THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Science de la Matière

Présentée par

Elisabeth NAGARADJA

Préparée à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes
Equipe Chimie et Photonique Moléculaires
UMR 6226 Université de Rennes 1 - CNRS
(Composante universitaire : Structure et Propriété de la Matière)

Bases bimétalliques fer-lithium et zinc-lithium pour la fonctionnalisation (hétéro)aromatique : étude comparative et applications en série azolique

Thèse soutenue à Rennes
le 13/12/13

devant le jury composé de :

Philippe BERTUS
Professeur Université du Maine-Le Mans
rapporteur

Christophe HOARAU
Professeur à l'INSA de Rouen
rapporteur

Florence MONGIN
Professeur à l'Université de Rennes 1
directrice de thèse

Floris CHEVALLIER
Maître de Conférences à l'Université de Rennes 1
co-directeur de thèse

ANNÉE 2013

A mes deux anges gardiens qui ont toujours veillé sur moi,

à Alex & Rita

எண்ணித் துணிக கருமம், துணிந்த பின்
எண்ணுவம் என்பது இழுக்கு.
Thiruvalluvar (Thirukural)

Sage est celui qui réfléchit avant d'agir, candide est celui qui réfléchit après avoir agi

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'UMR 6226-Institut des Sciences Chimiques de Rennes, dans l'équipe de Chimie et Photonique Moléculaires.

Je remercie l'Institut Universitaire de France et la Région de Bretagne pour le financement de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers M. Philippe Bertus, Professeur à l'Université du Mans, et M. Christophe Hoarau, Professeur à l'INSA de Rouen, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit.

Je souhaiterai remercier ma directrice de thèse, Mme Florence Mongin, Professeur à l'Université de Rennes pour m'avoir confié ce travail de recherches. Je lui suis reconnaissante pour le temps conséquent qu'elle m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques et sa sympathie.

J'adresse de sincères remerciements à mon co-encadrant de thèse, M. Floris Chevallier, Maître de Conférences à l'Université de Rennes 1, pour son goût du travail bien fait mais aussi pour le temps qu'il m'a consacré tout au long de cette période.

Mes remerciements vont également à tous les membres de l'équipe ainsi que les membres de l'unité qui ont su apporter une ambiance sympathique et agréable à cette thèse :
Aline, Amor, Aude, Benoit, Chantal, Cyrille, David, Duy, Frédéric, Gérald, Hassan, Karim, Nada, Noha, Olivier, Rania, Slava, Thomas. Et également une pensée pour l'équipe qui a déménagé à Bordeaux, leur bonne humeur et sympathie à mon arrivée me manquera : Aicha, Charlotte, Marina, Matthieu, Michel, Mireille, Sébastien, Yogesh.

Alex, mon frère, si je dois à quelqu'un ce que je suis aujourd'hui c'est bien à toi. Je te suis tellement reconnaissante de m'avoir guidée, conseillée et soutenue dans les bons comme les mauvais moments de cette thèse, de la vie tout court.

Je tiens à remercier ma sœur, Rita, qui a toujours été là pour me réconforter, me soutenir, me changer les idées, me faire rire, les mots me manquent pour exprimer ma pensée. Mes remerciements s'adressent à Fabrice, mon beau-frère, qui a été d'une sagesse et d'une écoute inégalables sans oublier ses précieux conseils.

Mes pensées vont également vers mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études.

J'adresse des remerciements particuliers à Catherine et Ludo. Vous avez été présents à tous les instants de cette thèse avec un soutien, une gentillesse et une générosité incroyables. Toujours à l'écoute et présents pour me changer les idées, vous avez su être là au moment où j'en avais le plus besoin. Je suis fière de vous compter parmi mes proches.

Un immense merci à Erini, Bishoy et leurs petites filles, Demiana et Léonie. Cette gentillesse, ce soutien dans mes plus grands moments de doute pendant et en particulier vers la fin de la thèse, tous ces bons souvenirs créés ces dernières années m'ont particulièrement touchée.

Stéphane et Marjolaine, il m'aura fallu quitter l'ENSI et faire cette thèse pour me rendre compte à quel point vous êtes des amis fantastiques. Je vous exprime ma profonde gratitude aujourd'hui pour votre soutien et votre aide, je suis sûre que vous comprendrez. Et j'en profite pour faire un petit clin d'œil à Gabriel.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans toutes les personnes avec qui j'ai passé de merveilleux moments à Paris. Un grand merci à Sarah, Marie, Weihai et sa petite bretonne Annabelle.

Rendons également honneur aux Bretons qui ont su m'apporter de beaux souvenirs de la Bretagne et bien plus avec les innombrables soirées : Edouard, Pierre, Ludovic, Benjamin. Et Thomas, stagiaire en première année et ami par la suite, ton humour et tes réponses à tout m'auront bien fait rire.

Enfin, j'aimerai remercier ces personnes qui m'ont conseillée et ont su répondre à certains doutes pendant mon parcours : M. Rachid Barhdadi, Maître de Conférences à l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est, M. Florent Dalmas, Maître de Conférences à l'INSA de Lyon et Mme Soizic Prado, Professeur au Museum National d'Histoires Naturelles.

Table des matières

SIGLES ET ABRÉVIATIONS **4**

PARTIE THÉORIQUE **6**

INTRODUCTION **7**

Chapitre 1 : Déprotométallation de composés aromatiques au moyen d'une nouvelle base Fe-Li **16**

I. Les ferrates **16**

I.1. Définition et préparation 16

I.2. Structure électronique et structure géométrique 17

I.3. Mécanismes de réaction 17

I.4. Utilisation de ferrates en déprotométallation 19

II. Identification d'une base Fe-Li **20**

II.1. Source de fer 20

II.2. Comparaison de deux sources de fer avec un autre électrophile 26

III. Réaction compétitive d'homocouplage **27**

IV. Additifs **28**

V. Piégeage électrophile **30**

V.1. Influence du nombre d'équivalents de I_2 30

V.2. Extension à d'autres électrophiles 30

VI. Extension à d'autres substrats aromatiques **34**

VII. Discussion mécanistique **38**

VII.1. Piégeage en présence d'un agent oxydant 38

VII.2. Piégeage avec un aldéhyde 41

VII.3. Piégeage avec un chlorure d'aroyle 42

VII.4. Piégeage avec le bromure de benzyle 43

Chapitre 2 : Fonctionnalisation d'azoles au moyen d'une base mixte M-Li **45**

I. Etat de l'art concernant la déprotométallation des azoles **45**

I.1. Déprotométallation de triazoles et benzotriazoles au moyen de bases lithiées classiques 45

I.2. Déprotométallation de pyrroles, pyrazoles, indazoles et triazoles au moyen de bases bimétalliques 47

II. Identification d'une base M-Li appropriée 48

III. Déproto-métallation de différents azoles par une base zinc-lithium 50

III.1. Etude en série indazole 50

III.2. Etude en série benzotriazole 54

III.3. Etude en série triazole 61

Chapitre 3 : Application à la synthèse d'analogues du resvératrol 71

I. Molécules visées 71

II. Synthèse de 2,4-diaryl-1,2,3-triazoles 73

II.1. Accès aux 2-aryl-4-iodo-1,2,3-triazoles 73

II.2. Couplage de Suzuki 74

III. Synthèse de 4-aryl-2-(2-arylphényl)-1,2,3-triazoles 75

IV. Conclusion et perspectives 76

Conclusion générale 78

PARTIE EXPERIMENTALE 80

I. Instrumentation 81

I.1. Température de Fusion 81

I.2. Résonance Magnétique Nucléaire 81

I.3. Spectrométrie de Masse 81

I.4. Diffraction des Rayons X 81

I.5. Spectroscopie Infra-Rouge 81

II. Chromatographies 82

III. Solvants et réactifs 82

III.1. Traitement des réactifs commerciaux 82
III.1.1. Solvants 82
III.1.2. Les réactifs 82
III.1.3. Complexe de zinc 82
III.2. Substrats azoliques 83
IV. Fonctionnalisation à l'aide de la base Fe-Li 96
V.1. Protocoles généraux 96
V.2. Analyse des produits 97
V. Fonctionnalisation à l'aide de la base Zn-Li 110
VI.1. Protocoles généraux 110
VI.2. Analyse des produits 111
VI. Couplage de Suzuki d'azoles iodés 131
VI.1. Protocoles généraux 131
VI.2. Analyse des produits 132
LISTE DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS 138
BIBLIOGRAPHIE 143
ANNEXES 148

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

BuLi : (*n*-)butyllithium
CCM : chromatographie sur couche mince
dba : acétone dibenzylidène
DFT : théorie de densité fonctionnelle
DME : diméthoxyéthane
DMF : diméthylformamide
DOSY : diffusion ordered spectroscopy
E : électrophile
ECS : électrode de calomel saturée
éq : équivalent
eV : électron-volt
GC : Gaz Chromatography
GD : groupement directeur
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
Hz : hertz
IC : ionisation chimique (spectrométrie de masse)
IC_{50} : concentration inhibitrice médiane
IE : impact électronique (spectrométrie de masse)
i-Pr : isopropyl
IR : infrarouge
J : constante de couplage
LiDA : diisopropylamidure de lithium
LiTMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium
M : molarité (mol/L)
m : multiplet (RMN)
m/z : échelle de masse par rapport à la charge
mmol : millimole
MTT : bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium
NMP : *N*-méthylpyrrolidine
ORTEP : oak ridge thermal ellipsoid plot program (structures cristallographiques)
ppm : partie par million

rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

RPE : résonance paramagnétique électronique

s-Bu : *sec*-butyl

ta : température ambiante

t-Bu : *tert*-butyl

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyl

Tf : température de fusion (°C)

THF : tétrahydrofurane

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

TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridino

TMS : tétraméthylsilane

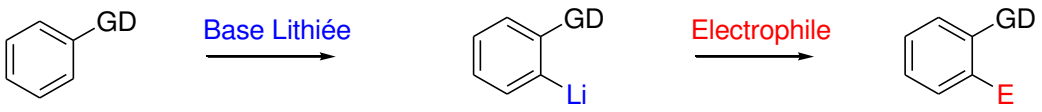
PARTIE THÉORIQUE

INTRODUCTION

Les hétérocycles sont des synthons très présents et importants, notamment au niveau des substances naturelles et dans le développement des nanosciences. De nombreuses molécules possédant un hétérocycle étant biologiquement actives, la synthèse de ces composés suscite un vif intérêt de la part de l'industrie pharmaceutique.

Dans le but de développer de nouvelles méthodes de synthèse, nous nous intéressons à la déprotométallation d'hétérocycles aromatiques. Cette réaction permet, en effet, leur fonctionnalisation. Les premières métallations d'aromatiques ont été effectuées par H. Gilman[1] et G. Wittig[2] dans les années 1930-40. Depuis, les méthodes de fonctionnalisation régiosélective ont beaucoup progressé.

Les premières bases utilisées ont été des bases monométalliques : les bases lithiées. Ces bases présentent l'avantage de générer des aryllithiens réactifs vis-à-vis d'une large gamme d'électrophiles grâce au caractère ionique de la liaison C-Li. Les bases lithiées sont pour la plupart des produits commerciaux. Elles ont été très étudiées et, encore aujourd'hui, suscitent beaucoup d'intérêt dans les méthodes de lithiation régiosélective.[3] En effet, ces déprotolithiations sont régiosélectives car souvent ortho-dirigée par un groupement directeur (GD, Schéma 1).



GD = CONHR, $CONR_2$, NHCOR, $NHCO_2R$, OR, X (Br, Cl, F)...
E = CHO, C(OH)RR', SR, I, Br, Cl, F, OH…

Schéma 1 : Déprotolithiation en ortho d'un groupement directeur

Toujours en raison du caractère ionique de la liaison carbone-métal, l'inconvénient des lithiens est leur incompatibilité avec les fonctions réactives. Il est à noter que l'utilisation d'additifs métalliques peut, dans certains cas, modifier leur comportement, conduisant à des associations bimétalliques qui ont été qualifiées de « superbases ». Selon le type d'additif utilisé, c'est soit l'efficacité, soit la chimiosélectivité de la réaction voire les deux qui pourront être modifiées. Ces bases bimétalliques ont été décrites pour la première fois par les groupes de M. Schlosser[4] et L. Lochmann.[5] Les plus connues en synthèse résultent de la combinaison du *n*-butyllithium avec le *tert*-butylate de potassium (Schéma 2).

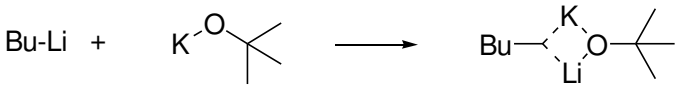


Schéma 2 : Base de M. Schlosser et L. Lochmann

Peu après, P. Caubère a introduit une autre superbase lithiée : BuLi-LiDMAE (DMAE = 2-diméthylaminoéthylate).[6] Celle-ci a été développée par les équipes de P. Gros et Y. Fort en série pyridinique,[7] permettant des déprotonations chimio- et régiosélectives à proximité de l'atome d'azote (Schéma 3).

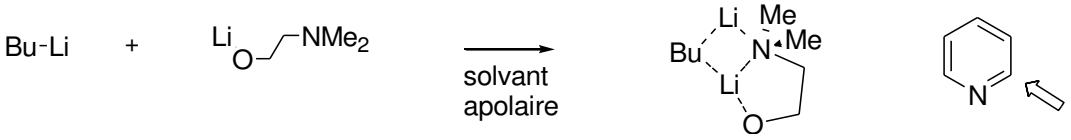


Schéma 3 : Base de Caubère

Les deux structures décrites précédemment font partie de la catégorie des bases métalliques de type métal alcalin - métal alcalin. Quant aux bases bimétalliques métal alcalin - métal non alcalin, elles ont connu leur expansion à partir des années 2000.

Tout d'abord, l'utilisation de « complexes 'ate » comme base a commencé à se développer. Ces bases sont constituées de deux métaux, dont l'un est souvent le lithium, et de ligands modulables. En faisant varier la nature des métaux et des ligands, les chimistes ont identifié des combinaisons permettant des réactions chimiosélectives, voire les deux.[8] Il s'agit alors de synergie dans la mesure où le comportement observé avec le complexe 'ate est différent de celui observé avec les base et acide de Lewis correspondants considérés séparément (Schéma 4).

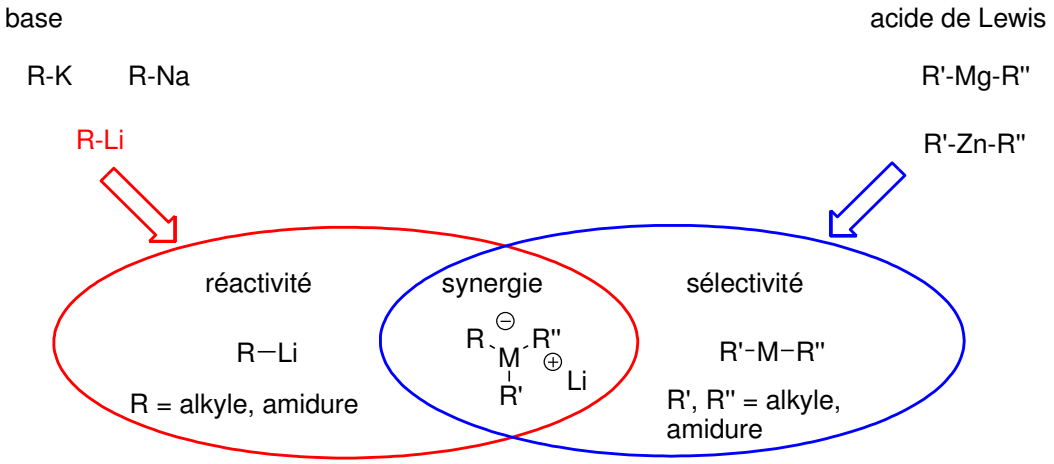
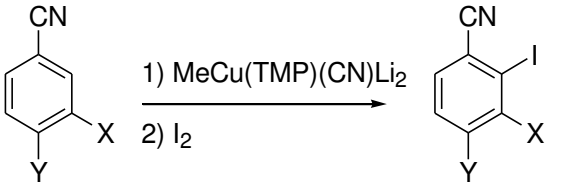


Schéma 4 : Synergie dans une combinaison bimétallique

Parmi les complexes 'ate utilisés en déprotométallation, certains cuprates peuvent être cités. Les équipes de M. Uchiyama et A. Wheatley ont développé des bases cuprates de type

Lipschutz.[9] Ces groupes ont ainsi démontré que ces bases permettent une fonctionnalisation des aromatiques régiosélective (en position ortho d'un groupement directeur, Schéma 5).



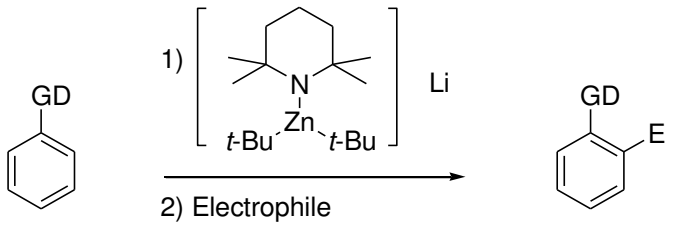
Rdt : 82-96%

avec (X,Y) = (OMe,H), (CN,H), (H,I), (Br,H)

Schéma 5: Déprotométallation par une base cuprate de type Lipschutz

Au cours de cette même période, notre équipe a focalisé son attention sur une base cuprate exclusivement constituée de ligand TMP, $LiCu(TMP)_2$.[10] Cette base est générée à partir de chlorure cuivreux et de LiTMP (2 éq). Sa spécificité réside dans le piégeage des arylcuprates par des chlorures d'aroyle.

Concernant le zinc, les premiers travaux sur les « zincates » ont été effectués par l'équipe de Y. Kondo, en 1999, qui s'est intéressée à une base Zn-Li, $LiZn(TMP)(t\text{-}Bu)_2$ ou TMP-zincate (Schéma 6).[11]



Rdt : 73-96%

où GD = CO_2Me, CO_2Et, $CO_2i\text{-}Pr$, $CO_2t\text{-}Bu$, $CONi\text{-}Pr_2$, CN
E = I, CH(OH)Ph

Schéma 6 : Déprotométallation par la base TMP-zincate d'un benzène substitué

Plus récemment, l'équipe de P. Knochel a développé une nouvelle catégorie nommée les turbo-bases suite à leurs réactivités exceptionnelles. Ces bases sont des amidures métalliques (Mg, Zn, Al, Mn, Fe) de type TMP activés par des sels, notamment LiCl.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, les bases métalliques lithiées sont peu compatibles avec les groupements fonctionnels et doivent être utilisées dans des conditions de réaction limitantes telles qu'une basse température. Dans ces mêmes conditions de réaction, les métallations avec les turbo-Grignard,[12] bases mixtes Li-Mg, présentent l'avantage de tolérer des groupes fonctionnels comme les nitrile, ester ou encore imine compte-tenu d'une

liaison C-Mg moins ionique que la liaison C-Li. Parmi ces bases, l'équipe de P. Knochel a développé la base TMPMgCl·LiCl (Schéma 7).

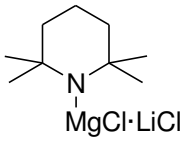


Schéma 7 : Turbo-base de Knochel-Hauser

Comparée à $(i\text{-Pr})_2$NMgCl·LiCl, la base TMPMgCl·LiCl a l'avantage d'avoir une plus grande réactivité (réduction de la durée de métallation), de pouvoir être utilisée avec une quantité moindre (un équivalent au lieu de deux) et de permettre des réactions hautement régio- ou chimiosélectives (Schéma 8). Cette base permet aussi bien une métallation régiosélective que la fonctionnalisation d'un grand nombre d'hétérocycles (thiophènes, pyrimidines, pyrazoles, quinoléines).

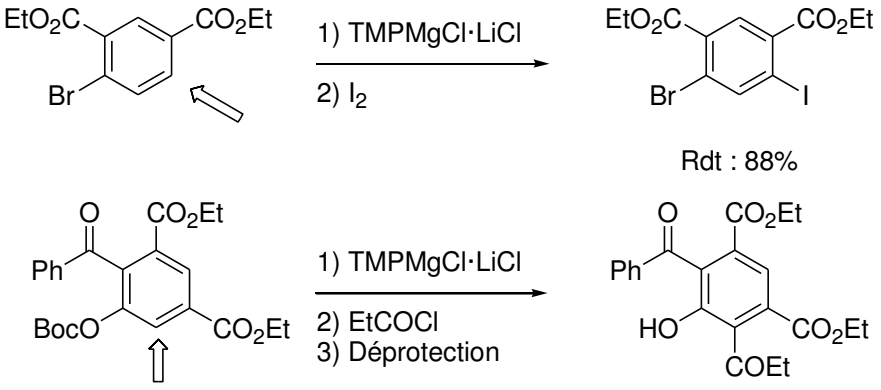
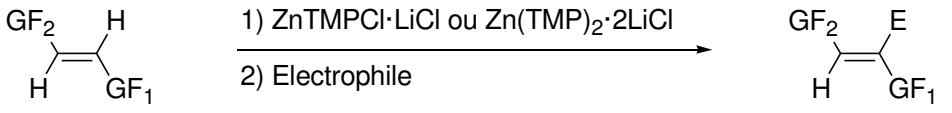


Schéma 8 : Déprotométallation par la turbo-base de Knochel-Hauser de composés fonctionnalisés

L'équipe de P. Knochel a également étudié, en 2009, les bases mixtes Zn-Li ZnTMPCl·LiCl et $Zn(TMP)_2$·2LiCl.[13] Ces bases sont très solubles dans le THF, mais à l'opposé des bases mixtes Mg-Li, elles tolèrent les groupements fonctionnels nitro et aldéhyde. Elles sont ainsi efficaces dans la déprotométallation de nombreux substrats sensibles tels que les purines, furanes et oléfines fonctionnalisées (Schéma 9).



GF_1 = NO_2, CN, NR_2, OR, SO_2Ph
GF_2 = CO_2Et, $COCF_3$, alkyl, phényl
E = aryl, allyl, I

Schéma 9 : Déprotométallation d'oléfines par des bases mixtes Zn-Li

L'équipe de P. Knochel a développé en parallèle une autre base mixte Al-Li, $Al(TMP)_3 \cdot 3LiCl$.[14] Celle-ci a pour avantage de bien tolérer les fonctions nitrile et ester. Elle permet d'accéder à la fonctionnalisation régiosélective de nombreux substrats, et en particulier à proximité d'un atome d'oxygène. Ce cas s'explique par la forte acidité de Lewis de l'aluminium (Schéma 10).

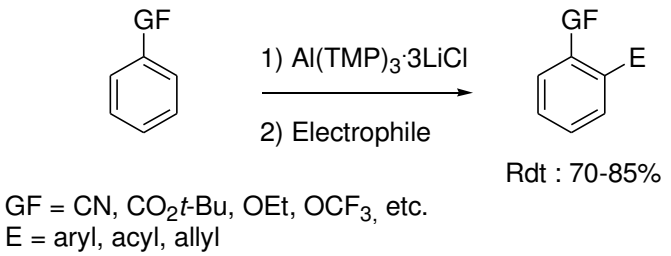


Schéma 10 : Déprotométallation de benzènes fonctionnalisés par la base Al-Li

Toujours dans cette même période, notre groupe s'est intéressé aux bases mixtes Zn-Li.[15] Ainsi, une nouvelle base a été préparée à partir de $ZnCl_2 \cdot TMEDA$ et de LiTMP (3 éq). Celle-ci a été utilisée dans la déprotométallation de nombreux substrats sensibles, et notamment le *N*-phénylpyrrole,[15a] la pyrazine, la pyridazine, la pyrimidine et la quinoxaline (Schéma 11).[16]

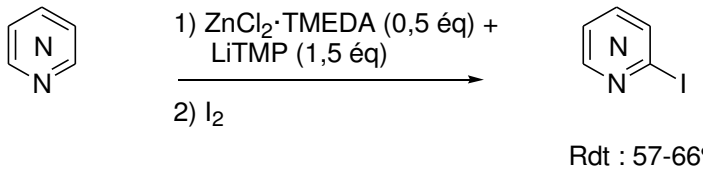


Schéma 11 : Déprotométallation-iodation d'azines par la base Zn-Li

Contrairement à ce qui pouvait être supposé, une étude RMN de la base, effectuée dans notre groupe, a montré que la base Zn-Li développée n'était pas un zincate de lithium, mais plutôt un mélange 1:1 LiTMP-$Zn(TMP)_2$.[15b] Les calculs DFT ont permis d'affirmer que l'équilibre de la base Zn-Li est déplacé vers la formation de $Zn(TMP)_2$ + LiTMP. D'autre part, l'analyse en RMN ^{13}C présente les signaux correspondant au mélange $Zn(TMP)_2$ + LiTMP et l'absence d'autres signaux. Ultérieurement, l'équipe de R. E. Mulvey a confirmé et précisé la structure de cette base par une analyse RMN plus poussée.[17] En effet, à l'aide des spectres DOSY, elle a mis en évidence la véritable nature de la base Zn-Li en solution dans le THF. L'équipe de R. E. Mulvey a ainsi précisé la structure exacte et confirmé par la même occasion les hypothèses de notre équipe (Schéma 12).

Schéma 12 : Structure de la base Zn-Li identifiée par l'équipe de R. E. Mulvey

Cette base n'est pas un complexe 'ate, elle possède néanmoins un comportement synergique comme le montre l'exemple ci-dessous décrit par le groupe en 2010 (Schéma 13).[15d]

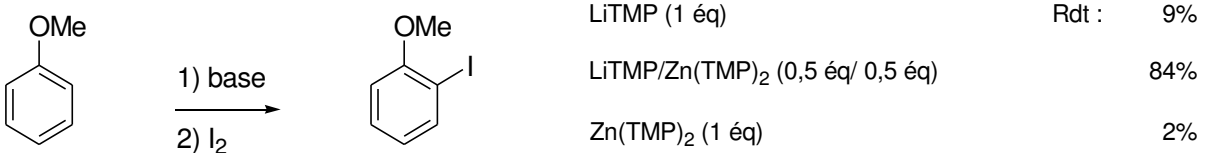


Schéma 13 : Comparaison de la métallation de l'anisole avec différentes bases

La métallation de l'anisole (suivie de son piégeage par l'iode) est obtenue avec un rendement satisfaisant (84%). En revanche, lorsque LiTMP ou $Zn(TMP)_2$ est utilisé de manière individuelle, les rendements sont plus faibles (9 et 2%, respectivement). Il semblerait que ce comportement synergique soit dû à l'action concertée des deux amidures monométalliques correspondants. Dans notre mécanisme proposé (Schéma 14), c'est la base LiTMP qui effectue la déprotonation. Cette réaction est équilibrée et produit l'aryllithien avec un faible rendement. Cependant, cet aryllithien est piégé par un zincique présent dans le milieu réactionnel ($Zn(TMP)_2$ ou autre), ce qui déplace l'équilibre vers la droite et est à l'origine de la synergie. Un zincate de lithium est généré, il est capable de libérer LiTMP, susceptible de déprotoner à son tour, pour aboutir à un organozincique plus stable. Le piégeage des différentes espèces métallées aboutit à l'anisole iodé.

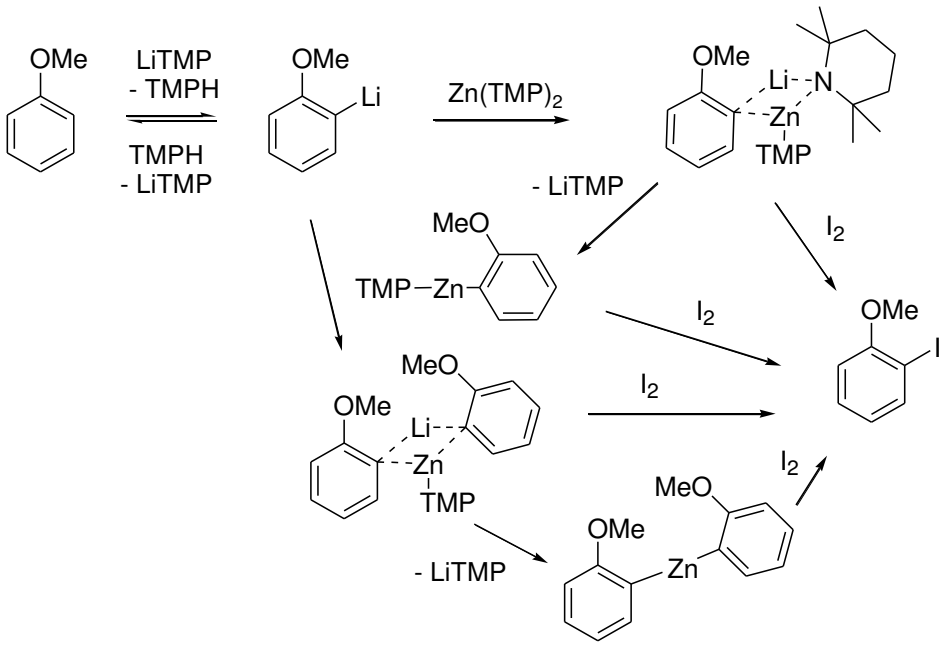


Schéma 14 : Mécanisme proposé pour la métallation de l'anisole

Outre la combinaison Zn-Li, notre groupe s'est aussi intéressé à la base Cd-Li correspondante, préparée à partir de LiTMP (1,5 éq) et de $CdCl_2 \cdot TMEDA$ (0,5 éq). Cette base a également été utilisée dans la déprotonation de substrats sensibles.[18] Elle présente un lourd inconvénient par rapport aux autres bases, les sels de cadmium étant polluants et toxiques. Cependant, elle possède une bonne capacité à déprotométaller (Schéma 15).[15c]

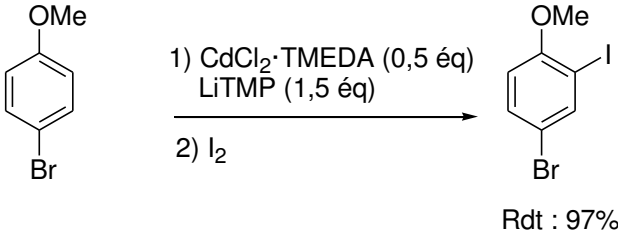


Schéma 15 : Déprotométallation-iodation efficace par la base Cd-Li

L'équipe de M. Uchiyama a étudié par DFT l'équilibre dans le cas du cadmium (Schéma 16).[15c] Il semble qu'aucun sens de formation ne soit privilégié. Par conséquent, notre groupe a analysé le mélange basique en RMN ^{13}C. Les signaux correspondant aux espèces LiTMP et $Cd(TMP)_2$ n'étant pas observés par RMN, notre groupe en a déduit que la base avait une structure de type cadmiate, $LiCd(TMP)_3$.

Schéma 16 : Equilibre dans le cas de la base Cd-Li

Comme avec le zinc, le groupe de R. E. Mulvey et S. D. Robertson a identifié la structure de la base Cd-Li à l'aide des spectres DOSY,[19] mais cette étude a été réalisée en

préparant la base sans TMEDA. Cette analyse a pu mettre en évidence que ce n'est pas $LiCd(TMP)_3$ qui est présent dans le milieu réactionnel mais plutôt l'ensemble $Cd(TMP)_2$ + LiTMP·2LiCl.

Cette étude permet également de mettre en évidence un mécanisme de déprotométallation. Tout d'abord, l'aromatique subirait une lithiation. Ensuite, l'aryllithium serait transmétallé avec $Cd(TMP)_2$ pour conduire à une espèce aromatique cadmiée (Schéma 17).

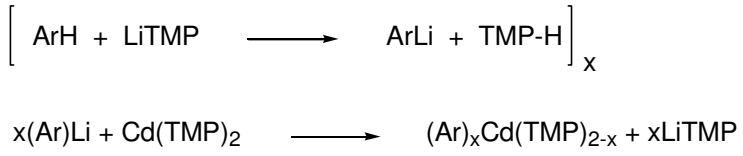


Schéma 17 : Mécanisme de déprotométallation par la base Cd-Li

Une autre base, Co-Li, préparée à partir de $CoBr_2$ (1 éq) + LiTMP (3 éq) a aussi été développée dans notre groupe.[20] Elle présente deux inconvénients importants : une faible réactivité et une mauvaise chimiosélectivité. Malgré tout, avec le cobalt, de nombreux électrophiles peuvent être utilisés pour le piégeage (par exemple, I_2, PhCOCl, Ph_2CO, Ph_2PCl).

Ainsi, de nombreux travaux ont été réalisés sur les bases organiques bimétalliques contenant le magnésium[8a, 8c, 12], le zinc,[8a, 8c, 12] l'aluminium,[8a, 8c, 12] le cadmium,[18d] le cuivre,[8c] mais très peu sur les bases avec le fer.

Contrairement aux autres métaux, le fer est peu coûteux. Le fer est aussi écologique car facile à recycler grâce à ses propriétés magnétiques. L'abondance du fer sur notre planète rend ce métal accessible à des prix abordables. En effet, le fer est présent en grande quantité dans la croûte terrestre (4,1%).[21]

Dans ce contexte, le premier chapitre de cette thèse abordera la synthèse d'une nouvelle base Fe-Li permettant la déprotométallation de composés aromatiques et d'identifier les substrats pour lesquels une fonctionnalisation est possible. Il s'agit aussi d'évaluer la gamme d'électrophiles susceptibles d'être utilisés pour piéger les arylmétalliques ainsi générés et d'optimiser les conditions de réaction.

Dans une deuxième partie, nous nous intéressons au potentiel de métallation des bases développées sur des substrats sensibles. Pour cette partie, ce sont ensuite différents triazoles

qui seront essentiellement retenus pour étendre la réaction de déprotométallation à d'autres substrats sensibles : des benzotriazoles et indazoles ainsi que d'autres dérivés du triazole.

Enfin, en dernier chapitre de cette thèse, après la déprotométallation des azoles, ceux-ci sont couplés de manière à synthétiser des analogues de composés d'intérêt biologique. Pour conclure cette étude, ces molécules seront testées *in vitro* pour identifier leurs activités.

Chapitre 1 : Déprotométallation de composés aromatiques au moyen d'une nouvelle base Fe-Li

I. Les ferrates

Malgré les avantages potentiels que présentent les ferrates, ces espèces sont peu représentées en chimie organique. Les premiers travaux dans lesquels des ferrates ont été générés en quantité catalytique furent réalisés par M. Kharasch en 1941,[22] puis par l'équipe de J. Kochi quelques décennies plus tard.[23]

I.1. Définition et préparation

Les ferrates appartiennent à la catégorie des complexes 'ate. Ils peuvent être considérés comme l'association d'un acide de Lewis avec une base. Dans le cadre de nos recherches, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'utilisation de bases Fe(II)-Li. La question sur l'usage du Fe(II) ou Fe(III) s'est tout de suite posée. Ces bases peuvent être préparées à partir d'un sel de Fe(II) ou de Fe(III). En effet, le sel de Fe(II) peut être utilisé directement ou généré *in situ* par réduction au moyen d'un alkyllithium d'un sel de Fe(III), plus stable.[24] Pour cette raison, nous nous sommes orientés vers les Fe(II) (Schéma 18).

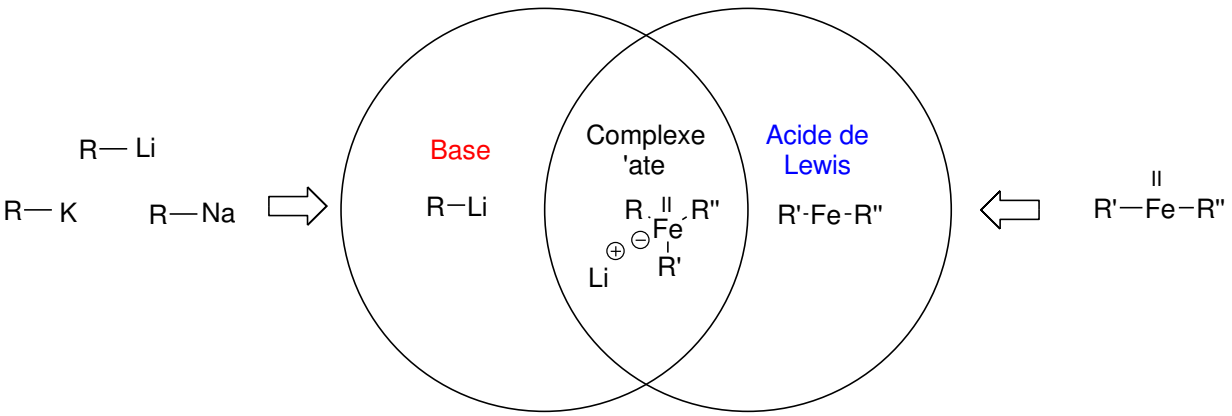


Schéma 18 : Préparation d'un complexe 'ate

Dans la littérature, des ferrates(II) de lithium ont été préparés à partir d'un sel de Fe(II) selon la réaction de la page suivante (Schéma 19).[24-25] Nous avons cherché à remplacer l'alkyllithium par LiTMP pour accéder à la base correspondante (Schéma 20).

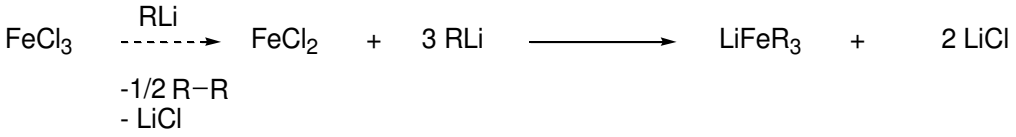


Schéma 19 : Synthèse d'une base ferrate à l'aide d'un sel de Fe(II)

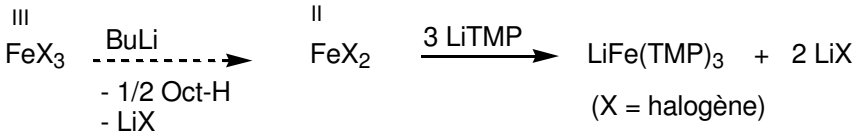


Schéma 20 : Génération de la base LiFe(TMP)$_3$

I.2. Structure électronique et structure géométrique

Le fer est situé dans la colonne VIIIB du tableau périodique. Sa structure électronique est la suivante : $1s^2\ 2s^2\ 2p^6\ 3s^2\ 3p^6\ 3d^6\ 4s^2$.[26]

Le fer présente plusieurs états d'oxydation allant de –II à +VI. Les composés du Fe(II) et du Fe(III) sont les plus utilisés en chimie organique. Nous nous intéresserons à des composés du Fe(II). Les ferrates(II) peuvent présenter une structure trigonale plane comme $LiFeMe_3$ ou tétraédrique, comme c'est le cas avec $[(EtS)_4Fe]^{2-}$ (Schéma 21).[27]

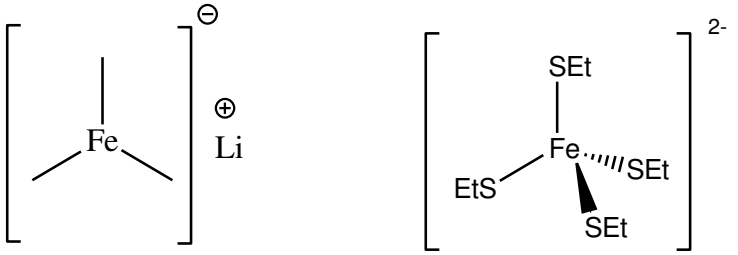


Schéma 21 : Structure de $LiFeMe_3$ et de $[(EtS)_4Fe]^{2-}$

I.3. Mécanismes de réaction

Les complexes 'ate peuvent réagir de trois manières différentes :[28] transfert monoélectronique (voie A), transfert diélectronique (voie B) et transfert de ligand (voie C). Dans le premier cas (voie A) où le fer transfère un seul électron, le degré d'oxydation évolue de II à III. Dans le second cas (voie B) où le fer transfère deux électrons, le degré d'oxydation passe de II à IV. Dans le cas de la voie C, c'est un troisième mécanisme, avec cette fois transfert d'un ligand R et degré d'oxydation du fer inchangé, qui prend place (Schéma 22).

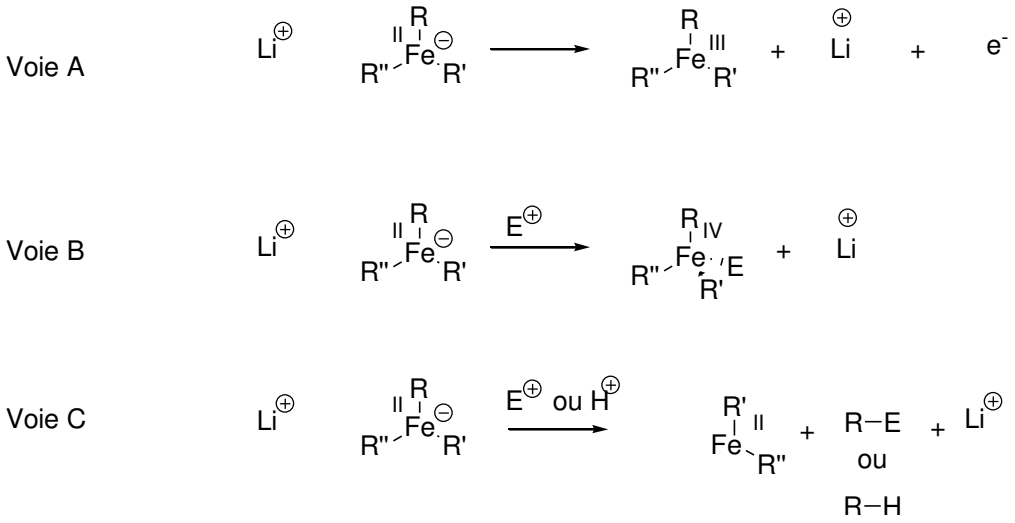


Schéma 22 : Voies mécanistiques possibles

Le mécanisme de la voie A s'applique dans le cas de la réaction du ferrate Li_2FeMe_4 avec la 2-cyclohexénone, réaction qui aboutit à une dicétone dimérique (Schéma 23).[25b] Il s'agit d'une réaction impliquant un transfert monoélectronique (voie A).

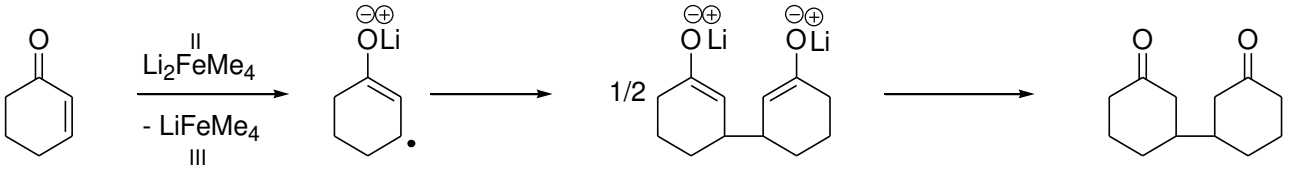


Schéma 23 : Synthèse d'une cétone dimérique par Li_2FeMe_4 (transfert monoélectronique)

La réaction ci-dessous illustre quant à elle un transfert de deux électrons par addition oxydante (voie B). Cette dernière pourrait expliquer la sélectivité équatoriale de la méthylation de la 4-*tert*-butylcyclohexanone par $LiFeMe_3$ (Schéma 24).[25b]

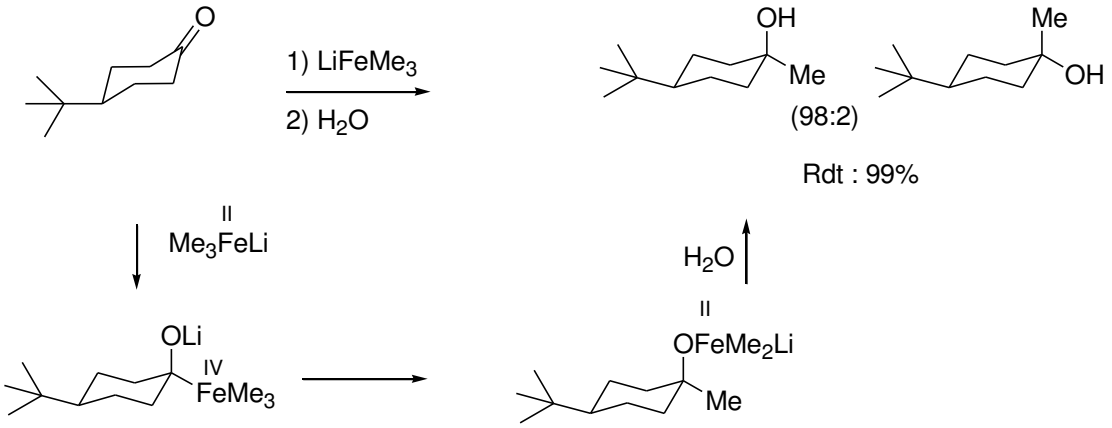


Schéma 24 : Méthylation de la 4-tert-butylcyclohexanone par $LiFeMe_3$ (addition oxydante)

La voie C n'a pas encore été décrite dans la littérature. Elle peut néanmoins être envisagée en considérant des ferrates portants des ligands TMP (Schéma 25).

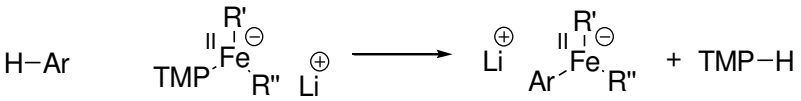


Schéma 25 : Déprotométallation d'un aromatique par la base Fe-Li

I.4. Utilisation de ferrates en déprotométallation

Pour cette réaction, une étude bibliographique a montré que deux bases Fe-M ont déjà été utilisées. En 2009, l'équipe de P. Knochel a développé une base Li-Mg-Fe (Schéma 26).[29] Grâce à cette base, le groupe a pu fonctionnaliser de nombreux aromatiques avec des rendements variant de 65 à 75% (Schéma 27).

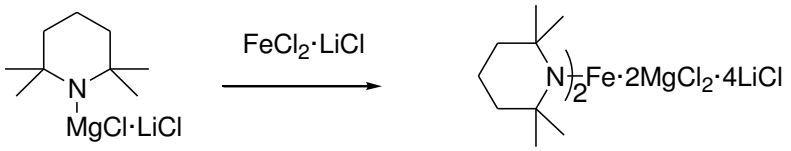
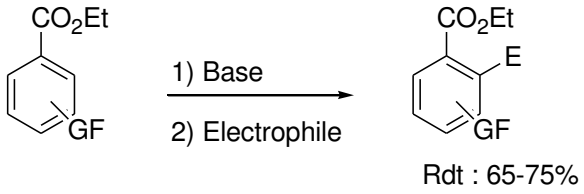


Schéma 26 : Base Li-Mg-Fe développée par l'équipe de P. Knochel



GF (position) : Cl (3), CN (3), CN (4), OSO_2NMe_2 (3)
Electrophile : RI (avec R = alkyl), RCl (avec R = benzyl)

Schéma 27 : Réaction de déprotométallation par la base Li-Mg-Fe

La même année, c'est l'équipe de R. Mulvey qui développe cette fois une base Fe-Na. Cette base permet l'échange H-Métal d'aromatiques comme le benzène ci-dessous (Schéma 28).[30]

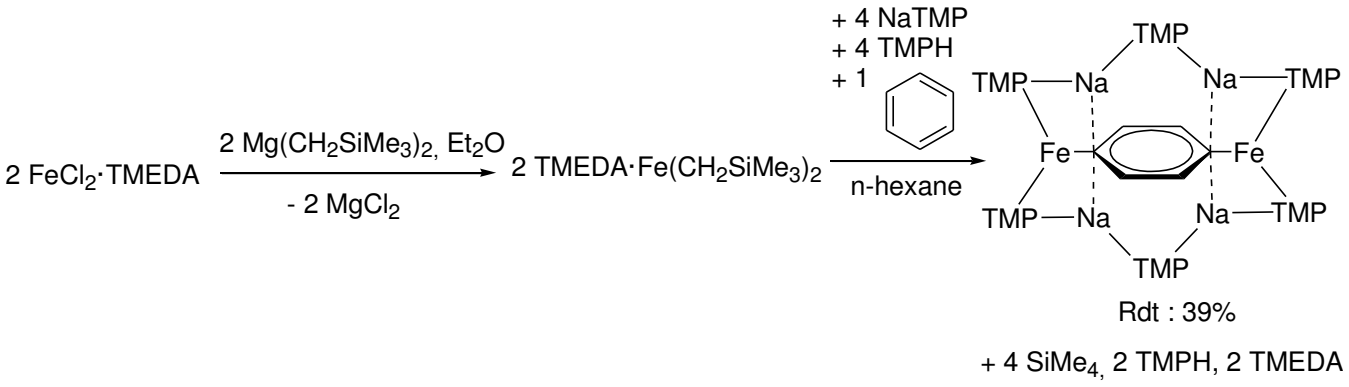
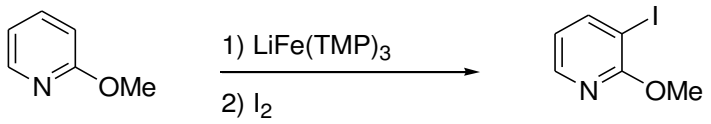


Schéma 28 : Base Fe-Na développée par l'équipe de R. Mulvey

II. Identification d'une base Fe-Li

L'intérêt de ces travaux est de voir si les arylferrates formés par déprotométallation peuvent être piégés par d'autres électrophiles que ceux utilisés pour les arylmétaux classiques. Comme il a été expliqué précédemment, le fer présente de nombreux avantages tout en restant peu utilisé en synthèse organique. En se basant sur les travaux réalisés dans notre équipe utilisant des bases Zn-Li,[15b] un protocole a été établi en utilisant la même source de ligand, à savoir la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMPH). La base utilisée a été supposée être le TMP-ferrate de lithium, $LiFe(TMP)_3$.

La première étape a consisté à choisir la meilleure source de fer. Nous sommes partis pour cela du même substrat, la 2-méthoxypridine, et du même électrophile, l'iode, pour l'optimisation de la source de fer. Le substrat a été choisi en s'appuyant sur les résultats antérieurs effectués sur d'autres bases développées dans le laboratoire ainsi que des bases lithiées classiques. C'est notamment le cas avec la base Co-Li conduisant au dérivé iodé mais également au dimère.[20a] Ce substrat a également fait l'objet d'une étude avec des bases lithiées classiques avec par exemple le *t*-Buli.[31] Nous avons ensuite cherché à identifier les meilleures conditions réactionnelles et à comprendre l'origine de la formation de produits non halogénés après piégeage électrophile. La réaction étudiée a été la fonctionnalisation de la 2-méthoxypyridine (Schéma 29).



1a **1b**

Schéma 29 : Réaction de déprotométallation-iodation par la base Fe-Li

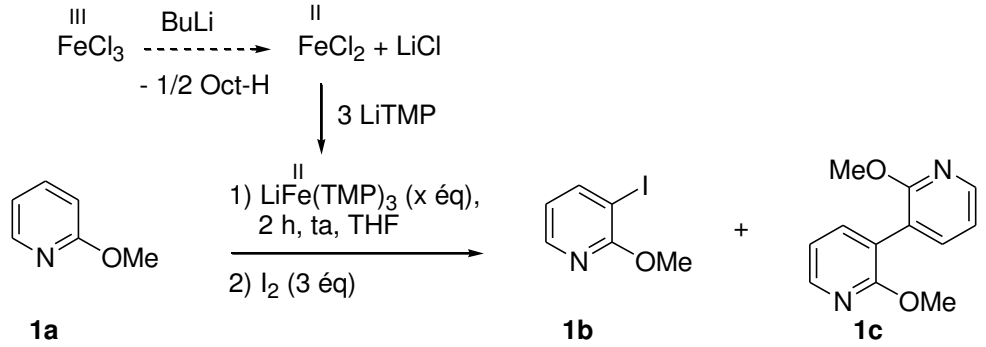
II.1. Source de fer

a. Utilisation de $FeCl_2$ et $FeCl_3$ comme source de fer

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir quelle serait la meilleure source de fer entre $FeCl_2$ et $FeCl_3$ pour la base Fe-Li en comparant les rendements des produits obtenus (Tableau 1). Pour cela, les conditions de réaction sont restées strictement les mêmes en dehors de la source de fer pour la base, qui a varié en nombre d'équivalent et en nature ($FeCl_2$ et $FeCl_3$). Toutes les étapes ont eu lieu sous atmosphère inerte (argon).

La première réaction a consisté à réduire 1 équivalent de $FeCl_3$ en $FeCl_2$ (+LiCl) dans le THF à l'aide de BuLi (1 éq) puis à synthétiser la base Fe-Li à l'aide de LiTMP (3 éq) (Entrée 1). Cette base a réagi avec le substrat pendant 2 h à température ambiante. L'iode jouant le rôle de l'électrophile a été ajouté par la suite en solution dans le THF. Dans ce premier cas de figure, une formation majoritaire (42%) du dimère 2,2'-diméthoxy-3,3'-bipyridine (**1c)** a été observée contre 35% du dérivé iodé, la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**). Lorsque $FeCl_2$ a été directement mis en réaction avec LiTMP (Entrée 2), la formation du dimère s'est accentuée : 52% de rendement contre 28% de **1b**. Les deux expériences précédentes ont été répétées mais en doublant la quantité de base Fe-Li. Doubler la quantité de $FeCl_2$ (Entrée 3) est revenu à obtenir autant de **1b** que de **1c**. En revanche, l'étape de réduction du Fe(III), toujours avec 2 équivalents de base, a inversé la tendance des ratios **1b/1c**. La synthèse de **1b** a été, dans ce cas, favorisée avec 53% de rendement contre 32% de **1c** (Entrée 4).

De manière globale, la formation du dimère **1c** est favorisée au cours de la fonctionnalisation de la 2-méthoxypyridine par la base Fe-Li. Le nombre d'équivalents de fer influence les proportions de **1b** et **1c**. Le dérivé **1c** est majoritaire en utilisant 1 équivalent de $FeCl_2$ ou $FeCl_3$.



Entrée	Source de fer	x	**1b** (%)	**1c** (%)
1	$FeCl_3$	1	35	42
2	$FeCl_2$	1	28	52
3	$FeCl_2$	2	22	22
4	$FeCl_3$	2	53	32

*Tableau 1 : Synthèse de la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**) et du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li*

Dans le contexte de l'étude des sources de fer, il est important de vérifier si la réduction du Fe(III) en Fe(II) a bien lieu. Pour se faire, nous avons utilisé la Résonance Paramagnétique Electronique (RPE). La RPE est aux spins des électrons ce que la RMN est aux spins des noyaux atomiques. En s'appuyant sur l'effet Zeeman, cette technique permet de détecter des espèces paramagnétiques (électrons non appariés). Elle devrait nous permettre de vérifier si la réduction du fer a bien lieu, lors de la préparation de la base à partir du sel de Fe(III), selon la réaction suivante (Schéma 30).

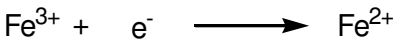
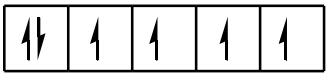
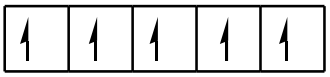


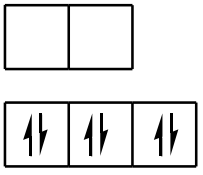
Schéma 30 : Réduction du fer

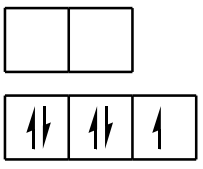
En effet, la structure du Fe(III) est [Ar] $3d^5$ et celle du Fe(II) est [Ar] $3d^6$ avec [Ar] = $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$. La représentation de leur configuration électronique selon la règle de Hund est la suivante :

Fe(II) : [Ar] $3d^6$ 

Fe(III) : [Ar] $3d^5$ 

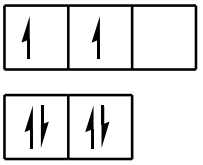
Mais en tenant compte de la théorie du champ des ligands et de la dégénérescence possible des cinq orbitales, il n'y aura pas la même énergie pour ces cinq orbitales d. En symétrie octaédrique, par exemple, une répartition différente des électrons pourra être observée dans le cas d'un champ fort :

Fe(II) : [Ar] $3d^6$ 

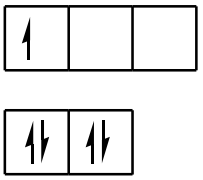
Fe(III) : [Ar] $3d^5$ 

Avec une symétrie tétraédrique du fer, la répartition pourrait dans ce cas se présenter comme ci-dessous :

Fe(II) : [Ar] $3d^6$



Fe(III) : [Ar] $3d^5$



Avec le Fe(II), s'il y a dégénérescence et un champ fort, tous les électrons sont appariés et il n'y a pas de case quantique vide. Dans ce cas, il y aura une absence de signal pour un échantillon ne contenant que du Fe(II). A l'inverse, le Fe(III) contient toujours un électron non apparié et donc une case quantique à un électron. Cela conduit, en RPE, à un signal, qu'il y ait dégénérescence ou non.

La réaction a été suivie par RPE afin de vérifier si la réduction de $FeCl_3$ en $FeCl_2$ est quantitative en utilisant 1 équivalent d'organolithien (BuLi ou MeLi). Dans ce but, les spectres RPE de solutions dans le THF de $FeCl_3$ + MeLi (ou BuLi) ont été enregistrés. Ils ont été comparés à des spectres de solutions dans le THF contenant respectivement du $FeCl_2$ et du $FeCl_3$. Le spectre de $FeCl_2$ traité par LiTMP (3 éq) a également été enregistré ; il n'a indiqué que le signal caractéristique du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyl (TEMPO) déjà observé lors de la préparation de LiTMP (Figure 1) et lié à la présence d'oxygène dans le milieu. Le TEMPO correspond à l'état oxydé de la TMPH.

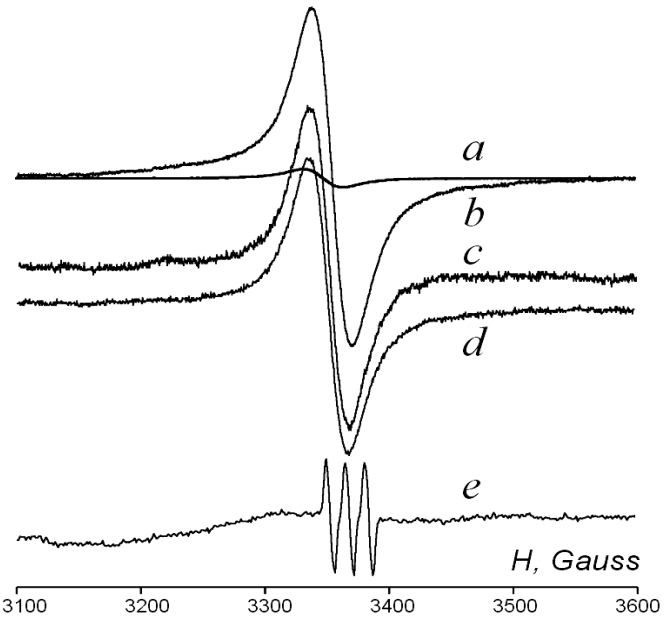


Figure 1 : Spectres RPE de solutions dans le THF (toutes à 10^{-4} M) : (a) $FeCl_2$, (b) $FeCl_3$, (c) $FeCl_3$ + MeLi (1 éq), (d) $FeCl_3$ + BuLi (1 éq), (e) signal du radical TEMPO issu de la réaction de $FeCl_2$ avec LiTMP (3 éq) : g = 2.0067, aN = 15,55 G. Le signal en (a) est dû à une oxydation partielle de Fe^{2+} en Fe^{3+} par la présence résiduelle d'oxygène

Le potentiel redox standard des radicaux méthyles, déterminé électrochimiquement dans le DMF, et converti à l'échelle de l'eau, est $E^o(Me^\bullet/Me^-)$ = -1,19 V par rapport à l'électrode de calomel saturée (ECS). Pour les radicaux *n*-$Pr^\bullet$ et *s*-$Bu^\bullet$, le potentiel vaut respectivement -1,63 et -1,72 V/ECS.[32] Les valeurs pour *t*-$Bu^\bullet$ (-1,48 V), *s*-$Bu^\bullet$ (-1,38 V) et *n*-$Bu^\bullet$ (≤ -1,30 V/ECS) ont également été évaluées.[33] Pour l'oxydant, $E^o(Fe^{3+}/Fe^{2+})$ = -0,771 V/ENH[34] (-1,018 V/ECS). Dans le THF, ces valeurs devraient être corrigées pour les énergies de transfert de solvant correspondantes (avec la perte en ΔG_{solv} pour Fe^{3+} triplement chargé supposée être la plus grande parmi les espèces concernées) mais elles peuvent être considérées comme proches de la réalité. Le fait que le signal en RPE des espèces Fe^{3+} ne disparaisse pas après le mélange de $FeCl_3$ + MeLi (ou BuLi) (Figure 1) suggère que $E^o(Fe^{3+}/Fe^{2+})$ dans le THF n'est pas suffisamment positif pour permettre une réduction efficace de Fe^{3+} par ces bases. Me^- est un agent réducteur plus faible que Bu^- en raison de son potentiel standard moins négatif. De plus, l'intensité du signal RPE de Fe^{3+} après réaction de $FeCl_3$ avec le BuLi est plus faible qu'après la réaction avec le MeLi. Cela semble être en accord avec ce qui précède mais doit donc être considéré avec précaution et ne permet pas de tirer des conclusions. Même si les conditions thermodynamiques de la réaction de Fe^{3+} avec le BuLi semblent être favorables, cette réaction est sans doute soumise à des

limitations cinétiques la rendant moins efficace que l'utilisation directe du sel $FeCl_2$ (Schéma 20).

Ainsi, si la synthèse des composés 'ate organoFe(II) utilisant le MeLi en excès est décrite dans la littérature,[24] elle échoue dans un protocole utilisant 1 équivalent de MeLi ou de BuLi dans notre cas, compromettant cette approche. Ce résultat ne s'apparente pas à l'accès *in situ* antérieur à $LiCu(TMP)_2$ à partir de $CuCl_2 \cdot TMEDA$ réduit par le BuLi avant l'addition de LiTMP (2 éq) au CuCl résultant.[10a] Avec $E^o(Cu^{2+}/Cu^+) = 0{,}094$ V/ECS, la force motrice de la réduction de Cu^{2+} par BuLi est d'environ 1 eV (23 kcal/mol), donc plus grande que dans le cas de $FeCl_3$, ce qui peut permettre d'expliquer la différence observée.

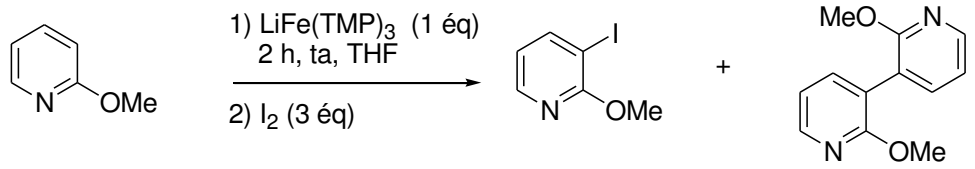
Cette étude a montré qu'il est préférable de continuer avec une source de Fe(II). Pour compléter l'étude sur la formation de la base mixte, nous testerons les autres sources de fer de degré II et III disponibles commercialement : $FeBr_2$, FeI_2, FeF_2 et $FeBr_3$.

b. Utilisation d'autres sources de fer : $FeBr_2$, FeI_2, FeF_2 et $FeBr_3$

Le tableau 1 nous a montré que de meilleurs résultats étaient obtenus en utilisant un équivalent de fer au lieu de deux. Le degré d'oxydation du fer semble aussi être un facteur important. En s'appuyant sur les résultats précédents, le sel ferreux semble être le plus adapté pour cette réaction.

Notre expérience de référence réalisée avec 1 équivalent de $FeCl_2$ a été comparée avec les résultats obtenus en utilisant d'autres sources de fer (Tableau 2). Pour les autres sources de Fe(II), la différence est le contre-ion accompagnant le fer qui aura pour conséquence la formation, en même temps que la base, d'halogénures de lithium (LiX) différents. La nature du sel de lithium formé lors de la préparation de la base peut avoir un impact sur le comportement de la base. La première expérience, avec $FeCl_2$ (Entrée 1), favorise la dimérisation avec 52% de **1c** contre 28% du **1b**. Avec $FeBr_2$ (Entrée 2), c'est l'unique cas où la tendance s'inverse. Il y a majoritairement du produit iodé **1b** avec 51% contre 35% du dimère **1c**. L'examen du résultat obtenu avec $FeBr_2$ montre une bonne conversion. En revanche, les conversions diminuent légèrement avec FeI_2 et de manière considérable avec FeF_2. En ce qui concerne les proportions **1b/1c** dans le cas de FeI_2 (Entrée 3), la synthèse du dimère **1c** semble être favorisée avec 41% contre 21% de **1b**. Enfin, avec FeF_2 (Entrée 4), les rendements sont médiocres avec à peine 27% de rendement total. Les deux produits **1b** et **1c** sont, dans ce cas, obtenus avec des rendements similaires, respectivement de 12 et 15%. De toutes les sources de Fe(II), $FeCl_2$ semble être la source de fer qui favorise le plus la

formation du dimère **1c** tandis que $FeBr_2$ favorise la formation du produit iodé **1b**. Le fluorure de fer est vivement déconseillé comme source de fer. Il semblerait défavoriser les deux synthèses.



1a **1b** **1c**

Entrée	Source de fer	**1b** (%)	**1c** (%)
1	$FeCl_2$	28	52
2	$FeBr_2$	51	35
3	FeI_2	21	41
4	FeF_2	12	15
5	$FeBr_3$[a]	28	58

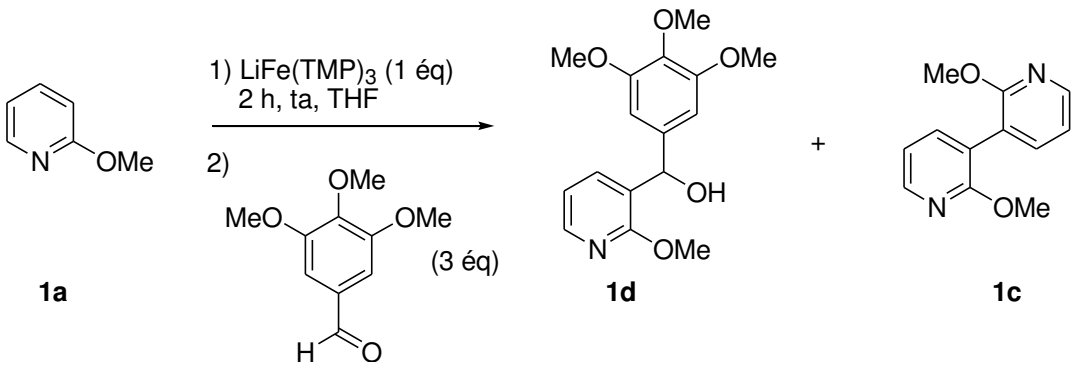
[a] *Réduction préalable de $FeBr_3$ en $FeBr_2$*

*Tableau 2 : Synthèse de la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**) et du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li*

II.2. Comparaison de deux sources de fer avec un autre électrophile

Pour cette étude, nous avons cherché à comparer la réactivité des bases préparées à partir de $FeCl_2$ et $FeBr_2$ dans la réaction avec un électrophile différent, le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (Tableau 3). Le protocole d'expérimentation est resté le même.

La réaction a, dans un premier temps, été réalisée en utilisant du $FeCl_2$ comme source de fer. Nous avons pu constater, en utilisant le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde comme électrophile, que la formation du dimère **1c** est moins importante qu'en utilisant l'iode. Ainsi, la nature de l'électrophile a un impact sur la formation du produit d'homocouplage (Entrée 1). Le rendement en alcool **1d** de 56% a pu être légèrement augmenté en utilisant $FeBr_2$ comme source de fer (Entrée 2).



Entrée	Source de fer	**1d** (%)	**1c** (%)
1	$FeCl_2$	56	23
2	$FeBr_2$	59	[a]

[a] *Non déterminé.*

*Tableau 3 : Synthèse du 2-méthoxy-α-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-pyridylméthanol (**1d**) et du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li*

Le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde semble être un électrophile plus approprié que l'iode, avec plus de 50% de rendement en pyridine convenablement fonctionnalisée (Entrées 1 et 2).

III. Réaction compétitive d'homocouplage

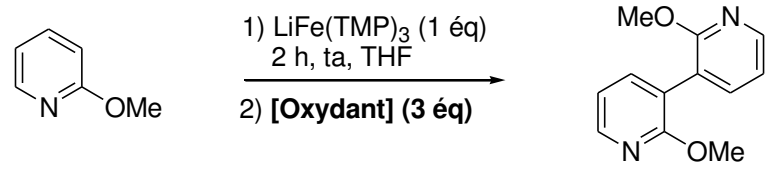
L'étude de la réaction de déprotométallation de la 2-méthoxypyridine (**1a**) nous montre la formation d'un second produit : un dimère **1c**. Nous nous sommes intéressés à cette partie de la réaction et avons envisagé le processus mécanistique de formation de ce dimère. Pour établir des hypothèses, nous avons utilisé des agents oxydants à la place de l'électrophile (Tableau 4). Les conditions réactionnelles et le protocole sont restés strictement les mêmes. La réaction a été réalisée avec 2 mmol de substrat **1a** et la source de fer est restée la même pour les réactions, à savoir $FeBr_2$ (Entrées 2, 3 et 4).

Les entrées 1 et 2 montrent que l'iode moléculaire est nécessaire pour la formation de **1c**. L'hypothèse d'une formation du dimère **1c** pendant le piégeage par I_2 peut être émise. Le mécanisme de cette réaction sera discuté ultérieurement. Les entrées 1 et 2 permettent aussi de constater que la formation du produit d'homocouplage peut être favorisée en introduisant un oxydant dans le milieu réactionnel.

