa, M.; Otani, T. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 1413.
[38] Gong, Y.; Pauls, H. W. *Synlett* **2000**, 829.
[39] Bach, T.; Krüger, L. *Eur. J. Org. Chem*.**1999**, 2045.
[40] Bach, T.; Krüger, L. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 1729.
[41] (a) Bach, T.; Bartels, M. *Synlett* **2001**, 1284. (b) Bach,T.; Bartels, M. *Synthesis* **2003**, 925.
[42] Lin, S.-Y.; Chen, C.-L.; Lee, Y.-J. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 2968.
[43] Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 4443.
[44] Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull*. **1996**, *44*, 1831
[45] Witulski, B.; Azcon, J-R.; Alayrac, C.; Arnautu, A.; Collot, V.; Rault, S. *Synthesis*, **2005**, 771.
[46] Zlotin, S. G.; Kislitsin, P. G.; Luk'yanov, O. A. *Russ. Chem. Bull*. **1998**, *47*, 519.
[47] I.C. Christoforou, P.A. Koutentis and C.W. Rees, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*. 2900.
[48] Hantzsch, A.; Weber, J. H., *Chem. Ber.*, **1887**, *20*, 3118.
[49] Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Negrini, E. *Synthesis* **1987**, 185.
[50] Nicolaou, K. C.; King, N. P.; Finlay, M. R. V.; He, V.; Roshangar, F.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Hepworth, D. *Bioorg. Med. Chem*. **1999**, *7*, 665.
[51] Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 2485.
[52] Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1994**, 2085.
[53] Revesz, L.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Wolf, R.; Zimmerlin, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2002**, *12*, 2109.
[54] (a) Keenan, R. M.; Miller, W. H.; Barton, L. S.; Bondinell, W. E.; Cousins, R. D.; Eppley, D. F.; Hwang, S.-M.; Kwon, C.; Lago, M. A.; Nguyen, T. T.; Smith, B. R.; Uzinskas, I. N.; Yuan, C. C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 1801. (b) Dana, B. H.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *J. Organomet. Chem*. **2002**, *648*, 251.
[55] (a) Ernst, A.; Gobbi, L.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 7959. (b) Tilley, W. J.; Zawoiski, S. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 386. (c) Tour, J. M.; Rawlett, A. M.; Kozaki, M.; Yao, Y.; Jagessar, R. C.; Dirk, S. M.; Price, D. W.; Reed, M. A.; Zhou, C.-W.; Chen, J.; Wang, W.; Campbell, I. *Chem. Eur. J*. **2001**, 7, 5118. (d) Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 762. (c) Price, D. W. Jr.; Dirk, S. M.; Maya, F.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2497.
[56] Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L.; Lu, Y.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 4288.
[57] Kim, C.-S.; Russel, K. C. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 8229.
[58] Cosford, N. D. P.; Roppe, J.; Tehrani, L.; Schweiger, E. J.; Seiders, T. J.; Chaudary, A.; Rao, S.; Varney, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 351.
[59] Vice, S.; Bara, T.; Bauer, A.; Evans, C. A.; Ford, J.; Josien, H.; McCombie, S.; Miller, M.; Nazareno, D.; Palani, A.; Tagat, J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 2487.
[60] Cuperly, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 238.
[61] Bedel, S.; Ulrich, G.; Picard, C.; Tisnès, P. *Synthesis* **2002**, 1564.
[62] Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11393.
[63] Woods, C. R.; Benaglia, M.; Toyota, S.; Hardcastle, K.; Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 749.

