



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

En Cotutelle Internationale avec
L'UNIVERSITÉ DE MONASTIR
Faculté des Sciences de Monastir

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Science de la Matière

présentée par

Imen Smari

Préparée à l'unité de recherche UMR 6226 : Institut des Sciences Chimiques de Rennes.
Laboratoire Organométalliques: Matériaux et Catalyse
UR11ES56 Faculté des Sciences de Monastir
Laboratoire de Synthèse Organique Asymétrique et Catalyse Homogène

**Synthèse et
Réactivité en
Catalyse de
Nouveaux
Hétéroaromatiques**

**Thèse soutenue à Monastir
le 01 Mars 2016**

devant le jury composé de :

Hichem BEN JANNET

Professeur, Université de Monastir / *rapporteur*

Ridha BEN SALEM

Professeur, Université de Sfax / *rapporteur*

Maurice SANTELLI

Professeur, Université d'Aix-Marseille/ *rapporteur*

Jean-François SOULE

Chargé de Recherche CNRS, Université de
Rennes1/ *examineur*

Hamed BEN AMMAR

Maître de conférences, Université de Monastir /
directeur de thèse

Henri DOUCET

Directeur de recherche, Université de Rennes1/
directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés en collaboration entre le Laboratoire de Synthèse Organique Asymétrique et Catalyse Homogène de la Faculté des Sciences de Monastir sous la direction du docteur **Hamed BEN AMMAR** et le Laboratoire d'Organométallique : Matériaux et Catalyse de l'Institut Sciences Chimique de Rennes1, sous la direction du docteur **Henri DOUCET**.

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

Mes très sincères remerciements vont aussi au docteur **Henri DOUCET**, de m'avoir accepté au sein de son équipe et souhaite lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir permis de mettre en valeur mes composés hétérocycliques, de m'avoir guidé et conseillé durant plusieurs séjours. J'ai énormément appris à ses côtés et j'ai eu le privilège de bénéficier de son savoir et de sa grande expérience qui, alliés à ses qualités humaines resteront pour moi un modèle.

Je remercie également le docteur **Jean-François Soulé** pour l'aide qu'il m'a apportée, pour sa motivation, sa disponibilité.

Je souhaite aussi exprimer ma gratitude à madame **Chiraz Youssef**, assistante à la Faculté des Sciences de Gafsa. Merci pour ton aide, ainsi que pour tes multiples encouragements, notamment lors de ma première expérience dans la recherche. C'est un plaisir de travailler avec toi et j'espère avoir pu vous donner un peu de tout ce que vous m'avez offert. Que dieu te garde tes petites.

Je remercie monsieur **Hichem BEN JANNET**, professeur à la Faculté des Sciences de Monastir qui a bien voulu me faire l'honneur de juger cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression des mes sincères remerciements et de ma profonde estime.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements et ma gratitude à Monsieur **Maurice SANTELLI**, professeur à l'université de Marseille, pour l'intérêt qu'il a porté à cette thèse en acceptant d'en être le rapporteur malgré ses grandes responsabilités. Je suis honoré par sa présence dans ce jury.

Monsieur **Ridha BEN SALEM**, professeur à la Faculté des Sciences de Sfax, en étant rapporteur de cette thèse me fait l'honneur d'examiner mes travaux et de siéger à ce jury. Je lui exprime ma vive gratitude.

Je souhaite aussi remercier tout les permanents du laboratoire organométallique « matériaux et catalyse » surtout le docteur Christian Bruneau et le professeur Pierre Dixneuf pour l'aide et le savoir qu'ils m'ont apportés durant ma thèse.

Je voudrais remercier le Programme PHC-Utique géré par le CMCU (12G1204) et le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Tunisienne pour le financement de mes séjours en France.

J'exprime toute mon amitié à tous les membres du laboratoire organométallique « matériaux et catalyse » : étudiants, chercheurs, personnels technique et administratif, pour leur aide, sympathie et la bonne ambiance qu'ils ont su créer.

Je remercie également tous les membres du laboratoire « synthèse organique asymétrique et catalyse homogène » avec qui j'ai passé de très bons moments.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	2
Introduction.....	6
Chapitre1 : Réactivité du 4-formylpyrazole en arylation directe palladocatalysée	9
II- Rappel bibliographique sur la synthèse des pyrazoles et leur réactivité en catalyse	7
II-1-Méthodes de synthèse des pyrazoles	7
II-2-Aperçu bibliographique sur la réactivité des pyrazoles dans des réactions d'activation de liaisons C-H....	9
III-Travaux Personnels	15
III-1-Synthèse des formylpyrazoles.....	15
III-1-1-Mécanisme réactionnel de la formation des formylpyrazoles	16
III-1-2- Caractérisation spectroscopique	18
III-1-2-1- Spectroscopie RMN du proton	18
V-1-1-2- Spectroscopie RMN du ¹³ C.....	19
III-2-Etude de la réactivité du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde.....	20
III-2-1-Optimisation des conditions de réaction de couplage du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde avec le 4-bromobenzaldéhyde	21
III-2-1-1 Influence de la nature du catalyseur	21
III-2-1-2 Influence de la nature de la base.....	21
III-2-1-3 Influence de la nature de solvant	22
II-2-2-Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde	23
III-2-1-1-Couplage entre différents bromures d'aryle <i>para</i> -substitués et le 1,3-diphényl-pyrazole-4-carbaldéhyde	23
III-2-2-2-Couplage entre différents bromures d'aryle <i>méta</i> - ou <i>ortho</i> -substitués et le 1,3-diphényl-pyrazole-4-carbaldéhyde	25
III-2-3 Réaction de couplage des bromures d'hétéroaryle avec le 1,3 diphénylpyrazole-4 carbaldéhyde	27
III-2-4- Caractérisation spectroscopique	28
III-2-4-1- Spectroscopie RMN du ¹ H.....	28
IV-3-2- Spectroscopie RMN du ¹³ C.....	29
IV -PARTIE EXPERIMENTALE	31
IV-1-Réaction de synthèse de dérivés de formylpyrazoles	32
IV-1-1-Synthèse de dérivés des hydrazones.....	32
IV-1-2-Réaction de Vilsmeier	32
VI-1 Mode opératoire	35
VI-2-Mode opératoire pour l'arylation des formylpyrazoles suivie d'une décarbonylation.....	55

VII-Conclusion	57
Chapitre 2 : Arylation ou hétéroarylation directe palladocatalysé de bromofluorènes	58
Introduction	59
II-Aperçu bibliographique sur la réactivité du fluorène en catalyse	60
II-Travaux Personnels.....	64
II-1- Optimisation des conditions de la réaction d'arylation	64
II-1-1-Influence du solvant.....	64
II-1-2- Influence de la base	65
II-1-3-Influence de la source de palladium	65
II-1-4-Influence de la température	66
III-Couplage entre le 2-bromofluorène et des hétérocycles	66
III-1-Couplage avec des thiazoles	66
III-1-1- Caractérisation spectroscopique	67
III-1-1-1-Spectroscopie RMN du proton	67
III-1-1-2-Spectroscopie RMN ¹³ C.....	68
III-2-Couplage avec des thiophènes.....	69
III-2-1- Caractérisation spectroscopique	71
III-2-1-1-Spectroscopie RMN du proton	71
III-2-1-2-Spectroscopie RMN ¹³ C.....	72
III-3-Couplage avec des furanes et isoxazoles	73
III-3-1- Caractérisation spectroscopique	75
III-3-1-1-Spectroscopie RMN du proton	75
III-3-1-2-Spectroscopie RMN ¹³ C.....	76
III-3-Couplage avec des pyrroles et pyrazoles.	77
III-3-1- Caractérisation spectroscopique	79
III-3-1-1- Spectroscopie RMN du proton	79
III-3-1-2-Spectroscopie RMN ¹³ C.....	80
VI- Réactivité du 2-bromo-9,9-dioctyl-9H-fluorène.....	80
V- Réactivité du 2,7-dibromofluorène.....	81
V-1- Synthèse de fluorènes biarylés avec deux arènes différents.....	83
IV- Couplage de la 2,7-dibromofluorénone	83
IIV- PARTIE EXPERIMENTALE	85
IIV-1- Réaction d'arylation du 2-bromofluorène	85
IIV-1-1- Mode opératoire.....	85
IIV-2- Arylation direct du 2,7-dibromofluorène et de la 2,7-dibromofluorénone.....	97

IIV-2-1- Mode opératoire.....	97
CONCLUSION	105
Chapitre 3: Développement et application de l'arylation intermoléculaire palladocatalysé de thiophènes-pyrroles.....	106
I-Introduction.....	107
II- Rappel bibliographique sur la synthèse des thiophènes et leur réactivité dans des réactions catalytiques	107
II-1-Intérêt biologique des thiophènes.....	107
II-2-Méthodes de synthèse des thiophènes	108
II-3-Aperçu bibliographique sur la réaction de couplage des thiophènes.....	110
IV-Travaux personnels	115
IV-1-Synthèse des aminothiophènes 50a-g.....	115
IV-1-1-Etude spectroscopique	116
IV-1-1-1-Spectroscopie RMN ¹ H	116
IV-1-1-2-Spectroscopie RMN ¹³ C.....	117
IV-2-Synthèse des thiophènes substitués par un pyrrole en C-3	117
IV-2-1- Etude spectroscopique	118
IV-2-1-1- Spectroscopie RMN ¹ H.....	118
V- Activité antibactérienne	119
V-1-Tests antimicrobiens	119
V-2- Résultats et discussion	120
VI- Optimisation de la réaction d'arylation directe pallado-catalysée du methyl-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl) thiophène-2-carboxylate	123
VI-1- Influence de la nature du catalyseur	124
VI-2- Influence de la base	124
VI-3- Influence du temps	125
VI-4- Influence de la température	125
VI-5-Couplage entre différents bromures d'aryle et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl) thiophène-2-carboxylate 53	126
VI-5-1-Couplage entre différents bromures d'aryle <i>para</i> -substitués et le 4-methyl-3-(pyrrol-1yl)thiophene-2-carboxylate 53	126
VI-5-2-Couplage entre différents bromures d'aryle <i>mé</i> ta-substitués et le 4-methyl-3-(pyrrol-1yl)thiophene-2-carboxylate	127
VI-5-3- Couplage entre différents bromures d'hétéroaryle et le 4-methyl-3-(pyrrol-1yl)thiophene-2-carboxylate	128
VI-6-Caractérisation spectroscopique des thiophènes 55a-i.....	129

VI-6-1-Spectroscopie RMN du ^1H	129
VI-6-2-Spectroscopie RMN du ^{13}C	130
VII- Arylation en C5 du méthyl-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène -2-carboxylate avec décarboxylation « in situ »	131
VII-1-Couplage avec différents bromures d'aryle <i>para</i> -substitués	132
VII-2-Couplage entre différents bromures d'aryle <i>méta</i> - ou <i>ortho</i> -substitués et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate	133
VII-3- Couplage avec différents bromures d'hétéroaryle.....	134
VII-4- Caractérisation spectroscopique	135
VII-4-1-Spectroscopie RMN du ^1H	135
VII-4-2- Spectroscopie RMN du ^{13}C	136
VIII- Arylation des 5-aryl-thienyl-pyrroles 56 h,i.....	136
IX- Réactivité des pyrazolyl-pyrroles.....	137
X- Partie Expérimentale	140
X-1- Synthèse des aminothiophènes	140
X-1-1- Procédure générale.....	140
X-1-2- Protection de la fonction amine par le 2,5-diméthoxy-tetrahydrofuran	142
X-1-3- Réaction d'arylation du méthyl-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)-thiophène-2-carboxylate.....	145
X-1-3-1- Préparation du complexe de palladium $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$	145
X-1-3-2- Mode opératoire des réactions d'arylation.....	145
XI- Conclusion	158
Chapitre VI : Arylations directes du 3-bromobenzothiophène en présence d'un catalyseur de palladium ..	159
Introduction	160
II- Aperçu bibliographique sur les couplages catalysés par le palladium impliquant des benzothiophènes.	161
II- Travaux Personnels.....	164
II-1- Optimisation des conditions de la réaction de l'arylation	164
II-2- Couplage entre différents bromures d'aryle <i>para</i> -substitués et le 3-bromobenzothiophène	166
II-3- Couplage entre différents bromures d'aryle <i>méta</i> - ou <i>ortho</i> -substitués et le 3-bromobenzothiophène	168
II-4- Couplage entre différents bromures d'hétéroaryles et le 3-bromobenzothiophène.....	170
II-5- Caractérisation spectroscopique	171
II-5-1- Caractérisation par RMN ^1H	171
II-5-2- Caractérisation par RMN ^{13}C	172
III- Réactivité du 3-bromobenzothiophène avec un iodure d'aryle	173
IV- Couplage de 2-aryl-3-bromobenzothiophènes avec des pyrroles et furanes.....	174

V-Couplage de Suzuki	174
PARTIE EXPERIMENTALE	175
VI - Synthèse du 3-bromobenzothiophène.....	175
VII- Réaction d'arylation du 3-bromobenzothiophène.....	175
VII-1 Mode opératoire	175
VIII- Conclusion	192
Conclusion Générale.....	193

INTRODUCTION GENERALE

Les systèmes hétérocycliques sont des motifs rencontrés dans de nombreux produits naturels et dans les médicaments. Ce sont des composés très recherchés en chimie médicinale et ils trouvent leurs emplois dans l'industrie des colorants^[1], des produits pharmaceutiques^[2, 3, 4], ainsi que dans le domaine des plastiques, de l'électronique^[5, 6, 7] et des produits agricoles^[1].

Les préoccupations écologiques et économiques actuelles suscitent l'intérêt des chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodologies répondant aux critères de la chimie verte et du développement durable pour la préparation de composés ou de matériaux de façon toujours plus efficaces.

Dans ce contexte, il s'avère nécessaire de développer de nouvelles méthodologies de synthèse organique originales qui permettent de réduire le temps de réaction, de diminuer le nombre d'étapes et d'obtenir des composés inédits impossibles à préparer en synthèse organique classique.

La réaction de couplage mettant en jeu l'activation d'une liaison C-H d'aromatiques en présence de catalyseur à base de palladium et un outil clé pour la mise au point de procédés de synthèse performants, économiquement intéressants et éco-compatibles^[8].

[1] : M. J. Genim ; D. A. Allwine; D. J. Anderson; M. R. Barbachyne; D. E. Emmert; S. A. Gurmon; D. R. Graber; K. C. Grega ; J. B. Hester; D. K. Hutchinson ; J. Morris; R. J. Reischer; C. W. Ford; G. E. Zurenko; J. C. Hamel; R. D. Schaadt; D. Stapert; B. H. Yagi; *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953.

[2] : (a) N. T. Ha-Duang; S. Dijols; C. Marques-Soares; C. Minoletti ; P. M. Dansette; D. Mansuy; *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622. (b) T. de Paulis; K. Hemstapot; Y. Chem; Y. Zang; S. Saleh; D. Alogille; R. M. Baldwin; G. D. Tamagnan; P. J. Conn, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332.

[3]: G. Nikolakopoulos; H. Figler; J. Linden; P. Scammels, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2358.

[4]: (a) M. Gutschow; U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1729. (b) M. Gutschow; L. Kuschner; U. Neumann; M. Pietsch; R. Loser; N. Koglin; K. Eger, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 5437.

[5]: (a) E. Migianu; G. Kirsch, *Synthesis*, **2002**, 1096. (b) L. Brault; E. Migianu; A. Neguesque; E. Battaglia; D. Bagrel; G. Kirsch, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 757.

[6]: (a) T. Noda; H. Ogawa; N. Noma; Y. Shirota, *Appl. Phys. Lett.*, **1997**, *70*, 699. (b) T. Noda; I. Imae; N. Noma; Y. Shirota, *Adv. Mater.*, **1997**, *9*, 239. (c) E. C. Constable; C. E. Housecroft; E. R. Schofield; S. Encinas; N. Armaroli; F. Barigelletti; L. Flamigni; E. Figgemeier; J. G. Vos, *Chem. Commun.*, **1999**, 869.

[7]: Y. Cui; X. Zhang; S. A. Jenekhe, *Macromolecules*, **1997**, *32*, 3824.

[8]: Negishi, E.-i.; Editor, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2002, 1.

Cette procédure contrairement aux autres réactions de couplage classiques tels que les couplages de Suzuki^[9], Stille^[10], Hiyama^[11], Kumada-Corriu^[12], ou Negishi^[13], qui nécessitent la préparation préalable d'un dérivé organométallique à base de bore, d'étain, de zinc, de silicium ou de magnésium, permet d'accéder en « one pot » à des hétérobiaryles.

Dans la continuité des travaux de recherche de notre laboratoire portant sur la synthèse des hétérocycles et en collaboration avec le laboratoire de catalyse et organométallique de l'unité de recherche UMR 6226 de l'université de Rennes1, qui développe depuis de nombreuses années les réactions d'activation de liaisons C-H d'aromatiques, nous nous sommes proposés de synthétiser de nouveaux hétérocycles susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques et physiques intéressantes, par réactions pallado-catalysées, impliquant le couplage d'un bromure d'aryle avec un hétéroaryle comme partenaire.

Cette thèse est composée de quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique résumant l'importance pharmacologique du noyau pyrazole, les différents voies de synthèses de ces dérivés ainsi leur réactivité vis-à-vis des réactions de couplage catalysées au palladium. Nous finirons ce chapitre en présentant nos efforts pour développer un système catalytique capable de faire réagir le 4-formylpyrazol avec des bromures d'aryle variés en utilisant une faible quantité de catalyseur. Dans le deuxième chapitre, nous décrirons dans une première partie certains des résultats obtenus par plusieurs équipes qui ont étudié la réactivité du motif fluorène. Puis, en mettant en relief le concept de l'activation de liaison C-H, nous montrerons comment avons valorisé les bromofluorènes comme substrats dans la réaction d'arylation avec divers hétéroaryles, par catalyse au palladium.

[9]: Revues : (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483; (b) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinat, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633-9695.

[10]: Revues : (a) V. Farina, V. Krichnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.*, **1997**, 50, 1-652; (b) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4704-4734.

[11]: Revue : T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, 66, 1471-1489.

[12]: Revue: M. Kumada, *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669-679.

[13]: Revues: (a) E. Erdik, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9577-9648; (b) E.-i. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1979-2018.

Dans le troisième chapitre, nous montrerons l'importance pharmacologique du noyau thiophène substitué par un pyrrole. Les différentes voies de synthèse de ces dérivés ainsi que leur réactivité vis-à-vis des couplages catalysés au palladium seront décrites.

Au cours du quatrième chapitre, nous décrirons dans un premier temps une étude bibliographique sur la réactivité des benzothiophènes substitués ou non et leurs propriétés biologiques. Dans un second temps, nous présenterons nos résultats concernant la mise au point de la réaction d'arylation et d'hétéro-arylation directe du 3-bromobenzothiophène catalysée par le palladium, afin d'élaborer de nouveaux hétérocycles.

Finalement une conclusion générale résumera les principaux résultats obtenus et proposera quelques perspectives envisagées pour la suite de ce travail.

Chapitre 1 : Réactivité du 4- formylpyrazole en arylation directe palladocatalysée

I- Introduction

Un grand nombre de composés hétérocycliques contenant le noyau pyrazole sont associés à des propriétés pharmacologiques diverses, telles que l'activité anti-inflammatoire^[1], antidépresseur^[2], antiviral (Hépatite B)^[3], antibactérienne^[4], anticonvulsant^[5] et sont utilisés comme herbicides^[6], fongicides^[7], pesticides^[8], insecticides^[2] et colorants^[9].

Le motif aryle-pyrazoles figure dans la structure de plusieurs médicaments tels que le Rimonabant qui est un agent anti-obésité, le Célécoxib qui est un agent anti-inflammatoire^[10] et le Regadenoson qui est un vasodilatateur utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (Figure 1.1).

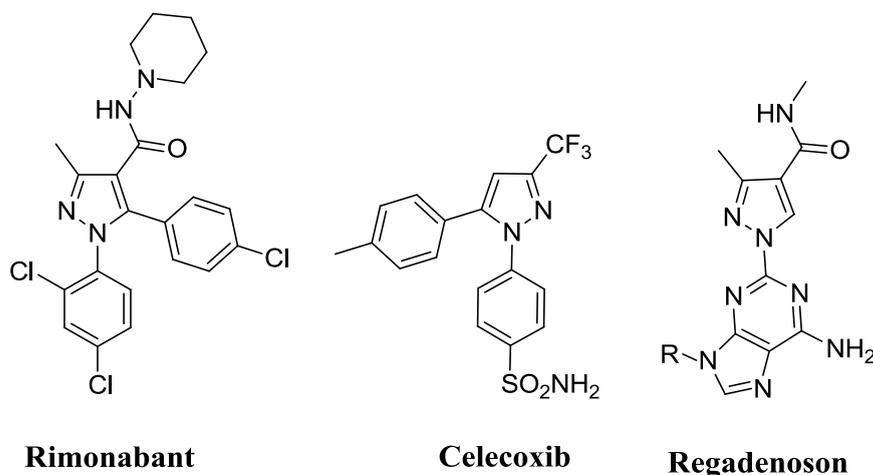


Figure 1.1: Exemples de pyrazoles bioactifs

Vu l'importance biologique des aryle-pyrazoles nous nous sommes intéressés à leur synthèse.

[1]: H. H. Lee, B. F. Cain, W. A. Denny, J. S. Buckleton, G. R. Clark, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 428.

[2]: H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katrizky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2895.

[3]: E. S. H. El-Ashry, A. A. H. Abdel-Rahman, N. Rashed, H. A. Rasheed., *Pharm.*, **1999**, 54, 893.

[4]: M. A. Moustaffa, M. M. Gineinah, W. A. H. Bayoumi, *Arch. Pharm.*, **2004**, 337, 427.

[5]: (a) C. S. Dunkley, C. Thoman, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2899. (b) N. Grynberg, R. Gomes, T. Shinzata, A. Echevarria, J. Miller, *Anticancer Res.*, **1992**, 12, 1025.

[6]: (a) H. Wagner, J. B. Hill, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 1337. (b) J. B. Hill, R. E. Ray, H. Wagner, R. L. Aspinall, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 50.

[7]: A. Padwa, W. H. Pearson. J. Wiley, sons, *J. Chem. Heter. Commun.*, **2002**, 59, 682.

[8]: J. C. Earl, A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 899.

[9]: (a) W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 307. (b) W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Pool, *J. Nature*, **1946**, 158, 703.