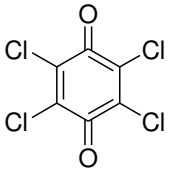
Le nitrobenzène (Entrée 3) et le chloranile (Entrée 4) semblent donner des résultats similaires pour la dimérisation. Ils sont tous deux connus pour être de bons agents oxydants en chimie organique mais ne conduisent ici au dimère **1c** qu'avec un rendement de l'ordre de

15%. La dimérisation en présence de chloranile fonctionnerait sans doute mieux à 60 °C. En effet, des travaux déjà effectués avec le cuprate $LiCu(TMP)_2$ montrent de meilleurs rendements à 60 °C qu'à température ambiante. Par contre, le nitrobenzène est efficace dès température ambiante.[10b] Le caractère oxydant de l'iode, en général inférieur à celui du nitrobenzène et du chloranile,[10b] ne semble pas expliquer à lui seul la formation de **1c** avec 35% de rendement ; le produit iodé formé **1b** pourrait lui aussi y contribuer. C'est ce que montre la déprotométallation de **1a** suivie de son piégeage par son propre substrat iodé **1b** avec 72% de dimère **1c** obtenu (Entrée 5).

L'iode pouvant jouer à la fois le rôle d'électrophile et d'oxydant, les réactions conduiraient ainsi à deux produits : la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**) et le dimère **1c**. Les mécanismes de formation de ces produits seront détaillés par la suite (VII – Discussion mécanistique).



1a **1c**

Entrées	Agent d'oxydation	**1c** (%)
1	I_2	35
2	[a]	4
3	Nitrobenzène	14
4	Chloranile 	17
5	**1b**	72

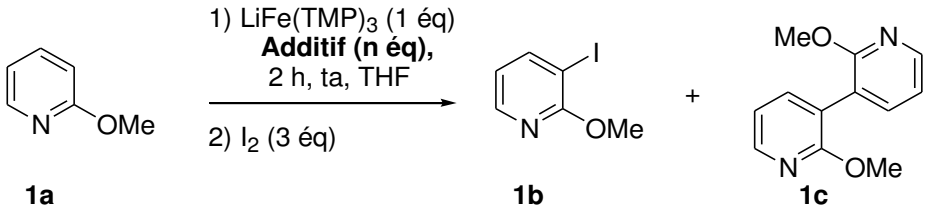
[a] *Sans agent d'oxydation.*

*Tableau 4 : Synthèse du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li*

IV. Additifs

Après l'optimisation de la base Fe-Li, nous nous sommes focalisés sur l'ajout d'additifs susceptibles d'augmenter les rendements et d'aider à la compréhension mécanistique. Ainsi, trois additifs ont été testés : le TEMPO, le LiCl et la TMEDA (Tableau 5). En étant des additifs susceptibles d'entrer dans la composition des bases, ces deux derniers

sont susceptibles de modifier la réactivité de la base utilisée, par exemple en diminuant son degré d'agrégation.



Entrée	Additif (n éq)	**1b** (%)	**1c** (%)
1 [a]	Sans additif	51	35
2 [a]	TEMPO (1 éq)	26	[c]
3 [b]	LiCl (3 éq)	23	18
4 [a]	TMEDA (4 éq)	51	40

[a] La source de fer est $FeBr_2$. [b] La source de fer est $FeCl_3$ (réduction préalable en $FeCl_2$). [c] Non déterminé.

*Tableau 5 : Synthèse de la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**) et du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li en présence d'un additif*

En présence de TEMPO, le dérivé **1b** a pu être isolé malgré un faible rendement (26%, entrée 2). En revanche, le dimère **1c** n'a pu être isolé correctement suite à une présence notable d'impuretés.

En présence de LiCl (Entrée 3), de faibles rendements ont été obtenus pour les deux produits attendus (23% pour **1b** et 18% pour **1c**). Ce sel forme facilement des hydrates cristallins or la réaction étudiée doit être effectuée en milieu anhydre. Cela pourrait expliquer les faibles rendements de l'entrée 3.

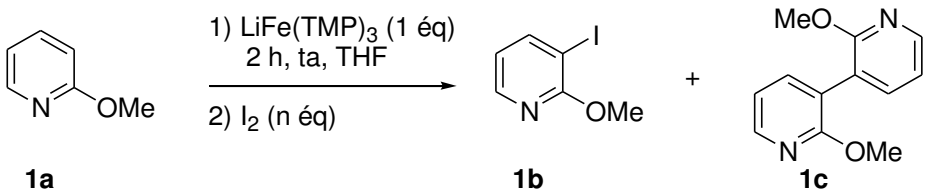
La TMEDA s'avère être un additif apportant d'excellents rendements par coordination avec certains métaux. Elle a, de cette manière, été associée à certaines bases mixtes (Zn, Cd) développées dans notre équipe.[15c] Tout d'abord, un rendement total de 91% a été observé en sa présence (Entrée 4). En ce qui concerne le dérivé iodé **1b**, les rendements ont été quasi identiques avec ou sans la TMEDA (Entrées 1 et 4) montrant un impact de la TMEDA très limité sur le cours de la réaction.

En résumé, nous avons pu conclure sur l'optimisation des conditions de déprotométallation de la 2-méthoxypyridine que la meilleure source de fer pour la synthèse de la base Fe-Li est $FeBr_2$.

V. Piégeage électrophile

V.1. Influence du nombre d'équivalents de I_2

Après avoir étudié l'importance de la source de fer et des additifs, nous nous sommes focalisés sur les électrophiles. Pour connaître l'influence du nombre d'équivalents d'électrophile sur les rendements de la réaction, les conditions opératoires initiales ont été appliquées en utilisant des quantités différentes d'iode (Tableau 6).



1a **1b** **1c**

Entrée	n	**1b** (%)	**1c** (%)
1	3	28	52
2	1,5	25	34

*Tableau 6 : Influence du nombre d'équivalents d'I_2 dans la synthèse de la 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**) et du dimère **1c** à partir de la 2-méthoxypyridine (**1a**) et d'une base Fe-Li*

Nous pouvons constater que l'utilisation de 3 équivalents d'iode (Entrée 1) conduit à un meilleur rendement total que 1,5 équivalents (Entrée 2). Concernant le dérivé iodé **1b**, le rendement est quasiment similaire (28 et 25%). Dans le cas du dimère **1c,** le rendement passe de 52 à 34% en diminuant le nombre d'équivalent. La quantité d'iode utilisée joue un rôle majeur dans le rendement total de la réaction et le ratio **1c/1b**. Cela est en accord avec une conclusion précédente soulignant le rôle de l'iode dans la formation du dimère (cf. Tableau 4, entrées 1 et 2).

V.2. Extension à d'autres électrophiles

Après l'influence du nombre d'équivalents d'électrophile, nous nous sommes intéressés à la nature de l'électrophile (Schéma 31). Nous avons donc choisi l'iode comme électrophile de référence pour les réactions du tableau 1. Tous les électrophiles ont été ajoutés à raison de 3 équivalents.

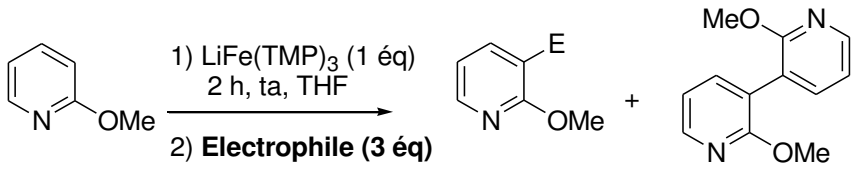


*Schéma 31 : Piégeage de la 2-méthoxypyridine (**1a**) avec divers électrophiles*

La première famille étudiée concerne les dérivés carbonylés et les chlorures d'acide (Tableau 7). Dans les deux exemples d'aldéhydes (Entrée 2 et 3), des rendements satisfaisants en alcools dérivés **1d** et **1e** ont été obtenus (59 et 66%) et le piégeage a eu lieu de manière chimiosélective. En effet, il n'y a pas eu formation de dimère. Nous nous sommes ensuite intéressés aux cétones avec la benzophénone (Entrée 4). Il semblerait que l'utilisation de cette cétone favorise la formation du dimère (28%). En effet, même si l'alcool dérivé **1f** est formé, c'est avec un faible rendement de 15%.

Dans le cas du chlorure de benzoyle (Entrée 5), la réaction a abouti à la formation de la cétone **1g** avec un bon rendement (62%) ; le dimère s'est aussi formé, mais de façon minoritaire (22%).

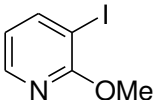
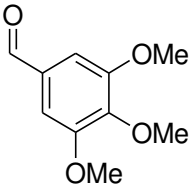
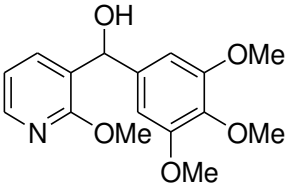
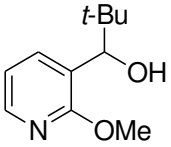
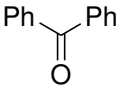
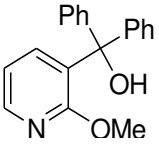
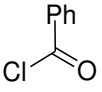
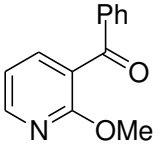
Entrée	Électrophile	Produit, Rdt (%)	**1c** (%)
1	I_2	 **1b**, 51	35
2		 **1d**, 59	<5
3		 **1e**, 66	0
4		 **1f**, 15	28
5		 **1g**, 62	22

*Tableau 7: Influence des aldéhydes, cétones et chlorures d'acide dans la formation du dimère **1c** et des dérivés issus du piégeage après déprotométallation de la 2-méthoxypyridine (**1a**)*

Des tests ont ensuite été réalisés avec des composés halogénés (Tableau 8). La réaction n'a pas eu lieu avec l'iodométhane (Entrée 2), seul le dimère a été observé avec un faible rendement (27%). Avec le bromure de benzyle, la réaction a fonctionné avec la formation des deux composés envisagés, à savoir la 3-benzyl-2-méthoxypyridine (**1h**) et le dimère **1c**. Cette fois, il y a deux fois plus de dimère que de dérivé fonctionnalisé (41% contre 18%). Enfin, une expérience avec le bromure d'allyle (Entrée 3) a été effectuée. Ce dernier a eu tendance à favoriser la formation du dimère **1c** mais les rendements sont moindres : 15% de dimère et moins de 5% du dérivé allylé **1i**. Nous pouvons conclure en affirmant que les dérivés halogénés ne sont pas des électrophiles appropriés pour la réaction étudiée (Schéma 31).

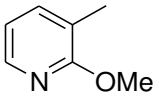
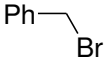
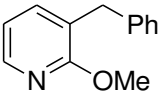
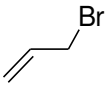
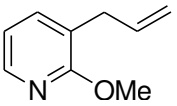
Entrée	Électrophile	Produit, Rdt (%)		**1c** (%)
1	MeI		-	27
2			**1h**, 18	41
3			**1i**, <5	15

*Tableau 8 : Influence des dérivés halogénés dans la formation du dimère **1c** et des dérivés issus du piégeage après déprotométallation de la 2-méthoxypyridine (**1a**)*

L'étude a été étendue à des électrophiles soufrés (Tableau 9). La réaction avec le disulfure aromatique n'a abouti à aucun des produits attendus. A la fin, l'électrophile est resté intact. A l'inverse, dans le cas du disulfure de tétraméthylthiurame (Entrée 2), l'électrophile a mieux réagi au contact de l'arylferrate et a permis d'obtenir de meilleurs rendements (36%), mais pour donner le dimère **1c**.

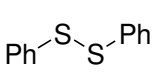
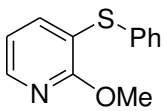
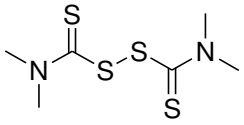
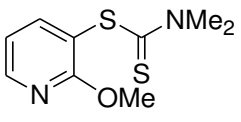
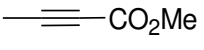
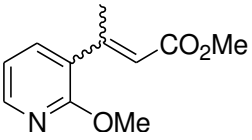
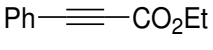
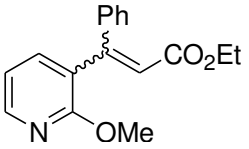
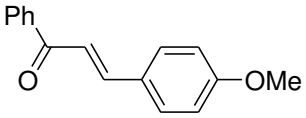
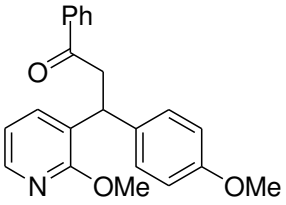
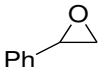
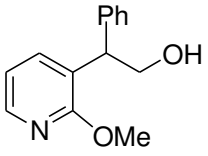
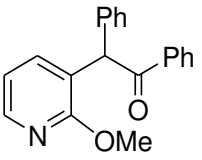
Entrée	Électrophile	Produit, Rdt (%)		**1c** (%)
1			-	-
2			-	36

*Tableau 9 : Influence des dérivés soufrés dans la formation du dimère **1c** et des dérivés issus du piégeage après déprotométallation de la 2-méthoxypyridine (**1a**)*

Pour compléter cette étude, nous nous sommes tournés vers les alcynes et alcènes activés (Tableau 10). Les réactions avec le phénylpropiolate d'éthyle et la méthoxychalcone n'ont pas fonctionné du tout. En revanche, une très faible réactivité du butynoate de méthyle a pu être observée, conduisant à un mélange des deux isomères *Z* et *E* **1j** et **1k** avec des rendements quasi nuls. Ces électrophiles ne semblent pas être très réactifs pour la fonctionnalisation des aromatiques métallés à l'aide de la base mixte Fe-Li.

Enfin, nous nous sommes orientés vers les époxydes avec deux candidats pour l'étude. Le piégeage par le (*R*)-2-phényloxirane (Tableau 10, entrée 5) a conduit à la formation de l'alcool **1l** de manière régiosélective avec un rendement de 15%. Un meilleur rendement de 60% a été obtenu avec l'oxyde de *trans*-stilbène (Tableau 10, entrée 6). Cette fois-ci, ce n'est plus l'alcool mais la cétone qui est observée. Le composé **1m** a été identifié par diffraction par diffraction des rayons X (Figure 2).

Entrée	Électrophile	Produit, Rdt (%)	**1c** (%)
1			**1j**, <5 **1k**, <5	[a]
2			-	-
3			-	-
4			**1l**, 15	-
5			**1m**, 60	[a]

[a] *Non identifié*

Tableau 10 : Influence des dérivés insaturés et des époxydes dans la formation du dimère ***1c*** *et des dérivés issus du piégeage après déprotométallation de la 2-méthoxypyridine (****1a****)*

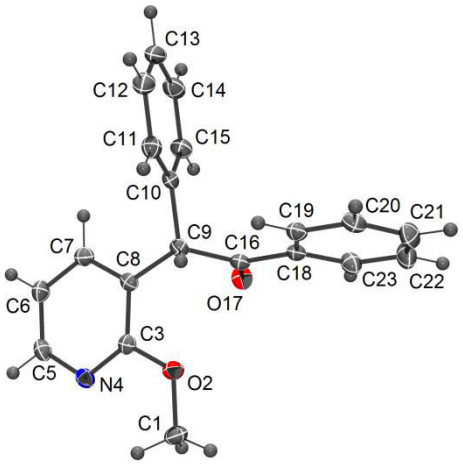


*Figure 2 : Diagramme ORTEP (30% de probabilité) de **1m***

Globalement, si l'objectif est de former un dimère, il faudra utiliser soit l'iode dans certaines conditions soit le substrat iodé. Si l'objectif est plutôt de former un dérivé issu du piégeage électrophile de l'arylferrate, ce sont les aldéhydes qui semblent présenter la meilleure réactivité.

VI. Extension à d'autres substrats aromatiques

Après l'étude du piégeage par différents électrophiles, nous avons cherché à moduler la nature du substrat aromatique. Pour cela, nous avons choisi le pivalaldéhyde et l'iode comme électrophiles pour les réactions (Schéma 32).

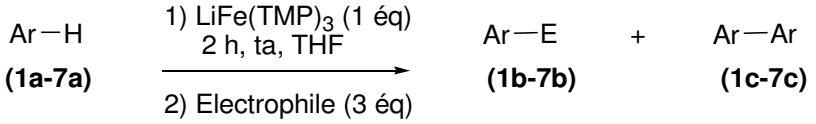


Schéma 32 : Déprotométallation de divers aromatiques par la base Fe-Li

La 2-méthoxypyridine (**1a**) a été remplacée par la 2-fluoropyridine (**2a**) et la 3-méthoxypyridine (**3a**, Tableau 11). Ce sont seulement des traces d'alcool **2b** qui ont pu être obtenues à partir de la 3-méthoxypyridine (**2a**, entrée 3). En revanche, la 2-fluoropyridine (**2a**) a conduit à l'alcool **3b** avec 64% de rendement (Entrée 4). Le fluor, connu pour son effet inductif fortement électro-attracteur, favorise la déprotométallation. Il est à noter qu'aucun alcool pyridinique n'a été obtenu par réaction de la 4-méthoxypyridine et de la 2-chloropyridine.

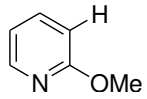
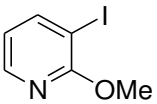
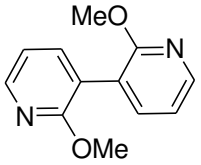
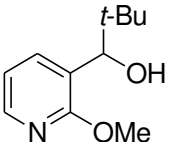
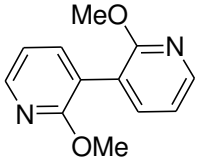
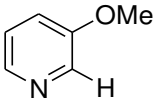
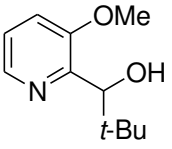
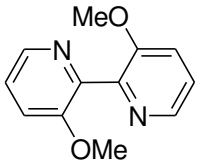
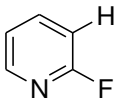
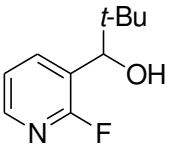
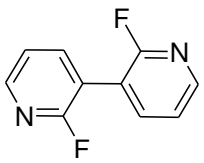
Entrée	Ar-H		Electrophile	Ar-E, Rdt (%)		Ar-Ar, Rdt (%)	
1		**1a**	I_2		**1b**, 51		**1c**, 35
2			*t*-BuCHO		**1e**, 66		**1c**, 0
3		**2a**	*t*-BuCHO		**2b**, <5		**2c**, 0
4		**3a**	*t*-BuCHO		**3b**, 64		**3c**, 0

Tableau 11 : Déprotométallation de dérivés pyridiniques par la base Fe-Li

A partir de la 2,6-diméthoxypyridine (**4a**) (Tableau 12) et en utilisant le pivalaldéhyde en tant qu'électrophile, l'alcool attendu **4b** est isolé avec 68% de rendement (Entrée 1). Le rendement est similaire à celui déjà obtenu avec la 2-méthoxypyridine (**1a**). A l'inverse, le piégeage avec le tétrafluoroborate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium n'a pas abouti au dérivé fluoré attendu,[35] mais au dimère **4c** (33%) ainsi qu'au composé **4e** (Schéma 33, 10%) qui pourrait résulter d'un couplage entre la 2,6-diméthoxypyridine 3-déprotonée et le tétrafluoroborate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium déprotoné latéralement (Entrée 2).

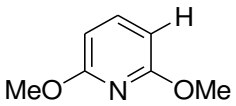
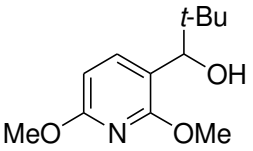
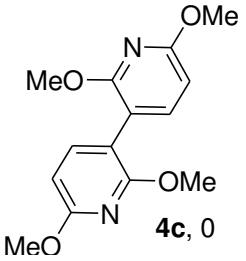
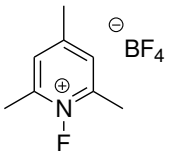
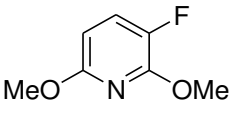
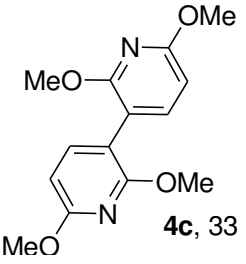
Entrée	Ar-H	Electrophile	Ar-E, Rdt (%)	Ar-Ar, Rdt (%)
1	 **4a**	*t*-BuCHO	 **4b**, 68	 **4c**, 0
2			 **4d**, 0	 **4c**, 33

Tableau 12 : Déprotométallation d'une pyridine disubstituée par la base Fe-Li

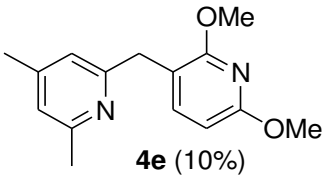

4e (10%)

*Schéma 33 : 2,6-Diméthoxy-3-[(4,6-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]pyridine (**4e**)*

Comparé à la 2-méthoxypyridine (**1a**), l'anisole (**5a**) a également permis d'obtenir le dérivé iodé **5b** et l'alcool **5d**. Le rendement en dérivé iodé **5b** est plus élevé que dans le cas de la 2-méthoxypyridine en raison de l'absence de dimère **5c** (Tableau 13). Ce résultat permet d'appuyer le mécanisme suggéré dans le schéma 42, avec un anion radicalaire moins stable que dans le cas de la pyridine.

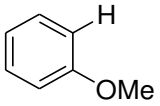
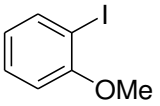
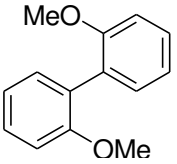
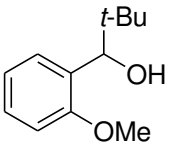
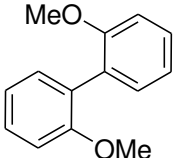
Entrée	Ar-H	Electrophile	Ar-E, Rdt (%)	Ar-Ar, Rdt (%)
1	 **5a**	I_2	 **5b**, 71	 **5c**, 0
2		*t*-BuCHO	 **5d**, 47	 **5c**, 0

*Tableau 13 : Déprotométallation de l'anisole (**5a**) par la base Fe-Li*

Après l'anisole, notre étude s'est tournée vers une pyrimidine disubstituée, la 2,4-diméthoxypyrimidine (**6a**). Celle-ci a été convertie à l'aide du pivalaldéhyde en alcools **6b** et **b'**. Ce dernier est obtenu avec un rendement bien inférieur à son isomère. Les rendements en alcools plus faibles dans le cas de la 2-méthoxypyridine (**1a**) peuvent s'expliquer par la formation compétitive de différentes bis(pyrimidines). La réaction a eu lieu principalement en position 5 de la pyrimidine comme l'indique la formation de **6b** (obtenu à 50%) et du dimère 5,5' **6c** (1%). Néanmoins, une réaction compétitive a pu être mise en évidence en position 6 grâce à la formation de l'alcool **6b'** (3%). La formation relativement importante du dimère 6,6' **6c'** (13%) indique que l'espèce métallée en 6 est moins stable que son homologue en 5. Le dimère mixte 5,6' **6d** s'est également formé avec 7% de rendement (Schéma 34).

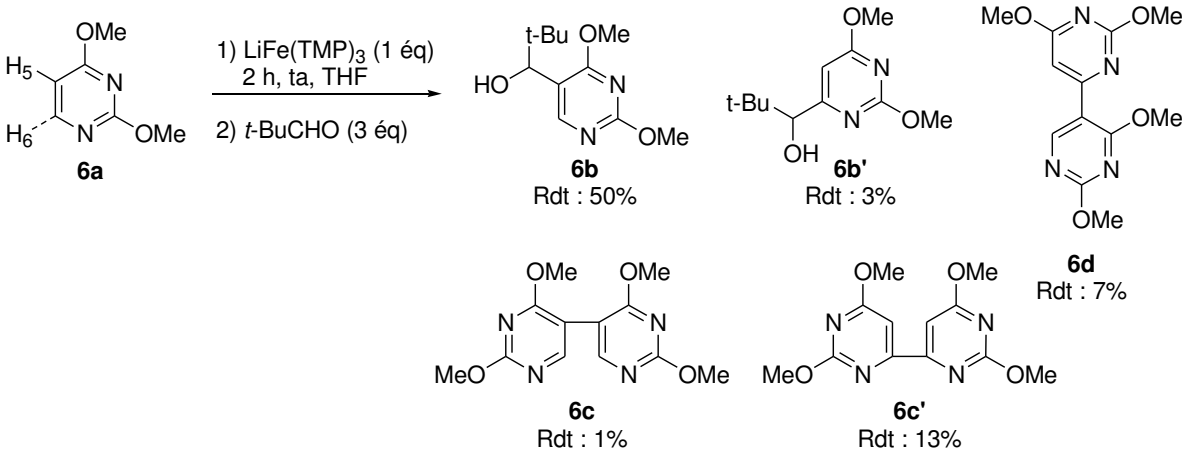


*Schéma 34 : Réaction de déprotométallation de la 2,4-diméthoxypyrimidine (**6a**) par la base Fe-Li*

Après les pyrimidines, ce sont les aromatiques soufrés qui ont retenu notre attention et plus particulièrement le thiophène. La conversion de ce dernier conduit à un mélange d'alcool **7b** et de diol **7b'**, tous deux isolés avec des rendements de 49 et 18% respectivement. Le thiophène est un aromatique particulier compte-tenu de l'acidité marquée des deux hydrogènes à proximité du soufre. Aussi, une dimétallation devient possible, comme déjà observé en traitant le thiophène par une base Zn-Li (Schéma 35).[15d]

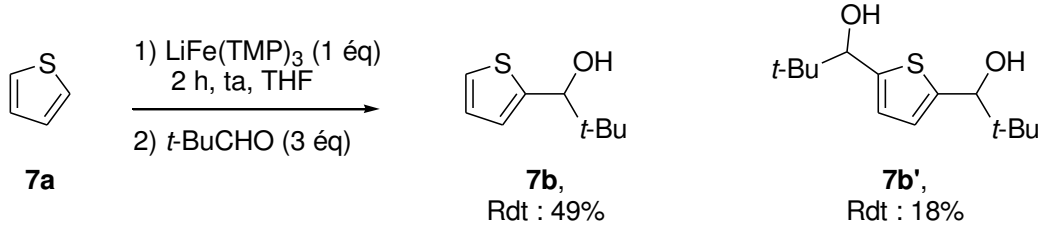


*Schéma 35 : Réaction de déprotométallation du thiophène (**7a**) par la base Fe-Li*

Pour conclure, la formation de dimères semble liée au caractère π-déficitaire de l'aromatique engagé dans la réaction. En effet, alors qu'elle est absente dans le cas de

l'anisole et du thiophène, c'est une réaction non négligeable en série azinique (pyridine, pyrimidine).

VII. Discussion mécanistique

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes intéressés aux mécanismes des réactions impliquant le fer. Compte tenu du grand nombre de degrés d'oxydation possibles, les mécanismes que l'on peut trouver dans la littérature ne sont pas toujours clairement établis. Ainsi, nous proposons d'émettre des hypothèses sur les mécanismes mis en jeu dans les réactions développées.

Nous pouvons tout d'abord émettre une hypothèse sur la formation de la base mixte Fe-Li. Le BuLi déprotone les 3 HTMP. Les 3 LiTMP résultants réagissent avec le bromure de Fe(II) pour former un ferrate de lithium, $LiFe(TMP)_3$, ainsi que deux équivalents de bromure de lithium (Schéma 36). Néanmoins, nous n'avons pas la certitude de l'existence de ce ferrate et la base peut être sous la forme de deux amidures monométalliques comme déjà vu avec la base Zn-Li[17] (Schéma 37).

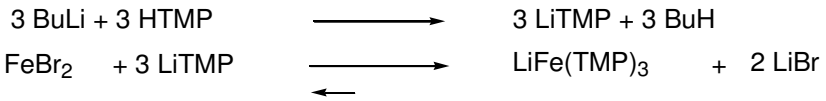


Schéma 36 : Formation de la base Fe-Li

Schéma 37 : Structures possibles de la base Fe-Li

Au contact d'un aromatique, l'un des ligands du fer est transféré pour déprotoner le cycle. L'arène déprotoné est en parallèle transféré au complexe de fer. Ce mécanisme peut éventuellement être répété une deuxième fois, voire une troisième fois (Schéma 38).

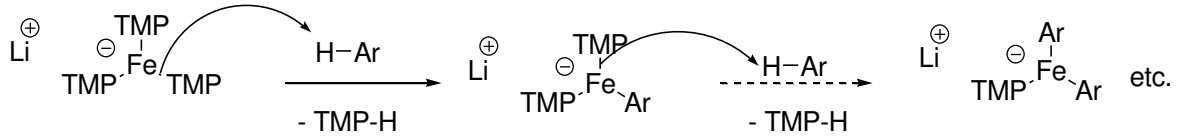


Schéma 38 : Mécanisme proposé pour la métallation des substrats par la base Fe-Li

VII.1. Piégeage en présence d'un agent oxydant

Exemple de I_2

L'iode moléculaire peut réagir sur le ferrate selon deux possibilités :

* L'iode se comporte comme un électrophile conduisant au dérivé iodé. Dans ce cas, le piégeage se fait vraisemblablement par transfert de ligand (Schéma 39).

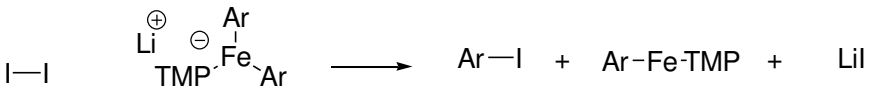


Schéma 39 : Mécanisme proposé pour le piégeage électrophile par l'iode

* L'iode se comporte comme un oxydant conduisant au dimère. Le mécanisme suivant peut être proposé pour cette réaction (cas où le substrat est la 2-méthoxypyridine (**1a**), Schéma 40). Le Fe(II) du complexe **A** cède un électron à l'iode pour conduire à l'iodure de lithium et un organoferrique **B**. Ce dernier subit une élimination réductrice pour générer le dimère **1c** et un amidure de fer(I) **C**.

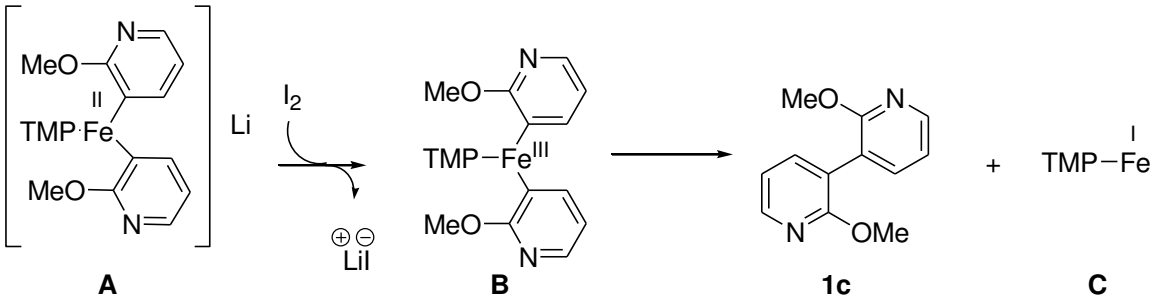


*Schéma 40: Mécanisme proposé pour expliquer la formation de **1c** en présence d'un agent oxydant*

La 3-iodo-2-méthoxypyridine (**1b**), formée pendant l'addition de l'iode, peut également avoir un impact sur la formation du dimère **1c**. En effet, son utilisation à la place de l'iode permet d'obtenir le dimère avec un rendement de 72% (Tableau 4, entrée 5). Pour valider ces résultats, différents mécanismes peuvent être suggérés, notamment celui mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(IV) (

Schéma *41*). Ainsi, un mécanisme peut être envisagé avec un transfert de deux électrons du fer (addition oxydante) suivi d'une élimination réductrice.[25b]

Par la suite, d'autres mécanismes[25b] ont été proposés dans le schéma 42 impliquant le couple Fe(II)/Fe(III) avec un transfert monoélectronique du fer suivi de la dimérisation de l'espèce **B**. Pour des raisons d'encombrement stérique, le mécanisme mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(III) semblerait être une alternative plus plausible pour expliquer la formation de **1c**.

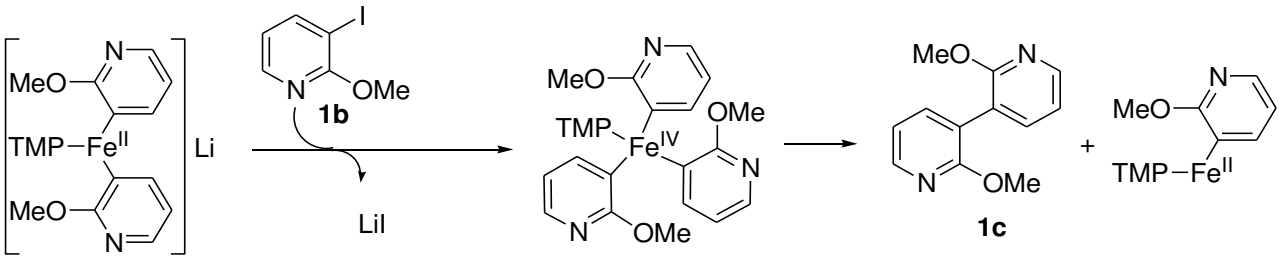


*Schéma 41 : Mécanisme proposé pour expliquer la formation de **1c** en présence de **1b** mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(IV)*

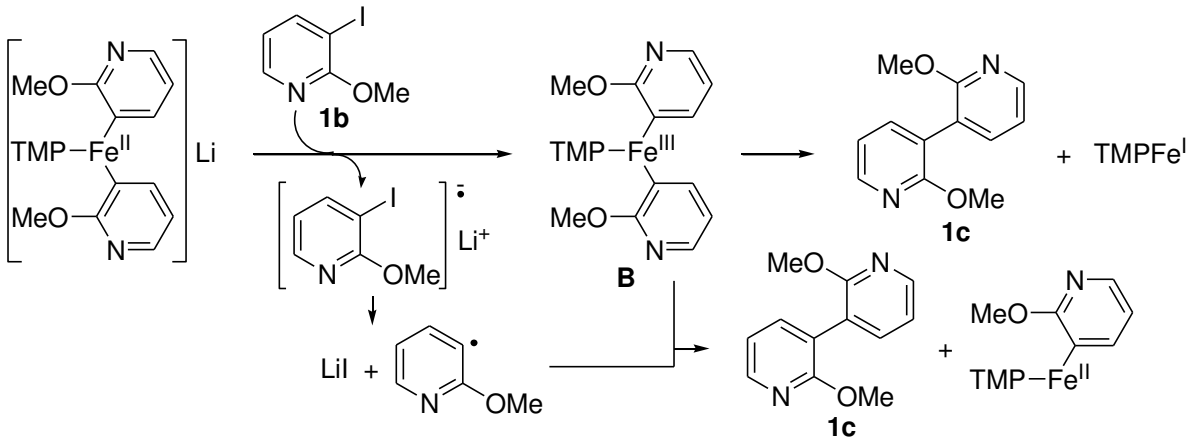


*Schéma 42 : Mécanisme proposé pour expliquer la formation du dimère en présence de **1b** mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(III)*

Eventuellement, cette dimérisation pourrait être expliquée par la présence d'une impureté métallique dans la source de fer dont la structure métallique diaryl 'ate correspondante serait susceptible de dimériser.

Exemple du chloranile (Schéma 43)

Le chloranile est un agent oxydant (E°=-0,18 V/ECS[36]) à l'origine du transfert monoélectronique depuis l'espèce ferrate(II) **A**. Ceci conduit à l'organoferrique **B** déjà vu précédemment et, de manière transitoire, à un radical ayant pour contre-ion le lithium. La dernière étape est une élimination réductrice. Les deux ligands aryles forment une nouvelle liaison tandis qu'il y a passage Fe(III) → Fe(I).

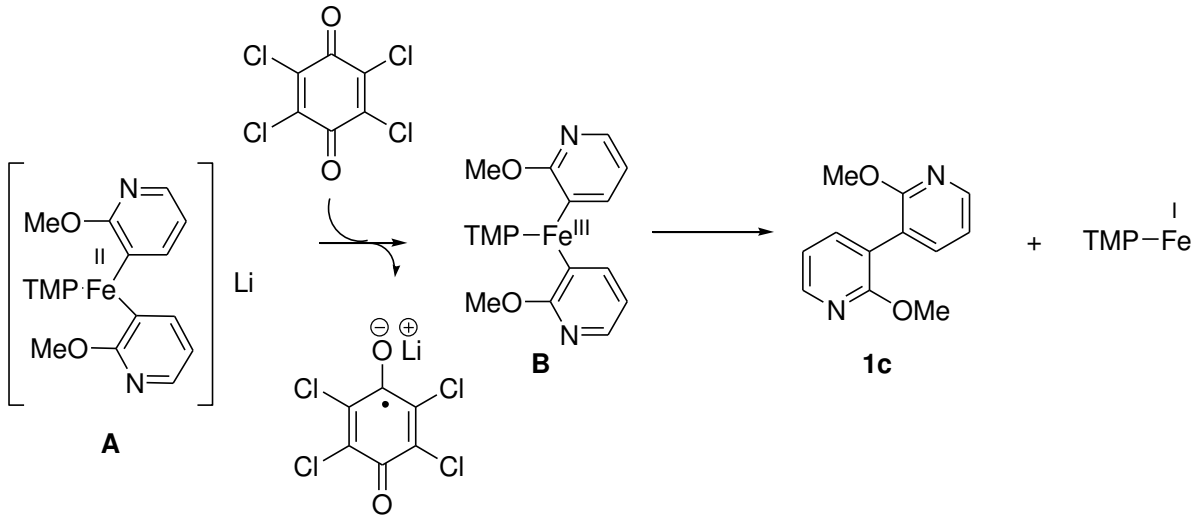


Schéma 43: Mécanisme de formation du dimère en présence du chloranile

VII.2. Piégeage avec un aldéhyde

Si l'étape de déprotométallation s'effectue probablement à travers le transfert du ligand amino de la base Fe-Li sans oxydation/réduction du fer, les hypothèses mécanistiques sont moins évidentes pour l'étape du piégeage de la 2-méthoxypyridine métallée par des aldéhydes. En effet, il n'est pas clairement établi si les composés carbonylés réagissent avec les espèces ferrates par transfert de ligand (Voie C et mécanisme usuel pour les carbanions) en raison d'autres alternatives possibles[25b] (Schéma 44 et Schéma 45).

Dans le schéma 44, le Fe(II) attaque le site électrophile du carbonyle (Voie B, transfert diélectronique). L'organofer(IV) **D** ainsi obtenu après attaque nucléophile subit une élimination réductrice conduisant soit à la 2-méthoxypyridine convenablement 3-substituée, soit à la 3,3'-bipyridine **1c**.

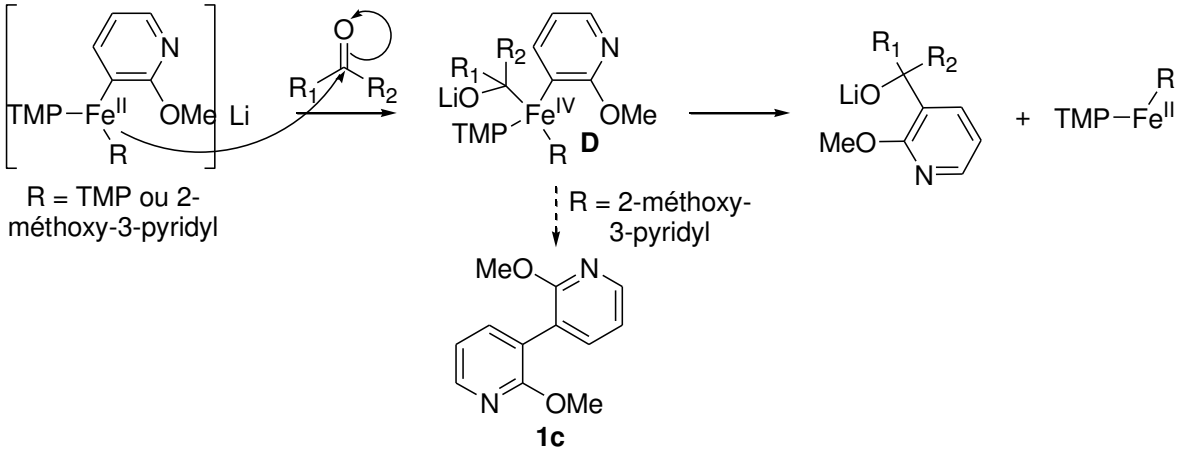


Schéma 44 : Mécanisme proposé pour le piégeage par un aldéhyde/une cétone mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(IV)

Dans le schéma 45, le mécanisme est similaire à celui observé dans le schéma 43 avec un transfert monoélectronique (voie A). Ainsi, le ferrate(II) cède un électron au carbonyle formant l'organoferrique **B** et le radical anion. Ce dernier peut réagir par un couplage de type pinacolique et dimériser. Il peut également réagir avec le diaryl ferrique **B** pour conduire à la 2-méthoxypyridine convenablement 3-substituée. Le dimère **1c** peut être obtenu à partir du diaryl ferrique **B** par élimination réductrice comme vu précédemment. Encore une fois, pour des raisons de gêne stérique, le mécanisme du schéma 45 semble plus plausible.

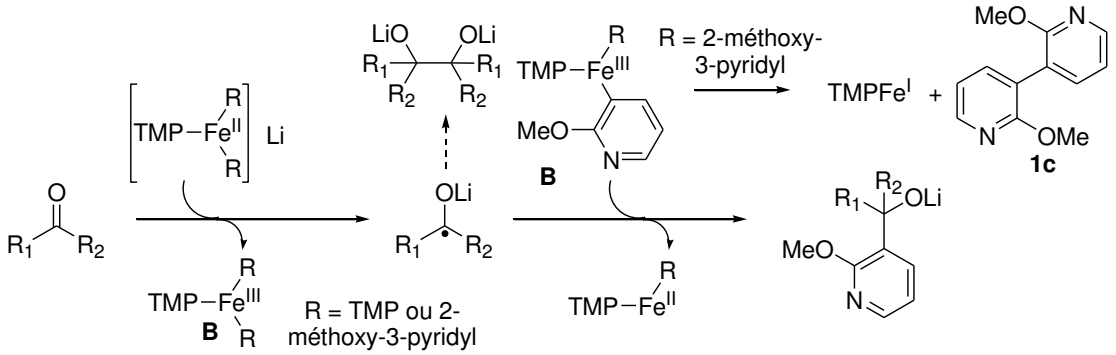


Schéma 45 : Mécanisme proposé pour le piégeage par un aldéhyde/une cétone mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(III)

VII.3. Piégeage avec un chlorure d'aroyle

La faible réactivité des espèces ferrates face aux cétones permet une addition sélective sur des chlorures d'aroyle.[24, 25b, 37] D'après cette hypothèse, nous avons pu synthétiser la cétone correspondante en utilisant le chlorure de benzoyle avec 62% de rendement (Tableau 7, entrée 5). Des mécanismes mettant en jeu les couples Fe(II)/Fe(IV) et Fe(II)/Fe(III) peuvent tous les deux être proposés (Schéma 46 et Schéma 47).

Le premier cas (Schéma 46) implique un mécanisme similaire à celui du

schéma 44 avec une attaque nucléophile du fer sur le carbonyle. Comme précédemment, les produits ont été formés par élimination réductrice. Compte tenu de la présence du chlore dans le complexe de Fe(IV) **E**, l'élimination du LiCl peut avoir lieu avant ou après élimination réductrice formant la cétone attendue.

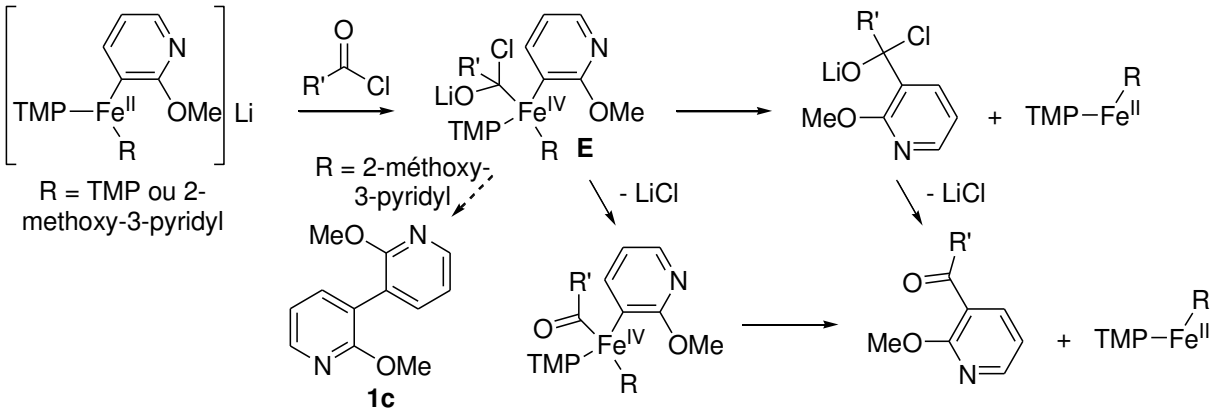


Schéma 46 : Mécanisme proposé pour le piégeage par des chlorures d'aroyle mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(IV)

Dans le schéma 47, il s'agit d'un transfert monoélectronique comme précédemment avec le schéma 45. Ce transfert permet l'accès au dimère **1c** et à l'alcoolate **F**.

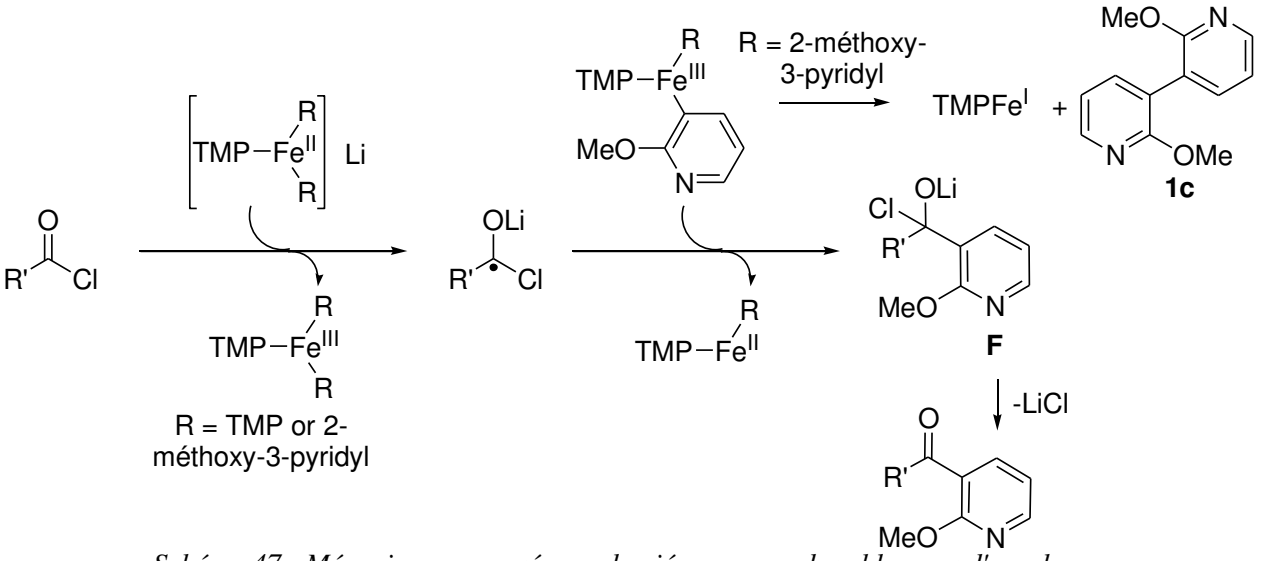


Schéma 47 : Mécanisme proposé pour le piégeage par des chlorures d'aroyle mettant en jeu le couple Fe(II)/Fe(III)

VII.4. Piégeage avec le bromure de benzyle

Un mécanisme impliquant un transfert monoélectronique depuis un ferrate(II) vers un halogénure d'alkyle conduisant à un radical est souvent proposé pour justifier les couplages catalysés par le fer entre réactifs de Grignard et halogénures d'alkyle.[38]

Lorsque l'espèce métallée de la 2-méthoxypyridine est mise en réaction avec les halogénures d'alkyle (iodure de méthyle, bromure d'allyle, bromure de benzyle), le produit principalement formé est le dimère **1c** avec 27, 15 et 41% de rendements respectifs. La fonctionnalisation croisée n'a été observée de façon significative que dans le cas du bromure de benzyle, lequel peut générer une espère radicalaire stabilisée menant à **1g** avec 18% de

rendement (Tableau 7, entrée 5). Le mécanisme suivant peut donc être suggéré pour la formation de **1g** (Schéma 48).

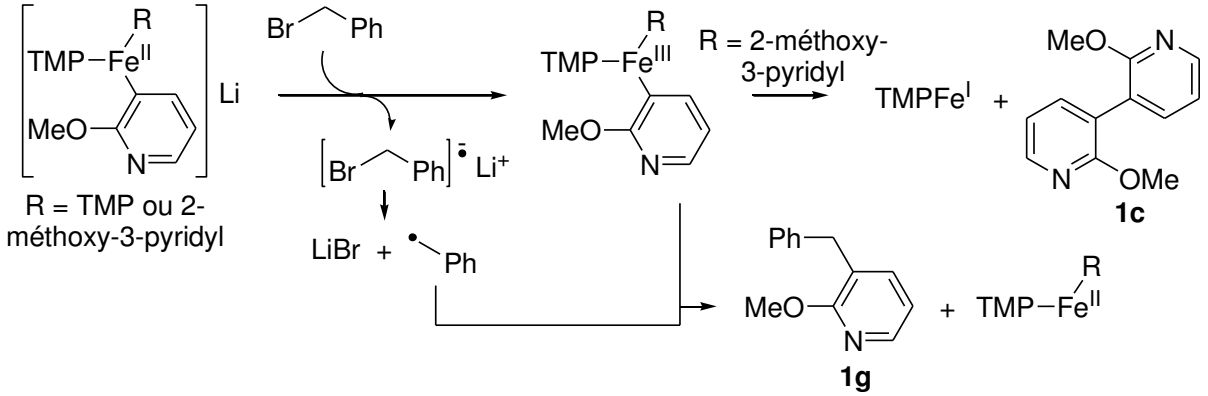


*Schéma 48 : Mécanisme proposé pour la formation de **1c** et **1g***

Chapitre 2 : Fonctionnalisation d'azoles au moyen d'une base mixte M-Li

Après avoir étudié la fonctionnalisation avec la base Fe-Li, nous nous sommes orientés vers la déprotonation d'azoles en utilisant différentes bases bimétalliques développées dans notre laboratoire. Nous poursuivons donc par la déprotométallation de certains (hétéro)aromatiques sensibles par différentes combinaisons lithium-métal mou.[8, 12, 18d, 39]

I. Etat de l'art concernant la déprotométallation des azoles

Les azoles sont des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons comportant au moins un azote. Quelques exemples sont présentés ci-dessous (Schéma 49).

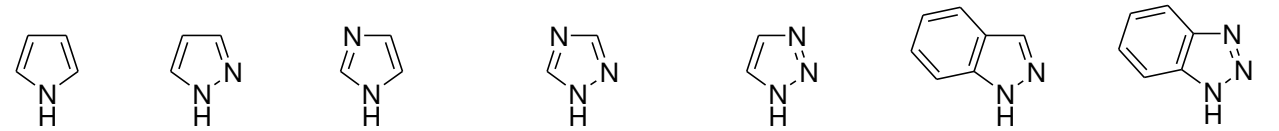


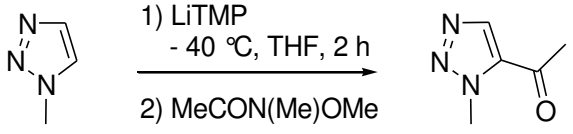
Schéma 49 : Structure de quelques azoles

La déprotométallation des pyrroles et pyrazoles a été largement décrite dans la littérature.[40] En revanche, les triazoles ont été peu étudiés.

I.1. Déprotométallation de triazoles et benzotriazoles au moyen de bases lithiées classiques

Les triazoles sont connus pour leurs nombreuses propriétés biologiques (antifongiques, antimicrobiens, anticancéreux, inhibiteurs enzymatiques)[41] et agrochimiques.[42] De plus, on les retrouve dans des composés utilisés comme colorants, anticorrosifs et matériel photographique.[43] Toutes ces propriétés éveillent l'intérêt du secteur privé notamment en chimie et en électronique.

Parmi les nombreuses méthodes de déprotométallation des triazoles,[40] l'équipe de S. Ohta a proposé un protocole basé sur l'utilisation de LiTMP puis d'un électrophile.[44] Ces chercheurs ont également réussi à fonctionnaliser le 1-méthyl-1,2,3-triazole avec un rendement de 78% (Schéma 50).



Rdt : 78%

Schéma 50 : Déprotométallation du 1-méthyl-1,2,3-triazole

Cette équipe a démontré, dans la même étude, la possibilité d'une lithiation latérale sélective en protégeant la position 5 du triazole. Une fonctionnalisation sur la position du substituant méthyle du triazole a été observée grâce à cette méthode et les rendements sont modérés (Schéma 51).[44]

Schéma 51 : Déprotométallation latérale sélective du 1-méthyl-1,2,3-triazole

D'autres fonctionnalisations de ce substrat ont été développées dans la même étude avec une base lithiée différente (Schéma 52). Tout comme LiTMP dans le schéma 50, le BuLi a permis la fonctionnalisation régiosélective en position 5.[44]

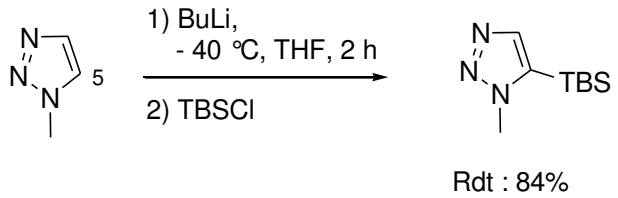


Schéma 52 : Déprotométallation du 1-méthyl-1,2,3-triazole par le BuLi

Certains 1,2,4-triazoles ont également été métallés, à l'aide de la base LiTMP, par la même équipe. Le produit est obtenu avec un rendement de 72% (Schéma 53).[44]

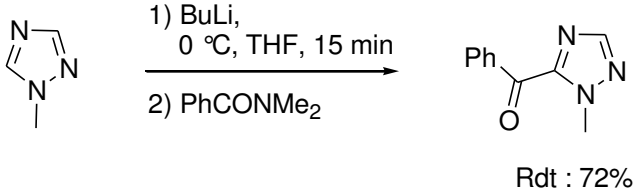


Schéma 53 : Déprotométallation du 1-méthyl-1,2,4-triazole

Enfin, parmi les triazoles, les benzotriazoles ont également été métallés par des bases lithiées (Schéma 54). La métallation a lieu , cette fois-ci, sur le noyau phényle, à proximité d'un azote possédant un doublet susceptible de coordiner le métal de la base.[45]

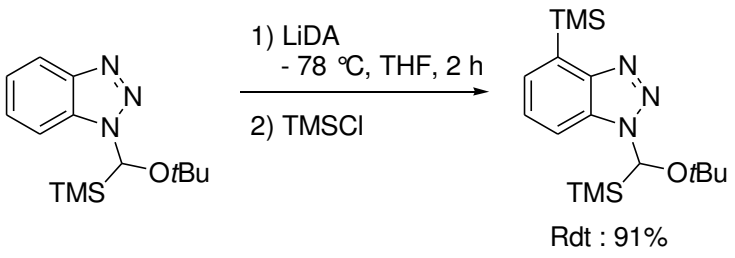


Schéma 54 : Déprotométallation d'un benzotriazole par le LiDA

I.2. Déprotométallation de pyrroles, pyrazoles, indazoles et triazoles au moyen de bases bimétalliques

Les travaux sur la déprotométallation des azoles par des bases mixtes restent limités dans la littérature. Parmi les azoles étudiés par notre équipe, le 1-phénylpyrrole a été déprotométallé en présence de la base Zn-Li développée dans notre laboratoire (Schéma 11). Cette réaction est régiosélective sur la position 2 du phénylpyrrole avec cette base utilisée à raison de 0,5 équivalent (Schéma 55). [15a]

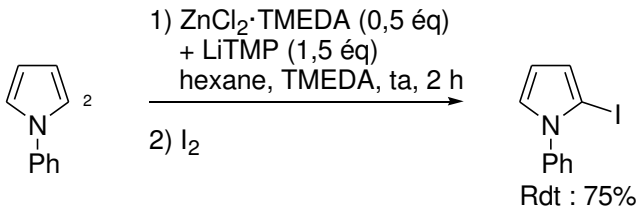


Schéma 55 : Déprotométallation-iodation du 1-phénylpyrrole par une base Zn-Li

L'étude précédente a été étendue à la fonctionnalisation de 1-arylpyrazoles à l'aide de la même base Zn-Li. Ces résultats indiquent une (ou deux selon le substrat et la quantité de base utilisée) fonctionnalisation(s) de ces pyrazoles (Schéma 56).[15e]

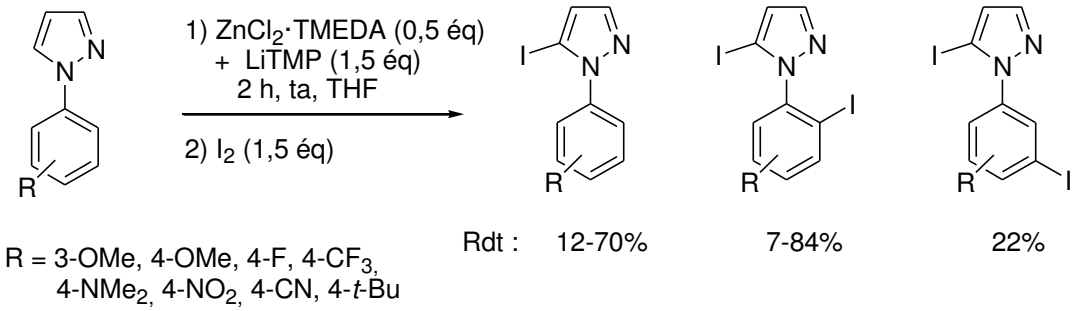


Schéma 56 : Fonctionnalisation de 1-arylpyrazoles par une base Zn-Li

D'autres bases bimétalliques ont également été utilisées en série pyrazolique. Ainsi, la métallation du 1-méthylpyrazole en présence de TMPMgCl·LiCl conduit à un pyrazole fonctionnalisé en position 5 avec un rendement de 80% (Schéma 57).[46]

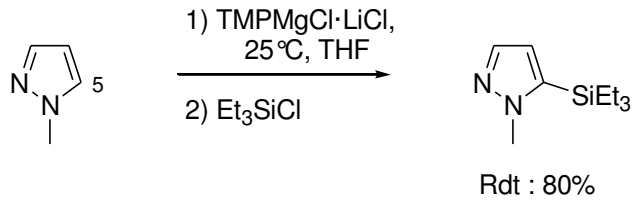


Schéma 57 : Déprotométallation du 1-méthylpyrazole par la base Mg-Li

La fonctionnalisation de pyrazole par métallation a également été réalisée en présence d'une autre base Mg-Li. Après piégeage, le produit attendu est obtenu avec un rendement légèrement inférieur (Schéma 58).[46]

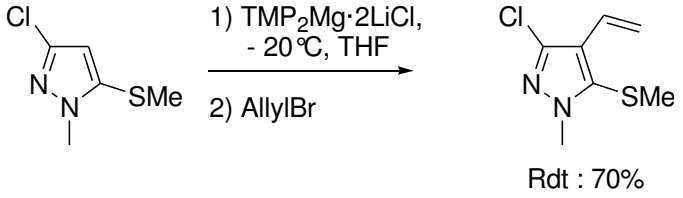


Schéma 58 : Fonctionnalisation d'un pyrazole polysubstitué par une base Mg-Li

La métallation par des bases mixtes a été expérimentée sur d'autres azoles, tels que le 2-arylindazole présenté dans le schéma 59 au moyen d'une base Zn-Mg-Li. Dans l'exemple ci-après, une double fonctionnalisation a été observée, le triazole et le substituant ayant été modifiés.[47]

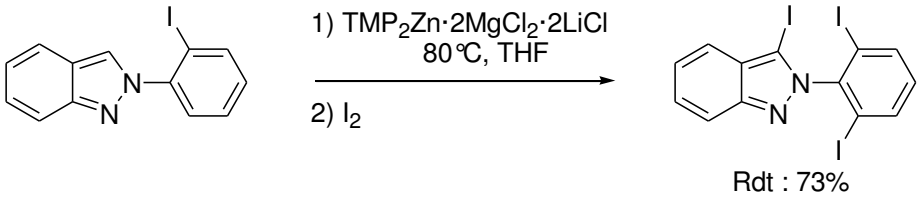


Schéma 59 : Déprotométallation-iodation du 2-(2-iodophényl)indazole par une base Zn-Mg-Li

Enfin, la métallation de triazoles par des bases mixtes a aussi été observée avec la 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyridine. Une fonctionnalisation du noyau pyridinique est observée en présence de la base Mg-Li avec un rendement de 34% (Schéma 60).[18b]

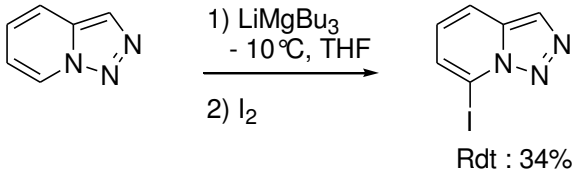


*Schéma 60 : Déprotométallation-iodation de la 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyridine par une base Mg-Li*

II. Identification d'une base M-Li appropriée

L'objet de cette étude a été de comparer les capacités de différentes combinaisons M-Li à déprotométaller le 2-phényl-1,2,3-triazole (**8a**) (Tableau 14).

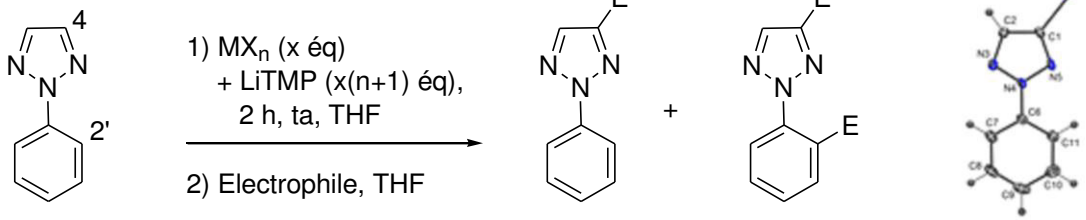
Dans un premier temps, la base mixte Zn-Li, décrite précédemment (Schéma 11), et existant sous la forme d'un mélange 1:1 LiTMP-Zn(TMP)$_2$,[15b] a été préparée *in situ* à partir de $ZnCl_2$·TMEDA (0,5 éq) et LiTMP (1,5 éq) dans le THF, puis a été mise au contact du substrat **8a** pendant 2 h à température ambiante avant le piégeage par l'iode. Dans ces

conditions, deux produits ont été obtenus : le dérivé 4-iodé **8b** avec 38% de rendement et le dérivé 4,2'-diiodé **8c** avec 7% de rendement (Tableau 14, entrée 1).

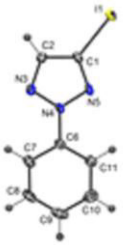
En remplaçant le zinc par le cadmium (base $LiCd(TMP)_3$, Schéma 16), les deux rendements ont été améliorés (Tableau 14, entrée 2). Une telle didéprotonation a déjà été observée auparavant sur des substrats doublement activés en utilisant la base Cd-Li,[18d] mais aussi Zn-Li.[15e, 48]

La base Cu-Li décrite précédemment, déjà isolée sous la forme d'un cuprate, a été utilisée.[10] Elle a été préparée *in situ* à partir de CuCl (1 éq) et LiTMP (2 éq) dans le THF. Dans les mêmes conditions de réaction, après piégeage par le chlorure de benzoyle, la cétone **8'b** a été obtenue avec 34% de rendement (Tableau 14, entrée 3). Le dérivé 4-métallé pourrait correspondre au produit thermodynamique.[10c] Il est à noter que le chlorure de benzoyle a été préféré à l'iode comme électrophile en raison du caractère oxydant de ce dernier à l'origine d'une réaction secondaire formant le dimère.

D'autre part, l'usage de la base Co-Li, préparée *in situ* à partir de $CoBr_2$ (2 éq) et LiTMP (6 éq) a conduit à la dégradation du substrat **8a** (Tableau 14, entrée 4). Dans le cas particulier de la base Co-Li, 2 équivalents ont été utilisés pour éviter la formation du dimère. Enfin, la base Fe-Li, obtenue *in situ* à partir de $FeBr_2$ (1 éq) et LiTMP (3 éq), a conduit au substrat initial **8a** (Tableau 14, entrée 5).



8a **8b, 8'b** **8c**



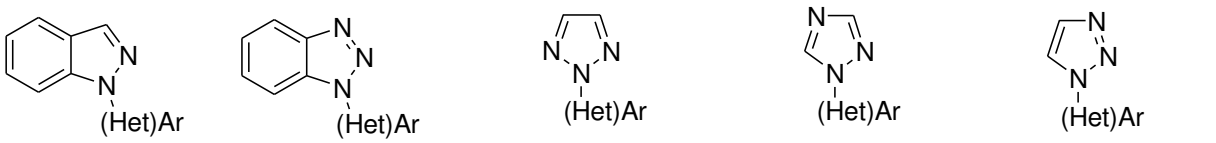
Entrée	MX_n (x éq)	Électrophile (E)	Produits (%)	
			8b, 8'b	**8c**
1	$ZnCl_2$·TMEDA (0,5)	I_2 (I)	38	7
2	$CdCl_2$·TMEDA (0,5)	I_2 (I)	46	14
3	CuCl (1)	PhCOCl (PhCO)	34	-
4	$CoBr_2$ (2)	I_2 (I)	-	-
5	$FeBr_2$ (1)	*t*-BuCHO (*t*-BuCH(OH))	-	-

*Tableau 14 : Déprotométallation du 2-phényl-1,2,3-triazole (**8a**) par différentes combinaisons M-Li et diagramme ORTEP (probabilité 30%) de **8b***

D'après les résultats précédents (cf. Tableau 14), nous aurions pu conserver la base Cd-Li pour la suite de l'étude. Mais pour éviter les problèmes liés à la toxicité des dérivés du cadmium, nous avons choisi de poursuivre l'étude avec la base Zn-Li.[49]

III. Déproto-métallation de différents azoles par une base zinc-lithium

Nous avons décrit ici les différentes expériences de déprotométallation qui ont été mises en œuvre à l'aide de la base mixte Zn-Li sur différentes familles d'azoles étudiées (Schéma 61) : indazoles, benzotriazoles et triazoles.



1-arylindazole 1-arylbenzotriazole 2-aryl-1,2,3-triazole 1-aryl-1,2,4-triazole 1-aryl-1,2,3-triazole

Schéma 61 : Types de substrats étudiés

III.1. Etude en série indazole

Dans la série des indazoles, nous nous sommes intéressés aux indazoles 1-substitués **13a-17a**. D'après la littérature, seul $ZnTMP_2$[50] (Schéma 62) est capable de déprotoner ce type de molécules en position 3.

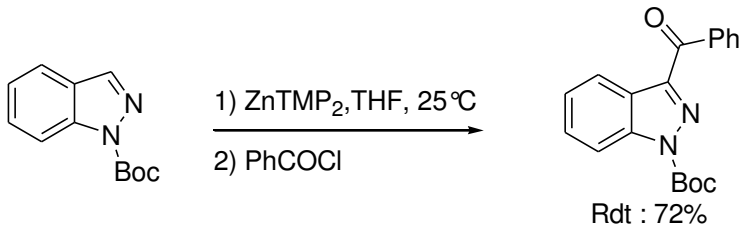


Schéma 62 : Déprotométallation d'un indazole en position 3 par la base $ZnTMP_2$

En utilisant la base $LiZn(t\text{-}Bu)_2(TMP)$, la déprotonation de **13a** dans le THF à des températures comprises entre -78 et -40 °C pendant 1 à 2 h conduit au *N*-(2-cyanophényl)anilidure correspondant, issu de l'ouverture du noyau du dérivé 3-métallé (Schéma 63).[51]

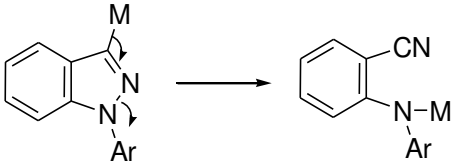
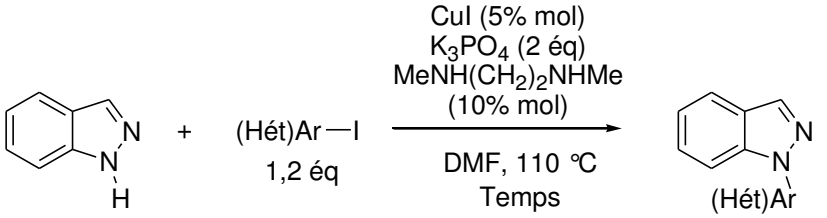


Schéma 63 : Ouverture de cycle lors de la déprotométallation des 1-arylindazoles

a. Synthèse des 1-arylindazoles

Différents 1-arylindazoles ont été synthétisés par *N*-arylation régiosélective sur l'azote 1 selon un protocole décrit par l'équipe de S. Buchwald utilisant des iodures aromatiques.[52] A partir de l'indazole, différents dérivés 1-arylés ont ainsi été obtenus avec des rendements variant de 79 à 99% (Tableau 15).