[64] (a) U. Wellmar, A.-B. Hörnfeldt and S. Gronowitz, *J. Heterocycl. Chem.* **1995,** *32***,** 1159. (b) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Roncan, G. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 1552.
[65] Yang, W.; Wang, Y.; Corte, J. R. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 3131.
[66] Vice, S.; Bara, T.; Bauer, A.; Evans, C. A.; Ford, J.; Josien, H.; McCombie, S.; Miller, M.; Nazareno, D.; Palani, A.; Tagat, J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 2487.
[67] Legros, J.-Y.; Primault, G.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2507.
[68] Dubé, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falgueyret, J.-P.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1998**, *8*, 1255.
[69] Ford, A.; Sinn, E.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **1997**, *1*, 927.
[70] Reisch, J.; Gunaherath, G. M. K. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1057.
[71] Nolan, J. M.; Comins, D. L. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 3736.
[72] Comins, D. L.; Nolan, J. M.; Bori, I. D. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 6697.
[73] Reddy, E. A.; Barange, D. K.; Islam, A.; Mukkanti , K.; Pa, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7143.
[74] Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62.
[75] Benneche, T. *Acta. Chem. Scand*. **1990**, *44*, 927.
[76] Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B.; Kristjansson, V.; Musil, T. *Chem. Scr.* **1986**, *26*, 305.
[77] (a) Hughes, G.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Fern, M.; Frank, S.; Bryce, M. R.; Perepichka, I. F.; Monkman, A. P.; Lyons, B. P. *Org. Biomol. Chem*. **2003**, *1*, 3069. (b) Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 8424. (c) Cocuzza, A. J.; Chidester, D. R.; Culp, S.; Fitzgerald, L.; Gilligan, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 1063.
[78] Schomaker, J. M.; Delia, T. J. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7125.
[79] Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand*. **1989**, *43*, 62.
[80] Bambuch, V.; Otmar, M.; Masojídková, M.; Votruba, I.; Holý, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1589.
[81] Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett*. **2007**, *6*, 4673.
[82] (a) Nolsøe, J. M. J.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand*. **1999**, *53*, 366. (b) Braøthe, A.; Gundersen, L.-L.; Nissen-Meyer, J.; Rise, F.; Spilsberg, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2003**, *13*, 877. (c) Langli, G.; Gundersen, L.-L.; Rise, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5625.
[83] Gundersen, L.-L.; Nissen-Meyer, J.; Spilsberg, B. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 1383.
[84] (a) Hocek, M.; Votruba, I.; Dvoráková, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 607. (b) Hocek, M.; Hocková, D.; Dvoráková, H. *Synthesis* **2004**, 889.
[85] Hocek, M.; Pohl, R. *Synthesis* **2004**, 2869.
[86] Nakamura, H.; Takeuchi, D.; Murai, A. *Synlett* **1995**, 1227.
[87] Nakamura, H.; Aizawa, M.; Takeuchi, D.; Murai, A.; Shimoura, O. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2185.
[88] Yang, C.-G.; Liu, G.; Jiang, B. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 9392.
[89] Türksoy, F.; Hughes, G.; Batsanova, A. S.; Bryce, M. R. *J. Mater. Chem*. **2003**, *13*, 1554.
[90] (a) Azzam, R.; De Borggraeve, W.; Compernolle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 1885. (b) Azzam, R.; De Borggraeve, W.; Compernolle, F.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 3953.
[91] Ames, D. E.; Brohi, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **1980**, *1*, 1384. (b) Ames, D. E.; Mitchell, J. C.;
Takundwa, C. C. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 144.
[92] Armengol, M.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 978.
[93] Enguehard, C.; Renou, J. -C.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 6572.