[10]: W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1542.

II- Rappel bibliographique sur la synthèse des pyrazoles et leur réactivité en catalyse

II-1-Méthodes de synthèse des pyrazoles

Les réactifs les plus utilisés pour la préparation des pyrazoles sont les dérivés d'hydrazine. La première approche développée par Knorr en 1833 aboutit généralement, en présence de substrats 1,3-dicarbonylés non symétriques, à la formation de deux régioisomères^[11] (Schéma 1.1).

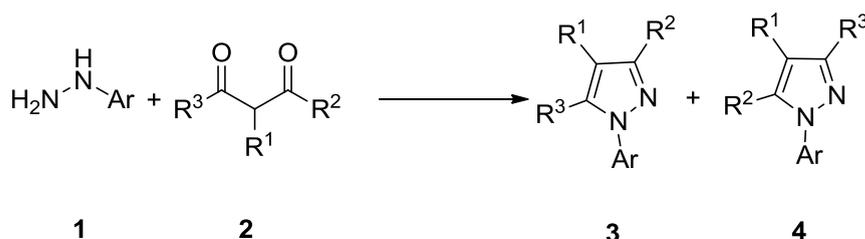


Schéma 1.1

Bhat et ses collaborateurs^[12] ont décrit une méthode de synthèse de 3,5-diaryl-1*H*-pyrazoles **8** à partir de β-arylchalcones **5**. Les dérivés **5** sont préalablement époxydés puis les époxycétones **6** ainsi obtenues sont mises en réaction avec l'hydrazine pour conduire, après une étape de déshydratation, à la formation des pyrazoles **8** avec des rendements variant de 71 à 83% (Schéma 1.2).

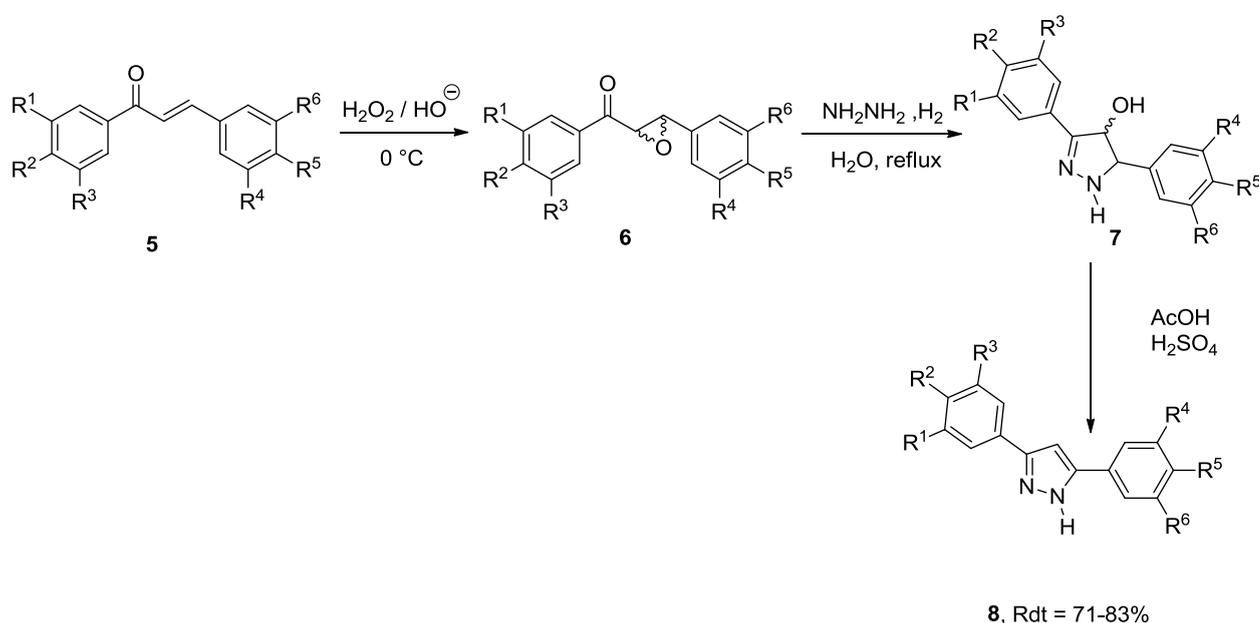


Schéma 1.2

[11]: L. Knorr, B. Dtsch, *Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2597.

[12]: B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 1135.

Dans le but d'étudier leurs activités biologiques, de nouveaux pyrazoles fonctionnalisés **10a-b** ont été synthétisés par condensation d'une hydrazine aromatique **1** sur les éthers d'énols **9a-b** au reflux de l'éthanol. Les rendements de la réaction varient entre 90 à 95% ^[13] (Schéma 1.3). Ces produits ont montré une activité antibactérienne intense.

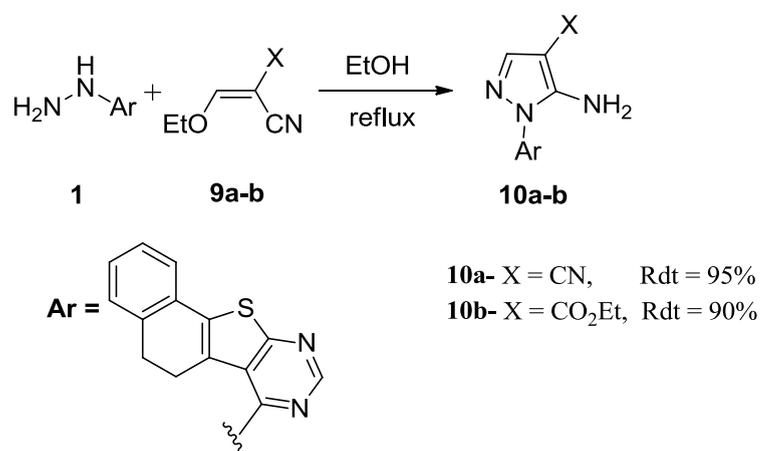


Schéma 1.3

En 2009, F. A. Rosa et ses collaborateurs ^[14] ont étudié la cyclocondensation d'énamino-dicétones **11** non symétriques avec la *tert*-butylhydrazine et la carboxyméthylhydrazine au reflux de l'éthanol. Les deux pyrazoles fonctionnalisés **12** et **13** sont obtenus régiosélectivement et avec de bons rendements (Schéma 1.4).

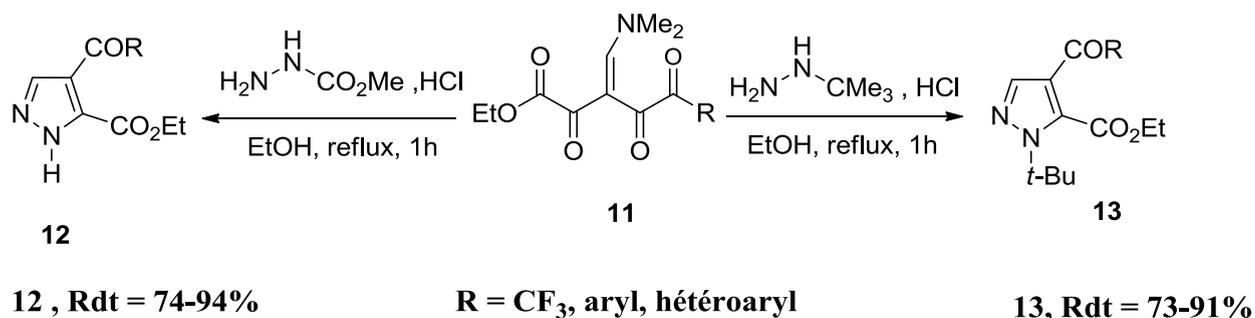


Schéma 1.4

[13]: A. E. S. Rashad, A. H. Shamroukh, M. I. Hegab, H. M. Awadb, *Acta. Chim. Slov.*, **2005**, 52, 429.

[14]: F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673.

En résumant, la cyclocondensation d'un dérivé d'hydrazine qui joue le rôle d'un nucléophile bidenté avec une vaste gamme d'unités carbonées présentant deux carbones électrophiles en position 1,3 telles que les dérivés 1,3-dicarbonylés **A** ou les cétones α , β -insaturées **B**, **C** et **D** aboutissent généralement à la formation des deux régioisomères **E** et **F** (Figure 1.2).

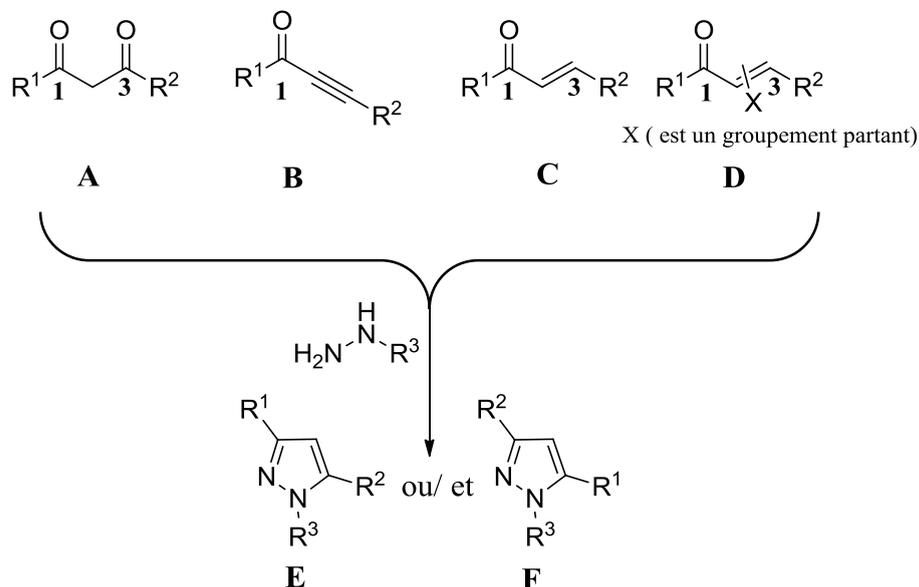


Figure 1.2 : Cyclocondensation de dérivés d'hydrazines sur une unité carbonée

II-2-Aperçu bibliographique sur la réactivité des pyrazoles dans des réactions d'activation C-H

Une étude antérieure^[15] sur la réactivité des positions C3, C4 et C5 du noyau pyrazole a montré l'ordre de réactivité suivant : C5 > C4 >> C3 (Figure 1.3).

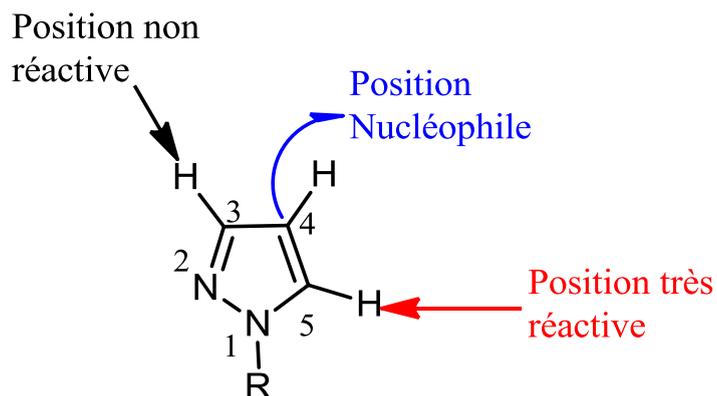


Figure 1.3: Réactivité des trois positions (C3, C4 et C5) d'un pyrazole.

[15]: M. R. Grimment, B. Iddon, *Heterocycles*, **1994**, *37*, 2087.

Pour contourner la faible réactivité du proton en C3, Sames et ses collaborateurs^[16] ont développé un ‘SEM interrupteur’, qui transpose le groupement de protection SEM d’un azote à l’autre en une seule étape. Cette protection influence la réactivité des protons en position C3 et C5 (Figure 1.4).

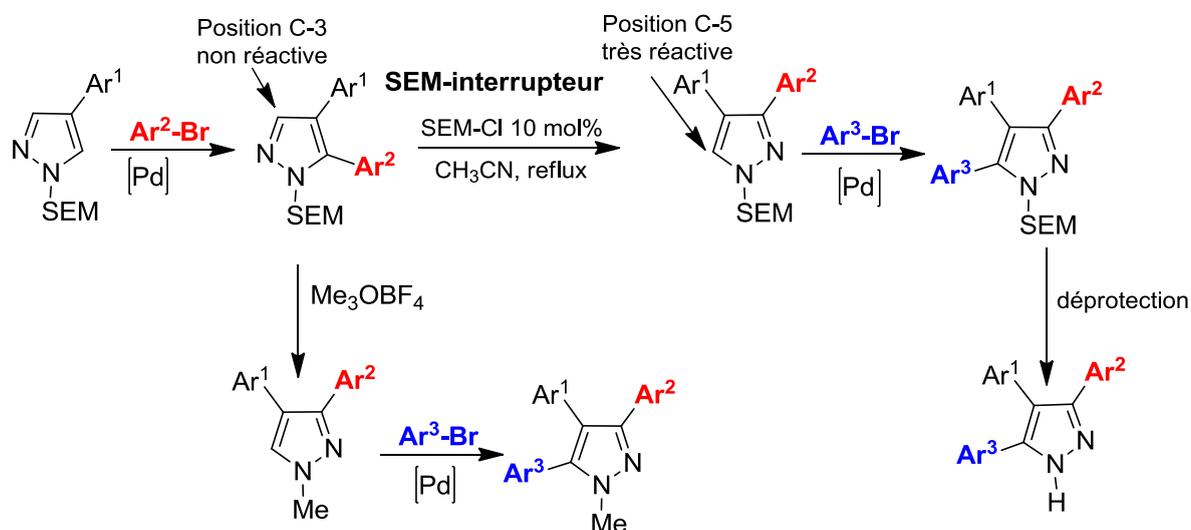


Figure 1.4: Etude de la réactivité du proton en position C3

La réaction d’arylation du pyrazole **24** catalysée par de l’acétate de palladium, en présence d’acétate d’argent AgOAc dans l’acide acétique AcOH à 110-130°C à conduit à la formation des pyrazoles arylés, mais les rendements sont modérés^[17] (Schéma 1.5).

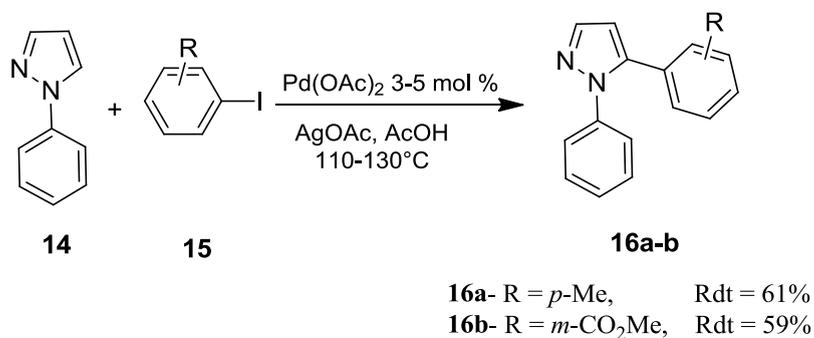


Schéma 1.5

[16]: R. Goikhman, T. L. Jacques, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3042.

[17]: D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3657.

En 2009, Sames et son équipe^[18] ont poursuivi leur étude concernant la régiosélectivité de l'arylation des pyrazoles par activation de liaisons C-H. Le pyrazole **17** réagit avec le bromobenzène en présence d'un système catalytique composé de 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 7,5 mol% d'une phosphine riche en électrons. La réaction a conduit à un mélange des trois produits **19/20/21** dans un rapport 10 : 2.5 : 7.5 (Schéma 1.6).

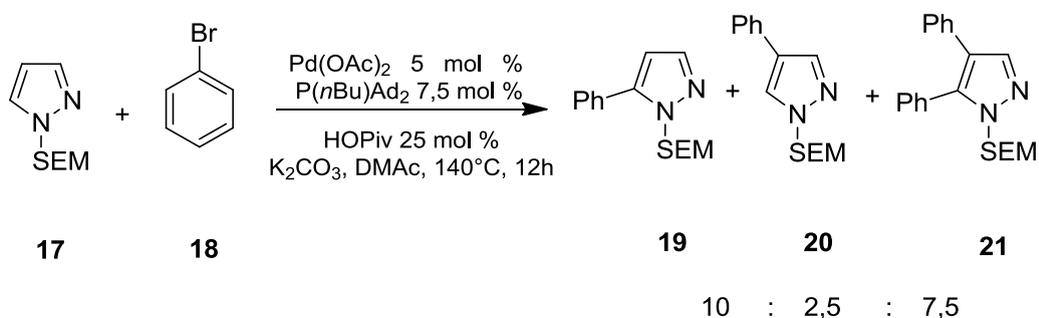


Schéma 1.6

En 2011, et dans le but d'améliorer les résultats précédent, A. Beladhria et coll.^[19] ont étudié le couplage de bromures d'aryle avec le *N*-méthylpyrazole catalysé uniquement par 1 mol % de Pd(OAc)₂. Après 20h de chauffage, la réaction a donnée naissance à un mélange de deux produits issus de l'arylation en positions C5 et C4 dans un rapport de 82 :18 en faveur du produit **24**. Cependant les rendements ne dépassent pas 65% (Schéma 1.7).

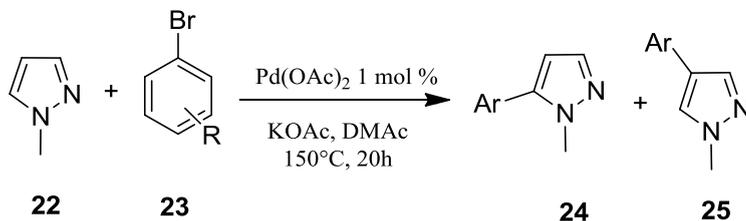


Schéma 1.7

Cette réaction a été étendue^[20] à des iodures et bromures d'aryle avec un autre pyrazole. Cette réaction se déroule dans l'eau et en présence d'un système catalytique constitué de PdCl₂(dppf) associé à de la triphénylphosphine. Les rendements ont progressés énormément, et varient de 71 à 91% (Schéma 1.8).

[18]: (a) R. Goikhman, T. L. Jacques, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3042 ; (b) C. Blaszykowski, E. Aktoudimakis, D. Alberico, C. Bressy, D. G. Hulcoop, F. Jafarpour, A. Joushaghani, B. Lleu, M. Lautens, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1888.

[19]: A. Beladhria, K. Beydoun, H. Ben. Ammar, R. Ben. Salem, H. Doucet, *Synlett.*, **2011**, *16*, 2553.

[20]: S. A. Ohnmacht, A. J. Culshaw and M. F. Greaney, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 224.

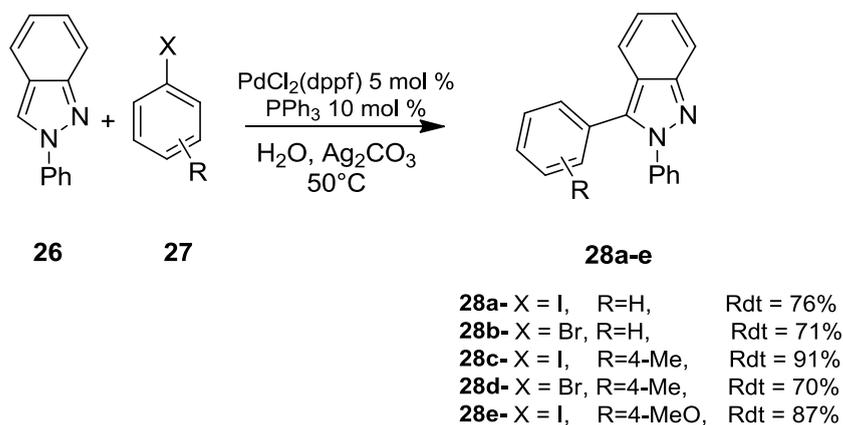


Schéma 1.8

L'arylation du pyrazole en C4 a moins attiré l'attention des chimistes. Dans ce contexte l'arylation du pyrazole **29**, possédant un groupement $-\text{NH}_2$ en position C5, ^[21] par des bromures d'aryle en présence d'acétate de potassium et catalysée par 2 mol% de $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ a permis l'obtention des produits arylés **31** (Schéma 1.9).

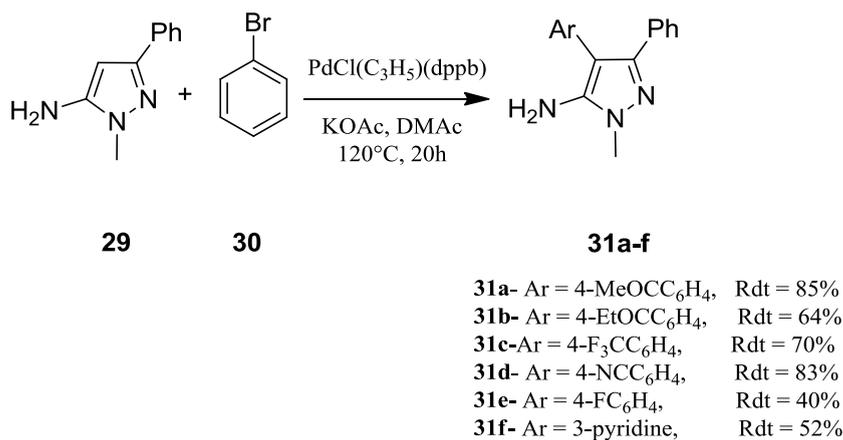


Schéma 1.9

L'arylation en C4 d'un pyrazole portant une fonction ester en C5 et dans des conditions opératoires similaires n'a donné le produit arylé qu'avec un rendement de 41% ^[22]. Cela est probablement dû à la présence du groupement ester ($-\text{CO}_2\text{Me}$) (Schéma 1.10).

[21] : F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 747.

[22]: L. Chen, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, H. Doucet, *Green. Chem.*, **2012**, 14, 1111.