Entrée	(Hét)Ar	Temps (h)	Produit	Rdt (%)
1	Ph	72	**13a**	98
2	4-$F_3CC_6H_4$	72	**14a**	99
3	4-$OMeC_6H_4$	96	**15a**	79
4	2-thiényl	48	**16a**	83

Tableau 15 : N-arylation de l'indazole par différents iodures

b. Déprotométallation des 1-arylindazoles

Avec un traitement par 0,5 éq de base mixte Zn-Li, la métallation des substrats **13a**, **14a** et **15a** n'a pas abouti à une fonctionnalisation efficace. Le substrat initial a été obtenu à la fin de chacune de ces réactions.

Avec 1 équivalent de base Zn-Li, dans le cas du 1-phénylindazole (**13a**), le dérivé 3-iodé **13b** a été obtenu. Le rendement relativement modéré (27%) s'explique par l'ouverture du noyau des espèces métallés, avant le piégeage électrophile, selon le schéma 63. En effet, la formation du nitrile **13c** (22%) a également été observée. Cette réaction montre une instabilité importante des espèces métallées dans le milieu (Schéma 64).

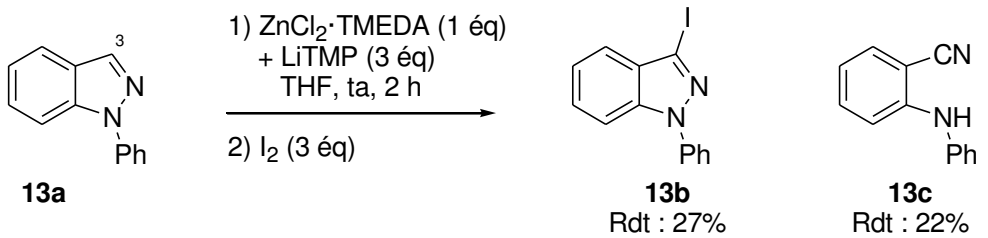
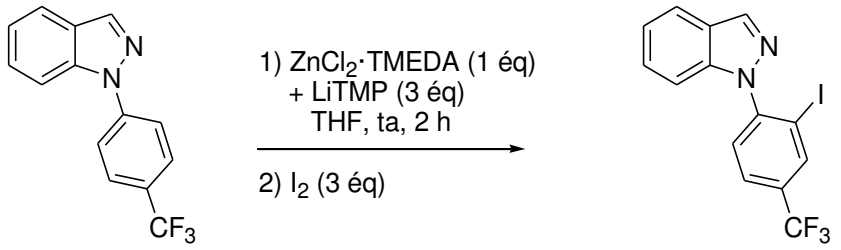


*Schéma 64 : Déprotométallation-iodation de **13a***

Dans le cas du 1-(4-trifluorométhylphényl)indazole (**14a**), en utilisant 1 éq de base Zn-Li, la formation du monoiodé **14b** (20%) issu de la déprotonation du phényle en position méta du trifluorométhyle a été observée. Ce monoiodé **14b** et le substrat **14a** (7%) ont été les seuls produits obtenus après purification (Schéma 65).

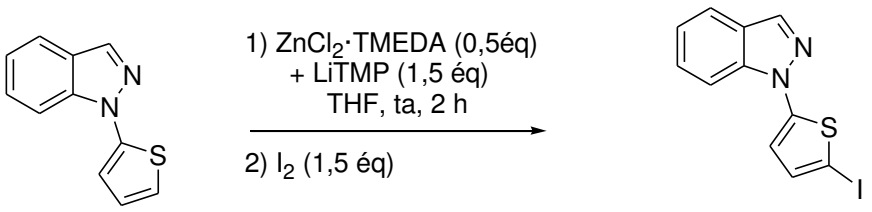


14a **14b**
Rdt : 20%

*Schéma 65 : Déprotométallation-iodation de **14a***

Avec le 1-(4-méthoxyphényl) indazole (**15a**), la métallation sur la position adjacente à l'azote suivie de l'ouverture du cycle a eu lieu dans les mêmes conditions comme le prouve, sur le spectre RMN ^{1}H, l'absence d'hydrogène en position 3 sur certains des produits issus du mélange obtenu.

Enfin, avec le 1-(2-thiényl)indazole (**16a**), la réaction en position 5 du thiényle a eu lieu en présence de 0,5 éq de base Zn-Li. Le dérivé iodé **16b** a été isolé avec un rendement de 66% (Schéma 66). En augmentant à 1 éq la quantité de base, la formation de dérivés diiodés ainsi que l'ouverture du cycle ont été observées.



16a **16b**
Rdt : 66%

*Schéma 66 : Déprotométallation-iodation de **16a***

Compte tenu de l'ouverture de cycle que présentent les 1-arylindazoles, les recherches se sont orientées vers les 1-arylbenzotriazoles. En effet, alors que les 1-arylindazoles peuvent être déprotométallés en position 3, cette possibilité n'existe plus dans le cas des 1-arylbenzotriazoles.

c. Tentative de rationalisation des régiosélectivités observées

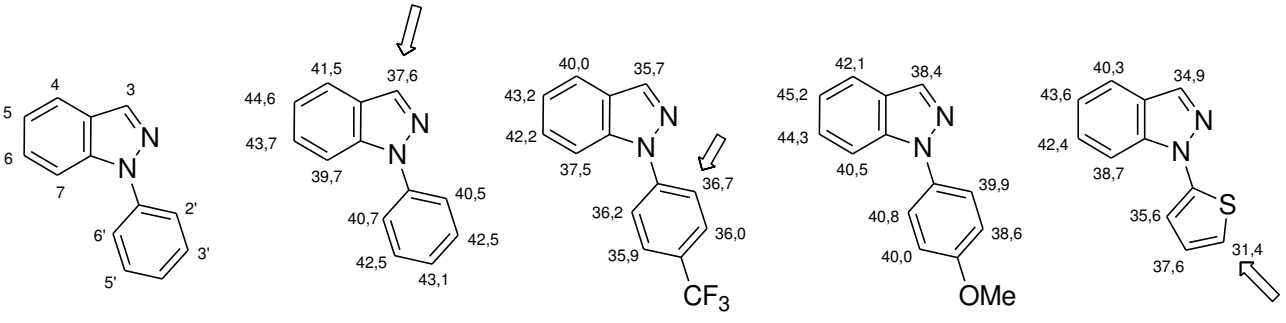
La métallation par la base Zn-Li a été réalisée sur différents indazoles à température ambiante et suivie d'un piégeage par l'iode. Nous avons tenté par la suite de rationaliser les régiosélectivités à l'aide des acidités des CH en solution dans le THF déterminées par calcul DFT. Dans le cadre d'une collaboration, le Dr. Yury Halauko (Université Biélorusse, Minsk) a évalué les pK_a des substrats étudiés : les indazoles (Schéma 67), les benzotriazoles (Schéma 74) et les triazoles (Schéma 83). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 03 s'appuyant sur la méthode DFT B3LYP.[10c, 53]

Concernant le 1-phénylindazole (**13a**), la déprotométallation est accompagnée d'une ouverture de cycle. Elle a lieu régiosélectivement en position 3 de l'indazole comme le montre le piégeage ultérieur par l'iode. La métallation a donc bien eu lieu sur le site le plus acide de la molécule. Dans des conditions appropriées, le clivage de la liaison N-N peut avoir lieu, ce qui conduit à des 2-cyanoanilidures plus stables.

La déprotométallation du 1-(4-trifluorométhylphényl)indazole (**14a**) a également été étudiée. La régiosélectivité est totale avec une fonctionnalisation en position 2' de l'aryle avec un rendement de 20%. Si un groupement électro-attracteur comme le trifluorométhyle est en position 4 du phényle (substrat **14a**), une réaction a eu lieu sur le noyau du benzène en *méta* du trifluorométhyle (un groupe acidifiant à longue distance)[54] et *ortho* de l'indazole.

Suite à un traitement avec un équivalent de base, l'indazole substitué par un phényle, **13a**, (et, dans une moindre mesure, le dérivé substitué par un méthoxyle, **15a**) est également attaqué sur le site le plus acide, la position 3 de l'indazole (Schéma 64).

Enfin, dans le cas du 1-(2-thiényl)indazole (**16a**), la régiosélectivité est totale avec une métallation sur le site le plus acide, en position 3' du thiényle.



13a **14a** **15a** **16a**

Schéma 67 : Valeurs des pK_a des indazoles déterminés par la méthode DFT B3LYP

III.2. Etude en série benzotriazole

a. Synthèse des benzotriazoles

Après la série des 1-arylindazoles, nous avons procédé à la synthèse des 1-arylbenzotriazoles selon le même protocole (Tableau 16).[52] Alors que nous ne l'avions pas observée lors de la synthèse des 1-arylindazoles, une *N*-arylation des benzotriazoles compétitive sur l'azote 2 a été notée dans certains cas. Ceci n'a pas compromis nos synthèses car l'isomère non souhaité a été séparé par colonne chromatographique (Tableau 16).

En utilisant l'iodobenzène, le 1-phénylbenzotriazole (**17a**) a été obtenu et isolé avec un rendement de 57% (Entrée 1). Avec le 4-fluoroiodobenzène, deux produits ont été obtenus selon le site d'attaque lors de la *N*-arylation. Le produit majoritaire **18a** a été issu de la *N*1-arylation avec 90% de rendement. Son isomère **18'a**, issu de la *N*2-arylation, a été obtenu avec un rendement de 5% (Entrée 2).

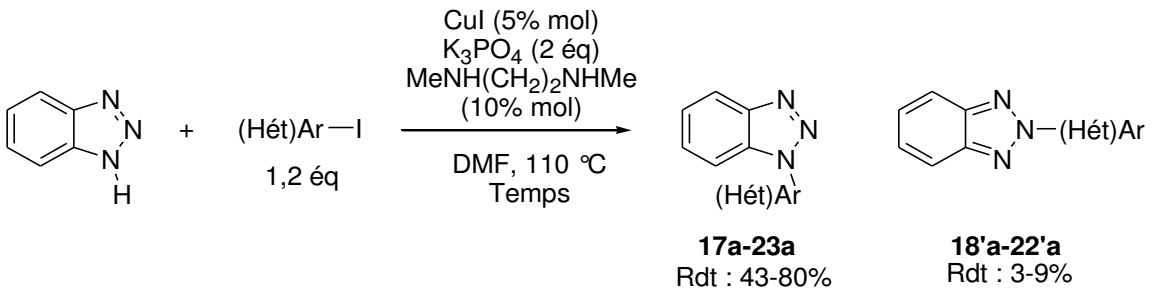
De la même manière, la *N*-arylation par le 4-chloroiodobenzène a conduit à deux produits **19a** et **19'a** (Entrée 3). Les rendements respectifs, 78 et 9%, sont similaires à ceux des produits précédents **18a** et **18'a**.

Le 4-iodotrifluorométhylbenzène a réagi comme l'iodobenzène avec la formation du produit attendu **20a** (71%, entrée 4). Aucun isomère n'a été observé à la fin de la réaction.

Dans le cas du 4-iodoanisole, la formation des deux produits **21a** et **21'a** a été observée. Leur synthèse s'est avérée plus difficile et les rendements ont été moindres avec respectivement 43 et 3% (Entrée 5).

En partant du 2-iodothiophène, la *N*-arylation du substrat a conduit à deux produits avec **22a** (41%), le produit attendu, et son isomère **22'a** (5%), minoritaire (Entrée 6). La structure du produit **22a** a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure 3).

Enfin, le 1-(3-pyridyl)benzotriazole (**23a**) a été formé régiosélectivement. Sa structure a été déterminée de façon non ambiguë par diffraction des rayons X (Figure 3).



Entrée	(Hét)Ar	Temps (h)	Produit(s), Rdt (%)	
1	Ph	72	**17a**, 57	
2	4-FC_6H_4	72	**18a**, 80	**18'a**, 5
3	4-ClC_6H_4	72	**19a**, 78	**19'a**, 9
4	4-$F_3CC_6H_4$	72	**20a**, 71	
5	4-$OMeC_6H_4$	72	**21a**, 43	**21'a**, 3
6	2-thiényl	72	**22a**, 41	**22'a**, 5
7	3-pyridyl	36	**23a**, 69	

Tableau 16 : N-arylation du benzotriazole par différents iodures

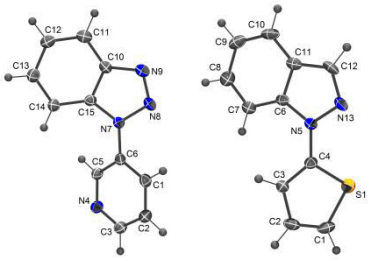


*Figure 3 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) de **22a** et **23a***

Ce protocole ne fonctionne pas efficacement lorsque le dérivé halogéné est bromé.[52] En effet, un autre dérivé du benzotriazole a été synthétisé à partir de la 4-bromoisoquinoléine mais avec seulement 4% de rendement en produit attendu **24a** (Schéma 68).

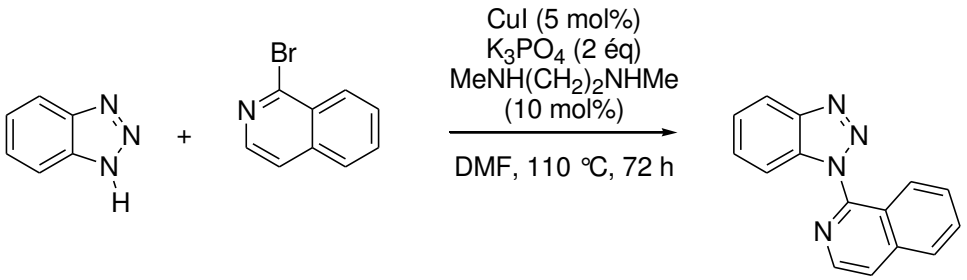


*Schéma 68 : Synthèse du 1-(1-isoquinoléyl)benzotriazole (**24a**)*

b. Déprotométallation des 1-arylbenzotriazoles

Le 1-phénylbenzotriazole (**17a**) a été converti en un mélange de dérivés 4-iodo (**17b**, 53%), 2'iodo (**17c**, 11%) et 4,2'-diiodo (**17d**, 20%) quand il a été traité par 0,5 équivalent de base Zn-Li dans le THF à température ambiante puis piégé à l'iode. Le diiodé **17d** a été isolé

avec un rendement de 99% en augmentant la quantité de base à 1 équivalent (Schéma 69). Les structures de tous les produits ont été confirmées par diffraction des rayons X (Figure 4).

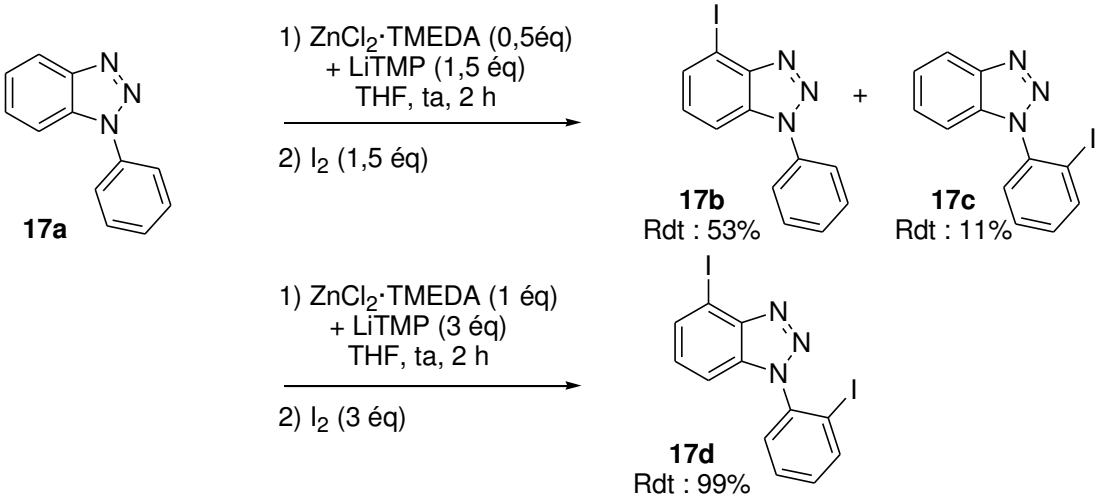


*Schéma 69 : Déprotométallation-iodation de **17a***

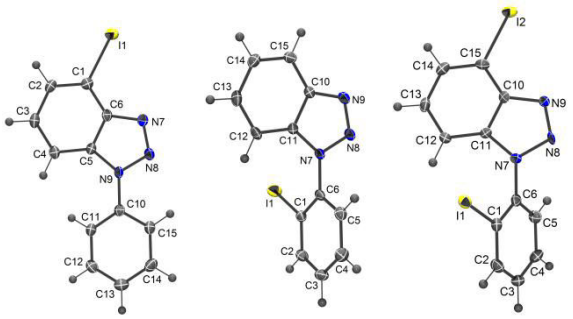


*Figure 4 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) de **17b**, **17c**, **17d***

Avec le 1-(4-chlorophényl)benzotriazole (**19a**), l'usage de 0,5 éq de $ZnCl_2$·TMEDA et 1,5 éq de LiTMP a abouti à un mélange de dérivés difficilement identifiables contenant également le substrat initial. La présence du chlore en position 4 est susceptible d'acidifier les H adjacents et peut donc être à l'origine de nombreux sites de déprotonation. En doublant la quantité de base, les diiodés **19b** et **19c** sont obtenus avec respectivement 68 et 22% de rendement). Leur structure a également été confirmée par diffractions des rayons X (Figure 5).

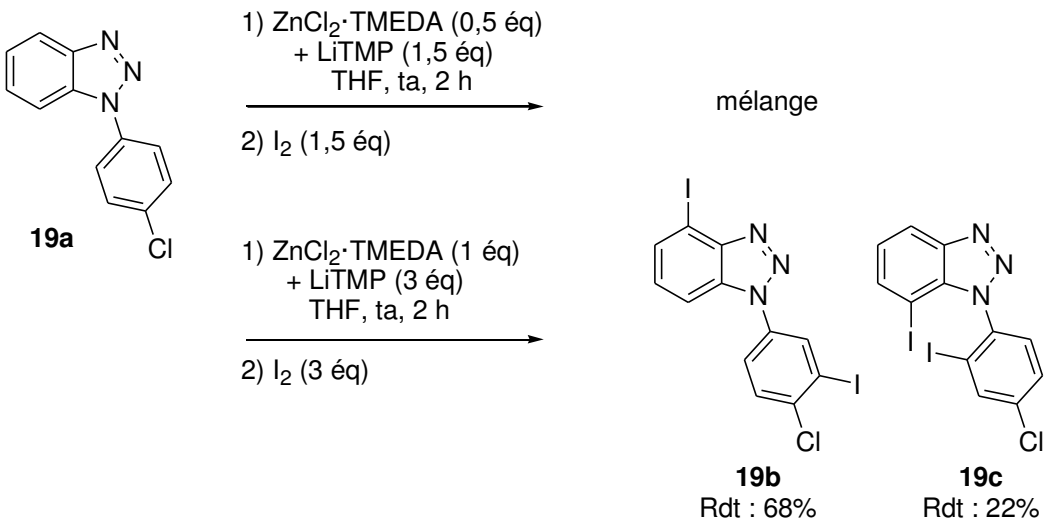


*Schéma 70: Déprotométallation-iodation de **19a***

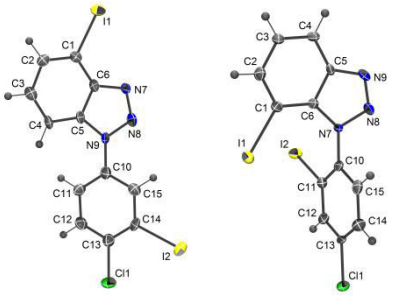


*Figure 5 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) de **19b**, **19c***

Avec le 1-(4-trifluorométhylphényl)benzotriazole (**20a**), l'usage de 0,5 éq de $ZnCl_2$·TMEDA et 1,5 éq de LiTMP nous a conduit également à un mélange de dérivés difficilement analysables ainsi que le substrat initial. Cependant, l'augmentation de la quantité de base Zn-Li à 1 équivalent a permis d'obtenir le dérivé diiodé **20b** avec 91% de rendement (Schéma 71). La taille associée à l'effet acidifiant à longue distance du groupement trifluorométhyle pourraient expliquer l'absence de métallation sur les sites adjacents de ce groupe.[54a, 55]

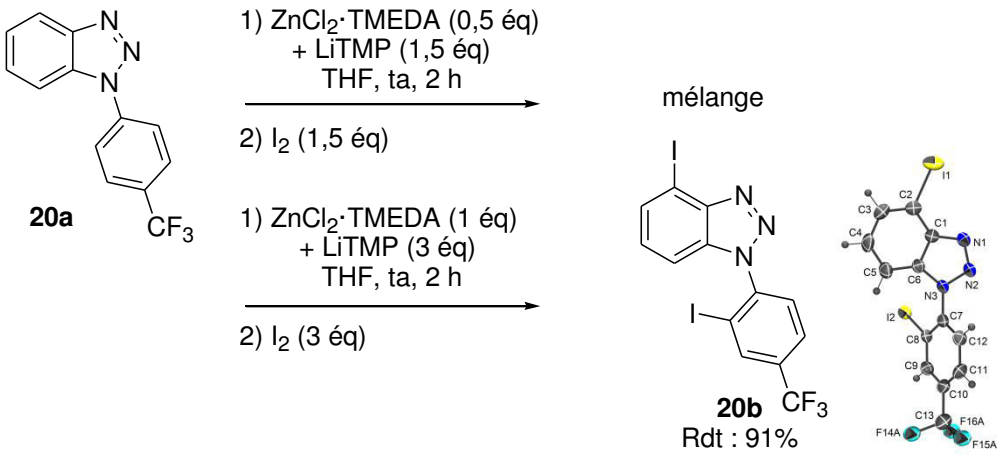


*Schéma 71 : Déprotométallation-iodation de **20a** et diagramme ORTEP (probabilité 50%) de **20b**,*

Les recherches précédentes utilisant la base 1:1 LiTMP/Zn(TMP)$_2$ ont montré que la déprotométallation de l'anisole s'effectuait aisément.[15d] Il a ainsi été intéressant d'étudier la déprotométallation suivie de l'iodation du 1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (**21a**). Le dérivé monoiodé **21b** a été obtenu avec 74% de rendement en utilisant 0,5 éq de base mixte Zn-Li et le substrat initial. Cette réaction sur le noyau benzotriazole, similaire à celle observée sur le substrat **17a**, pourrait s'expliquer par l'effet acidifiant du méthoxy plus faible que celui des groupements chloro et trifluorométhyle. Doubler la quantité de base Zn-Li réagissant sur le substrat a permis la formation des dérivés diiodés **21c** et **21d** (Schéma 72). Les dérivés iodés obtenus ont été analysés en rayons X à partir de cristaux isolés (Figure 6).

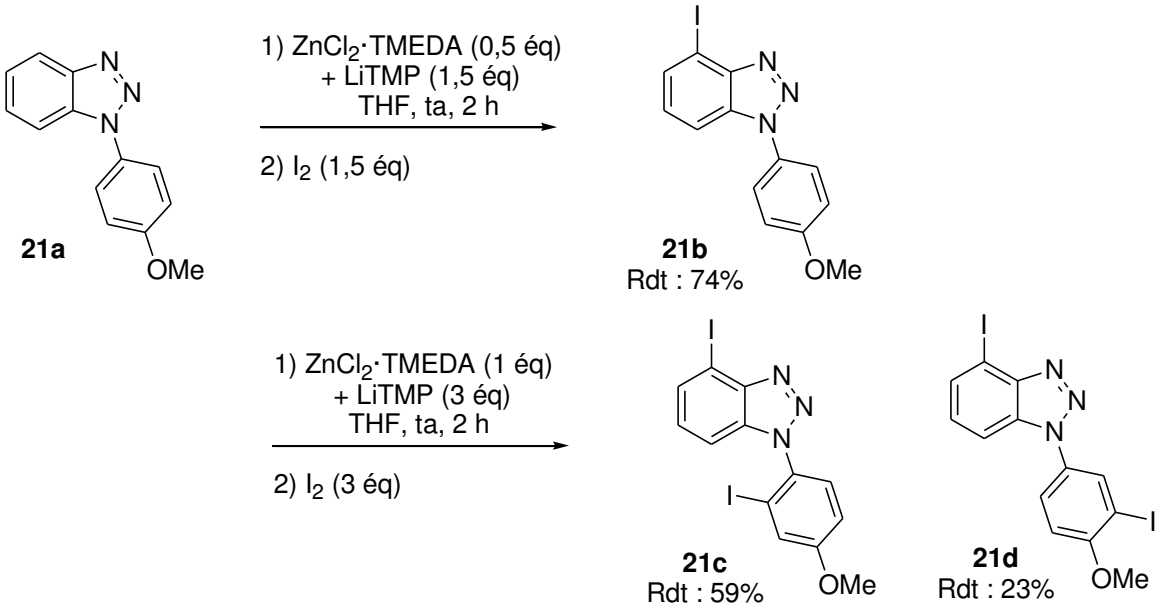


*Schéma 72 : Déprotométallation-iodation de **21a***

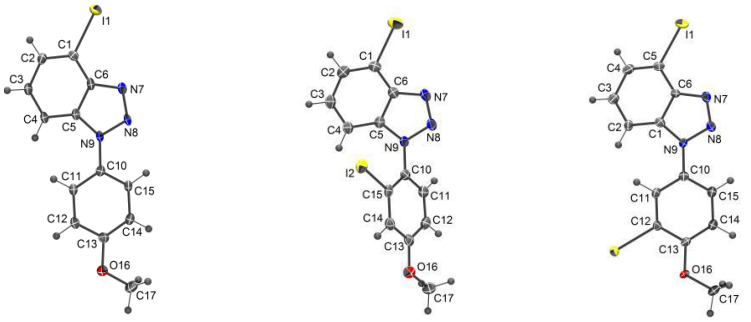


*Figure 6 : Diagrammes ORTEP (probabilité 50%) de **21b**, **21c**, **21d***

Enfin, la déprotométallation du 1-(2-thiényl)benzotriazole (**22a**) a permis d'obtenir soit le dérivé monoiodé **22b** en position adjacente au soufre, soit le diiodé **22c** en position 4 et 5' (d'autres dérivés diiodés mineurs ont été observés en jouant simplement sur la quantité de base utilisée) (Schéma 73).

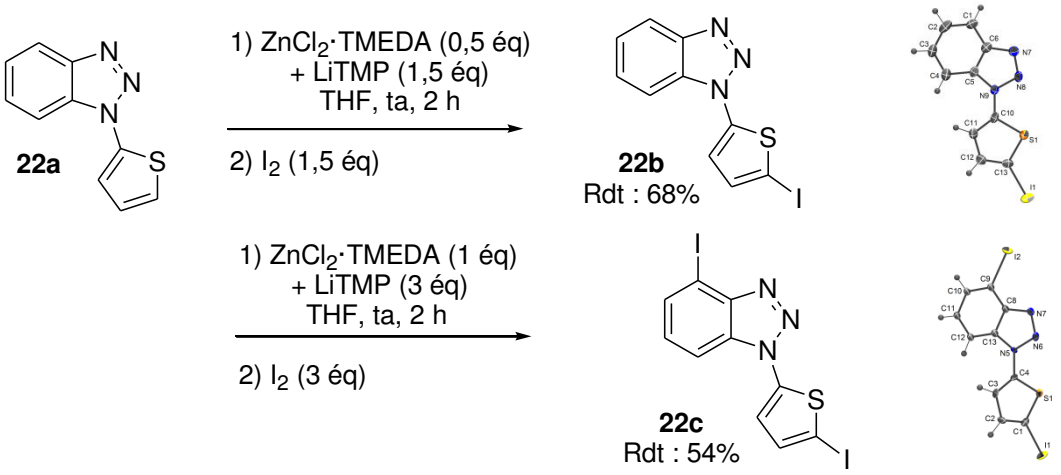


*Schéma 73 : Déprotométallation-iodation de **22a** et diagrammes ORTEP (probabilité 50%) de **22b** et **22c***

c. Tentative de rationalisation des régiosélectivités observées

La métallation par la base Zn-Li a été réalisée sur différents 1-arylbenzotriazoles à température ambiante et suivie d'un piégeage par l'iode. La régiosélectivité de la métallation de ces azoles a ensuite été étudiée en relation avec leurs acidités (Schéma 74).

Dans le cas de benzotriazoles portant en 1 un phényle 4-substitué, l'analyse des résultats obtenus montre une corrélation entre l'effet électronique (électro-donneur ou attracteur) de ce substituant et le changement de pK_a. L'acidité du CH en position 4 augmente logiquement avec l'introduction de groupes électro-attracteurs (Cl, F, CF_3), et diminue avec les groupes électro-donneurs (OMe) (Schéma 74).

Les calculs d'acidité des CH dans le THF (Schéma 74) nous ont permis de commenter les régiosélectivités observées au cours des réactions. Lorsque l'on analyse la répartition des

acidités des CH pour un motif structural commun, par exemple la partie benzocondensée des molécules, certaines tendances générales peuvent être observées. L'hydrogène le plus acide est en position 7, puis en position 4. Néanmoins, la réaction des benzotriazoles 1-substitués **17a**, **20a**, **21a** et **22a** n'a pas abouti au dérivé 7-iodo. Ce résultat peut s'expliquer soit par la gène stérique défavorisant la réaction sur le site C7 soit plus probablement par la présence de l'azote 3 capable de coordiner le métal favorisant la réaction sur le site C4.

En l'absence de substituant électro-attracteur sur le noyau phényle positionné sur le benzotriazole, la première déprotonation a eu lieu sur la position 4 de l'hétérocycle, comme dans le cas du 1-phénylbenzotriazole (**17a**) et de son dérivé méthoxylé **21a** avec 0,5 éq de base Zn-Li (Schéma 69 et Schéma 72). Dans ces exemples, un tel résultat est surprenant dans la mesure où il y a des sites plus acides sur le noyau phényle, en particulier en *ortho* du groupement alkoxyle. Dans les mêmes conditions opératoires avec les substrats **19a** et **20a**, portant respectivement les groupements électro-attracteurs chloro et trifluorométhyle, les réactions ont abouti à des mélanges complexes (Schéma 70 et Schéma 71).

Dans le cas du substrat **22a**, avec le groupement 2-thiényle du triazole, la déprotométallation en position 5 du thiényle est la première réaction observée en utilisant la base issue de $ZnCl_2$·TMEDA (0,5 éq) et LiTMP (1,5 éq) (Schéma 73). Ce résultat, mis en évidence par le piégeage par l'iode, correspond à une réaction sur le site le plus acide avec un pK_a de 29,9 en position 5.

La réaction des benzotriazoles **17a-23a** avec 1 éq de base a fourni des dérivés diiodés comme décrit précédemment avec d'autres azoles.[48, 53c] A partir du 1-phénylbenzotriazole (**17a**), le 1-benzotriazolyle active le site voisin, et la seconde réaction a lieu sur le noyau phényle, conduisant après piégeage à l'iode au dérivé 4,2'-diiodé **17d** (Schéma 69). Les résultats ont été similaires en présence du groupement trifluorométhyle en position 4 du noyau phényle (substrat **20a**, Schéma 71). Quand un groupement méthoxyle est introduit en position 4 du noyau phényle (substrat **21a**), les sites *ortho* sont acidifiés par effet inducteur. Par conséquent, on observe la formation de deux dérivés diiodés : les 4,2'-diiodé **21c** et 4,3'-diiodé **21d** (Schéma 72). Comme le groupement trifluorométhyle, le groupement chloro montre un fort effet acidifiant à distance,[54] menant à la formation ici du produit majoritaire 4,3'-diiodé **19b**. Etrangement, la formation de l'isomère 7,2'-diiodé **19c** issu du substrat **19a** (Schéma 70) est également observée. Enfin, l'azote N3 induirait préférentiellement la réaction en position 4, ce que nous montre le substrat **22a** converti en 4,5'-diiodé **22c** (Schéma 73).

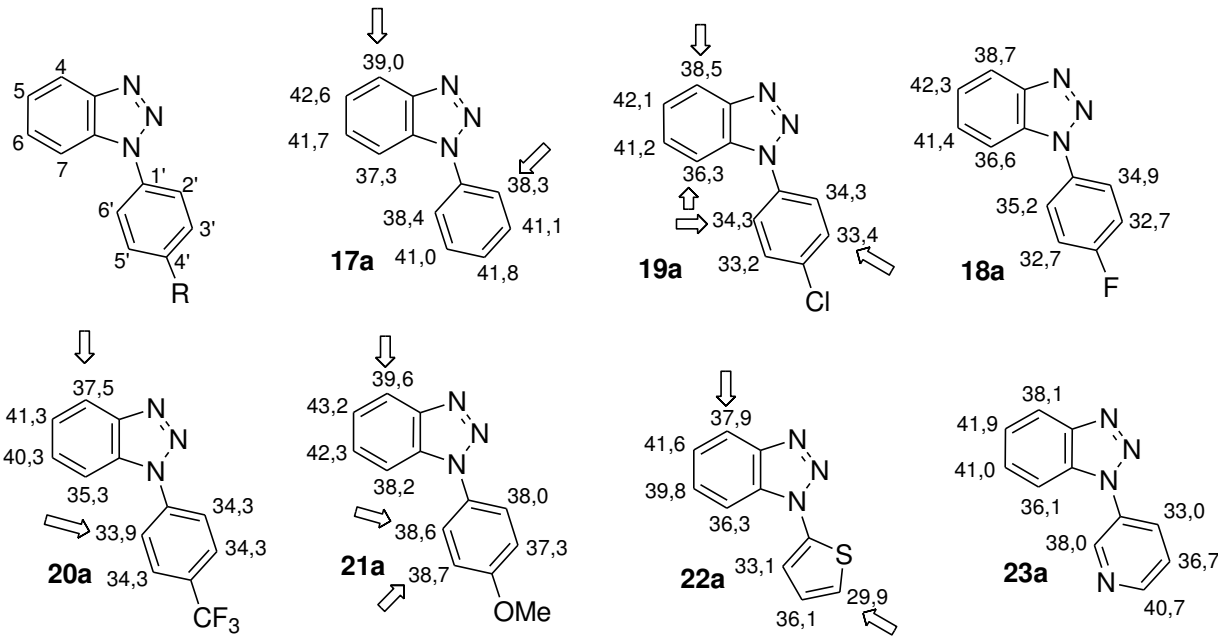


Schéma 74 : Valeurs des pK_a des benzotriazoles déterminés par la méthode DFT B3LYP

III.3. Etude en série triazole

Le choix des triazoles pour tester la déprotométallation n'est pas anodin. En effet, si des 1,2,3-triazoles 1-substitués peuvent être fonctionnalisés par cette méthode,[40, 56] aucun article ne décrit la lithiation directe de 1,2,3-triazoles substitués en position 2 car, une fois lithiés en position 4, une ouverture de cycle peut avoir lieu selon le schéma ci-après :

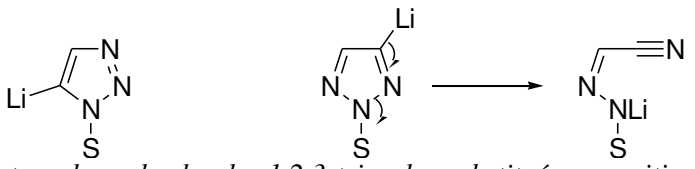


Schéma 75 : Ouverture du cycle chez les 1,2,3-triazoles substitués en position 2 (S=substituant)

a. Synthèse des triazoles

La synthèse des 1-aryl-1,2,3-triazoles a été largement décrite dans la littérature, notamment par cycloaddition catalysée par le cuivre(I) ou le ruthénium(II).[57] Nous avons utilisé la méthode de *N*-arylation sélective du 1,2,3-triazole en position 1 décrite par l'équipe de B. Tang.[58] Le 1-phényl-1,2,3-triazole (**25a**) a été obtenu avec un rendement de 47% par ce protocole (Schéma 76).

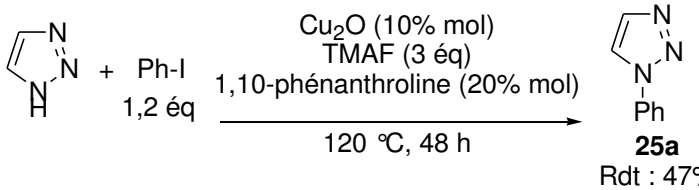
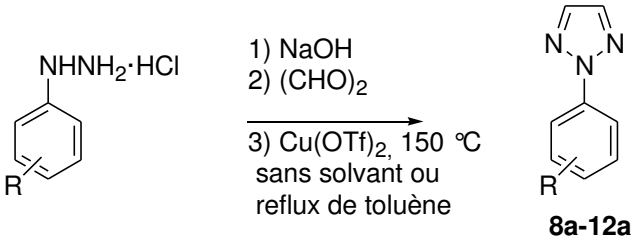


*Schéma 76 : Synthèse du 1-phényl-1,2,3-triazole (**25a**)*

Pour accéder aux 2-aryl-1,2,3-triazoles, nous avons utilisé une autre approche, la cyclisation des arylosazones du glyoxal, issues d'arylhydrazines commerciales. Cette synthèse s'appuie sur une catalyse par le cuivre(II), selon une méthode développée par G. Myachina et ses collaborateurs dans le cas de la phénylhydrazine (Tableau 17).[59]

Nous avons choisi de synthétiser des triazoles 1-fonctionnalisés par des phényles 3- ou 4-substitués en vue d'étudier l'effet sur la régiosélectivité du groupement porté par le phényle (Tableau 17).

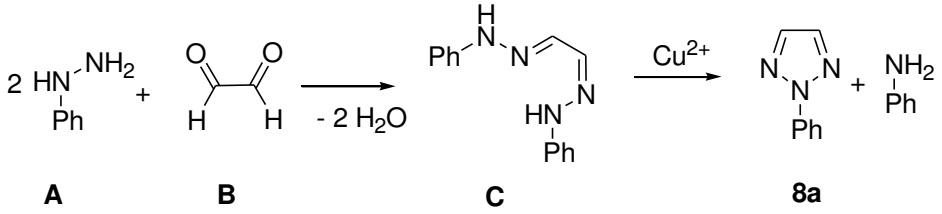


8a-12a

Entrée	R	Produit	Rdt (%)
1	H	**8a**	82
2	4'-Me	**9a**	50
3	4'-*i*-Pr	**10a**	61
4	4'-OMe	**11a**	64
5	3'-Cl	**12a**	88

*Tableau 17 : Synthèse des 2-aryl-1,2,3-triazoles **8a-12a***

Les deux premières étapes permettent d'accéder à l'arylosazone **C** issu du glyoxal **B** selon une double condensation (Schéma 77). Le cuivre(II) catalyse la conversion du composé **C** en triazole **8a**.



A **B** **C** **8a**

*Schéma 77 : Synthèse de la phénylosazone du glyoxal **B***

Cette dernière pourrait procéder selon un mécanisme radicalaire (Schéma 78). Le radical cationique **D** serait obtenu par oxydation de **C** en présence de Cu(II). La rupture de la liaison N-N permettrait la cyclisation en ammonium **E** générant en parallèle une phénylamine radicalaire **F**. Le composé **E** cèderait ensuite un proton menant à la formation de l'aniline radicalaire et du produit attendu **8a**.

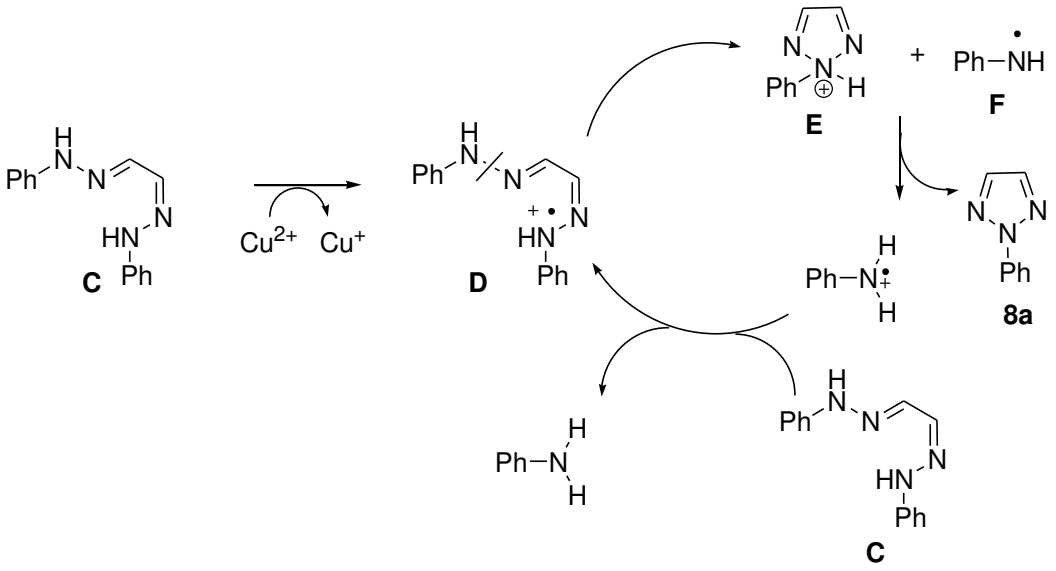
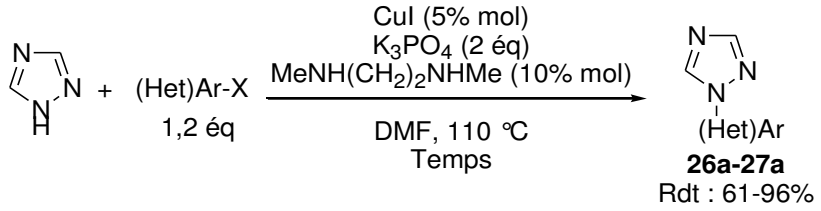


*Schéma 78 : Mécanisme proposé pour la conversion de la phénylosazone du glyoxal en **8a***

Après la série des 1- et 2-aryl-1,2,3-triazoles, les travaux ont été orientés vers la série des 1-aryl-1,2,4-triazoles. La méthode de synthèse décrite par S. Buchwald repose sur une catalyse au cuivre.[52] Les dérivés phényl **26a** et thiényl **27a** ont été obtenus par *N*-arylation sélective sur l'azote 1 avec des rendements variant de 61 à 96% (Tableau 18).



Entrée	(Hét)Ar-X	Temps (h)	Produit(s), Rdt (%)
1	Ph-I	72	**26a**, 96
2	2-thiényl-I	72	**27a**, 70
3	2-thiényl-Br	72	**27a**, 61

*Tableau 18 : Synthèse des 1-aryl-1,2,4-triazoles **27a** et **28a***

b. Déprotométallation des triazoles

Après les benzotriazoles et indazoles, nous avons étudié les déprotométallation des triazoles. En vue d'obtenir une monofonctionnalisation, la déprotométallation sur les substrats **24a** et **26a** a été réalisée en utilisant différentes quantités de base. Le 1-phényl-1,2,4-triazole a été métallé avec 0,5 équivalent de base Zn-Li sur le site du 5 triazole, il en a résulté le dérivé monoiodé **26b** avec 51% de rendement (Schéma 79).

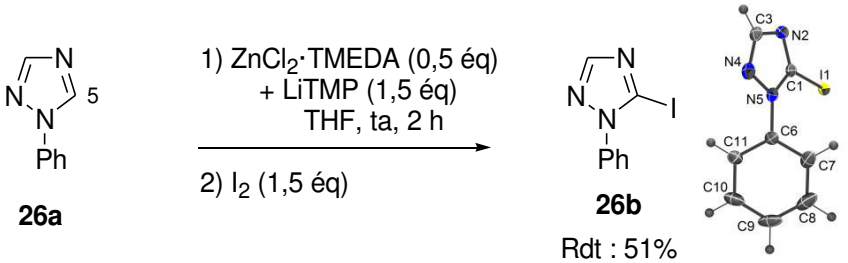


*Schéma 79 : Déprotométallation-iodation de **26a** et diagramme ORTEP (probabilité 50%) de **26b***

En revanche, pour le 1-phényl-1,2,3-triazole (**25a**), il a été nécessaire d'augmenter la quantité de base Zn-Li utilisée à 0,75 équivalent. La métallation a été observée sur le substituant phényle, en position 2', et non plus sur le triazole comme dans le cas précédent. Ainsi, le dérivé monoiodé **25b** a été obtenu avec 63% de rendement (Schéma 80).

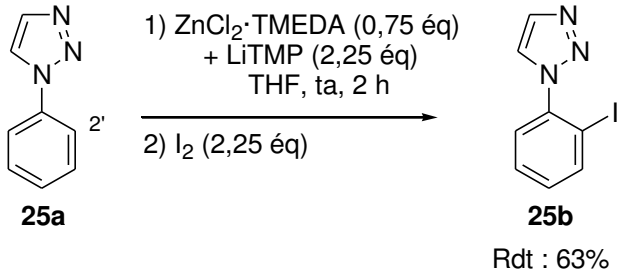


*Schéma 80 : Déprotométallation-iodation de **25a***

Concernant le groupement thiényle, la déprotométallation de **27a**, avec 0,5 équivalent de base Zn-Li, s'est effectuée régiosélectivement sur le site 5 du triazole et avec un rendement de 95% (Schéma 81). En augmentant la quantité de base à $ZnCl_2$·TMEDA (0,75 éq) et LiTMP (2,25 éq), une didéprotonation a été observée. La réaction n'est plus régiosélective avec trois produits résultants dont deux diiodés **27c** et **d** (59 et 28%) et le dérivé moniodé **27b**, minoritaire (8%).

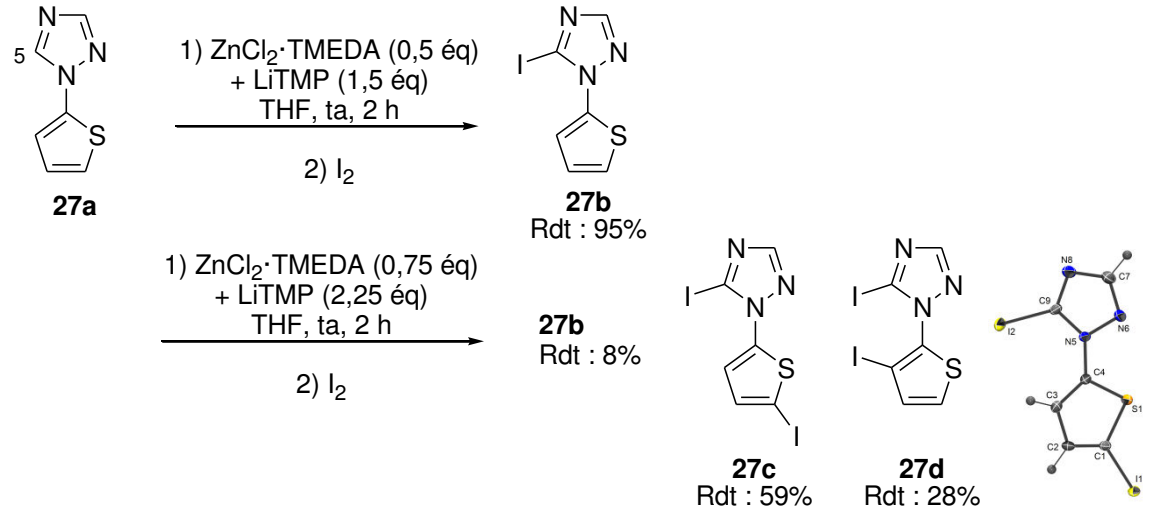
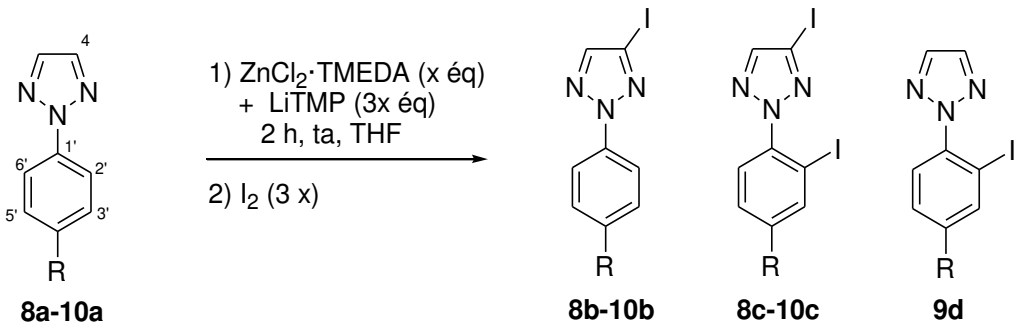


*Schéma 81 : Déprotométallation-iodation de **27a** avec la base Zn-Li et diagramme ORTEP (probabilité 50%) de **27c***

En utilisant comme substrat le 2-phényl-1,2,3-triazole (**8a**) et la base Zn-Li à hauteur d'un équivalent, le dérivé 4,2'-diiodé **8c** a été formé avec 56% de rendement au détriment du dérivé 4-iodé **8b** obtenu à 12%. Une conversion en **8c** à hauteur de 63% de rendement peut être obtenue en doublant la quantité de base mixte (Tableau 19, entrée 1).

En présence des groupements méthyle et isopropyle en position 4 du noyau phényle (substrats **9a** et **10a**), les dérivés 4-iodés **9b** et **10b** ont été formés de manière plus importante. Cependant, en utilisant $ZnCl_2$·TMEDA (2 éq) et LiTMP (6 éq), les dérivés 4,2'-diiodés **9c** et **10c** ont été obtenus avec respectivement 58 et 61% de rendement (Tableau 19, entrées 2 et 3). Dans le cas du substrat méthylé **9b**, le dérivé 4,2'-diiodé **9c** ainsi que le dérivé 2'-monoiodé **9d**, respectivement obtenus avec 6 et 13% de rendement, ont été confirmés par analyse de la structure par diffraction des rayons X (Figure 7).



Entrée	Substrat, R	Produit, Rdt (%)					
		8b-12b		**8c-12c**		**9d**	
		x = 1	x = 2	x = 1	x = 2	x = 1	x = 2
1	**8a**, H	12	2	56	63		
2	**9a** Me	15	7	32	58	13	6
3	**10a**, *i*-Pr	36	12	7	61		

Tableau 19 : Déprotométallation-iodation de 2-(4-alkylphényl)-1,2,3-triazoles avec la base Zn-Li

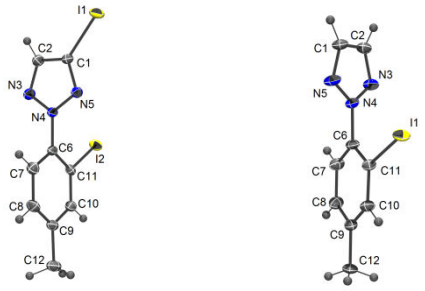


*Figure 7 : Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) de **9c** et **9d***

L'anisole étant aisément *ortho*-déprotoné dans des conditions de réaction identiques,[15d] il était intéressant d'inclure la métallation et piégeage du 2-(4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (**11a**) dans cette étude (Schéma 82). En raison de l'effet activant du groupement méthoxyle, une complète conversion a été observée. En revanche, comme attendu, plusieurs produits ont été isolés (**11c**, **11d**, **11'c**). Avec $ZnCl_2$·TMEDA (1 éq) et LiTMP (3 éq), les dérivés 4,2'-diiodés **11c**, 2'-monoiodé **11d** et 4,2'-diiodé **11'c** ont été obtenus avec respectivement 35, 18 et 3% de rendement. La formation de **11c** a pu néanmoins être améliorée jusqu'à 56% de rendement en utilisant $ZnCl_2$·TMEDA (2 éq) et LiTMP (6 éq). Malheureusement, ces conditions de réactions ont apporté une mauvaise régiosélectivité avec la formation d'un autre produit, le 4,2',5'-triodé **11e** avec 7% de rendement. Enfin, les structures des deux dérivés 4,2'- et 4,3'-diiodés, **11c** et **11'c**, ont été confirmés par diffraction des rayons X (Figure 8).

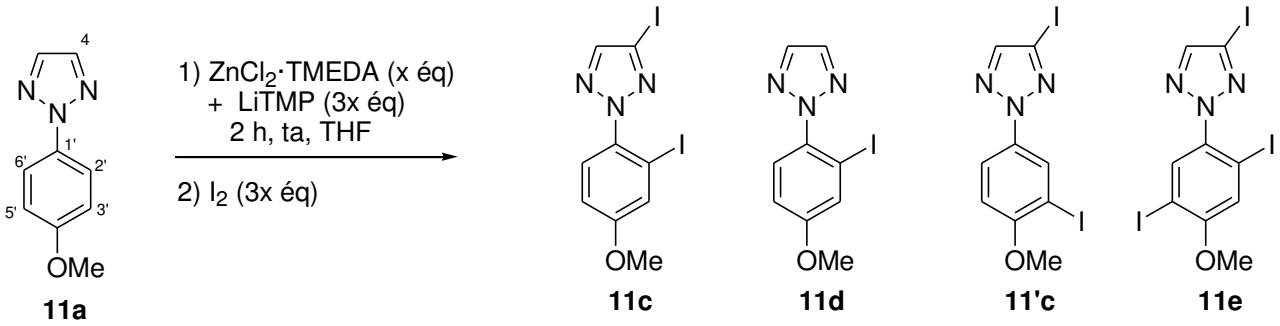


*Schéma 82 : Déprotométallation-iodation de **11a** avec la base Zn-Li*

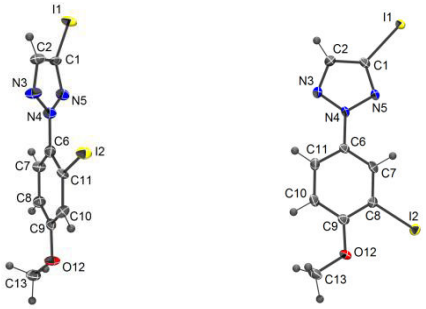


*Figure 8 : Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) de **11c** et **11'c***

Avec un groupement chloro en position 3' du noyau phényle, les résultats ont été plus complexes suite à la perte de symétrie de la molécule. En présence de la base Zn-Li, préparée à partir de $ZnCl_2$·TMEDA (1 éq) et LiTMP (3 éq), le 2-(3-chlorophényl)-1,2,3-triazole (**12a**) a été converti en un mélange des dérivés 4,6'-diiodé **12'c** (35% de rendement), 4,2'-diiodé **12c** (12%) et 4-monoiodé **12b** (6%) (Schéma 83). L'augmentation de la quantité de base (2 éq) a conduit à la formation exclusive des dérivés diiodés **12'c** et **12c** (59 et 19%, respectivement). Les structures des trois dérivés **12b**, **12c** et **12'c** ont été confirmées par diffraction des rayons X (Figure 9).

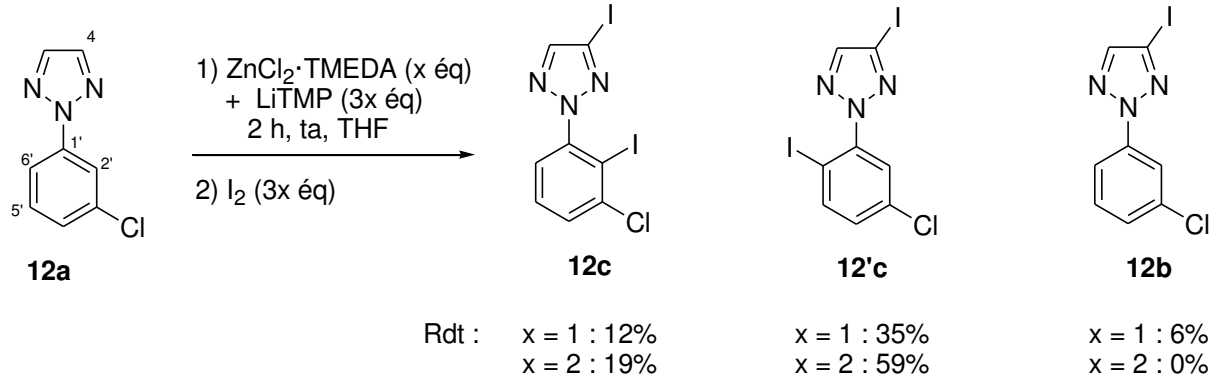


*Schéma 83 : Déprotométallation-iodation de **12a** avec la base Zn-Li*

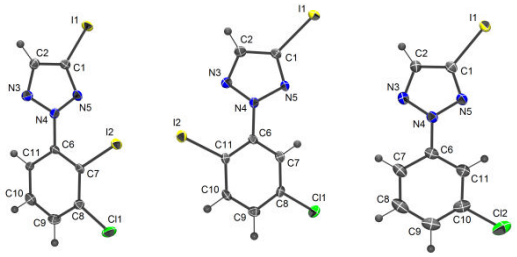


*Figure 9 : Diagrammes ORTEP (probabilité 30%) de **12b**, **12c** et **12'c***

c. Tentative de rationalisation des régiosélectivités observées

La régiosélectivité de ces réactions est en partie déterminée par l'acidité des hydrogènes portés par le substrat. A la lumière des valeurs des pK_a obtenues, comme précédemment, nous allons chercher à rationaliser les résultats expérimentaux.

Le calcul des acidités des CH dans le THF (Schéma 84) nous a permis d'identifier plusieurs sites de déprotonation possibles sur les 2-aryl-1,2,3-triazoles. A l'exception du composé **12a**, où un 3-chlorophényle est greffé sur le 1,2,3-triazole en position 2, le site le plus acide correspond à la position 4 du noyau azole (en α du triazole) tandis que le second site d'acidité correspond à la position 2' du phényle (en *ortho* du substituant du triazole).

De manière générale, les principaux dérivés obtenus sont au moins iodés sur leur position la plus acide (C4). Comparés au 2-phényl-1,2,3-triazole (**8a**), les dérivés portant un méthyle ou un groupement isopropyle en position 4 du noyau phényle (substrats **9a** et **10a**) ont des acidités CH plus basses en solution dans le THF. D'après les calculs, les déprotométallations des substrats alkylés seraient plus difficiles. Et les résultats expérimentaux utilisant la base Zn-Li préparée à partir de $ZnCl_2$·TMEDA (1 éq) et LiTMP (3 éq) concordent bien avec nos prédictions. Une augmentation des ratios monoiodé/diiodé selon l'ordre **8a** < **9a** < **10a** est observée. Il est à noter que le second site de déprotonation expérimental correspond également au second site acide (Tableau 19). Autre fait intéressant, en l'absence d'un autre substituant capable de coordiner un métal (provenant de la base ou des espèces métallées), l'azote du noyau peut jouer ce rôle et diriger la réaction vers les positions 4 et 2'.

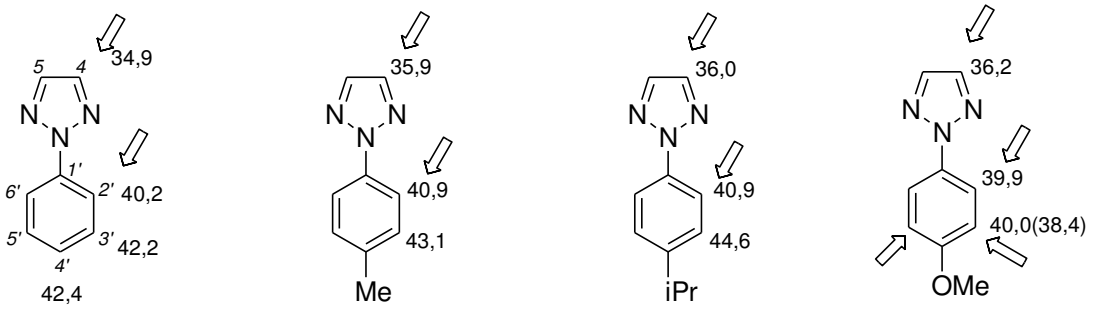
Lorsqu'un groupement méthoxyle est introduit en position 4 du noyau phényle (substrat **11a**), les sites voisins (*ortho* et *para*) sont acidifiés par ses effets inductifs tandis que l'acidité en position 4 du noyau 1,2,3-triazole est abaissée en raison d'un apport en électrons. Ainsi, on peut supposer que la première métallation a lieu en C4 puis d'autres réactions en C2' ou C3'. Expérimentalement, nous obtenons des mélanges. Si l'on peut expliquer ces

mélanges par les différences mineures entre les acidités, on doit également tenir compte de la contribution de la capacité à coordiner du groupement méthoxy (Tableau 19, entrée 4).

Les calculs effectués sur le dérivé chloro **12a** indiquent que l'halogène présente un fort effet acidifiant, non seulement sur les hydrogènes en *ortho*, mais également sur ceux en position *meta* et *para* qui sont acidifiés de manière significative.[54] Dans ce cas, les résultats expérimentaux s'opposent à la réaction attendue en C2'. En effet, si le dérivé 4,2'-diiodé **12c** est formé, le produit principal **12'c** résulte d'une seconde abstraction de proton en C6', éloigné du site le plus acide. La raison de l'absence d'une déprotométallation majeure en C2', malgré plusieurs unités de pK_a favorables à ce site, pourrait être l'encombrement stérique. Un résultat similaire, dans le cas du 1-(2-chloro-4-pyridyl)pyrazole, a déjà été rapporté précédemment.[53c] Encore une fois, les doublets libres du groupement chloro ou du noyau azole peuvent être impliqués dans la complexation métallique avec un impact sur la régiosélectivité (notamment par des changements d'acidité).

Les calculs des acidités de **25a** ne nous permettent pas de corréler l'acidité à la réaction de déprotonation. En effet, les hydrogènes du triazole sont rendus acides par l'effet inductif combiné des 3 azotes. Or, la réaction de déprotométallation s'est opérée régiosélectivement en position 2', sur le noyau phényle. Comme précédemment, ce type de métallation pourrait se jusitifier par la capacité de l'azote à coordiner la base pendant cette réaction.

Enfin, concernant les 1-aryl-1,2,4-triazoles, les composés **26a** et **27a** présentent tous deux l'hydrogène le plus acide en position 5 avec un pK_a de l'ordre de 27-28. Dans ces deux exemples, le résultat expérimental concorde avec une déprotonation du site le plus acide. Le groupement thiényle de **27a** présente également un fort effet acidifiant sur ses protons adjacents (position 3' et 5'). Ceci se traduit expérimentalement par un mélange de diiodés **27b**, **c** et **d** quand la quantité de base est augmentée (Schéma 81).



8a **9a** **10a** **11a**

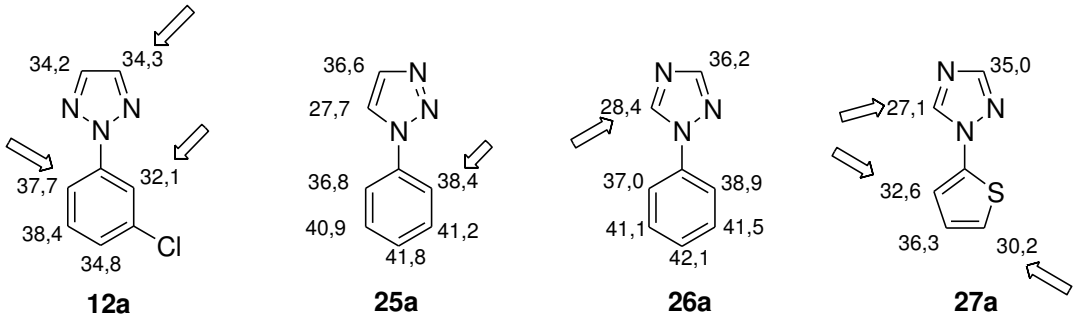


Schéma 84 : Valeurs des pK_a des triazoles déterminés par la méthode DFT B3LYP

Chapitre 3 : Application à la synthèse d'analogues du resvératrol

Le potentiel de la base Zn-Li a été évalué sur quelques azoles. Les triazoles et benzotriazoles ont été déprotométallés avec des rendements variables. Dans le cas des indazoles, nous avons observé une ouverture du noyau indazole après déprotométallation. L'étude de la déprotométallation de ces azoles a été étendue à la synthèse d'un analogue du resvératrol. Nous avons choisi d'utiliser quelques iodures dérivés afin d'accéder à ce type de molécules.

I. Molécules visées

Le resvératrol[60] est une phytoalexine, c'est-à-dire une substance d'origine végétale sécrétée par les plantes après exposition à des microorganismes. Présent dans le vin, ce composé est connu pour son large éventail de propriétés biologiques[61] et son rôle préventif des maladies neurodégénératives et cardiovasculaires, et du cancer.[60a, 60d, 62] Malheureusement, il est difficile d'identifier les cibles responsables de chacun de ses effets en raison des concentrations importantes requises qui sont de l'ordre du micromolaire (Schéma 85).[60c]

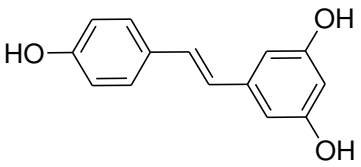
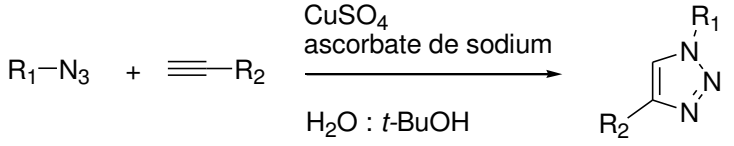


Schéma 85 : Structure du resvératrol

Ce problème a amené l'équipe de F. Pagliai à synthétiser des analogues en remplaçant la double liaison centrale par un 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué en vue d'accéder à des dérivés ayant un potentiel plus élevé.[60c] Pour cela, l'équipe a eu recours à une cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen selon le protocole amélioré de K. Sharpless (concept de la click-chemistry) selon le schéma 86.

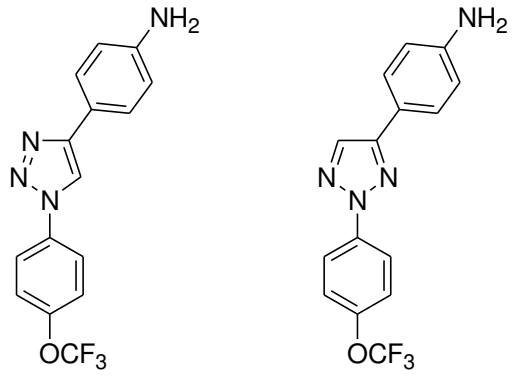


où R_1, R_2 : H, OH, OMe

Schéma 86 : Synthèse de 1,4-diaryl-1,2,3-triazoles par cycloaddition de Huisgen [3+2][60c]

L'activité cytotoxique (antiproliférative) de ces molécules a été déterminée sur plusieurs lignées cellulaires tumorales par l'équipe en mesurant la concentration inhibitrice médiane (IC_{50}). L'IC_{50} correspond à la dose de molécule entraînant 50% d'inhibition de prolifération cellulaire. Par conséquent, plus la valeur de l'IC_{50} est basse, plus le composé testé est efficace sur cette lignée cellulaire. En particulier, pour des cellules mammaires tumorales (de type MDA-MB-231), une IC_{50}>50 µM est obtenue pour le resvératrol contre une IC_{50} significative entre 10 et 100 nM pour certains analogues et notamment pour celui représenté sur le schéma 87 .

Dans cette dernière partie, nous nous sommes inspirés des travaux de F. Pagliai et avons envisagé la synthèse d'autres analogues du resvératrol. Compte tenu des méthodes de fonctionnalisation des triazoles que nous avons développées, nous avons opté pour le remplacement de la double liaison par un 1,2,3-triazole 2,4-disubstitué. En particulier, le composé **28e** portant un 4-trifluorométhoxyphényl en 1 et un 4-aminophényl en 4 du triazole a retenu toute notre attention compte tenu de sa similarité avec le composé de l'équipe de F. Pagliai (Schéma 87).



triazole de F. Pagliai **28e**

10 nM < IC_{50} < 100 nM

Schéma 87 : Analogues du resvératrol

La voie rétrosynthétique envisagée pour accéder à nos cibles est présentée sur le schéma 88. La cible pourrait être obtenue par couplage de Suzuki à partir d'un 2-aryl-4-iodo-1,2,3-triazole. L'accès à ce dernier serait envisagé par iodation d'un 2-aryl-1,2,3-triazole métallé en position 4.

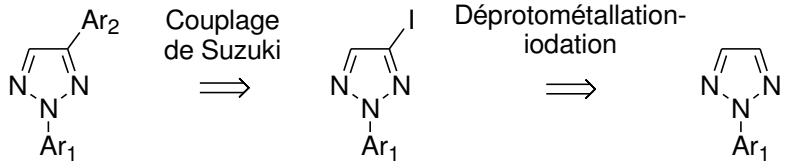


Schéma 88 : Voie rétrosynthétique envisagée pour les analogues du resvératrol

II. Synthèse de 2,4-diaryl-1,2,3-triazoles

II.1. Accès aux 2-aryl-4-iodo-1,2,3-triazoles

Le 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (**28a**) a été obtenu selon une *N*-arylation régiosélective sur l'azote 2 du 1,2,3-triazole, mise au point par l'équipe de S. Buchwald.[63] Cette réaction, catalysée au palladium, a fonctionné très efficacement avec le 1-bromo-4-(trifluorométhoxy)benzène (Schéma 89).

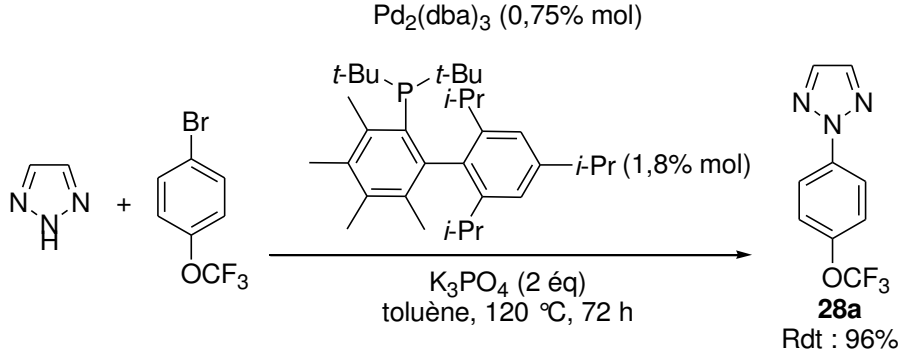


*Schéma 89 : Synthèse du 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (**28a**)*

La déprotométallation de **28a**, en présence de 0,5 équivalent de base Zn-Li, s'est opérée modestement sur deux sites : le triazole et le substituant. Ainsi, trois dérivés ont été générés : deux dérivés monoiodés **28b** et **d** (25 et 6%) et le dérivé diiodé **28c** (21%). Le substrat a également été récupéré avec 33% de rendement (Schéma 90). De ces trois produits, seul **28b** a pu être isolé.