[94] Enguehard, C.; Hervet, M.; Théry, I.; Renou, J. -C.; Fauvelle, F.; A. Gueiffier. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 3610.
[95]Kazock, J-Y.; Théry, I.; Enguehard- Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *86*, 3461.
[96] (a) Castera-Ducros, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2979. Castera-Ducros, C.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Synthesis* **2006**, 2777. (b) Crozet, M. D.; Castera-Ducros, C.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 7061.
[97]Szabo, R.; Crozet, D.M.; Vanelle, P. *Synthesis* **2008**, 127.
[98] Enguehard- Gueiffier, C. Croixa, C.; Hervet, M.; Kazocka, J-Y.; Gueiffier, A.; Abarbri, M. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2349.
[99] El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. travaux non publiés.
[100] (a) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G**.** *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 6265. (b) El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G**.** *Lett. Org. Chem***. 2005,** *2*, 184.
[101] (a) Hand, E. S.; Paudler, W. W. *J. Org. Chem*., **1978**, *43*, 2900. (b) Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzi, J. -C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzani, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem*., **1996**, *39*, 2856. (c) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Ehassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Witvrouw, M.; Balzani, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. -P. *J. Med. Chem*., **1998**, *41*, 5108. (d) Tomoda, H. Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1999**, *72*, 1327. (e) Ikemoto, T.; Wakimasu, M. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 99. (f) Rydzkowski, R.; Blondeau, D.; Sliwa, H. *Tetrahedron Lett*., **1985**, *26*, 2527. (g) Löber, S.; Hubner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1999**, *9*, 97. (h) Katritzky, A. R.; Tmoshenko, D. O.; Monteux, D.; Vvedensky, V.; Nikonov, G.; Cooper, C. B.; Deshpande, M. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8059.
[102] Kasawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1994**, 2085.
[103] Duan, X. –F.; Li, X. -H.; Li, F, -Y.; Huang, C. –H. *Synthesis* **2004**, 2614.
[104] Handy, S.T.; Sabatini, J.J. *Org.Lett*. **2006**, *8*, 1537.
[105] Handy, S.T.; Mayi, D. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 8108.
[106] Handy, S.T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 8496.
[107] Taylor, R. H.; Felpin, F.-X. *Org.Lett*, **2007**, *9*, 2911.
[108]Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7279.
[109] Henry, N.; Enguehard-Gueiffier, C.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4824.
[110] Beaumard, F.;Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 1801.
[111] Mosquera, Á.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745.
[112] Bouissane, L, Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.
[113] (a) Sacchi, A.; Laneri, S.; Arena, F.; Abignente, E.; Gallitelli, M.; D'amico, M.; Filippelli, W.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1003.
[114] (a) Matyus, P.; Barlin, G. B.; Harrison, P. W.; Wong, M. G.; Davies, L. P. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 435. (b) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Ireland, S. J. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 443. (c) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W.; Ireland, S. J.; Willis, A. C. *Aus. J. Chem*. **1996**, *49*, 451. (d) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 61. (e) Barlin, G. B.; Davies, L. P.; Harrison, P. W.; Ngu-Schwemlein, M. M. L. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 91. (f) Schmitt, M.; Bourguignon, J. J.; Barlin, G. B.; Davies, L. P. *Aus. J. Chem*. **1996**, *50*, 779. (g) Barlin, G. B. *J. Heterocyclic Chem*. **1998**, *35*, 1205.
[115] (a) Ishikawa, T.; Iizawa, Y.; Okonogi, K.; Miyake, A. *J. Antibiot*. **2000**, 53, 1053. (b) Dumas, J.; Sherer, B. PCT Int. Appl., WO 2009027733 A1 20090305, 2009. *Chem. Abstr*.. **2009**, *150*, 283062.
[116] Hamdouchi, C.; Sanchez-Martinez, C.; Gruber, J.; del Prado, M.; Lopez, J.; Rubio, A.; Heinz, B. A. *J. Med. Chem.* **2003,** *46*, 4333.