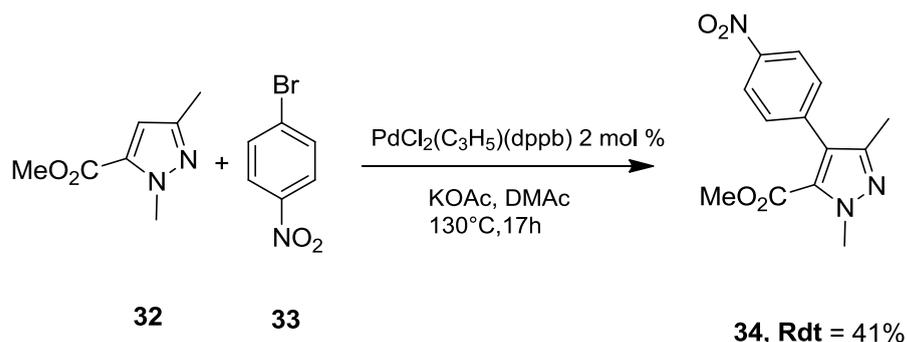


Schéma 1.10

A ce jour pour ces arylations directes pallado-catalysées, quatre modes d'activation ont été identifiés (Figure 1.5) :

✓ **La substitution aromatique électrophile SEAr**

Cette voie mécanistique a été fréquemment évoquée dans les travaux de Miura lors de l'arylation directe d'hétérocycles π -excédentaires^[24]. Elle implique directement le caractère nucléophile du dérivé hétérocyclique dont le site d'arylation privilégié est le site le plus nucléophile^[25,24].

✓ **La carbopalladation de type Heck**

Ce processus d'activation a souvent été proposé pour des réactions mettant en jeu des systèmes hétérocycliques π -excédentaires ayant un caractère alcénique, en particulier, pour la synthèse de dérivés indoliques, pyrroliques et furaniques^[26]. A mentionner qu'un des critères principaux du succès de cette voie mécanistique demeure la possibilité d'inversion de configuration de l'hydrogène et du palladium permettant l'étape de β -élimination syn., après une première étape de carbopalladation, elle-même syn.^[27].

✓ **CMD: Métallation-Déprotonation Concertée**

Comme la plupart des mécanismes, le mécanisme de Métallation-Déprotonation Concerté (CMD) a d'abord été proposé pour l'arylation directe intramoléculaire d'aromatiques par Echavarren et Maseras^[28]. A partir de l'espèce résultant de l'addition oxydante de ArBr sur le palladium, deux voies sont proposées : le proton peut être transféré avec l'aide du ligand bromure (chemin non assisté par la base) ou par à une base (chemin assisté par la base).

[24]: S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 467.

[25]: (a) W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4835; (b) V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1159.

[26]: (a) B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11856; (b) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1569; (c) A. L. Bowie, C. C. Hughes, D. Trauner, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5207.

[27] (a) J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7768.

[28] : D. G. Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1066.

✓ Déprotonation-transmétallation

Le dernier mécanisme possible proposé par Wilson et son équipe^[29] est la déprotonation directe. Il postule simplement une déprotonation directe de l'hétéroaromatique par la base et sa coordination au palladium. Ce mécanisme semble probable dans le cas des hétéroaromatiques, tels les oxazoles et thiazoles dont le pKa du proton en C2 est plus faible que celui d'un hétéroaromatique contenant un seul hétéroélément. A l'opposé, l'arylation en position 5 est obtenue lors de l'utilisation d'une base faible, probablement via le mécanisme CMD.

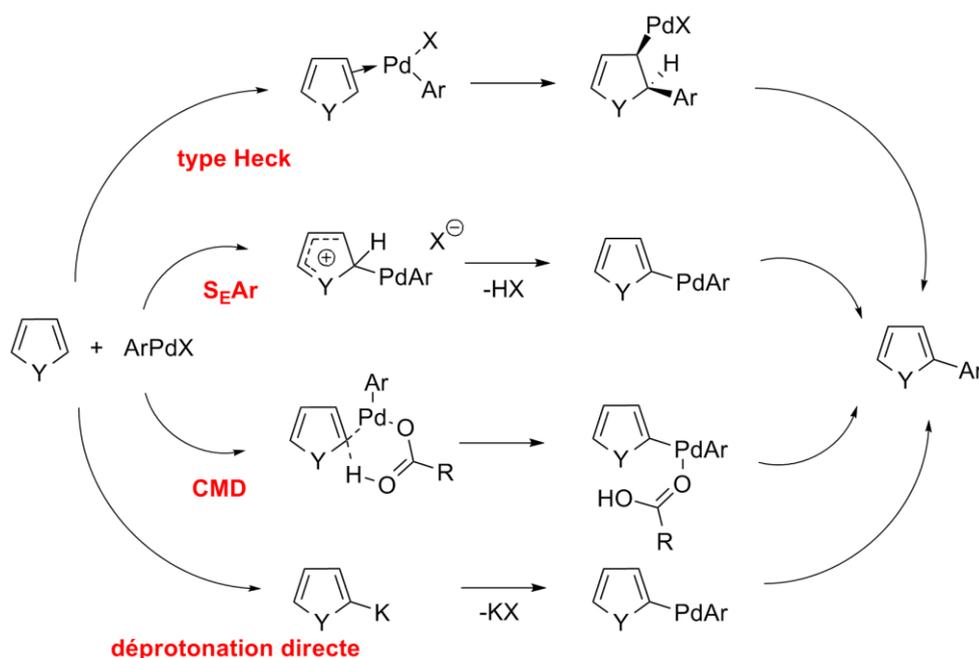


Figure 1.5 : Les quatre modes d'activation de liaisons C-H

[29]: N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3578.

III-Travaux Personnels

III-1-Synthèse des 4-formylpyrazoles

En se basant sur les travaux de Raiput et ses collaborateurs^[30] nous avons synthétisé des 4-formylpyrazoles en deux étapes :

La première étape consiste à préparer les hydrazones **36a-d** par condensation de la phénylhydrazine avec diverses acétophénones substituées dans l'éthanol absolu et en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique (Schéma 1.11).

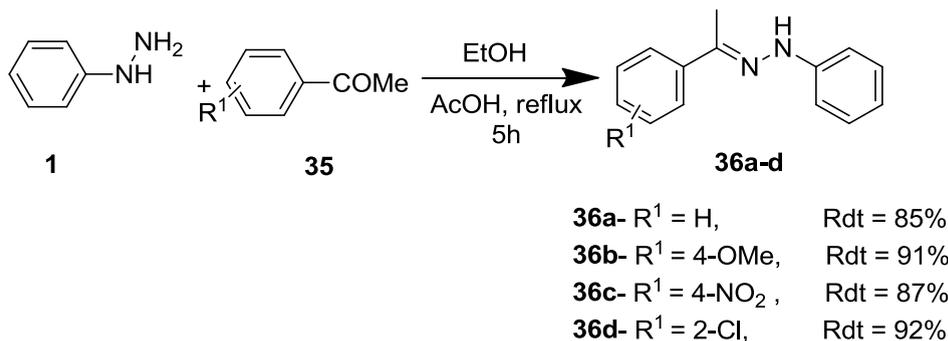


Schéma 1.11

Dans la deuxième étape, l'action du réactif de Vilsmeier (POCl₃ / DMF) à 50 °C pendant 6 heures sur les hydrazones préparées, donne les dérivés de 4-formylpyrazoles correspondants.

Les produits obtenus ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol (Schéma 1.12).

[30]: A. P. Raiput, S. S. Raiput, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2011**, 3, 346.

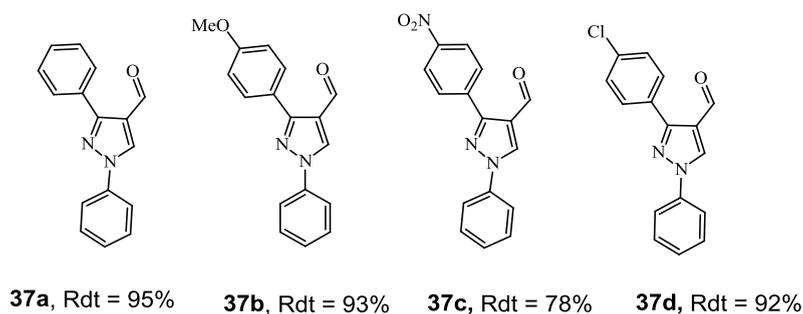
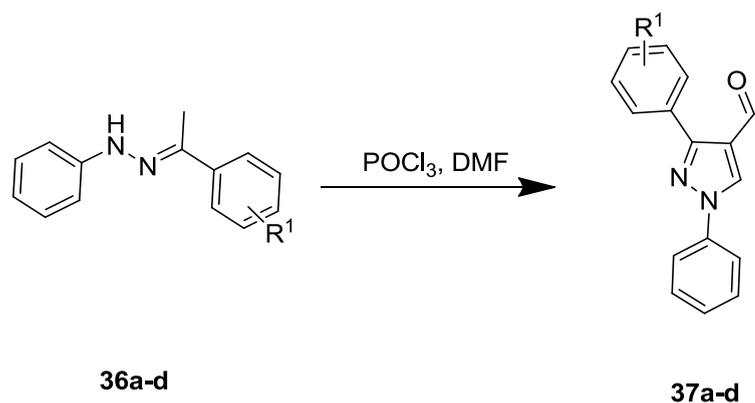


Schéma 1.12

III-1-1-Mécanisme réactionnel de la formation des 4-formylpyrazoles

Le mécanisme réactionnel proposé pour la formation des 4-formylpyrazoles comporte, les séquences suivantes^[30]:

- L'addition de l'amide substitué sur le trichlorure de phosphore, permet la libération d'un ion chlorure. Cet ion réagit avec le carbone porteur de l'ancien groupe carbonyle, produisant ainsi un ion appelé réactif de Vilsmeier (**a**). Ce composé présente un caractère électrophile.
- Après une étape de tautomérisation (**b**) le doublet π d'hydrazone attaque le réactif de Vilsmeier qui donne naissance à l'intermédiaire (**c**).
- A la suite de la perte d'une molécule d'acide chlorhydrique, l'intermédiaire (**c**) se transforme en intermédiaire (**d**).
- Après une cyclisation intramoléculaire *in situ* par attaque nucléophile du doublet libre du groupement NH, ce dernier perd le groupement Me_2NH pour donner le pyrazole (**e**).
- Le pyrazole (**e**) réagit avec une autre molécule de réactif de Vilsmeier selon un processus de substitution électrophile donnant naissance au sel d'iminium (**f**),
- L'hydrolyse de (**f**) donne naissance au 4-formylpyrazole (**g**).

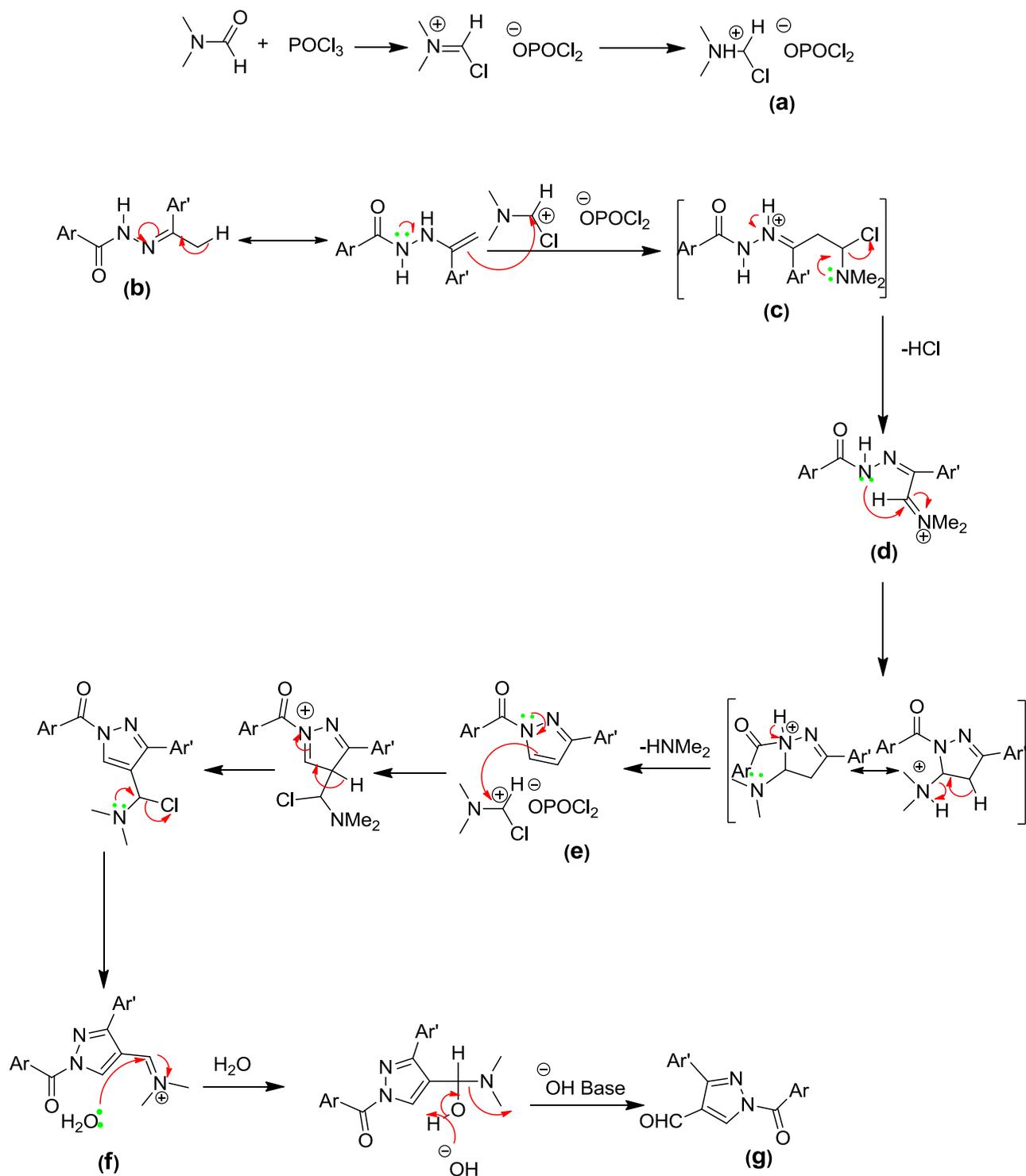


Figure 1.6 : Mécanisme réactionnel de la formation des formylpyrazoles

Afin, d'élargir la gamme des 4-formylpyrazoles, nous avons également fait réagir le réactif de Vilsmeier sur le pyrazole **38**. Les produits souhaités **41a** et **41b** ont été obtenus avec des rendements de 85% et 90% respectivement (Schéma 1.13).

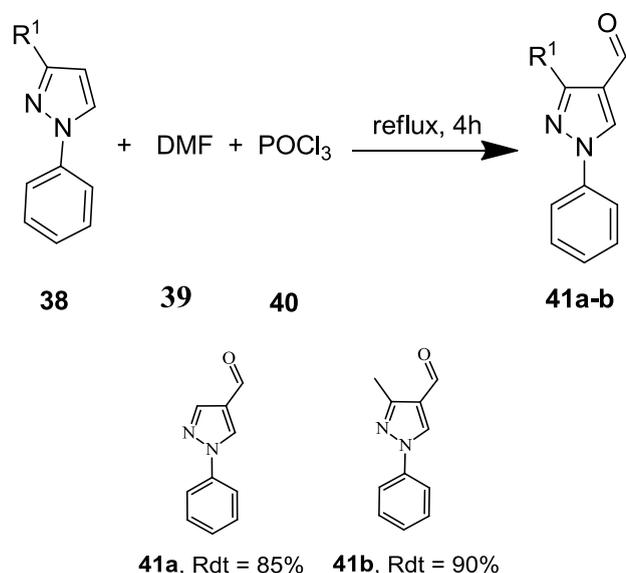


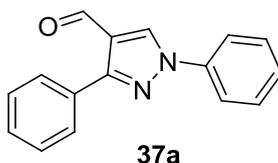
Schéma 1.13

Les structures des 4-formylpyrazoles synthétisés ont été déterminées par résonance magnétique nucléaire RMN ^1H et RMN ^{13}C .

III-1-2- Caractérisations spectroscopiques

III-1-2-1- Spectroscopie RMN du proton

Les spectres RMN du proton sont en accord avec les structures proposées. Ils présentent les signaux ou groupes de signaux caractéristiques des différents types de protons. Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN ^1H du composé **37a** enregistré dans le chloroforme deutérié à 400 MHz.



Le spectre RMN ^1H permet de repérer les signaux suivants :

- Un singulet d'intégration 1H situé à 10.04 ppm correspondant au proton aldéhydique.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 8.55 ppm correspondant au proton pyrazolique.
- Un multiplet d'intégration 4H centré à 7,82 ppm correspond a 4 protons aromatiques.
- Un multiplet d'intégration 5 protons centré à 7,52 ppm correspondant a 5 protons aromatiques.
- Un triplet d'intégration 1H centré à 7,40 ppm correspondant à un proton d'un noyau aromatique avec une constante de couplage $J = 7,4$ Hz.

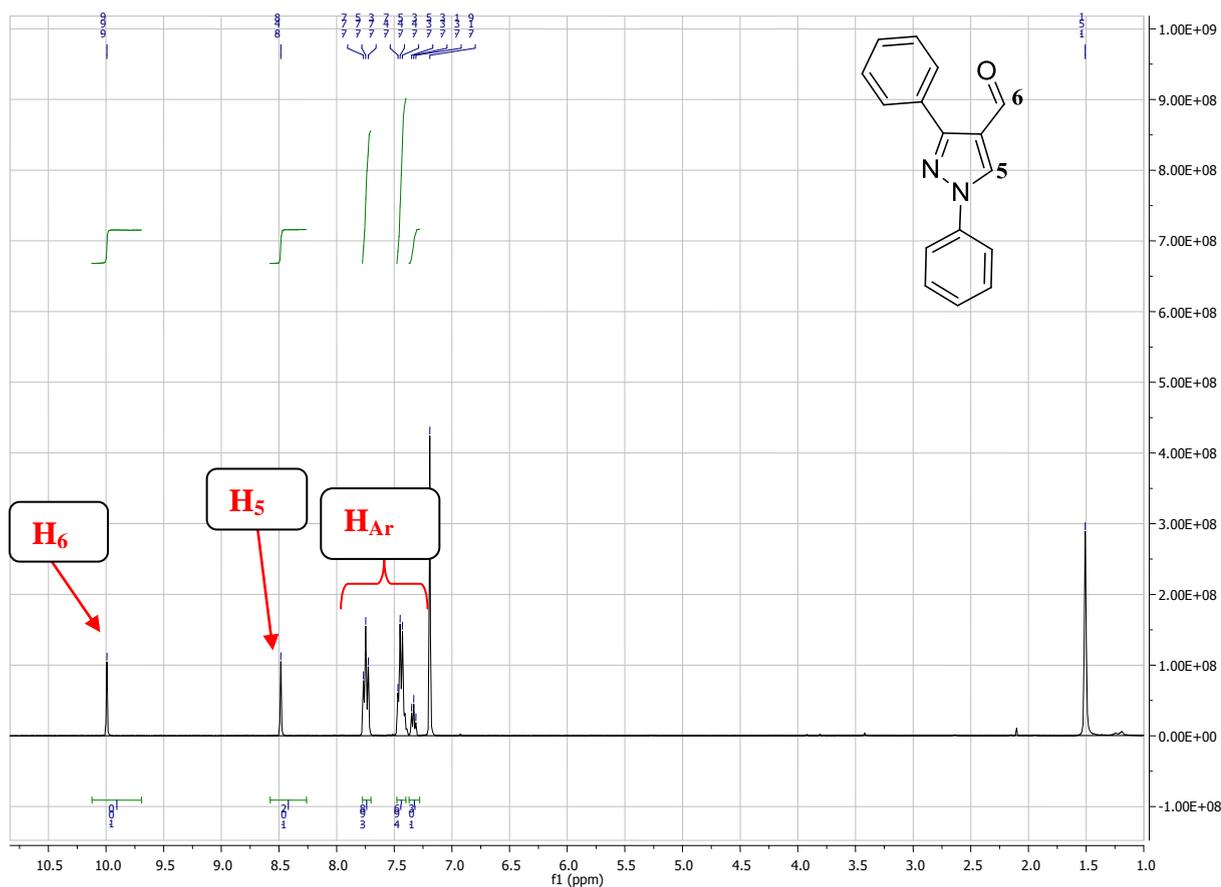


Figure 1.7 : Spectre RMN¹H du composé **37a** enregistré dans du CDCl₃ à 400 MHz

V-1-1-2- Spectroscopie RMN du ¹³C

Le spectre RMN¹³C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale de proton a permis de révéler les signaux suivants :

- Un signal à 185,3 ppm relatif au carbone C₆
- Un signal à 155, 2 ppm relatif au carbone C₃
- Un signal à 132,6 ppm relatif au carbone C₅
- Un signal à 113,5 ppm relatif au carbone C₄

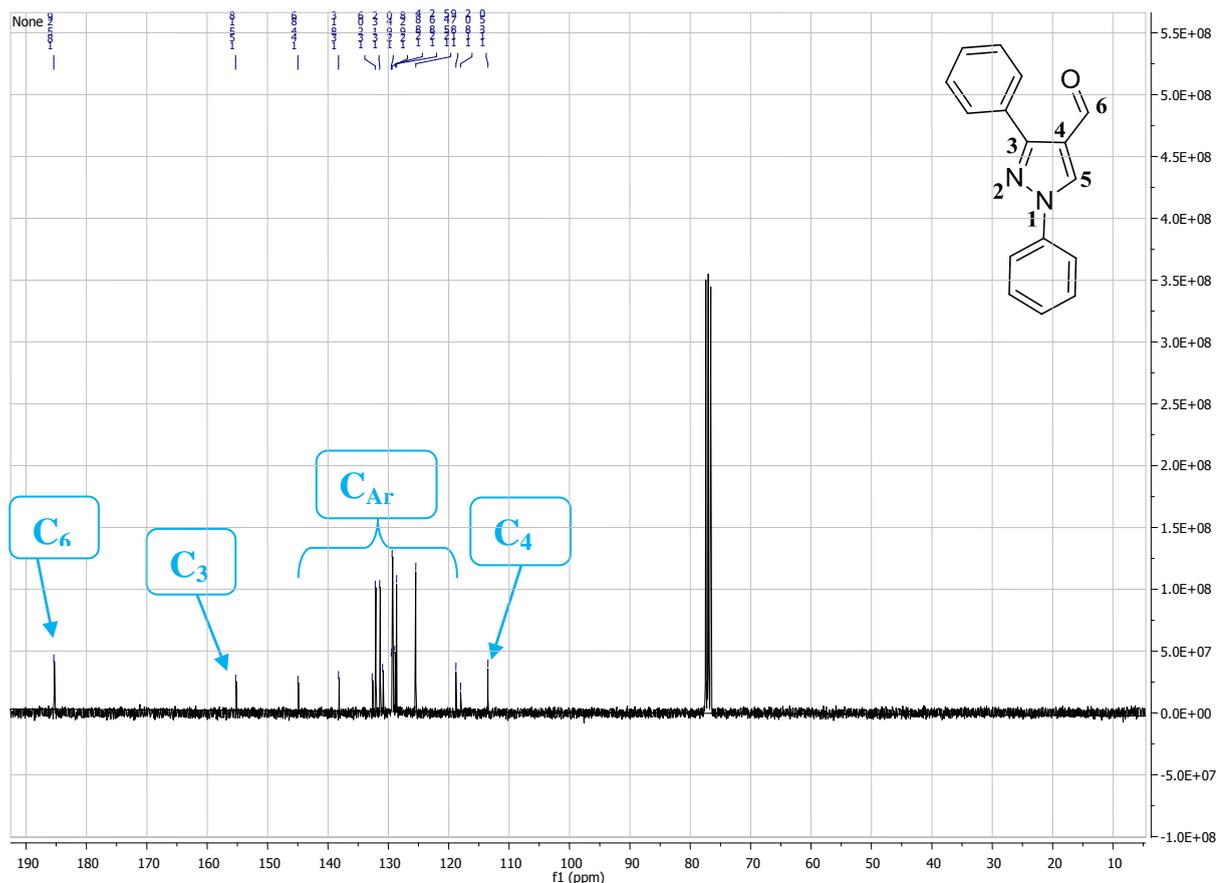


Figure 1.8 : Spectre RMN ^{13}C du composé **37a** enregistré dans du CDCl_3 à 100 MHz

III-2-Etude de la réactivité du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde

La mise au point bibliographique concernant les réactions d'arylation directe de pyrazoles pallado-catalysées décrite auparavant met en relief que l'arylation des 4-formylpyrazoles n'a pas été décrite dans la littérature. Dans ce contexte, nous avons engagé ces dérivés dans des réactions d'activations de liaisons C-H en présence d'un catalyseur de palladium.