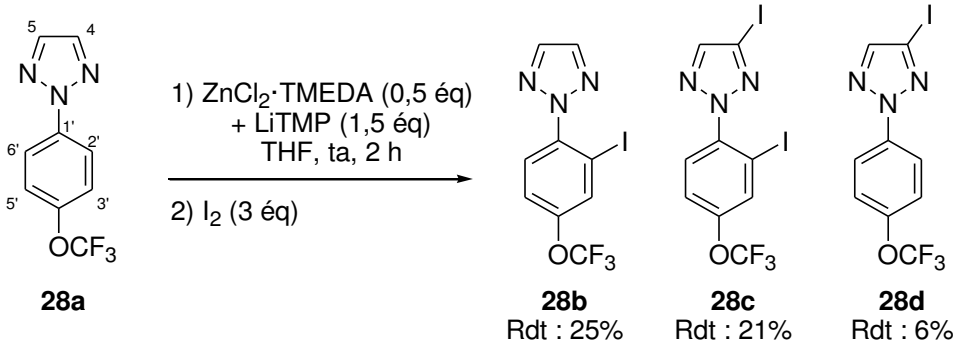


*Schéma 90 : Déprotométallation-iodation du 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (**28a**) avec la base Zn-Li*

Les valeurs des pKa du substrat 28a ont été comparées avec celles du 2-phényl-1,2,3-triazole (8a) pour tenter de rationaliser les résultats sur la déprotométallation de 28a utilisant ZnCl2·TMEDA (0,5 éq) et LiTMP (1,5 éq). La présence d'un groupement électroattracteur OCF3 acidifie fortement les hydrogènes du noyau phényle en ortho (9 unités de pKa) mais aussi en méta (environ 4 unités). Ceci rend la déprotonation du noyau phényle compétitive avec celle du triazole. Un tel effet pourrait être à l'origine des mélanges de dérivés iodés obtenus dans le cas de **28a** (Schéma 91).

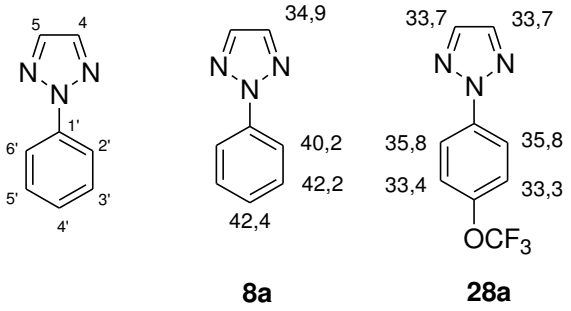


*Schéma 91 : Valeurs des pKa du 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (**28a**)*

L'absence de régiosélectivité en position 4, et donc l'obtention d'un mélange au lieu d'un seul dérivé 4-iodé, a compromis l'accès à la cible **28e**. Nous avons donc revu nos objectifs.

II.2. Couplage de Suzuki

Les objectifs ont donc été légèrement modifiés suite aux résultats précédents. Nous avons réorienté nos travaux vers la synthèse de différents 4-aryl-2-phényl-1,2,3-triazoles à partir de l'iodure **8b** par couplage de type Suzuki.

Ainsi, après avoir obtenu le 4-iodo-2-phényl-1,2,3-triazole (**8b**, Tableau 19, entrée 1) suite à la double condensation et catalyse en présence de cuivre (Tableau 17) et la déprotométallation-iodation (réactions que nous avons présentées précédemment), ce substrat a été engagé dans un couplage de Suzuki pallado-catalysé. La réaction mise en œuvre avec divers acides arylboroniques a permis d'obtenir les 4-aryl-2-phényl-1,2,3-triazoles correspondants **29b** et **30b** avec des rendements de 70 et 54%, respectivement (Schéma 92).

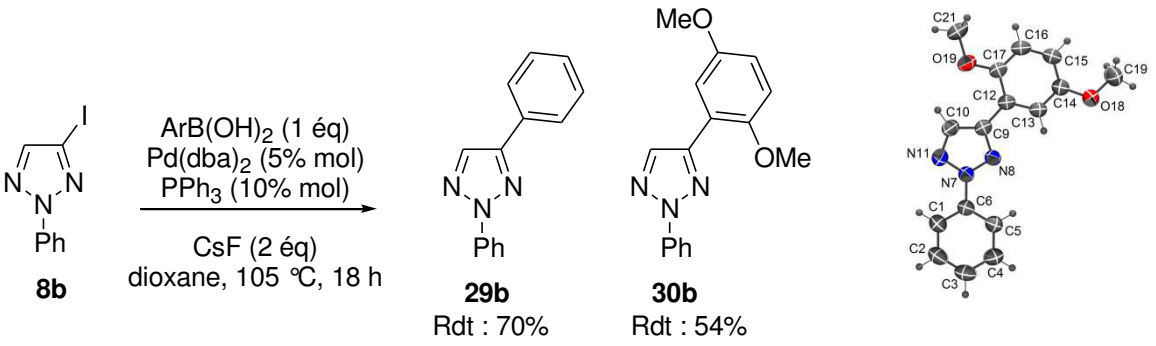


*Schéma 92 : Synthèse des dérivés **29b** et **30b** par couplage de Suzuki et diagramme ORTEP (probabilité 50%) de **30b***

Un autre protocole a été adopté par la suite pour éviter que les produits ne soient pollués par le ligand dba après purification. D'autres réactions de couplage de Suzuki entre des acides arylboroniques et le 2-phényl-1,2,3-triazole (**8b**) ont ainsi été réalisées en présence de carbonate de sodium comme base et de $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur dans le DME à reflux. Les triazoles couplés **31b** et **32b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 98 et 87%. Leur structure a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Schéma 93).

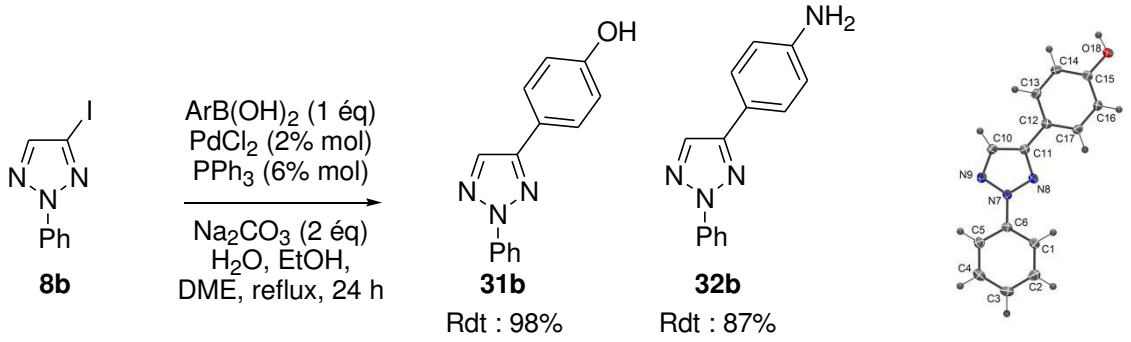


*Schéma 93 : Synthèse des dérivés **31b** et **32b** par couplage de Suzuki et diagramme ORTEP (probabilité 50%) de **31b***

III. Synthèse de 4-aryl-2-(2-arylphényl)-1,2,3-triazoles

Dans l'optique de préparer des 1-phényl-1,2,3-triazoles portant des aryles différents sur les sommets 4 et 2', nous avons envisagé une réaction séquentielle de Suzuki à partir du substrat diiodé **8c** (Schéma 94). Malheureusement, au lieu d'obtenir sélectivement un produit de monocouplage, nous avons obtenu un mélange. La tentative de mono-couplage de Suzuki semblent être un échec, nous avons donc, une seconde fois, modifié les cibles de synthèse. A la place des 1-phényl-1,2,3-triazoles portant des aryles différents en 4 et 2', nous avons choisi de réaliser des bis(couplages) pour accéder à des 4-aryl-2-(2-arylphényl)-1,2,3-triazoles.

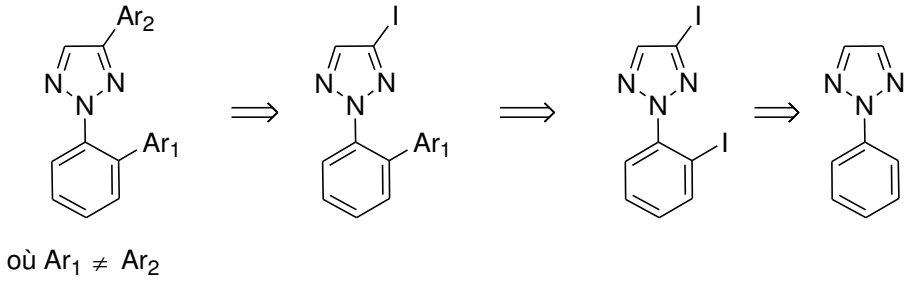
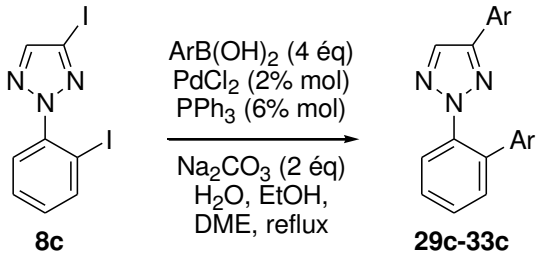


Schéma 94 : Voie de rétrosynthèse envisagée pour les 4-aryl-2-(2-arylphényl)-1,2,3-triazoles

Le protocole précédent a donc été réutilisé en multipliant par quatre la quantité d'arylboronique (4 éq). Les triazoles dicouplés ont été obtenus avec des rendements variant de 73 à 92% (Tableau 20).



8c **29c-33c**

Entrée	Ar	Produit	Rdt (%)
1	Ph	**29c**	90
2	C_6H_4-4-OMe	**30c**	75
3	C_6H_4-4-OH	**31c**	92
4	C_6H_4-4-NH_2	**32c**	73
5	C_6H_4-3-Cl	**33c**	83

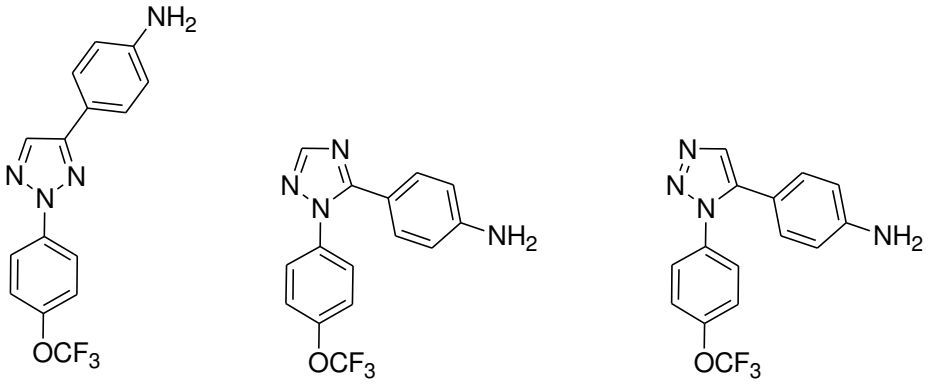
*Tableau 20 : Synthèse des dérivés **29c-33c** par couplage de Suzuki*

IV. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, la molécule cible initiale n'a pu être synthétisée suite aux complications rencontrées lors d'une des étapes intermédiaires. Les objectifs ont été réorientés progressivement vers un couplage du triazole monoiodé **8b**. Pour compléter l'étude, nous avons également tenté d'obtenir des triazoles portant deux aryles différents. Des difficultés de régiosélectivité ont été rencontrées pendant la réaction. Ceci nous a conduit à redéfinir les synthèses vers un bis(couplage).

Les produits issus du monocouplage et bis(couplage) seront évalués biologiquement dans le cadre d'une collaboration avec le professeur Raphaël Duval de l'Université de Nancy. Les cellules exposées aux molécules étudiées seront en accord avec l'étude de l'équipe de F. Pagliai : la lignée MDA-MB-231.[60c] Nous pourrons ainsi déterminer leurs propriétés cytotoxiques. Le test MTT sera utilisé pour estimer la numération des cellules vivantes grâce au marqueur du sel de tétrazolium (test colorimétrique). Eventuellement, ces produits seront également testés pour déterminer leur potentiel antibactérien.

D'autres molécules pourront également être synthétisées en utilisant ces protocoles et testées ultérieurement. Il serait intéressant par la suite de valoriser ces résultats par la synthèse et tests de molécules similaires à **28e** (Schéma 95).



28e

*Schéma 95 : Dérivés analogues de **28e***

Conclusion générale

Nous avons mis en évidence une nouvelle base mixte Fe-Li (étude sur la 2-méthoxypyridine) obtenue en associant 1 équivalent de $FeBr_2$ à 3 équivalents de LiTMP.

Comparée aux bases Zn-Li[15a, 15b, 15d, 16, 20a, 53c] et Cd-Li[15c, 18c, 20a] déjà synthétisées dans notre laboratoire, la base obtenue par combinaison de $FeBr_2$ avec 3 équivalents de LiTMP est moins efficace en terme de conversion et de chimiosélectivité. Cette base peut néanmoins s'avérer utile pour la fonctionnalisation de substrats par des fonctions aldéhydes ainsi que d'autres électrophiles. L'autre avantage qu'elle présente, c'est d'être constituée par un réactif (le fer) très abondant, peu onéreux et peu polluant contrairement à certaines combinaisons mixtes au lithium déjà étudiées.[49]

Les conditions optimales de déprotonation ayant été identifiées, la transposition à d'autres substrats aromatiques et des substrats sensibles a été menée. Pour élargir l'étude, nous avons orienté les recherches vers une comparaison des bases synthétisées au laboratoire. Chaque base présente différents avantages et inconvénients que l'on pourrait résumer dans le schéma suivant :

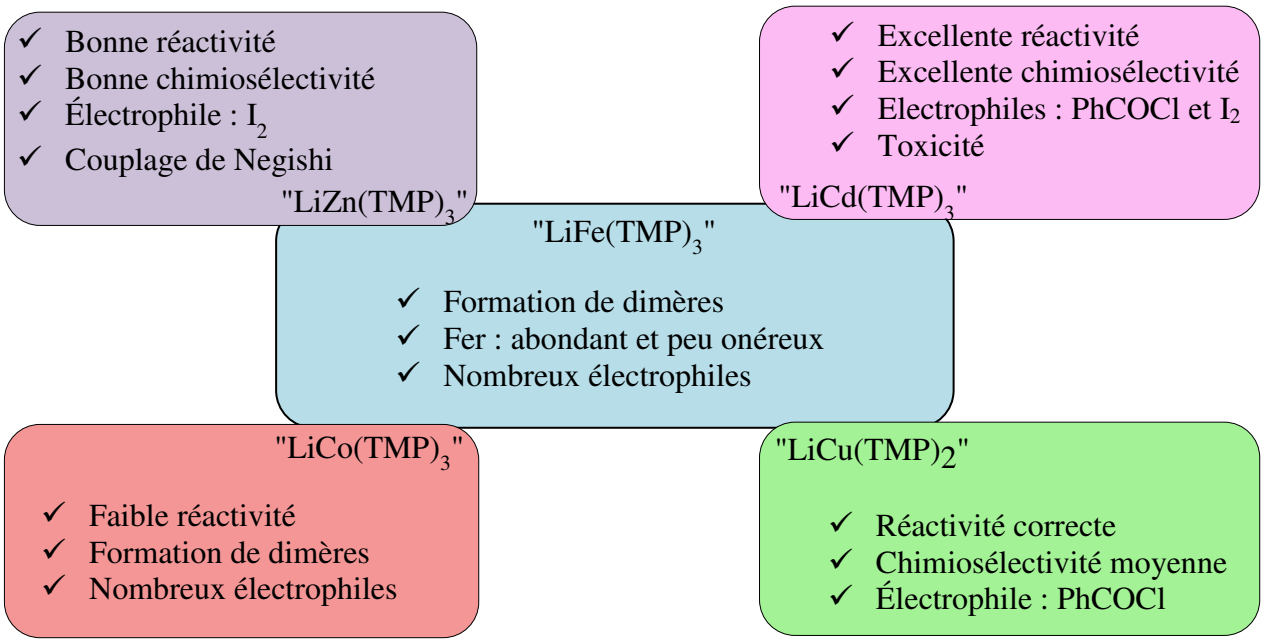


Schéma 96 : Avantages et inconvénients de chaque combinaison mixte lithium-métal

Globalement, les bases Cd-Li et Zn-Li ont montré leur efficacité en déprotométallation. Notre choix s'est posé sur la base Zn-Li où le zinc n'est pas un métal

lourd et polluant contrairement au cadmium. Nous avons valorisé cette base en fonctionnalisant des substrats sensibles tels que les di et triazoles.

Pour la première fois, des 2-aryl-1,2,3-triazoles ont pu être déprotométallés. Ces fonctionnalisations ont pu être effectuées à l'aide de la base mixte Zn-Li. Celle-ci présente l'avantage d'être compatible avec les substrats sensibles sans provoquer l'ouverture du cycle comme certains réactifs plus polaires. La base bimétallique a donc montré son efficacité dans la fonctionnalisation de substrats sensibles. Les dérivés iodés obtenus pourraient être utilisés dans un couplage croisé de Suzuki.

Nous avons étendu l'étude à d'autres substrats sensibles. Les précédents membres de l'équipe ont déjà travaillé sur les pyrazoles.[15e] Dans cette optique, nous orientons les travaux sur les indazoles ainsi que les triazoles et benzotriazoles. Le but était de déterminer la régiosélectivité. Nous avons ensuite tenté de rationaliser les résultats par les pK_a dans l'optique de mieux comprendre la réaction, et de considérer l'accès à des molécules cibles.

Les di et triazoles ainsi que leurs dérivés benzo sont des éléments essentiels présents dans les molécules d'intérêt biologique et les matériaux dans une grande gamme d'applications. Ces faits nous ont motivé dans le choix de ces molécules en tant que subtrats.

Dans le dernier chapitre, notre objectif a été de synthétiser des molécules d'intérêt biologique. Cet objectif a été réalisé en 4 étapes : synthèse des azoles, insertion d'un halogène après déprotométallation des substrats, couplage pallado-catalysé des dérivés obtenus, et enfin le test des activités biologiques des composés finaux.

Les résultats obtenus sont positifs dans le sens où un protocole de fonctionnalisation a pu être optimisé. Celui-ci a pu être utilisé pour proposer une voie de synthèse d'analogues du resvératrol différente de la click-chemistry ou méthode de Huisgen. Ces protocoles optimisés pourraient être à nouveau utilisés dans la synthèse d'autres analogues du resvératrol voire d'autres molécules.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Instrumentation

I.1. Température de Fusion

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

I.2. Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AC-300 : ^{1}H (300,13 MHz), ^{13}C (75,47 MHz), ^{19}F (282 MHz).

Les déplacements chimiques notés δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F). Le solvant résiduel en RMN ^{1}H et le solvant deutéré en RMN ^{13}C sont utilisés comme références internes ($CDCl_3$ ou acétone-d_6).

Les constantes de couplage sont notées J.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour la multiplicité des signaux :

s : singulet d : doublet

t : triplet q : quadruplet

sl : signal large m : massif (signal complexe ou superposition de signaux simples)

Les combinaisons d'abréviations sont possibles. Par exemple, "td" indique triplet dédoublé.

I.3. Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse haute résolution ont été effectués par le "Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest" de Rennes. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre MS/MS ZABSpec TOF en impact électronique (EI).

L'autre appareil de GC utilisé est un HP 6890 s'appuyant sur l'impact électronique.

I.4. Diffraction des Rayons X

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

I.5. Spectroscopie Infra-Rouge

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

II. Chromatographies

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

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

III. Solvants et réactifs

III.1. Traitement des réactifs commerciaux

III.1.1. Solvants

Tous les solvants utilisés sont distillés avant utilisation :

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

III.1.2. Les réactifs

Les amines (TMEDA, TMP-H) sont utilisées directement ou stockées sur potasse sous dessicateur.

Les substrats issus de l'arylation ont été purifiés sur colonne de chromatographie puis séchés sur chlorure de calcium pendant une nuit avant d'être utilisés pour la métallation.

III.1.3. Complexe de zinc

Le complexe $ZnCl_2$·TMEDA utilisé pour la synthèse de la base Zn-Li est stocké dans des flacons de 5 g sous atmosphère d'argon dans un dessicateur contenant du chlorure de calcium.

Protocole général 1 : synthèse du complexe $ZnCl_2$·TMEDA[64]

Dans un bicol de 250 mL parfaitement sec, sous atmosphère d'argon, le chlorure de zinc ($ZnCl_2$) (5g ; 0,04 mol) est chauffé sous vide au décapeur thermique pendant une demi-heure. Après refroidissement, ce dernier est ajouté à 100 mL de THF sec. La solution est chauffée jusqu'à complète dissolution du sel (environ 60 °C). 11 mL de *N*,*N*,*N'*,*N'*-

tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) sont alors additionnés lentement au pousse-seringue. Le mélange est laissé sous agitation sous argon pendant deux heures. Les solvants sont évaporés sous vide et le solide recristallisé dans un minimum de THF (environ 18 mL). Les cristaux blancs sont obtenus par filtration sur Büchner et lavés au pentane.

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 176 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : ($ZnCl_2$·TMEDA) : 2,65 (s ; 12H) ; 2,77 (s ; 4H)

III.2. Substrats azoliques

Protocole général 2

Dans un tube de schlenk sous argon, le mélange suivant est préparé : CuI (0,10 g, 0,50 mmol), l'azole nécessaire (10 mmol), K_3PO_4 (4,4 g, 20 mmol), le dérivé halogéné nécessaire (12 mmol) et la *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine (0,11 mL, 1,0 mmol) dans le DMF (5 mL). Ce dernier a été dégazé et chauffé sous argon à 120 °C pour 72 h. Après filtration sur Célite® (rinçage au méthanol) et évaporation de tous les solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Protocole général 3 : préparation des 2-aryl-1,2,3-triazoles

Cette synthèse s'est effectuée en deux temps. Tout d'abord, la phénylosazone a été obtenue grâce à la phénylhydrazine (2,20 g, 20 mmol) et le glyoxal (30 mg, 3% mol, 0,6 mmol) en présence de 10 mL d'H_2O à 0 °C. La pâte obtenue contenant la phénylosazone est filtrée sur Büchner et rincée au DCM.

Dans un second temps, la phénylosazone (1,25 g, 5,2 mmol) est ajoutée au triflate de cuivre (0,10 g, 5% mol, 0,3 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h dans du toluène (50 mL). Le produit est concentré sous vide et purifié par colonne de chromatographie sur silice.

Protocole général 4 : préparation du 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole

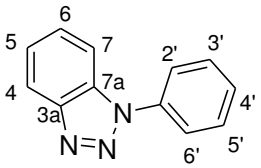
Dans un tube de Schlenk sous argon, le mélange suivant est préparé : $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 90 µmol) et le 2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tétraméthyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphényle (104 mg, 0,22 mmol) dans du toluène (6 mL). Ce dernier est chauffé à 120 °C

pendant 5 min puis ajouté à un second tube de Schlenk sous argon contenant : K_3PO_4 (5,1 g, 24 mmol), le 1,2,3-triazole (0,83 mL, 14 mmol) et le 1-bromo-4-(trifluorométhoxy)benzène (1,8 mL, 12 mmol) dans du toluène (6 mL). Il est de nouveau chauffé à 120 °C pendant 24 h. L'ajout de CH_2Cl_2 (30 mL) s'est effectué à température ambiante à l'issue des 24 h, la phase organique a été rincée avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl. La solution est concentrée sous vide et le produit brut purifié par colonne de chromatographie sur silice.

Protocole général 5

Dans un ballon sous argon sont introduits Cu_2O (0,12 g ; 0,80 mmol), le 1,2,3-triazole (0,48 mL ; 8,0 mmol), la 1,10-phénanthroline (0,29 g ; 1,6 mmol), l'iodobenzène (1,1 mL ; 9,6 mmol) et le fluorure de tétraméthylammonium (2,2 g ; 24 mmol). Le mélange est chauffé sous argon à 120 °C pendant 48 h. CH_2Cl_2 (10 mL) est ajouté à ce dernier. Après filtration sur Célite®, la phase organique est lavée avec une solution saturée en sel (2 x 5 mL) puis le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1-phénylbenzotriazole (17a) [65] : protocole général 2



M = 195,22 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_9N_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et iodobenzène (1,4 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,11 g ; rdt = 57%

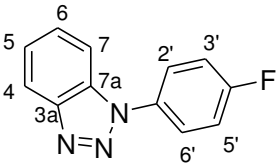
Aspect : poudre orange

Point de fusion : 86 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,45 (dt ; 1H ; *J* = 8,2 ; 6,9 et 1,0 Hz) ; 7,49-7,65 (m ; 4H) ; 7,75-7,82 (m ; 3H) ; 8,16 (dt ; 1H ; *J* = 8,1 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,5 (CH) ; 120,5 (CH) ; 123,1 (2CH) ; 124,5 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,8 (CH) ; 130,0 (2CH) ; 132,5 (C) ; 137,2 (C) ; 146,7 (C)

1-(4-fluorophényl)benzotriazole (18a)[65] : protocole général 2



M = 213,21 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_8FN_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 1-fluoro-4-iodobenzène (2,7 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,71 g ; rdt = 80%

Aspect : poudre jaune

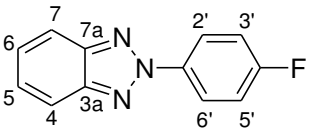
Point de fusion : 119 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,27-7,33 (m ; 2H) ; 7,43 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 7,0 et 1,0 Hz) ; 7,55 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 6,9 et 1,1 Hz) ; 7,68 (dt ; 1H ; *J* = 8,4 et 0,9 Hz) ; 7,72-7,77 (m ; 2H); 8,14 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 1,0 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,0 (CH) ; 116,9 (d ; 2CH ; J_F = 23 Hz) ; 120,3 (CH) ; 124,5 (CH) ; 124,8 (d ; 2CH ; J_F = 9 Hz) ; 128,4 (CH) ; 132,3 (C) ; 133,1 (d ; C ; J_F = 3 Hz) ; 146,4 (C) ; 162,3 (d ; C ; J_F = 249 Hz)

RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : -112

2-(4-fluorophényl)benzotriazole (18'a) : protocole général 2



M = 213,21 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_8FN_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 1-fluoro-4-iodobenzène (2,7 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 133 mg ; rdt = 5%

Aspect : poudre verte

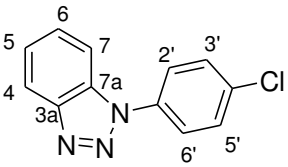
Point de fusion : 92 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,21-7,24 (m ; 2H) ; 7,41-7,44 (m ; 2H) ; 7,91-7,94 (m ; 2H) ; 8,32-8,37 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 116,5 (d ; 2CH ; J_F = 23 Hz) ; 118,4 (2CH) ; 122,5 (d ; 2CH ; J_F = 9 Hz) ; 127,4 (2CH) ; 136,7 (d ; C ; J_F = 3 Hz) ; 145,2 (2C) ; 162,9 (d ; C ; J_F = 249 Hz)

RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : -112

1-(4-chlorophényl)benzotriazole (19a)[65] : protocole général 2



M = 229,67 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_8ClN_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 1-chloro-4-iodobenzène (2,9 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,80 g ; rdt = 78%

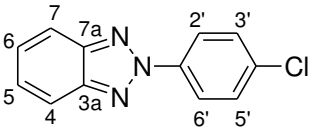
Aspect : poudre verte

Point de fusion : 159 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,46 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 6,9 et 1,0 Hz) ; 7,55-7,62 (m ; 3H) ; 7,74 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 1,0 et 0,9 Hz) ; 7,74-7,77 (m ; 2H) ; 8,16 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 1,0 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,2 (CH) ; 120,5 (CH) ; 124,0 (2 CH) ; 124,7 (CH) ; 128,6 (CH) ; 130,1 (2 CH) ; 132,2 (C) ; 134,5 (C) ; 135,6 (C) ; 146,6 (C)

2-(4-chlorophényl)benzotriazole (19'a) : protocole général 2



M = 229,67 g/mol

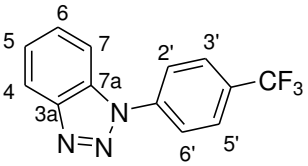
Formule brute : $C_{12}H_8ClN_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 1-chloro-4-iodobenzène (2,9 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 61 mg ; rdt = 9%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,39-7,45 (m ; 2H) ; 7,48-7,54 (m ; 2H) ; 7,89-7,93 (m ; 2H) ; 8,28-8,32 (m ; 2H)

1-(4-trifluorométhylphényl)benzotriazole (20a)[65] : protocole général 2



M = 263,22 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_8F_3N_3$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 1-iodo-4-(trifluorométhyl)benzène (1,8 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,87 g ; rdt = 71%

Aspect : poudre blanche

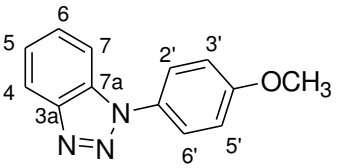
Point de fusion : 168 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,49 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 7,0 et 0,9 Hz) ; 7,64 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 7,0 et 1,0 Hz) ; 7,80 (dt ; 1H ; *J* = 8,4 et 0,9 Hz) ; 7,90 (d ; 2H ; *J* = 8,4 Hz) ; 7,99 (d ; 2H ; *J* = 8,4 Hz) ; 8,19 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 1,0 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,2 (CH) ; 120,7 (CH) ; 122,6 (2CH) ; 123,8 (q ; CF_3 ; J_F = 272 Hz) ; 124,9 (CH) ; 127,3 (q ; 2CH ; J_F = 4 Hz) ; 129,0 (CH) ; 130,5 (C ; J_F = 33 Hz) ; 132,0 (C) ; 140,0 (C) ; 146,8 (C)

RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : -63

1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (21a)[65] : protocole général 2



M = 225,25 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{11}N_3O$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 4-iodoanisole (2,9 g) avec la procédure 1 mais CuI (0,20 g ; 1,0 mmol) et *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine (0,22 mL ; 2,0 mmol)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,97 g ; rdt = 43%

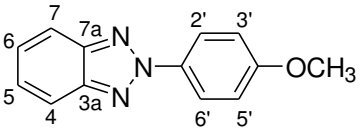
Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 98 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,89 (s ; 3H) ; 7,08-7,13 (m ; 2H) ; 7,40 (ddd ; 1H ; *J* = 8,2 ; 6,9 et 1,0 Hz) ; 7,52 (ddd ; 1H ; *J* = 8,2 ; 6,9 et 1,0 Hz) ; 7,63-7,68 (m ; 3H) ; 8,12 (dt ; 1H ; *J* = 8,1 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 55,8 (OMe) ; 110,4 (CH) ; 115,1 (2CH) ; 120,3 (CH) ; 124,3 (CH) ; 124,7 (2CH) ; 128,1 (CH) ; 130,1 (C) ; 132,7 (C) ; 146,4 (C) ; 159,9 (C)

2-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (21'a)[65] : protocole général 2



M = 225,25 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{11}N_3O$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 4-iodoanisole (2,8 g) avec la procédure 1 mais CuI (0,20 g ; 1,0 mmol) et *N*,*N*'-diméthyléthylènediamine (0,22 mL ; 2,0 mmol)

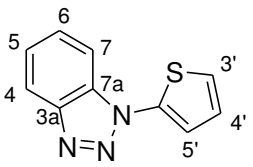
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 68 mg ; rdt = 3%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 102 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,90 (s ; 3H) ; 7,04-7,07 (m ; 2H) ; 7,39-7,43 (m ; 2H) ; 7,91-7,94 (m ; 2H) ; 8,26-8,29 (m ; 2H)

1-(2-thiényl)benzotriazole (22a)[65] : protocole général 2



M = 201,25 g/mol

Formule brute : $C_{10}H_7N_3S$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 2-iodothiophène (2,5 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 4:1) ; m = 165 mg ; rdt = 41%

Point de fusion : 76 °C

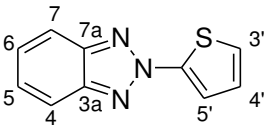
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,15 (dd ; 1H ; *J* = 5,4 et 3,6 Hz) ; 7,34 (dd ; 1H ; *J* = 5,7 et 1,5 Hz) ; 7,39 (dd ; 1H ; *J* = 3,6 et 1,2 Hz ;) ; 7,45 (ddd ; 1H ; *J* = 8,1 ; 6,9 et 0,9 Hz) ; 7,58 (ddd ; 1H ; *J* = 7,8 ; 6,9 et 0,9 Hz) ; 7,75 (dt ; 1H ; *J* = 8,4 et 0,9 Hz) ; 8,13 (dt ; 1H ; *J* = 8,4 et 1,0 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,4 (CH) ; 120,0 (CH) ; 120,5 (CH) ; 123,5 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,5 (CH) ; 128,9 (CH) ; 132,9 (C) ; 137,6 (C) ; 146,2 (C)

IR (ATR) : 3109 ; 1610 ; 1551 ; 1490 ; 1459 ; 1444 ; 1283 ; 1229 ; 1177 ; 1055 ; 962 ; 845 ; 782 ; 742 ; 696 cm^{-1}

HRMS (ESI/ASAP) : calculé pour $C_{10}H_8N_3S$ $[M+H]^+$ 202 ,0439 ; trouvé 202,0437

2-(2-thiényl)benzotriazole (22'a) : protocole général 2



M = 201,25 g/mol

Formule brute : $C_{10}H_7N_3S$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 2-iodothiophène (2,5 g)

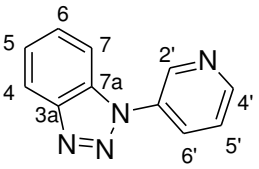
Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 4:1) ; m = 100 mg ; rdt = 5%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 114 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,08 (dd ; 1H ; *J* = 5,4 et 3,9) ; 7,24 (dd ; 1H ; *J* = 5,4 et 1,5 Hz) ; 7,42 (dd ; 2H ; *J* = 6,6 et 3,1 Hz) ; 7,77 (dd ; 1H ; *J* = 3,9 et 1,5 Hz) ; 7,89 (dd ; 2H ; *J* = 6,6 et 3,1 Hz)

1-(3-pyridyl)benzotriazole (23a)[65] : protocole général 2



M = 196,21 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_8N_4$

Réactifs : benzotriazole (1,2 g) et 3-iodopyridine (2,5 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/AcOEt (9:1) ; m = 1,35 g ; rdt = 69%

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 142 °C

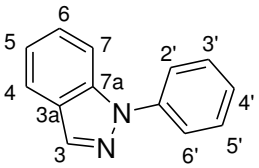
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,47 (ddd ; 1H ; *J* = 8,2 ; 7,0 et 1,0 Hz) ; 7,56-7,63 (m ; 2H) ; 7,76 (dt ; 1H ; *J* = 8,3 et 0,9 Hz) ; 8,14-8,18 (m ; 2H) ; 8,76 (d ; 1H ; *J* = 4,2 Hz) ; 9,12 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,0 (CH) ; 120,7 (CH) ; 124,6 (CH) ; 124,9 (CH) ; 129,0 (CH) ; 130,3 (CH) ; 132,2 (C) ; 134,0 (C) ; 143,6 (CH) ; 146,7 (C) ; 149,8 (CH)

IR (ATR) : 3087 ; 3053 ; 3024 ; 1579 ; 1495 ; 1457 ; 1427 ; 1287 ; 1265 ; 1192 ; 1065 ; 810 ; 731 ; 702 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{11}H_8N_4$; *M* = 196,21 ; monoclinique ; *P* $2_1/c$; *a* = 11, 2914(14) ; *b* = 3,7335(4) ; *c* = 21,924(3) Å ; β = 96,597(7) ° ; *V* = 918,1(2) $Å^3$; *Z* = 4 ; *d* = 1, 42 g cm^{-3} ; μ = 0,091 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2081 intensités uniques et 137 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0, 1134 ($R(F)$ = 0, 0533) pour 1241 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

1-phénylindazole (13a)[66] : protocole général 2



M = 194,23 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{10}N_2$

Réactifs : indazole (1,2 g) et iodobenzène (1,4 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,90 g ; rdt = 98%

Aspect : poudre verte

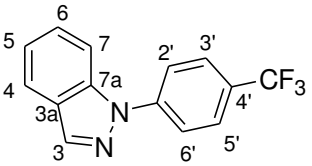
Point de fusion : 83 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,24 (ddd ; 1H ; *J* = 8,1 ; 6,9 et 0,9 Hz) ; 7,35 (tt ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,2 Hz) ; 7,44 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 6,9 et 1,2 Hz) ; 7,52-7,58 (m ; 2H) ; 7,72-7,76 (m ; 3H) ; 7,78-7,83 (m ; 1H) ; 8,22 (d ; 1H ; *J* = 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,5 (CH) ; 121,4 (CH) ; 121,6 (CH) ; 122,8 (2CH) ; 125,4 (C) ; 126,7 (CH) ; 127,3 (CH) ; 129,6 (2CH) ; 135,5 (CH) ; 138,8 (C) ; 140,3 (C)

IR (ATR) : 3062 ; 1614 ; 1598 ; 1501 ; 1467 ; 1417 ; 1379 ; 1356 ; 1198 ; 1089 ; 1063 ; 978 ; 905 ; 838 ; 771 ; 741 ; 709 ; 693 cm^{-1}

1-(4-trifluorométhylphényl)indazole (14a)[66] : protocole général 2



M = 262,23 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_9F_3N_2$

Réactifs : indazole (1,2 g) et 1-iodo-4-trifluorométhylbenzène (1,8 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 2,60 g ; rdt = 99%

Aspect : poudre jaune

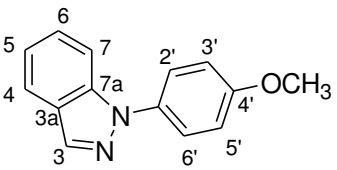
Point de fusion : 68 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,28 (ddd ; 1H ; *J* = 7,8 ; 7,0 et 1,0 Hz) ; 7,49 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 6,9 et 1,2 Hz) ; 7,82 (m ; 4H) ; 7,91 (d ; 2H ; *J* = 8,4 Hz) ; 8,25 (d ; 1H ; *J* = 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,1 (CH) ; 121,7 (CH) ; 122,0 (2CH) ; 122,2 (CH) ; 124,1 (q ; CF_3 ; J_F = 272 Hz) ; 126,7 (q ; 2CH ; J_F = 4 Hz) ; 127,8 (CH) ; 128,1 (q ; C ; J_F = 33 Hz) ; 136,6 (CH) ; 138,6 (C) ; 143,1 (C) ; 143,2 (C)

RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : -62,3

1-(4-méthoxyphényl)indazole (15a)[66] : protocole général 2



M = 224,26 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{12}N_2O$

Réactifs : indazole (1,2 g) et 4-iodoanisole (2,8 g)

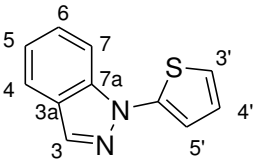
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,77 g ; rdt = 79%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,87 (s ; 3H) ; 7,03-7,06 (m ; 2H) ; 7,20 (ddd ; 1H ; *J* = 7,8 ; 6,9 et 0,9 Hz) ; 7,39 (ddd ; 1H ; *J* = 8,1 ; 6,9 et 0,9 Hz) ; 7,58-7,65 (m ; 3H) ; 7,78 (dt ; 1H ; *J* = 8,1 et 1,0 Hz) ; 8,16 (d ; 1H ; *J* = 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 55,4 (OMe) ; 110,1 (CH) ; 114,5 (2CH) ; 121,1 (CH) ; 121,2 (CH) ; 124,3 (2CH) ; 124,9 (C) ; 126,8 (CH) ; 133,2 (C) ;134,7 (CH) ; 138,8 (C) ; 156,2 (C)

1-(2-thiényl)indazole (16a) : protocole général 2



M = 200,26 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_8N_2S$

Réactifs : indazole (1,2 g) et 2-iodothiophène (2,5 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,86 g ; rdt = 83%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 86 °C

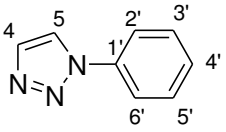
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,07 (dd ; 1H ; *J* = 5,5 et 3,7 Hz) ; 7,17 (dd ; 1H ; *J* = 5,5 et 1,4 Hz) ; 7,24 (dd ; 1H ; *J* = 3,7 et 1,4 Hz) ; 7,24-7,28 (m ; 1H) ; 7,48 (ddd ; 1H ; *J* = 8,1 ; 6,9 et 1,2 Hz) ; 7,74-7,81 (m ; 2H) ; 8,18 (d ; 1H ; *J* = 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 110,6 (CH) ; 117,0 (CH) ; 121,1 (CH) ; 121,5 (CH) ; 122,1 (CH) ; 125,3 (C) ; 126,1 (CH) ; 127,9 (CH) ; 136,1 (CH) ; 139,5 (C) ; 142,7 (C)

IR (ATR) : 3104 ; 3079 ; 1613 ; 1549 ; 1497 ; 1468 ; 1417 ; 1369 ; 1358 ; 1350 ; 1185 ; 1086 ; 935 ; 842 ; 768 ; 740 ; 688 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{11}H_8N_2S$, M = 200,25, monoclinique, P 2_1, a = 6,4535(5), b = 7,2728(5), c = 10,4085(6) Å, β = 105,814(3) °, V = 470,03(6) $Å^3$, Z = 2, d = 1,415 g cm^{-3}, μ = 0,299 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 1885 intensités uniques et 127 paramètres a convergé à ω$R(F^2)$ = 0,0857 (R(F) = 0,0414) pour 1683 réflexions observées avec I > 2σ(I).

1-phényl-1,2,3-triazole (25a)[67] : protocole général 5



M = 145,16 g/mol

Formule brute : $C_8H_7N_3$

Réactifs : Cu_2O (0,12 g ; 0,80 mmol) ; le 1,2,3-triazole (0,48 mL ; 8,0 mmol) ; la 1,10-phénanthroline (0,29 g ; 1,6 mmol) ; l'iodobenzène (1,1 mL ; 9,6 mmol) et le fluorure de tétraméthylammonium (2,2 g ; 24 mmol)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/heptane (1:1) ; m = 0,55 g ; rdt = 47%

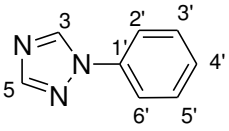
Aspect : poudre orange

Point de fusion : 58 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,42-7,49 (m ; 1H) ; 7,51-7,58 (m ; 2H) ; 7,74-7,78 (m ; 2H) ; 7,88 (sl ; 1H) ; 8,03 (sl ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 120,8 (2CH) ; 121,9 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,9 (2CH) ; 134,6 (CH) ; 137,2 (C)

1-phényl-1,2,4-triazole (26a)[68] : protocole général 2



M = 145,16 g/mol

Formule brute : $C_8H_7N_3$

Réactifs : 1,2,4-triazole (0,69 g) et iodobenzène (1,4 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (7:3) ; m = 1,39 g ; rdt = 96%

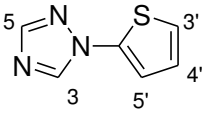
Aspect : poudre orange

Point de fusion : 46 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,41 (tt ; 1H ; *J* = 6,4 et 1,2 Hz) ; 7,50-7,55 (m ; 2H) ; 7,67-7,71 (m ; 2H) ; 8,12 (s ; 1H) ; 8,58 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 120,1 (2CH) ; 128,3 (CH) ; 129,9 (2CH) ; 137,1 (C) ; 140,9 (CH) ; 152,7 (CH)

1-(2-thiényl)-1,2,4-triazole (27a)[68] : protocole général 2



M = 151,19 g/mol

Formule brute : $C_6H_5N_3S$

Réactifs : 1,2,4-triazole (0,69 g) et iodothiophène (1,3 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 1,06 g ; rdt = 70%

Aspect : poudre jaune

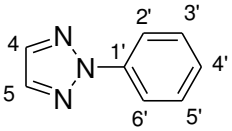
Point de fusion : 62 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,02 (dd ; 1H ; *J* = 5,4 et 3,9 Hz) ; 7,19 (dd ; 1H ; *J* = 3,6 et 1,2 Hz) ; 7,21 (dd ; 1H ; *J* = 5,4 et 1,5 Hz) ; 8,07 (s ; 1H) ; 8,45 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 100,1 (C) ; 117,8 (CH) ; 122,8 (CH) ; 126,4 (CH) ; 142,0 (CH) ; 152,5 (CH)

IR (ATR) : 3440 ; 3110 ; 1781 ; 1556 ; 1497 ; 1464 ; 1403 ; 1355 ; 1272 ; 1221 ; 1199 ; 1141 ; 1028 ; 1012 ; 942 ; 845 ; 733 ; 699 ; 670 cm^{-1}

2-phényl-1,2,3-triazole (8a) [59a] : protocole général 3



M = 145,16 g/mol

Formule brute : $C_8H_7N_3$

Réactifs : Phénylhydrazone (1,25 g)

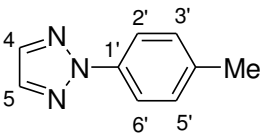
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (9:1) ; m = 0,62 g ; rdt = 82 %

Aspect : liquide incolore

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,35 (m ; 1H) ; 7,49 (m ; 2H) ; 7,81 (s ; 2H) ; 8,09 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 119,1 (2CH) ; 127,7 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 135,6 (2CH) ; 140,0 (C)

2-(4-méthylphényl)-1,2,3-triazole (9a)[69] : protocole général 3



M = 159,19 g/mol

Formule brute : $C_9H_9N_3$

Réactifs : Chlorure de 4-méthylphénylhydrazinium (0,32 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,16 g ; rdt = 50 %

Aspect : poudre marron

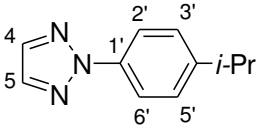
Point de fusion : 55 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,40 (s ; 3H) ; 7,28 (d ; 2H ; *J* = 8,2 Hz) ; 7,79 (s ; 2H) ; 7,95 (d ; 2H ; *J* = 8,2 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21,2 (CH_3) ; 119,0 (2CH) ; 129,9 (2CH) ; 135,3 (2CH) ; 137,6 (C) ; 137,9 (C)

IR (ATR) : 3131, 3044, 2923, 1514, 1411, 1381, 1259, 1151, 961, 951, 817 cm^{-1}

2-(4-isopropylphényl)-1,2,3-triazole (10a) : protocole général 3



M = 187,24 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{13}N_3$

Réactifs : Chlorure de 4-isopropylphénylhydrazinium (0,37 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,23 g ; rdt = 61 %

Aspect : liquide incolore

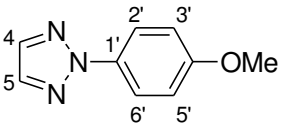
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1,28 (d ; 6H ; *J* = 6,9 Hz) ; 2,97 (m ; 1H) ; 7,34 (d ; 2H ; *J* = 8,7 Hz) ; 7,79 (s ; 2H) ; 7,98 (d ; 2H ; *J* = 8,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 24,1 (2C) ; 33,9 ; 119,1 (2C) ; 127,4 (2C) ; 135,4 (2C) ; 138,0 ; 148,6

IR (ATR) : 2961, 2872, 1516, 1411, 1381, 1260, 1060, 962, 950, 835, 818 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_{14}N_3$ $[M + H]^+$ 188,1188 ; trouvé 188,1190

2-(4-triméthoxyphényl)-1,2,3-triazole (11a) : protocole général 3



M = 175,19 g/mol

Formule brute : $C_9H_9N_3O$

Réactifs : Chlorure de 4-méthoxylphénylhydrazinium (0,35 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,22 g ; rdt = 64%

Aspect : liquide incolore

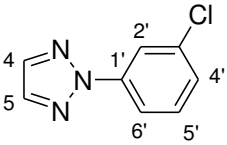
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,86 (s ; 3H) ; 6,99 (d ; 2H ; *J* = 9,2 Hz) ; 7,77 (s ; 2H) ; 7,98 (d ; 2H ; *J* = 9,2 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 55,7 (OCH_3) ; 114,5 (2CH) ; 120,5 (2CH) ; 133,9 (C) ; 135,2 (2CH) ; 159,1 (C)

IR (ATR) : 2961, 2839, 1509, 1412, 1246, 1168, 1088, 1028, 952, 829 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_{10}N_3O$ $[M + H]^+$ 176,0824 ; trouvé 176,0824

2-(3-chlorophényl)-1,2,3-triazole (12a) : protocole général 3



M = 179,61 g/mol

Formule brute : $C_8H_6ClN_3$

Réactifs : Chlorure de 3-chlorophénylhydrazinium (0,36 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,32 g ; rdt = 88 %

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 45 °C

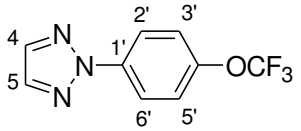
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,33 (ddd ; 1H ; *J* = 1,1 ; 2,0 et 8,0 Hz) ; 7,42 (dd ; 1H ; *J* = 8,0 et 8,1 Hz) ; 7,83 (s ; 2H) ; 7,99 (ddd ; 1H ; *J* = 1,1 ; 2,1 et 8,1 Hz) ; 8,13 (dd ; 1H ; *J* = 2,0 et 2,1 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 117,1 (CH) ; 119,4 (CH) ; 127,7 (CH) ; 130,5 (CH) ; 135,3 (C) ; 136,1 (2CH) ; 140,8 (C)

IR (ATR) : 3099, 3079, 1595, 1487, 1409, 1374, 1263, 1105, 961, 952, 822, 778 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_8H_7{}^{35}ClN_3$ $[M + H]^+$ 180,03285 ; trouvé 180,0329

2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (28a) : protocole général 4



M = 229,16 g/mol

Formule brute : $C_9H_6F_3N_3O$

Réactifs : $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 90 µmol), 2-di-*tert-butyl*phosphino-3,4,5,6-tétraméthyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphényl (104 mg, 0,22 mmol), K_3PO_4 (5,1 g, 24 mmol), 1,2,3-triazole (0,83 mL, 14 mmol), 1-bromo-4-(trifluorométhoxy)benzène (1,8 mL, 12 mmol), toluene (12 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 0,44 g ; rdt = 96%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : <50 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,32-7,36 (m ; 2H) ; 7,82 (s ; 2H) ; 8,11-8,15 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 120,4 (2CH) ; 120,6 (q, C, J_F = 256 Hz) ; 122,0 (2CH) ; 136,0 (2CH) ; 138,4 (C) ; 148,3 (C)

RMN ^{19}F{1H} (282 MHz, $CDCl_3$) : -58.0

IR (ATR) : 1606, 1511, 1411, 1386, 1251, 1207, 1193, 1152, 1100, 1084, 1056, 962, 949, 921, 852, 821, 731, 664 cm^{-1}

IV. Fonctionnalisation à l'aide de la base Fe-Li

V.1. Protocoles généraux

Protocole général 6 : déproto-métallation avec 1 équiv de base suivi d'une iodation

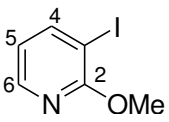
Dans un tube de Schlenk sous argon, sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (1,02 mL ; 6 mmol) et le THF (5 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution à 1,6 M ; 6 mmol) est ajouté. Après 15 min à 0 °C, $FeBr_2$ (0,43 g ; 2 mmol) est ajouté puis, 15 min après, le substrat est introduit à 0 °C (2 mmol). Après 2 h à température ambiante, une solution de I_2 (1,52 g ; 6 mmol) dans le THF (5 mL) est introduite dans le milieu via une canule. Le mélange est laissé sous agitation pour la nuit puis une solution saturée en $Na_2S_2O_3$ (10 mL) est ajoutée. La solution est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Protocole général 7 : déproto-métallation avec 1 équiv de base suivi du piégeage

Dans un tube de Schlenk sous argon, sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (1,02 mL ; 6 mmol) et le THF (5 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution à 1,6 M ; 6 mmol) est ajouté. Après 15 min à 0 °C, $FeBr_2$ (0,43 g ; 2 mmol) est ajouté puis, 15 min après, le substrat est introduit à 0 °C (2 mmol). Après 2 h à température ambiante, une solution d'électrophile (6 mmol) dans le THF (5 mL) est introduite dans le milieu via une canule. Le mélange est laissé sous agitation pour la nuit puis une solution saturée en $Na_2S_2O_3$ (10 mL) est ajoutée. La solution est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

V.2. Analyse des produits

3-iodo-2-méthoxypyridine (1b)[20a] : protocole général 6



M = 235,02 g/mol

Formule brute : C_6H_6INO

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,24 g ; rdt = 51 %

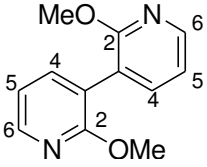
Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 64 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,96 (s ; 3H) ; 6,61 (dd ; 1H ; *J* = 7,5 et 4,9 Hz) ; 7,98 (dd ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,7 Hz) ; 8,10 (dd ; 1H ; *J* = 4,9 et 1,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 54,6 ; 79,7 ; 118,1 ; 146,4 ; 147,9 ; 161,8

2,2'-diméthoxy-3,3'-bipyridine (1c) [20a] : protocole général 6



M = 216,24 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{12}N_2O_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,15 g ; rdt = 35%

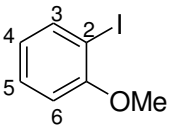
Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 104 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,92 (s ; 6H) ; 6,95 (dd ; 2H ; *J* =5,0 et 7,2 Hz) ; 7,59 (dd ; 2H ; *J* = 1,9 et 7,2 Hz) ; 8,18 (dd ; 2H ; *J* = 1,9 et 5,0 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,5 (2C) ; 116,4 (2C) ; 119,8 (2C) ; 139,5 (2C) ; 146,2 (2C) ; 161,1 (2C)

2-iodoanisole (5b)[18a] : protocole général 6



M = 234,03 g/mol

Formule brute : C_7H_7IO

Réactifs : anisole (0,26 mL)

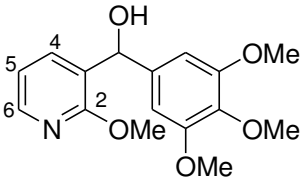
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,33 g ; rdt = 71%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,88 (s ; 3H) ; 6,72 (dd ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,4 Hz) ; 6,83 (dd ; 1H ; *J* = 8,3 et 1,3 Hz) ; 7,31 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 7,4 et 1,6 Hz) ; 7,77 (dd ; 1H ; *J* = 7,8 et 1,6 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,3 ; 86,0 ; 111,0 ; 122,5 ; 129,6 ; 139,5 ; 158,1

α-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2-méthoxy-3-pyridylméthanol (1d) : protocole général 7



M = 305,33 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{19}NO_5$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), 3,4,5-triméthoxybenzaldehyde (0,18 g ; 6,0 mmol)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 2:3) ; m = 0,36 g ; rdt = 59%

Aspect : huile jaune

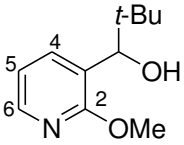
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,83 (s ; 6H) ; 3,84 (s ; 3H) ; 4,00 (s ; 3H) ; 5,93 (s ; 1H) ; 6,62 (s ; 2H) ; 6,89 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,46 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 1,9 Hz) ; 8,10 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,1 ; 55,7 (2C) ; 60,4 ; 69,9 ; 103,3 (2C) ; 116,7 ; 126,6 ; 135,3 ; 136,6 ; 138,3 ; 145,1 ; 152,7 (2C) ; 160,3

IR (ATR) : 3442, 2943, 2837, 2250, 1591, 1463, 1410, 1326, 1233, 1125, 1005, 907, 725 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{16}H_{19}NNaO_5$ $[(M+Na)^+]$ 328,1161 ; trouvé 328,1162

α-(tert-butyl)-2-méthoxy-3-pyridylméthanol (1e)[70] : protocole général 7



M = 195,26 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{17}NO_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 7:3) ; m = 0,26 g ; rdt = 66%

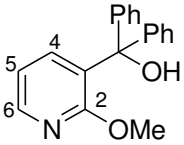
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,87 (s ; 9H) ; 3,87 (s ; 3H) ; 4,61 (s ; 1H) ; 6,83 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,56 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 1,9 Hz) ; 7,99 (dd ; 1H ;*J* = 5,0 et 1,9 Hz) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,7 (3C) ; 36,6 ; 53,0 ; 76,0 ; 116,4 ; 124,7 ; 137,6 ; 145,1 ; 161,1

IR (ATR) : 3404, 2956, 2909, 2873, 1587, 1463, 1412, 1248, 1265, 1046, 1021, 1009, 783, 734, 704 cm^{-1}

2-méthoxy-α,α-diphényl-3-pyridylméthanol (1f) : protocole général 7



M = 291,34 g/mol

Formule brute : $C_{19}H_{17}NO_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), benzophénone (1,1 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/CH_2Cl_2 (4:1) ; m = 0,09 g ; rdt =15%

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 134 °C

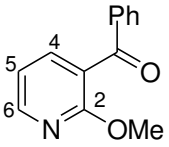
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,86 (s ; 3H) ; 6,77-6,85 (m ; 2H) ; 7,21-7,35 (m ; 10H) ; 8,12 (dd ; 1H ; *J* = 4,7 et 2,2 Hz) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,7 ; 81,0 ; 116,8 ; 127,4 (2C) ; 127,8 (4C) ; 128,0 (4C) ; 129,4 ; 138,5 ; 145,6 (2C) ; 145,9 ; 161,0

IR (ATR) : 3523, 3058, 3028, 2952, 1582, 1463, 1447, 1405, 1264, 1245, 1012, 755, 735, 699 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{19}H_{17}NNaO_2$ $[(M+Na)^+]$ 314,1157 ; trouvé 314,1155

3-benzoyl-2-méthoxypyridine (1g)[10b] : protocole général 7



M = 213,23 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{11}NO_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), chlorure de benzoyle (0,70 mL)

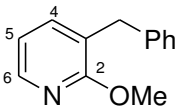
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/CH_2Cl_2 (2:3) ; m = 0,26 g ; rdt = 62%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,88 (s ; 3H) ; 7,01 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,42-7,48 (m ; 2H) ; 7,58 (tt ; 1H ; *J* = 7,4 et 1,3 Hz) ; 7,72 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 2,0 Hz) ; 7,78-7,81 (m ; 2H) ; 8,32 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,8 ; 116,7 ; 122,7 ; 128,5 (2C) ; 129,9 (2C) ; 133,5 ; 137,2 ; 139,0 ; 149,4 ; 161,3 ; 194,9

3-benzyl-2-méthoxypyridine (1h) : protocole général 7



M = 199,25 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{13}NO$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), bromure de benzyle (0,71 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 95:5 à 3:7) ; m = 0,07 g ; rdt = 18%

Aspect : huile jaune

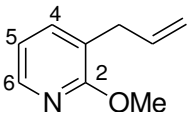
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,91 (s ; 2H) ; 3,96 (s ; 3H) ; 6,79 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,20-7,33 (m ; 6H) ; 8,03 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 35,7 ; 53,5 ; 116,9 ; 124,2 ; 126,3 ; 128,6 (2C) ; 129,2 (2C) ; 138,1 ; 139,8 ; 144,7 ; 162,1

IR (ATR) : 3059, 3027, 2949, 2852, 1585, 1463, 1451, 1410, 1311, 1254, 1102, 1020, 781, 731, 697 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{13}H_{13}NNaO$ [$(M+Na)^+$] 222,0895 ; trouvé 222,0894

3-allyl-2-méthoxypyridine (1i) : protocole général 7



M = 149,19 g/mol

Formule brute : $C_9H_{11}NO$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), bromure d'allyle (0,52 mL)

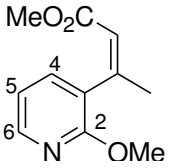
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m < 0,02 g ; rdt = <5%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,33 (ld ; 2H ; *J* = 6,7 Hz) ; 3,95 (s ; 3H) ; 5,05 (dq ; 1H ; *J* = 7,1 et 1,6 Hz) ; 5,10 (t ; 1H ; *J* = 1,4 Hz) ; 5,90-6,03 (m ; 1H) ; 6,82 (dd ; 1H ; *J* = 7,2 et 5,0 Hz) 7,38 (ddt ; 1H ; *J* = 7,2 ; 1,9 ; et 0,9 Hz) ; 8,03 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 33,8 ; 53,4 ; 116,3 ; 116,7 ; 122,9 ; 135,6 ; 137,7 ; 144,4 ; 161,9

(Z)-Méthyl 3-(2-méthoxy-3-pyridyl)buténoate (1j)[10b] : protocole général 7



M = 207,23 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{13}NO_3$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), 2-butynoate de méthyle (0,62 mL)

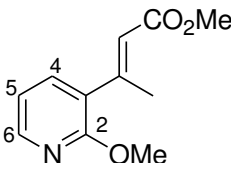
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 4 mg ; rdt = 1%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,15 (d ; 3H ; *J* = 1,5 Hz) ; 3,56 (s ; 3H) ; 3,94 (s ; 3H) ; 5,99 (q ; 1H ; *J* = 1,5 Hz) ; 6,90 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,1 Hz) ; 7,33 (dd ; 1H ; *J* = 7,2 et 1,9 Hz) ; 8,13 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,6 ; 51,1 ; 116,4 ; 119,2 ; 124,1 ; 136,6 ; 146,1 ; 151,7 ; 159,7 ; 165,8

(E)-méthyl 3-(2-méthoxy-3-pyridyl)buténoate (1k)[10b] : protocole général 7



M = 207,23 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{13}NO_3$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), 2-butynoate de méthyle (0,62 mL)

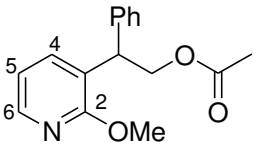
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 4 mg ; rdt = 1%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,48 (d ; 3H ; *J* = 1,4 Hz) ; 3,75 (s ; 3H) ; 3,97 (s ; 3H) ; 5,96 (q ; 1H ; *J* = 1,3 Hz) ; 6,89 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,44 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 1,9 Hz) ; 8,14 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 19,2 ; 51,2 ; 53,6 ; 116,8 ; 119,7 ; 126,8 ; 137,1 ; 146,8 ; 154,4 ; 160,6 ; 167,0

Acétate de 2-(2-méthoxy-3-pyridyl)-2-phényléthyle (1l) : protocole général 7



M = 229,27 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}NO_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), le (*R*)-oxyde de styrène (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/ DCM (4:1) ; m = 0,07 g ; rdt = 15%

Aspect : huile jaune

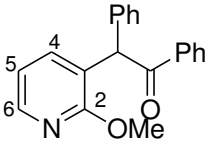
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1,97 (s ; 3H) ; 3,93 (s ; 3H) ; 4,57-4,67 (m ; 3H) ; 6,84 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 5,0 Hz) ; 7,20-7,33 (m ; 5H) ; 7,40 (dd ; 1H ; *J* = 7,4 et 1,9 Hz) ; 8,10 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21,1 ; 43,3 ; 54,1 ; 65,4 ; 116,9 ; 124,2 ; 127,1 ;128,4 (2C) ;128,7 (2C) ;137,2 ;139,9 ; 144,7 ; 161,6 ; 171,1

IR (ATR) : 2950, 2168, 1737, 1584,1462, 1451, 1411, 1223, 1018, 780, 737, 699 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{16}H_{17}NNaO_3$ $[(M+Na)^+]$ 294,1106 ; trouvé 294,1105

2-méthoxy-3-pyridylphénylméthylphénone (1m) : protocole général 7



M = 303,35 g/mol

Formule brute : $C_{20}H_{17}NO_2$

Réactifs : 2-méthoxypyridine (0,21 mL), trans-stilbène (1,2 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/CH_2Cl_2 (de 98:2 à 1:4) ; m = 0,36 g ; rdt = 60%

Aspect : cristal transparent

Point de fusion : 128 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,91 (s ; 3H) ; 6,25 (s ; 1H) ; 6,81 (dd ; 1H ; *J* = 7,4 et 5,0 Hz) ; 7,18 (dd ; 1H ; *J* = 7,4 et 1,8 Hz) ; 7,54-7,29 (m ; 8H) ; 8,02 (dt ; 2H ; *J* = 6,2 et 1,2 Hz) ; 8,07 (dd ; 1H ; *J* = 5,0 et 1,8 Hz)

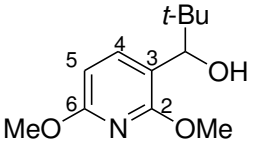
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,0 ; 53,7 ; 116,9 ; 123,4 ; 127,6 ; 128,7 (2C) ; 128,8 (2C) ; 129,1 (2C) ; 129,6 (2C) ; 133,0 ; 136,6 ; 136,9 ; 138,3 ; 145,4 ; 161,1 ; 198,1

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{20}H_{17}NNaO_2$ $[(M+Na)^+]$ 326,1157 ; trouvé 326,1154

IR (ATR) : 3063, 2949, 2252, 1687, 1595, 1464, 1449, 1407, 1258, 1212, 1103, 1021, 905,725, 698

Données cristallographiques : $C_{20}H_{17}NO_2$, M=303,35, monoclinique,P21/c, a=8,3683(11), b=12,6774(19), c=14,7765(16)_A, b=97,105(6)_, V=1555,6(4) _A3, Z=4, rc=1,295 g cm^{-3}, m=0,084 mm^{-1}. Un affinement final sur F2 avec 3563 intensités uniques et 209 paramètres a convergé à ωR(F2)=0,1021 (R(F)=0,0426) pour 2877 réflexions observées avec I>2s(I).