[117] Byth, K. F.; Cooper, N.; Culshaw, J. D.; Heaton, D. W.; Oakes, S. E.; Minshull, C. A.; Norman, R. A.; Pauptit, R. A.; Tucker, J.A.; Breed, Pannifer, J. A.; Rowsell, S.; Stanway, J. J.; Valentine A. L.; Thomas, A. P. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 2949.
[118] (a) Chen, H-H.; Rusinko, A.; Hellberg, M. R.; Severns, B. S.; Henderson. A. J.; Guo, C.; Hadden, M. PCT, Int. Appl., WO 2008153813, 2008. *Chem. Abstrt*. **2008**, *149*, 104733. (b) Chen, H-H.; Rusinko, A.; Hellberg, M-R.; Severns, B-S.; Henderson, A-J.; Guo, C.; Hadden, M. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2008153813, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *149*, 104733. (c) Bearss, D-J.; Liu, X.; Vankayalapati, H.; Xu, Y. PCT Int. Appl. WO 200805812, 2008. *Chem. Abstr*.. **2008**, *148*, 561931. (d) Capraro, H-G.; Caravatti, G.; Furet, P.; Imbach, P.; Lan, J.; Pecchi, S.; Schoepfer, J. PCT Int. Appl. WO 2008138889, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *149*, 576574. (e) Durand-Reville, T.; Jewell, C.; Hammond, C.; Chin, D. PCT Int. Appl. WO 2008030579, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *148*, 355805. (f) Vaccaro, W.; Chen, Z.; Dodd, D. S.; Huynh, T. N.; Lin, J.; Liu, C.; Mussari, C. P.; Tokarski, J. S.; Tortolani, D. R.; Wrobleski, S. T.; Lin, S. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2008045536, 2008. *Chem. Abstr*. **2008**, *148*, 285200. (g) Uchikawa, O.; Sakai, N.; Terao, Y.; Suzuki, H. PCT Int. Appl. WO 2008016131, 2008. *Chem. Abstr*.. **2008**, *148*, 239217.
[119] Enguehard-Gueiffier, C.; Hübner, H.; El Hakmaoui, A.; Hassan Allouchi, Gmeiner, P.; Argiolas, A. *J. Med. Chem*. **2006,** *49*, 3938.
[129] (a) Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; Thompson, R. C . PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. *Chem. Abstr*. **2006**, *145*, 419159. (b) Barbosa, H. J.; Collins, E. A.; Hamdouchi, C.; Hembre, E. J.; Hipskind, P. A.; Johnston, R. D.; Lu, J.; Rupp, M. J.; Takakuwa, T.; Thompson, R. C. PCT Int. Appl. WO 2006102194, 2006. *Chem. Abstr*. **2006**, *145*, 356795.
[121] Burnier, P.; Chiang, Y.; Cote-des-Combes, S.; Li, A. T.; Puech, F. PCT Int. Appl. WO 2009037394, 2009. *Chem. Abstr*. **2009**, *150*, 374547.
[122] Almario Garcia, A.; Barrague, M.; Burnier, P.; Enguehard, C.; Gao, Z.; George, P.; Gueiffier, A.; Li, A. T.; Puech, F.; Vaz, R.; Zhao, Q. PCT Int. Appl. WO 2009016286, 2009. *Chem. Abstr*. **2009**, *150*, 168375.
[123] Enguehard, C.; Hervet, M.; Allouchi, H.; Debouzy, J.-C.; Leger, J.-M.; Gueiffier, A. *Synthesis* **2001**, 595.
[124] Mavel, S.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **2002**, *335*, 7.
[125] (a) Roe, A. M. *J. Chem. Soc*. **1963**, 2195.
[126] (a) Raboisson, P.; Mekonnen, B.; Peet, N. P. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2919. (b) Komoto, I.; Sasaki, K.; Gotou, T. PCT, Int. Appl., WO 2007026621, 2007. *Chem. Abstr*. **2007**, *146*, 316924.
[127] Wenderborn, S.; Berteina, S.; Brill, W. K. -D.; De Mesmaeker , A.. *Synlett*, **1998**, 671.
[128] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc*., **1991**, 113, 9585.
[129] V. Collot, D. Varlet, S. Rault, *Tetrahedron lett*., **2000**, 41, 4363
[130] (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043. (c) Garnier, E. ; Audoux, J. ; Pasquinet, E. ; Suzenet, F. ; Poullain, D. ; Lebret, B. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 7809. (c) El Kazzouli, S.; Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 4437.
[131] Dasgupta, R.; Maiti, B. R. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1986**, *25*, 381.
[132] Revue récente, consulter: (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35. (c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (d) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200. (e) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem.Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (f) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (g) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727. (h) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. (i) Lewis, J. C.; Bergman, R. C.; Ellman, *J. A. Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.

[133] Exemples récents d'arylation catalysée par Pd(0): (a) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493. (b) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172. (c) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6073. (d) Hwang, S. H.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158. (e) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529. (f) Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2717. (g) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909. (h) Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607. (i) Wang, D.-H.; Mei, T-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676. (j) Wang, J. X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihilland, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923. (k) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 201. (l) Kim, J.; Jo, M.; So, W.; No, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1229. (m) Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.