III-2-1-Optimisation des conditions de réaction pour le couplage du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde avec le 4-bromobenzaldéhyde

Nous avons essayé d'optimiser les conditions opératoires permettant de réaliser l'arylation en position C5 de notre pyrazole. Dans ce contexte, nous avons examiné l'influence de la nature du catalyseur à base de palladium, de la base et de la nature du solvant (Figure 1.9).

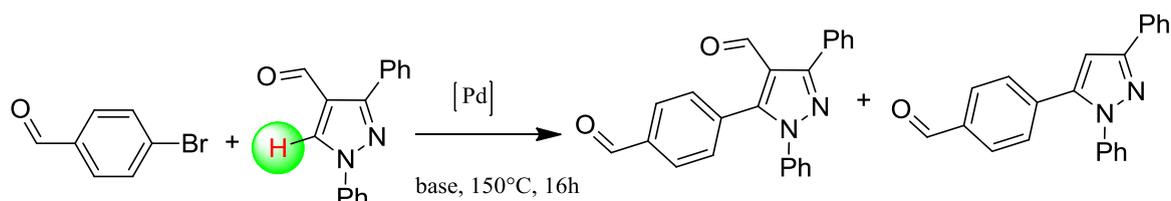


Figure 1.9

III-2-1-1 Influence de la nature du catalyseur

Les travaux antérieurs ont été notre point de départ pour l'optimisation des conditions de couplage. La réaction d'arylation impliquant le pyrazole **37a** et le 4-bromobenzaldéhyde dans le diméthylacétamide à 150°C pendant 16h avec deux sources de palladium et en présence d'acétate de potassium a été étudiée (Tableau 1.1).

Le tableau 1.1 fait ressortir que l'entrée **2** conduit au meilleur résultat en termes de rendement. Ceci nous a permis de conclure que l'acétate de palladium semble être le catalyseur le plus efficace pour ce type de réaction d'arylation. Ce catalyseur nous a permis d'atteindre un rendement de 60%.

Tableau 1.1 : Influence de la nature du catalyseur

Entrée	Catalyseur (%)	Rendement (%)
1	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb)	54
2	Pd(OAc) ₂	60

([Pd], 1 éq 4-bromobenzaldéhyde ; 1.5 éq 1,3-diphenylpyrazole-4 carbaldéhyde ; 2 éq KOAc ; DMAc ; 16h ; 150°C)

III-2-1-2 Influence de la nature de la base

Cette étude a montré que les bases de type K₂CO₃, NaOAc, CsOAc, conduisent à la formation du 5-arylpyrazole avec de faibles rendements (Tableau 1. 2, entrée 2-3), tandis que l'utilisation de 2 éq de KOAc a donné le pyrazole arylé avec un rendement de 60% (Tableau 1. 2, entrée 1)

Tableau 1.2 : Influence de la nature de base sur le rendement

Entrée	Base	Rendement (%)
1	KOAc	60
2	CsOAc	19
3	NaOAc	11
4	Cs ₂ CO ₃	0

(Pd(OAc)₂ (2 mol%), 1 éq 4-bromobenzaldéhyde ; 1.5 éq 1,3-diphenylpyrazole-4 carbaldéhyde ; 2 éq base ; DMAc ; 16h ; 150°C.)

III-2-1-3 Influence de la nature de solvant

Dans une étape ultérieure, nous avons examiné l'influence du solvant sur le couplage du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde avec le 4-bromobenzaldéhyde. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.3.

L'analyse des résultats montre que la réaction dans le DMF ou dans la NMP a donné de faibles rendements (4%) par rapport à celle effectuée dans le DMAc (80%). Ainsi, le solvant DMAc semble être le plus approprié pour ce type de couplage.

Tableau 1.3 : Etude de l'influence de la nature du solvant sur le rendement

Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	DMAc	60
2	NMP	3
3	DMF	4

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), 1 éq 4-bromobenzaldéhyde ; 1.5 éq 1,3-diphénylpyrazole-4 carbaldéhyde ; 2 éq KOAc ; solvant ; 16h ; 150°C.)

Après avoir examiné l'influence des différents paramètres pour la réaction d'arylation du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde, nous avons décidé de faire réagir 1,5 éq de 4-formylpyrazole avec 1 éq d'une variété de bromure d'aryle dans le DMAc, en présence de 2 éq de KOAc catalysé par 2 mol % de Pd(OAc)₂ à 150°C.

II-2-2-Couplage entre différents bromures d'aryle et le 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde

Nous avons entrepris une étude faisant varier la position de la substitution sur le bromure d'aryle (positions *para*, *méta* et *ortho*), mettant l'accent à la fois sur le phénomène d'encombrement stérique des bromures d'aryle ainsi que sur l'impact des substituants vis-à-vis des effets électroniques.

III-2-1-1-Couplage entre différents bromures d'aryle *para*-substitués et le 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde

Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité des halogénures d'aryle possédant un substituant électroattracteur en position *para*, tels que la 1-(4-bromophényl)propan-1-one, la 4-bromoacétophénone, le 4-bromobenzoate de méthyle, le 4-bromonitrobenzène et la 4-bromobenzophénone (Schéma 1.14).

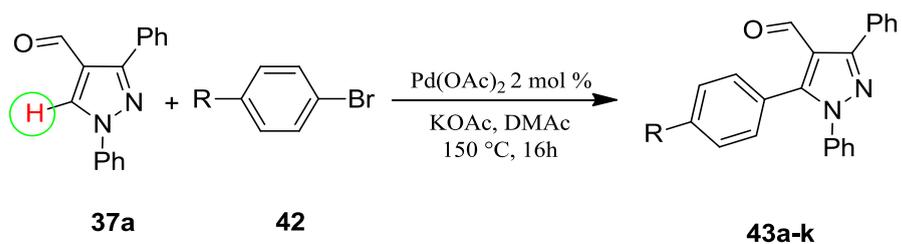
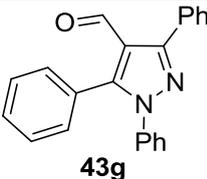
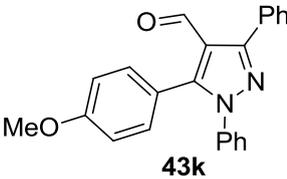
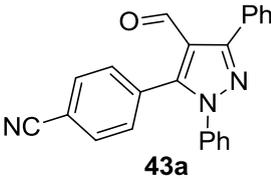


Schéma 1.14

Tableau 1.4 : Couplage entre le 4-formylpyrazole et des bromures d'aryle *para*-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produit arylé	Rendement (%)
1	4-CN	<p style="text-align: center;">43a</p>	90
2	4-NO ₂	<p style="text-align: center;">43b</p>	92
3	4-COMe	<p style="text-align: center;">43c</p>	78
4	4-CO ₂ Me	<p style="text-align: center;">43d</p>	77
5	4-Cl	<p style="text-align: center;">43e</p>	68
6	4-F	<p style="text-align: center;">43f</p>	71

7	4-H		68
8	4-OMe		41
9	4-CN		90

(Pd(OAc)₂ (2 mol%), (1 equiv.), bromure d'aryle, (1.5 equiv.) 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde, (2 equiv.) KOAc, DMAc, 150°C, 16h)

Les rendements de cette réaction varient de 68% à 92%, cette variation est due à la nature du groupement présent sur le bromure d'aryle. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les bromures d'aryle déficitaires en électrons, influent sur l'étape de l'addition oxydante qui devient plus rapide. Tandis qu'un groupement électro-donneur par effet mésomère (+M) tel que un groupement méthoxy ralentit l'addition oxydante et conduit à un rendement plus faible de 41%.

III-2-2-2-Couplage entre différents bromures d'aryle *mé*ta, ou *ortho*-substitués et le 1,3-diphényl-pyrazole-4 carbaldéhyde

Nous nous sommes intéressés par la suite à l'influence de substituants électro-attracteurs en position *mé*ta- de bromures d'aryle sur le couplage avec le 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (Schéma 1.15).

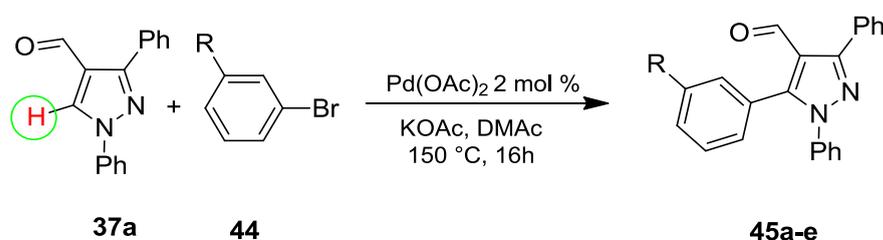
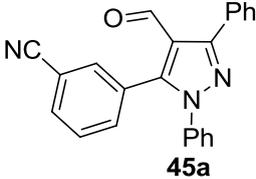
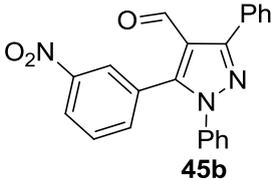
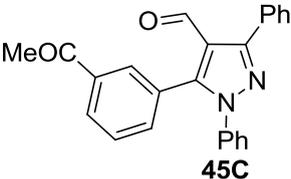
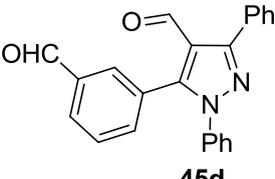
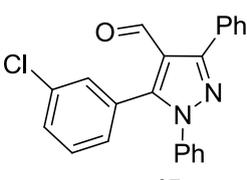


Schéma 1.15

Tableau 1.5 : Influence des bromures *mé*ta-substitués sur les rendements

Entrée	Bromure d'aryle	Produit arylé	Rendement (%)
1	3-CN	 45a	88
2	3-NO ₂	 45b	55
3	3-COMe	 45c	77
4	3-CHO	 45d	74
5	3-Cl	 45e	91

(Pd(OAc)₂ (2 mol%), (1 equiv.) bromure d'aryle, (1.5 equiv.) 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde, (2 equiv.) KOAc, DMAc, 150°C, 16h)

Les bromures d'aryle *mé*ta-substitués ont donné des résultats similaires à ceux obtenus avec les aryles *para*-substitués, d'où des rendements variant entre 55% à 91%. Contrairement au 4-chlorobromobenzène, le 3-chlorobromobenzène a donnée un haut rendement (91%) (Tableau 1.5, entrée 5).

Ensuite, nous avons fait réagir notre pyrazole **37a** avec le 2-bromobenzonitrile. Le produit arylé a été formé avec un rendement de 58%. Ce faible rendement est peut être dû à l'effet stérique du groupement nitrile (Schéma 1.16).

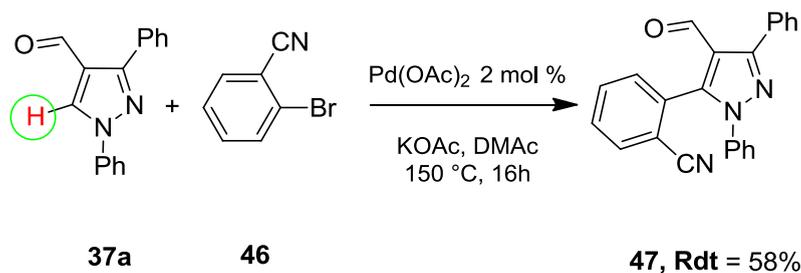


Schéma 1.16

III-2-3 Réaction de couplage de bromures d'hétéroaryle avec le 1,3 diphénylpyrazole-4 carbaldéhyde

Afin d'élargir notre étude concernant ce type de couplage, nous avons également examiné la réactivité de quelques bromures d'hétéroaryle.

Nous avons étudié la réaction de couplage des 3-bromopyridine, 5-bromopyrimidine, et 3-bromoquinoline. L'ensemble des résultats obtenus sont consignés dans le tableau 6.

La réactivité de ces bromures d'hétéroaryle s'avère similaire à celle obtenue avec des bromures d'aryle déficitaires en électrons. En effet, la 3-bromopyridine, la 5-bromopyrimidine, et la 3-bromoquinoline ont conduit aux produits d'arylations en position C5 avec des rendements variant entre 60-83% [31].

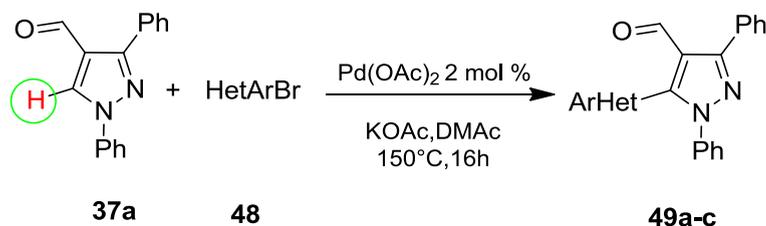
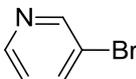
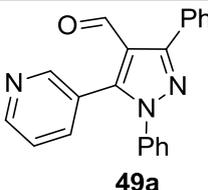
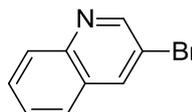
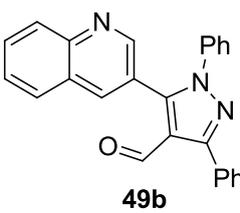
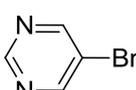
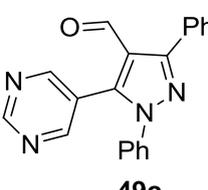


Schéma 1.17

[31] : I. Smari, C. Youssef, K. Yuan, A. Beladhria, H. Ben. Ammar, B. Ben. Hassine, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 8, 1778.

Tableau 1.6 : Influence des bromures d'hétéroaryle sur les rendements:

Entrée	Bromure d'aryle	Produit arylé	Rendement (%)
1		 49a	79
2		 49b	83
3		 49c	60

(Pd(OAc)₂ (2 mol%), (1 equiv.), bromure d'aryle, (1.5 equiv.) 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldehyde, (2 equiv.) KOAc, DMAc, 150°C, 16h)

Les structures de ces hétérocycles ont été déterminées par résonance magnétique nucléaire ¹H, ¹³C et par analyse élémentaire.

III-2-4- Caractérisation spectroscopique

III-2-4-1- Spectroscopie RMN du ¹H

Les spectres RMN du proton présentent des signaux ou groupes caractéristiques des différents types de protons et sont en accord avec les structures proposées. Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN du ¹H du composé **43** dans le chloroforme deutérié, ce spectre nous a permis d'observer les signaux suivantes :

- La disparition d'un singulet relatif au proton du H₅ suite à la réaction de couplage
- L'apparition d'un nouveau signal relatif au proton aldéhydique H₇ du bromure d'aryle.
- Des signaux entre 7,25 ppm et 7,90 ppm d'intégration 14, relatifs aux protons aromatiques.

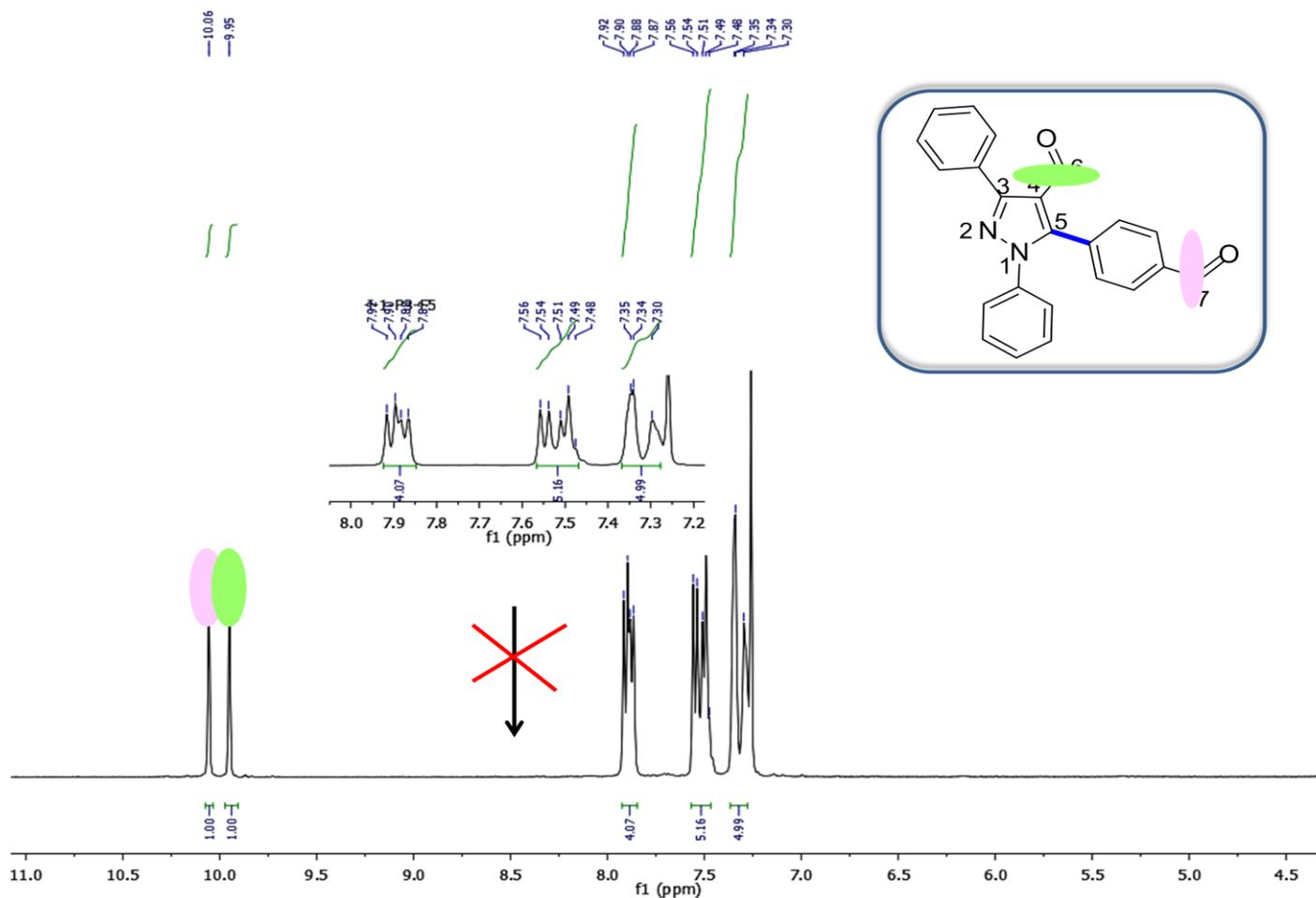


Figure 1.10: Spectre RMN ^1H du composé **43** enregistré dans le CDCl_3 à 400MHz

IV-3-2- Spectroscopie RMN du ^{13}C

L'exploitation du spectre de RMN ^{13}C du composé **43** enregistré en découplage total du proton à 100 MHz dans le CDCl_3 a permis de mettre en évidence la présence un signal à 191,4 ppm et 185,4 attribuable au carbone C_6 et C_7

- Un pic à 154.9 ppm relatif au carbone C_3
- Un massif entre 125,5 ppm et 133,8 ppm, de dix carbones relatifs aux carbones aromatiques
- Un pic à 118.9 ppm relatif au carbone C_4

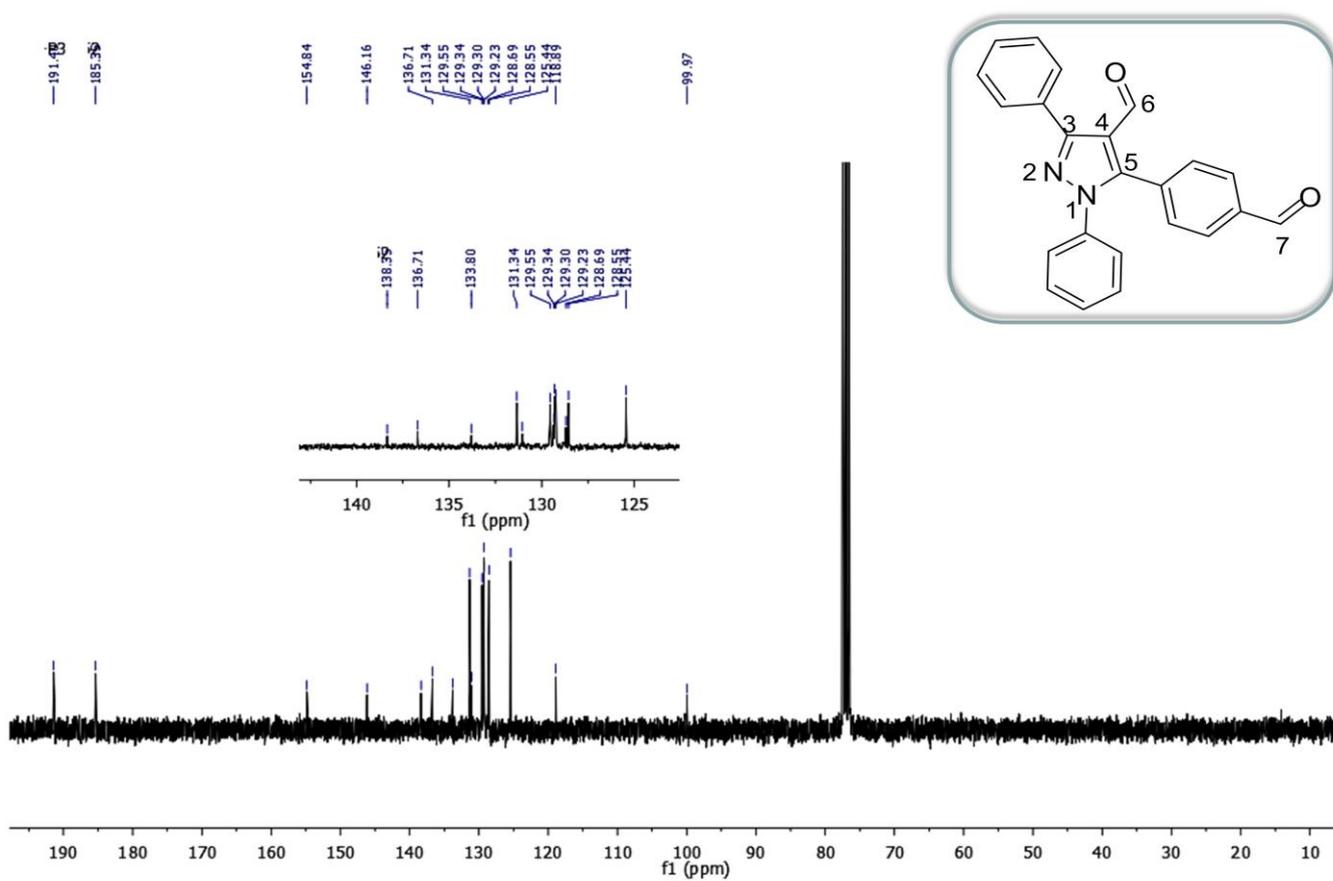


Figure 1.11 : Spectre RMN¹³C du composé **43** enregistré dans le CDCl₃ à 100MHz

IV -PARTIE EXPERIMENTALE

Techniques et appareillages utilisés

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 300 et AM 400 et 500. Les spectres ont été effectués à 20°C et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm, $\delta = 10^{-6}$). La référence interne prise pour le CDCl_3 est de 7.26 ppm pour le ^1H et 77.0 ppm pour le ^{13}C .