α-(tert-butyl)-2,6-diméthoxy-3-pyridylméthanol (4b) : protocole général 7



M = 225,28 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{19}NO_3$

Réactifs : 2,6-diméthoxypyridine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 4:1) ; m = 0,31 g ; rdt =68%

Aspect : huile jaune

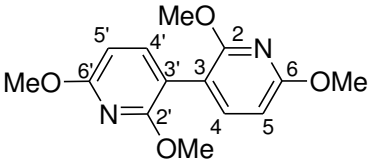
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,84 (s ; 9H) ; 2,44 (m ; 1H) ; 3,84 (s ; 3H) ; 3,85 (s ; 3H) ; 4,52 (s ; 1H) ; 6,23 (d ; 1H ; *J* = 8,0 Hz) ; 7,44 (d ; 1H ; *J* = 7,8 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,6 (3C) ; 36,6 ; 52,8 ; 53,2 ; 5,9 ;100,2 ;115,2 ;140,4 ; 159,3 ;161,6

IR (ATR) : 3455, 2954, 1602, 1587, 1480, 1390, 1309, 1019, 735 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{12}H_{19}NNaO_3$ $[(M+Na)^+]$ 248,1263 ; trouvé 248,1263

2,2',6,6'-tétraméthoxy-3,3'-bipyridine (4c)[20a] : protocole général 7



M = 276,29 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_4$

Réactifs : 2,6-diméthoxypyridine (0,26 mL), tétrafluoroborate de 1-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium (0,72 g, 3 mmol)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,18 g ; rdt =33%

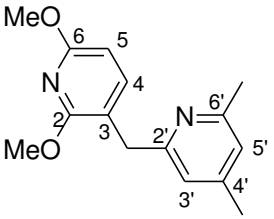
Aspect : poudre beige

Point de fusion : 145 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,91 (s ; 6H) ; 3,94 (s ; 6H) ; 6,36 (d ; 2H ; *J* = 8,0 Hz) ; 7,52 (d ; 2H ; *J* = 8,0 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 53,4 (2C) ; 53,5 (2C) ; 100,4 (2C) ; 142,5 (2C) ; 110,6 (2C) ; 159,7 (2C) ; 162,1 (2C)

2,6-diméthoxy-3-(4,6-diméthyl-2-pyridyl)méthylpyridine (4e) : protocole général 7



M = 258,32 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{18}N_2O_2$

Réactifs : 2,6-diméthoxypyridine (0,26 mL), tétrafluoroborate de 1-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium (0,72 g, 3 mmol)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (9:1) ; m = 0,05 g ; rdt =10%

Aspect : huile jaune

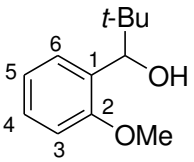
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,20 (s ; 3H) ; 2,48 (s ; 3H) ; 3,89 (s ; 3H) ; 3,92 (s ; 3H) ; 3,95 (s ; 2H) ; 6,23 (d ; 1H ; *J* = 8,0 Hz) ; 6,64 (s ; 1H) ; 6,78 (s ; 1H) ; 7,31 (d ; 1H ; *J* = 8,0 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21,0 ; 24,3 ; 37,1 ; 53,4 ; 54,6 ; 100,3 ; 113,0 ; 120,7 ; 121,8 ; 141,7 ; 147,8 ; 157,5 ; 159,8 ; 160,4 ; 161,8

IR (ATR) : 2951, 1718, 1607, 1588, 1479, 1388, 1319, 1248, 1021, 733 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{15}H_{18}N_2NaO_2$ $[(M+Na)^+]$ 281,1266 ; trouvé 281,1266

α-(tert-butyl)-2-méthoxyphénylméthanol (5d) : protocole général 7



M = 194,27 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{18}O_2$

Réactifs : anisole (0.26 mL), pivalaldéhyde (0.70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 0,18 g ; rdt =47%

Aspect : huile jaune

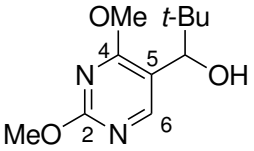
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,93 (s ; 9H) ; 2,63 (d ; 1H ; *J* = 6,0 Hz) ; 3,81 (s ; 3H) ; 4,73 (d ; 1H ; *J* = 6,0 Hz) ; 6,87 (dd ; 1H ; *J* = 8,3 et 0,9 Hz) ; 6,95 (td ; 1H ; *J* = 7,4 et 1,1 Hz) ; 7,23 (dd ; 1H ; *J* = 8,2 et 1,8 Hz) ; 7,29 (dd ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,8 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 26,2 (3C) ; 36,8 ; 55,3 ; 78,1 ; 110,7 ; 120,3 ; 128,2 ; 129,5 ; 130,2 ; 157,1

IR (ATR) : 3478, 2956, 1701, 1601, 1490, 1464, 1238, 1043, 1005, 735 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{12}H_{18}NaO_2$ $[(M+Na)^+]$ 217,1204 ; trouvé 217,1203

α-(tert-butyl)-2,4-diméthoxy-5-pyrimidylméthanol (6b) : protocole général 7



M = 226,27 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{18}N_2O_3$

Réactifs : 2,4-diméthoxypyrimidine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 0,23 g ; rdt =50%

Aspect : huile jaune

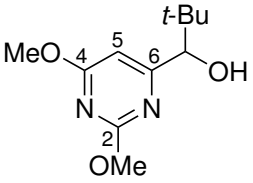
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,92 (s ; 9H) ; 3,98 (s ; 3H) ; 4,00 (s ; 3H) ; 4,60 (s ; 1H) ; 8,25 (s ; 1H) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,7 (3C) ; 36,8 ; 53,9 ; 54,9 ; 75,0 ; 115,5 ; 157,9 ; 164,5 ; 168,6

IR (ATR) : 2958, 1568, 1467, 1382, 1356, 1265, 1200, 1049, 1018, 732 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_{18}N_2NaO_3$ $[(M+Na)^+]$ 249,1215 ; trouvé 249,1216

α-(tert-butyl)-2,4-diméthoxy-6-pyrimidylméthanol (6b') : protocole général 7



M = 226,27 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{18}N_2O_3$

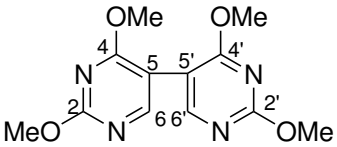
Réactifs : 2,4-diméthoxypyrimidine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 14 mg ; rdt =3%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,92 (s ; 9H) ; 3,95 (s ; 3H) ; 3,98 (s ; 3H) ; 4,16 (s ; 1H) ; 6,25 (s ; 1H) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,7 (3C) ; 36,8 ; 53,9 ; 54,9 ; 75,0 ; 115,5 ; 157,9 ; 164,5 ; 168,6

2,2',4,4'-tétraméthoxy-5,5'-bipyrimidine (6c) : protocole général 7



M = 278,26 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{14}N_4O_4$

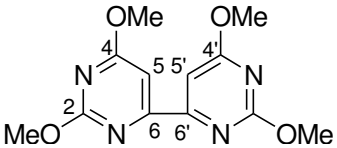
Réactifs : 2,4-diméthoxypyrimidine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 6 mg ; rdt =1%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 4,00 (s ; 6H) ; 4,01 (s ; 6H) ; 8,12 (s ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 54,3 (2C) ; 55,0 (2C) ; 108,3 (2C) ; 158,8 (2C) ; 165,1 (2C) ; 168,7 (2C)

2,2',4,4'-tétraméthoxy-6,6'-bipyrimidine (6c') : protocole général 7



M = 278,26 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{14}N_4O_4$

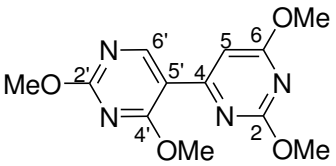
Réactifs : 2,4-diméthoxypyrimidine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 72 mg ; rdt =13%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 4,00 (s ; 6H) ; 4,05 (s ; 6H) ; 7,40 (s ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 54,3 (2C) ; 55,0 (2C) ; 99 ;5 (2C) ; 162,9 (2C) ; 165,5 (2C) ; 173,1 (2C)

2,2',4',6-tétraméthoxy-4,5'-bipyrimidine (6d) : protocole général 7



M = 278,26 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_{14}N_4O_4$

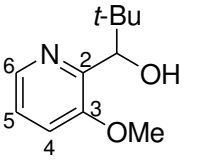
Réactifs : 2,4-diméthoxypyrimidine (0,26 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) m = 0,04 g ; rdt =7%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,98 (s ; 3H) ; 4,02 (s ; 3H) ; 4,04 (s ; 3H) ; 4,09 (s ; 3H) ; 7,07 (s ; 1H) ; 9,24 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 54,1 ; 54,4 ; 54,8 ; 55,3 ; 100,9 ; 111,9 ; 159,5 ; 164,6 ; 164,9 ; 165,7 ; 170,6 ; 171,5

α-(tert-butyl)-3-méthoxy-2-pyridylméthanol (2b) : protocole général 7



M = 195,26 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{17}NO_2$

Réactifs : 3-méthoxypyridine (0,21 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m < 0,02 g ; rdt =<5%

Aspect : poudre beige

Point de fusion : 82 °C

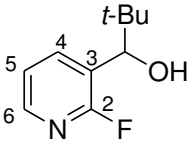
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,92 (s ; 9H) ; 3,83 (s ; 3H) ; 4,80 (s ; 1H) ; 7,19-7,21 (m ; 2H) ; 8,19 (dd ; 1H ; *J* = 4,1 et 1,9 Hz) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 26,1 ; 37,5 ; 55,5 ; 74,3 ; 118,6 ; 123,3 ; 138,6 ; 150,7 ; 153,5

IR (ATR) : 3476, 2963, 2873, 1732, 1588, 1576, 1461, 1434, 1278, 1223, 1051, 1017, 796, 735 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_{17}NNaO_2$ $[(M+Na)^+]$ 218,1157 ; trouvé 218,1159

α-(tert-butyl)-2-fluoro-3-pyridylméthanol (3b) : protocole général 7



M = 183,22 g/mol

Formule brute : $C_{10}H_{14}FNO$

Réactifs : 2-fluoropyridine (0.17 mL), pivalaldéhyde (0.70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 0,24 g ; rdt = 64%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,94 (s ; 9H) ; 2,11 (m ; 1H) ; 4,74 (s ; 1H) ; 7,20 (dd ; 1H ; *J* = 7,5 et 4,8 Hz) ; 7,92 (d ; 1H ; *J* = 7,4 et 1,1 Hz) ; 8,11 (dd ; 1H ; *J* = 4,8 et 2,0 Hz)

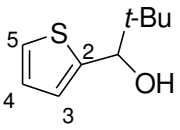
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,5 (3C ; d ; *J* =1,1 Hz) ; 36,6 (s) ; 74,4 (d ; J_F = 3,3 Hz) ; 121,3 (d ; J_F = 4,2 Hz) ; 124,5 (d ; J_F = 28 Hz) ; 140,2 (d ; J_F = 5,2 Hz) ; 146,4 (d ; J_F = 15 Hz) ; 160,9 (d ; J_F = 236 Hz)

RMN^{19}F{1H} (282 MHz, $CDCl_3$) : - 69.8

IR (ATR) : 3374, 2967, 1602, 1579, 1435, 1365, 1265, 1050, 1012, 734 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{10}H_{14}FNNaO$ [$(M+Na)^+$] 206,0957 ; trouvé 206,0959

α-(tert-butyl)-2-thiénylméthanol (7b)[71] : protocole général 7



M = 170,27 g/mol

Formule brute : $C_9H_{14}OS$

Réactifs : thiophène (0,17 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

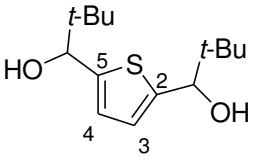
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,17 g ; rdt =49%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,99 (s ; 9H) ; 2,11 (d ; 1H ; *J* = 2,1 Hz) ; 4,65 (d ; 1H ; *J* = 1,1 Hz) ; 6,94 (m ; 1H) ; 6,97 (m ; 1H) ; 7,23 (dd ; 1H ; *J* = 4,9 et 1,3 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25,9 (3C) ; 35,7 ; 78,9 ; 124,2 ; 125,2 ; 126,1 ; 145,9

2,5-thiénylènebis(α-(tert-butyl)méthanol) (7b') : protocole général 7



M = 256,40 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{24}O_2S$

Réactifs : thiophène (0,17 mL), pivalaldéhyde (0,70 mL)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,09 g ; rdt =18%

Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 0,99 (s ; 18H) ; 1,96 (d ; 2H ; *J* = 3,3 Hz) ; 4,59 (d ; 2H ; *J* = 3,3 Hz) ; 6,79 (s ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 26,0 (6C) ; 35,8 (2C) ; 79, 2 (2C) ; 124,5 (2C) ; 144,6 (2C)

IR (ATR) : 3427, 2955, 2869, 1479, 1363, 1214, 1043, 1003, 808, 734 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{14}H_{24}NaO_2S$ $[(M+Na)^+]$ 279,1395 ; trouvé 279,1394

V. Fonctionnalisation à l'aide de la base Zn-Li

VI.1. Protocoles généraux

Protocole général 8 : déproto-métallation avec 0,5 équivalent de base suivie d'une iodation

Dans un tube de Schlenk sous argon, sont introduits la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0,50 mL ; 3 mmol) et le THF (5 mL) à 0 °C. Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique, puis le butyllithium (solution à 1,6 M ; 3 mmol) est ajouté. Après 15 min à 0 °C, $ZnCl_2$·TMEDA (0,25 g ; 1mmol) est ajouté puis, 15 min après, le substrat est introduit à 0 °C (2 mmol). Après 2 h à température ambiante, une solution I_2 (0,74 g ; 3 mmol) dans le THF (5 mL) est introduite dans le milieu via une canule. Le mélange est laissé sous agitation pour la nuit puis une solution saturée en $Na_2S_2O_3$ (10 mL) est ajoutée. La solution est extraite au CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Protocole général 9 : déproto-métallation avec 0,75 équivalent de base suivie d'une iodation

Le protocole général 8 est repris, seules les quantités de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, de butyllithium, de $ZnCl_2$·TMEDA et de I_2 sont multipliées par 1,5.

Protocole général 10 : déproto-métallation avec 1 équivalent de base suivie d'une iodation

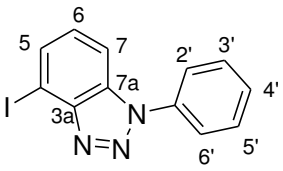
Le protocole général 8 est repris, seules les quantités de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, de butyllithium, de $ZnCl_2$·TMEDA et de I_2 sont multipliées par 2.

Protocole général 11: déproto-métallation avec 2 équivalents de base suivie d'une iodation

Le protocole général 8 est repris, seules les quantités de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, de butyllithium, de $ZnCl_2$·TMEDA et de I_2 sont multipliées par 4.

VI.2. Analyse des produits

4-iodo-1-phénylbenzotriazole (17b) : protocole général 8



M = 321,12 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_8IN_3$

Réactifs : 1-phénylbenzotriazole (0,39 g), I_2 (0,76 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (9:1) ; m = 0,34 g ; rdt = 53%

Aspect : poudre orange

Point de fusion : 155 °C

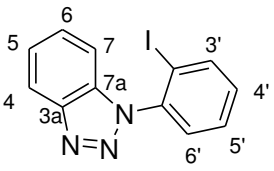
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,21-7,26 (m ; 1H) ; 7,47-7,71 (m ; 6H) ; 7,80 (d ; 1H ; J = 7,2 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 85,9 (C) ; 110,5 (CH) ; 123,3 (2CH) ; 129,2 (CH) ; 129,5 (CH) ; 130,1 (2CH) ; 132,2 (C) ; 134,1 (CH) ; 137,0 (C) ; 148,1 (C)

IR (ATR) : 3063 ; 2923 ; 2853 ; 1722 ; 1598 ; 1500 ; 1417 ; 1253 ; 1181 ; 1088 ; 1058 ; 930 ; 826 ; 779 ; 750 ; 693 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{12}H_8IN_3$, M = 321,11, monoclinique, $P2_1/c$, a = 8,00450(10), b = 15,6507(3), c = 9,0232(2) Å, β = 100,4390(10) °, V = 1111,68(4) $Å^3$, Z = 4, d = 1,919 g cm^{-3}, μ = 2,854 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2544 intensités uniques et 145 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0507 ($R(F)$ = 0,0215) pour 2303 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

1-(2-iodophényl)benzotriazole (17c) : protocole général 8



M = 321,12 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_8IN_3$

Réactifs : 1-phénylbenzotriazole (0,39 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (9:1) ; m = 0,07 g ; rdt = 11%

Aspect : poudre orange

Point de fusion : 168 °C

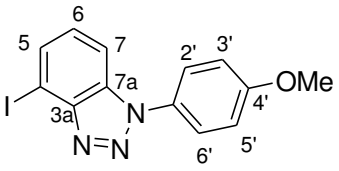
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,29-7,36 (m ; 2H) ; 7,42-7,62 (m ; 4H) ; 8,10 (dd ; 1H ; *J* = 8,0 et 1,3 Hz) ; 8,17 (dt ; 1H ; *J* = 8,3 et 1,0 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 95,8 (C) ; 110,6 (CH) ; 120,4 (CH) ; 124,4 (CH) ; 128,3 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,6 (CH) ; 131,8 (CH) ; 133,6 (C) ; 139,3 (C) ; 140,6 (CH) ; 145,8 (C)

IR (ATR) : 3056 ; 1495 ; 1477 ; 1265 ; 1065 ; 894 ; 785 ; 733 ; 703 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{12}H_8IN_3$, *M* = 321,11, monoclinique, $P2_1/n$, *a* = 9,9051(6), *b* = 7,5720(5), *c* = 14,9735(9) Å, β = 100,491(3) °, *V* = 1104,26(12) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 1,932 g cm^{-3}, μ = 2,873 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2504 intensités uniques et 145 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0627 ($R(F)$ = 0,0257) pour 2241 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (21b) : protocole général 8



M = 351,14 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{10}IN_3O$

Réactifs : 1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (0,45 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (95:5) ; m = 0,52 g ; rdt = 74% (estimé)

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 120 °C

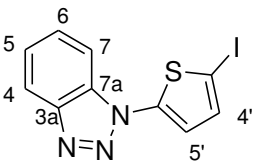
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,91 (s ; 3H) ; 7,10-7,13 (m ; 2H) ; 7,29 (dd ; 1H ; *J* = 7,2 Hz) ; 7,61-7,65 (m ; 3H) ; 7,85 (dd ; 1H ; *J* = 7,3 et 0,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 55,8 (OMe) ; 85,7 (C) ; 110,4 (CH) ; 115,1 (2CH) ; 124,9 (2CH) ; 129,3 (CH) ; 129,8 (C) ; 132,4 (C) ; 133,8 (CH) ; 147,8 (C) ; 160,1 (C),

IR (ATR) : 3053 ; 1591 ; 1516 ; 1264 ; 1181 ; 1072 ; 1033 ; 929 ; 834 ; 780 ; 732 ; 703 ; 667 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{13}H_{10}IN_3O$, *M* = 351,14, monoclinique, $P\ 2_1/a$, *a* = 12,1661(7), *b* = 7,2750(4), *c* = 14,9877(8) Å, β = 111,5170(17) °, *V* = 1234,09(12) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 1,89 g cm^{-3}, μ = 2,586 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2827 intensités uniques et 164 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0629 ($R(F)$ = 0,0281) pour 2515 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

1-(5-iodo-2-thiényl)benzotriazole (22b) : protocole général 8



M = 327,14 g/mol

Formule brute : $C_{10}H_6IN_3S$

Réactifs : 1-(2-thiényl)benzotriazole (0,40 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (95:5) ; m = 0,44 g ; rdt = 68%

Aspect : poudre beige

Point de fusion : 79 °C

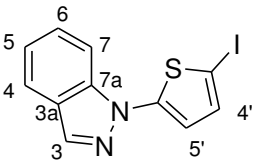
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,04 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,30 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,43 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 7,0 et 1,1 Hz) ; 7,57 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 6,9 et 1,0 Hz) ; 7,69 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 1,0 et 0,9 Hz) ; 8,10 (ddd ; 1H ; *J* = 8,4 ; 1,0 et 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 71,5 (C) ; 110,1 (CH) ; 120,5 (CH) ; 120,9 (CH) ; 125,0 (CH) ; 129,1 (CH) ; 132,4 (C) ; 136,1 (CH) ; 141,9 (C) ; 146,1 (C)

IR (ATR) : 3059 ; 1553 ; 1374 ; 1281 ; 1264 ; 1175 ; 1038 ; 1004 ; 964 ; 781 ; 764 ; 732 ; 702 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{10}H_6IN_3S$, *M* = 327,14, monoclinique, *P2$_1$/c*, *a* = 6,6989(10), *b* = 8,5117(12), *c* = 19,409(3) Å, β = 96,629(5) °, *V* = 1099,3(3) Å^3, *Z* = 4, *d* = 1,977 g cm^{-3}, μ = 3,071 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2509 intensités uniques et 136 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,1004 ($R(F)$ = 0,0392) pour 1970 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

1-(5-iodo-2-thiényl)indazole (16b) : protocole général 8



M = 326,16 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_7IN_2S$

Réactifs : 1-(2-thiényl)indazole (0,40 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,43 g ; rdt = 66%

Aspect : huile jaune

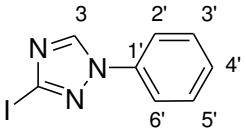
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,91 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,23 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,26 (ddd ; 1H ; *J* = 7,9 ; 7,0 et 0,8 Hz) ; 7,48 (ddd ; 1H ; *J* = 8,5 ; 7,0 et 1,1 Hz) ; 7,69 (dd ; 1H ; *J* = 8,5 et 0,8 Hz) ; 7,78 (dt ; 1H ; *J* = 8,1 et 1,0 Hz) ; 8,16 (d ; 1H ; *J* = 0,9 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 68,2 (C) ; 110,2 (CH) ; 117,3 (CH) ; 121,4 (CH) ; 122,2 (CH) ; 125,1 (C) ; 127,9 (CH) ; 135,7 (CH) ; 136,3 (CH) ; 138,7 (C) ; 147,0 (C)

IR (ATR) : 3045 ; 1612 ; 1552 ; 1497 ; 1467 ; 1417 ; 1361 ; 1263 ; 1183 ; 1075 ; 950 ; 921 ; 767 ; 732 ; 702 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_8N_2IS$ $[M+H]^+$ 326,9453 ; trouvé 326,9456

5-iodo-1-phényl-1,2,4-triazole (26b) : protocole général 8



M = 271,06 g/mol

Formule brute : $C_8H_6IN_3$

Réactifs : 1-phényl-1,2,4-triazole (0,29 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,28 g ; rdt = 51%

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 109 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,54 (sl ; 5H) et 8,10 (s ; 1H)

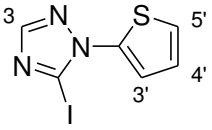
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 99,8 (C) ; 126,1 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 137,5 (C) ; 155,0 (CH)

IR (ATR) : 3066 ; 2244 ; 1598 ; 1499 ; 1475 ; 1364 ; 1323 ; 1273 ; 1165 ; 994 ; 908 ; 761 ; 730 ; 693 ; 666 cm^{-1}

HRMS (ASAP) : calculé pour $C_8H_7IN_3$ $[M+H]^+$ 271,9685 : trouvé 271,9684

Données cristallographiques : $C_8H_6IN_3$, M = 271,06, monoclinique, $P\ 2_1/c$, a = 6,7529(2), b = 7,2343(2), c = 18,0011(6) Å, β = 95,0770(10) °, V = 875,95(5) $Å^3$, Z = 4, d = 2,055 g cm^{-3}, μ = 3,600 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2000 intensités uniques et 109 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0636 ($R(F)$ = 0,0252) pour 1886 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

5-iodo-1-(2-thiényl)-1,2,4-triazole (27b) : protocole général 8



M = 277,09 g/mol

Formule brute : $C_6H_4IN_3S$

Réactifs : 1-(2-thiényl)-1,2,4-triazole (0,30 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,53 g ; rdt = 95%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 66 °C

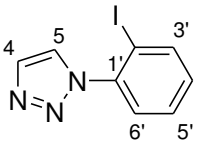
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,07 (dd ; 1H ; *J* = 5,5 et 3,8 Hz) ; 7,32 (dd ; 1H ; *J* = 3,8 et 1,4 Hz) ; 7,38 (dd ; 1H ; *J* = 5,5 et 1,4 Hz) ; 8,06 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 102,5 (C) ; 124,9 (CH) ; 125,7 (CH) ; 125,9 (CH) ; 137,6 (C) ; 155,0 (CH)

IR (ATR) : 3465 ; 3101 ; 2643 ; 1549 ; 1474 ; 1323 ; 1267 ; 1247 ; 1160 ; 1031 ; 945 ; 847 ; 699 ; 676 cm^{-1}

HRMS (ASAP) : calculé pour $C_6H_5IN_3S$ $[M+H]^+$ 277,9249 ; trouvé 277,9247

1-(2-iodophényl)-1,2,3-triazole (25b) : protocole général 9



M = 271,06 g/mol

Formule brute : $C_8H_6IN_3$

Réactifs : 1-phényl-1,2,3-triazole (0,29 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0, 34 g ; rdt = 63%

Aspect : huile jaune

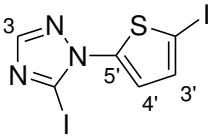
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,24 (m ; 1H) ; 7,43 (dd ; 1H ; *J* = 7,9 et 1,8 Hz) ; 7,51 (td ; 1H ; *J* = 7,9 et 1,3 Hz) ; 7,86 (d ; 1H ; *J* = 1,1 Hz) ; 7,88 (d ; 1H ; *J* = 1,1 Hz) ; 8,00 (dd ; 1H ; *J* = 8,0 et 1,3 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 94,1 (C) ; 125,7 (CH) ; 128,0 (CH) ; 129,4 (CH) ; 131,6 (CH) ; 133,7 (CH) ; 140,1 (C) ; 140,4 (CH)

IR (ATR) : 3131 ; 1581 ; 1489 ; 1470 ; 1320 ; 1231 ; 1195 ; 1092 ; 1050 ; 1020 ; 979 ; 757 ; 710 ; 699 cm^{-1}

HRMS (ASAP) : calculé pour $C_8H_7IN_3$ $[M+H]^+$ 271,96847 ; trouvé 271,9684

5-iodo-1-(2-iodo-5-thiényl)-1,2,4-triazole (27c) : protocole général 9



M = 402,98 g/mol

Formule brute : $C_6H_3I_2N_3S$

Réactifs : 1-(2-thiényl)-1,2,4-triazole (0,30 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : Heptane/AcOEt (de 9:1 à 7:3) ; m = 0,48 g ; rdt = 59%

Aspect : poudre beige

Point de fusion : 142 °C

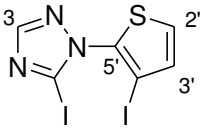
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,01 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,24 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 8,03 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 74,4 (C) ; 101,8 (C) ; 126,1 (CH) ; 135,7 (CH) ; 142,0 (C) ; 155,3 (CH)

IR (ATR) : 3056 ; 2923 ; 1552 ; 1474 ; 1369 ; 1331 ; 1265 ; 1160 ; 953 ; 795 ; 734 ; 703 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_6H_3I_2N_3S$, *M* = 402,97, orthorhombique, *P c a b*, *a* = 7,5513(4), *b* = 11,9393(5), *c* = 21,3208(9) Å, *V* = 1922,22(15) $Å^3$, *Z* = 8, *d* = 2,785 g cm^{-3}, μ = 6,710 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2201 intensités uniques et 109 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0709 ($R(F)$ = 0,0289) pour 1955 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

5-iodo-1-(3-iodo-5-thiényl)-1,2,4-triazole (27d) : protocole général 9



M = 402,98 g/mol

Formule brute : $C_6H_3I_2N_3S$

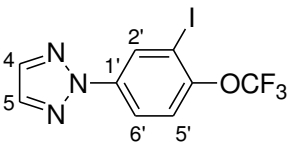
Réactifs : 1-(2-thiényl)-1,2,4-triazole (0,30 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 7:3) ; m = 0,23 g ; rdt = 28% (estimé)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,14 (d ; 1H ; *J* = 5,7 Hz) ; 7,47 (d ; 1H ; *J* = 5,7 Hz) ; 8,10 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 84,8 (C) ; 105,1 (C) ; 129,0 (CH) ; 134,0 (CH) ; 155,8 (CH) ; 1C non observé

2-(2-iodo-4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (28b) : protocole général 8



M = 355,06 g/mol

Formule brute : $C_9H_5F_3IN_3O$

Réactifs : 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (0,46 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,18 g ; rdt = 25 %

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : < 50 °C

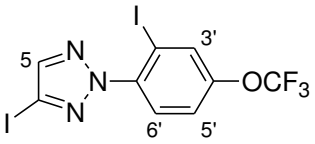
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,35 (ddq ; 1H ; *J* = 8,7 ; 2,7 et 0,9 Hz) ; 7,52 (d ; 1H ; *J* = 8,7 Hz) ; 7,85-7,87 (m ; 1H) ; 7,89 (s ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 92,8 (C) ; 120,4 (q ; C ; J_F = 258 Hz) ; 121,3 (CH) ; 128,6 (CH) ; 132,7 (CH) ; 136,0 (2CH) ; 141,9 (C) ; 149,4 (C)

RMN^{19}F{1H} (282 MHz, $CDCl_3$) : -57,9

IR (ATR) : 2930 ; 1593 ; 1511 ; 1495 ; 1410 ; 1252 ; 1217 ; 1200 ; 1171 ; 1065 ; 1026 ; 962 ; 952 ; 884 ; 823 ; 736 ; 671 cm^{-1}

4-iodo-2-(2-iodo-4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (28c) : protocole général 8



M = 480,95 g/mol

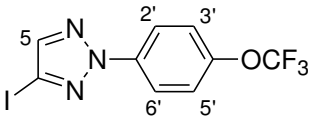
Formule brute : $C_9H_4F_3I_2N_3O$

Réactifs : 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (0,46g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,20 g ; rdt = 21 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,33-7,36 (m ; 1H) ; 7,51 (d ; 1H ; *J* = 9,0 Hz) ; 7,85-7,86 (m ; 1H) ; 7,93 (s ; 1H)

4-iodo-2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (28d) : protocole général 8



M = 355,06 g/mol

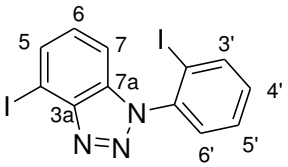
Formule brute : $C_9H_5F_3IN_3O$

Réactifs : 2-(4-trifluorométhoxyphényl)-1,2,3-triazole (0,46g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,06 g ; rdt = 6 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,33-7,36 (m ; 2H) ; 7,86 (s ; 1H) ; 8,07-8,10 (m ; 2H)

4-iodo-1-(2-iodophényl)benzotriazole (17d) : protocole général 10



M = 447,01 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_7I_2N_3$

Réactifs : 1-phénylbenzotriazole (0,39 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0 ,89 g ; rdt = 99%

Aspect : poudre orange

Point de fusion : 149 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,76 (dd ; 1H ; *J* = 8,3 et 7,0 Hz) ; 6,80-6,88 (m ; 2H) ; 7,05-7,14 (m ; 2H) ; 7,31 (dd ; 1H ; *J* = 6,9 et 1,2 Hz) ; 7,57 (ddd ; 1H ; *J* = 7,8 ; 1,2 et 0,6 Hz)

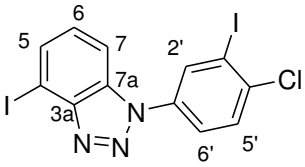
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 85,8 (C) ; 95,7 (C) ; 110,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,6 (CH) ; 132,1 (CH) ; 133,4 (C) ; 134,0 (CH) ; 139,1 (C) ; 140,6 (CH) ; 147,5 (C) ;

IR (ATR) : 3060 ; 1599 ; 1576 ; 1489 ; 1442 ; 1264 ; 1180 ; 1069 ; 1056 ; 928 ; 827 ; 779 ; 749 ; 734 cm^{-1}

MS (EI) : calculé pour $C_{12}H_7I_2N_3$ $[M]^+$ 447 ; trouvé 447

Données cristallographiques : $C_{12}H_7I_2N_3$, *M* = 447,01, orthorhombique, $P2_12_12_1$, *a* = 4,4884(2), *b* = 12,4932(5), *c* = 22,1910(10) Å, *V* = 1244,35(9) Å^3, *Z* = 4, *d* = 2,386 g cm^{-3}, μ = 5,034 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2732 intensités uniques et 154 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0747 ($R(F)$ = 0,0314) pour 2611 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(3-iodo-4-chlorophényl)benzotriazole (19b) : protocole général 10



M = 481,46 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_6ClI_2N_3$

Réactifs : 1-(4-chlorophényl)benzotriazole (0,46 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) et pour les purifications finales heptane/AcOEt/CH_2Cl_2 7:2:1) ; m = 0,65 g ; rdt = 68%

Aspect : poudre orange

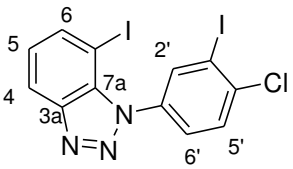
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,26-7,28 (m ; 2H) ; 7,38 (d ; 1H ; *J* = 8,4 Hz) ; 7,56 (dd ; 1H ; *J* = 8,4 et 2,2 Hz) ; 7,86 (t ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 8,07 (d ; 1H ; *J* = 2,2 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 85,9 (C) ; 96,1 (C) ; 110,5 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,8 (CH) ; 129,9 (CH) ; 133,3 (C) ; 134,2 (CH) ; 137,4 (C) ; 137,8 (C) ; 140,0 (CH) ; 147,0 (C)

IR (ATR) : 3052 ; 2923 ; 2853 ; 1599 ; 1576 ; 1488 ; 1417 ; 1366 ; 1264 ; 1180 ; 1096 ; 1069 ; 1036 ; 928 ; 827 ; 778 ; 733 ; 702 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{12}H_6ClI_2N_3$, M = 481,45, orthorhombique, $P\ b\ c\ 2_1$, a = 4,0838(4), b = 14,2493(13), c = 23,294(2) Å, V = 1355,5(2) Å^3, Z = 4, d = 2,359 g cm^{-3}, μ = 4,821 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2941 intensités uniques et 163 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0796 ($R(F)$ = 0,0429) pour 2555 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

7-iodo-1-(2-iodo-4-chlorophényl)benzotriazole (19c) : protocole général 10



M = 481,46 g/mol

Formule brute : $C_{12}H_6ClI_2N_3$

Réactifs : 1-(4-chlorophényl)benzotriazole (0,46 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) et pour les purifications finales gradient d'élution heptane/AcOEt/CH_2Cl_2 (7:2:1) ; m = 0,21 g ; rdt = 22% (estimé)

Aspect : poudre orange

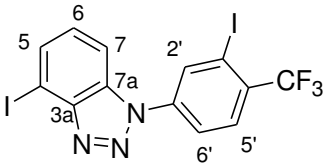
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,18 (dd ; 1H ; J = 8,3 et 7,5 Hz) ; 7,45 (d ; 1H ; J = 8,4 Hz) ; 7,57 (dd ; 1H ; J = 8,4 et 2,1 Hz) ; 7,97 (dd ; 1H ; J = 7,4 et 0,7 Hz) ; 8,03 (d ; 1H ; J = 2,2 Hz) ; 8,17 (dd ; 1H ; J = 8,3 et 0,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 71,7 (C) ; 100,9 (C) ; 120,7 (CH) ; 126,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 131,5 (CH) ; 137,7 (C) ; 138,8 (CH) ; 139,5 (CH) ; 3C non observés

IR (ATR) : 3084 ; 1599 ; 1575 ; 1488 ; 1416 ; 1366 ; 1264 ; 1180 ; 1096 ; 1069 ; 1050 ; 1036 ; 997 ; 928 ; 873 ; 827 ; 777 ; 733 ; 702 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{12}H_6ClI_2N_3$, M = 481,45, triclinique, P -1, a = 7,1169(3), b = 8,2892(3), c = 12,3378(5) Å, α = 77,399(2), β = 74,075(2), γ = 73,384(2) °, V = 662,94(5) Å^3, Z = 2, d = 2,412 g cm^{-3}, μ = 4,929 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2987 intensités uniques et 163 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0789 ($R(F)$ = 0,0416) pour 2162 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(2-iodo-4-trifluorométhylphényl) benzotriazole (20b) : protocole général 10



M = 515,01 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_6F_3I_2N_3$

Réactifs : 1-(4-trifluorométhylphényl)benzotriazole (0,53 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,94 g ; rdt = 91%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 162 °C

RMN $^1H\{^{19}F\}$ (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,29-7,31 (m ; 2H) ; 7,59 (d ; 1H ; *J* = 8,2 Hz) ; 7,84-7,91 (m ; 2H) ; 8,33 (sl ; 1H)

RMN $^{13}C\{1H\}$ (75 MHz, $CDCl_3$) : 86,0 (C) ; 95,7 (C) ; 110,5 (CH) ; 122,4 (q ; CF_3 ; *J* = 273 Hz) ; 126,8 (q ; CH ; *J* = 4 Hz) ; 129,3 (CH) ; 130,0 (CH) ; 133,0 (C) ; 133,9 (q ; C ; *J* = 33 Hz) ; 134,3 (CH) ; 137,8 (q ; CH ; *J* = 4 Hz) ; 142,4 (C) ; 147,6 (C)

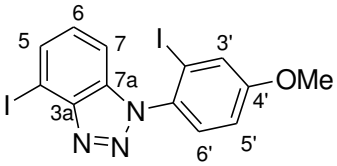
RMN $^{19}F\{1H\}$ (282 MHz, $CDCl_3$) : -63

IR (ATR) : 3058 ; 1599 ; 1500 ; 1421 ; 1387 ; 1317 ; 1264 ; 1174 ; 1132 ; 1075 ; 1051 ; 1035 ; 929 ; 828 ; 738 ; 715 cm^{-1}

MS (EI) : calculé pour $C_{13}H_6F_3I_2N_3$ $[M]^+$ 515 ; trouvé 515

Données cristallographiques : $C_{13}H_6F_3I_2N_3$, *M* = 515,01, monoclinique, $P2_1/a$, *a* = 13,300(3), *b* = 5,2093(11), *c* = 21,672(6) Å, β = 95,208(8) °, *V* = 1495,3(6) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 2,288 g cm^{-3}, μ = 4,234 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 3424 intensités uniques et 209 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0706 ($R(F)$ = 0,0327) pour 2806 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(2-iodo-4-méthoxyphényl)benzotriazole (21c) : protocole général 10



M = 477,04 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_9I_2N_3O$

Réactifs : 1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (0,45 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (95:5) ; m = 0,56 g ; rdt = 59% (estimé)

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 179 °C

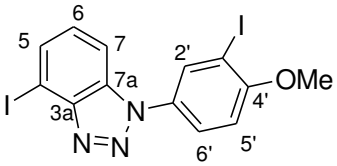
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,90 (s ; 3H) ; 7,07 (dd ; 1H ; *J* = 8,7 et 2,8 Hz) ; 7,24-7,27 (m ; 2H) ; 7,34 (d ; 1H ; *J* = 8,7 Hz) ; 7,55 (d ; 1H ; *J* = 2,7 Hz) ; 7,85 (dd ; 1H ; *J* = 5,8 et 2,4 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,1 (OMe) ; 85,7 (C) ; 96,4 (C) ; 110,7 (CH) ; 115,2 (CH) ; 125,3 (CH) ; 129,5 (2CH) ; 132,0 (C) ; 133,8 (C) ; 133,9 (CH) ; 147,4 (C) ; 161,3 (C),

IR (ATR) : 3079 ; 2933 ; 1722 ; 1593 ; 1498 ; 1296 ; 1270 ; 1236 ; 1181 ; 1071 ; 1031 ; 750 ; 736 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{13}H_9I_2N_3O$, *M* = 477,03, monoclinique, *P* $2_1/c$, *a* = 8,2536(4), *b* = 15,6664(7), *c* = 11,6615(5) Å, β = 108,822(2) °, *V* = 1427,25(11) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 2,22 g cm^{-3}, μ = 4,402 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 3270 intensités uniques et 173 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0783 ($R(F)$ = 0,0348) pour 2889 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(3-iodo-4-méthoxyphényl)benzotriazole (21d) : protocole général 10



M = 477,04 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_9I_2N_3O$

Réactifs : 1-(4-méthoxyphényl)benzotriazole (0,45 g)

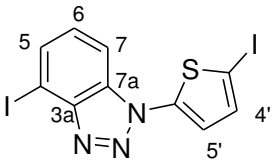
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/MeOH (95:5) ; m = 0,22 g ; rdt = 23% (estimé)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,97 (s ; 3H) ; 7,00 (d ; 1H ; *J* = 8,7 Hz) ; 7,27 (dd ; 1H ; *J* = 8,1 et 7,5 Hz) ; 7,60 (dd ; 1H ; *J* = 8,3 et 0,7 Hz) ; 7,67 (dd ; 1H ; *J* = 8,7 et 2,4 Hz) ; 7,84 (dd ; 1H ; *J* = 7,4 et 0,7 Hz) ; 8,11 (d ; 1H ; *J* = 2,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,9 (OMe) ; 85,9 (C) ; 86,5 (C) ; 110,2 (CH) ; 111,2 (CH) ; 124,8 (CH) ; 129,6 (CH) ; 130,8 (C) ; 132,3 (C) ; 134,1 (CH) ; 134,3 (CH) ; 147,9 (C) ; 158,9 (C),

Données cristallographiques : $C_{13}H_9I_2N_3O$, *M* = 477,03, monoclinique, $P2_1/n$, *a* = 4,2004(2), *b* = 20,7217(14), *c* = 15,9102(11) Å, β = 97,125(3) °, *V* = 1374,12(15) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 2,306 g cm^{-3}, μ = 4,572 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 3121 intensités uniques et 173 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,108 ($R(F)$ = 0,0356) pour 2789 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

4-iodo-1-(5-iodo-2-thiényl)benzotriazole (22c) : protocole général 10



M = 453,04 g/mol

Formule brute : $C_{10}H_5I_2N_3S$

Réactifs : 1-(2-thiényl)benzotriazole (0,40 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (9:1) ; m = 0,49 g ; rdt = 54%

Aspect : poudre beige

Point de fusion : 176 °C

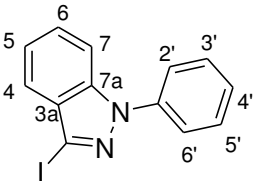
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,07 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,33 (dd ; 1H ; *J* = 8,4 et 7,4 Hz) ; 7,34 (d ; 1H ; *J* = 4,0 Hz) ; 7,66 (dd ; 1H ; *J* = 8,4 et 0,7 Hz) ; 7,87 (dd ; 1H ; *J* = 7,4 et 0,7 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 72,4 (C) ; 86,2 (C) ; 100,1 (C) ; 110,2 (CH) ; 122,1 (CH) ; 130,2 (CH) ; 132,5 (C) ; 134,6 (CH) ; 136,3 (CH) ; 168,3 (C),

IR (ATR) : 3053 ; 1422 ; 1264 ; 1172 ; 1037 ; 896 ; 731 ; 703 cm^{-1}

Données cristallographiques : $2(C_{10}H_5I_2N_3S)$, *M* = 906,06, orthorhombique, *P b c 2₁*, *a* = 4,10400(10), *b* = 22,5488(7), *c* = 25,9538(10) Å, *V* = 2401,77(13) $Å^3$, *Z* = 4, *d* = 2,506 g cm^{-3}, μ = 5,386 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 5344 intensités uniques et 259 paramètres a convergé à $\omega R(F^2) = 0,0994$ ($R(F) = 0,0437$) pour 5098 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

3-iodo-1-phénylindazole (13b) : protocole général 10



M = 320,13 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_9IN_2$

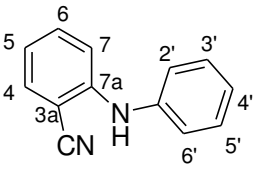
Réactifs : 1-phénylindazole (0,39 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 8:2) ; m = 0,17 g ; rdt = 27% (estimé)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,97-7,03 (m ; 3H) ; 7,20-7,31 (m ; 3H) ; 7,47 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 1,3 et 0,44 Hz) ; 7,53-7,57 (m ; 1H) ; 7,66 (ddd ; 1H ; *J* = 7,7 ; 1,6 et 0,41 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 113,5 (C) ; 117,7 (C) ; 122,2 (2CH) ; 122,7 (CH) ; 126,0 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,2 (CH) ; 133,9 (CH) ; 134,0 (CH) ; 147,0 (C) ; 149,4 (C),

2-(phénylamino)benzonitrile (13c)[72] : protocole général 10



M = 194,23 g/mol

Formule brute : $C_{13}H_{10}N_2$

Réactifs : 1-phénylindazole (0,39g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 9:1 à 8:2) ; m = 0,09 g ; rdt = 22% (estimé)

Aspect : huile jaune

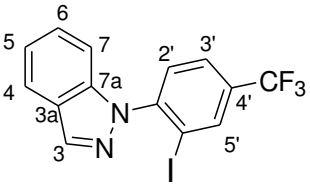
Point de fusion : 176 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,32 (sl ; 1H) ; 6,81-6,87 (m ; 1H) ; 7,13 (tt ; 1H ; *J* = 7,2 et 1,0 Hz) ; 7,15-7,21 (m ; 3H) ; 7,34-7,40 (m ; 3H) ; 7,50 (dd ; 1H ; *J* = 7,8 et 1,5 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 98,6 (C) ; 114,2 (CH) ; 117,7 (C) ; 119,4 (CH) ; 121,9 (2CH) ; 124,4 (CH) ; 129,8 (2CH) ; 133,2 (CH) ; 134,0 (CH) ; 140,0 (C) ; 147,4 (C)

IR (ATR) : 3343 ; 2929 ; 2217 ; 1726 ; 1594 ; 1575 ; 1515 ; 1497 ; 1473 ; 1457 ; 1318 ; 1292 ; 1163 ; 909 ; 732 ; 695 cm^{-1}

1-(2-iodo-4-trifluorométhylphényl)indazole (14b) : protocole général 10



M = 388,13 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_8F_3IN_2$

Réactifs : 1-(4-trifluorométhylphényl)indazole (0,52 g)

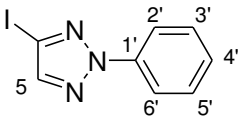
Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,16 g ; rdt = 20% (estimé)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,22-7,26 (m ; 1H) ; 7,27 (ddd ; 1H ; *J* = 7,9 ; 7,0 et 0,9 Hz) ; 7,43 (ddd ; 1H ; *J* = 8,3 ; 7,0 et 1,1 Hz) ; 7,54 (dd ; 1H ; *J* = 8,2 et 0,5 Hz) ; 7,75-7,80 (m ; 1H) ; 7,84 (dt ; 1H ; *J* = 8,1 et 1,0 Hz) ; 8,27 (d ; 1H ; *J* = 1,0 Hz) ; 8,30 (d ; 1H ; *J* = 1,1 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 96,1 (C) ; 110,4 (CH) ; 120,4 (q ; C ; J_F = 275 Hz) ; 121,5 (CH) ; 122,0 (CH) ; 124,7 (C) ; 126,3 (q ; CH ; J_F = 4 Hz) ; 127,5 (CH) ; 129,4 (CH) ; 132,2 (q ; C ; J_F = 33 Hz) ; 136,2 (CH) ; 137,6 (q ; CH ; J_F = 4 Hz) ; 139,9 (C) ; 145,3 (C)

RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) : -63

4-iodo-2-phényl-1,2,3-triazole (8b) : protocole général 10



M = 271,06 g/mol

Formule brute : $C_8H_6IN_3$

Réactifs : 2-phényl-1,2,3-triazole (0,29 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,21 g ; rdt = 38%

Aspect : poudre jaune

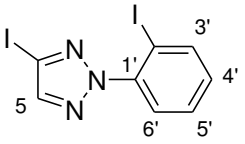
Point de fusion : 82 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,38 (m ; 1H) ; 7,50 (m ; 2H) ; 7,86 (s ; 1H) ; 8,04 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 91,6 (C) ; 118,8 (2C) ; 128,2 ; 129,5 (2C) ; 139,5 ; 142,5 (C)

IR (ATR) : 3123, 3063, 1598, 1497, 1437, 1371, 1354, 1129, 980, 961, 755 cm^{-1}

4-iodo-2-(2-iodophényl)-1,2,3-triazole (8c) : protocole général 10



M = 396,95 g/mol

Formule brute : $C_8H_5I_2N_3$

Réactifs : 2-phényl-1,2,3-triazole (0,29 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,45 g ; rdt = 56 %

Aspect : liquide jaune

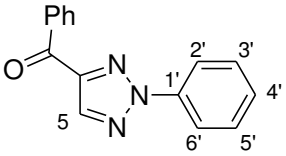
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,20 (m ; 1H) ; 7,48 (m ; 2H) ; 7,92 (s ; 1H) ; 8,00 (m ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 91,6 ; 92,6 ; 127,8 ; 129,1 ; 131,3 ; 140,7 ; 141,2 ; 142,7

IR (ATR) : 3052, 2930, 1501, 1479, 1437, 1382, 1264, 1023, 981, 960, 843 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_8H_6I_2N_3$ $[M + H]^+$ 397,8651 ; trouvé 397,8650

Phényl (2-phényl-1,2,3-triazol-4-yl) méthanone (8'b) : protocole général 10



M = 249,27 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{11}N_3O$

Réactifs : 2-phényl-1,2,3-triazole (0,29 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,17 g ; rdt = 34%

Aspect : poudre jaune

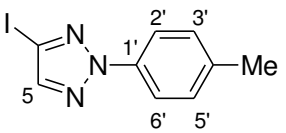
Point de fusion : 82 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl3) : 7,38 (m ; 1H) ; 7,50 (m ; 2H) ; 7,86 (s ; 1H) ; 8,04 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl3) : 91,6 (C) ; 118,8 (2C) ; 128,2 ; 129,5 (2C) ; 139,5 ; 142,5 (C)

IR (ATR) : 3123, 3063, 1598, 1497, 1437, 1371, 1354, 1129, 980, 961, 755 cm^{-1}

4-iodo-2-(4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (9b) : protocole général 10



M = 285,08 g/mol

Formule brute : $C_9H_8IN_3$

Réactifs : 2-(4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (0,32 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,09 g ; rdt = 15%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 78 °C

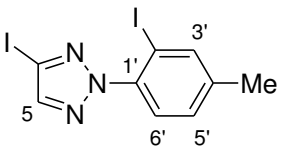
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,40 (s ; 3H) ; 7,27 (d ; 2H ; *J* = 8,6 Hz) ; 7,82 (s ; 1H) ; 7,91 (d ; 2H ; *J* = 8,6 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21,2 ; 91,2 ; 118,8 (2C) ; 130,0 (2C) ; 140,8 ; 141,5 ; 142,3

IR (ATR) : 3124, 3035, 2919, 2857, 1511, 1440, 1377, 1356, 1128, 980, 960, 815 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_9IN_3$ $[M + H]^+$ 285,9841 ; trouvé 285,9841

2-(2-iodo-4-méthylphényl)-1,2,3-triazole (9c) : protocole général 10



M = 410,98 g/mol

Formule brute : $C_9H_7I_2N_3$

Réactifs : 2-(4-méthylphényl)-1,2,3-triazole (0,32 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,26 g ; rdt = 32%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 108 °C

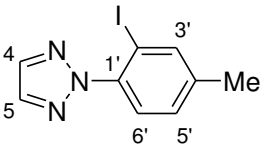
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,39 (s ; 3H) ; 7,26 (m ; 1H) ; 7,34 (d ; 1H ; *J* = 8,1 Hz) ; 7,81 (m ; 1H) ; 7,90 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 20,9 ; 91,3 ; 92,5 ; 127,3 ; 129,7 ; 140,5 ; 140,8 ; 141,9 ; 142,5

IR (ATR) : 3132, 2922, 2853, 2431, 1493, 1431, 1260, 1125, 1027, 979, 962, 839, 821 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_8I_2N_3$ $[M + H]^+$ 411,8808 ; trouvé 411,8811

2-(2-iodo-4-méthylphényl)-1,2,3-triazole (9d) : protocole général 10



M = 285,08 g/mol

Formule brute : $C_9H_8IN_3$

Réactifs : 2-(4-méthylphényl)-1,2,3-triazole (0,32 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,07 g ; rdt = 13 %

Aspect : poudre beige

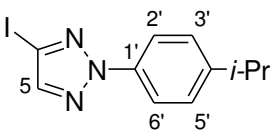
Point de fusion : 124 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2,40 (s ; 3H) ; 7,27 (m ; 1H) ; 7,35 (d ; 1H ; *J* = 8,1 Hz) ; 7,82 (m ; 1H) ; 7,87 (s ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 20,8 ; 92,8 ; 127,4 ; 129,7 ; 135,5 (2C) ; 140,8 ; 141,0 ; 141,5

IR (ATR) : 3139, 2956, 2922, 1514, 1498, 1411, 1251, 1150, 1024, 962, 951, 819 cm^{-1}

4-iodo-2-(4-isopropylphényl)-1,2,3-triazole (10b) : protocole général 10



M = 313,14 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{12}IN_3$

Réactifs : 4-isopropylphényl-1,2,3-triazole (0,37 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,23 g ; rdt = 36%

Aspect : huile jaune

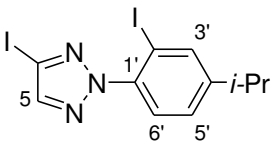
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1,28 (d ; 6H ; *J* = 6,9 Hz) ; 2,96 (m ; 1H) ; 7,32 (d ; 2H ; *J* = 8,6 Hz) ; 7,82 (s ; 1H) ; 7,94 (d ; 2H ; *J* = 8,6 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 24,1 (2C) ; 33,9 ; 91,2 ; 118,8 (2C) ; 127,4 (2C) ; 137,6 ; 142,3 ; 149,1

IR (ATR) : 2959, 2926, 2870, 1513, 1445, 1420, 1374, 1356, 1128, 1052, 980, 960, 834 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_{13}IN_3$ $[M + H]^+$ 314,0154 ; trouvé 314,0150

4-iodo-2-(2-iodo-4-isopropylphényl)-1,2,3-triazole (10c) : protocole général 10



M = 439,03 g/mol

Formule brute : $C_{11}H_{11}I_2N_3$

Réactifs : 4-isopropylphényl-1,2,3-triazole (0,37 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 6 mg ; rdt = 7%

Aspect : liquide jaune

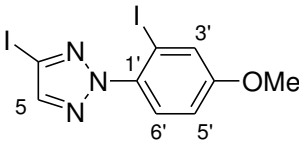
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1,27 (d ; 6H ; *J*= 6,9 Hz) ; 2,94 (m ; 1H) ; 7,31 (dd ; 1H ; *J* = 1,8 et 8,1 Hz) ; 7,37 (d ; 1H ; *J* = 8,1 Hz) ; 7,82 (d ; 1H ; *J* = 1,8 Hz) ; 7,90 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 23,9 (2C) ; 33,8 ; 91,3 ; 92,8 ; 127,2 ; 127,5 ; 138,5 ; 140,6 ; 142,5 ; 152,8

IR (ATR) : 3003, 2960, 2932, 1709, 1421, 1359, 1221, 1092, 982, 962, 902 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{11}H_{12}I_2N_3$ $[M + H]^+$ 439,9121 ; trouvé 439,9105

4-iodo-2-(2-iodo-4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (11c) : protocole général 10



M = 426,98 g/mol

Formule brute : $C_9H_7I_2N_3O$

Réactifs : 4-méthoxyphényl-1,2,3-triazole (0,35 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,21 g ; rdt = 35%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 58 °C

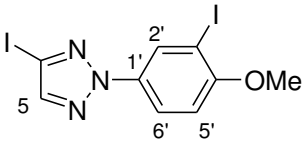
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,85 (s ; 3H) ; 6,97 (dd ; 1H ; *J* = 2,7 et 8,8 Hz) ; 7,35 (d ; 1H ; *J* = 8,8 Hz) ; 7,46 (d ; 1H ; *J* = 2,7 Hz) ; 7,89 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,0 ; 91,2 ; 93,7 ; 114,6 ; 125,1 ; 128,3 ; 136,3 ; 142,4 ; 160,7

IR (ATR) : 2968, 2935, 2839, 1593, 1569, 1495, 1439, 1295, 1264, 1239, 1227, 1029, 1018, 980, 960, 841 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_7I_2NaN_3O$ $[M + Na]^+$ 449,8576 ; trouvé 449,8570

4-iodo-2-(3-iodo-4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (11'c) : protocole général 10



M = 426,98 g/mol

Formule brute : $C_9H_7I_2N_3O$

Réactifs : 4-méthoxyphényl-1,2,3-triazole (0,35 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 18 mg ; rdt = 3%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 140 °C

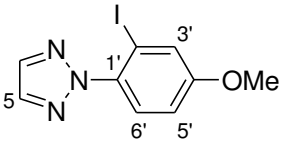
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,93 (s ; 3H) ; 6,88 (d ; 1H, *J* = 8,9 Hz) ; 7,81 (s ; 1H) ; 7,98 (dd ; 1H, *J* = 2,6 et 8,9 Hz) ; 8,47 (d ; 1H, *J* = 2,6 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,9 ; 85,9 ; 91,4 ; 110,6 ; 120,0 ; 129,9 ; 133,9 ; 142,4 ; 158,1

IR (ATR) : 2939, 2841, 1493, 1440, 1269, 1245, 1043, 1017, 981, 965, 809 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_8I_2N_3O$ $[M + H]^+$ 427,8757 ; trouvé 427,8748

2-(2-iodo-4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (11d) : protocole général 10



M = 301,08 g/mol

Formule brute : $C_9H_8IN_30$

Réactifs : 4-méthoxyphényl-1,2,3-triazole (0,35 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1)

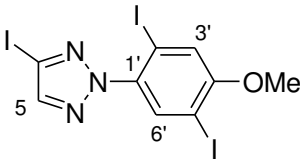
Aspect : poudre orange

Point de fusion : 92 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,86 (s ; 3H) ; 6,84 (dd ; 1H ; *J* = 2,7 et 8,8 Hz) ; 7,36 (d ; 1H ; *J* = 8,8 Hz) ; 7,48 (d ; 1H ; *J* = 2,7 Hz) ; 7,86 (s ; 2H)

Remarque : le produit se dégrade rapidement avec perte d'iode

2-(2,5-diiodo-4-méthoxyphényl)-4-iodo-1,2,3-triazole (11e) : protocole général 10



M = 552,88 g/mol

Formule brute : $C_9H_6I_3N_30$

Réactifs : 4-méthoxyphényl-1,2,3-triazole (0,35 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 8 mg ; rdt = 7%

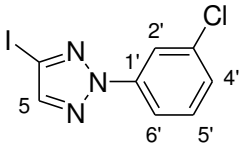
Aspect : liquide jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,95 (s ; 3H) ; 7,28 (s ; 1H) ; 7,82 (s ;1H) ; 7,89 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 57,2 ; 85,3 ; 91,6 ; 92,9 ; 121,2 ; 137,1 ; 137,5 ; 142,7 ; 159,5

HRMS (ESI) : calculé pour $C_9H_6I_3NaN_3O$ $[M + Na]^+$ 575,7543 ; trouvé 575,7545

2-(3-chlorophényl)-4-iodo-1,2,3-triazole (12b) : protocole général 10



M = 305,50 g/mol

Formule brute : $C_8H_5ClIN_3$

Réactifs : 3-chlorophényl-1,2,3-triazole (0,36 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,04 g ; rdt = 6%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 98 °C

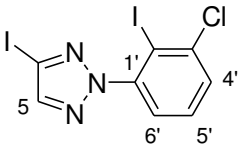
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,34 (ddd ; 1H ; *J* = 1,2 ; 1,9 et 8,0 Hz) ; 7,41 (dd ; 1H ; *J* = 8,0 et 8,0 Hz) ; 7,85 (s ; 1H) ; 7,94 (ddd ; 1H ; *J* = 1,2 ; 2,1 et 8,0 Hz) ; 8,09 (dd ; 1H ; *J* = 1,9 et 2,1 Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 92,3 ; 116,8 ; 119,1 ; 128,2 ; 130,6 ; 135,4 ; 140,2 ; 143,0

IR (ATR) : 3132, 3074, 2921, 2851, 1566, 1455, 1414, 1352, 1261, 1219, 1126, 1023, 980, 962, 840 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_8H_6{}^{35}ClIN_3$ $[M + H]^+$ 305,9295 ; trouvé 305,9295

2-(3-chloro-2-iodophényl)-4-iodo-1,2,3-triazole (12c) : protocole général 10



M = 431,40 g/mol

Formule brute : $C_8H_4ClI_2N_3$

Réactifs : 3-chlorophényl-1,2,3-triazole (0,36 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,10 g ; rdt = 12%

Aspect : poudre jaune

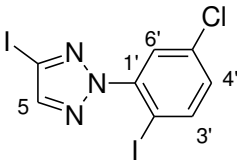
Point de fusion : 84 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,31 (dd ; 1H ; *J* = 1,5 et 7,9) ; 7,42 (dd ; 1H ; *J* = 7,9 et 8,0) ; 7,61 (dd ; 1H ; *J* = 1,5 et 8,0) ; 7,92 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 91,8 ; 99,6 ; 126,0 ; 129,7 ; 130,7 ; 141,0 ; 142,8 ; 145,0

HRMS (ESI) : calculé pour $C_8H_5{}^{35}ClI_2N_3$ $[M + H]^+$ 431,8261 ; trouvé 431,8262

2-(5-chloro-2-iodophényl)-4-iodo-1,2,3-triazole (12'c) : protocole général 10



M = 431,40 g/mol

Formule brute : $C_8H_4ClI_2N_3$

Réactifs : 3-chlorophényl-1,2,3-triazole (0,36 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,30 g ; rdt = 35%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 102 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,19 (dd ; 1H ; *J* = 2,4 et 8,5) ; 7,51 (d ; 1H ; *J* = 2,4) ; 7,91 (d ; 1H ; *J* = 8,5) ; 7,92 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 89,2 ; 82,2 ; 127,8 ; 131,3 ; 135,1 ; 141,5 ; 143,0 ; 143,3,

IR (ATR) : 3127, 3086, 2926, 1577, 1561, 1472, 1442, 1414, 1352, 1099, 1019, 981, 961, 874, 815 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_8H_5{}^{35}ClI_2N_3$ $[M + H]^+$ 431,8261 ; trouvé 431,8270

VI. Couplage de Suzuki d'azoles iodés

VI.1. Protocoles généraux

Protocole général 12 : procédure pour les monocouplages de type Suzuki[73]

Une solution contenant le 4-iodo-2-phényl-1,2,3-triazole (**8b**, 0,14 g ; 0,5 mmol), l'acide boronique nécessaire (0,5 mmol), CsF (0,15 g ; 1,0 mmol), $Pd(dba)_2$ (13 mg ; 25 µmol ; 5 mol%) et PPh_3 (13 mg ; 50 µmol ; 10 mol%) dans du dioxane (10 mL) est chauffée à 105 °C pendant 18 h. Le mélange est ensuité dilué à l'aide d'AcOEt (50 mL) puis subit un lavage avec H_2O (2 x 10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite avant la purification par chomatographie flash sur silice.

Protocole général 13 : procédure pour les monocouplages de type Suzuki

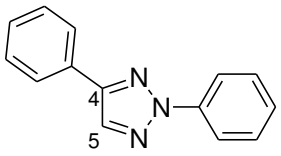
Dans un tube de Schlenk sous argon, le mélange suivant est préparé : le 4-iodo-2-phényl-1,2,3-triazole (**8b**, 0,14 g, 0,5 mmol) et l'acide boronique nécessaire (0,5 mmol), Na_2CO_3 (0,12 g, 1,1 mmol), $PdCl_2$ (2 mg, 10 µmol, 2% mol) et PPh_3 (8 mg, 30 µmol, 6% mol), dans H_2O (6 mL), EtOH (5 mL) et le 1,2-diméthoxyéthane (8 mL). Celui-ci est chauffé à 90 °C pendant 24 h puis dilué avec 10 mL d'eau. La solution est extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide avant purification par colonne de chromatographie sur silice.

Protocole général 14: procédure pour les bis-couplages de type Suzuki

Dans un tube de Schlenk sous argon, le mélange suivant est préparé : le 4-iodo-2-(2-iodophényl)-1,2,3-triazole (**8c**, 0,20 g, 0,5 mmol) et l'acide boronique nécessaire (2 mmol), Na_2CO_3 (0,12 g, 1,1 mmol), $PdCl_2$ (2 mg, 10 µmol, 2% mol) et PPh_3 (8 mg, 30 µmol, 6% mol), dans H_2O (6 mL), EtOH (5 mL) et le 1,2-diméthoxyéthane (8 mL). Celui-ci est chauffé à 90 °C pendant 24 h puis dilué avec 10 mL d'eau. La solution est extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide avant purification par colonne de chromatographie sur silice.

VI.2. Analyse des produits

2,4-diphényl-1,2,3-triazole (29b) : protocole général 12



M = 221,26 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{11}N_3$

Réactifs : acide phénylboronique (61 mg)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (95:5) ; m = 0,42 g ; rdt = 70 %

Aspect : poudre jaune

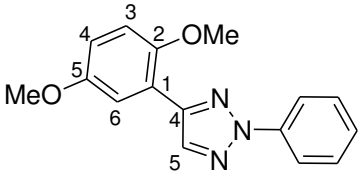
Point de fusion : < 50 °C

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,33-7,54 (m ; 6H) ; 7,89-7,93 (m ; 2H) ; 8,06 (s ; 1H) ; 8,13-8,17 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 118,9 (2CH) ; 126,3 (2CH) ; 127,5 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,2 (C) ; 132,7 (CH) ; 140,0 (C) ; 149,0 (C)

IR (ATR) : 3040 ; 2925 ; 1598 ; 1498 ; 1480 ; 1460 ; 1395 ; 1343 ; 978 ; 964 ; 845 ; 766 ; 753 ; 710 ; 687 ; 660 cm^{-1}

4-(2,5-diméthoxyphényl)-2-phényl-1,2,3-triazole (30b) : protocole général 12



M = 281,31 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{15}N_3O_2$

Réactifs : acide 2,5-diméthoxyphénylboronique (182 mg)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt/Et_2O (98:1:1) ; m = g ; rdt = 54%

Aspect : poudre jaune

Point de fusion : 68-70 °C

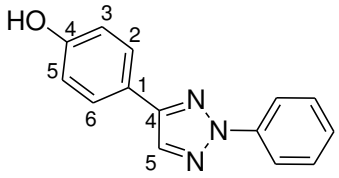
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,87 (s ; 3H) ; 3,92 (s ; 3H) ; 6,89-6,97 (m ; 2H) ; 7,35 (tt ; 1H ; *J* = 7,3 et 1,2 Hz) ; 7,47-7,53 (m ; 2H) ; 7,74 (dd ; 1H ; *J* = 2,7 et 0,6 Hz) ; 8,15-8,19 (m ; 2H) ; 8,32 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 56,0 (CH_3) ; 56,2 (CH_3) ; 112,8 (CH) ; 113,4 (CH) ; 115,5 (CH) ; 118,9 (2CH) ; 119,7 (C) ; 127,4 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 136,2 (CH) ; 140,0 (C) ; 145,6 (C) ; 151,5 (C) ; 154,0 (C)

IR (ATR) : 2940, 2835, 1724, 1598, 1526, 1489, 1465, 1436, 1382, 1335, 1313, 1270, 1222, 1172, 1074, 1044, 1023, 992, 965, 859, 801, 754, 734, 704, 689, 661 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{16}H_{15}N_3O_2$, M = 281,31, monoclinique, $P\ 2_1/n$, a = 15,2065(19), b = 4,8810(6), c = 19,365(2) Å, β = 104,952(5) °, V = 1388,7(3) Å^3, Z = 4, d = 1,346 g cm^{-3}, μ = 0,091 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 3180 intensités uniques et 192 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,1327 ($R(F)$ = 0,0459) pour 2105 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

2-phényl-4-(4-hydroxyphényl)-1,2,3-triazole (31b)[67a] : protocole général 13



M = 237,26 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{11}N_3O$

Réactifs : acide 4-hydroxyphénylboronique (69 mg)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,46 g ; rdt = 98%

Aspect : poudre beige

Point de fusion : 178-179 °C

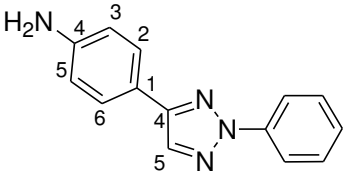
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,91-6,95 (m ; 2H) ; 7,32-7,38 (m ; 1H) ; 7,47-7,53 (m ; 2H) ; 7,78-7,81 (m ; 2H) ; 7,98 (s ; 1H) ; 8,10-8,14 (m ; 2H) ; OH non observé

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 116,0 (2CH) ; 118,9 (2CH) ; 123,0 (C) ; 127,4 (CH) ; 127,9 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 132,2 (CH) ; 140,1 (C) ; 148,8 (C) ; 156,4 (C)

IR (ATR) : 3306, 3044, 2926, 2853, 1713, 1615, 1595, 1497, 1461, 1390, 1265, 1224, 1200, 1174, 979, 966, 835, 752, 736, 705, 661 cm^{-1}

Données cristallographiques : $C_{14}H_{11}N_3O$, M = 237,26, orthorhombique, $P\ c\ a\ n$, a = 7,5313(3), b = 17,1106(9), c = 17,6845(10) Å, V = 2278,9(2) Å^3, Z = 8, d = 1,383 g cm^{-3}, μ = 0,091 mm^{-1}. Un affinement final sur F^2 avec 2591 intensités uniques et 166 paramètres a convergé à $\omega R(F^2)$ = 0,0954 ($R(F)$ = 0,0394) pour 2092 réflexions observées avec $I > 2\sigma(I)$.