[134] (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**,
38, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

[135] Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

[136] Pour un exemple de la réaction d'arylation sans base :Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

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

[138] García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.

[139] **(a)** Stanovnik, B.; Tišler, M. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 387. (b) Kobe, J.; Stanovnik, B.;. Tišler, T. *Tetrahedron*, **1967**, *24*, 239.

[140] Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synlett.* **2006**, 3237. b) Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 7650

[141] Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9048.

[142] Do, H-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**; *129*, 12404.

[143] Do, H-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1126.

[144] Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.

[145] Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *49*, 1598.

[146] Kawano. T.; Yoshizumi, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3072.

[147] Phipps. R. J.; Grimster. N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.

[148] L. Ackermann, H.; K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.

[149] Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.

[150] Yotphan, S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1511.

[151] Koubachi, J. Développement et application de la réaction d'arylation intramoléculaire catalysée par le palladium au départ des imidazo[1,2-*a*]pyridines. Thèse en chimie et physicochimie des composés d'intérêt biologique soutenue en Juillet 2008 à l'Université d'Orléans.

[152] Batch, A.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1998,** *63*, 872

[153] (a) Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802. (b) R. D. Viirre.; Evindar, G.; Batey. R. A. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 3452.

[154] Altenhoff, G.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1661.

[155] (a) Oi. S.; Sato. H.; Sugawara. S.; Inoue. Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1823. (b) Oi, S.; Aizawa, E.; Ogino, Y.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113.

[156] Yang. F.; Wu. Y.; Zhu. Z.; Zhang. J.; Li. Y. Tetrahedron **2008**, *64*, 6782.

[157] Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 239.

[158] (a) Carril, M.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Tellitu, I. *Green Chem*., **2007**, *9*, 219; (b) K. W. Bair (Wellcome Foundation Ltd., UK), *UK Pat.*, EP 0447703 A1, 1991; (c) J. A. Butera, S. A. Antane, B. Hirth, J. R. Lennox, J. H. Sheldon, N. W. Norton, D. Warga and T. M. Argentieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2093;

[159] (a) Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X. (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat*., WO 2006/047017 A1, 2006; *Chem. Abstr*. **2006**, *144*, 450694. (b) Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X (Janssen Pharmaceutica N.V., Belg.), *Be. Pat*., WO 2006/034090, 2006; *Chem. Abstr*. **2006**, *144*, 331423.

[160] K. W. Bair (Wellcome Foundation Ltd., UK), *UK Pat*., EP 0447703 A1, 1991; *Chem. Abstr*. **1991**, *116*, 6540.

[161] (a) Adhikary, P. K.; Das, S. K. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1352. (b) Maleque, M. A.; Adhikary, P. K.; Pavuluri, S.; Kopsombut, P.; Rucker, H. K. *Gen. Pharmacol*. **1990**; *21*, 199.

[162] Adhikary, P. K. US. *Patent* 4143142, 1979. *Chem. Abstr*. **1979**, *90*, 186955.

[163] Teulade, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1989**, 1895

[164] (a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *66*, 1. (b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.***1998**, *39*, 3635. c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1998**, 37*, 2234.

[165] (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber*. **1960**, *93*, 239. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1962**, *1*, 8. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber*. **1961**, *94*, 734. (c) Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I., in "Isonitrile chemistry"; Ugi, I.(Ed), *Academic Press, New York*, **1971**, 145. (d) Ugi, I. K.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem*., **1963**, *666*, 54. (e) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2000**, *39*, 3186. (f)Ugi, I. K.; Bodesheim, F. *Chem. Ber*., **1961**, *94*, 2797.

[166] (a) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital*., 1921, *51*, 126. (b) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital*., **1931**, *61*, 964.

[167] (a) Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444. (b) Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghani, M. A.; Mirzaei, P. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 7263.

[168] (a) Döemling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125–147. (d) Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775. (e) Corres, N.; Delgado, J. J.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rodriguez, T.; Rojo, J.; Torroba, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2225. (f) Wang, W.; Döemling, A. *J. Comb. Chem.* **2009,** *11*, 403. (g) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165. (h) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169. (i) Wang, W.; Döemling, A. *J. Comb. Chem.* **2009,** *11*, 403.