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type :

- ✓ Avance 300, à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone.
- ✓ Avance 400, à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone.
- ✓ Avance 500, à 500 MHz pour le proton et 125 MHz pour le carbone.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par référence au solvant. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplets), q (quadruplet), m (multiplet).

Chromatographies

Les réactions sont suivies par chromatographies sur couches minces (CCM) sur plaques de silice *Merck 60F254* et sont révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014: colonne Supelco EquityTM -5 Fused Silica colonne capillaire 30M \times 0.25 mM épaisseur du film: 0.25 μM .

Flashes Chromatographie

Nous avons utilisé cette technique de séparation en raison de sa rapidité et son efficacité. L'éluant est (Ether de pétrole/ Acétate d'éthyle).

IV-1-Réaction de synthèse des dérivées de 4-formylpyrazoles

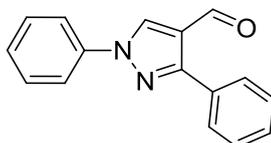
IV-1-1-Synthèse des dérivés des hydrazones

Dans un ballon bicol de 100 mL, on introduit 1 mmol (1 éq.) de phényl hydrazine dans 30 mL d'éthanol sec, on additionne 1 mmol (1 éq.) des dérivés d'acétophénones, et quelques gouttes d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est maintenu au reflux et sous agitation magnétique jusqu'à disparition du réactif de départ (suivi par CCM). La solution obtenue est filtrée et le solide est lavé avec l'éthanol anhydre sous atmosphère d'azote puis séché sous vide.

IV-1-2-Réaction de Vilsmeier

Dans un bicol sous argon muni d'une ampoule de coulée, 17 mL de DMF anhydre sont additionnés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et 2,1 mL de POCl₃ sont ajoutés goutte à goutte. Après retour à température ambiante, 0,03 mmol d'hydrazone est ajouté et le milieu réactionnel est agité à une température de 80°C pendant 6h. Le mélange réactionnel est versé dans une solution d'eau glacé puis la solution obtenue est filtrée et le solide formé est lavé avec de l'eau puis séché sous vide.

✓ 1,3-Diphényle-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde^[31] 37a



Formule brute: C₁₆H₁₂NO, M= 248,28 g/mol

Rendement: 95%

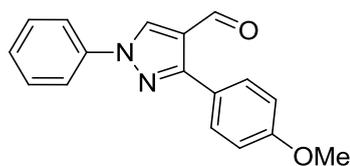
Solide blanc

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 10,06 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 7,82 (m, 3H) ; 7,52 (m, 3H) et 7,40 (m, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,2 ; 150,4 ; 139,7 ; 133,0 ; 130,3 ; 129,3 ; 129,2 ; 128,7 ; 127,5 ; 126,2 ; 119,9 et 113,1

[31] : K. Parmar; S. Sutariya; K. Goswami; Y. Dabhib, *Der Chemica Sinica*, **2012**, 3, 1153.

✓ **3-(4-Méthoxyphényle)-1-phényle-1H-pyrazole-4-carbaldehyde^[32] 37b**



Formule brute: C₁₇H₁₄N₂O₂, M= 278,31 g/mol

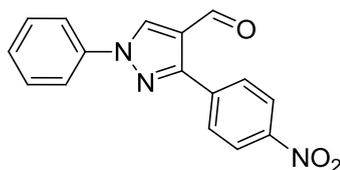
Rendement : 93%

Solide jaune

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) : 9,52 (s, 1H); 8,37 (s, 1H) ; 8,07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) ; 7,58 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H) ; 7,52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H) ; 7,43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H) ; 7,07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) et 3,98 (s, 3H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 185,1 ; 160,4 ; 154,3 ; 138,9 ; 131,1 ; 130,2 ; 129,5 ; 127,7 ; 123,7 ; 122,2 ; 119,6 ; 114,1 et 55,3.

✓ **3-(4-Nitrophenyl)-1-phényle-1H-pyrazole-4-carbaldehyde^[32] 37c**



Formule brute: C₁₆H₁₁N₃O₃, M= 293,28 g/mol

Rendement : 78%

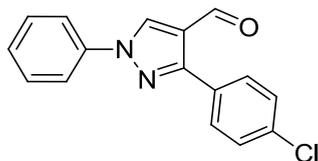
Solide blanc

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 10,09 (s, 1H) ; 8,58 (s, 1H) ; 8,34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) ; 8,17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) ; 7,80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H) et 7,44 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 183,5 ; 151,3 ; 148,2 ; 138,7 ; 137,6 ; 133,5 ; 129,7 ; 128,4 ; 123,8 ; 122,9 ; 119,7 et 114,1.

[32]: A. P. Rajput; S. S. Rajput, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2011**, 3, 346.

✓ 3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde^[33] 37d



Formule brute: C₁₆H₁₁N₂O, M= 282,72 g/mol

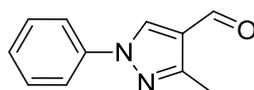
Rendement : 92%

Solide blanc

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,82 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) et 7,48 (m, 5H)

RMN¹³C (100 MHz): δ (ppm) : 185,1; 152,6; 139,0; 133,7; 132,1; 130,6; 130,5; 130,0; 129,7; 129,4; 128,0 et 119,8.

✓ 3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde^[34] 41a



Formule brute: C₁₁H₁₀N₂O; M = 186,21 g/mol

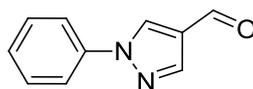
Rendement: 90%

Solide blanc

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,83 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,38 – 7,31 (m, 5H) et 2,63 (s, 3H).

[33]: A. Kumar; S. Jaina; M. Parlea; N. Jainb; P. Kumar, *J. Excell*, **2013**, *12*, 1030.

✓ **1-Phényle-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde^[35] 41b**



Formule brute: C₁₀H₈N₂O; M = 172,18 g/mol

Rendement: 85%.

Solide blanc

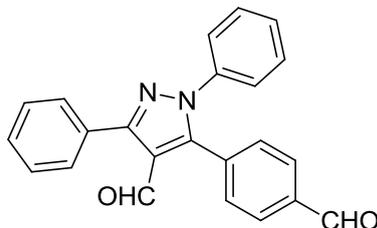
NMR¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,98 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7,51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H) et 7,40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

VI- Réaction d'arylation du 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde

VI-1 Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, (1 mmol) de bromure d'aryle, (0,196 g, 2 mmol) KOAc, (4,4 mg, 0,02 mmol) Pd(OAc)₂, (0,372 g, 1,5 mmol) 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde et le DMAc (4 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 16h. Le solvant est alors évaporé sous vide, le produit ainsi obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

✓ **5-(4-Formylphényl)-1,3-diphényl-pyrazole-4-carbaldéhyde 43**



Formule brute: C₂₃H₁₆N₂O₂, M=352,39 g/mol

Rendement : 60%.

Solide blanc.

Eluant : Ether de pétrole/ acétate d'éthyle (7,5/2,5).

[35]: M. S. dos Santos; A. O. Gomes; A. M. R. Bernardino; M. C. Souza; M. A. Khan; M. A. Brito ; H. C. Castro; P. A. Abreu; C. R. Rodrigues; R. M. M. de Léo; L. L. Leonf ; M. M. Canto-Cavalheiro, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, 352.

4-Bromobenzaldéhyde (0,185 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 10,06 (s, 1H) ; 9,95 (s, 1H) ; 7,90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,52-7,47 (m, 3H) et 7,36-7,25 (m, 5H).

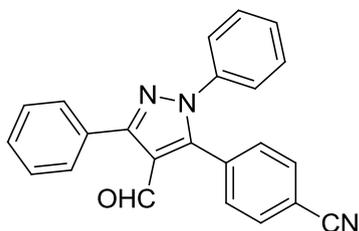
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 191,4 ; 185,4 ; 154,9 ; 146,2 ; 138,4 ; 136,7 ; 133,8 ; 131,4 ; 131,1 ; 129,6 ; 129,4 ; 129,3 ; 129,2 ; 128,7 ; 128,6 ; 125,5 et 118,9.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 78.39; H, 4.58.

Trouvée: C, 78.48; H, 4.69.

✓ **4-(4-Formyl-2, 5-diphenylpyrazol-3-yl)-benzonitrile 43a**



Formule brute: C₂₃H₁₅N₃O, M= 349.38g/mol

Rendement: 90% (m = 0.314 g).

Solide jaune.

Eluant : Ether de pétrole/acétate d'éthyle

4-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0.372 g, 1.5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,88 (s, 1H) ; 7,76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,45-7,38 (m, 5H) ; 7,32-7,28 (m, 2H) et 7,20-7,15 (m, 3H).

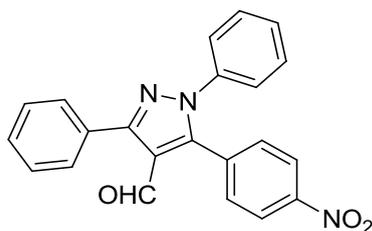
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,3 ; 155,2 ; 144,9 ; 138,2 ; 132,6 ; 132,1 ; 131,4 ; 130,9 ; 129,4 ; 129,3 ; 129,2 ; 128,9 ; 128,7 ; 125,5 ; 118,8 ; 118,1 et 113,5.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 79.07; H, 4.33.

Trouvée: C, 78.88; H, 4.19

✓ **5-(4-Nitrophenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 43b**



Formule brute : $C_{22}H_{15}N_3O_3$, $M=369.37$ g/mol

Rendement: 92%.

Solide jaune.

4-Bromonitrobenzène (0.202 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 9,98 (s, 1H) ; 8,23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) ; 7,82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) ; 7,56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) ; 7,53-7,48 (m, 3H) et 7,40-7,25 (m, 5H).

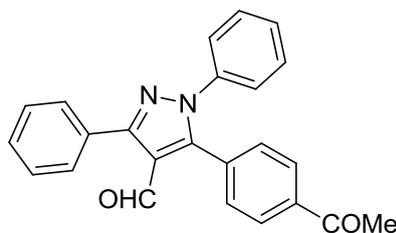
RMN¹³C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 185,4; 155,4; 148,3; 144,4; 138,1; 134,5(C7); 131,7; 130,8; 129,5; 129,4; 129,3; 129,0; 128,7; 125,5; 123,5 et 119,0.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 71.54; H, 4.09.

Trouvée: C, 71.41; H, 4.35.

✓ **5-(4-Acetylphenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 43c**



Formule brute : $C_{24}H_{18}N_2O_2$, $M=366,41$ g/mol

Rendement: 78%.

Solide blanc.

4-Bromoacétophénone (0.199 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

Eluant: Ether de pétrole/acétate d'éthyle

RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) : 9,93 (s, 1H); 7,97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,52-7,47 (m, 5H); 7,36-7,25 (m, 5H) et 2,63 (s, 3H).

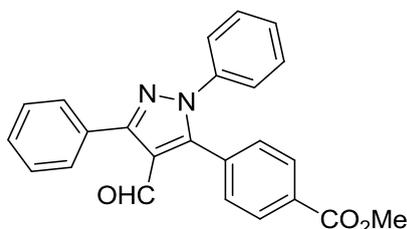
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 197,9 ; 186,0 ; 155,3 ; 147,3 ; 139,1 ; 138,4 ; 133,1 ; 131,8 ; 131,6 ; 130,0 ; 129,9 ; 129,3 ; 129,2 ; 129,0 ; 126,1 ; 119,6 et 27,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 78.67; H, 4.95.

Trouvée: C, 78.80; H, 5.11

✓ **Methyl 4-(4-formyl-2,5-diphenylpyrazol-3-yl)-benzoate^[36] 43d**



Formule brute: C₂₄H₁₈N₂O₃, M=382,41 g/mol

Rendement: 77% (m= 0.294 g)

Solide blanc.

Eluant : Ether de pétrole /acétate d'éthyle

4-Bromobenzoate (0,215 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,92 (s, 1H); 8,06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,51-7,40 (m, 5H); 7,33-7,20 (m, 5H) et 3,94 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,3 ; 165,3 ; 153,5 ; 146,0 ; 137,4 ; 131,3 ; 130,3 ; 130,2 ; 129,7 ; 128,7 ; 128,3 ; 128,2 ; 127,5 ; 127,4 ; 124,4 ; 117,8 et 51,0.

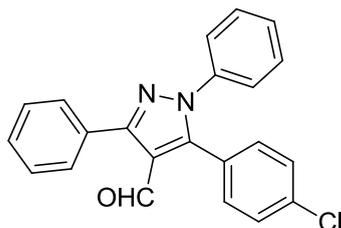
Analyse élémentaire:

Calculé : C, 75.38; H, 4.74

Trouvée: C, 75.24; H, 4.61

[36]: Y. Ohshiro, M. Komatsu, M. Uesaka, T. Agawa, *Heterocycles*, **1984**, 22, 549.

✓ **5-(4-Chlorophenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 43e**



Formule brute: $C_{22}H_{15}ClN_2O$, $M=358.82\text{g/mol}$

Rendement: 68% ($m=0.243\text{g}$)

Solide blanc.

4-Bromochlorobenzène (0,191 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,91 (s, 1H) ; 7,89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) et 7,50-7,25 (m, 12H).

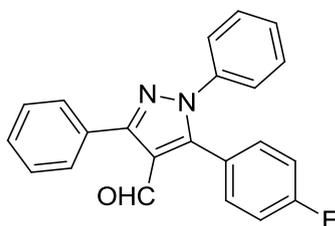
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,4; 154,5; 146,9; 138,5; 136,1; 131,9; 131,2; 129,3; 129,2; 129,1; 128,9; 128,5; 128,4; 126,2; 125,5 et 118,7.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 73.64; H, 4.21

Trouvée: C, 73.48; H, 4.37

✓ **5-(4-Fluorophenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 43f**



Formule brute: $C_{22}H_{15}FN_2O$, $M = 342,37$ g/mol

Rendement: 71% ($m=0,243\text{g}$)

Solide blanc.

4-Bromofluorobenzène (0,175 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,80 (s, 1H) ; 7,88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) et 7,45-7,17 (m, 12H).

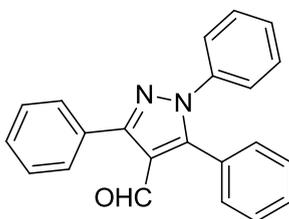
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,5 ; 162,9 (d, $J = 253.0$ Hz) ; 153,3 ; 146,3 ; 137,5 ; 131,6 ; 131,5 ; 130,3 ; 128,2 ; 128,1 (d, $J = 8.7$ Hz) ; 127,4 ; 124,4 ; 122,7 ($J = 3.4$ Hz) ; 117,6 et 114,8 ($J = 21.6$ Hz).

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 77.18; H, 4.42

Trouvée: C, 77.01; H, 4.27

✓ 1,3,5-Triphenylpyrazole-4-carbaldehyde^[37] 43g



Formule brute: C₂₂H₁₅N₂O, M = 342,37 g/mol

Rendement: 68% (m = 0,220g)

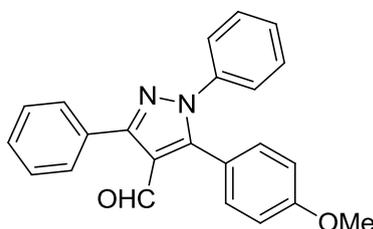
Solide blanc.

4-Bromobenzène (0,157 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

Eluant : Ether de pétrole /acétate d'éthyle

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,82 (s, 1H) ; 7,82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,45-7,10 (m, 11H) et 7,01 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

✓ 5-(4-Methoxyphenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 43h



Formule brute: C₂₃H₁₈N₂O₂, M = 354,40 g/mol

Rendement: 41% (m = 0,145 g)

Solide blanc.

Eluant : Ether de pétrole/acétate d'éthyle

4-Bromoanisole (0,187 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,80 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); 7,45-7, 20 (m, 10H); 6,85(d, *J* = 7.8 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H).

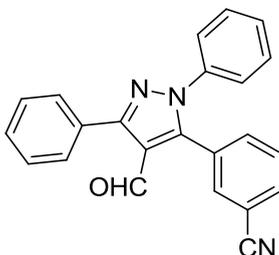
[37]: Y. Ohshiro, M. Komatsu, M. Uesaka, T. Agawa, *Heterocycles*, **1984**, 22, 549.

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 185,8; 160,7; 153,9; 149,0; 138,9; 132,0; 131,6; 129,2; 129,1; 129,0; 128,3; 128,1; 125,4; 119,6; 118,5; 114,1; 55,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 77.95; H, 5.12, Trouvée: C, 77.78; H, 5.21.

✓ **3-(4-Formyl-2,5-diphenylpyrazol-3-yl)-benzonitrile 45a**



Formule brute: C₂₃H₁₅N₃O, M = 349,38 g/mol

Rendement: 88% (m = 0,307 g)

Solide blanc

3-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,86 (s, 1H) ; 7,75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,56 (s, 1H) ; 7,53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,45-7,38 (m, 5H) et 7,32-7,16 (m, 5H).

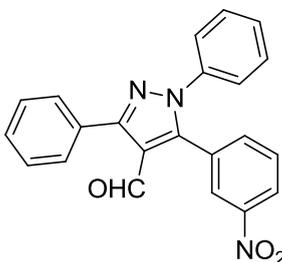
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,3 ; 154,1 ; 143,5 ; 137,0 ; 133,8 ; 132,9 ; 132,1 ; 129,9 ; 128,5 ; 128,3 ; 127,9 ; 127,6 ; 124,5 ; 117,8 ; 116,8 et 111,9.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 79.07; H, 4.33

Trouvée: C, 78.97; H, 4.50.

✓ **5-(3-Nitrophenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldehyde 45b**



Formule brute: C₂₂H₁₅N₃O₃, M = 369,37g/mol

Rendement: 55% (m = 0,203 g)

Solide jaune.

3-Bromonitrobenzène (0,202 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,99 (s, 1H) ; 8,28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 7,70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 7,55-7,25 (m, 10H).

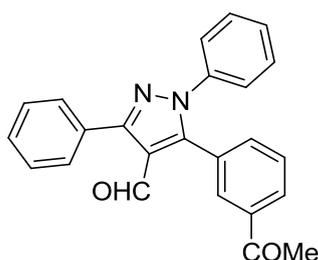
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,4 ; 155,3 ; 148,0 ; 144,1 ; 138,0 ; 136,5 ; 130,8 ; 129,8 ; 129,5 ; 129,4 ; 129,3 ; 129,2 ; 129,0 ; 128,7 ; 125,7 ; 125,6 ; 124,5 et 118,9.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 71.54; H, 4.09

Trouvée: C, 71.27; H, 4.01

✓ **5-(3-Acetylphenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde 45c**



Formule brute: C₂₄H₁₈N₂O₂, M = 366,41 g/mol

Rendement: 77% (m = 0,282 g)

Solide jaune.

3-Bromoacétophénone (0,199 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,94 (s, 1H); 8,01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,54-7,30 (m, 10H) et 2,52 (s, 3H).

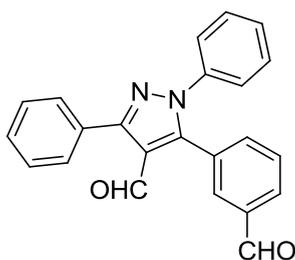
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 197,0 ; 185,4 ; 154,7 ; 146,8 ; 138,4 ; 137,2 ; 134,9 ; 131,2 ; 130,7 ; 129,4 ; 129,3 ; 129,2 ; 128,9 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,4 ; 118,7 et 26,6.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 78.67; H, 4.95

Trouvée: C, 78.54; H, 5.17.

✓ **5-(3-Formylphenyl)-1,3-diphenyl-pyrazole-4-carbaldéhyde 45d**



Formule brute: C₂₃H₁₆N₂O₂, M = 352,39 g/mol

Rendement: 74% (m = 0,260 g)

Solide jaune.