2-phényl-4-(4-aminophényl)-1,2,3-triazole (32b) : protocole général 13



M = 236,27 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{12}N_4$

Réactifs : 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (0,11 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH_2Cl_2/heptane (4:1) ; m = 0,41 g ; rdt = 87%

Aspect : poudre blanche

Point de fusion : 134-136 °C

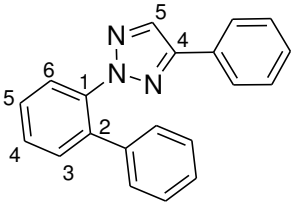
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,8 (l s ; 2H) ; 6,75-6,79 (m ; 2H) ; 7,33 (tt ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,2 Hz) ; 7,45-7,52 (m ; 2H) ; 7,69-7,72 (m ; 2H) ; 7,95 (s ; 1H) ; 8,09-8,13 (m ; 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 115,4 (2CH) ; 118,8 (2CH) ; 120,5 (C) ; 127,2 (CH) ; 127,5 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 132,0 (CH) ; 140,1 (C) ; 147,3 (C) ; 149,3 (C)

IR (ATR) : 3438, 3420, 3355, 2925, 2855, 1730, 1622, 1609, 1596, 1497, 1488, 1459, 1392, 1342, 1285, 1183, 1073, 977, 967, 832, 753, 692, 657 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{14}H_{13}N_4$ $[M+H]^+$ 237,11402 ; trouvé 237,1137

2-(1,1'-biphén-2-yl)-4-phényl-1,2,3-triazole (29c) : protocole général 14



M = 297,35 g/mol

Formule brute : $C_{20}H_{15}N_3$

Réactifs : acide phénylboronique (0,24 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/AcOEt (4:1) ; m = 0,54 g ; rdt = 90%

Aspect : huile jaune

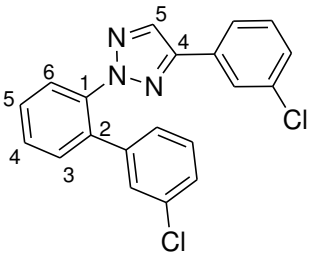
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7,13-7,16 (m ; 2H) ; 7,26-7,29 (m ; 3H) ; 7,35-7,43 (m ; 3H) ; 7,49-7,56 (m ; 3H) ; 7,69-7,74 (m ; 3H) ; 7,90 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 126,3 (2CH) ; 126,5 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 129,6 (CH) ; 130,3 (C) ; 131,5 (CH) ; 132,3 (CH) ; 137,9 (C) ; 138,7 (C) ; 138,9 (C) ; 148,6 (C)

IR (ATR) : 3053, 1599, 1506, 1485, 1458, 1440, 1392, 1265, 1092, 1074, 978, 969, 847, 766, 757, 732, 694 cm^{-1}

HRMS (ASAP) : calculé pour $C_{20}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$ 298,1344 ; trouvé 298,1340

2-(3'-chloro-1,1'-biphen-2-yl)-4-(3-chlorophényl)-1,2,3-triazole (33c) : protocole général 14



M = 366,24 g/mol

Formule brute : $C_{20}H_{13}Cl_2N_3$

Réactifs : acide 3-chlorophénylboronique (0,31 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 100:0 à 4:1) ; m = 0,61 g ; rdt = 83%

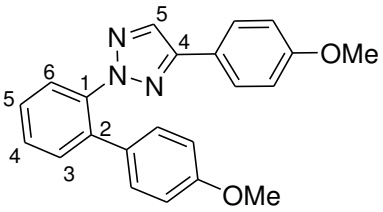
Aspect : huile jaune

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,94 (dt ; 1H ; *J* = 7,5 et 1,5 Hz) ; 7,17 (d ; 1H ; *J* = 7,8 Hz) ; 7,19-7,25 (m ; 2H) ; 7,32-7,35 (m ; 2H) ; 7,49-7,59 (m ; 4H) ; 7,68-7,76 (m ; 2H) ; 7,83 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 124,3 (CH) ; 126,3 (CH) ; 126,3 (CH) ; 126,7 (CH) ; 127,6 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 130,3 (CH) ; 131,4 (CH) ; 131,8 (C) ; 132,5 (CH) ; 134,2 (C) ; 135,0 (C) ; 136,3 (C) ; 138,4 (C) ; 140,6 (C) ; 147,5 (C),

IR (ATR) : 3061, 1564, 1500, 1470, 1453, 1411, 1264, 1099, 1081, 994, 968, 887, 847, 804, 787, 763, 735, 703, 695, 683 cm^{-1}

2-(4'-méthoxy-1,1'-biphen-2-yl)-4-(4-méthoxyphényl)-1,2,3-triazole (30c) : protocole général 14



M = 357,41 g/mol

Formule brute : $C_{22}H_{19}N_3O_2$

Réactifs : acide 4-méthoxyphénylboronique (0,30 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 100:0 à 7:3) ; m = 0,54 g ; rdt = 75%

Aspect : huile jaune

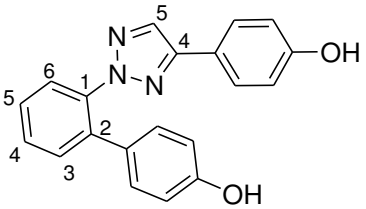
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,77 (s ; 3H) ; 3,84 (s ; 3H) ; 6,79-6,83 (m ; 2H) ; 6,93-6,97 (m ; 2H) ; 7,04-7,08 (m ; 2H) ; 7,43-7,53 (m ; 3H) ; 7,66-7,70 (m ; 3H) ; 7,84 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 55,3 (CH_3) ; 55,4 (CH_3) ; 113,8 (2CH) ; 114,4 (2CH) ; 122,9 (C) ; 126,6 (CH) ; 127,5 (2CH) ; 127,8 (CH) ; 129,4 (CH) ; 129,6 (2CH) ; 131,1 (C) ; 131,3 (CH) ; 131,7 (CH) ; 137,5 (C) ; 138,6 (C) ; 148,3 (C) ; 159,0 (C) ; 160,1 (C)

IR (ATR) : 2940, 2938, 1613, 1519, 1488, 1456, 1290, 1246, 1177, 1033, 979, 969, 832, 765, 732, 703, 665 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{22}H_{19}N_3NaO_2$ $[M+Na]^+$ 380,1375 ; trouvé 380,1378

2-(4'-hydroxy-1,1'-biphén-2-yl)-4-(4-hydroxyphényl)- 1,2,3-triazole (31c) : protocole général 14



M = 329,35 g/mol

Formule brute : $C_{20}H_{15}N_3O_2$

Réactifs : acide 4-hydroxyphénylboronique (0,28 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/AcOEt (de 100:0 à 0:1) ; m = 0,61 g ; rdt = 92%

Aspect : huile jaune

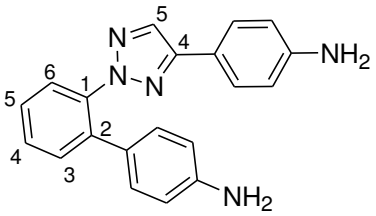
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 6,62-6,66 (m ; 2H) ; 6,79-6,82 (m ; 2H) ; 6,90-6,93 (m ; 2H) ; 7,39-7,48 (m ; 3H) ; 7,52-7,56 (m ; 2H) ; 7,62 (d ; 1H ; J = 7,2 Hz) ; 7,81 (s ; 1H) ; 2 OH non observés

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 115,4 (2CH) ; 116,0 (2CH) ; 122,3 (C) ; 126,7 (CH) ; 127,7 (2CH) ; 127,8 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (2CH) ; 130,6 (C) ; 131,3 (CH) ; 131,6 (CH) ; 137,7 (C) ; 138,3 (C) ; 148,6 (C) ; 155,6 (C) ; 156,8 (C)

IR (ATR) : 3054, 1707, 1615, 1594, 1516, 1489, 1456, 1367, 1265, 1223, 1173, 1105, 971, 836, 732, 703 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{20}H_{15}N_3NaO_2$ $[M+Na]^+$ 352,1062 ; trouvé 352,1064

2-(4'-amino-1,1'-biphén-2-yl)-4-(4-aminophényl)-1,2,3-triazole (32c) : protocole général 14



M = 327,38 g/mol

Formule brute : $C_{20}H_{17}N_5$

Réactifs : 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (0,44 g)

Purification : chromatographie sur gel de silice ; gradient d'élution : heptane/MeOH (de 100:0 à 0:1) ; m = 0,48 g ; rdt = 73%

Aspect : huile rose

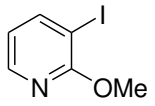
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3,7 (sl ; 4H) ; 6,54-6,58 (m ; 2H) ; 6,70-6,74 (m ; 2H) ; 6,89-6,92 (m ; 2H) ; 7,41 (ddd ; 1H ; *J* = 7,5 ; 5,7 et 3,3 Hz) ; 7,47-7,51 (m ; 2H) ; 7,55-7,58 (m ; 2H) ; 7,59-7,64 (m ; 1H) ; 7,79 (s ; 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 114,9 (2CH) ; 115,2 (2CH) ; 120,6 (C) ; 126,6 (CH) ; 127,3 (CH) ; 127,3 (2CH) ; 128,8 (C) ; 129,2 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 131,2 (CH) ; 137,9 (C) ; 138,4 (C) ; 145,6 (C) ; 146,9 (C) ; 148,6 (C)

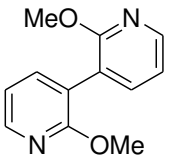
IR (ATR) : 3360, 1622, 1515, 1488, 1454, 1388, 1287, 1181, 971, 830, 766, 736 cm^{-1}

HRMS (ESI) : calculé pour $C_{20}H_{18}N_5$ $[M+H]^+$ 328,15622 ; trouvé 328,1561

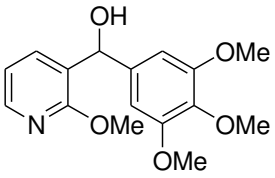
LISTE DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS



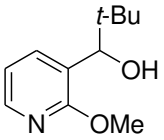
1b



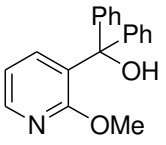
1c



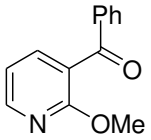
1d



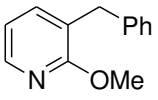
1e



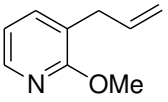
1f



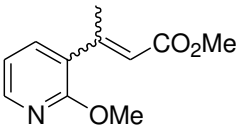
1g



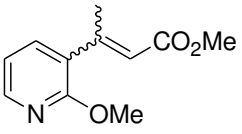
1h



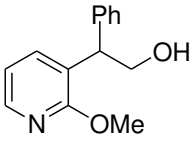
1i



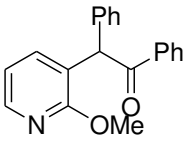
1j-(Z)



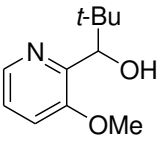
1k-(E)



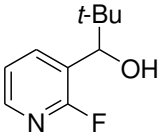
1l



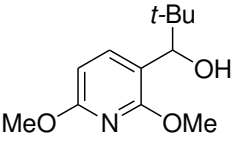
1m



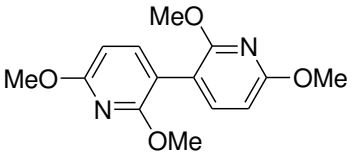
2b



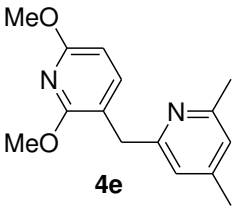
3b



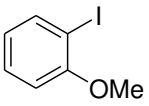
4b



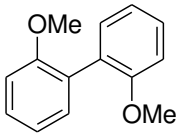
4c



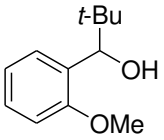
4e



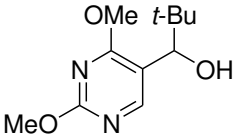
5b



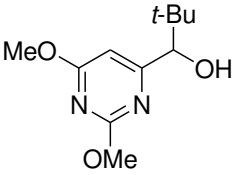
5c



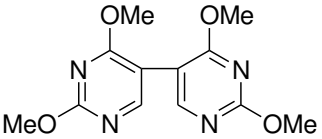
5d



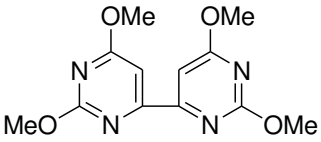
6b



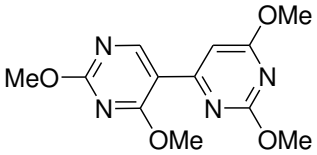
6b'



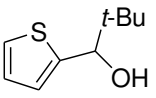
6c



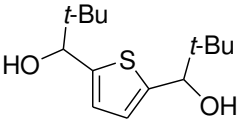
6c'



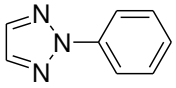
6d



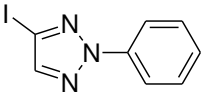
7b



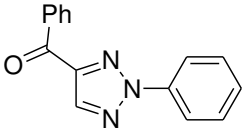
7b'



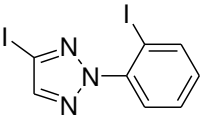
8a



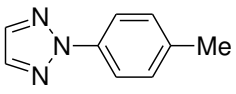
8b



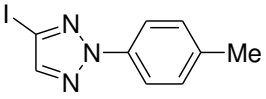
8'b



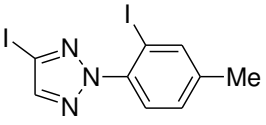
8c



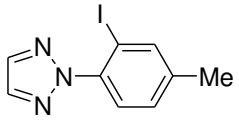
9a



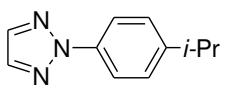
9b



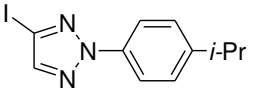
9c



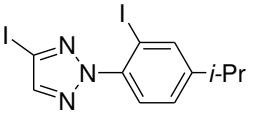
9d



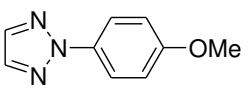
10a



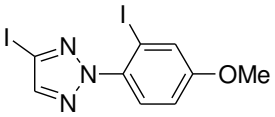
10b



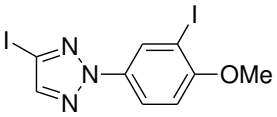
10c



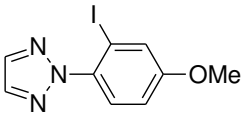
11a



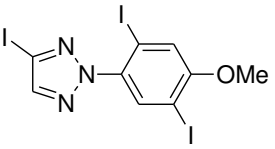
11c



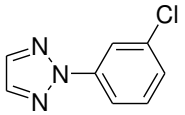
11'c



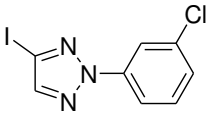
11d



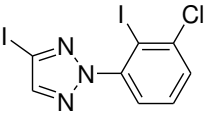
11e



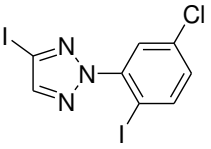
12a



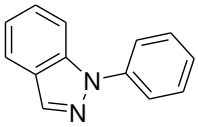
12b



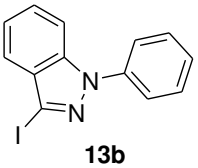
12c



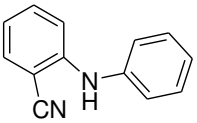
12'c



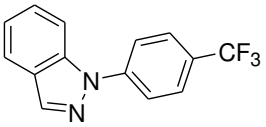
13a



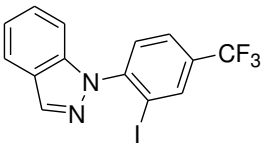
13b



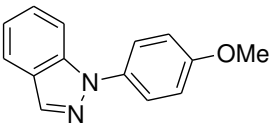
13c



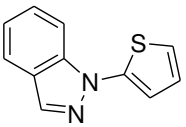
14a



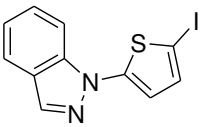
14b



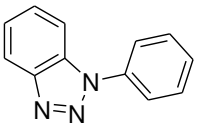
15a



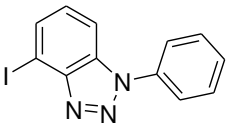
16a



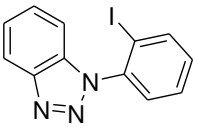
16b



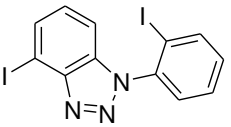
17a



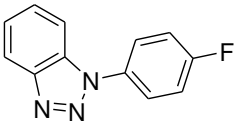
17b



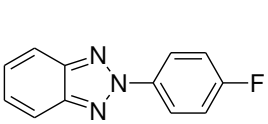
17c



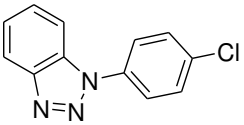
17d



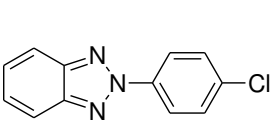
18a



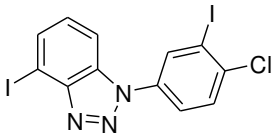
18'a



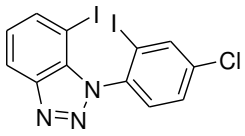
19a



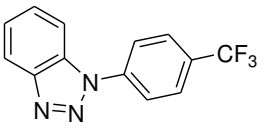
19'a



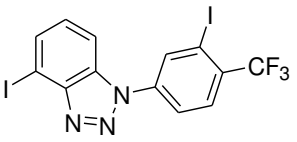
19b



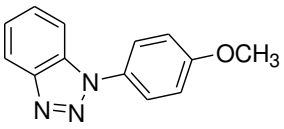
19c



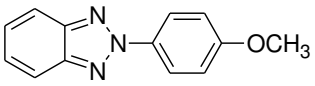
20a



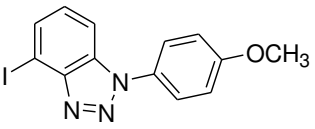
20b



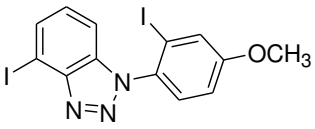
21a



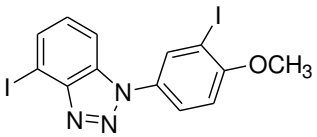
21'a



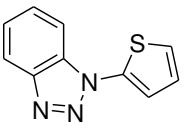
21b



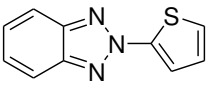
21c



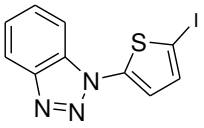
21d



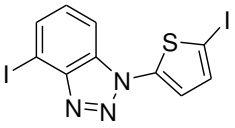
22a



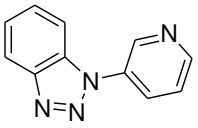
22'a



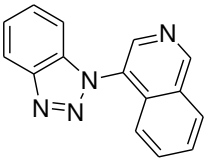
22b



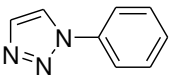
22c



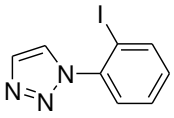
23a



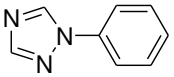
24a



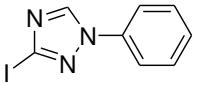
25a



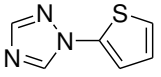
25b



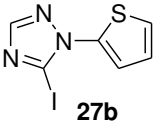
26a



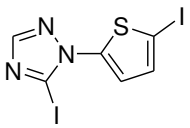
26b



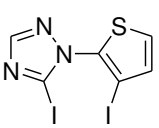
27a



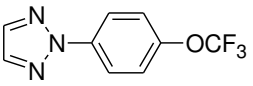
27b



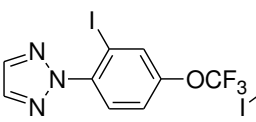
27c



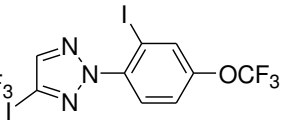
27d



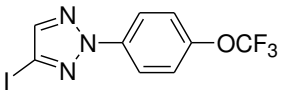
28a



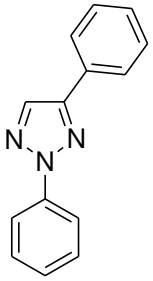
28b



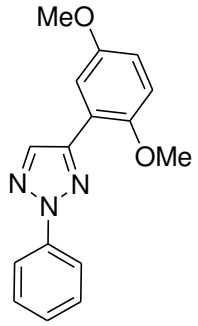
28c



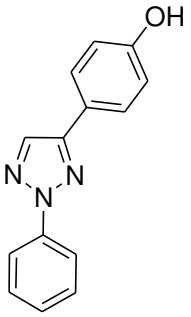
28d



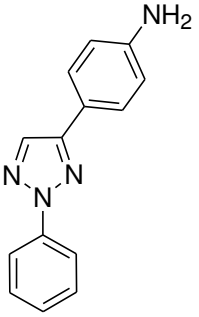
29b



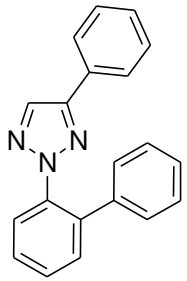
30b



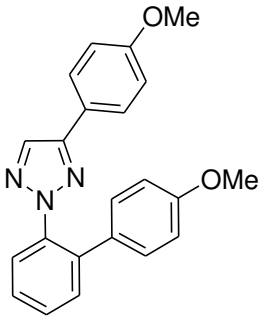
31b



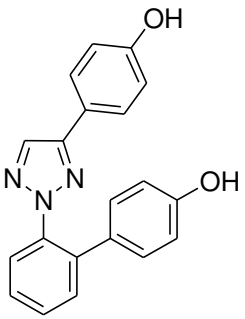
32b



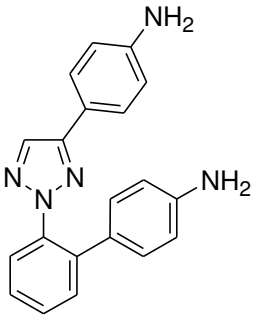
29c



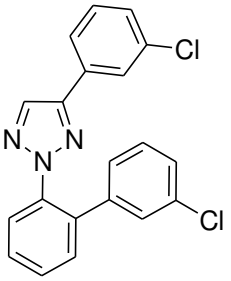
30c



31c



32c



33c

BIBLIOGRAPHIE

[1] H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *61*, 109-112.

[2] G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73B*, 1197-1218.

[3] M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis* **2002**, 2nd éd. (Ed.: Schlosser, M.), Wiley, 2002, Chapitre I.

[4] M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627-1634.

[5] L. Lochmann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115-1126.

[6] P. Caubère, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317-2334.

[7] P. C. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209.

[8] (a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802-3824; (b) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743-755; (c) F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, DOI:10.1021/cr3002966.

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

[10] (a) T. T. Nguyen, F. Chevallier, V. Jouikov, F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6787-6790; (b) T. T. Nguyen, N. Marquise, F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10405-10416; (c) K. Snégaroff, T. T. Nguyen, N. Marquise, Y. S. Halauko, P. J. Harford, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Chevallier, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13284-13297; (d) N. Marquise, P. J. Harford, F. Chevallier, T. Roisnel, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros, F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3154-3157.

[11] Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540.

[12] B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794-9824.

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

[14] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1501-1504.

[15] (a) A. Seggio, M.-I. Lannou, F. Chevallier, D. Nobuto, M. Uchiyama, S. Golhen, T. Roisnel, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982-9989; (b) J.-M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama, F. Mongin, *J. Org.*

Chem. **2008**, *73*, 177-183; (c) K. Snégaroff, J. M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, T. T. Nguyen, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10280-10290; (d) K. Snégaroff, S. Komagawa, F. Chevallier, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, M. Uchiyama, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8191-8201; (e) F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecceu, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4671-4684; (f) R. R. Kadiyala, D. Tilly, E. Nagaradja, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. S. Halauko, F. Chevallier, P. C. Gros, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7944-7960.

[16] A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602-6605.

[17] P. García-Álvarez, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9668-9671.

[18] (a) J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2008**, *42*, 5375-5377; (b) G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trécourt, G. Queguiner, R. Ballesteros, B. Abarca, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163-169; (c) G. Dayaker, A. Sreeshailam, F. Chevallier, T. Roisnel, P. R. Krishna, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2862-2864; (d) F. Mongin, M. Uchiyama, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2340-2361.

[19] D. R. Armstrong, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, S. D. Robertson, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2700-2707.

[20] (a) G. Dayaker, F. Chevallier, P. C. Gros, F. Mongin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8904-8910; (b) D. Tilly, K. Snégaroff, G. Dayaker, F. Chevallier, P. C. Gros, F. Mongin, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8761-8766.

[21] J. Emsley, *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*, Oxford University Press, **2002**.

[22] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316-2320.

[23] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.

[24] (a) T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, K. U. Voss, D. Wingbermuehle, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 507-510; (b) T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 163-169.

[25] (a) H. J. Spiegl, G. Groh, H. J. Berthold, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *398*, 225-230; (b) T. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 386-403; (c) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949; (d) A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440-444.

[26] M. Jegelka, B. Plietker, *Topics in Organometallic Chemistry* **2011**, *33*, 177-213.

[27] K. S. Hagen, A. D. Watson, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3905-3913.

[28] M. Uchiyama, *Yakugaku Zasshi* **2002**, *122*, 29-46.

[29] S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9717-9720.

[30] P. Alborés, L. M. Carrella, W. Clegg, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, E. Rentschler, L. Russo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3317-3321.

[31] F. Mongin, G. Queguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5897-5897.

[32] D. Occhialini, J. S. Kristensen, K. Daasbjerg, H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 474-481.

[33] C. P. Andrieux, I. Gallardo, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1620-1626.

[34] *Handbook of Electrochemistry*, Sukhothin, A. M., Leningrad, Khimia, **1981**.

[35] P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2219-2222.

[36] H. Akutsu, J.-i. Yamada, S. i. Nakatsuji, S. S. Turner, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 2588-2592.

[37] T. Kauffmann, R. Saelker, K. U. Voss, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1447-1452.

[38] (a) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11146-11147; (b) R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104-1110; (c) G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364-4366.

[39] R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 1060-1075.

[40] J. M. Lopchuk, *Topics in Heterocyclic Chemistry* **2012**, *29*, 415-440.

[41] S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718.

[42] V. R. Uchil, V. Joshi, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2002**, *41B*, 631-634.

[43] K. Sudo, T. Shimokawara, E. Imai, N. Kusano, H. Kanno, T. Miyake, M. Mori, T. Saishoji, Kureha Corporation, Japan . **2011**, p. 108pp.

[44] Ohta S., Kawasaki I., Uemura T., Yamashita M., Yoshioka T., Y. S., *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1140.

[45] D. P. M. Pleynet, J. K. Dutton, A. P. Johnson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11903-11926.

[46] C. Despotopoulou, L. Klier, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326-3329.

[47] B. Haag, Z. Peng, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4270-4273.

[48] F. Chevallier, T. Blin, E. Nagaradja, F. Lassagne, T. Roisnel, Y. S. Halauko, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4878-4885.

[49] M. H. Lester, W. S. Michael, F. W. James, *Heavy Metal Poisoning, Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3 ed., New York, **1998**.

[50] A. Unsinn, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2680.

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

[52] J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578-5587.

[53] (a) V. E. Matulis, Y. S. Halauko, O. A. Ivashkevich, P. N. Gaponik, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2009**, *909*, 19-24; (b) Y. S. Halauko, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. V. Grigoriev, P. N. Gaponik, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3415-3420; (c) F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecceu, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4671-4684.

[54] (a) F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1559-1562; (b) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496-1513.

[55] F. Mongin, A. Tognini, F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1749-1752.

[56] (a) M. R. Grimmett, B. Iddon, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1525-1574; (b) P. Uhlmann, J. Felding, P. Vedsø, M. Begtrup, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9177-9181.

[57] X.-j. Wang, L. Zhang, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, P. Wipf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4632-4635, and references cited therein.

[58] B.-X. Tang, S.-M. Guo, M.-B. Zhang, J.-H. Li, *Synthesis* **2008**, *11*, 1707-1716.

[59] (a) B. A. Trofimov, G. F. Myachina, T. G. Ermakova, N. P. Kuznetsova, L. I. Volkova, R. G. Sultangareev, L. I. Larina, L. V. Klyba, G. T. Sukhanov, G. V. Sakovich, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1683-1685; (b) G. F. Myachina, T. G. Ermakova, N. P. Kuznetsova, R. G. Sultangareev, L. I. Larina, L. V. Klyba, G. T. Sukhanov, B. A. Trofimov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 79-81.

[60] (a) G. J. Soleas, L. Grass, P. D. Josephy, E. P. Diamandis, D. M. Goldberg, *Bull. O.I.V.* **2002**, *75*, 532-552; (b) D. Delmas, B. Jannin, N. Latruffe, *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 377-395; (c) F. Pagliai, T. Pirali, G. E. Del, B. R. Di, G. C. Tron, G. Sorba, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467-470; (d) C.-W. Lee, F.-L. Yen, H.-W. Huang, T.-H. Wu, H.-H. Ko, W.-S. Tzeng, C.-C. Lin, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 4662-4671.

[61] P. Shazib, *FASEB J.* **2003**, *17*, 1975.

[62] D. Delmas, B. Jannin, N. Latruffe, *Mol Nutr Food Res* **2005**, *49*, 377-395.

[63] S. Ueda, M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8944-8947.

[64] N. T. T. Chau, M. Meyer, S. Komagawa, F. Chevallier, Y. Fort, M. Uchiyama, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12425-12433.

[65] V. Zimmermann, S. Brase, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1114-1137.

[66] A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 596-602.

[67] (a) W.-J. Tang, Y.-Z. Hu, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2461-2468; (b) J. T. Fletcher, S. E. Walz, M. E. Keeney, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7030-7032.

[68] M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934-936.

[69] H. E. Khadem, Z. M. El-Shafei, Y. S. Mohammed, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3993-3997.

[70] P. Gros, Y. Fort, P. Caubère, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1685-1690.

[71] K. Suzawa, M. Ueno, A. E. H. Wheatley, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2006**, 4850-4852.

[72] B. P. Fors, N. R. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5766-5768.

[73] S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095-6097.

ANNEXES

Tetrahedron 68 (2012) 3063–3073

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

Deprotonative metalation of aromatic compounds using mixed lithium–iron combinations

Elisabeth Nagaradja, Floris Chevallier, Thierry Roisnel, Viatcheslav Jouikov *, Florence Mongin *

Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS, Université de Rennes 1, Bâtiment 10A, Case 1003, Campus Scientifique de Beaulieu, 35042 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 January 2012
Received in revised form 3 February 2012
Accepted 7 February 2012
Available online 20 February 2012

Keywords:
Bimetallic bases
Deprotonative metalation
Aromatic compounds
Lithium
Iron

ABSTRACT

The deprotonation of 2-methoxypyridine was attempted using putative $(TMP)_3FeLi$ prepared from different iron sources. Using iodine to intercept the metalated 2-methoxypyridine, the best result was obtained from $FeBr_2$ (1 equiv) using THF at room temperature; nevertheless, in addition to the expected iodide, the corresponding 2,2′-dimer was obtained (86% total yield). The origin of the competitive formation of the 2,2′-dimer was not identified but mechanisms were suggested to explain its formation. It was observed that the nature of the electrophile employed to trap the 3-metalated 2-methoxypyridine has a strong impact on this dimer formation, the latter being favored using iodine (35% yield), but also benzophenone (28%), benzoyl chloride (22%), methyl iodide (27%), allyl bromide (15%), benzyl bromide (41%), and tetramethylthiuram disulphide (36%); for this reason, the yields of the expected derivatives were only 51, 15, 62, 0, <5, 18, and 0%, respectively. In contrast, using aldehydes readily led to the expected pyridine alcohols without dimerization (59% yield using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde and 66% yield using pivalaldehyde). 2,6-Dimethoxypyridine (in 68% yield), anisole (47%), 2,4-dimethoxypyrimidine (50% at C5 and 3% at C6), 2-fluoropyridine (64%), and thiophene (49%) were similarly converted into the corresponding alcohols after subsequent trapping with pivalaldehyde. Using iodine to trap the 2-metalated anisole did not lead to dimer formation, and 2-iodoanisole was isolated in 71% yield.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The deprotonative metalation using lithium bases has been widely used as a powerful method for the regioselective functionalization of aromatic compounds.[1–5] The use of bimetal combinations in order to get more efficient and/or more chemoselective bases is a fascinating field. Pioneer studies carried out in the groups of Schlosser[6] and Lochmann[7] with LIC-KOR (1:1 BuLi/^{t}BuOK), and by Caubère, Gros, and Fort[8,9] in the pyridine series with BuLi/LiDMAE (DMAE=2-dimethylaminoethoxide) and Me_3SiCH_2Li/LiDMAE merged alkyllithiums and alkali-metal alkoxides. More recently, other $(R)_n(R')_{n'}MLi$-type bases, with M being softer than an alkali-metal (M=Mg, Al, Cr, Mn, Cu, Zn, Cd…), have been described by different groups for their ability to deprotonate aromatic compounds.[10–14] From 2009, Klett, Mulvey and co-workers have showed that it is possible to design sodium–iron(II) bases, and extended the ability to deprotonate to group 8 ate compounds.[15] The same year, Knochel and co-workers showed that ferration (Fe–H exchange) can be achieved using salt-solubilized $(TMP)_2Fe\cdot 2MgCl_2\cdot 4LiCl$ (TMP=2,2,6,6-tetramethylpiperidino).[16,17]

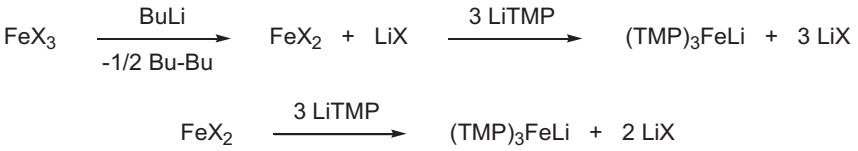
We recently accomplished the room temperature deprotometalation of a large range of substrates including sensitive heterocycles and functionalized benzenes using newly developed lithium–zinc,[18–23] lithium–cadmium,[22,24–31] lithium–copper(I),[32–34] and lithium–cobalt[35] combinations, in situ prepared from $MCl_2\cdot TMEDA$ (M=Zn, Cd or Cu, TMEDA=*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethylethylenediamine), CuCl, or $CoBr_2$ on the one hand, and lithium reagents (alkyllithiums or lithium amides) on the other hand. The studies performed using lithium–zinc and lithium–cadmium combinations have notably shown that the more efficient bases were obtained by mixing the metal salt with 3 equiv of LiTMP.[21,30] A main drawback of the methods developed being the lack of reactivity of such generated arylmetals in direct electrophilic trapping, we turned to other bimetallic combinations in order to identify candidates able to perform efficient deprotonations, but also to allow direct (and if possible new) functionalizations. We recently documented the use of lithium–cobalt combinations for this purpose,[35] and here describe our efforts to deproto-metalate aromatic compounds using similar lithium–iron combinations.

* Corresponding authors. Fax: +33 2 2323 6955; e-mail addresses: viatcheslav.jouikov@univ-rennes1.fr (V. Jouikov), florence.mongin@univ-rennes1.fr (F. Mongin).

0040-4020/$ – see front matter © 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2012.02.019

2. Results and discussion

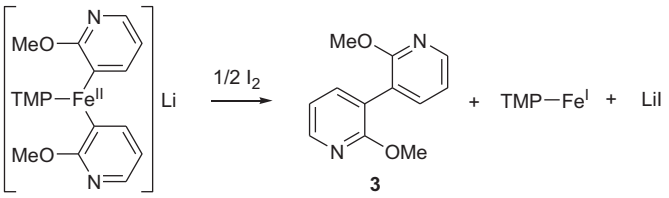
The synthesis of organoiron(II) ate compounds is well-documented in the literature. They can be obtained from $FeCl_2$,[36–40] but alternative ways employ iron(III) halides in the presence of an excess of an organolithium.[36,37] The access to mixed lithium–iron(II) amides is far less documented, but seems possible similarly.[41,42] The in situ generation of putative[43,44] $(TMP)_3FeLi$ in tetrahydrofuran (THF) was considered using different iron halides (Scheme 1). Iron(III) halides were successively treated with BuLi (1 equiv), in order to achieve their reduction and LiTMP (3 equiv) whereas iron(II) halides were only combined with 3 equiv of LiTMP.



Scheme 1. Generation of putative $(TMP)_3FeLi$ using different iron halides.

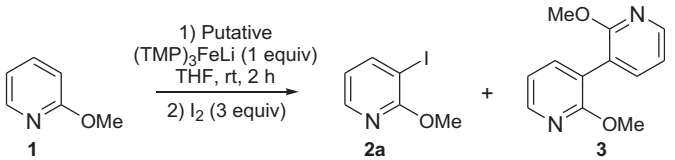
We chose 2-methoxypyridine (**1**) as substrate and iodine as electrophile to evaluate the ability to deprotonate of putative $(TMP)_3FeLi$, prepared using the different iron sources (Table 1). This substrate had previously been metalated either at its 3-position using *t*-BuLi,[45–47] PhLi in the presence of a catalytic amount of diisopropylamine,[45–47] LiDA (DA=diisopropylamino),[45–47] LiTMP,[45–47] a mixed lithium–aluminum base,[13] and a mixed lithium–cobalt base,[35] or at its 6-position using BuLi/LiDMAE.[8] When 2-methoxypyridine (**1**) was treated by the lithium–iron base (prepared by using the methods above) for 2 h at room temperature and the reaction mixtures then quenched by iodine, mixtures of 3-iodo-2-methoxypyridine (**2a**) and 2,2′-dimethoxy-3,3′-bipyridine (**3**) were obtained in all cases but in different yields. Except when FeF_2 was employed as iron source to prepare the base (entry 6), the conversions observed were good, even when 1 equiv of base was used; these results show that changing the lithium salt formed at the same time as the base (LiCl, LiBr, or even LiI) has a low effect on the deprotonation efficiency. The use of 0.5 and 2 equiv of base led to lower conversion and some degradation, respectively, and the yields were found lower. There is no direct link between the **2a**:**3** ratio and the iron source, and it was moreover observed for a given iron source that this ratio can be modified (±10–20%) by varying the iodine addition time.

In order to identify how the dimer **3** is formed, different experiments were carried out. First, using water instead of iodine to trap the metalated 2-methoxypyridine (iron source: $FeCl_3$) resulted in a very low 4% yield of **3**, showing that the electrophile employed has an impact on the dimer **3** formation. Iodine could competitively behave as an oxidative agent in the reaction (Scheme 2); indeed, when nitrobenzene and chloranil were tested instead of iodine (iron source: $FeBr_2$), the dimer **3** was isolated in 14 and 17% yield, respectively.



Scheme 2. I_2-mediated pathway to explain the formation of **3**.

Table 1
Metalation of 2-methoxypyridine using putative $(TMP)_3FeLi$



Entry	Iron halide	Yield of **2a**[a] (%)	Yield of **3**[a] (%)	Total yield[b] (%)
1	$FeCl_3$	35 (53)[c]	42 (32)[c]	77 (85)[c]
2	$FeBr_3$	28	58	86
3	$FeCl_2$	28	52	80
4	$FeBr_2$	51 (51)[d]	35 (40)[d]	86 (91)[d]
5	FeI_2	21	41	62
6	FeF_2	12	15	27[e]

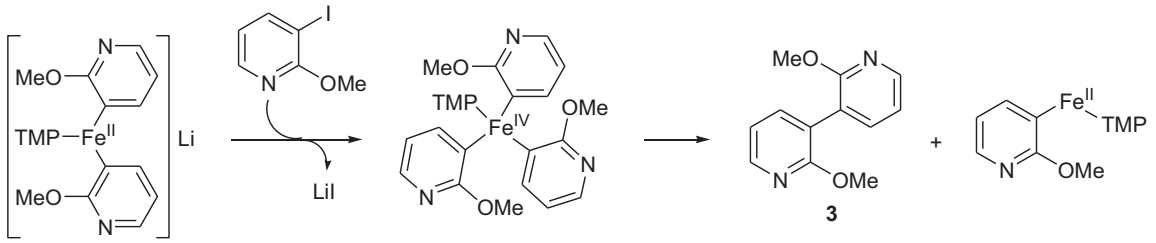
[a] After purification by column chromatography.
[b] The rest is either degradation or starting material.
[c] Using 2 equiv of base.
[d] By performing the reaction in the presence of TMEDA (4 equiv).
[e] Degradation was observed.

3-Iodo-2-methoxypyridine (**2a**), which is formed in the course of iodine addition, can also have an impact on the dimer **3** formation. Indeed, when used instead of iodine (iron source: $FeBr_2$), a 72% yield was obtained for the dimer **3**. To rationalize this result, different mechanisms can be advanced, notably one[48] based on a Fe(II)/Fe(IV) couple with two-electron transfer from iron followed by reductive elimination (Scheme 3). Nevertheless, for steric reasons, the mechanisms[48] depicted in Scheme 4 involving a Fe(II)/Fe(III) couple with one-electron transfer from iron, followed by dimerization from the Fe(III) species, appears as a more likely alternative to explain the formation of **3**.

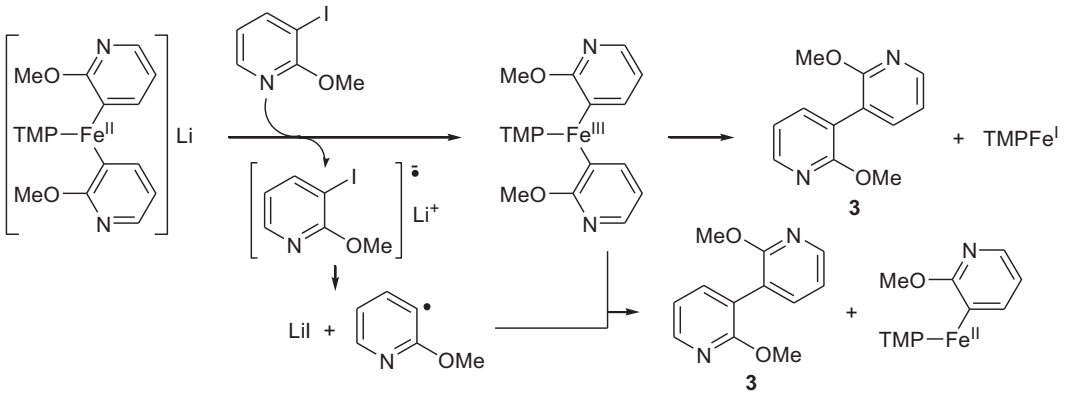
Finally, an alternative explanation could be the presence of a metal impurity in the iron source for which the corresponding diaryl metal ate compounds is prone to dimerization.

In order to check if the reduction of $FeCl_3$ to $FeCl_2$ is quantitative using 1 equiv of an organolithium (BuLi or MeLi), the reaction was monitored using electron paramagnetic resonance (EPR). To this purpose, the EPR spectra of THF solutions prepared from $FeCl_3$ and MeLi or BuLi were collected, and were compared with spectra recorded from THF solutions of $FeCl_2$ and $FeCl_3$. The spectrum of $FeCl_2$ treated by LiTMP (3 equiv) was also recorded, and only showed the signal characteristic of 2,2,6,6-tetramethylpiperidinooxy (TEMPO) already observed in the course of the preparation of LiTMP[32] (Fig. 1).

The standard redox potential of methyl radicals, determined electrochemically in DMF and converted to the aqueous scale, is $E^o(Me^{\bullet}/Me^-)=-1.19$ V vs saturated calomel electrode (SCE). Those for parent *n*-Pr$^{\bullet}$ and *s*-Bu$^{\bullet}$ radicals are −1.63 and −1.72 V vs SCE, respectively.[49] Values for *t*-Bu$^{\bullet}$ (−1.48), *s*-Bu$^{\bullet}$ (−1.38), and *n*-Bu$^{\bullet}$ ($\leq$−1.30 versus SCE) have also been estimated.[50] For the oxidant,



Scheme 3. **2a**-Mediated pathway based on a Fe(II)/Fe(IV) couple to explain the formation of **3**.



Scheme 4. **2a**-Mediated pathway based on a Fe(II)/Fe(III) couple to explain the formation of **3**.

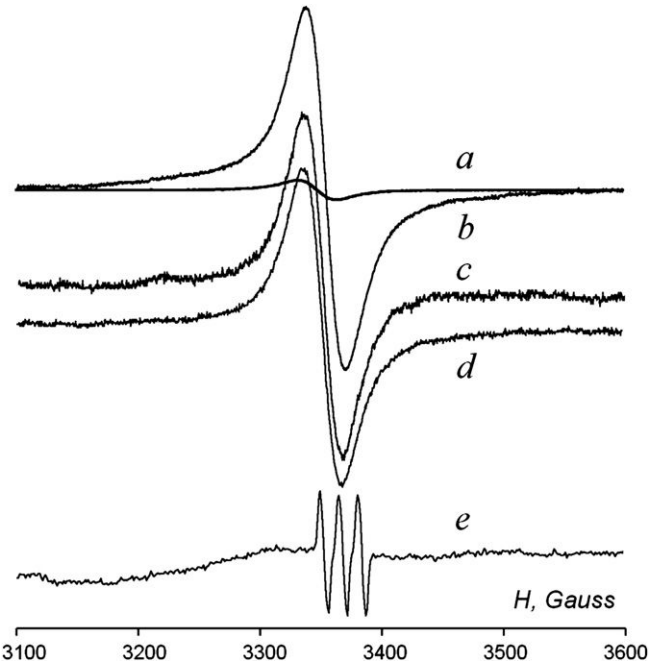


Fig. 1. EPR spectra of THF solutions (all at 10^{-4} M): (a) $FeCl_2$, (b) $FeCl_3$, (c) $FeCl_3$+MeLi (1 equiv), (d) $FeCl_3$+BuLi (1 equiv), (e) signal of TEMPO radical resulting from the reaction of $FeCl_2$ with LiTMP (3 equiv): g=2.0067, a_N=15.55 G. The signal in (a) is due to the partial oxidation of Fe^{2+} to Fe^{3+} by residual oxygen.

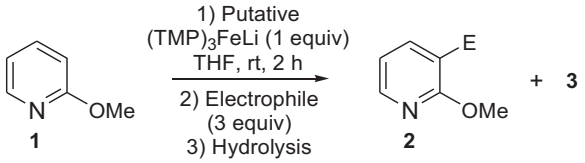
$E^o(Fe^{3+}/Fe^{2+})=-0.771$ V vs NHE[51] (-1.018 V versus SCE). In THF, these values should be corrected for the corresponding solvent transfer energies (with the loss in ΔG_{solv} for triply-charged Fe^{3+} being supposedly the largest among the concerned species), however they can be considered as a fair first approach. The fact that the EPR signal of Fe^{3+} species does not disappear after mixing $FeCl_3$ with MeLi or BuLi (Fig. 1) suggests that $E^o(Fe^{3+}/Fe^{2+})$ in THF is still not positive enough to allow efficient reduction of Fe^{3+} by these bases. Me^- is a weaker reducing agent than Bu^- for the virtue of its less negative standard potential. In fact, the intensity of the EPR signal of Fe^{3+} after reacting $FeCl_3$ with BuLi is about 1/10th weaker than after the reaction with MeLi; this is seemingly in line with the above, though this difference is comparable with the experimental error and is too small to draw further conclusions. Even though thermodynamic conditions for the reaction of Fe^{3+} with BuLi seem favorable, this reaction must be subject to kinetic limitations making it inefficient compared to the direct use of $FeCl_2$ salt (Scheme 1).

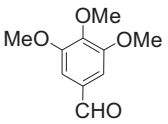
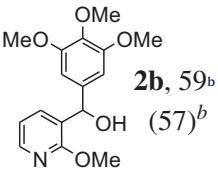
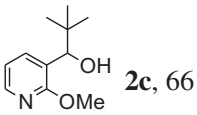
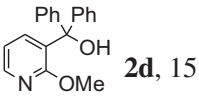
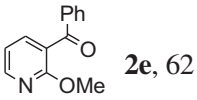
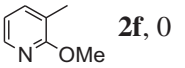
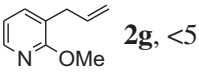
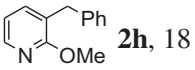
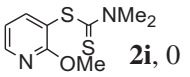
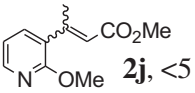
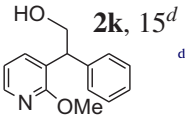
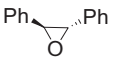
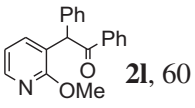
Thus, if the synthesis of organoiron(II) ate compounds using MeLi in excess is documented in the literature,[36,37] it failed in working quantitatively using 1 equiv of MeLi or BuLi in our case, compromising this approach. This result contrasts with the previously reported in situ access to $(TMP)_2CuLi$ from $CuCl_2\cdot TMEDA$ by BuLi-promoted reduction followed by addition of LiTMP (2 equiv).[32] With $E^o(Cu^{2+}/Cu^+)$=0.094 V vs SCE, the driving force of the reduction of Cu^{2+} by BuLi is about 1 eV (23 kcal/mol) greater that in the case of $FeCl_3$, explaining the difference observed.

The study was pursued using an iron(II) salt, more soluble and less hygroscopic $FeBr_2$, to generate the lithium–iron base. Since iodine did not proved to be a good choice, giving a mixture of the iodide **2a** and the dimer **3**, we turned to the use of other electrophiles to intercept the metalated 2-methoxypyridine (Table 2).

3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde and pivalaldehyde led to the corresponding alcohols **2b**,**c** in 59–66% yield (entries 2 and 3). If the deproto-metalation step probably proceeds through amino-ligand transfer from the ferrate base without iron oxidation/reduction,

Table 2
Electrophilic trapping of metalated 2-methoxypyridine

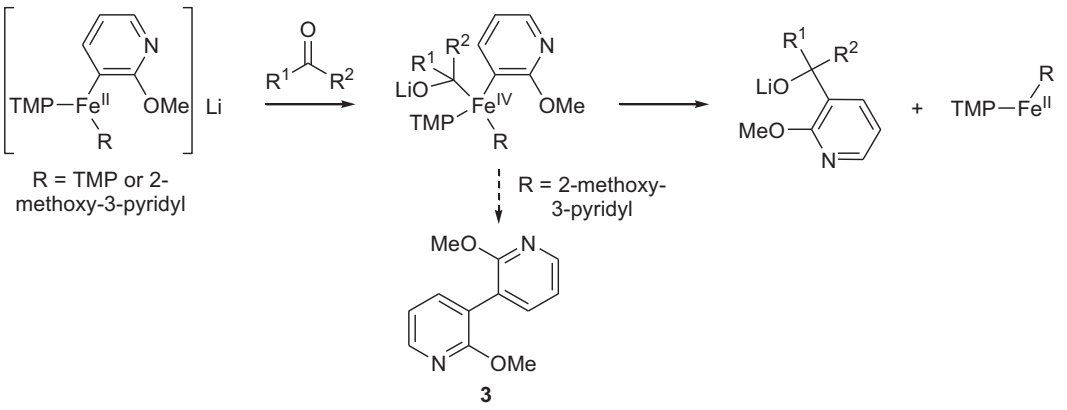


Entry	Electrophile	Yield of **2** (%)	Yield of **3** (%)
1[a]	I_2	**2a**, 51	35
2[a]		 **2b**, 59[b] (57)[b]	<5 (<5)[b]
3[a]	^{t}BuCHO	 **2c**, 66	0
4[a]	$Ph_2C(O)$	 **2d**, 15	28
5[a]	PhC(O)Cl	 **2e**, 62	22
6[a]	ICH_3	 **2f**, 0	27
7[a]	$BrCH_2CH{=}CH_2$	 **2g**, <5	15
8[a]	$BrCH_2Ph$	 **2h**, 18	41
9[a]	$[Me_2NC(S)S]_2$	 **2i**, 0	36
10[a]	$MeC{\equiv}CCO_2Me$	 **2j**, <5	[c]
11[a]	$PhCH(CH_2O)$	 **2k**, 15[d] [d]	0
12[a]		 **2l**, 60	[c]

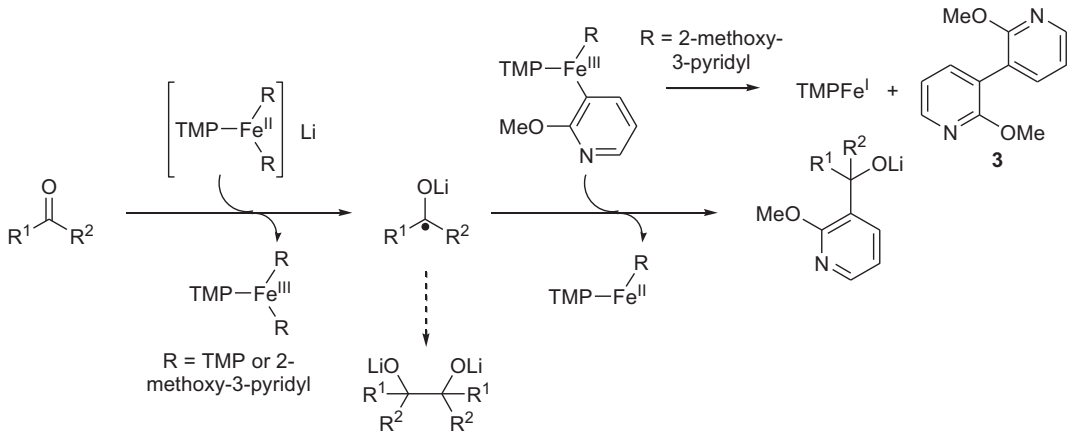
[a] Iron source: $FeBr_2$.
[b] In the presence of TMEDA (4 equiv).
[c] Dimer present in the crude but quantity not determined.
[d] The acetate was isolated.

mechanistic possibilities are less obvious concerning the trapping of the metalated 2-methoxypyridine using aldehydes. Indeed, it is not clear whether carbonyl compounds react with iron ate compounds by the addition mechanism normally found for carbanions because of possible alternative pathways[48] (Schemes 5 and 6). To explain the high equatorial selectivity of the methylation of 4-*tert*-butylcyclohexanone by Me_3FeLi,[52] an oxidative addition in which the Me_3Fe residue is forced to attack from the equatorial side was proposed.[48] In addition, one-electron transfers were suspected in the 1970s to explain peculiar results observed in the course of reactions of Grignard reagents with ketones performed in the presence of $FeCl_3$.[53,54] In our case, it is difficult to come to a decision, in particular since a dihydrodimer[48,55] corresponding to an aldehyde employed was not detected. Nevertheless, the dimer **3** being only observed as traces using aldehydes, and also for steric reasons, the mechanism depicted in Scheme 6 seems more likely.

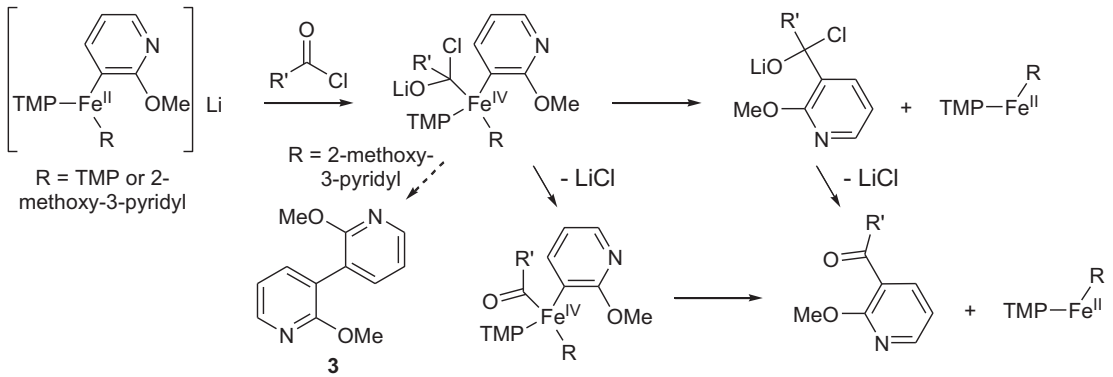
It is known that ketones are less reactive than aldehydes toward iron ate compounds. This was, for example, shown by Kauffmann and co-workers who performed competitive reactions where the reactivities of benzaldehyde and 4-methyl-2-pentanone toward Me_3FeLi and Me_4FeLi_2 were compared.[56] In our case, the alcohol **2d** was produced in a low 15% yield upon interception with benzophenone, and the dimer **3** was isolated in 28% yield (entry 4). The low reactivity of the iron ate compounds toward ketones in general allows their selective addition to aroyl chlorides.[36,48,57] In accordance, we could synthesize the corresponding ketone using benzoyl chloride in 62% yield (entry 5). Both Fe(II)/Fe(IV) and Fe(II)/Fe(III) mechanisms can be proposed (Schemes 7 and 8).



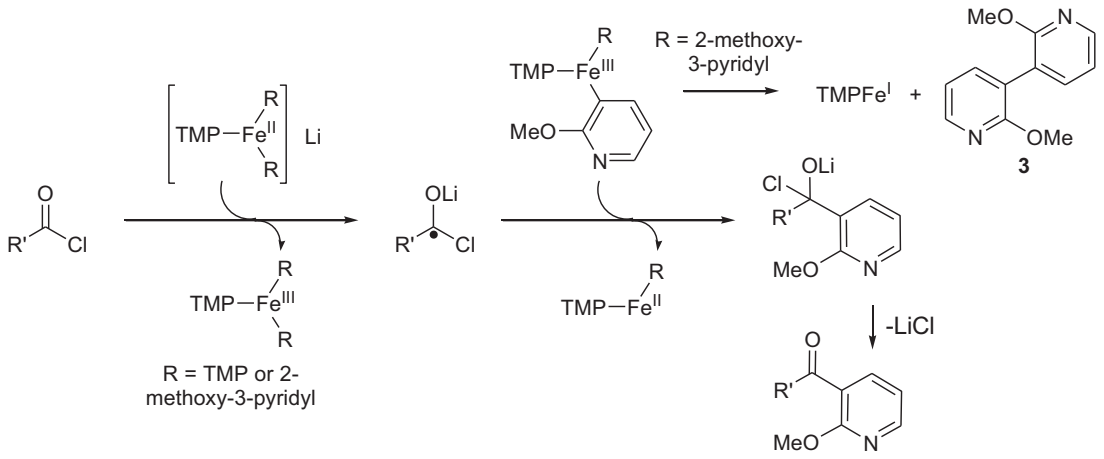
Scheme 5. Alternative Fe(II)/Fe(IV) mechanism for the trapping step using aldehydes/ketones.



Scheme 6. Alternative Fe(II)/Fe(III) mechanism for the trapping step using aldehydes/ketones.



Scheme 7. Fe(II)/Fe(IV) mechanism for the trapping step using aroyl chlorides.



Scheme 8. Fe(II)/Fe(III) mechanism for the trapping step using aroyl chlorides.

A mechanism where a reduced iron catalyst enters a one-electron redox pathway, and an alkyl radical is formed from the alkyl halide, is topical to rationalize iron-catalyzed couplings of aryl Grignard reagents with alkyl halides.[58–60] When the metalated 2-methoxypyridine was reacted with methyl iodide, allyl bromide, and benzyl bromide, the main product was the dimer **3**, isolated in 27, 15 and 41% yield, respectively. The cross-functionalization was only observed significantly using benzyl bromide, which can generate a stabilized radical, affording **2h** in 18% yield (entries 6–8); it could proceed according to the pathway depicted in Scheme 9.

The attempts to use phenyl disulfide and tetramethylthiuram disulfide failed in giving the expected sulfur derivatives: only starting material was recovered with the former and the dimer **3** (36% yield) with the latter (entry 9). Ethyl phenylpropiolate and methyl methylpropiolate were tested, but similarly failed in giving the expected conjugated alkenes: only starting material was recovered with the former and also the dimer **3** with the latter (entry 10). The behavior toward chlorodiphenylphosphine proved similar, showing that the iron ate compound formed by deprotonative metalation is a bad reagent toward such soft electrophiles. Using 2-phenyloxirane led to the regioselective formation of the alcohol **2k**, albeit in a low 16% yield (entry 11); a higher yield but of the ketone corresponding to the expected product (Fig. 2) was obtained with *trans*-stilbene oxide (entry 12).

The method was then extended to other aromatic substrates (Table 3). Starting from 2,6-dimethoxypyridine (**4**) and using pivalaldehyde as electrophile, the expected alcohol **5c** was isolated in 68% yield (entry 3), a yield similar to that obtained from 2-methoxypyridine (**1**) (entry 2). In contrast, trapping with *N*-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate did not afford

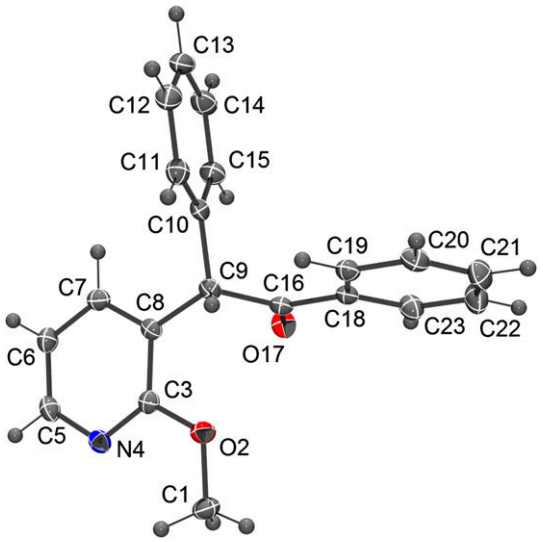
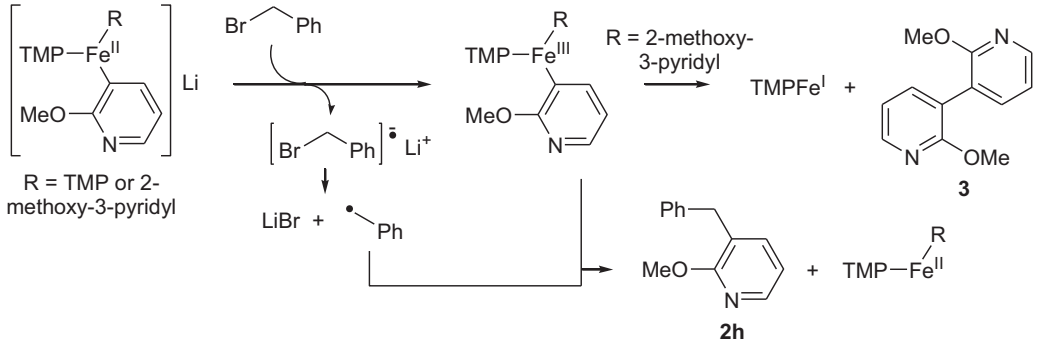


Fig. 2. ORTEP diagram (30% probability) of compound **2l**.

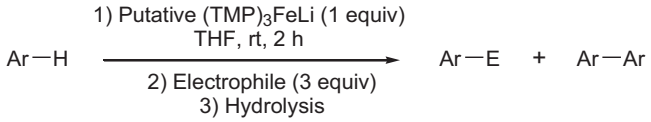
the expected fluoro derivative,[61] but instead the dimer **6** (33% yield) as well as the compound **7** (10% yield), which could result from the coupling of 3-deprotonated 2,6-dimethoxypyridine with lateral-deprotonated *N*-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate (entry 4).

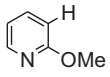
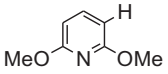
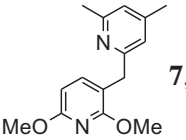
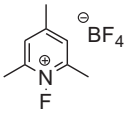
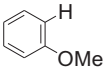
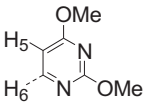
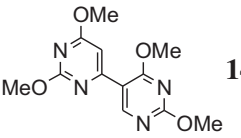
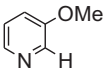
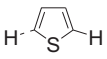
Compared with 2-methoxypyridine (**1**) (entries 1 and 2), anisole (**8**) also afforded the corresponding iodide **9a** and alcohol **9c**, but the yield of **9a** was found higher due to the absence of the



Scheme 9. Proposed pathway for the formation of **2h** and **3**.

Table 3
Extension to other aromatic substrates



Entry	Ar—H		Electrophile	Ar—E (*E*), yield (%)	Ar—Ar, yield (%)	Other products, yield (%)
1[a]	**1**:		I_2	**2a** (I), 51	**3**, 35	
2[a]			^{t}BuCHO	**2c** (CH(OH)^{t}Bu), 66	**3**, 0	
3[a]	**4**:		^{t}BuCHO	**5c** (CH(OH)^{t}Bu), 68	**6**, 0	 **7**, 10
4[a]				**5k** (F), 0	**6**, 33	
5[a]	**8**:		I_2	**9a** (I), 71	**10**, 0	
6[a]			^{t}BuCHO	**9c** (CH(OH)^{t}Bu), 47	**10**, 0	
7[a]	**11**:		^{t}BuCHO	**12c** (5-CH(OH)^{t}Bu), 50 **12c′** (6-CH(OH)^{t}Bu), 3	**13** (5,5′), 1 **13′** (6,6′), 13	 **14**, 7
8[a]	**15**:		^{t}BuCHO	**16** (CH(OH)^{t}Bu), <5	**17**, 0	
9[a]	**18**:		^{t}BuCHO	**19** (CH(OH)^{t}Bu), 64	**20**, 0	
10[a]	**21**:		^{t}BuCHO	**22** (2-CH(OH)^{t}Bu), 49 **22′** (2,5-CH(OH)^{t}Bu), 18	**17**, 0	

[a] Iron source: $FeBr_2$.

corresponding dimer **10** (entries 5 and 6). This result gives weight to the mechanism suggested in Scheme 4, with a radical anion less stable than in the pyridine case.

Compared with 2-methoxypyridine (**1**), 2,4-dimethoxypyrimidine (**11**) was converted using pivalaldehyde to the corresponding alcohols **12c** and **c′** in a slightly lower yield due to the competitive formation of different bis(pyrimidines). The reaction mainly took place at the 5-position of the pyrimidine ring (**12c** isolated in 50% yield), explaining the formation of traces (1% yield) of the 5,5′-dimer **13**. A competitive reaction at the 6-position was nevertheless evidenced by the formation of the alcohol **12c′** (3% yield); the formation of the 6,6′-dimer **13′** in 13% yield shows that the 6-metalated species is less stable than its 5-counterpart. The mixed 5,6′-dimer **14** also formed in 7% yield (entry 7).

No pyridyl alcohol was isolated when the reaction was performed from 4-methoxypyridine; with 3-methoxypyridine (**15**), the alcohol **16** was only isolated as traces (entry 8). Other 2-substituted pyridines were involved in the reaction: whereas 2-fluoropyridine (**18**) led to the alcohol **19** in 64% yield (entry 9), 2-chloropyridine did not afford any pyridine derivative when treated similarly. Deprotonation next to the heteroatom of aromatics is no more a limit with thiophene. The latter was converted into a mixture of the alcohol **22** and diol **22′**, which were isolated in 49 and 18% yield, respectively (entry 10).

3. Conclusion

Compared with the previously described 'all-TMP' lithium–zinc[18–23] and lithium–cadmium[22,24–31] combinations, the base obtained by combining $FeBr_2$ with 3 equiv of LiTMP is less efficient as far as both conversion and chemoselectivity are concerned. For example, starting from anisole (**8**), the iodide **9a** was isolated in 84% and 75% yield using 0.5 equiv of the lithium–zinc and lithium–cadmium combinations, respectively, against 71% under the same conditions but using 1 equiv of the lithium–iron combination. The efficiency of the latter more looks like those of the reported 'all-TMP' Gilman-type lithium–copper(I)[32–34] and lithium–cobalt[35] combinations. The reactivity exhibited by the generated arylmetal species is rather similar to that previously observed using the corresponding lithium–cobalt bases.[35]

4. Experimental section

4.1. General procedure A (deprotonation using 1 equiv $FeBr_2$ and 3 equiv LiTMP followed by trapping using I_2)

To a stirred cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1.0 mL, 6.0 mmol) in THF (5 mL) were added BuLi (1.6 M hexanes solution, 6.0 mmol) and, 5 min later, $FeBr_2$ (0.43 g, 2.0 mmol). The mixture was stirred for 15 min at 0 °C before introduction of the substrate (2.0 mmol). After 2 h at room temperature, I_2 (1.5 g, 6.0 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h before addition of an aq saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and extraction with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure.

*4.1.1. 3-Iodo-2-methoxypyridine (**2a**).* Compound **2a** was obtained according to the general procedure A starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a white solid (51% yield): mp 64 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (s, 3H), 6.61 (dd, 1H, J=7.5 and 4.9 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=7.5 and 1.7 Hz), 8.10 (dd, 1H, J=4.9 and 1.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 54.6, 79.7, 118.1, 146.4, 147.9, 161.8. These data are analogous to those previously described.[35]

*4.1.2. 2,2′-Dimethoxy-3,3′-bipyridine (**3**).* Compound **3** was obtained according to the general procedure A starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a light yellow solid (35% yield): mp 104 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 6H), 6.95 (dd, 2H, J=5.0 and 7.2 Hz), 7.59 (dd, 2H, J=1.9 and 7.2 Hz), 8.18 (dd, 2H, J=1.9 and 5.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.5 (2C), 116.4 (2C), 119.8 (2C), 139.5 (2C), 146.2 (2C), 161.1 (2C). These data are analogous to those previously described.[35]

*4.1.3. 2-Iodoanisole (**9a**).* Compound **9a** was obtained according to the general procedure A starting from anisole (0.26 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (71% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H, J=7.5 and 1.4 Hz), 6.83 (dd, 1H, J=8.3 and 1.3 Hz), 7.31 (ddd, 1H, J=8.3, 7.4 and 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=7.8 and 1.6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 56.3, 86.0, 111.0, 122.5, 129.6, 139.5, 158.1. These data are analogous to those previously described.[24]

4.2. General procedure B (deprotonation using 1 equiv $FeBr_2$ and 3 equiv LiTMP followed by trapping with an electrophile≠I_2)

To a stirred cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1.0 mL, 6.0 mmol) in THF (5 mL) were added BuLi (1.6 M hexanes solution, 6.0 mmol) and, 5 min later, $FeBr_2$ (0.43 g, 2.0 mmol). The mixture was stirred for 15 min at 0 °C before introduction of the substrate (2.0 mmol). After 2 h at room temperature, the electrophile (6.0 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h before addition of H_2O (10 mL) and extraction with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure.

*4.2.1. α-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-methoxy-3-pyridylmethanol (**2b**).* Compound **2b** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.18 g, 6.0 mmol), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 90:10 to 40:60) as a yellow oil (59% yield): IR (ATR) ν 3442, 2943, 2837, 2250, 1591, 1463, 1410, 1326, 1233, 1125, 1005, 907, 725 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz), 7.46 (dd, 1H, J=7.3 and 1.9 Hz), 8.10 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.1, 55.7 (2C), 60.4, 69.9, 103.3 (2C), 116.7, 126.6, 135.3, 136.6, 138.3, 145.1, 152.7 (2C), 160.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{19}NNaO_5$ [(M+Na)$^+$•] 328.1161, found 328.1162.

*4.2.2. α-(tert-Butyl)-2-methoxy-3-pyridylmethanol (**2c**).* Compound **2c** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 90:10 to 70:30) as a yellow oil (66% yield): IR (ATR) ν 3404, 2956, 2909, 2873, 1587, 1463, 1412, 1248, 1265, 1046, 1021, 1009, 783, 734, 704 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz), 7.56 (dd, 1H, J=7.3 and 1.9 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.7 (3C), 36.6, 53.0, 76.0, 116.4, 124.7, 137.6, 145.1, 161.1. These data are analogous to those previously described.[62]

*4.2.3. 2-Methoxy-α,α-diphenyl-3-pyridylmethanol (**2d**).* Compound **2d** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using benzophenone (1.1 g), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/CH_2Cl_2 80:20) as a white powder (15% yield): mp 134 °C; IR (ATR) ν 3523, 3058, 3028, 2952, 1582, 1463, 1447, 1405, 1264, 1245, 1012, 755, 735, 699 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (s, 3H), 6.77–6.85 (m, 2H), 7.21–7.35 (m, 10H), 8.12 (dd, 1H, J=4.7 and 2.2 Hz), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.7, 81.0, 116.8, 127.4 (2C), 127.8 (4C), 128.0 (4C), 129.4, 138.5, 145.6 (2C), 145.9, 161.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{17}NNaO_2$ [(M+Na)$^+$•] 314.1157, found 314.1155.

*4.2.4. 3-Benzoyl-2-methoxypyridine (**2e**).* Compound **2e** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using benzoyl chloride (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/CH_2Cl_2 40:60) as a yellow oil (62% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H), 7.01 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.58 (tt, 1H, J=7.4 and 1.3 Hz), 7.72 (dd, 1H, J=7.3 and 2.0 Hz), 7.78–7.81 (m, 2H), 8.32 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.8, 116.7, 122.7, 128.5 (2C), 129.9 (2C), 133.5, 137.2, 139.0, 149.4, 161.3, 194.9. These NMR data are analogous to those previously described.[33]

*4.2.5. 3-Allyl-2-methoxypyridine (**2g**).* Compound **2g** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using allyl bromide (0.52 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (<5% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (br d, 2H, J=6.7 Hz), 3.95 (s, 3H), 5.05 (dq, 1H, J=7.1 and 1.6 Hz), 5.10 (t, 1H, J=1.4 Hz), 5.90–6.03 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=7.2 and 5.0 Hz) 7.38 (ddt, 1H, J=7.2, 1.9, and 0.9 Hz), 8.03 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 33.8, 53.4, 116.3, 116.7, 122.9, 135.6, 137.7, 144.4, 161.9.