[169] (a) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369. (b) Shaabani, A.; Soleimani, E.; Maleki, A. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 3031. (c) Kercher, T.; Rao, C.; Bencsik, J. R.; Josey, J. A. *J. Comb. Chem*. **2007**, *9*, 1177. (d) Carballares, S.; Cifuentes, M. M.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 2041. (e) Umkehrer, M.; Ross, G.; Jäger, N.; Burdack, C.; Kolb, J.; Hu, H.; Alvim-Gaston, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 2213. (f) Shaabani, A.; Maleki, A.; Moghimi, R. J.; Soleimani, E. *Chem. Pharm. Bull*. **2007**, *55*, 957. (g) Parchinsky, V. Z.; Shuvalova, O.; Ushakova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 947. (h) Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 6891. (i) DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 1013. (i) Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 4079. (k) Guchhait, S. K.; Madaan, C.; Thakkar, B. S. *Synthesis* **2009**, 3293.

[170] (a) Marcaccini, S.; Torroba, T.; Zhu, J., Bienayme, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, In *Multicomponent Reaction* **2005**; 33. (b) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439. (d) Gracias, V.; Darczak, D.; Gasiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9053. (e) Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4145. (f)

Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299. (g) Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205
[171] (a) S. Marcaccini, M. Miliciani, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 711. (b) Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463. (d) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; Garcia-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.***2004**, *45*, 3999. (f) Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207. (e) Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
[172] (a) Umkehrer, M.; Kalinski, C; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391. (b) Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119. (c) Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett*. **200**4, *45*, 417.
[173] Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.
[174] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417.
[175] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995.
[176]1 El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171.
[177]El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835.
[178] Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503.
[179] Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351.
[180] (a) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475.
[181] Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109.
[182] Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 696.
[183] Lu, Y.; Zhang, W. *QSAR Comb. Sci*. **2004**, *23*, 827.
[184] DiMauro, E. F.; Kennedy, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1013.
[185] (a) Poondra, R. R.; Turner, N. J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 863. (b) Lebedev, A. Y.; Khartulyari, A. S.; Voskoboynikov, A. Z. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 596. (c) Song, J. J.; Yee,N. K. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 519. (d) Willis, M. C.; Snell, R. H.; Fletcher, A. J.; Woodward, R. L. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5089. (e) Tietze, M.; Iglesias, A.; Merisor, E.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Beifuss, U. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 1549. (f) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6814. (g) Loones, K. T. J.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Deruytter, J. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 260. (h) Takenaka, K.; Itoh, N.; Sasai, H. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1483. (i) Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 5119. (k) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 14560. (c) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 690. d) Xu, X. J.; Zong, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 129.
[186] (a) Shafir, A.; Lichtor, A. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490.(b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (c) Klapars, A.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. (d) Beletskaya, I. P; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev*. **2004**, *248*, 2337. (e) Minatti, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2721 (f) Zhao, Q.; Li, C. Org. Lett. **2008**, *10*, 4037. (g) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2003**, *42*, 5400. (h) Coste, A.; Toumi, M.; Wright, K.; Razafimahaléo, V.; Couty, F.; Marrot, J.; Evano, G. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3841. (l) Chemler, S. R.; Fuller, P. H.; Ma, D.; Cai, O. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 1450. (m) Kumar, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 7046.
[187] Altman, R. A.; Buchwald. S. L *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2779.
[188] Humphrey. G. R.; Kuethe. J. T. *Chem. Rev*. **2006**, *106*, 2875.
[189] S. S. Park, J. -K. Choi, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 627
[190] S. K. Kang, S. S. Park, S. S. Kim, J. -K. Choi, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4379