3-Bromobenzaldéhyde (0,1185 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,98 (s, 1H) ; 9,94 (s, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 7,89-7,87 (m, 2H) ; 7,57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,52-7,25 (m, 10H).

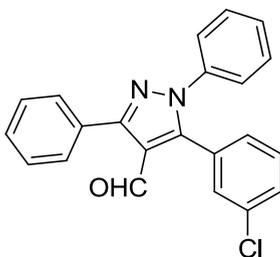
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 191,2; 185,4 ; 154,8; 146,1; 138,3; 136,5; 136,2; 131,9; 131,1; 130,5; 129,4; 129,3 ; 129,2; 129,1; 128,7; 128,6; 125,5 et 118,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 78.39; H, 4.58

Trouvée: C, 78.27; H, 4.39

✓ **5-(3-Chlorophenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde 45e**



Formule brute: C₂₂H₁₅ClN₂O, M= 358,82 g/mol

Rendement: 91% (m = 0,325 g)

Solide blanc.

3-Bromochlorobenzène (0,191 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,90 (s, 1H); 7,90 (s, 1H) et 7,52-7,20 (m, 13H).

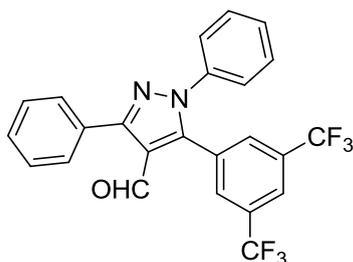
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 185,3; 154,3; 146,8; 138,4; 134,6; 131,2; 130,6; 130,0; 129,8; 129,6; 129,3; 129,2; 128,8 ; 128,6; 128,5; 128,4; 125,4 et 118,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 73.64; H, 4.21

Trouvée: C, 73.80; H, 4.07.

✓ **5-(3,5-Bistrifluoromethylphenyl)-1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde 45f**



Formule brute: $C_{24}H_{14}F_6N_2O$, $M = 460,37$ g/mol

Rendement: 94%.

Solide blanc.

3,5-Bis(trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

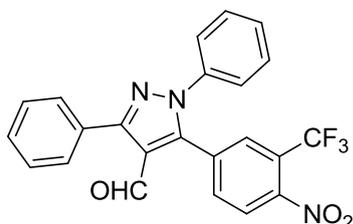
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,99 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) et 7,52-7,20 (m, 8H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 185,4; 155,7; 143,1; 137,8; 131,7 (q, $J = 34.0$ Hz); 130,9 (m); 130,7; 130,1; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,8; 123,2 (m); 122,5 (q, $J = 273.0$ Hz) et 118,7.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 62.61; H, 3.07

✓ **5-(4-Nitro-3-trifluorométhylphényl)-1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde 45g**



Formule brute: $C_{23}H_{14}F_3N_3O_3$, $M = 437,37$ g/mol

Rendement: 80% (m= 0,350 g)

Solide blanc

4-Bromo-1-nitro-2-trifluorométhylbenzène (0,270 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 10,03 (s, 1H) ; 7,88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,82-7,75 (m, 4H) et 7,60-7,20 (m, 8H).

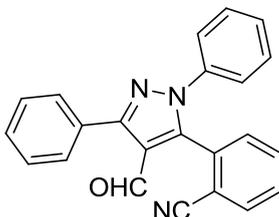
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 185,8 ; 156,4 ; 148,3 ; 142,3 ; 138,0 ; 135,6 ; 133,2 ; 130,8 (m); 129,8 (m); 129,2 ; 128,4 ; 127,1 ; 126,6 ; 126,0 ; 125,5 ; 125,3 ; 125,1 et 121,5 (q, $J = 274.2$ Hz).

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 63.16; H, 3.23

Trouvée: C, 63.02; H, 3.42.

✓ 2-(4-Formyl-2, 5-diphénylpyrazol-3-yl)-benzotrile 47



Formule brute: $C_{23}H_{15}N_3O$, $M = 349,38$ g/mol

Rendement: 58% ($m = 0,202$ g)

Solide blanc.

Eluant: Ether de pétrole/ acétate d'éthyle.

2-Bromobenzotrile (0,182 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,99 (s, 1H); 7,85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,55-7,25 (m, 10H).

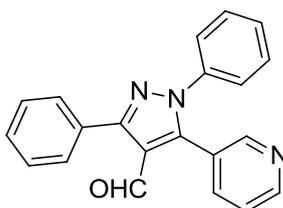
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,3; 155,1; 142,6; 138,2; 133,3; 132,6; 132,4; 131,8; 130,9; 130,1; 129,4; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 125,4; 119,8 et 116,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 79.07; H, 4.33

Trouvée: C, 78.99; H, 4.41

✓ 1, 3-Diphényl-5-pyridin-3-ylpyrazole-4-carbaldéhyde 49a



Formule brute: $C_{21}H_{15}N_3O$, $M = 325,36$ g/mol

Rendement: 79% ($m = 0,256$ g)

Solide blanc.

3-Bromopyridine (0,158 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,96 (s, 1H); 8,65 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 7,86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,75 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H) et 7,55-7,20 (m, 10H).

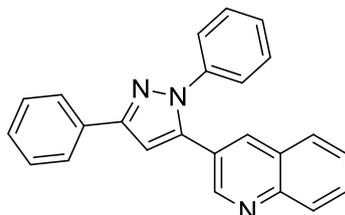
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,4; 155,3; 149,5; 149,1; 143,1; 139,3; 138,0; 130,9; 129,5; 129,3; 129,0; 128,7; 125,7; 125,1; 123,6 et 119,1.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 77.52; H, 4.65

Trouvée: C, 77.38; H, 4.48.

✓ **1, 3-Diphenyl-5-quinolin-3-ylpyrazole-4-carbaldéhyde 49b**



Formule brute: C₂₅H₁₇N₃O, M = 375,42 g/mol

Rendement: 83% (m= 0,311 g)

Solide jaune.

3-Bromoquinoline (0,208 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,93 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,84-7,70 (m, 5H); 7,46-7,40 (m, 5H) et 7,20-7,15 (m, 3H).

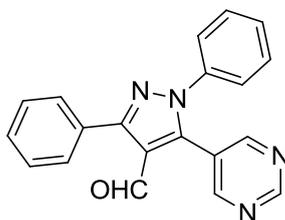
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 185,4; 155,3; 150,0; 147,3; 143,9; 138,9; 138,2; 131,2; 131,0; 129,5; 129,4; 129,3; 129,1 ; 128,9; 128,6; 128,3; 127,7; 126,9; 125,6; 121,4 et 119,2.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 79.98; H, 4.56

Trouvée: C, 80.17; H, 4.69

✓ **1, 3-Diphenyl-5-pyrimidin-5-ylpyrazole-4-carbaldéhyde 49c**



Formule brute: C₂₀H₁₄N₄O, M = 326,35 g/mol

Rendement: 60%.

Solide blanc.

5-Bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,372 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,04 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,75 (s, 2H); 7,79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) et 7,55-7,20 (m, 8H).

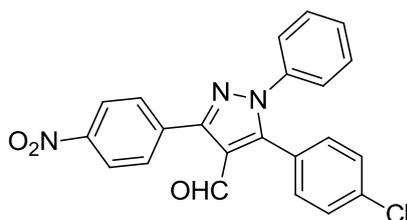
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,5; 157,7; 156,7; 155,0; 138,5; 136,7; 129,6; 128,7; 128,5; 128,4; 128,3; 127,8; 124,8 et 118,2.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 73.61; H, 4.32

Trouvée: C, 73.40; H, 4.19

✓ **5-(4-Chlorophényl)-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 52a**



Formule brute: C₂₂H₁₄ClN₃O₃, M = 403.82g/mol

Rendement: 91% (m= 0,367 g)

Solide jaune.

5-Bromochlorobenzène (0,191 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,82 (s, 1H) ; 8,32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) ; 8,21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) et 7,45-7,25 (m, 9H).

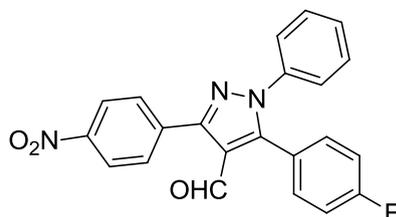
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,8 ; 151,0 ; 149,3 ; 148,1 ; 138,1 ; 137,8 ; 136,7 ; 131,9 ; 130,1 ; 129,4 ; 129,3 ; 128,9 ; 125,5 ; 125,3 ; 123,5 et 119,2.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 65.43; H, 3.49

Trouvée: C, 65.59; H, 3.28.

✓ **5-(4-Fluorophényl)-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 52b**



Formule brute: C₂₂H₁₄FN₃O₃, M= 387,36 g/mol

Rendement: 79% (m = 0,306 g)

Solide jaune.

4-Bromofluorobenzène (0,175 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,82 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 8,23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7,42-7,22 (m, 7H) et 7,14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

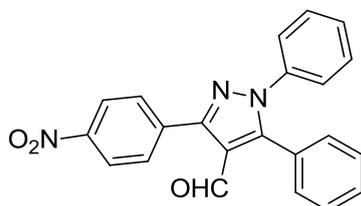
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,6; 163,8 (d, *J* = 252.7 Hz); 150,3; 149,3; 147,8; 137,8; 137,5; 132,3 (d, *J* = 8.7 Hz); 129,7; 129,0; 128,5; 125,0; 123,2; 122,7; 118,8 et 116,0 (d, *J* = 21.6 Hz)

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 68.21; H, 3.64

Trouvée: 68.34; H, 3.50.

✓ **5-(4-Phényl)-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 52c**



Formule brute: C₂₂H₁₅N₃O₃, M= 369,37 g/mol

Rendement: 72% (m= 0,266 g)

Solide jaune.

Bromobenzène (0,157 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,81 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 8,27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) et 7,50-7,25 (m, 10H).

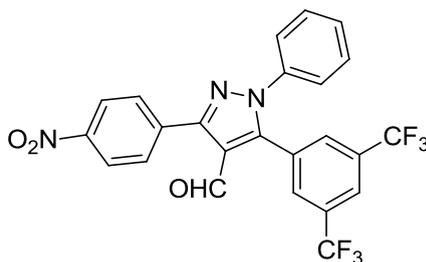
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃):δ (ppm) : 185,3 ; 151,1 ; 150,6 ; 148,1 ; 138,4 ; 138,1 ; 130,6 ; 130,3 ; 130,1 ; 129,2 ; 128,9 ; 128,7 ; 127,0 ; 125,3 ; 123,4 et 119,2.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 71.54; H, 4.09

Trouvée: C, 71.41; H, 4.29.

✓ **5-(3,5-Bistrifluorométhylphényl)-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde**
52d



Formule brute: $C_{24}H_{13}F_6N_3O_3$, $M = 505,37$ g/mol

Rendement: 93% ($m = 0,470$ g)

Solide blanc.

3,5-Bis(trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,90 (s, 1H); 8,32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,79 (s, 2H) et 7,44-7,22 (m, 5H).

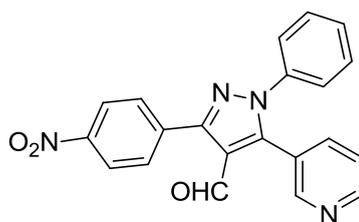
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,1; 152,1; 148,3; 145,4; 137,4; 137,2; 132,2 (q, $J = 34.1$ Hz); 130,8 (m); 130,1; 129,6; 129,5; 129,4; 125,6; 123,7; 122,5 (q, $J = 273.5$ Hz) et 119,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 57.04; H, 2.59

Trouvée: C, 56.88; H, 2.60.

✓ **3-(4-Nitrophényl)-1-phényl-5-pyridin-3-ylpyrazole-4-carbaldéhyde 52e**



Formule brute: $C_{21}H_{14}N_4O_3$, $M = 370.36$ g/mol

Rendement: 62% ($m = 0,229$ g)

Solide blanc.

3-Bromopyridine (0,158 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,87 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 8,19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) et 7,48-7,25 (m, 6H).

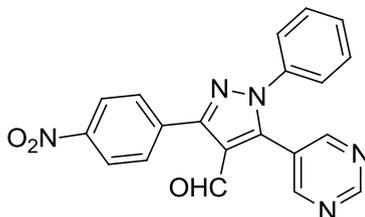
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 183,4; 150,5; 149,7; 149,4; 147,2; 145,3; 137,1; 136,8; 136,5; 129,1; 128,5; 128, 2; 124,5 ; 122,6; 120,2 et 118,6.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 68.10; H, 3.81.

Trouvée: C, 68.24; H, 3.60.

✓ 3-(4-Nitrophényl)-1-phényl-5-pyrimidin-5-ylpyrazole-4-carbaldéhyde 52f



Formule brute: C₂₀H₁₃N₅O₃, M= 371,35 g/mol

Rendement: 66% (m= 0,245 g)

Solide blanc.

5-Bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1,3-diphenylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,439 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,98 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,75 (s, 2H); 8,37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 8,09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) et 7,48-7,25 (m, 5H).

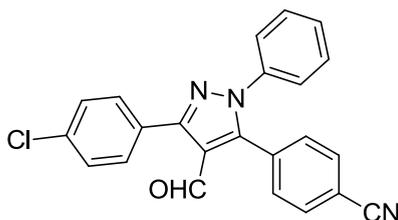
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,0; 159,1; 157,7; 152,6; 148,4; 141,6; 137,4; 137,1; 130,1; 129,8; 129,7; 125,7; 123,9; 122,7 et 119,7.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 64.69; H, 3.53.

Trouvée: C, 64.79; H, 3.41.

✓ 4-[5-(4-Chlorophényl)-4-formyl-2-phénylpyrazol-3-yl]-benzonitrile 55a



Formule brute: C₂₃H₁₄ClN₃O, M= 383,83 g/mol

Rendement: 88% (m= 0,337 g)

Solide blanc.

4-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-(4-chlorophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,423 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,88 (s, 1H); 7,84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H) et 7,40-7,25 (m, 5H).

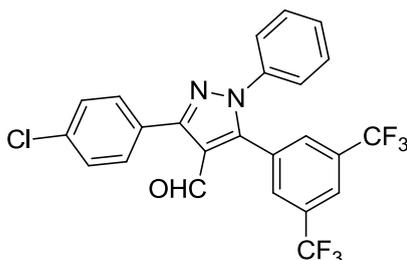
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,8; 153,5; 145,9 ; 138,0; 135,6; 132,3; 132,2; 131,3; 130,5; 129,5; 129,4; 129,0; 128,8; 125,4; 118,9; 117,9 et 113,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 71.97; H, 3.68.

Trouvée: C, 72.20; H, 3.77.

✓ **5-(3,5-Bis-trifluorométhylphényl)-3-(4-chlorophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 55b**



Formule brute: C₂₄H₁₃ClF₆N₂O, M= 494,82 g/mol

Rendement: 86% (m= 0,425 g)

Solide blanc.

3,5-Bis(trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-(4-chlorophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,423 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,88 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,74 (s, 2H); 7,72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) et 7,35-7,15 (m, 5H).

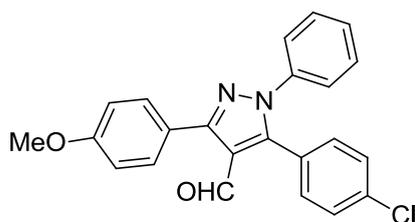
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,7; 154,0; 144,0; 137,7; 135,7; 131,9 (q, $J = 34.0$ Hz); 130,9 (m); 130,6; 129,9; 129,5; 129,3; 129,2; 129,0; 125,6; 123,4 (m); 123,0 (q, $J = 273.0$ Hz) et 118,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 58.26; H, 2.65.

Trouvée: C, 58.04; H, 2.84.

✓ **5-(4-Chlorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 58a**



Formule brute: C₂₃H₁₇ClN₂O₂, M= 388,85 g/mol

Rendement: 35% (m = 0,136 g)

Solide jaune.

4-Bromochlorobenzène (0,191 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,417 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,87 (s, 1H); 7,86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7,40-7,22 (m, 9H); 7,01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) et 3,87 (s, 3H).

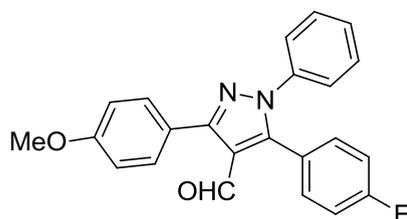
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,5; 160,5; 154,1; 147,2; 138,5; 136,1; 131,9; 130,6; 129,2; 128,9; 128,4; 126,3; 125,4; 123,7; 118,6; 113,9 et 55,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 71.04; H, 4.41.

Trouvée: C, 70.88; H, 4.

✓ **5-(4-Fluorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 58b**



Formule brute: C₂₃H₁₇FN₂O₂, M= 372.39 g/mol

Rendement: 62% (m = 0,231 g)

Solide blanc.

4-Bromofluorobenzène (0,175 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,417 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,87 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7,35-7,22 (m, 7H); 7,10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) et 3,87 (s, 3H).

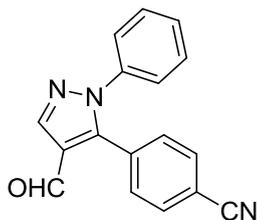
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,5; 164,0 (d, $J = 252.7$ Hz); 159,5; 152,9; 146,6; 137,6; 131,6 (d, $J = 8.7$ Hz); 129,6; 128,1; 127,3; 124,4; 122,8 (d, $J = 3.4$ Hz); 122,7; 117,5; 114,8 (d, $J = 21.9$ Hz); 112,8 et 54,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 74.18; H, 4.60.

Trouvée: C, 74.04; H, 4.69.

✓ **4-(4-Formyl-2-phénylpyrazol-3-yl)-benzonitrile 59a**



Formule brute: C₁₇H₁₁N₃O, M= 273.29 g/mol

Rendement: 83% (m= 0,227 g)

Solide jaune.

4-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,258 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,81 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,40-7,20 (m, 5H).

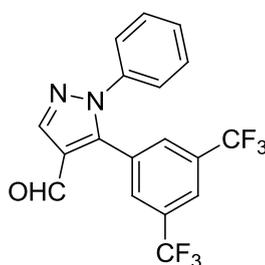
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 184,3; 144,1; 141,6; 138,1; 132,4; 132, 2; 131,0; 129,4; 128,9; 125,3; 122,8; 117,8 et 113,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 74.71; H, 4.06.

Trouvée: C, 74.84; H, 4.00.

✓ **5-(3,5-Bistrifluorométhylphényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 59b**



Formule brute: C₁₈H₁₀F₆N₂O, M= 384.28 g/mol

Rendement: 78% (m= 0,299 g)

Solide blanc.

3,5-Bis (trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,258 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,88 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,75 (s, 2H) et 7,44-7,20 (m, 5H).

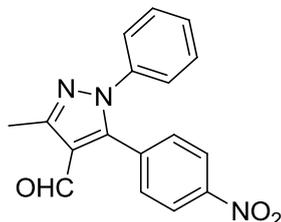
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 183,9; 142,5; 142,2; 137,7; 132,2 (q, *J* = 32.2 Hz); 130,4 (m); 129,8; 129,5; 129,3; 125,5; 123,4 (m); 122,7 et 122,6 (q, *J*=273.0 Hz).

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 56.26; H, 2.62.

Trouvée: C, 56.07; H, 2.85.

✓ **3-Méthyl-5-(4-nitrophényl)-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 62a**



Formule brute: C₁₇H₁₃N₃O₃, M= 307.30 g/mol

Rendement: 68% (m= 0,209g)

Solide blanc.

4-Bromonitrobenzène (0,202 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-méthyl-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,279 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 9,84 (s, 1H); 8,24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,40-7,17 (m, 5H) et 2,64 (s, 3H).

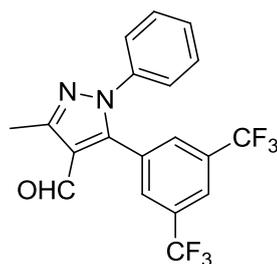
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 185,0; 152,0; 148,4; 145,3; 138,1; 134,1; 131,4; 129,4; 128,7; 125,3; 123,8; 120,0 et 13,3.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 66.44; H, 4.26.

Trouvée: C, 66.21; H, 4.52.

✓ **5-(3, 5-Bistrifluorométhylphényl)-3-méthyl-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde 62b**



Formule brute: C₁₉H₁₂F₆N₂O, M= 398.30 g/mol

Rendement: 76% (m= 0,302 g)

Solide blanc.

3,5-Bis(trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), KOAc (0,196 g, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (4,4 mg, 0,02 mmol), 3-méthyl-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0,423 g, 1,5 mmol) et le DMAc (4 mL).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,87 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,72 (s, 2H); 7,40-7,16 (m, 5H) et 2,64 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 184,7; 152,2; 144,1; 137,7; 132,2 (q, $J = 32.2$ Hz); 130,4 (m); 130,0; 129,4; 129,0; 125,5; 123,6 (m); 122,2 (q, $J = 273.0$ Hz) et 119,8.

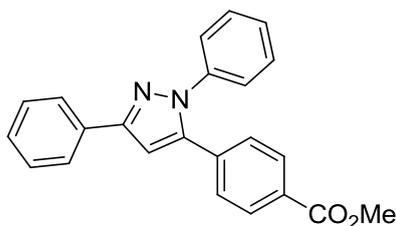
Analyse élémentaire:

Calculé : C, 57.29; H, 3.04.

VI-2-Mode opératoire pour la décarboxylation des 4-formylpyrazoles

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, le formylpyrazol arylé (1 mmol, 1 éq.), le Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 0,05 mmol), le tamis moléculaires 4 Å (300 mg) et 3 mL de xylène. Le milieu réactionnel est chauffé à 140°C pendant 22h. Après retour à température ambiante le xylène est éliminé sous pression réduite, le brut réactionnel est alors repris par 10 mL de CH₂Cl₂ puis, filtré sur silice et le solvant évaporé.

✓ **Méthyl 4-(2,5-diphénylpyrazol-3-yl)-benzoate 63**



Formule brute: C₂₃H₁₈N₂O₂, M= 354,40 g/mol

Rendement: 76% (m= 0,269 g)

Solide orangé.

Méthyl 4-(4-formyl-2,5-diphénylpyrazole-3-yl)-benzoate (0,382 g, 1 mmol).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,45-7,35 (m, 10H, 2H); 6,90 (s, 1H) et 3,92 (s, 3H).