*4.2.6. 3-Benzyl-2-methoxypyridine (**2h**).* Compound **2h** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using benzyl bromide (0.71 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5 to 70:30) as a yellow oil (18% yield): IR (ATR) ν 3059, 3027, 2949, 2852, 1585, 1463, 1451, 1410, 1311, 1254, 1102, 1020, 781, 731, 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz),

7.20–7.33 (m, 6H), 8.03 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 35.7, 53.5, 116.9, 124.2, 126.3, 128.6 (2C), 129.2 (2C), 138.1, 139.8, 144.7, 162.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{13}NNaO$ [(M+Na)$^+$•] 222.0895, found 222.0894.

*4.2.7. (E)-Methyl 3-(2-methoxy-3-pyridyl)butenoate (E-**2j**).* Compound *E*-**2j** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using methyl 2-butynoate (0.62 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (1% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.48 (d, 3H, J=1.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.96 (q, 1H, J=1.3 Hz), 6.89 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz), 7.44 (dd, 1H, J=7.3 and 1.9 Hz), 8.14 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 19.2, 51.2, 53.6, 116.8, 119.7, 126.8, 137.1, 146.8, 154.4, 160.6, 167.0. These data are analogous to those previously described.[33]

*4.2.8. (Z)-Methyl 3-(2-methoxy-3-pyridyl)butenoate (Z-**2j**).* Compound *Z*-**2j** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using methyl 2-butynoate (0.62 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (1% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.15 (d, 3H, J=1.5 Hz), 3.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.99 (q, 1H, J=1.5 Hz), 6.90 (dd, 1H, J=7.3 and 5.1 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.2 and 1.9 Hz), 8.13 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.6, 51.1, 53.5, 116.4, 119.2, 124.1, 136.6, 146.1, 151.7, 159.7, 165.8. These data are analogous to those previously described.[33]

*4.2.9. [2-(2-Methoxy-3-pyridyl)-2-phenyl]ethyl acetate (**2k**).* Compound **2k** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using (*R*)-styrene oxide (0.70 mL), and was isolated as its acetate after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/CH_2Cl_2 80:20 to 80:20) as a yellow oil (15% yield): IR (ATR) ν 2950, 2168, 1737, 1584, 1462, 1451, 1411, 1223, 1018, 780, 737, 699 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.57–4.67 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H, J=7.3 and 5.0 Hz), 7.20–7.33 (m, 5H), 7.40 (dd, 1H, J=7.4 and 1.9 Hz), 8.10 (dd, 1H, J=5.0 and 1.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 21.1, 43.3, 54.1, 65.4, 116.9, 124.2, 127.1, 128.4 (2C), 128.7 (2C), 137.2, 139.9, 144.7, 161.6, 171.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{17}NNaO_3$ [(M+Na)$^+$•] 294.1106, found 294.1105.

*4.2.10. [(2-Methoxy-3-pyridyl)(phenyl)methyl] phenyl ketone (**2l**).* Compound **2l** was obtained according to the general procedure B starting from 2-methoxypyridine (0.21 mL), and using *trans*-stilbene oxide (1.2 g), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/CH_2Cl_2 98:2 to 80:20) as colorless crystals (60% yield): mp 128 °C, IR (ATR) ν 3063, 2949, 2252, 1687, 1595, 1464, 1449, 1407, 1258, 1212, 1103, 1021, 905, 725, 698 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H, J=7.4 and 5.0 Hz), 7.18 (dd, 1H, J=7.4 and 1.8 Hz), 7.54–7.29 (m, 8H), 8.02 (dt, 2H, J=6.2 and 1.2 Hz), 8.07 (dd, 1H, J=5.0 and 1.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.0, 53.7, 116.9, 123.4, 127.6, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (2C), 133.0, 136.6, 136.9, 138.3, 145.4, 161.1, 198.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{17}NNaO_2$ [(M+Na)$^+$•] 326.1157, found 326.1154.

X-ray data for compound **2l**: $C_{20}H_{17}NO_2$, M=303.35, monoclinic, $P2_1/c$, a=8.3683(11), b=12.6774(19), c=14.7765(16) Å, β=97.105(6)°, V=1555.6(4) Å^3, Z=4, ρ_c=1.295 g cm^{-3}, μ=0.084 mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 3563 unique intensities and 209 parameters converged at w$R(F^2)$=0.1021 ($R(F)$=0.0426) for 2877 observed reflections with $I>2\sigma(I)$. CCDC 862151.

*4.2.11. α-(tert-Butyl)-2,6-dimethoxy-3-pyridylmethanol (**5c**).* Compound **5c** was obtained according to the general procedure B starting from 2,6-dimethoxypyridine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 90:10 to 80:20) as a yellow oil (68% yield): IR (ATR) ν 3455, 2954, 1602, 1587, 1480, 1390, 1309, 1019, 735 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (s, 9H), 2.44 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 6.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J=7.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.6 (3C), 36.6, 52.8, 53.2, 75.9, 100.2, 115.2, 140.4, 159.3, 161.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{19}NNaO_3$ [(M+Na)$^+$•] 248.1263, found 248.1263.

*4.2.12. 2,2′,6,6′-Tetramethoxy-3,3′-bipyridine (**6**).* Compound **6** was obtained according to the general procedure B starting from 2,6-dimethoxypyridine (0.26 mL), and using 1-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate (0.72 g, 3 mmol in this case), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 90:10) as a pale beige powder (33% yield): mp 145 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 6.36 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 53.4 (2C), 53.5 (2C), 100.4 (2C), 142.5 (2C), 110.6 (2C), 159.7 (2C), 162.1 (2C). These data are analogous to those previously described.[35]

*4.2.13. 2,6-Dimethoxy-3-[(4,6-dimethyl-2-pyridyl)methyl]pyridine (**7**).* Compound **7** was obtained according to the general procedure B starting from 2,6-dimethoxypyridine (0.26 mL), and using *N*-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate (0.72 g, 3 mmol in this case[61]), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 90:10) as a yellow oil (10% yield): IR (ATR) ν 2951, 1718, 1607, 1588, 1479, 1388, 1319, 1248, 1021, 733 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.20 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.64 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 21.0, 24.3, 37.1, 53.4, 54.6, 100.3, 113.0, 120.7, 121.8, 141.7, 147.8, 157.5, 159.8, 160.4, 161.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{18}N_2NaO_2$ [(M+Na)$^+$•] 281.1266, found 281.1266.

*4.2.14. α-(tert-Butyl)-2-methoxyphenylmethanol (**9c**).* Compound **9c** was obtained according to the general procedure B starting from anisole (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) as a yellow oil (47% yield): IR (ATR) ν 3478, 2956, 1701, 1601, 1490, 1464, 1238, 1043, 1005, 735 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (s, 9H), 2.63 (d, 1H, J=6.0 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.73 (d, 1H, J=6.0 Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.3 and 0.9 Hz), 6.95 (td, 1H, J=7.4 and 1.1 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.2 and 1.8 Hz), 7.29 (dd, 1H, J=7.5 and 1.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 26.2 (3C), 36.8, 55.3, 78.1, 110.7, 120.3, 128.2, 129.5, 130.2, 157.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{18}NaO_2$ [(M+Na)$^+$•] 217.1204, found 217.1203.

*4.2.15. α-(tert-Butyl)-2,4-dimethoxy-5-pyrimidylmethanol (**12c**).* Compound **12c** was obtained according to the general procedure B starting from 2,4-dimethoxypyrimidine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) as a yellow oil (50% yield): IR (ATR) ν 2958, 1568, 1467, 1382, 1356, 1265, 1200, 1049, 1018, 732 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (s, 9H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.7 (3C), 36.8, 53.9, 54.9, 75.0, 115.5, 157.9, 164.5, 168.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{18}N_2NaO_3$ [(M+Na)$^+$•] 249.1215, found 249.1216.

*4.2.16. α-(tert-Butyl)-2,4-dimethoxy-6-pyrimidylmethanol (**12c′**).* Compound **12c′** was obtained according to the general procedure B starting from 2,4-dimethoxypyrimidine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was identified after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5)

by NMR (3% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.7 (3C), 36.8, 53.9, 54.9, 75.0, 115.5, 157.9, 164.5, 168.6.

*4.2.17. 2,2′,4,4′-Tetramethoxy-5,5′-bipyrimidine (**13**).* Compound **13** was obtained according to the general procedure B starting from 2,4-dimethoxypyrimidine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was identified after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) by NMR (1% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (s, 6H), 4.01 (s, 6H), 8.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 54.3 (2C), 55.0 (2C), 108.3 (2C), 158.8 (2C), 165.1 (2C), 168.7 (2C). These NMR data are analogous to those previously described.[33]

*4.2.18. 2,2′,4,4′-Tetramethoxy-6,6′-bipyrimidine (**13′**).* Compound **13′** was obtained according to the general procedure B starting from 2,4-dimethoxypyrimidine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was identified after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) by NMR (13% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (s, 6H), 4.05 (s, 6H), 7.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 54.3 (2C), 55.0 (2C), 99,5 (2C), 162.9 (2C), 165.5 (2C), 173.1 (2C).

*4.2.19. 2,2′,4′,6-Tetramethoxy-4,5′-bipyrimidine (**14**).* Compound **14** was obtained according to the general procedure B starting from 2,4-dimethoxypyrimidine (0.26 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was identified after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) by NMR (7% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 54.1, 54.4, 54.8, 55.3, 100.9, 111.9, 159.5, 164.6, 164.9, 165.7, 170.6, 171.5.

*4.2.20. α-(tert-Butyl)-3-methoxy-2-pyridylmethanol (**16**).* Compound **16** was obtained according to the general procedure B starting from 3-methoxypyridine (0.21 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) as a beige powder (<5% yield): mp 82 °C; IR (ATR) ν 3476, 2963, 2873, 1732, 1588, 1576, 1461, 1434, 1278, 1223, 1051, 1017, 796, 735 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 7.19–7.21 (m, 2H), 8,19 (dd, 1H, J=4.1 and 1.9 Hz), OH not seen; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 26.1, 37.5, 55.5, 74.3, 118.6, 123.3, 138.6, 150.7, 153.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{17}NNaO_2$ [(M+Na)$^+$•] 218.1157, found 218.1159.

*4.2.21. α-(tert-Butyl)-2-fluoro-3-pyridylmethanol (**19**).* Compound **19** was obtained according to the general procedure B starting from 2-fluoropyridine (0.17 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 95:5) as a yellow oil (64% yield): IR (ATR) ν 3374, 2967, 1602, 1579, 1435, 1365, 1265, 1050, 1012, 734 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J=7.5 and 4.8 Hz), 7.92 (d, 1H, J=7.4 and 1.1 Hz), 8.11 (dd, 1H, J=4.8 and 2.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.5 (3C, d, J_F=1.1 Hz), 36.6 (s), 74,4 (d, J_F=3.3 Hz), 121.3 (d, J_F=4.2 Hz), 124.5 (d, J_F=28 Hz), 140.2 (d, J_F=5.2 Hz), 146.4 (d, J_F=15 Hz), 160.9 (d, J_F=236 Hz); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ −69.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{14}FNNaO$ [(M+Na)$^+$•] 206.0957, found 206.0959.

*4.2.22. α-(tert-Butyl)-2-thienylmethanol (**22**).* Compound **22** was obtained according to the general procedure B starting from thiophene (0.17 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (49% yield): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (s, 9H), 2.11 (d, 1H, J=2.1 Hz), 4.65 (d, 1H, J=1.1 Hz), 6.94 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J=4.9 and 1.3 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.9 (3C), 35.7, 78.9, 124.2, 125.2, 126.1, 145.9. These NMR data are in accordance with those previously described.[63]

*4.2.23. 2,5-Thienylenebis(α-(tert-butyl)methanol) (**22′**).* Compound **22′** was obtained according to the general procedure B starting from thiophene (0.17 mL), and using pivalaldehyde (0.70 mL), and was isolated after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: heptane/AcOEt 80:20) as a yellow oil (18% yield): IR (ATR) ν 3427, 2955, 2869, 1479, 1363, 1214, 1043, 1003, 808, 734 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (s, 18H), 1.96 (d, 2H, J=3.3 Hz), 4.59 (d, 2H, J=3.3 Hz), 6.79 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 26.0 (6C), 35.8 (2C), 79. 2 (2C), 124.5 (2C), 144.6 (2C); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{24}NaO_2S$ [(M+Na)$^+$•] 279.1395, found 279.1394.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the financial support of the Institut Universitaire de France and of Région Bretagne (fellowship given to E.N.).

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at doi:10.1016/j.tet.2012.02.019. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

1. Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1–360.
2. Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312.
3. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
4. Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
5. Schlosser, M. In *Organometallics in Synthesis*, 2nd ed.; Schlosser, M., Ed.; Wiley: Lausanne (Switzerland), 2002, Chapter I.
6. Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627–1634.
7. Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1115–1126.
8. Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199–4209 and references cited therein.
9. Gros, P. C.; Fort, Y. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2329–2339.
10. Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1060–1075.
11. Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824.
12. Mulvey, R. E. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743–755.
13. Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824.
14. Mongin, F.; Uchiyama, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2340–2361.
15. Alborés, P.; Carrella, L. M.; Clegg, W.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; Rentschler, E.; Russo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3317–3321.
16. Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9717–9720.
17. Wunderlich, S. H.; Bresser, T.; Dunst, C.; Monzon, G.; Knochel, P. *Synthesis* **2010**, 2670–2678.
18. Seggio, A.; Lannou, M. I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 9982–9989.
19. Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602–6605.
20. L'Helgoual'ch, J. M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 177–183.
21. Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 8191–8201.
22. Dayaker, G.; Sreeshailam, A.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Radha Krishna, P.; Mongin, F. *Chem. Commun.* **2010**, 2862–2864.
23. Chevallier, F.; Halauko, Y. S.; Pecceu, C.; Nassar, I. F.; Dam, T. U.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 4671–4684.
24. L'Helgoual'ch, J. M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derdour, A.; Mongin, F. *Chem. Commun.* **2008**, 5375–5377.
25. L'Helgoual'ch, J. M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Derdour, A.; Mongin, F. *Synthesis* **2008**, 4033–4035.
26. Bentabed-Ababsa, G.; Blanco, F.; Derdour, A.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Queguiner, G.; Ballesteros, R.; Abarca, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163–169.

27. Snégaroff, K.; Lassagne, F.; Bentabed-Ababsa, G.; Nassar, E.; Cheikh Sid Ely, S.; Hesse, S.; Perspicace, E.; Derdour, A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4782–4788.
28. Snégaroff, K.; L'Helgoual'ch, J. M.; Bentabed-Ababsa, G.; Nguyen, T. T.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derdour, A.; Mongin, F. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 10280–10290.
29. Bentabed-Ababsa, G.; Cheikh Sid Ely, S.; Hesse, S.; Nassar, E.; Chevallier, F.; Nguyen, T. T.; Derdour, A.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 839–847.
30. Snégaroff, K.; Komagawa, S.; Yonehara, M.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3117–3120.
31. Sreeshailam, A.; Dayaker, G.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Radha Krishna, P.; Mongin, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3715–3718.
32. Nguyen, T. T.; Chevallier, F.; Jouikov, V.; Mongin, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6787–6790.
33. Nguyen, T. T.; Marquise, N.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 10405–10416.
34. Snégaroff, K.; Nguyen, T. T.; Marquise, N.; Halauko, Y. S.; Harford, P. J.; Roisnel, T.; Matulis, V. E.; Ivashkevich, O. A.; Chevallier, F.; Wheatley, A. E. H.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 13284–13297.
35. Dayaker, G.; Chevallier, F.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8904–8910.
36. Kauffmann, T.; Laarmann, B.; Menges, D.; Voss, K. U.; Wingbermuehle, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 507–510.
37. Kauffmann, T.; Laarmann, B.; Menges, D.; Neiteler, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 163–169.
38. Spiegl, H. J.; Groh, G.; Berthold, H. J. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *398*, 225–230.
39. Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943–3949.
40. Fürstner, A.; Krause, H.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 440–444.
41. Sciarone, T. J. J.; Nijhuis, C. A.; Meetsma, A.; Hessen, B. *Dalton Trans.* **2006**, 4896–4904.
42. Sulway, S. A.; Collison, D.; McDouall, J. J. W.; Tuna, F.; Layfield, R. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2521–2526.
43. In particular, due to the presence of lithium halide in the reaction mixture, the structure of the base is probably much more complex than simplistic $(TMP)_3FeLi$. See for example Ref. 44.
44. Armstrong, D. R.; Garcia-Alvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185–3188.
45. Queguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epsztajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187–304.
46. Mongin, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059–4090.
47. Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161–1172.
48. Kauffmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 386–403.
49. Occhialini, D.; Kristensen, J. S.; Daasbjerg, K.; Lund, H. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 474–481.
50. Andrieux, C. P.; Gallardo, I.; Savéant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1620–1626.
51. *Handbook of Electrochemistry*; Sukhotin, A. M., Ed.; Khimia: Leningrad, 1981; p 488.
52. Reetz, M. T.; Stanchev, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 328–330.
53. Ashby, E. C.; Wiesemann, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7117–7119.
54. Ashby, E. C.; Lopp, I. G.; Buhler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1964–1966.
55. Kauffmann, T.; Hülsduenker, A.; Menges, D.; Nienaber, H.; Rethmeier, L.; Robbe, S.; Scherler, D.; Schricke, J.; Wingbermühle, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1553–1556.
56. Kauffmann, T.; Hopp, G.; Laarmann, B.; Stegemann, D.; Wingbermuehle, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 511–514.
57. Kauffmann, T.; Voss, K. U.; Neiteler, G. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1453–1459.
58. Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686–3687.
59. Bedford, R. B.; Betham, M.; Bruce, D. W.; Danopoulos, A. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104–1110.
60. Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364–4366.
61. Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2219–2222.
62. Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1685–1690.
63. Suzawa, K.; Ueno, M.; Wheatley, A. E. H.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 4850–4852.

View Article Online / Journal Homepage / Table of Contents for this issue
Dynamic Article Links

Organic & Biomolecular Chemistry

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4878

www.rsc.org/obc

PAPER

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

Deproto-metallation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles†

Floris Chevallier,*[a] Thomas Blin,[a] Elisabeth Nagaradja,[a] Frédéric Lassagne,[a] Thierry Roisnel,[a] Yury S. Halauko,*[b] Vadim E. Matulis,[c] Oleg A. Ivashkevich[c] and Florence Mongin*[a]

Received 14th March 2012, Accepted 1st May 2012
DOI: 10.1039/c2ob25554e

2-Aryl-1,2,3-triazoles were synthesized by cyclization of the corresponding glyoxal arylosazones, generated from commercial arylhydrazines. The deproto-metallation of 2-phenyl-1,2,3-triazole was attempted using different 2,2,6,6-tetramethylpiperidino-based mixed lithium–metal (Zn, Cd, Cu, Co, Fe) combinations, giving results in the case of Zn, Cd, and Cu. The lithium–zinc combination was next selected to apply the deprotonation–iodination sequence to all the 2-aryl-1,2,3-triazoles synthesized. The results were analyzed with the help of the CH acidities of the substrates, determined in THF solution using the DFT B3LYP method.

Introduction

1,2,3-Triazoles have been shown to exhibit a broad spectrum of biological activities, and have found applications as agrochemicals, dyes, anticorrosive agents and photographic materials.[1] Even if less described than 1-aryl-1,2,3-triazoles, probably in relation with a lack of general synthetic methods,[2] 2-aryl-1,2,3-triazoles have found applications, for example as optical brighteners.[3]

Deprotonative lithiation is an efficient tool to functionalize regioselectively heterocycles;[4] concerning 1,2,3-triazoles, such a possibility has been developed using as substrates 1-substituted 1,2,3-triazoles, affording after subsequent trapping 5-substituted derivatives.[5] The reason why no direct lithiation of 2-substituted 1,2,3-triazoles has been documented could be in relation to the possible ring opening of the metallated species in this case (Scheme 1, S = substituent).

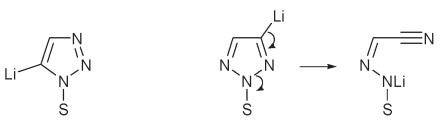
Combinations of lithium reagents and softer metal compounds have recently emerged as efficient tools to deproto-metallate sensitive aromatic compounds.[6] In search of new bimetal bases for tricky deproto-metallations, we developed the use of TMP-based (TMP = 2,2,6,6-tetramethylpiperidino) lithium–zinc,[7–10] lithium–cadmium,[9,11] lithium–copper(I),[12,13] lithium–cobalt[14] and lithium–iron[15] mixtures, prepared by mixing LiTMP with MCl_2·TMEDA (1/3 equiv, M = Zn, Cd or Cu, TMEDA = *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethylethylenediamine), CuCl (1/2 equiv), $CoBr_2$ (1/3 equiv) or $FeBr_2$ (1/3 equiv).

We herein describe our attempts to use these lithium–metal combinations for the deproto-metallation of 2-aryl-1,2,3-triazoles. The regioselectivity of the reaction being partly determined by the acidity of the different hydrogens in the substrate molecule, the CH acidities of the triazole substrates in THF were calculated within the density functional theory (DFT) framework using a homodesmic reaction approach described previously,[10,16–18] and were used to rationalize the outcome of the reactions.

Results and discussions

Synthetic aspects

While syntheses of 1-aryl-1,2,3-triazoles have largely been described, notably using thermal and Cu(I)- or Ru(II)-catalyzed cycloaddition reactions from alkynes and azides, few ways exist to synthesize 2-aryl-1,2,3-triazoles.[2]



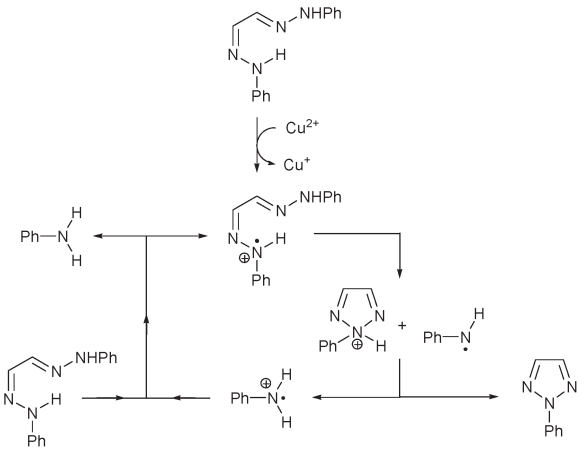
Scheme 1 Compared stabilities of the lithio derivatives of 1-substituted 1,2,3-triazoles and 2-substituted 1,2,3-triazoles.

[a]*Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10A, Case 1003, Campus Scientifique de Beaulieu, 35042 Rennes, France. E-mail: floris.chevallier@univ-rennes1.fr, florence.mongin@univ-rennes1.fr; Fax: +33-2-2323-6955*
[b]*Department of Electrochemistry of Belarusian State University, 14 Leningradskaya Str., Minsk, 220030, Belarus. E-mail: hys@tut.by, halauko@bsu.by*
[c]*Research Institute for Physico-Chemical Problems of Belarusian State University, 14 Leningradskaya Str., Minsk, 220030, Belarus. Fax: +375-17-2264696*

†Electronic supplementary information (ESI) available: ^1H and ^{13}C NMR spectra, gas phase acidities of the investigated triazoles and Cartesian coordinates of molecular geometry for the most stable rotamer forms of the investigated aryltriazoles (neutral molecule, gas phase) optimized at B3LYP/6-31G(d) level of theory. CCDC 864272–864279. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c2ob25554e

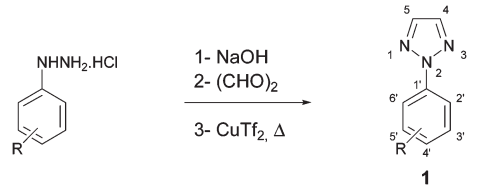
This journal is © The Royal Society of Chemistry 2012

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.



Scheme 2 Mechanism proposed to rationalize the Cu(II)-catalyzed cyclization of glyoxal phenylosazone.

Table 1 Synthesis of the 2-aryl-1,2,3-triazoles **1**



Entry	R	Product, yield[a] (%)
1	H	**1a**, 82
2	4′-Me	**1b**, 50
3	4′-^{i}Pr	**1c**, 61
4	4′-OMe	**1d**, 64
5	3′-Cl	**1e**, 88

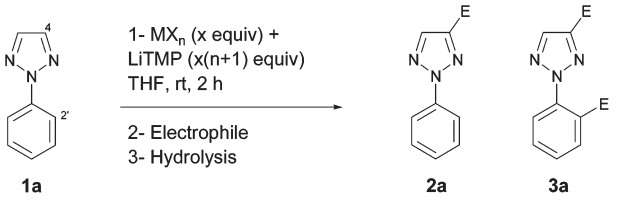
[a] Overall yield over three steps.

We considered for this purpose the cyclization of glyoxal bis-(aryl)hydrazones (glyoxal arylosazones), generated from commercial arylhydrazines. The Cu(II)-catalyzed method developed by Myachina and co-workers in the case of phenylhydrazine,[19,20] and for which we propose the one electron mechanism shown in Scheme 2, was followed.

In the presence of catalytic copper(II) triflate, the reaction was performed either at 150 °C without solvent (Table 1, entries 1, 2 and 5) or at toluene reflux (Table 1, entries 3 and 4) to furnish the expected derivatives **1a–e** in yields ranging from 50 to 88%.

The abilities of the different lithium–metal combinations to deproto-metallate 2-phenyl-1,2,3-triazole (**1a**) were compared (Table 2). To this purpose, **1a** was first treated with the lithium–zinc base, *in situ* prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (0.5 equiv) and LiTMP (1.5 equiv),[21] in THF for 2 h at room temperature before interception with iodine; under these conditions, two derivatives were isolated, the 4-iodo derivative **2a**, obtained in 38% yield, and the 4,2′-diiodide **3a**, isolated in 7% yield (Table 2, entry 1). The monoiodide **2a** was identified unequivocally by X-ray structure analysis (Fig. 1).† Replacing zinc by cadmium led to an improved conversion and a more important formation of **3a** (Table 2, entry 2); such a dideprotonation using the lithium–

Table 2 Deprotonative metallation of **1a** using different lithium–metal combinations followed by trapping with electrophiles



Entry	MX_n (*x* equiv)	Electrophile (*E*)	Product, yield (%)	
1	$ZnCl_2$·TMEDA (0.5)	I_2 (I)	**2a**, 38	**3a**, 7
2	$CdCl_2$·TMEDA (0.5)	I_2 (I)	**2a**, 46	**3a**, 14
3	CuCl (1)	PhCOCl (PhCO)	**2a′**, 34	*a*
4	$CoBr_2$ (2)	I_2 (I)	*a,b*	*a,b*
5	$FeBr_2$ (1)	^{t}BuCHO (^{t}BuCH(OH))	*a,c*	*a,c*

[a] Not obtained. [b] Degradation of **1a** was noted. [c] **1a** was recovered.

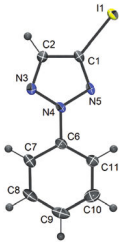


Fig. 1 ORTEP diagram (30% probability) of **2a**.

cadmium reagent has previously been observed from different diactivated substrates.[9,11]

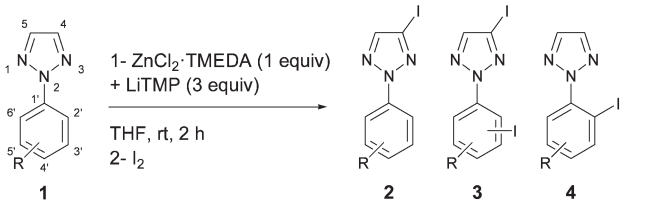
Using the lithium–copper base, *in situ* prepared from CuCl (1 equiv) and LiTMP (2 equiv), under the same reaction conditions followed by trapping with benzoyl chloride[22] afforded the phenyl ketone **2a′** in 34% yield (Table 2, entry 3), maybe through the thermodynamic metallated species at C4.[13] On the other hand, using the lithium–cobalt base *in situ* prepared from $CoBr_2$ (2 equiv)[23] and LiTMP (6 equiv) or the lithium–iron base *in situ* prepared from $FeBr_2$ (1 equiv) and LiTMP (3 equiv) led to degradation and starting material, respectively (Table 2, entries 4 and 5).

To avoid concerns about inherent toxicity of cadmium compounds,[24] we decided to pursue the study using the lithium–zinc base, but prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (1 equiv) and LiTMP (3 equiv) in order to reach higher conversions (Table 3). Starting from 2-phenyl-1,2,3-triazole (**1a**), the 4,2′-diiodide **3a** was formed in 56% yield, to the detriment of the 4-iodo derivative **2a** which was obtained in 12% yield; quasi-complete conversion and 63% yield for **3a** could even be reached by doubling the amount of base (Table 3, entry 1).

In the presence of a methyl and, above all, an isopropyl group at the 4 position of the phenyl ring (substrates **1b** and **1c**), the 4-iodo derivatives **2b** and **2c** were formed more significantly. However, using $ZnCl_2$·TMEDA (2 equiv) and LiTMP (6 equiv) afforded the 4,2′-diiodide **3b** and **3c** in 58 and 61% yield, respectively (Table 3, entries 2 and 3). In the case of methylated **1b**, the 4,2′-diiodide **3b** as well as the 2′-monoiodo derivative

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

Table 3 Deprotonative metallation of **1a–e** using mixed Li–Zn base followed by trapping with I_2



Entry	Substrate (*R*)	Product, Yield (%)		
1	**1a** (H)	**2a**, 12 (2)[a]	**3a** (2′-I), 56 (63)[a]	[b]
2	**1b** (4′-Me)	**2b**, 15 (7)[a]	**3b** (2′-I), 32 (58)[a]	**4b**, 13 (6)[a]
3	**1c** (4′-^{i}Pr)	**2c**, 36 (12)[a]	**3c** (2′-I), 7 (61)[a]	[b]
4	**1d** (4′-OMe)	[b]	**3d** (2′-I), 35 (56)[a,c] **3′d** (3′-I), 3 (0)[a,c]	**4d**, 18 (0)[a,c]
5	**1e** (3′-Cl)	**2e**, 6 (0)[a]	**3e** (2′-I), 12 (19)[a] **3′e** (6′-I), 35 (59)[a]	[b]

[a] Deprotonation performed using $ZnCl_2$·TMEDA (2 equiv) + LiTMP (6 equiv). [b] Not obtained. [c] 2-(2,5-Diiodo-4-methoxyphenyl)-4-iodo-1,2,3-triazole (**5d**) was also isolated in 7% yield.

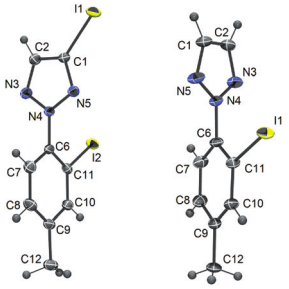


Fig. 2 ORTEP diagrams (30% probability) of **3b** and **4b**.

4b, which was also obtained (6–13% yield), were identified unequivocally by X-ray structure analysis (Fig. 2).† No benzylic deprotonation was evidenced in these experiments.

Anisole being easily *ortho*-deprotonated under similar reaction conditions,[8] it was interesting to involve in the deprotonation–iodination sequence 2-(4-methoxyphenyl)-1,2,3-triazole (**1d**). Due to the activating effect of the methoxy group, a complete conversion was noted but, as suspected, several products were isolated. Using $ZnCl_2$·TMEDA (1 equiv) and LiTMP (3 equiv) afforded the 4,2′-diiodide **3d** (35% yield), the 2′-monoiodide **4d** (18% yield), and the 4,3′-diiodide **3′d** (3% yield); the formation of the former could be improved to 56% yield using $ZnCl_2$·TMEDA (2 equiv) and LiTMP (6 equiv), but under these conditions the 4,2′,5′-triiodide **5d** also formed and was also isolated in 7% yield (Table 3, entry 4). Both the 4,2′-diiodide **3d** and the 4,3′-diiodide **3′d** were identified by X-ray diffraction from suitable crystals (Fig. 3).†

With a chloro group at the 3 position of the phenyl group, things can be more complex due to the loss of symmetry. Upon treatment with the lithium–zinc base prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (1 equiv) and LiTMP (3 equiv), 2-(3-chlorophenyl)-1,2,3-triazole (**1e**) was converted to a mixture of the 4,6′-diiodide **3′e** (35% yield), the 4,2′-diiodide **3e** (12% yield) and

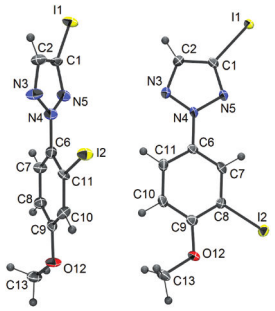


Fig. 3 ORTEP diagrams (30% probability) of **3d** and **3′d**.

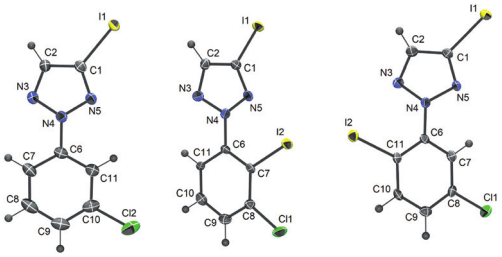


Fig. 4 ORTEP diagrams (30% probability) of **2e** (left), **3e** (middle) and **3′e** (right).

the 4-monoiodide **2e** (6% yield). Increasing the base amount ($ZnCl_2$·TMEDA (2 equiv) and LiTMP (6 equiv)) resulted in the exclusive formation of the diiodides **3′e** and **3e** (59 and 19% yield, respectively) (Table 3, entry 5). The structures of all three derivatives **2e**, **3e**, and **3′e** were confirmed by X-ray analysis (Fig. 4).†

Benzyne formation was previously evidenced using Me_2Zn(TMP)Li as base;[25] in our case, the observed good conversion to iodides shows that the elimination of metal chloride giving benzyne is not the main reaction.

Computational aspects

The data on CH acidity of triazoles are scanty. Fraser reported the value (26.2) for pK_a of 1-propyl-1*H*-1,2,4-triazole in THF solution.[26] Substituent CH acidities in DMSO for ethynyltriazoles were evaluated and compared with the results computed by employing the semi-empirical CNDO 2 method.[27] The CH acidity of some unsubstituted azoles were also estimated recently within the DFT framework.[28]

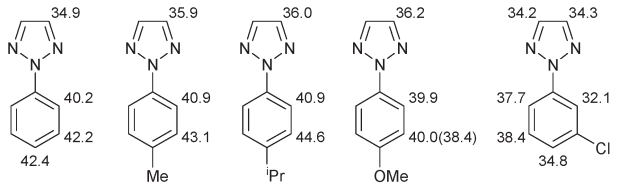
We showed earlier that DFT calculations provide good results for gas-phase formation enthalpy[29] and basicity[30] of triazoles. In the present paper, the results of DFT calculations of CH acidity of the different 2-aryl-1,2,3-triazoles **1a–e**, both in gas phase (see ESI†) and in THF solution (Scheme 3), are presented.

The gas phase acidities $\Delta_{acid}G$ and pK_a values in THF solution of all the triazole substrates were calculated using a theoretical approach related to the one previously described. We used it successfully to account for mercuration of substituted triazoles,[17] trends in CH acidity of *N*-alkylazoles,[18] reactivity of *N*-aryl pyrazoles[10] and pyridines.[13]

All the calculations were conducted with the Gaussian 03 package[31] using the DFT B3LYP method. The geometries were

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2012

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.



Scheme 3 Calculated values of pK_a(THF) of the investigated triazoles.

optimized using the 6-31G(d) basis set (see ESI†). No symmetry constraints were imposed. In order to perform stationary points characterization and to calculate zero-point vibrational energies (ZPVE) and thermal corrections to Gibbs free energy, vibrational frequencies were calculated at the same level of theory. The single point energy calculations were performed using the 6-311+G(d,p) basis set.

The gas phase acidities $\Delta_{acid}G$ were determined as the Gibbs energies of deprotonation of the substrates R − H (R − $H_{(g)}$ → $R^-_{(g)}$ + $H^+_{(g)}$).

The solvent effects were evaluated using the polarized continuum model (PCM) with the default parameters for THF.[32] The PCM energies E_{PCM} were calculated at the B3LYP/6-311+G(d,p) level using geometries optimized for isolated structures. The Gibbs energy in solution G_s was calculated for each species by the formula:

$$G_s = G^0{}_{298} + E_{PCM} - E.$$

To cancel possible inexactnesses, the pK_a values were calculated by means of the following homodesmic reaction:

$$R - H_{(s)} + Het^-{}_{(s)} \rightarrow R^-{}_{(s)} + Het - H_{(s)},$$

where Het–H is a reference compound, 1-propyl-1*H*-pyrazole, stucturally related to the investigated molecules and whose pK_a value in THF (35.9)[26] is supposed to be close to that of aryltriazoles.

The pK_a values were calculated from the Gibbs energies of the homodesmic reactions ($\Delta_r G_s$) using the equation:

$$pK_a(R - H) = 35.9 + \frac{\Delta_r G_s}{RT} \times \frac{1}{\ln 10}$$

The CH acidity of side groups such as alkyl and alkoxy, was expected to be significantly lower and hence was not considered. The results are given below (Scheme 3).

For the compounds **1b** and **1d**, that can exist in the form of several distinct rotamers, the data in Scheme 3 and in ESI† refer to the most stable rotamers. According to our calculations for the investigated aryltriazoles, a significant inequality in CH acidity between the C3′ and C5′ sites adjacent to rotatable substituent was only noticed in the case of the methoxy derivative **1d**.

Overall the CH acidities of the aryltriazoles correlate with the electron-donating or electron-withdrawing effect of the phenyl's substituent. The latter has above all an impact on the reactivity of the six-membered part of the molecule; the triazole ring, which already benefits from high CH acidities, is affected only slightly. The chloro substituent exhibits the most prominent acidifying effect, providing more variants for synthetic pathways.

When the trends in CH acidity of isolated molecules are compared with the pK_as in THF solution, one can see a good correlation, described by the equation:

$$pK_a(THF) = -193.1 + 0.612\ \Delta_{acid}G$$
$$(N = 20, r^2 = 0.948, \text{rmse} = 1.07)$$

Such a good correlation indicates that the polarities (or dipole moments) of the different possible anions are close and that there is no specific solvation. When compared with gas-phase, deprotonation in solution will take place more unlikely at the 3′ position of the substrate.

Discussion

The calculations of the CH acidities in THF (Scheme 3) allowed us to identify several possible deprotonation sites on the 2-aryl-1,2,3-triazole substrates. With the exception of the compound **1e**, for which a 3-chlorophenyl is grafted on the 1,2,3-triazole 2 position, the most acidic site corresponds to the 4 position of the azole ring (α to the triazole nitrogen[4]) whereas the second acidic site corresponds to the 2′ position of the aryl group (*ortho* to the triazole substituent[4]).

In general, the main derivatives obtained are at least iodinated at their most acidic C4 position. Compared with 2-phenyl-1,2,3-triazole (**1a**), the derivatives bearing a methyl and an isopropyl group at the 4 position of the phenyl ring (substrates **1b** and **1c**), (logically) have lower CH acidities in THF solution. Thus, according to calculations, more difficult deproto-metallations are expected from the alkylated substrates; the experimental results using the lithium–zinc base prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (1 equiv) and LiTMP (3 equiv) are in accordance with these predictions, with increasing monoiodide/diiodide ratios in the order **1a** < **1b** < **1c**. Interestingly, the second experimental deprotonation site also corresponds to the second CH acidic site (Table 3, entries 1–3). It is also important to note that, in the absence of other substituent able to coordinate a metal (either of the base or of the metallated species), the azole nitrogen can play this role and direct the reaction to the 4 and 2′ position.

When a methoxy group is introduced at the 4 position of the phenyl ring (substrate **1d**), the neighbouring (*ortho* and *para*) sites are acidified by its inductive effect whereas the acidity at the 4 position of the 1,2,3-triazole ring is lowered due to electron-donation. What is thus expected is a first metallation at C4 and further reactions at C2′ or C3′. Experimentally, mixtures were obtained. If low differences between the different CH acidities can be advanced to explain these mixtures, one has also to take into account the contribution of the coordinating ability of the methoxy group (Table 3, entry 4).

The calculations performed on the chloro derivative **1e** show that the halogen exhibits a strong acidifying effect; not only its *ortho* hydrogens, but also those at the *meta* and *para* positions are significantly acidified.[33] In this case, the experimental results contrast with an expected reaction at C2′; indeed, if the 4,2′-diiodide **3e** is formed, the main product **3′e** results from a second proton abstraction at C6′, which is far from the most acidic site.

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

The reason why a major deproto-metallation is not observed at C2′, in spite of several pK_a units in favour of this site, could be steric hindrance; a similar result but in the case of 1-(2-chloropyridin-4-yl)pyrazole has previously been reported.[10] Again, the lone pairs of the chloro group or the azole ring can be involved in metal complexation with impact on the regioselectivity (notably through CH acidity changes).

Conclusions

For the first time, 2-aryl-1,2,3-triazoles have been deproto-metallated. These functionalizations were achieved using mixed lithium–zinc bases, which are compatible with sensitive substrates and do not lead to subsequent ring opening as observed with more polar reagents (Scheme 1, right). Once again, mixed alkali metal–metal bases proved efficient for the functionalization of sensitive substrates, as recently observed in pyrazole series.[10,34] The iodo derivatives thus generated could be elaborated, for example by Suzuki cross-coupling as shown recently in the pyrazole series.[10]

The CH acidities of the substrates in THF solution, which were calculated using a continuum solvation model, were used to rationalize the outcome of the reactions.

Experimental

Syntheses: general methods

Metallation reactions were performed under an argon atmosphere. THF was distilled over sodium/benzophenone. Column chromatography separations were achieved on silica gel (40–63 μm). Melting points were measured on a Kofler apparatus. IR spectra were taken on a Perkin-Elmer Spectrum 100 spectrometer. ^{1}H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance III spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. ^{1}H chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the solvent residual peak, ^{13}C chemical shifts are relative to the central peak of the solvent signal,[35] and coupling constants (J) are given in Hz. Mass spectra (HRMS) measurements were performed at the CRMPO (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest) of Rennes using either a Waters Q-TOF 2 or a Bruker micrOTOF Q II instrument in positive electrospray CI mode.

2-Phenyl-2*H*-[1,2,3]triazole (1a) was prepared from phenylhydrazine hydrochloride using a described procedure.[19] Yield: 82%. Colourless liquid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.35 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.09 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 119.1 (2C), 127.7, 129.4 (2C), 135.6 (2C), 140.0. These values are consistent with those reported in the literature.[20]

2-(4-Methylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (1b) was prepared from 4-methyl-phenylhydrazine hydrochloride using a described procedure.[19] Yield: 50%. Brown solid (mp = 55 °C). This value is consistent with that reported in the literature.[36] IR (ATR): 3131, 3044, 2923, 1514, 1411, 1381, 1259, 1151, 961, 951, 817 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 2.40 (s, 3H), 7.28 (d, 2H, J = 8.2), 7.79 (s, 2H), 7.95 (d, 2H, J = 8.2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 21.2, 119.0 (2C), 129.9 (2C), 135.3 (2C), 137.6, 137.9.

2-(4-Isopropylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (1c) was prepared from 4-isopropyl-phenylhydrazine hydrochloride using a described procedure.[19] Yield: 61%. Colourless liquid. IR (ATR): 2961, 2872, 1516, 1411, 1381, 1260, 1060, 962, 950, 835, 818 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.28 (d, 6H, J = 6.9), 2.97 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.7), 7.79 (s, 2H), 7.98 (d, 2H, J = 8.7). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 24.1 (2C), 33.9, 119.1 (2C), 127.4 (2C), 135.4 (2C), 138.0, 148.6. HRMS (ESI): calcd for $C_{11}H_{14}N_3$ $[M + H]^+$ 188.1188, found 188.1190.

2-(4-Methoxyphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (1d) was prepared from 4-methoxy-phenylhydrazine hydrochloride using a described procedure.[19] Yield: 64%. Colourless liquid. IR (ATR): 2961, 2839, 1509, 1412, 1246, 1168, 1088, 1028, 952, 829 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.86 (s, 3H), 6.99 (d, 2H, J = 9.2), 7.77 (s, 2H), 7.98 (d, 2H, J = 9.2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 55.7, 114.5 (2C), 120.5 (2C), 133.9, 135.2 (2C), 159.1. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_{10}N_3O$ $[M + H]^+$ 176.0824, found 176.0824.

2-(3-Chlorophenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (1e) was prepared from 3-chloro-phenylhydrazine hydrochloride using a described procedure.[19] Yield: 88%. White solid (mp = 45 °C). IR (ATR): 3099, 3079, 1595, 1487, 1409, 1374, 1263, 1105, 961, 952, 822, 778 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.33 (ddd, 1H, J = 1.1, 2.0 and 8.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 and 8.1 Hz), 7.83 (s, 2H), 7.99 (ddd, 1H, J = 1.1, 2.1 and 8.1 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 2.0 and 2.1 Hz). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 117.1, 119.4, 127.7, 130.5, 135.3, 136.1 (2C), 140.8. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_7{}^{35}ClN_3$ $[M + H]^+$ 180.03285, found 180.0329.

Typical procedure for the deproto-metallation followed by trapping with electrophiles. To a stirred, cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.25 mL, 1.5 mmol) in THF (5 mL) was added BuLi (about 1.6 m hexanes solution, 1.5 mmol). After 15 min at 0 °C, $ZnCl_2$·TMEDA (0.125 g, 0.5 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 min at this temperature before the introduction of the substrate (1.0 mmol). After 2 h at room temperature, a solution of I_2 (0.37 g, 1.5 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred overnight before addition of an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and extraction with Et_2O (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography on silica gel.

4-Iodo-2-phenyl-2*H*-[1,2,3]triazole (2a). Yellow solid (mp = 82 °C). IR (ATR): 3123, 3063, 1598, 1497, 1437, 1371, 1354, 1129, 980, 961, 755 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.04 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 91.6, 118.8 (2C), 128.2, 129.5 (2C), 139.5, 142.5. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_7IN_3$ $[M + H]^+$ 271.9685, found 271.9686.

Phenyl-(2-phenyl-2*H*-[1,2,3]-triazol-4-yl)methanone (2a′). Brown solid (mp = 158 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.41–7.69 (m, 6H), 8.17 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.42 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 119.6 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 129.6 (2C), 130.5 (2C), 133.6, 136.6, 138.8, 139.5, 147.5, 185.7. These values are consistent with those reported in the literature.[37]

4-Iodo-2-(4-methylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (2b). Yellow solid (mp = 78 °C). IR (ATR): 3124, 3035, 2919, 2857, 1511,

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2012

View Article Online

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

1440, 1377, 1356, 1128, 980, 960, 815 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 2.40 (s, 3H), 7.27 (d, 2H, J = 8.6), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J = 8.6). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 21.2, 91.2, 118.8 (2C), 130.0 (2C), 140.8, 141.5, 142.3. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_9IN_3$ $[M + H]^+$ 285.9841, found 285.9841.

4-Iodo-2-(4-isopropylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (2c). Yellow liquid. IR (ATR): 2959, 2926, 2870, 1513, 1445, 1420, 1374, 1356, 1128, 1052, 980, 960, 834 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.28 (d, 6H, J = 6.9), 2.96 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.6), 7.82 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.6). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 24.1 (2C), 33.9, 91.2, 118.8 (2C), 127.4 (2C), 137.6, 142.3, 149.1. HRMS (ESI): calcd for $C_{11}H_{13}IN_3$ $[M + H]^+$ 314.0154, found 314.0150.

2-(3-Chlorophenyl)-4-iodo-2*H*-[1,2,3]triazole (2e). Yellow solid (mp = 98 °C). IR (ATR): 3132, 3074, 2921, 2851, 1566, 1455, 1414, 1352, 1261, 1219, 1126, 1023, 980, 962, 840 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.34 (ddd, 1H, J = 1.2, 1.9 and 8.0), 7.41 (dd, 1H, J = 8.0 and 8.0), 7.85 (s, 1H), 7.94 (ddd, 1H, J = 1.2, 2.1 and 8.0), 8.09 (dd, 1H, J = 1.9 and 2.1). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 92.3, 116.8, 119.1, 128.2, 130.6, 135.4, 140.2, 143.0. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_6{}^{35}ClIN_3$ $[M + H]^+$ 305.9295, found 305.9295.

4-Iodo-2-(2-iodophenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (3a). Yellow liquid. IR (ATR): 3052, 2930, 1501, 1479, 1437, 1382, 1264, 1023, 981, 960, 843 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.20 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.00 (m, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 91.6, 92.6, 127.8, 129.1, 131.3, 140.7, 141.2, 142.7. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_6I_2N_3$ $[M + H]^+$ 397.8651, found 397.8650.

4-Iodo-2-(2-iodo-4-methylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (3b). Yellow solid (mp = 108 °C). IR (ATR): 3132, 2922, 2853, 2431, 1493, 1431, 1260, 1125, 1027, 979, 962, 839, 821 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 2.39 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.1), 7.81 (m, 1H), 7.90 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 20.9, 91.3, 92.5, 127.3, 129.7, 140.5, 140.8, 141.9, 142.5. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_8I_2N_3$ $[M + H]^+$ 411.8808, found 411.8811.

4-Iodo-2-(2-iodo-4-isopropylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (3c). Yellow liquid. IR (ATR): 3003, 2960, 2932, 1709, 1421, 1359, 1221, 1092, 982, 962, 902 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.27 (d, 6H, J = 6.9), 2.94 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 1.8 and 8.1), 7.37 (d, 1H, J = 8.1), 7.82 (d, 1H, J = 1.8), 7.90 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 23.9 (2C), 33.8, 91.3, 92.8, 127.2, 127.5, 138.5, 140.6, 142.5, 152.8. HRMS (ESI): calcd for $C_{11}H_{12}I_2N_3$ $[M + H]^+$ 439.9121, found 439.9105.

4-Iodo-2-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (3d). Yellow solid (mp = 58 °C). IR (ATR): 2968, 2935, 2839, 1593, 1569, 1495, 1439, 1295, 1264, 1239, 1227, 1029, 1018, 980, 960, 841 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.85 (s, 3H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.7 and 8.8), 7.35 (d, 1H, J = 8.8), 7.46 (d, 1H, J = 2.7), 7.89 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 56.0, 91.2, 93.7, 114.6, 125.1, 128.3, 136.3, 142.4, 160.7. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_7I_2NaN_3O$ $[M + Na]^+$ 449.8576, found 449.8570.

4-Iodo-2-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (3′d). Yellow solid (mp = 140 °C). IR (ATR): 2939, 2841, 1493, 1440, 1269, 1245, 1043, 1017, 981, 965, 809 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.93 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, J = 8.9), 7.81 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H, J = 2.6 and 8.9), 8.47 (d, 1H, J = 2.6). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 56.9, 85.9, 91.4, 110.6, 120.0, 129.9, 133.9, 142.4, 158.1. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_8I_2N_3O$ $[M + H]^+$ 427.8757, found 427.8748.

2-(3-Chloro-2-iodophenyl)-4-iodo-2*H*-[1,2,3]triazole (3e). Yellow solid (mp = 84 °C). IR (ATR): 2924, 2849, 1594, 1483, 1455, 1432, 1371, 1353, 1128, 982, 963, 779 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.31 (dd, 1H, J = 1.5 and 7.9), 7.42 (dd, 1H, J = 7.9 and 8.0), 7.61 (dd, 1H, J = 1.5 and 8.0), 7.92 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 91.8, 99.6, 126.0, 129.7, 130.7, 141.0, 142.8, 145.0. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_5{}^{35}ClI_2N_3$ $[M + H]^+$ 431.8261, found 431.8262.

2-(5-Chloro-2-iodophenyl)-4-iodo-2*H*-[1,2,3]triazole (3′e). Yellow solid (mp = 102 °C). IR (ATR): 3127, 3086, 2926, 1577, 1561, 1472, 1442, 1414, 1352, 1099, 1019, 981, 961, 874, 815 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.19 (dd, 1H, J = 2.4 and 8.5), 7.51 (d, 1H, J = 2.4), 7.91 (d, 1H, J = 8.5), 7.92 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 89.2, 82.2, 127.8, 131.3, 135.1, 141.5, 143.0, 143.3. HRMS (ESI): calcd for $C_8H_5{}^{35}ClI_2N_3$ $[M + H]^+$ 431.8261, found 431.8270.

2-(2-Iodo-4-methylphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (4b). Brown solid (mp = 124 °C). IR (ATR): 3139, 2956, 2922, 1514, 1498, 1411, 1251, 1150, 1024, 962, 951, 819 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 2.40 (s, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8.1), 7.82 (m, 1H), 7.87 (s, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 20.8, 92.8, 127.4, 129.7, 135.5 (2C), 140.8, 141.0, 141.5. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_9IN_3$ $[M + H]^+$ 285.9841, found 285.9838.

2-(2-Iodo-4-methoxyphenyl)-2*H*-[1,2,3]triazole (4d). Orange solid (mp = 92 °C) which rapidly decomposes by loss of iodine. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.86 (s, 3H), 6.84 (dd, 1H, J = 2.7 and 8.8), 7.36 (d, 1H, J = 8.8), 7.48 (d, 1H, J = 2.7), 7.86 (s, 2H).

2-(2,5-Diiodo-4-methoxyphenyl)-4-iodo-2*H*-[1,2,3]triazole (5d). Yellow liquid. IR (ATR): 3120, 2968, 2936, 2841, 1485, 1437, 1333, 1241, 1043, 1019, 981, 961, 838, 820 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.95 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 57.2, 85.3, 91.6, 92.9, 121.2, 137.1, 137.5, 142.7, 159.5. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_6I_3NaN_3O$ $[M + Na]^+$ 575.7543, found 575.7545.

Crystallography

Single crystals suitable for X-ray diffraction were grown after slow evaporation of solutions of **2a**, **2e**, **3b**, **3d**, **3′d**, **3e**, **3′e** and **4b** in dichloromethane at room temperature.

The samples were studied with graphite monochromatized Mo-Kα radiation (λ = 0.71073 Å). X-ray diffraction data were collected at T = 150(2) K using APEXII Bruker-AXS diffractometer. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program,[38] and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELX-97)[39] with the aid of the WINGX program.[40] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. Except *N*-linked hydrogen that was introduced in the structural model through Fourier difference maps analysis, H atoms were finally included in their calculated positions. Molecular diagrams were generated by ORTEP-3 (version 2.02).[41]

Crystal data for 2a. $C_8H_6IN_3$, M_r = 271.06, orthorhombic, $Pc2_1n$, a = 4.3176(3), b = 13.3505(10), c = 15.2661(12) Å, V =

View Article Online

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

879.97(11) Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.046$ g cm^{-3}, $\mu = 3.584$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 1992 unique intensities and 109 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0398$ ($R(F) = 0.0183$) for 1792 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 2e. $C_8H_5ClIN_3$, $M_r = 305.50$, orthorhombic, $Pc2_1n$, $a = 4.2056(5)$, $b = 13.2551(18)$, $c = 17.169(2)$ Å, $V = 957.1(2)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.12$ g cm^{-3}, $\mu = 3.578$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2164 unique intensities and 118 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0418$ ($R(F) = 0.0183$) for 2059 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 3b. $C_9H_7I_2N_3$, $M_r = 410.98$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 10.3473(15)$, $b = 7.1028(8)$, $c = 15.555(2)$ Å, $\beta = 104.138(6)°$, $V = 1108.6(2)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.462$ g cm^{-3}, $\mu = 5.638$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2544 unique intensities and 128 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0588$ ($R(F) = 0.0249$) for 2320 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 3d. $2(C_9H_7I_2N_3O)$, $M_r = 853.95$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 7.7817(6)$, $b = 10.5301(8)$, $c = 14.2726(11)$ Å, $\alpha = 79.833(4)$, $\beta = 89.092(4)$, $\gamma = 80.124(4)°$, $V = 1133.98(15)$ Å^3, $Z = 2$, $\rho_c = 2.501$ g cm^{-3}, $\mu = 5.524$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 5165 unique intensities and 273 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0895$ ($R(F) = 0.0374$) for 4179 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 3′d. $C_9H_7I_2N_3O$, $M_r = 426.98$, orthorhombic, $Pc2_1n$, $a = 4.1304(2)$, $b = 12.9948(5)$, $c = 21.5358(9)$ Å, $V = 1155.91(9)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.454$ g cm^{-3}, $\mu = 5.419$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2314 unique intensities and 137 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0498$ ($R(F) = 0.0228$) for 2273 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 3e. $C_8H_4ClI_2N_3$, $M_r = 431.39$, orthorhombic, $P2_1cn$, $a = 7.8011(19)$, $b = 9.106(2)$, $c = 15.558(4)$ Å, $V = 1105.2(5)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.593$ g cm^{-3}, $\mu = 5.896$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2515 unique intensities and 127 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0386$ ($R(F) = 0.0178$) for 2480 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 3′e. $C_8H_4ClI_2N_3$, $M_r = 431.39$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 10.8653(4)$, $b = 7.7070(2)$, $c = 13.2464(5)$ Å, $\beta = 93.5294(18)°$, $V = 1107.13(7)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 2.588$ g cm^{-3}, $\mu = 5.886$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2508 unique intensities and 127 parameters converged at w$R(F^2) = 0.056$ ($R(F) = 0.0224$) for 2368 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Crystal data for 4b. $C_9H_8IN_3$, $M_r = 285.08$, monoclinic, $P2_1/n$, $a = 7.993(2)$, $b = 14.366(4)$, $c = 8.736(2)$ Å, $\beta = 94.686(13)°$, $V = 999.8(4)$ Å^3, $Z = 4$, $\rho_c = 1.894$ g cm^{-3}, $\mu = 3.160$ mm^{-1}. A final refinement on F^2 with 2254 unique intensities and 119 parameters converged at w$R(F^2) = 0.0783$ ($R(F) = 0.0337$) for 2096 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

Acknowledgements

We are grateful to Région Bretagne for financial support to E.N. We also thank the Institut Universitaire de France and Rennes Métropole for financial support.

Notes and references

1 W.-Q. Fan and A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, ed. A. R. Katritsky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon, Elsevier Science Ltd., Oxford, 1996, vol. 4; T. Eicher, S. Hauptmannand A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, New York, 2nd edn, 2003.
2 X.-j. Wang, L. Zhang, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake and P. Wipf, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4632–4635, and references cited therein.
3 A. Dorlars, C. W. Schellhammer and J. Schroeder, *Angew. Chem.*, 1975, **87**, 693–707.
4 H. W. Gschwend and H. R. Rodriguez, *Org. React.*, 1979, **26**, 1–360; P. Beak and V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.*, 1982, **15**, 306–312; V. Snieckus, *Chem. Rev.*, 1990, **90**, 879–933; T. G. Gant and A. I. Meyers, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 2297–2360; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, ed. M. Schlosser, Wiley, 2nd edn, 2002, ch. I.
5 M. R. Grimmett and B. Iddon, *Heterocycles*, 1995, **41**, 1525–1574; P. Uhlmann, J. Felding, P. Vedsø and M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 9177–9181.
6 R. E. Mulvey, *Organometallics*, 2006, **25**, 1060–1075; R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama and Y. Kondo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 3802–3824; R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 743–755; B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 9794–9824; F. Mongin and M. Uchiyama, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 2340–2361.
7 A. Seggio, M. I. Lannou, F. Chevallier, D. Nobuto, M. Uchiyama, S. Golhen, T. Roisnel and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2007, **13**, 9982–9989; A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6602–6605; J. M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 177–183.
8 K. Snégaroff, S. Komagawa, F. Chevallier, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, M. Uchiyama and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 8191–8201.
9 G. Dayaker, A. Sreeshailam, F. Chevallier, T. Roisnel, P. Radha Krishna and F. Mongin, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2862–2864.
10 F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecceu, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich and F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4671–4684.
11 J. M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour and F. Mongin, *Chem. Commun.*, 2008, 5375–5377; J. M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, A. Derdour and F. Mongin, *Synthesis*, 2008, 4033–4035; G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trécourt, G. Queguiner, R. Ballesteros and B. Abarca, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 163–169; K. Snégaroff, F. Lassagne, G. Bentabed-Ababsa, E. Nassar, S. Cheikh Sid Ely, S. Hesse, E. Perspicace, A. Derdour and F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 4782–4788; K. Snégaroff, J. M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, T. T. Nguyen, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 10280–10290; G. Bentabed-Ababsa, S. Cheikh Sid Ely, S. Hesse, E. Nassar, F. Chevallier, T. T. Nguyen, A. Derdour and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 839–847; K. Snégaroff, S. Komagawa, M. Yonehara, F. Chevallier, P. C. Gros, M. Uchiyama and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3117–3120; A. Sreeshailam, G. Dayaker, F. Chevallier, T. Roisnel, P. Radha Krishna and F. Mongin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 3715–3718.
12 T. T. Nguyen, F. Chevallier, V. Jouikov and F. Mongin, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 6787–6790; T. T. Nguyen, N. Marquise, F. Chevallier and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2011, **17**, 10405–10416.
13 K. Snégaroff, T. T. Nguyen, N. Marquise, Y. S. Halauko, P. J. Harford, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, F. Chevallier, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2011, **17**, 13284–13297.
14 G. Dayaker, F. Chevallier, P. C. Gros and F. Mongin, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8904–8910.
15 E. Nagaradja, F. Chevallier, T. Roisnel, V. Jouikov and F. Mongin, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 3063–3073.
16 For previous studies in azole series, see Ref. 17 and Ref. 18.
17 V. E. Matulis, Y. S. Halauko, O. A. Ivashkevich and P. N. Gaponik, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2009, **909**, 19–24.
18 Y. S. Halauko, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. V. Grigoriev and P. N. Gaponik, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 3415–3420.
19 B. A. Trofimov, G. F. Myachina, T. G. Ermakova, N. P. Kuznetsova, L. I. Volkova, R. G. Sultangareev, L. I. Larina, L. V. Klyba, G. T. Sukhanov and G. V. Sakovich, *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, **45**, 1683–1685.
20 G. F. Myachina, T. G. Ermakova, N. P. Kuznetsova, R. G. Sultangareev, L. I. Larina, L. V. Klyba, G. T. Sukhanov and B. A. Trofimov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2010, **46**, 79–81.

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2012

View Article Online

Published on 01 May 2012. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 21/08/2013 19:27:01.

21 Concerning a study on $(TMP)_3ZnLi$, see the following reference: P. García-Álvarez, R. E. Mulvey and J. A. Parkinson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 9668–9671.
22 Iodine was not used in this case, beingan oxidant at the origin of competitive dimer formation.
23 2 equiv. were used in this case in order to avoid dimer formation.
24 M. Shannon, *Heavy Metal Poisoning,: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, ed. L. M. Haddad, M. Shannon and J. F. Winchester, Saunders, New York, 3rd edn, 1998.
25 M. Uchiyama, Y. Kobayashi, T. Furuyama, S. Nakamura, Y. Kajihara, T. Miyoshi, T. Sakamoto, Y. Kondo and K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 472–480.
26 R. R. Fraser, T. S. Mansour and S. Savard, *Can. J. Chem.*, 1985, **63**, 3505–3509.
27 A. I. Belov, M. I. Terekhova, E. S. Petrov, S. F. Vasilevskii and M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Bull.*, 1992, **41**, 398–402.
28 K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu and Q.-X. Guo, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1568–1576.
29 V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, P. N. Gaponik, P. D. Elkind, G. T. Sukhanov, A. B. Bazyleva and D. H. Zaitsau, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2008, **854**, 18–25.
30 O. A. Ivashkevich, V. E. Matulis, P. N. Gaponik, G. T. Sukhanov, J. V. Filippova and A. G. Sukhanova, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2008, **44**, 1472–1482.
31 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *GAUSSIAN 03 (Revision C.01)*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
32 E. Cances, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Chem. Phys*, 1997, **107**, 3032–3041.
33 F. Mongin and M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1559–1562; M. Schlosser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 1496–1513.
34 C. Despotopoulou, L. Klier and P. Knochel, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3326–3329.
35 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7512–7515.
36 H. E. Khadem, Z. M. El-Shafei and Y. S. Mohammed, *J. Chem. Soc.*, 1960, 3993–3997.
37 O. M. E. El-Dusouqui, M. M. Abdelkhalik, N. A. Al-Awadi, H. H. Dib, B. J. George and M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res.*, 2006, 295–302.
38 A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 115–119.
39 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 2008, **A64**, 112–122.
40 L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837–838.
41 L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1997, **30**, 565.

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

Organic & Biomolecular Chemistry

PAPER

View Article Online
View Journal

Deproto-metallation using a mixed lithium–zinc base and computed CH acidity of 1-aryl 1*H*-benzotriazoles and 1-aryl 1*H*-indazoles†

Cite this: DOI: 10.1039/c3ob42380h

Elisabeth Nagaradja,[a] Floris Chevallier,*[a] Thierry Roisnel,[b] Vincent Dorcet,[b] Yury S. Halauko,*[c] Oleg A. Ivashkevich,[c] Vadim E. Matulis[d] and Florence Mongin*[a]

Received 27th November 2013,
Accepted 20th December 2013

DOI: 10.1039/c3ob42380h

www.rsc.org/obc

1-Aryl-1*H*-benzotriazoles and -1*H*-indazoles were synthesized, and their deproto-metallation using the base prepared by mixing LiTMP with $ZnCl_2$·TMEDA (1/3 equiv.) was studied. In the indazole series, reactions occurring at the 3 position were followed by ring opening, and functionalization of the substrate was only found possible (on the sulfur ring) using 2-thienyl as aryl group. In the benzotriazole series, either mono- or bis-deprotonation (depending on the amount of base employed) was achieved with phenyl, 4-methoxyphenyl and 2-thienyl as aryl group, and bis-deprotonation in the case of 4-chlorophenyl and 4-trifluoromethylphenyl. The experimental results were analyzed with the help of the CH acidities of the substrates, determined in THF solution using the DFT B3LYP method.

Introduction

Di- and triazoles and their benzo analogues are key elements present in compounds of biological interest,[1] or in materials for a large range of applications.[1a,b,2]

Deprotonative lithiation[3] is an efficient tool to functionalize regioselectively aromatic heterocycles such as pyrroles,[4] indoles,[5] polyazoles,[6] furans,[7] thiophenes,[8] oxazoles,[9] thiazoles,[10] azines[11] and polyazines.[12]

Few examples concern the direct lithiation of benzotriazoles.[13] In 1995, Katritzky's team showed that, whereas benzotriazole can behave like a directing group for deproto-lithiation of a substituent connected to its N1 nitrogen,[14] further benzotriazole ring deprotonation is far less efficient (<20% yield).[15] After studies on the lateral dilithiation of *N*-Boc 1-amino-7-methylbenzotriazole,[16] Knight's group reported the double deproto-metallation of *N*-Boc 1-aminobenzotriazole using butyllithium in THF containing tetraglyme at −78 °C, affording after electrophilic trapping 7-substituted derivatives.[17] Katritzky and co-workers described in 1998 a few ring deproto-lithiation reactions followed by methylation starting from complexes between borane and 1-alkyl benzotriazoles (reaction at the 4 position).[18] One year later, Johnson and co-workers reported similar metallation at the 4 position, but this time from borane-free 1-(alkoxymethyl)benzotriazoles using lithium diisopropylamide at low temperature.[19] Katritzky and co-workers documented in 2003 dianion formations (metallation at both the 7 position and the lateral chain) from benzotriazoles bearing a vinyl chain using butyllithium in THF at −78 °C.[20]

In the indazole series, deproto-lithiation only proved possible in the case of 2-substituted 2*H*-indazoles for which ring opening of 3-lithio derivatives is unlikely.[6b]

For the functionalization of such substrates, monometal lithium bases are employed at very low temperatures and do not tolerate the presence of reactive functional groups.

Combinations of lithium reagents and softer metal compounds have recently emerged as efficient tools to deproto-metallate sensitive aromatic compounds.[21] In the framework of these studies, our group developed efficient pairs of metal amides which complement each other in deproto-metallation

[a]*Equipe Chimie et Photonique Moléculaires, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10A, Case 1003, Campus Scientifique de Beaulieu, 35042 Rennes, France. E-mail: floris.chevallier@univ-rennes1.fr, florence.mongin@univ-rennes1.fr; Fax: +33-2-2323-6955*

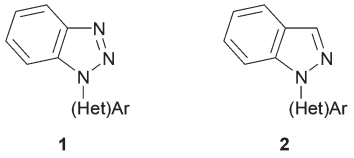
[b]*Centre de Diffractométrie X, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10B, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France*

[c]*Department of Chemistry of Belarusian State University, 14 Leningradskaya Str., Minsk, 220030, Belarus. E-mail: hys@tut.by*

[d]*Research Institute for Physico-Chemical Problems of Belarusian State University, 14 Leningradskaya Str., Minsk, 220030, Belarus. Fax: +375-17-2264696*

†Electronic supplementary information (ESI) available: ^1H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra, crystal data, calculated values of the Gibbs energies $\Delta_{acid}G$ [kcal mol^{-1}] for deprotonation at the corresponding positions of the investigated heteroaromatic compounds, and selected Cartesian coordinates of molecular geometry for the most stable rotamer forms of the investigated heteroaromatics (on example of **1e**, **2e**) (neutral molecule, gas phase) optimized at B3LYP/6-31G(d) level of theory. CCDC 962368–962380. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c3ob42380h

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.