[191] (a) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.***1997**, *62*, 6507. (b) Dai, W.-M.; Guo, D.-S.; Sun, L.-P. *Tetrahedron Lett.***2001**, *42*, 5275.
[192] Yin. Y.; Ma. W.; Chai. Z.; Zhao. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731.
[193] Hiroya, K.; Itoh, S.; Ozawa, M.; Kanamori, Y.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277. (b) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.
[194] Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 809.
[195] (a) Arimitsu, S.; Jacobsen, J. M.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2886. (b) Huang, X.; Fu, W.; Miao, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2359.
[196] Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377.
[197] Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2001**, *11*, 2341.
[198] (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (b) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539. (c) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonza´lez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (d) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62.
[199] Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432.
[200] Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 763.
[201] (a) Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764. (b) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (c) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381. (d) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (e) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643. (f) Likhar, P. R.; Subhas, M. S.; Roy, M.; Roy, S.; Lakshmi Kantam, M. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 259. (g) Tang, B.-X.; Tang, D.-J.; Yu, Q.-F.; Zhang, Y.-H.; Liang, Y.; Zhong, P.; Li,
J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1063.
[202] Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891.
[203] Paolini, J. P.; Palopoli, F. P.; Lendvay, L. *J. Heterocycl. Chem*. **1987**, *24*, 549.
[204] Meng. T.; Zhang. Z.; Hu.D.; Lin. L.; Ding. J.; Wang. X.; Shen. *J. Comb. Chem.* **2007,** *9*, 739.
[205] Che, C.; Xiang, J.; Wang, G-X.; Fathi, R.; Quan, J –M.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2007,** *9*, 982.
[206] J. Schwerkoske, T. Masquelin, T. Perrun and C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46,* 8355.
[207] Masquelin, T.; Bui, H.; Brickley, B.; Stephenson, G.; Schwerkosked, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 2989.

Ahmed El Akkaoui

Synthèse et réactivité d'imidazo[1,2-*x*]azines
Obtention de composés polycycliques

Résumé

L'accès à de nouveaux composés hétérocycliques originaux, biologiquement actifs, nécessite la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la réactivité des imidazo[1,2-x]azines.

Dans la première partie, nous avons étudié la sélectivité des couplages de type Suzuki et Sonogashira au départ de 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines. Par la suite, cette méthodologie a été appliquée aux imidazo[1,2-*b*]pyridazines pour l'obtention de divers composés di- et trisubstitués. Afin de réduire le nombre d'étapes, nous avons étudié les réactions d'(hétéro)arylation directes catalysées soit par le palladium soit par le cuivre sur les imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Nous avons ensuite montré l'intérêt de ces réactions lors de la synthèse d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines polysubstituées, *via* une procédure "one-pot" et ce, sous irradiation micro-ondes.

Dans le dernier volet de ce travail, nous nous sommes concentrés sur le développement de nouvelles réactions multicomposant en vue de synthétiser divers azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinoléin-5-ones et pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*] isoquinoléines.

Mots-clés: imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*b*]pyridazine, régiosélectivité, arylation directe, "one-pot", micro-ondes, réaction multicomposant, azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinoléin-5-one, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinoléine.

Synthesis and Reactivity of imidazo[1,2-*x*]azines
Obtaining polycyclic compounds

Abstract

Access to new biologically active compounds requires the development of new rapid and efficient methods for the synthesis of original heterocyclic scaffolds. In this context, we decided to focus particularly on the reactivity of imidazo[1,2-*x*]azines.

First, we studied the selectivity of Suzuki and Sonogashira cross-coupling reaction of 3.6-dihalogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines. Then, this method was applied to get access to various di- and trisubstituted imidazo[1,2-*b*]pyridazines. The application of the direct palladium or copper catalyzed (hetero)arylation reactions of imidazo[1,2-b]pyridazines was developed so as to reduce the number of steps. We showed the importance of these reactions to synthesize polysubstituted imidazo[1,2-*b*]pyridazines via one-pot two-steps Suzuki cross-coupling/regioselective arylation under microwave irradiation.

In the last part of this work, we focused on developing new multicomponent reactions for the synthesis of various azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indoles, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-ones and pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolines.

Keywords: imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*b*]pyridazine, regioselectivity, direct arylation, one-pot, microwave, multicomponent reactions, azino[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]indole, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinolin-5-one, pyrido[2′,1′:1,2]imidazo[5,4-*c*]isoquinoline.

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)
Rue de Chartres, B.P. 6759
45067 Orléans Cedex 2 - France