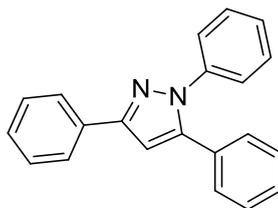
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 165,5; 151,2; 142,3; 138,9; 133,9; 131,8; 128,7; 128,1; 127,7; 127,6; 127,1; 126,8; 124,8; 124,3; 104,7 et 51,2.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 77.95; H, 5.12

Trouvée: C, 78.09; H, 4.98.

✓ 1,3,5-Triphénylpyrazole^[38] 64



Formule brute: C₂₁H₁₆N₂, M= 354,40 g/mol

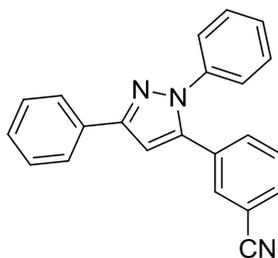
Rendement: 63% (m = 0,204 g)

Solide orangée.

1,3,5-Triphénylpyrazole-4-carbaldéhyde (0.324 g, 1 mmol).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7,70 -7,25 (m, 13H) et 6,83 (s, 1H).

✓ 3-(2,5-Diphénylpyrazol-3-yl)-benzonitrile 65



Formule brute: C₂₂H₁₅N₃, M= 321,37 g/mol

Rendement: 90% (m= 0,289 g)

Solide blanc.

3-(4-Formyle-2,5-diphénylpyrazole-3-yl)-benzonitrile (0.349 g, 1 mmol).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,50-7,30 (m, 10H) et 6,88 (s, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 151,3; 140,9; 138,5; 131,8; 131,5; 130,9; 130,7; 128,4 ; 128,2; 127,7; 127,3; 127,1; 124,8; 124,3; 117,1 ; 111,9 et 104,8.

Analyse élémentaire:

Calculé : C, 82.22; H, 4.70.

Trouvée: C, 82.34; H, 4.81.

[38] S. Mallouk, K. Bougrin, H. Doua, R. Benhida, M. Soufiaoui, *Tetrahedron.Lett.* **2004**, 45, 4143.

VII-Conclusion

Dans ce chapitre nous avons montré plusieurs résultats marquants.

- L'accès facile, en se basant sur des synthèses de la littérature, à des composés 4-formylpyrazoles non substitués en C5.
- Ces 4-formylpyrazoles ont été valorisés par des réactions d'activation de liaisons C-H qui permettent l'obtention d'une série de 4-formylpyrazoles arylés en C5 avec de bons rendements.

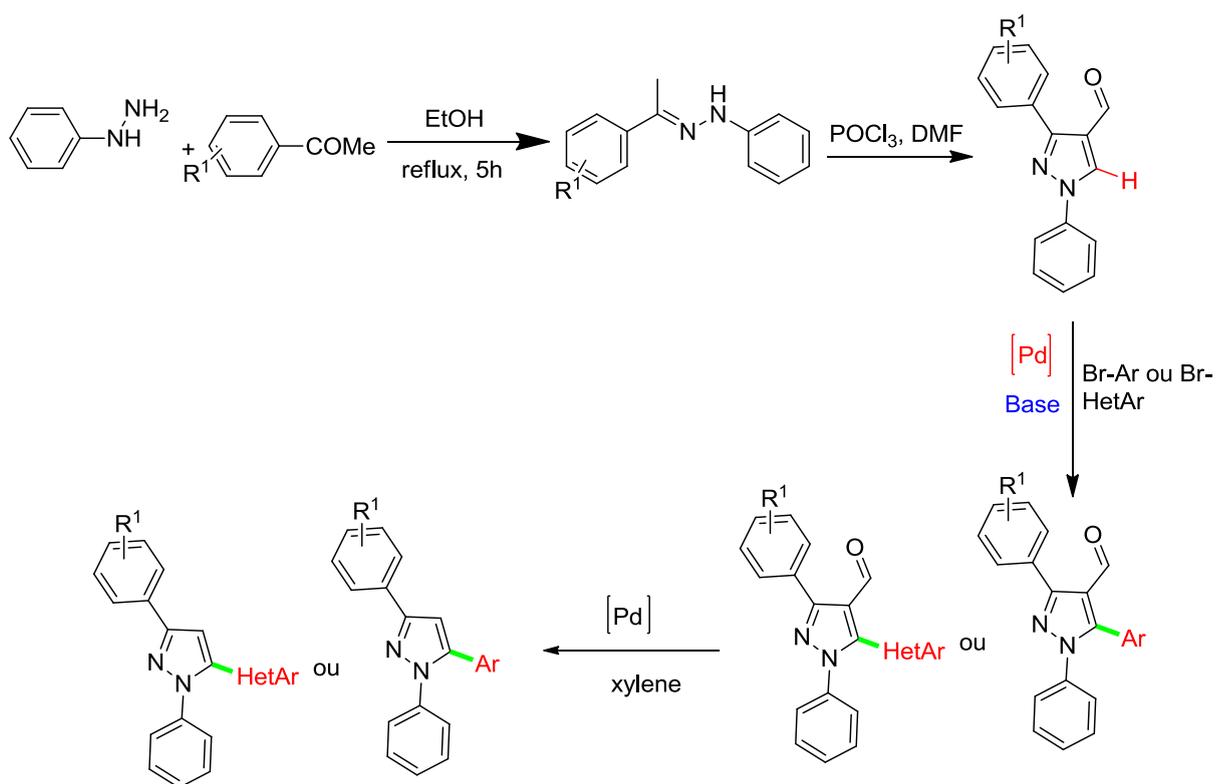


Schéma 1.18

Chapitre 2 : Arylations ou hétéroarylations directes palladocatalysées de bromofluorènes

I- Introduction

La molécule de fluorène ($C_{13}H_{10}$) est un hydrocarbure aromatique isocyclique composé de deux cycles benzénique reliés par une liaison carbone-carbone et un pont méthylène adjacent (Figure 1).

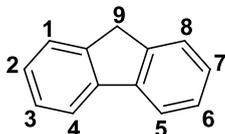


Figure 2. 1 : Structure chimique du fluorène

Les dérivés du fluorène y compris les fluorènes portant des hétéroatomique en C2 et/ou C7 attirent l'attention des chimistes de synthèse organique en raison de leurs propriétés physiques inhérentes.^[1-5]

^{5]} En effet, ils sont connus comme des matériaux électro-optiques prometteurs en raison de leurs propriétés photophysiques et électrochimiques.^[6]

Bien que la synthèse des dérivés de fluorène 2,7-disubstitués ait été largement étudiée pour la synthèse de composants électroniques^[7], vu leur large domaine d'application, nous nous sommes intéressés à leur réactivité en catalyse.

[1]: (a) Z. Peng; S. Tao; X. Zhang; J. Tang; C. S. Lee; S. T. Lee; *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 2165; (b) Z. Jiang; Z. Liu; C. Yang; C. Zhong; J. Qin; G. Yu; Y. Liu; *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 3987; (c) M. Zhu.; T. Ye; C. G. Li; X. Cao; C. Zhong; D. Ma; J. Qin; C. Yang; *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 17965; (d) D. Kumar; K. R. J. Thomas; C-P. Lee; C. Ho K; *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3159.

[2]: J. Ma ; S. Li; Y. Jiang ; *Macromolecules*, **2002**, *35*, 1109.

[3]: J. K. Yu; WC. Chen; CH. Yu; *J. Phys. Chem A.*, **2003**, *107*, 4268.

[4]: G. Agalya; C. Lv; X. Wang, M. Koyama; M. Kubo; A. Miyamoto; *Appl. Surf. Sci.*, **2005**, *244*, 195.

[5]: V. Lukes; D. Vegh; P. Hrdlovic; M. Stefko; K. Matsuzna; V. Laurinc; *Synth. Met.*, **2005**, *148*, 179.

[6]: (a) Z. Peng; S. Tao; X. Zhang; J. Tang; C. S. Lee; S. T. Lee ; *J. Phys. Chem. C.*, **2008**, *112*, 2165. (b) Z. Jiang; Z. Liu; C. Yang; C. Zhong; J. Qin; G. Yu; Y. Liu; *Adv. Funct. Mater.*; **2009**, *19*, 3987. (c) M. Zhu; T. Ye; C. G. Li; X. Cao; C. Zhong; D. Ma; J. Qin; C. Yang; *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 17965.

[7]: (a) S. Yao; K. D. Belfield; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5126. (b) D. Kumar; K. R. J. Thomas; Y. L. Chen; Y. C. Jou; J. H. Jou; *Tetrahedron.*, **2013**, *69*, 2594.

II-Aperçu bibliographique sur la réactivité du fluorène en catalyse

Afin d'obtenir le produit de couplage désiré, les équipes de Yuan ^[8] et de Schanze ^[9] ont effectué des essais de couplage de type Sonogashira en position 2 et 7 sur le fluorène bihalogéné **1** avec l'alcyne **2** et en présence d'une source de palladium (Schéma 2.1).

Les deux voies A et B diffèrent par la nature du catalyseur de palladium et par la nature de la base utilisée. A savoir du palladium au degré d'oxydation II et de la triéthylamine pour la voie **A** ou du palladium(0) et de la diisopropylamine pour la voie **B**. Les deux conditions de couplage ont montré que la réaction est chimiosélective et qu'elle s'effectue uniquement sur la position iodée. Le produit **4** résultant de la réaction de couplage de Sonogashira a été obtenu avec 82% de rendement.

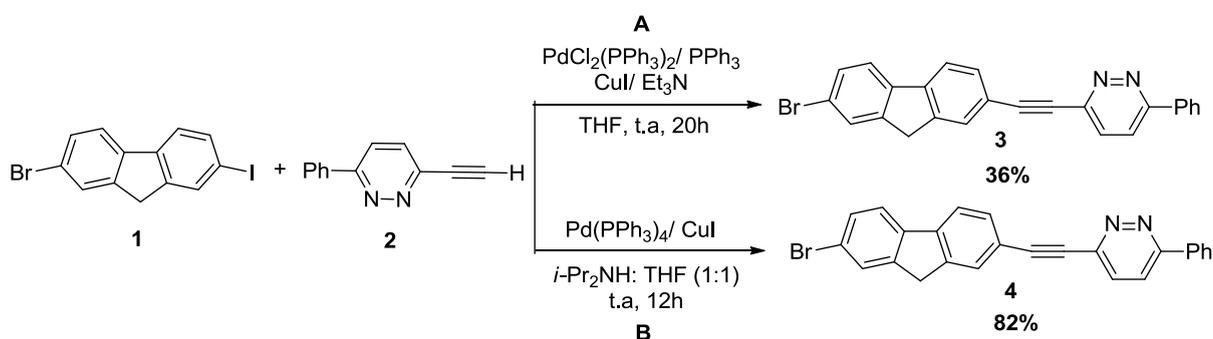


Schéma 2.1

Récemment l'équipe de Kumar ^[10] a aussi étudié le couplage du 2-bromofluorène substitué par un hétérocycle en position 7. L'utilisation de 0,5 mmol du substrat **5** et 0,55 mmol du (5-(1,3-dioxalan-2-yl)thiophène-2-yl)tributylstannane dans le DMF suivi de l'addition de 0,5 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ a conduit au produit désiré **7** avec un rendement de 63% (Schéma 2.2).

[8]: S.-C. Yuan, Q. Sun, T. Lei, B. Du, Y.-F. Li, J. Pei, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4165.

[9]: E. Rogers, J. E. Slagle, D. M. Krein, A. R. Burke, B. C. Hall, A. Fratini, D. G. McLean, P. A. Fleitz, T. M. Cooper, M. Drobizhev, N. S. Makarov, A. Rebane, K.-Y. Kim, R. Farley, K. S. Schanze, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 6483.

[10]: D. Kumar, K. R. Justin Thomas, C. P. Lee, K. Chuan Ho, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3159.

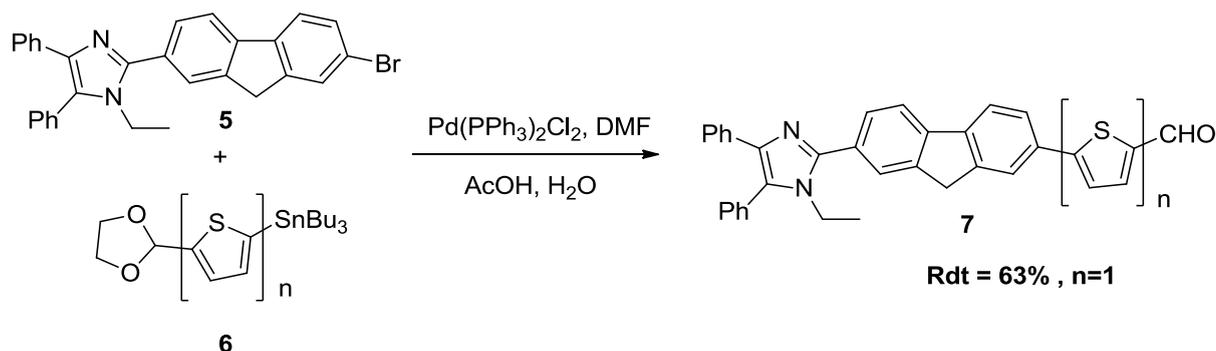


Schéma 2.2

Le fluorène^[11] **10** est formé avec un rendement de 73% par un couplage de Stille entre le 2-bromo-9,9-dioctylfluorène et le 2,2'-bithiophène-5-yltriméthylstannane dans des conditions de couplage classiques (Schéma 2.3).

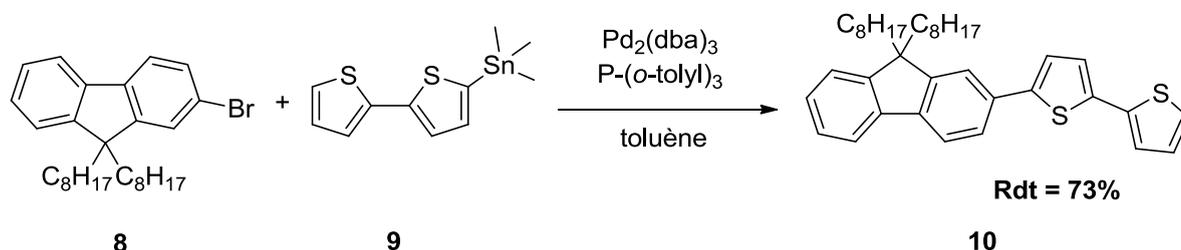


Schéma 2.3

Dans les mêmes conditions de couplage de Stille, Zhang a préparé le 2,2'-(9,9-dioctylfluorène-2,7-diyl)dithiophène avec un rendement de 84% en couplant le 2,2-dibromo-9,9-dioctylfluorène avec le thiophène mono-stannylé **12** (Schéma 2.4).

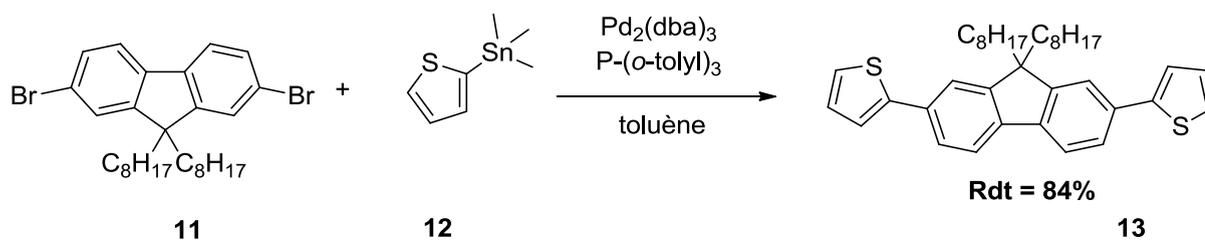


Schéma 2.4

L'équipe de Lu^[12] et l'équipe de Fujinami^[13] ont aussi étudié aussi la réactivité du 2,7-dibromo-9,9-dioctylfluorène **11** en changeant les conditions opératoires.

[11]: X. Zhang; Y. Qu; L. Bu; H. Tian; J. Zhang; L. Wang; Y. Geng; F. Wang. *J. Chem. Eur.*, **2007**, *13*, 6238.

[12]: W. Lu, J. Kuwabara, T. Kanbara, *Polym. Chem.*, **2012**, *3*, 3217

[13]: Y. Fujinami, J. Kuwabara, W. Lu, H. Hayashi, T. Kanbara, *ACS Macro Lett.*, **2012**, *1*, 67.

La réaction de couplage entre le 1-phénylpyrrole **14** avec le 2,7-dibromo-9,9-dioctylfluorène a été effectuée en utilisant 2 mol% de Pd(OAc)₂ dans le DMAc et en présence de deux bases le PivOH et K₂CO₃ à une température de 100°C. Ces conditions ont permis la formation du produit de couplage avec peu de sous produits (Schéma 2.5).

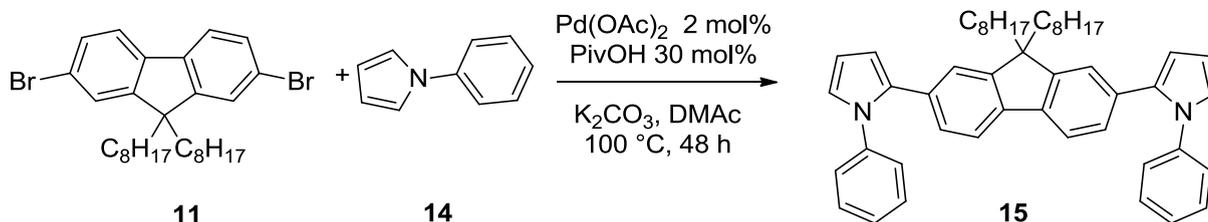


Schéma 2.5

En 2013, l'équipe de Lu^[14] a étudié la réaction de couplage du 2,7-dibromo-9,9-dioctylfluorène avec le pyrrole **16** dans le *m*-xylène et en utilisant un système catalytique à base de ruthénium. Cette réaction a donné naissance au produit de couplage désiré **17** avec un rendement de 76% (Schéma 2.6).

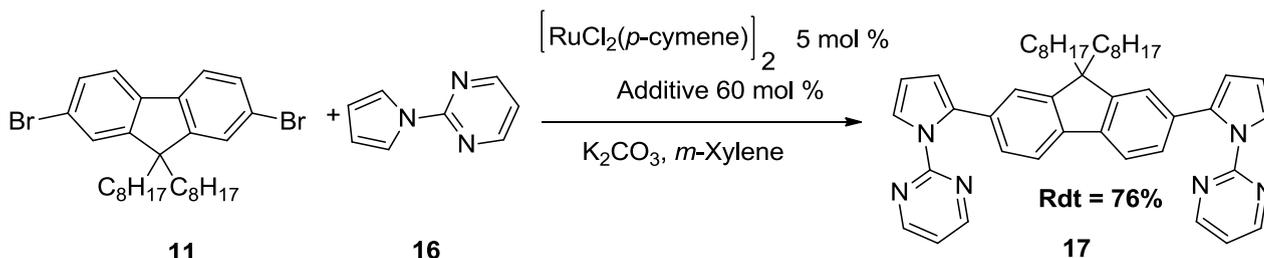


Schéma 2.6

En 2006, Yang et coll.^[15] ont étudié la réactivité du fluorène **18** disubstitué. Le couplage de **18** avec un dérivé dibromoaryle dans le toluène et en présence de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur conduit au produit souhaité avec un bon rendement (Schéma 2.7).

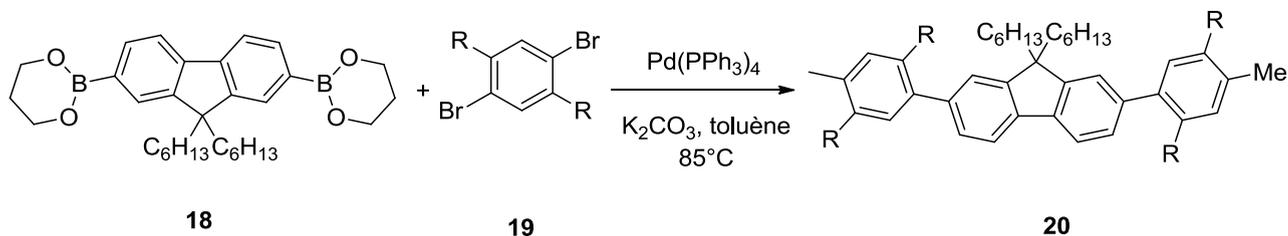


Schéma 2.7

[14]: L. Wei ; K. Junpei ; K. Takaki ; *J. Macromol. Rapid Commun.*, **2013**,34, 1151.

[15]: G. Zhang Ang; P. Chen; T. Liu; M. Wang; W. Huang. *Polym. Ado. Technol.*, **2006**, 17, 544.

William et coll.^[16] ont étudié la réactivité de la 2,7-dibromofluorène **22** avec le 2-(3',4'-dihexyl-[2,2':5',2''-terthiophen]-5-yl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **21** selon un couplage de Suzuki. La réaction a été réalisée dans le THF et catalysée par Pd(Ph₃P)₄ (Schéma 2.8).

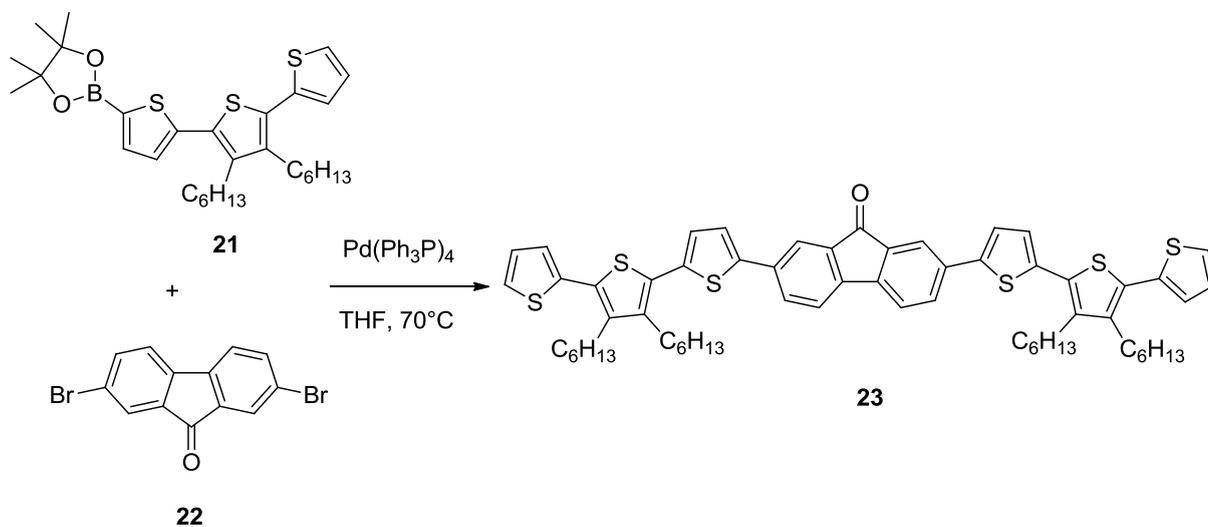


Schéma 2.8

De même l'équipe de Giovanella^[17], Destri^[18] et Pasini^[19] a étudié la réactivité du 2,7-dibromofluorène avec divers hétérocycles dans les mêmes conditions opératoires.