1 2

Scheme 1 Substrates for which the deproto-metallation was studied.

reactions. In particular, the TMP-based (TMP = 2,2,6,6-tetramethylpiperidino) lithium–zinc mixture, prepared by mixing $ZnCl_2$·TMEDA (TMEDA = *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethylethylenediamine) with LiTMP (3 equiv.), and supposed to be a 1 : 1 LiTMP·2LiCl(±TMEDA)–$Zn(TMP)_2$ mixture,[22] was identified as a synergic reagent (more efficient than separate LiTMP and $Zn(TMP)_2$) to functionalize sensitive aromatic compounds including heterocycles.[22a,23]

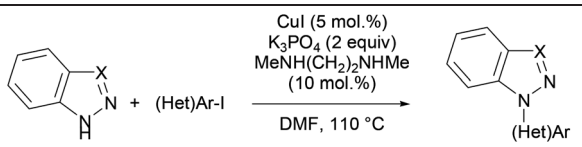
We herein describe our attempts to use such a lithium–zinc combination for the deproto-metallation of the azole substrates shown in Scheme 1. We earlier showed that the regioselectivity of the reaction for related substrates is partly determined by the acidity of the different hydrogens in their molecules.[23f,h,24] Similarly, we here tried to rationalize the reaction results using the CH acidities in THF of the heteroaromatic substrates calculated using the homodesmic reaction approach within the density functional theory (DFT) framework.

Results and discussion

Synthetic aspects

To reach the target substrates **1** and **2**, the unsubstituted azoles were treated with aryl and heteroaryl iodides under copper catalysis using the conditions reported by Buchwald and co-workers (Table 1).[25] Moderate to excellent yields were

Table 1 Synthesis of the azole substrates **1** and **2**



Entry	X	(Het)Ar	Product(s), Yield(s)[a] (%)
1	N	Ph	**1a**, 57
2	N	4-FC_6H_4	**1b**, 80 (**1b**′, 5)[b]
3	N	4-ClC_6H_4	**1c**, 78 (**1c**′, 9)[b]
4	N	4-$F_3CC_6H_4$	**1d**, 71
5	N	4-$MeOC_6H_4$	**1e**, 43 (**1e**′, 3)[b]
6	N	3-Pyridyl	**1f**, 69
7	N	2-Thienyl	**1g**, 41 (**1g**′, 5)[b]
8	CH	Ph	**2a**, 98
9	CH	4-$F_3CC_6H_4$	**2d**, 99
10	CH	4-$MeOC_6H_4$	**2e**, 79
11	CH	2-Thienyl	**2g**, 83

[a] After purification. [b] The isomeric 2-aryl derivatives **1**′ were isolated by column chromatography.

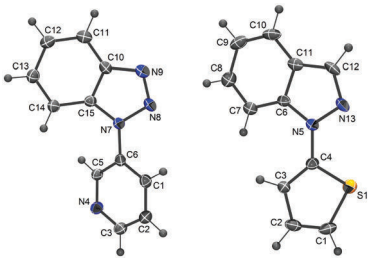


Fig. 1 ORTEP diagrams (50% probability) of **1f** and **2g**.

noted, with aryl iodides substituted by electron-withdrawing groups in general favouring the reaction. In the benzotriazole series, the isomeric 2-aryl derivatives **1**′, also formed in low yields, were discarded by column chromatography. The N-arylation site was confirmed for the derivatives **1f** and **2g** by X-ray diffraction analysis (Fig. 1).‡

As indicated by Buchwald and co-workers, the method is not suitable for N-arylation using aromatic bromides. Indeed, it failed to give efficiently N-heteroarylated products when 3-bromopyridine and 4-bromoisoquinoline were employed, even by trying to generate *in situ* the corresponding iodides.[26]

Concerning the deproto-metallation reaction using the TMP-based lithium–zinc mixture, optimization studies performed on different substrates showed that THF is the most suitable solvent, and 2 h a sufficient reaction time for a reaction performed at room temperature.[23a,b,e] Even if other kinds of trapping can be employed (interception with aldehydes, phenyl disulfide and allyl bromide, and palladium-catalyzed cross-coupling with aryl halides),[23d] we chose iodolysis because of its efficiency and since it is possible to involve the generated heterocyclic iodides in different transition metal-catalyzed coupling reactions.[23f]

Except for **1b** and **1f** from which complex mixtures were obtained, they led to interpretable results.

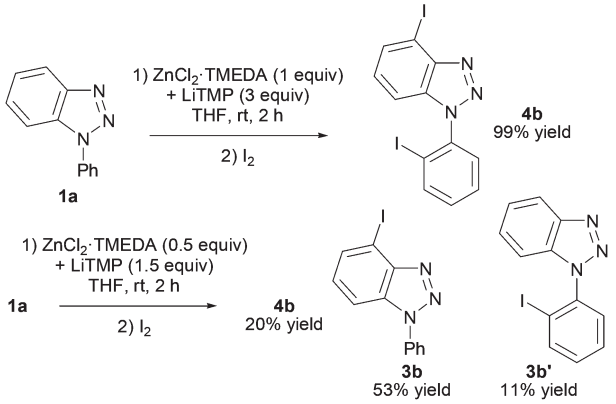
Upon treatment in THF for 2 h at room temperature with the lithium–zinc base, *in situ* prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (0.5 equiv.) and LiTMP (1.5 equiv.), and subsequent interception with iodine, 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**) was converted to a mixture containing the 4-iodo (**3b**, 53% yield), 2′-iodo (**3b**′, 11% yield) and 4,2′-diiodo (**4b**, 20% yield) derivatives in addition to the starting material (13% yield). The diiodide **4b** was isolated in 99% yield when 1 equiv. of $ZnCl_2$·TMEDA and 3 equiv. of LiTMP were employed (Scheme 2). All the products were identified unequivocally by X-ray diffraction (Fig. 2).‡

Starting from 1-(4-chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**1c**), the use of 0.5 equiv. of $ZnCl_2$·TMEDA and 1.5 equiv. of LiTMP led to a complex mixture together with the starting material. The presence of the halogen, which is capable of acidifying the neighbouring hydrogens,[27] could be at the origin of a larger number of deprotonation sites. By increasing the amount of

‡CIF files available in the ESI:† CIF files of **1f** (CCDC 962368), **2g** (962369), **3b** (962370), **3b**′ (962371), **3e** (962372), **3g** (962373), **4b** (962374), **4c** (962375), **4c**′ (962376), **4d** (962377), **4e** (962378), **4e**′ (962379), and **4g** (962380).

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.



Scheme 2 Deproto-metallation of **1a** followed by iodination.

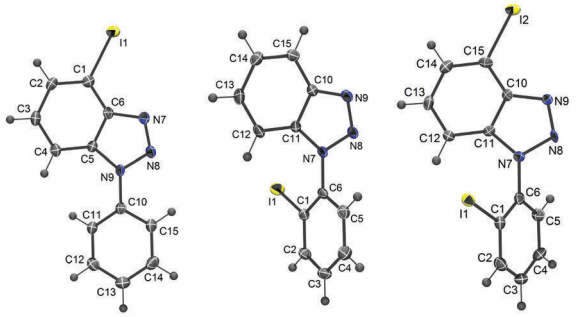
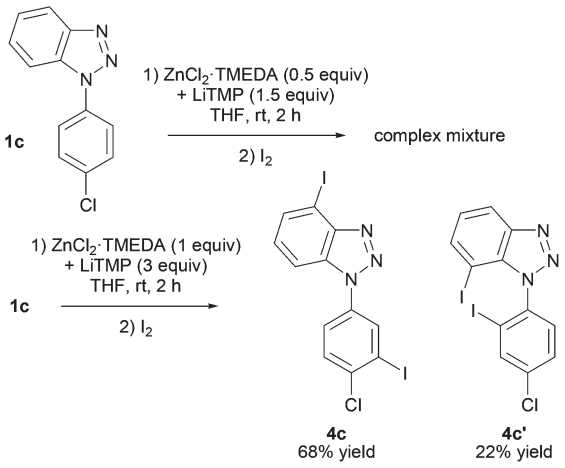


Fig. 2 ORTEP diagrams (50% probability) of **3b**, **3b′** and **4b**.



Scheme 3 Deproto-metallation of **1c** followed by iodination.

base (1 equiv. of $ZnCl_2$·TMEDA and 3 equiv. of LiTMP), the diiodides **4c** and **4c′** were obtained in 68 and 22% yield, respectively (Scheme 3), and their structure was identified unambiguously by X-ray diffraction (Fig. 3).‡

Using 1-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1d**) as the substrate similarly led to the formation of a complex

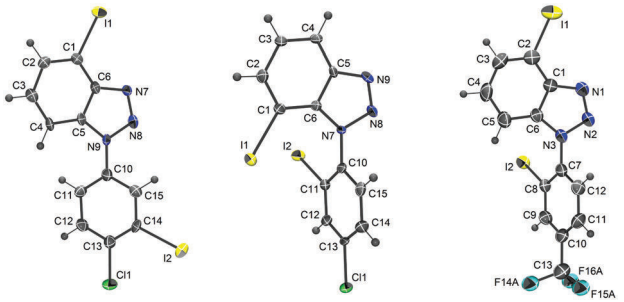
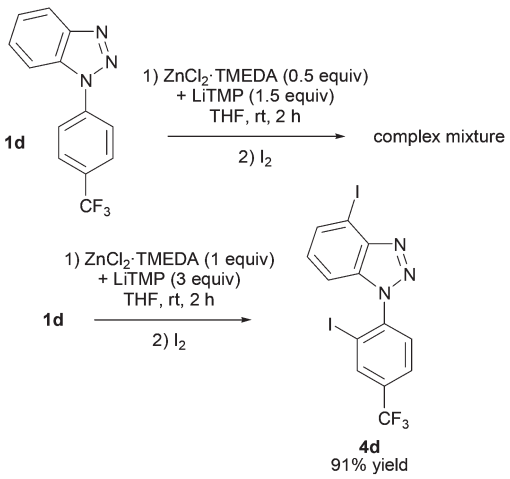


Fig. 3 ORTEP diagrams (50% probability) of **4c**, **4c′** and **4d**.



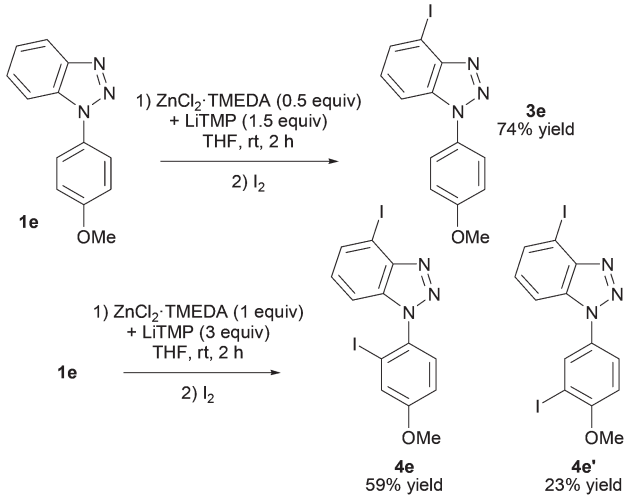
Scheme 4 Deproto-metallation of **1d** followed by iodination.

mixture in addition to the starting material upon treatment with a low amount of base. However, increasing the amount of base in this case only afforded the diiodide **4d**, isolated in 91% yield (Scheme 4 and Fig. 3).‡ The size of the trifluoromethyl group, together with its long range acidifying effect,[27] are both important factors that could explain why there is no metallation at its adjacent position.

Anisole being easily *ortho*-deprotonated under similar reaction conditions,[23d] it was interesting to involve in the deprotonation–iodination sequence 1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1e**). The monoiodide **3e** was obtained in 74% yield using 0.5 equiv. of $ZnCl_2$·TMEDA and 1.5 equiv. of LiTMP (together with the starting material). This reaction on the benzotriazole ring, similar to that observed using the benzotriazole **1a**, could be due to the lack of a long range acidifying effect of the methoxy group when compared with a chloro or a trifluoromethyl. As expected, doubling the amount of base resulted in the formation of the diiodides **4e** and **4e′**. All the iodides obtained were identified by X-ray diffraction from suitable crystals (Scheme 5, Fig. 4).‡

Finally,[28] the deproto-metallation of 1-(2-thienyl)-1*H*-benzotriazole (**1g**) was similarly performed to afford either the monoiodide **3g** resulting from a reaction next to sulfur, or the diiodide **4g** (minor other iodides were also noted) coming

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.



Scheme 5 Deproto-metallation of **1e** followed by iodination.

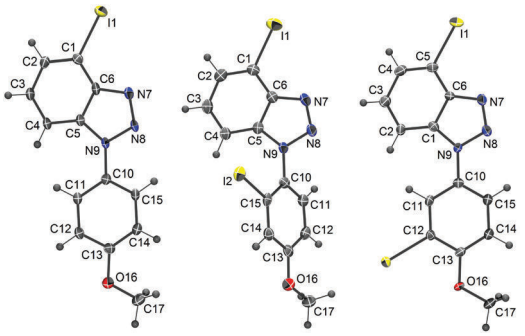
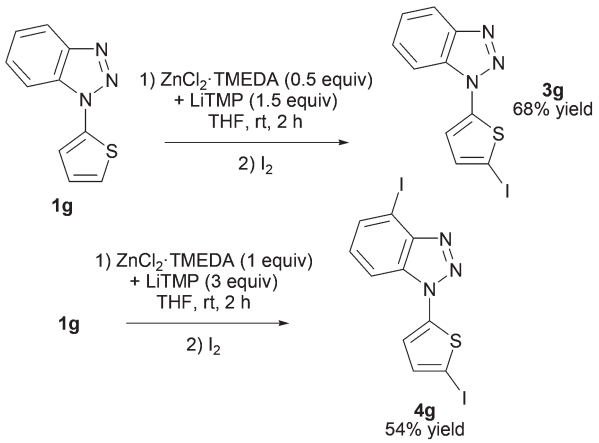


Fig. 4 ORTEP diagrams (50% probability) of **3e**, **4e** and **4e'**.



Scheme 6 Deproto-metallation of **1g** followed by iodination.

from an attack of both the 4 and 5′ positions (Scheme 6). The structures of the derivatives **3g** and **4g** were confirmed by X-ray analysis (Fig. 5).‡

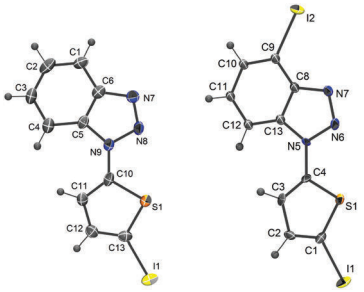
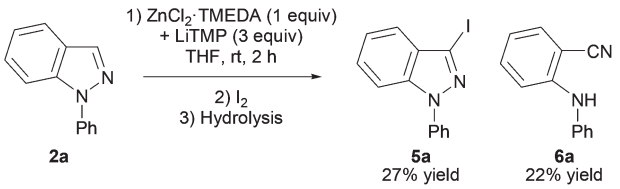


Fig. 5 ORTEP diagrams (50% probability) of **3g** and **4g**.



Scheme 7 Deproto-metallation of **2a** followed by iodination.

The deproto-metallation of the 1-substituted 1*H*-indazoles **2** was next attempted. To our knowledge, only diisopropylzinc in the presence of catalytic lithium acetylacetonate[29] and $Zn(TMP)_2$ [30] are capable of deprotonating 1-substituted 1*H*-indazoles at their 3 position. Using soft $Li(TMP)Zn(^tBu)_2$, deprotonation of **2a** in THF at temperatures between −78 and −40 °C for 1–2 h leads to the corresponding *N*-(2-cyanophenyl)anilide, coming from ring opening of the 3-metallated derivative.[31]

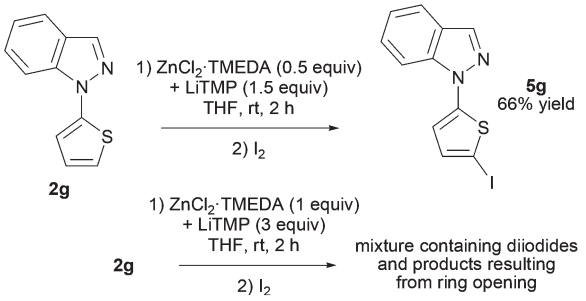
Upon treatment with 0.5 equiv. of each metal amide (LiTMP and $Zn(TMP)_2$), the substrates **2a**, **2d** and **2e** did not lead to efficient functionalization, and the starting material was the main compound recovered. Using 1 equiv. of each metal amide in the case of 1-phenyl-1*H*-indazole (**2a**) allowed us to obtain the expected 3-iodo derivative **5a**, but in a moderate 27% yield due to ring opening of the metallated species before quenching. Indeed, the formation of the nitrile **6a** (22% yield) was also observed (Scheme 7).

In the case of 1-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-indazole (**2d**), using 1 equiv. of each metal amide (LiTMP and $Zn(TMP)_2$) led to the formation of a monoiodide (20% yield) coming from the deprotonation of the aryl group at the position *meta* to the trifluoromethyl. This monoiodide and the substrate **2d** (7% yield) were the only products obtained after reaction work-up. With 1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indazole (**2e**), metallation at the position adjacent to the nitrogen followed by ring opening took place under the same reaction conditions, as shown by the absence of hydrogen at the 3 position for some of the products contained in the complex mixture obtained.

From 1-(2-thienyl)-1*H*-indazole (**2g**), a reaction at the 5 position of the thienyl ring was observed using 0.5 equiv. of each metal amide, and the iodide **5g** was isolated in 66% yield (Scheme 8). Increasing the base amount in this case led to small quantities of diiodides together with ring opening.

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.



Scheme 8 Deproto-metallation of **2g** followed by iodination.

Computational aspects

CH acidity of substances related to the investigated substrates has been the subject of few studies. A brief review of papers devoted to experimental and theoretical investigations of CH acidity of azoles is presented in our previous publication.[24a] One should especially mention pK_a values in THF experimentally found for benzofuran, benzothiophene, benzoxazole, benzothiazole, *N*-methylindole and alkylazoles.[32] The values obtained were correlated with semi-empirical AM1 gas-phase deprotonation energies,[33] and also with those estimated by means of DFT calculations recently.[34] Some experimental[35] and semi-empirical[36] gas-phase acidities of condensed heteroaromatics were also reported. In the present paper, the DFT calculations of CH acidity of the different *N*-aryl benzazoles, both in gas phase (see ESI†) and in THF solution (Scheme 9), are presented.

The gas phase acidities $\Delta_{acid}G$ and pK_a values in THF solution of all the substrates were calculated using the theoretical protocol described previously.[24]

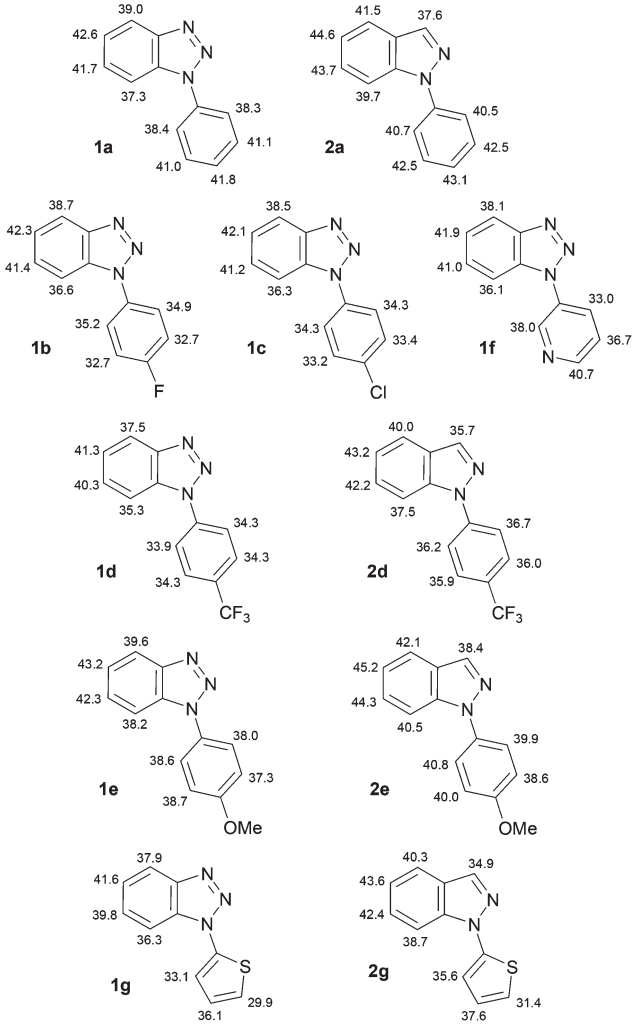
All the calculations were performed by using the DFT B3LYP method. The geometries were optimized using the 6-31G(d) basis set. No symmetry constraints were applied. In order to perform stationary point characterization and to calculate zero-point vibrational energies (ZPVE) and thermal corrections, vibrational frequencies were calculated at the same level of theory. The single point energy calculations were performed using the 6-311+G(d,p) basis set and tight convergence criteria. The gas phase Gibbs energies (G^0_{298}) were calculated for each isolated species using the following equation:

$$G^0_{298} = E + \mathrm{ZPVE} + H_{0\rightarrow 298} - TS^0_{298}.$$

The gas phase acidities $\Delta_{acid}G$ were determined as the Gibbs energies of deprotonation of the substrates R − H (R − H$_{(g)}$ → R$^-_{(g)}$ + H$^+_{(g)}$) by the following formula:

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

The solvent influence was accounted for by using the polarized continuum model (PCM) with the default parameters for



Scheme 9 Calculated values of pK_a(THF) of the investigated compounds.

THF.[37] The cavity was built up using a united atom (UA) model, applied to atomic radii of the UFF force field. The PCM energies E_{PCM} were calculated at the B3LYP/6-311+G(d,p) level using geometries optimized for isolated structures. The Gibbs energies in solution G_s were calculated for each species by the formula:

$$G_s = G^0_{298} + E_{PCM} - E.$$

To cancel effectively unavoidable errors, the pK_a values were calculated by means of the following homodesmic reaction:

$$\mathrm{R-H_{(s)} + Het^-{}_{(s)} \rightarrow R^-{}_{(s)} + Het - H_{(s)}},$$

where Het − H is an appropriate heterocycle with the experimentally known pK_a value. In this study, 1-propylpyrazole was chosen as a reference compound owing to its structural similarity and since its pK_a value in THF found by Fraser *et al.*,[32] 35.9, was supposed to be close to those for the investigated substrates.

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

It could be shown by a little algebra that the Gibbs energies of the homodesmic reactions ($\Delta_r G_s$) and the pK_a values are linked together by the following equations:

$$\Delta_r G_s = \sum_{\text{products}} G_s - \sum_{\text{reactants}} G_s$$

$$pK_a(R-H) = pK_a(Het-H) + \frac{\Delta_r G_s}{RT}\,\frac{1}{\ln 10}.$$

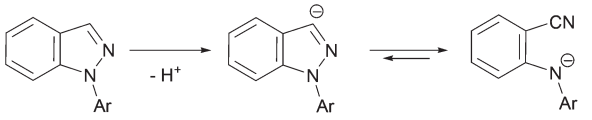
The CH acidity of the methoxy groups for the substrates **1e** and **2e** was not considered here since it was expected to be significantly lower and also because there was no sign of their deprotonation in the experiments.

It is obvious that some of the investigated compounds exist in the form of several rotamers due to sterical interaction with adjacent hydrogens and/or heteroatom lone pairs. In such cases, the data on Scheme 9 refer to the most stable ones. Moreover, among the molecules with several rotamers, the pyridyl benzotriazole **1f** is likely to exist in a form with remote heteroatoms (nitrogens) while for the sulfur-containing compounds **1g** and **2g** it is *vice versa*.

There are several potential deprotonation sites in the investigated substrates. When comparing the CH acidity in gas-phase (see ESI†) and in THF solution (Scheme 9), the correlation can be easily seen. The analysis of the obtained results shows that CH acidity increases logically with the introduction of electron-withdrawing groups, and decreases for electron-donating ones.

When analyzing the CH acidities distribution for a common structural motif, namely the benzocondensed part of the molecules, one can see some general trends. The most acidic hydrogen is at the 7 position followed by the 4 position.

For the benzotriazoles and indazoles bearing a 4-substituted phenyl group on N1, there is almost no difference in C–H acidity between the C2′ and C6′ sites, as well as between the C3′ and C5′ sites, a result in contrast with what was noticed earlier for *N*-arylpyrazoles.[23f] This difference between both series could be explained in terms of electronic and steric influence of the benzo part of the molecule.



Scheme 10 Possible side-reaction under equilibrium conditions.

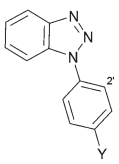
One distinct peculiarity for deprotonation at C3 of indazoles should be mentioned. Our calculations predict that these particular carbanions represent local shallow minima. Hence, under appropriate conditions, N–N bond cleavage can take place, leading to more stable 2-cyanoanilides (Scheme 10).

It is strongly desirable to evaluate the impact of the nature of the substituents (through their electronic effects) on the CH acidity (hence on their reactivity) in a series of related substrates. This could be achieved using the Hammett equation (or a similar approach), which is well-known as a powerful tool for the prediction of many important physico-chemical characteristics of substances.[38] The linear free energy relationship (LFER) methodology can also be used to study the electronic effects of the substituents on the CH acidity.

We chose 1-substituted 1*H*-benzotriazoles for this purpose. The influence of the substituent on the reaction centre was tracked in relation to two aspects: (a) the influence of the X substituent nature of the heterocycle on the pK_a at the 4 position of the condensed system, which is rather acidic but free of steric hindrance (Table 2, entries 1–5), and (b) the influence of the Y substituent nature of the *N*-(4-substituted phenyl)benzotriazole on the pK_a at the 2′ position (Table 2, entries 6–10). The data obtained show that there is a correlation between the (electron-donating or electron-withdrawing) nature of the X or Y substituent and the pK_a change.

Unfortunately, this study was also restricted by lack of data on some LFER constants. As pure *ortho*-, *meta*- and *para*-positions cannot be found neither for five-membered rings nor for annelated systems, it is logical to use Jaffe's approach to describe the substituent effects in these 'unconventional'

Table 2 Calculated pK_a(THF) values for the heterocycles and substituent constants[38]

Entry	Compound, X or Y		pK_a (THF)	σ_m	σ_p	F	R
1		**1a**, Ph	39.0	0.06	−0.01	0.12	−0.13
2		**1b**, 4-FC_6H_4	38.7	0.12	0.06	0.17	−0.11
3		**1c**, 4-ClC_6H_4	38.5	0.15	0.12	0.18	−0.06
4		**1e**, 4-$MeOC_6H_4$	39.6	0.05	−0.08	0.13	−0.21
5		**1f**, 3-Pyridyl	38.1	0.23	0.25	0.24	0.01
6		**1a**, H	38.3	0.00	0.00	0.00	0.00
7		**1b**, F	34.9	0.34	0.06	0.45	−0.39
8		**1c**, Cl	34.3	0.37	0.23	0.42	−0.19
9		**1d**, CF_3	34.3	0.43	0.54	0.38	0.16
10		**1e**, OMe	38.0	0.12	−0.27	0.29	−0.56

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

rings according to:

$$\text{Property} = a_1 + a_2\sigma_m + a_3\sigma_p \text{ (where } a_i \text{ – fitted constants)}.$$

The best equation within this approach for the position 4 of compounds (Table 2, entries 1–5) is as follows:

$$pK_a(\text{THF}) = 38.3 + 9.3\ \sigma_m - 9.7\ \sigma_p \quad (N = 5, r^2 = 0.975, \text{rmse} = 0.079)$$

According to Swain and Lupton, the electronic effects of a substituent can be split into a field/inductive component (F) and a resonance component (R).[38] The best equation for the same compounds within this approach is:

$$pK_a(\text{THF}) = 38.0 + 0.50\ F - 7.0\ R \quad (N = 5, r^2 = 0.975, \text{rmse} = 0.079)$$

Thereby, both approaches give the equations for CH acidity prediction of comparable quality. The influence of a substituent on the forming carbanion center could be described in terms of a combination of inputs of both *meta*- and *para*-groups in the benzene ring while the resonance effects predominate over the inductive.

Concerning the CH acidity at the 2′ position of the compounds (Table 2, entries 6–10), the benzotriazole was treated as an ordinary substituent. This led to a good correlation even under one-parametric formalism:

$$pK_a(\text{THF}) = 38.7 - 10.8\ \sigma_m \quad (N = 5, r^2 = 0.954, \text{rmse} = 0.22)$$

The best equations within the Swain's and Jaffe's approaches proved to be respectively:

$$pK_a(\text{THF}) = 38.5 - 10.7\ F - 3.8\ R \quad (N = 5, r^2 = 0.954, \text{rmse} = 0.27)$$

and

$$pK_a(\text{THF}) = 38.5 - 9.8\ \sigma_m - 0.8\ \sigma_p \quad (N = 5, r^2 = 0.960, \text{rmse} = 0.25)$$

So, the correlation between calculated and predicted pK_a values of investigated compounds using LFER equations gives the opportunity to predict their reactivity semi-quantitatively at low computational cost.

Discussion

The calculations of the CH acidities in THF (Scheme 9) allowed us to comment on the regioselectivities observed in the course of the reactions. However, it is worth noting that coordination of substrate heteroatoms (*e.g.* nitrogen, oxygen, *etc.*) to metals (*e.g.* of the base) can impact (reduce) the neighbouring pK_a values. In addition, it is important to keep in mind that the rationalization of the second deproto-metallation site using the substrate pK_a values is a rather oversimple approach since the first reaction (giving a lithium–zinc arylmetal species) will lead to a different distribution of acidities.

In the case of the substrates **1g** and **2g**, with a 2-thienyl group connected to the azole nitrogen, deproto-metallation at the 5 position of the thienyl substituent is the first reaction observed using the base prepared from $ZnCl_2$·TMEDA (0.5 equiv.) and LiTMP (1.5 equiv.) (Schemes 6 and 8). This result, evidenced by subsequent trapping with iodine, corresponds to a reaction at the most acidic site.

Upon treatment with 1 equiv. of each metal amide (LiTMP and $Zn(TMP)_2$), the phenyl-substituted indazole **2a** (and to a lesser extent its methoxy-substituted derivative **2e**) is similarly attacked at its most acidic site, at the indazole 3 position (Scheme 7). If an electron-withdrawing group such as a trifluoromethyl is connected to the 4 position of the phenyl substituent (substrate **2d**), competitive reaction on the benzene ring, at a position *meta* to the trifluoromethyl (which is a long range acidifying group)[27] and *ortho* to the 1*H*-1-indazolyl, is observed.

The calculations performed on the benzotriazole derivatives **1** show that the hydrogen at the 7 position is always more acidic than that at the 4 position. Nevertheless, reactions of the 1-substituted 1*H*-benzotriazoles **1a**, **1d**, **1e** and **1g** do not lead to any 7-iodo derivative, a result that could be due either to steric hindrance disfavouring a reaction at C7 or more probably to the presence of a nitrogen able to coordinate a metal favouring a reaction at C4. In the absence of an electron-withdrawing substituent on the phenyl ring 1-connected to 1*H*-benzotriazole, deprotonation first takes place at the 4 position of the heterocycle, as shown using 0.5 equiv. of each metal amide in the case of 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**) and its methoxy derivative **1e** (Schemes 2 and 5). For the latter, such a result is surprising since there are more acidic sites on the phenyl ring, in particular *ortho* to the alkoxy group. Using the same reaction conditions with the substrates **1c** and **1d**, respectively bearing electron-withdrawing chloro and trifluoromethyl groups, leads to the formation of complex mixtures (Schemes 3 and 4).

Reacting the benzotriazole derivatives **1** with 1 equiv. of each metal amide furnishes diiodides, as previously noted with other azoles.[23f,h] From 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**), the 1*H*-1-benzotriazolyl activates the neighboring site, and the second reaction occurs at the phenyl ring, affording after interception with iodine the 4,2′-diiodide **4b** (Scheme 2). Things are similar in the presence of a trifluoromethyl group at the 4 position of the phenyl ring (substrate **1d**, Scheme 4). When a methoxy group is introduced at the 4 position of the phenyl ring (substrate **1e**), the *ortho* sites are acidified by its inductive effect. As a consequence, not only the 4,2′-diiodide **4e** but also the 4,3′-diiodide **4e′** are produced (Scheme 5). As trifluoromethyl, the chloro group exhibits a strong acidifying effect,[27] leading in this case to the major formation of the 4,3′-diiodide **4c**. Curiously, the 7,2′-diiodo isomer **4c′** also forms from the substrate **1c** (Scheme 3). Finally, the role of the N3 heteroatom

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

in favouring the reaction at the 4 position is also evidenced in the case of **1g**, which is converted to the 4,5′-diiodide **4g** (Scheme 6).

Conclusions

Unlike 2-aryl 2*H*-1,2,3-triazoles for which ring opening is also possible after deproto-metallation, 1-aryl 1*H*-indazoles could not be functionalized efficiently at the position α to nitrogen by using the lithium–zinc base *in situ* prepared from $ZnCl_2$·TMEDA and LiTMP (3 equiv.) due to further easy ring opening.

The deproto-metallation of several 1-aryl 1*H*-benzotriazoles was also studied using this base. Interception of the metallated species by iodine led to mono- or di-iodides, depending on the amount of base employed. The CH acidities of the substrates in THF solution, which were calculated using a continuum solvation model, were used to rationalize the outcome of the reactions.

The iodo derivatives thus generated could be elaborated. For example, the monoiodides could be involved in Suzuki cross-coupling reactions, as shown recently in the pyrazole series.[23f] Concerning the diiodides, regioselective metal–halogen exchange[39] could be performed in order to functionalize, one after another, both iodinated sites.

Experimental

General methods

Metallation reactions were performed under an argon atmosphere. THF was distilled over sodium/benzophenone. Column chromatography separations were achieved on silica gel (40–63 μm). Melting points were measured on a Kofler apparatus. IR spectra were taken on a Perkin-Elmer Spectrum 100 spectrometer. ^{1}H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance III spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. ^{1}H chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the solvent residual peak, and ^{13}C chemical shifts are relative to the central peak of the solvent signal.[40] Mass spectra (HRMS) measurements were performed at the CRMPO (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest) of Rennes using a Waters Q-TOF 2 instrument in positive electrospray CI mode.

General procedure 1 for the synthesis of the 1-aryl 1*H*-benzotriazoles 1a–g and 2a,d,e,g[25]

A mixture of CuI (0.10 g, 0.50 mmol), the required azole (10 mmol), K_3PO_4 (4.4 g, 20 mmol), the required halide (12 mmol) and *N*,*N*′-dimethylethylenediamine (0.11 mL, 1.0 mmol) in DMF (5 mL) was degased and heated under argon at 110 °C for 72 h. After filtration over celite (washing using AcOEt) and removal of the solvents, the crude product was purified by chromatography over silica gel (the eluent is given in the product description).

1-Phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and iodobenzene (1.4 mL) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 57% yield (1.1 g) as an orange powder: mp 86 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.45 (dt, 1H, *J* = 8.2, 6.9 and 1.0 Hz), 7.49–7.65 (m, 4H), 7.75–7.82 (m, 3H), 8.16 (dt, 1H, *J* = 8.1 and 0.9 Hz); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.5 (CH), 120.5 (CH), 123.1 (2CH), 124.5 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 130.0 (2CH), 132.5 (C), 137.2 (C), 146.7 (C). The NMR data are analogous to those previously described.[41]

1-(4-Fluorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**1b**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 1-fluoro-4-iodobenzene (2.7 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 80% yield (1.7 g) as a yellow powder: mp 119 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.27–7.33 (m, 2H), 7.43 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.0 and 1.0 Hz), 7.55 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 6.9 and 1.1 Hz), 7.68 (dt, 1H, *J* = 8.4 and 0.9 Hz), 7.72–7.77 (m, 2H), 8.14 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 1.0 and 0.9 Hz); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.0 (CH), 116.9 (d, 2CH, *J* = 23 Hz), 120.3 (CH), 124.5 (CH), 124.8 (d, 2CH, *J* = 9 Hz), 128.4 (CH), 132.3 (C), 133.1 (d, C, *J* = 3 Hz), 146.4 (C), 162.3 (d, C, *J* = 249 Hz); ^{19}F{1H} NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −112. The NMR data are analogous to those previously described.[41] 2-(4-Fluorophenyl)-2*H*-benzotriazole (**1b′**) was also isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 5% yield (0.11 g) as a green powder: mp 92 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.21–7.24 (m, 2H), 7.41–7.44 (m, 2H), 7.91–7.94 (m, 2H), 8.32–8.37 (m, 2H); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 116.5 (d, 2CH, *J* = 23 Hz), 118.4 (2CH), 122.5 (d, 2CH, *J* = 9 Hz), 127.4 (2CH), 136.7 (d, C, *J* = 3 Hz), 145.2 (2C), 162.9 (d, C, *J* = 249 Hz); ^{19}F{1H} NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −112.

1-(4-Chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**1c**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 1-chloro-4-iodobenzene (2.9 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 78% yield (1.8 g) as a yellow powder: mp 159 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.46 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.9 and 1.0 Hz), 7.55–7.62 (m, 3H), 7.74 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 and 0.9 Hz), 7.74–7.77 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 and 0.9 Hz); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.2 (CH), 120.5 (CH), 124.0 (2CH), 124.7 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (2CH), 132.2 (C), 134.5 (C), 135.6 (C), 146.6 (C). The NMR data are analogous to those previously described.[41] 2-(4-Chlorophenyl)-2*H*-benzotriazole (**1c′**) was also isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 9% yield (0.21 g) as an orange powder: mp 175 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.39–7.45 (m, 2H), 7.48–7.54 (m, 2H), 7.89–7.93 (m, 2H), 8.28–8.32 (m, 2H); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 118.5 (2CH), 121.9 (2CH), 127.6 (2CH), 129.7 (2CH), 134.9 (C), 139.0 (C), 145.2 (2C).

1-(4-Trifluoromethylphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1d**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 1-iodo-4-(trifluoromethyl)-benzene (1.8 mL) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 71% yield (1.9 g) as a white powder: mp 168 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.49 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.0 and 0.9 Hz), 7.64 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.0 and 1.0 Hz), 7.80 (dt, 1H, *J* = 8.4 and 0.9 Hz), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.19 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 and 0.9 Hz); ^{13}C{1H} NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.2 (CH), 120.7 (CH),

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

122.6 (2CH), 123.8 (q, CF_3, J = 272 Hz), 124.9 (CH), 127.3 (q, 2CH, J = 4 Hz), 129.0 (CH), 130.5 (C, J = 33 Hz), 132.0 (C), 140.0 (C), 146.8 (C); $^{19}F\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −63. The NMR data are analogous to those previously described.[41]

1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1e**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 4-iodoanisole (2.8 g) using the general procedure 1 but using CuI (0.20 g, 1.0 mmol) and *N*,*N*′-dimethylethylenediamine (0.22 mL, 2.0 mmol), and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 43% yield (0.97 g) as a yellow powder: mp 98 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.89 (s, 3H), 7.08–7.13 (m, 2H), 7.40 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9 and 1.0 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.9 and 1.0 Hz), 7.63–7.68 (m, 3H), 8.12 (dt, 1H, J = 8.1 and 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 55.8 (OMe), 110.4 (CH), 115.1 (2CH), 120.3 (CH), 124.3 (CH), 124.7 (2CH), 128.1 (CH), 130.1 (C), 132.7 (C), 146.4 (C), 159.9 (C). The NMR data are analogous to those previously described.[41] 2-(4-Methoxyphenyl)-2*H*-benzotriazole (**1e′**) was also isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 3% yield (68 mg) as a yellow powder: mp 102 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.90 (s, 3H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.91–7.94 (m, 2H), 8.26–8.29 (m, 2H). The ^1H NMR data are analogous to those previously described.[42] $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 55.8 (OMe), 114.6 (2CH), 118.3 (2CH), 122.2 (2CH), 127.0 (2CH), 134.1 (C), 145.0 (2C), 160.3 (C).

1-(3-Pyridyl)-1*H*-benzotriazole (**1f**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 3-iodopyridine (2.5 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 9 : 1 CH_2Cl_2–AcOEt) in 69% yield (1.4 g) as a white powder: mp 142 °C; IR (ATR): 3087, 3053, 3024, 1579, 1495, 1457, 1427, 1287, 1265, 1192, 1065, 810, 731, 702 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.47 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0 and 1.0 Hz), 7.56–7.63 (m, 2H), 7.76 (dt, 1H, J = 8.3 and 0.9 Hz), 8.14–8.18 (m, 2H), 8.76 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 9.12 (s, 1H); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.0 (CH), 120.7 (CH), 124.6 (CH), 124.9 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (CH), 132.2 (C), 134.0 (C), 143.6 (CH), 146.7 (C), 149.8 (CH).

1-(2-Thienyl)-1*H*-benzotriazole (**1g**) was prepared from benzotriazole (1.2 g) and 2-iodothiophene (2.5 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 9 : 1 to 4 : 1 heptane–AcOEt) in 41% yield (0.83 g) as a yellow powder: mp 76 °C; IR (ATR): 3109, 1610, 1551, 1490, 1459, 1444, 1283, 1229, 1177, 1055, 962, 845, 782, 742, 696 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.15 (dd, 1H, J = 5.4 and 3.6 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 5.7 and 1.5 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 3.6 and 1.2 Hz,), 7.45 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 and 0.9 Hz), 7.58 (ddd, 1H, J = 7.8, 6.9 and 0.9 Hz), 7.75 (dt, 1H, J = 8.4 and 0.9 Hz), 8.13 (dt, 1H, J = 8.4 and 1.0 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.4 (CH), 120.0 (CH), 120.5 (CH), 123.5 (CH), 124.8 (CH), 126.5 (CH), 128.9 (CH), 132.9 (C), 137.6 (C), 146.2 (C). HRMS (ESI/ASAP): calcd for $C_{10}H_8N_3S$ $[M + H]^+$ 202.0439, found 202.0437. 2-(2-Thienyl)-2*H*-benzotriazole (**1g′**) was also isolated (eluent: 9 : 1 to 4 : 1 heptane–AcOEt) in 5% yield (0.10 g) as a yellow powder: mp 114 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.08 (dd, 1H, J = 5.4 and 3.9), 7.24 (dd, 1H, J = 5.4 and 1.5 Hz), 7.42 (dd, 2H, J = 6.6 and 3.1 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 3.9 and 1.5 Hz), 7.89 (dd, 2H, J = 6.6 and 3.1 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 118.1 (2CH), 118.6 (CH), 123.4 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (2CH), 143.1 (C), 145.1 (2C).

1-Phenyl-1*H*-indazole (**2a**) was prepared from indazole (1.2 g) and iodobenzene (1.4 mL) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 98% yield (1.9 g) as a green powder: mp 83 °C (lit.[43] 77–78 °C); IR (ATR): 3062, 1614, 1598, 1501, 1467, 1417, 1379, 1356, 1198, 1089, 1063, 978, 905, 838, 771, 741, 709, 693 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.24 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 and 0.9 Hz), 7.35 (tt, 1H, J = 7.5 and 1.2 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J = 8.4, 6.9 and 1.2 Hz), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.72–7.76 (m, 3H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.5 (CH), 121.4 (CH), 121.6 (CH), 122.8 (2CH), 125.4 (C), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 129.6 (2CH), 135.5 (CH), 138.8 (C), 140.3 (C). The NMR data are in accordance with the literature.[43]

1-(4-Trifluoromethylphenyl)-1*H*-indazole (**2d**) was prepared from indazole (1.2 g) and 1-iodo-4-trifluoromethylbenzene (1.8 mL) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 99% yield (2.6 g) as a yellow powder: mp 68 °C; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.28 (ddd, 1H, J = 7.8, 7.0 and 1.0 Hz), 7.49 (ddd, 1H, J = 8.4, 6.9 and 1.2 Hz), 7.82 (m, 4H), 7.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.1 (CH), 121.7 (CH), 122.0 (2CH), 122.2 (CH), 124.1 (q, CF_3, J = 272 Hz), 126.7 (q, 2CH, J = 4 Hz), 127.8 (CH), 128.1 (q, C, J = 33 Hz), 136.6 (CH), 138.6 (C), 143.1 (C), 143.2 (C); $^{19}F\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −62.3. The mp and ^1H NMR data are in accordance with the literature.[43]

1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-indazole (**2e**) was prepared from indazole (1.2 g) and 4-iodoanisole (2.8 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–CH_2Cl_2) in 79% yield (1.8 g) as a yellow oil; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.87 (s, 3H), 7.03–7.06 (m, 2H), 7.20 (ddd, 1H, J = 7.8, 6.9 and 0.9 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 and 0.9 Hz), 7.58–7.65 (m, 3H), 7.78 (dt, 1H, J = 8.1 and 1.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 55.4 (OMe), 110.1 (CH), 114.5 (2CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 124.3 (2CH), 124.9 (C), 126.8 (CH), 133.2 (C), 134.7 (CH), 138.8 (C), 156.2 (C). The ^1H NMR data are in accordance with the literature.[43]

1-(2-Thienyl)-1*H*-indazole (**2g**) was prepared from indazole (1.2 g) and 2-iodothiophene (2.5 g) using the general procedure 1, and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 83% yield (1.7 g) as a yellow powder: mp 86 °C; IR (ATR): 3104, 3079, 1613, 1549, 1497, 1468, 1417, 1369, 1358, 1350, 1185, 1086, 935, 842, 768, 740, 688 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.07 (dd, 1H, J = 5.5 and 3.7 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 5.5 and 1.4 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 3.7 and 1.4 Hz), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.48 (ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 and 1.2 Hz), 7.74–7.81 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 110.6 (CH), 117.0 (CH), 121.1 (CH), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 125.3 (C), 126.1 (CH), 127.9 (CH), 136.1 (CH), 139.5 (C), 142.7 (C).

General procedure 2 for the deprotonative metallation followed by iodination

To a stirred, cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.50 mL, 3.0 mmol) in THF (5 mL) was added BuLi

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

(about 1.6 M hexanes solution, 3.0 mmol). After 15 min at 0 °C, $ZnCl_2$·TMEDA (0.25 g, 1.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 15 min at this temperature before introduction of the substrate (2.0 mmol). After 2 h at room temperature, a solution of I_2 (0.74 g, 3.0 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred overnight before addition of an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and extraction with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography on silica gel.

4-Iodo-1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**3b**) was obtained from 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**, 0.39 g) using the general procedure 2 (eluent: 9 : 1 heptane–AcOEt) in 53% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: orange powder; mp 155 °C; IR (ATR): 3063, 2923, 2853, 1722, 1598, 1500, 1417, 1253, 1181, 1088, 1058, 930, 826, 779, 750, 693 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.21–7.26 (m, 1H), 7.47–7.71 (m, 6H), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 85.9 (C), 110.5 (CH), 123.3 (2CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (2CH), 132.2 (C), 134.1 (CH), 137.0 (C), 148.1 (C).

1-(2-Iodophenyl)-1*H*-benzotriazole (**3b′**) was obtained from 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**, 0.39 g) using the general procedure 2 (eluent: 9 : 1 heptane–AcOEt) in 11% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: white powder, mp 168 °C (lit.[44] 148–150 °C); IR (ATR): 3056, 1495, 1477, 1265, 1065, 894, 785, 733, 703 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.29–7.36 (m, 2H), 7.42–7.62 (m, 4H), 8.10 (dd, 1H, *J* = 8.0 and 1.3 Hz), 8.17 (dt, 1H, *J* = 8.3 and 1.0 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 95.8 (C), 110.6 (CH), 120.4 (CH), 124.4 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 131.8 (CH), 133.6 (C), 139.3 (C), 140.6 (CH), 145.8 (C).

4-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**3e**) was obtained from 1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1e**, 0.45 g) using the general procedure 2 (eluent: 95 : 5 CH_2Cl_2–MeOH) in 74% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: yellow powder; mp 120 °C; IR (ATR): 3053, 1591, 1516, 1264, 1181, 1072, 1033, 929, 834, 780, 732, 703, 667 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.91 (s, 3H), 7.10–7.13 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.61–7.65 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H, *J* = 7.3 and 0.7 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 55.8 (OMe), 85.7 (C), 110.4 (CH), 115.1 (2CH), 124.9 (2CH), 129.3 (CH), 129.8 (C), 132.4 (C), 133.8 (CH), 147.8 (C), 160.1 (C).

1-(5-Iodo-2-thienyl)-1*H*-benzotriazole (**3g**) was prepared from 1-(2-thienyl)-1*H*-benzotriazole (**1g**, 0.40 g) using the general procedure 2 and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 68% yield (0.44 g) as a beige powder: mp 79 °C; IR (ATR): 3059, 1553, 1374, 1281, 1264, 1175, 1038, 1004, 964, 781, 764, 732, 702 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.04 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.43 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.0 and 1.1 Hz), 7.57 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.9 and 1.0 Hz), 7.69 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 and 0.9 Hz), 8.10 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 and 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 71.5 (C), 110.1 (CH), 120.5 (CH), 120.9 (CH), 125.0 (CH), 129.1 (CH), 132.4 (C), 136.1 (CH), 141.9 (C), 146.1 (C).

1-(5-Iodo-2-thienyl)-1*H*-indazole (**5g**) was prepared from 1-(2-thienyl)-1*H*-indazole (**2g**, 0.40 g) using the general procedure 2 and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 66% yield (0.43 g) as a yellow oil: IR (ATR): 3045, 1612, 1552, 1497, 1467, 1417, 1361, 1263, 1183, 1075, 950, 921, 767, 732, 702 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 6.91 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.26 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 7.0 and 0.8 Hz), 7.48 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 7.0 and 1.1 Hz), 7.69 (dd, 1H, *J* = 8.5 and 0.8 Hz), 7.78 (dt, 1H, *J* = 8.1 and 1.0 Hz), 8.16 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 68.2 (C), 110.2 (CH), 117.3 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 125.1 (C), 127.9 (CH), 135.7 (CH), 136.3 (CH), 138.7 (C), 147.0 (C). HRMS (ESI): calcd for $C_{11}H_8N_2IS$ $[M + H]^+$ 326.9453, found 326.9456.

General procedure 3 for the deprotonative metallation followed by iodination

To a stirred, cooled (0 °C) solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (0.50 mL, 3.0 mmol) in THF (5 mL) was added BuLi (about 1.6 M hexanes solution, 3.0 mmol). After 15 min at 0 °C, $ZnCl_2$·TMEDA (0.25 g, 1.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 15 min at this temperature before introduction of the substrate (1.0 mmol). After 2 h at room temperature, a solution of I_2 (0.74 g, 3.0 mmol) in THF (5 mL) was added. The mixture was stirred overnight before addition of an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and extraction with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography on silica gel.

4-Iodo-1-(2-iodophenyl)-1*H*-benzotriazole (**4b**) was prepared from 1-phenyl-1*H*-benzotriazole (**1a**, 0.20 g) using the general procedure 3 and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 99% yield (0.44 g) as an orange powder: mp 149 °C; IR (ATR): 3060, 1599, 1576, 1489, 1442, 1264, 1180, 1069, 1056, 928, 827, 779, 749, 734 cm^{-1}; ^1H NMR (CD_3COCD_3, 300 MHz) 7.41 (dd, 1H, *J* = 8.3 and 7.0 Hz), 7.45–7.54 (m, 2H), 7.70–7.79 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 6.9 and 1.2 Hz), 8.22 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 and 0.6 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 85.8 (C), 95.7 (C), 110.7 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 132.1 (CH), 133.4 (C), 134.0 (CH), 139.1 (C), 140.6 (CH), 147.5 (C); MS (ESI): calcd for $C_{12}H_7I_2N_3$ $[M]^+$ 447, found 447.

4-Iodo-1-(3-iodo-4-chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**4c**) was obtained from 1-(4-chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**1c**, 0.23 g) using the general procedure 3 (eluent for preliminary purification: 4 : 1 heptane–AcOEt, eluent for final purification: 7 : 2 : 1 heptane–AcOEt–CH_2Cl_2) in 68% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: orange powder; IR (ATR): 3052, 2923, 2853, 1599, 1576, 1488, 1417, 1366, 1264, 1180, 1096, 1069, 1036, 928, 827, 778, 733, 702 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.26–7.28 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (dd, 1H, *J* = 8.4 and 2.2 Hz), 7.86 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 85.9 (C), 96.1 (C), 110.5 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 133.3 (C), 134.2 (CH), 137.4 (C), 137.8 (C), 140.0 (CH), 147.0 (C).

7-Iodo-1-(2-iodo-4-chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**4c′**) was obtained from 1-(4-chlorophenyl)-1*H*-benzotriazole (**1c**, 0.23 g) using the general procedure 3 (eluent for preliminary

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

purification: 4 : 1 heptane–AcOEt, eluent for final purification: 7 : 2 : 1 heptane–AcOEt–CH_2Cl_2) in 22% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: orange powder; IR (ATR): 3084, 1599, 1575, 1488, 1416, 1366, 1264, 1180, 1096, 1069, 1050, 1036, 997, 928, 873, 827, 777, 733, 702 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.18 (dd, 1H, J = 8.3 and 7.5 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 8.4 and 2.1 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 7.4 and 0.7 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.3 and 0.7 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 71.7 (C), 100.9 (C), 120.7 (CH), 126.1 (CH), 129.2 (CH), 131.5 (CH), 137.7 (C), 138.8 (CH), 139.5 (CH), 3C not seen.

4-Iodo-1-(2-iodo-4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-benzotriazole (**4d**) was prepared from 1-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1d**, 0.26 g) using the general procedure 3 and was isolated (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 91% yield (0.47 g) as a yellow powder: mp 162 °C; IR (ATR): 3058, 1599, 1500, 1421, 1387, 1317, 1264, 1174, 1132, 1075, 1051, 1035, 929, 828, 738, 715 cm^{-1}; $^1H\{^{19}F\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.29–7.31 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.84–7.91 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 86.0 (C), 95.7 (C), 110.5 (CH), 122.4 (q, CF_3, J = 273 Hz), 126.8 (q, CH, J = 4 Hz), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 133.0 (C), 133.9 (q, C, J = 33 Hz), 134.3 (CH), 137.8 (q, CH, J = 4 Hz), 142.4 (C), 147.6 (C); $^{19}F\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −63; MS (ESI): calcd for $C_{13}H_6F_3I_2N_3$ $[M]^+$ 515, found 515.

4-Iodo-1-(2-iodo-4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**4e**) was obtained from 1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1e**, 0.23 g) using the general procedure 3 (eluent: 95 : 5 CH_2Cl_2–MeOH) in 59% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: yellow powder; mp 178 °C; IR (ATR): 3079, 2933, 1722, 1593, 1498, 1296, 1270, 1236, 1181, 1071, 1031, 750, 736 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.90 (s, 3H), 7.07 (dd, 1H, J = 8.7 and 2.8 Hz), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 5.8 and 2.4 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 56.1 (OMe), 85.7 (C), 96.4 (C), 110.7 (CH), 115.2 (CH), 125.3 (CH), 129.5 (2CH), 132.0 (C), 133.8 (C), 133.9 (CH), 147.4 (C), 161.3 (C).

4-Iodo-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**4e′**) was obtained from 1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzotriazole (**1e**, 0.23 g) using the general procedure 3 (eluent: 95 : 5 CH_2Cl_2–MeOH) in 23% estimated yield: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 3.97 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.1 and 7.5 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.3 and 0.7 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.7 and 2.4 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 7.4 and 0.7 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 2.7 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 56.9 (OMe), 85.9 (C), 86.5 (C), 110.2 (CH), 111.2 (CH), 124.8 (CH), 129.6 (CH), 130.8 (C), 132.3 (C), 134.1 (CH), 134.3 (CH), 147.9 (C), 158.9 (C).

4-Iodo-1-(5-iodo-2-thienyl)-1*H*-benzotriazole (**4g**) was prepared from 1-(2-thienyl)-1*H*-benzotriazole (**1g**, 0.20 g) using the general procedure 3 and was isolated (eluent: 9 : 1 heptane–AcOEt) in 54% yield (0.24 g) as a beige powder: mp 176 °C; IR (ATR): 3053, 1422, 1264, 1172, 1037, 896, 731, 703 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.07 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4 and 7.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.4 and 0.7 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 7.4 and 0.7 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 72.4 (C), 86.2 (C), 110.2 (CH), 122.1 (CH), 130.2 (CH), 132.5 (C), 134.6 (CH), 136.3 (CH), 141.6 (C), 147.8 (C).

3-Iodo-1-phenyl-1*H*-indazole (**5a**) was obtained from 1-phenyl-1*H*-indazole (**2a**, 0.19 g) using the general procedure 3 (eluent: 9 : 1 to 8 : 2 heptane–AcOEt) in 27% estimated yield: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 6.97–7.03 (m, 3H), 7.20–7.31 (m, 3H), 7.47 (ddd, 1H, J = 8.3, 1.3 and 0.44 Hz), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.66 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6 and 0.41 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 113.5 (C), 117.7 (C), 122.2 (2CH), 122.7 (CH), 126.0 (CH), 129.1 (2CH), 130.2 (CH), 133.9 (CH), 134.0 (CH), 147.0 (C), 149.4 (C).

2-(Phenylamino)benzonitrile (**6a**) was obtained from 1-phenyl-1*H*-indazole (**2a**, 0.19 g) using the general procedure 3 (eluent: 9 : 1 to 8 : 2 heptane–AcOEt) in 22% estimated yield. The analyses were obtained from a pure fraction: yellow oil; IR (ATR): 3343, 2929, 2217, 1726, 1594, 1575, 1515, 1497, 1473, 1457, 1318, 1292, 1163, 909, 732, 695 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 6.32 (br s, 1H), 6.81–6.87 (m, 1H), 7.13 (tt, 1H, J = 7.2 and 1.0 Hz), 7.15–7.21 (m, 3H), 7.34–7.40 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H, J = 7.8 and 1.5 Hz); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 98.6 (C), 114.2 (CH), 117.7 (C), 119.4 (CH), 121.9 (2CH), 124.4 (CH), 129.8 (2CH), 133.2 (CH), 134.0 (CH), 140.0 (C), 147.4 (C). The NMR data are analogous to those previously described.[45]

1-(2-Iodo-4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-indazole was obtained from 1-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-indazole (**2d**, 0.26 g) using the general procedure 3 (eluent: 4 : 1 heptane–AcOEt) in 20% estimated yield: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.22–7.26 (m, 1H), 7.27 (ddd, 1H, J = 7.9, 7.0 and 0.9 Hz), 7.43 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.0 and 1.1 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 8.2 and 0.5 Hz), 7.75–7.80 (m, 1H), 7.84 (dt, 1H, J = 8.1 and 1.0 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H); $^{13}C\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 96.1 (C), 110.4 (CH), 120.4 (q, C, J = 275 Hz), 121.5 (CH), 122.0 (CH), 124.7 (C), 126.3 (q, CH, J = 4 Hz), 127.5 (CH), 129.4 (CH), 132.2 (q, C, J = 33 Hz), 136.2 (CH), 137.6 (q, CH, J = 4 Hz), 139.9 (C), 145.3 (C); $^{19}F\{1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) −63.

Acknowledgements

We are grateful to Région Bretagne and the Agence Nationale de la Recherche for financial support to E.N. E.N. and F.M. also thank the Institut Universitaire de France and Rennes Métropole for financial support. We gratefully acknowledge Thermo Fisher for generous gift of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine.

Notes and references

1 (*a*) W.-Q. Fan and A. R. Katritzky, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Pergamon, Elsevier Science Ltd, Oxford, 1996, vol. 4; (*b*) T. Eicher, S. Hauptmann and A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, New York, 2nd edn, 2003; (*c*) B. V. Suma, N. N. Natesh and V. Madhavan, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, **3**, 375–381; (*d*) C. H. Zhou and Y. Wang, *Curr. Med. Chem.*, 2012, **19**, 239–280.

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

2 (*a*) G. Aromi, L. A. Barrios, O. Roubeau and P. Gamez, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 485–546; (*b*) D. Astruc, L. Liang, A. Rapakousiou and J. Ruiz, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 630–640; (*c*) A. K. Verma, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2012, **107**, 101–132.

3 (*a*) H. W. Gschwend and H. R. Rodriguez, *Org. React.*, 1979, **26**, 1–360; (*b*) P. Beak and V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.*, 1982, **15**, 306–312; (*c*) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, 1990, **90**, 879–933; (*d*) T. G. Gant and A. I. Meyers, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 2297–2360; (*e*) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, ed. M. Schlosser, Wiley, 2nd edn, 2002, ch. I.

4 T. L. S. Kishbaugh, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 1–46.

5 E. T. Pelkey, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2010, **26**, 141–191.

6 (*a*) P. E. Alford, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 77–102; (*b*) S. Roy, S. Roy and G. W. Gribble, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 155–260; (*c*) J. M. Lopchuk, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 415–440.

7 K.-S. Yeung, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 47–76.

8 K. Smith and M. L. Barratt, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1031–1034.

9 (*a*) L. Fu, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 103–154; (*b*) J. C. Badenock, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 261–306.

10 (*a*) Y.-J. Wu, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 307–328; (*b*) C. F. Nutaitis, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2012, **29**, 329–346.

11 (*a*) F. Mongin and G. Queguiner, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4059–4090; (*b*) M. Schlosser and F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1161–1172; (*c*) M. Alessi, A. L. Larkin, K. A. Ogilvie, L. A. Green, S. Lai, S. Lopez and V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1588–1594; (*d*) P. C. Gros and Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4199–4209; (*e*) H. K. Khartabil, P. C. Gros, Y. Fort and M. F. Ruiz-López, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 2410–2416; (*f*) K. Smith, G. A. El-Hiti, A. Fekri and M. B. Alshammari, *Heterocycles*, 2012, **86**, 391–410; (*g*) F. Chevallier and F. Mongin, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2013, **31**, 93–130; (*h*) M. Schlosser, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2013, **31**, 171–222.

12 (*a*) A. Turck, N. Plé, F. Mongin and G. Queguiner, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4489–4505; (*b*) F. Chevallier and F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 595–609; (*c*) A. Kolarovič, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2013, **31**, 21–64; (*d*) N. Plé and C. Fruit, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2013, **31**, 131–170; (*e*) E. Horkel, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2013, **31**, 223–268.

13 A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang and O. V. Denisko, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 409–548.

14 See for example: A. R. Katritzky, J. Wu, W. Kuzmierkiewicz and S. Rachwal, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 1–5.

15 (*a*) A. R. Katritzky, A. V. Ignatchenko and H. Lang, *Heterocycles*, 1995, **41**, 131–146; (*b*) A. R. Katritzky, D. C. Oniciu, L. Serdyuk and I. Ghiviriga, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1244–1249.

16 M. A. Birkett, D. W. Knight and M. B. Mitchell, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6935–6938.

17 S. K. Y. Li, D. W. Knight and P. B. Little, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 5615–5618.

18 A. R. Katritzky, Y. Fang and S. A. Belyakov, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1998, **30**, 325–330.

19 D. P. M. Pleynet, J. K. Dutton and A. P. Johnson, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 11903–11926.

20 (*a*) A. R. Katritzky, S. Bobrov, K. Kirichenko, Y. Ji and P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5713–5719; (*b*) A. R. Katritzky, S. Bobrov, H. Tao and K. Kirichenko, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 3305–3309.

21 (*a*) R. E. Mulvey, *Organometallics*, 2006, **25**, 1060–1075; (*b*) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama and Y. Kondo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 3802–3824; (*c*) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 743–755; (*d*) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov and P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 9794–9824; (*e*) F. Mongin and M. Uchiyama, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 2340–2361; (*f*) F. Mongin and A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 7563–7727; (*g*) R. E. Mulvey, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 6676–6693.

22 (*a*) J. M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 177–183; (*b*) P. García-Álvarez, R. E. Mulvey and J. A. Parkinson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 9668–9671.

23 (*a*) A. Seggio, M.-I. Lannou, F. Chevallier, D. Nobuto, M. Uchiyama, S. Golhen, T. Roisnel and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2007, **13**, 9982–9989; (*b*) A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier and F. Mongin, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6602–6605; (*c*) G. Dayaker, A. Sreeshailam, F. Chevallier, T. Roisnel, P. Radha Krishna and F. Mongin, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2862–2864; (*d*) K. Snégaroff, S. Komagawa, F. Chevallier, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, M. Uchiyama and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 8191–8201; (*e*) F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecceu, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich and F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4671–4684; (*f*) G. Dayaker, D. Tilly, F. Chevallier, G. Hilmersson, P. C. Gros and F. Mongin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 6051–6057; (*g*) F. Chevallier, T. Blin, E. Nagaradja, F. Lassagne, T. Roisnel, Y. S. Halauko, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich and F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4878–4885; (*h*) A. Sreeshailam, G. Dayaker, D. V. Ramana, F. Chevallier, T. Roisnel, S. Komagawa, R. Takita, M. Uchiyama, P. Radha Krishna and F. Mongin, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 7030–7032; (*i*) D. Tilly, K. Snégaroff, G. Dayaker, F. Chevallier, P. C. Gros and F. Mongin, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 8761–8766; (*j*) R. R. Kadiyala, D. Tilly, E. Nagaradja, T. Roisnel, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. S. Halauko, F. Chevallier, P. C. Gros and F. Mongin, *Chem.–Eur. J.*, 2013, **19**, 7944–7960.

24 (*a*) V. E. Matulis, Y. S. Halauko, O. A. Ivashkevich and P. N. Gaponik, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 2009, **909**, 19–24; (*b*) Y. S. Halauko, V. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, Y. V. Grigoriev and P. N. Gaponik, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 3415–3420.

25 J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder and S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5578–5587.

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014

Published on 20 December 2013. Downloaded by Bibliotheque de L'Universite de Rennes I on 28/01/2014 13:01:35.

26 T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto and M. Uchiyama, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 10348–10356.
27 (*a*) F. Mongin and M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1559–1562; (*b*) M. Schlosser, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 1496–1513.
28 From **1b** and **1f**, the products obtained could not be identified.
29 L.-Z. Gong and P. Knochel, *Synlett*, 2005, 267–270.
30 A. Unsinn and P. Knochel, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2680–2682.
31 V. L. Blair, D. C. Blakemore, D. Hay, E. Hevia and D. C. Pryde, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4590–4594.
32 R. R. Fraser, T. S. Mansour and S. Savard, *Can. J. Chem.*, 1985, **63**, 3505–3509.
33 I. F. Tupitsyn, A. S. Popov and A. Y. Shibaev, *Zh. Obshch. Khim.*, 1992, **62**, 2319–2328.
34 K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu and Q.-X. Guo, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1568–1576.
35 M. Meot-Ner and S. A. Kafafi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 6297–6303.
36 J. C. Del Valle and J. L. G. De Paz, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 1992, **86**, 481–491.
37 E. Cances, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 1997, **107**, 3032–3041.
38 (*a*) C. G. Swain and A. C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 4328–4337; (*b*) C. Hansch, A. Leo and R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165–195.
39 D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin and P. C. Gros, *Chem. Rev.*, 2014, DOI: 10.1021/cr400367p.
40 H. E. Gottlieb, V. Kotlyar and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7512–7515.
41 V. Zimmermann and S. Bräse, *J. Comb. Chem.*, 2007, **9**, 1114–1137.
42 A. Maliakal, G. Lem, N. J. Turro, R. Ravichandran, J. C. Suhadolnik, A. D. DeBellis, M. G. Wood and J. Lau, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 7680–7689.
43 A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari and A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 596–602.
44 C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi and R. J. Butcher, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4720–4729.
45 B. P. Fors, N. R. Davis and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 5766–5768.

Résumé :

Le but principal de ce travail a été de mettre en évidence le potentiel synthétique de nouvelles bases mixtes fer-lithium dans des réactions de déprotométallation en série aromatique.

Dans un premier chapitre, les travaux de la littérature sur les composés fer-métal alcalin et notamment les bases ont d'abord été exposés. Notre étude a permis d'optimiser une nouvelle base fer-lithium et a montré la capacité de celle-ci à réaliser des réactions de déprotonation relativement chimiosélectives et efficaces. Les paramètres de la réaction de déprotométallation ont été optimisés en utilisant l'iode comme électrophile. Cette méthode a été étendue à divers hétérocycles et le piégeage subséquent à différents électrophiles.

Dans un second chapitre, le comportement de la base fer-lithium développée a été comparé à celui d'autres bases bimétalliques utilisées au laboratoire. La fonctionnalisation des triazoles par ces bases a montré que la base zinc-lithium était la base la plus appropriée pour ce type de substrats. La fonctionnalisation à l'aide de cette base a donc été étendue en série indazole et benzotriazole. Les résultats ont été rationalisés en utilisant les acidités des hydrogènes des substrats (pK_a).

Dans un dernier chapitre, les méthodes développées ont été valorisées par la synthèse de 2,4-diaryl-1,2,3-triazoles analogues du resvératrol. Les propriétés cytotoxiques de ces molécules seront évaluées. Cette application reste à approfondir.

Mots-Clés :
Déprotométallation, bases bimétalliques, fer, zinc, lithium, triazoles, couplage de Suzuki, resvératrol

Summary:

The main purpose of this work was to highlight the synthetic potential of new mixed iron-lithium bases in aromatic deprotometallation reactions.

In the first chapter, literature works about iron-alkali metal compounds and notably bases were firstly presented. Our study led to the optimization of a new iron-lithium base and showed its ability to achieve rather chemoselective and efficient deprotonation reactions. The reaction parameters of deprotometallation were optimized by using iodine as the electrophile. This method was extended to various heterocycles and the subsequent trapping to different electrophiles.

In a second chapter, the behaviour of the iron-lithium base developed was compared with that of other bimetallic bases used in th laboratory. The functionalization of triazoles using these bases showed that the zinc-lithium was the most suitable base for this kind of substrate. Thus, the functionalization using this base was extended to indazole and benzotriazole series. The results were rationalized by using the hydrogen acidities of the substrates (pK_a).

In the last chapter, the methods developed were made more attractive by the synthesis of 2,4-diaryl-1,2,3-triazoles analogues of resveratrol. The cytotoxic properties of these molecules will be evaluated. This application remains to be explored.

Keywords:
Deprotometallation, bimetallic bases, iron, zinc, lithium, triazoles, Suzuki coupling, resveratrol