[16]: W. Porzio; S. Destri; M. Pasini; U. Giovanella; M. Ragazzi; G. Scavia; D. Kotowski; G. Zolli; B. Vercelli. *New. J. Chem.*, **2010**, 34, 1961.

[17]: U. Giovanella; M. Ragazzi; S. Destri; W. Porzio; C. Botta, *Synth. Met.*, **2008**, 158, 113.

[18]: S. Destri; M. Pasini; C. Botta; W. Porzio; F. Bertini; L Marchio, *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, 924.

[19]: M. Pasini; W. Porzio; S. Destri; U. Giovanella; *Synth. Met.*, **2004**, 146, 259.

II-Travaux Personnels

II-1- Optimisation des conditions de la réaction d'arylation

II-1-1-Influence du solvant

Pour mieux cerner le potentiel de cette réaction, nous avons essayé différentes conditions expérimentales. Dans le premier essai, nous avons testé les conditions de Vries ^[20]. Nous avons débuté notre étude par le couplage du 2-éthyl-4-méthylthiazole avec le 2-bromofluorène dans le DMAc à 150°C. Dans ces conditions, le produit souhaité a été obtenu avec un rendement de 80 % pour une conversion de 90% (Tableau 2.1, Entrée 1). Dans ce cas, aucune formation de sous produit n'a été détectée. En revanche, dans les mêmes conditions en remplaçant le DMAc par du DMF ou de la NMP (Tableau 2.1, Entrés 2 et 3) nous avons obtenu des conversions supérieures à celle observée avec le DMAc, mais l'inconvénient de l'utilisation de ces deux solvants résulte de la formation de plusieurs sous produits. Deux autres essais ont été effectués dans le xylène et le CPME. Ces solvants ont conduit à des conversions inférieure à celle obtenue avec le DMAc (Tableau 2.1, Entrée 4, 5). Le DMAc semble donc être le solvant la plus approprié pour ce type de couplage.

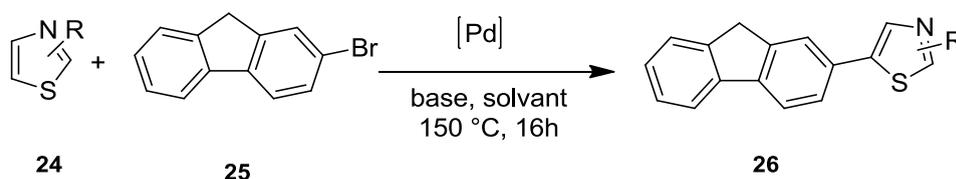


Tableau 2.1 : Etude de l'influence de la nature du solvant sur le rendement

Entrée	Solvant	Conv. (%)	Rendement (%)
1	DMAc	90	80
2	DMF	85	87
3	NMP	94	82
4	xylène	62	
5	CPME	61	

(PdCl(C₃H₅)(dppb) (1 mol%), hétérocycle (1,5 mmol), 2-bromofluorène(1 mmol), KOAc (2 mmol), solvant, 150°C , 16h.)

[20] :A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3285.

II-1-2- Influence de la base

Ensuite, l'influence de plusieurs bases a été étudiée en utilisant 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) dans le DMAC et à 150°C. Les réactions effectuées avec K₂CO₃ ou Cs₂CO₃ comme bases ont donné le produit de couplage souhaité avec des conversions de 76 et 90 %, respectivement (Tableau 2.2, Entrées 2 et 3). L'utilisation de NaOAc a conduit à une conversion de 71% alors que dans le cas de KOAc nous avons obtenu une conversion de 91% (Tableau 2.2, Entrée 4). L'acétate de potassium s'avère être la base la plus intéressante et a été utilisée par la suite.

Tableau 2.2 : Influence de la nature de base sur le rendement

Entrée	Base	Conv.(%)	Rendement (%)
1	KOAc	91	80
2	K ₂ CO ₃	90	76
3	Cs ₂ CO ₃	76	
4	NaOAc	71	

(PdCl(C₃H₅)(dppb) (1 mol%), hétérocycle (1,5 mmol), 2-bromofluorène (1 mmol), base (2 mmol), DMAC, 150°C, 16h.)

II-1-3-Influence de la source de palladium

Nous avons également étudié l'influence de la nature du catalyseur. L'utilisation de PPh₃ ou dppb comme ligands associés à 1 mol% de Pd(OAc)₂ s'est révélé peu efficace. En effet, ces systèmes catalytiques ont conduit à des conversions de 69% et de 71%, respectivement. Dans ces cas on observe également la formation de sous produits (Tableau 2.3, Entrées 4 et 5). Les autres catalyseurs de palladium de degré d'oxydation (II) tel que PdCl₂ ou Pd(OAc)₂ ont donné des conversions similaires (Tableau 2.3, Entrée 2 et 3).

Tableau 2.3 : Influence de la nature du catalyseur

Entrée	Catalyseur (%)	Conv. (%)	Rendement (%)
1	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	91	80
2	PdCl ₂ (0,5)	87	77
3	Pd(OAc) ₂ (0,5)	86	80
4	Pd(OAc) ₂ (1)/ PPh ₃ (2)	69	

5	Pd(OAc) ₂ (1)/ dppb (1)	71
---	------------------------------------	----

([Pd], hétérocycle (1,5mmol), 2-bromofluorène (1mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, 150°C, 16h.)

II-1-4-Influence de la température

Afin de réduire la quantité de sous produits formés au cours de cette réaction et qui pourrait être due à une température de réaction trop élevée, une réaction a été effectuée à 120°C au lieu de 150°C. Une conversion totale du bromure d'aryle a été observée avec un rendement isolé supérieur à celui trouvé à 150°C (Tableau 2.4, Entrée 2).

Tableau 2.4 : Influence de température

Entrée	Temp (°C)	Conv. (%)	Rendement (%)
1	150	91	80
2	120	100	93

(PdCl(C₃H₅)(dppb) (1mol%), hétérocycle (1,5 mmol), 2-bromofluorène (1 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, T°C, 16h.)

Cette étude nous a permis de déterminer les conditions optimales de synthèse du produit de couplage du 2-bromofluorène : 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) dans le DMAc à 150 °C ou parfois à 120 °C en présence de KOAc comme base pendant 16h. Pour la suite, l'influence des divers composés hétérocycliques pour le couplage avec le 2-bromofluorène a été étudiée.

III-Couplage entre le 2-bromofluorène et des hétérocycles

III-1-Couplage avec des thiazoles

Pour commencer l'étude de ce système, nous nous sommes intéressés à l'arylation des thiazoles (Schéma 2.10). Dans ce cas, nous avons observé que la réactivité des 2-*i*-butylthiazole, 2-éthyl-4-méthylthiazole et 2-méthyl-4-*tert*-butylthiazole était très similaire lors de leur couplage avec le 2-bromofluorène. En effet, de très bons rendements ont été obtenus pour ces trois réactifs. Le 2-éthyl-4-méthylthiazole s'est montré particulièrement réactif pour cette réaction. En effet, le produit désiré a été isolé avec un rendement de 85% en utilisant 0,1 mol% de catalyseur (Tableau 2.5, entrée 2).

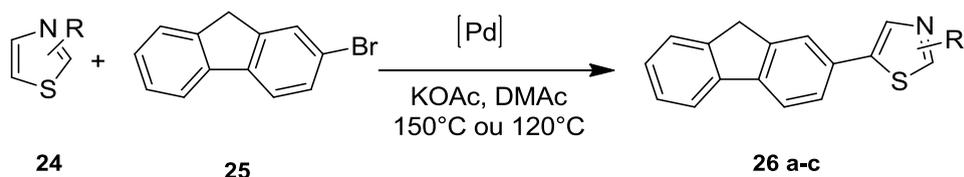


Schéma 2.10 : couplage du 2-bromofluorène avec des thiazoles

Tableau 2.5 : Arylation directe du 2-bromofluorène avec des thiazoles

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendements (%)
1	2- <i>i</i> -butylthiazole	 26 a	80*
2	2-éthyl-4-méthylthiazole	 26 b	88*
			85**
3	2-méthyl-4- <i>tert</i> -butylthiazole	 26 c	79*
			58***

(Thiazole (1,5éq.), 2-bromofluorène (1 éq.), KOAc (2 éq.), DMAc (2 mL), 150°C sous atmosphère inerte, 16h)

* 1 mol % PdCl(C₃H₅)(dppb) à 150°C

** 0,5 mol% Pd(OAc)₂ à 120°C

*** 0,1mol% Pd(OAc)₂ à 120°C

Les structures des composés **26a-c** ont été confirmées par résonance magnétique nucléaire RMN ¹H et RMN ¹³C.

III-1-1- Caractérisation spectroscopique

III-1-1-1-Spectroscopie RMN du proton

Les spectres RMN du proton sont en accord avec les structures proposées. Ils présentent les signaux ou groupes de signaux caractéristiques des différents types de protons.

Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN ^1H du composé **26a** enregistré dans le chloroforme deutérié à 400MHz.

Le spectre RMN ^1H permet de repérer les signaux suivants :

- Des signaux d'intégrations 8H situés à 7,88-7,32 ppm correspondant aux 8 protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 2H situé à 3,91 ppm correspondant à H₇.
- Un doublet d'intégration 2H situé à 2,90 ppm correspondant à H₄ avec une constante de couplage $J = 7,5\text{Hz}$.
- Un multiplet d'intégration 1H situé à 2,17 ppm correspondant à H₅.

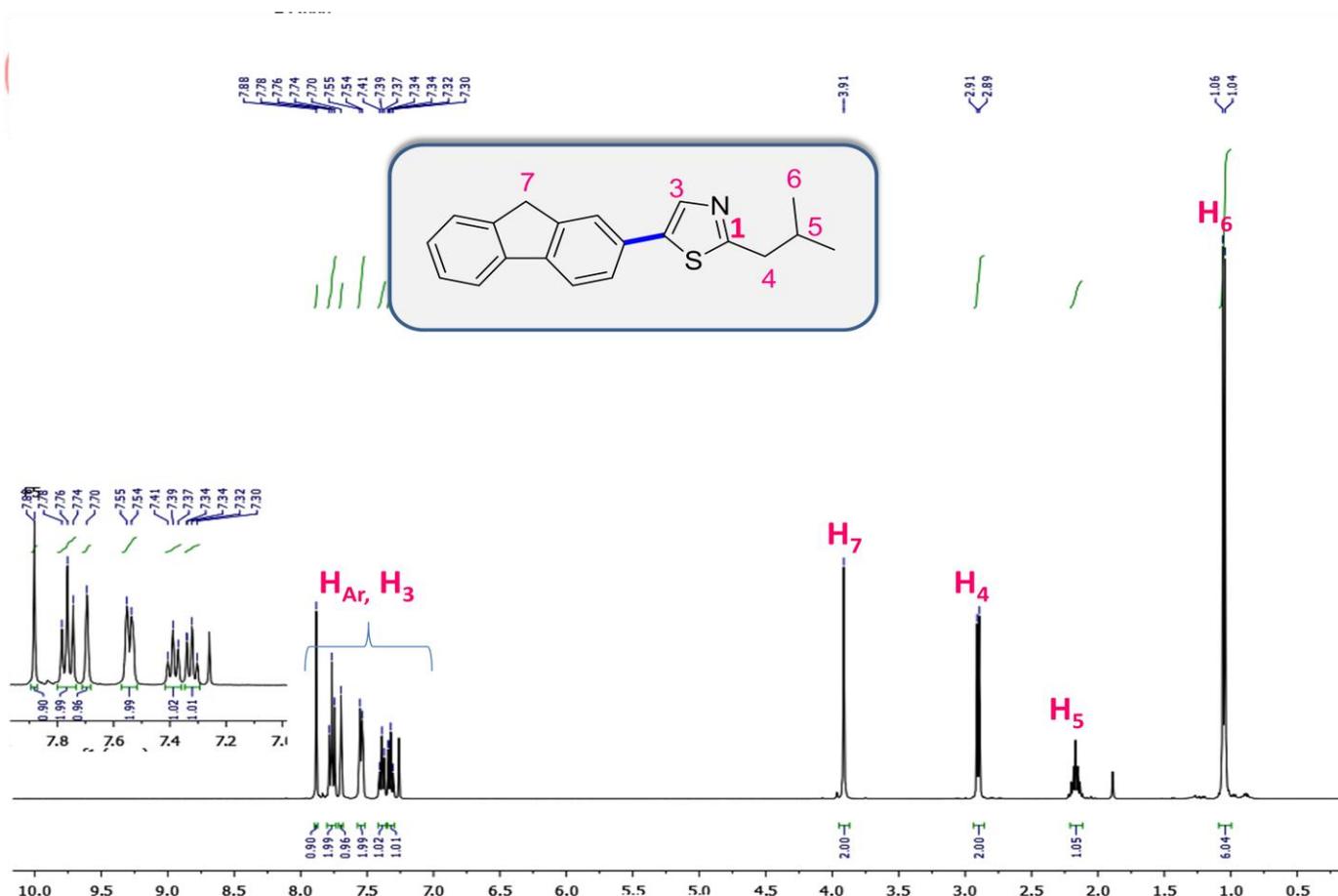


Figure 2.2 : spectre RMN ^1H du composé **26a** enregistré dans CDCl_3 à 400 MHz

III-1-1-2-Spectroscopie RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100MHz confirme bien la structure. Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale de proton à permis de révéler les principaux signaux suivants :

- Un pic à 22,2 ppm relatif à C₆, 6'.
- Un pic à 42,5 ppm correspondant à C₇.
- Un pic à 169,2 ppm correspondant à C₁.

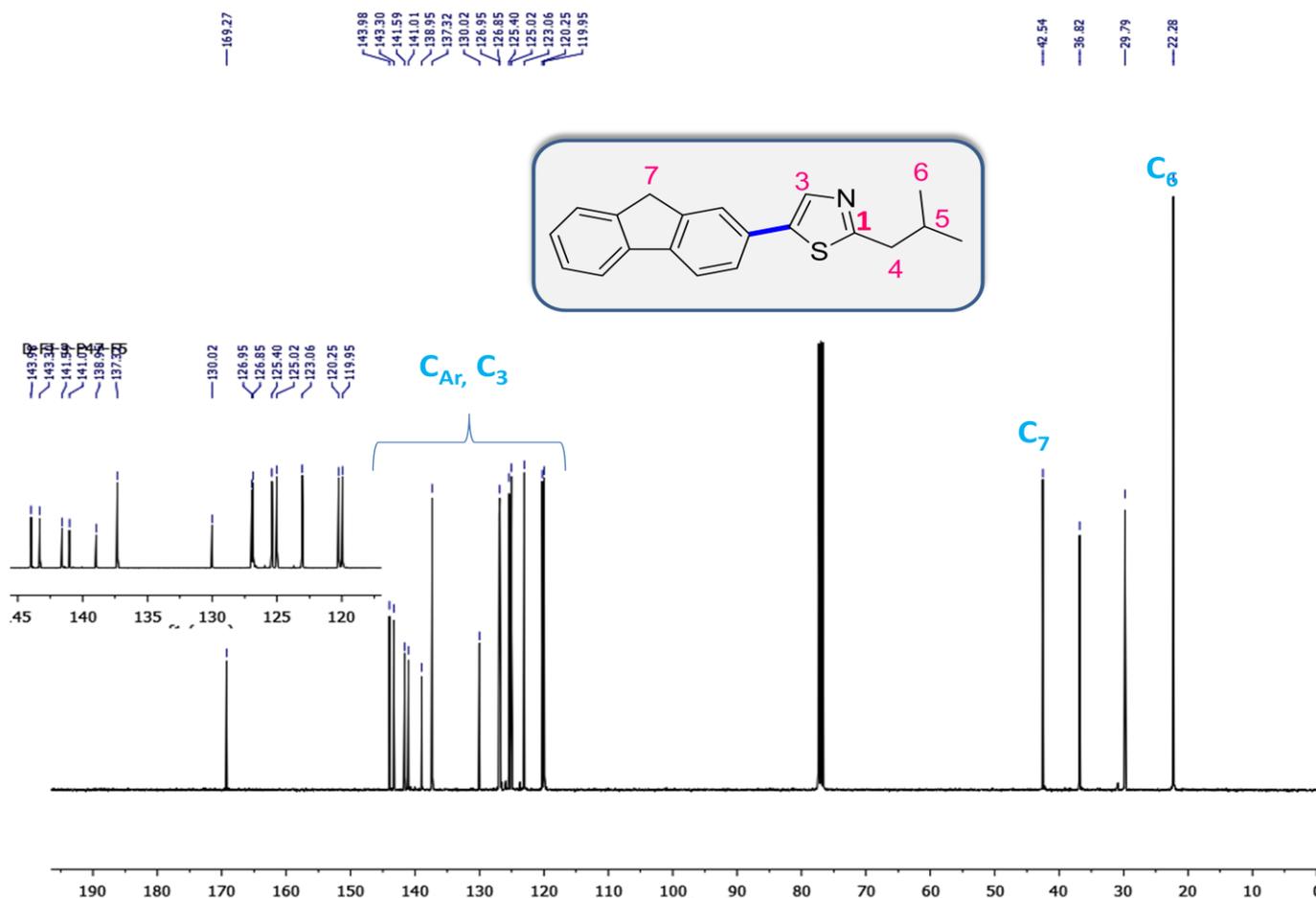


Figure 2.3 : spectre RMN¹³C du composé **26a** enregistré dans CDCl₃ à 100 MHz

III-2-Couplage avec des thiophènes

Avec les mêmes conditions optimisées, une gamme de thiophènes s'est également révélée être réactive pour les réactions de couplage catalysée par le palladium.

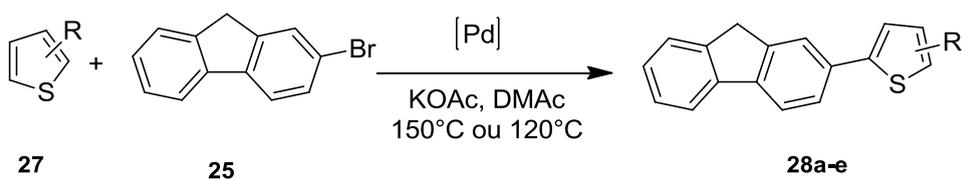
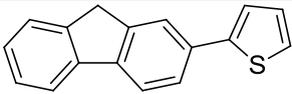
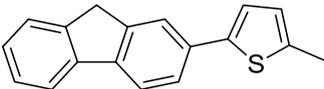
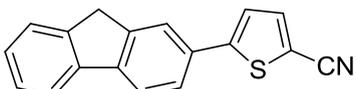
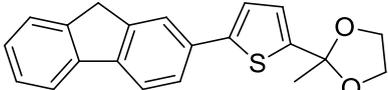


Schéma 2.11: couplage du 2-bromofluorène avec des thiophènes

Afin d'éviter la possibilité d'une 2,5-biarylation sur un thiophène non substitué, nous avons engagé 3 éq de ce dernier avec 1 éq de 2-bromofluorène, en présence de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb). Le produit de monoarylation a été obtenu avec un rendement de 74%.

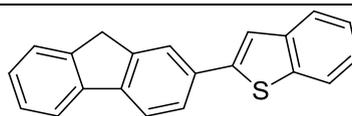
Dans le cas du 2-méthylthiophène, le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 81% en utilisant 1 éq de thiophène et 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb). En raison de la haute réactivité de la réaction d'arylation du 2-méthylthiophène avec le 2-bromofluorène, nous avons fait trois essais, en faisant varier la nature et la quantité du catalyseur. L'utilisation de 0,5 mol% d'acétate de palladium au lieu de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) a conduit au produit de couplage avec un rendement de 77%. Par contre une diminution de la quantité de catalyseur à 0,1 mol% de Pd(OAc)₂ a conduit au produit de couplage avec un rendement de 39% (Entrée 2). Ensuite, nous avons fait réagir le 2-bromofluorène avec d'autres thiophènes contenant un groupement fonctionnel en position C2. Ces derniers fournissent les produits désirés avec des rendements variant entre 42% et 78% (Entrée 3,4). Dans le cas du benzothiophène, le produit arylé a été obtenu avec un rendement de 61% (Entrée 5).

Tableau 2.6 : Arylation directe du 2-bromofluorène avec des thiophènes.

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendement (%)
1	Thiophène	 28a	74****
2	2-Méthylthiophène	 28b	81* 77** 39***
3	Thiophène-2-carbonitrile	 28c	42*
4	Méthyl-2-thiophène-2-yl-[1,3]-dioxolane	 28d	78*

5

Benzothiophène

**28e**

61*

(Thiophène (1,5 éq.), 2-bromofluorène (1 éq.), KOAc (2 éq.), DMAc (2 mL), 150°C sous atmosphère inerte, 16h.)

* 1 mol % PdCl(C₃H₅)(dppb) à 150°C

** 0,5 mol% Pd(OAc)₂ à 120°C

*** 0,1 mol% Pd(OAc)₂ à 120°C

**** 3 éq. de thiophène

III-2-1- Caractérisation spectroscopique

III-2-1-1-Spectroscopie RMN du proton

Le spectre RMN du proton du composé **28b** a été enregistré dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. L'analyse de spectre confirme bien la structure proposée. En effet, on observe :

- Des signaux d'intégrations 7H situé à 7,88-7,32 ppm correspondant à 7 protons aromatiques.
- Un doublet d'intégration 1H situé à 7,15 ppm correspondant à un proton thiophénique avec une constante de couplage $J = 2,5$ Hz.
- Un doublet d'intégration 1H situé à 6,75 ppm correspondant à un proton thiophénique avec une constante de couplage $J = 2,5$ Hz.
- Un singulet d'intégration 2H situé à 3,91 ppm correspondant au CH₂.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 2,53 ppm correspondant au méthyle.

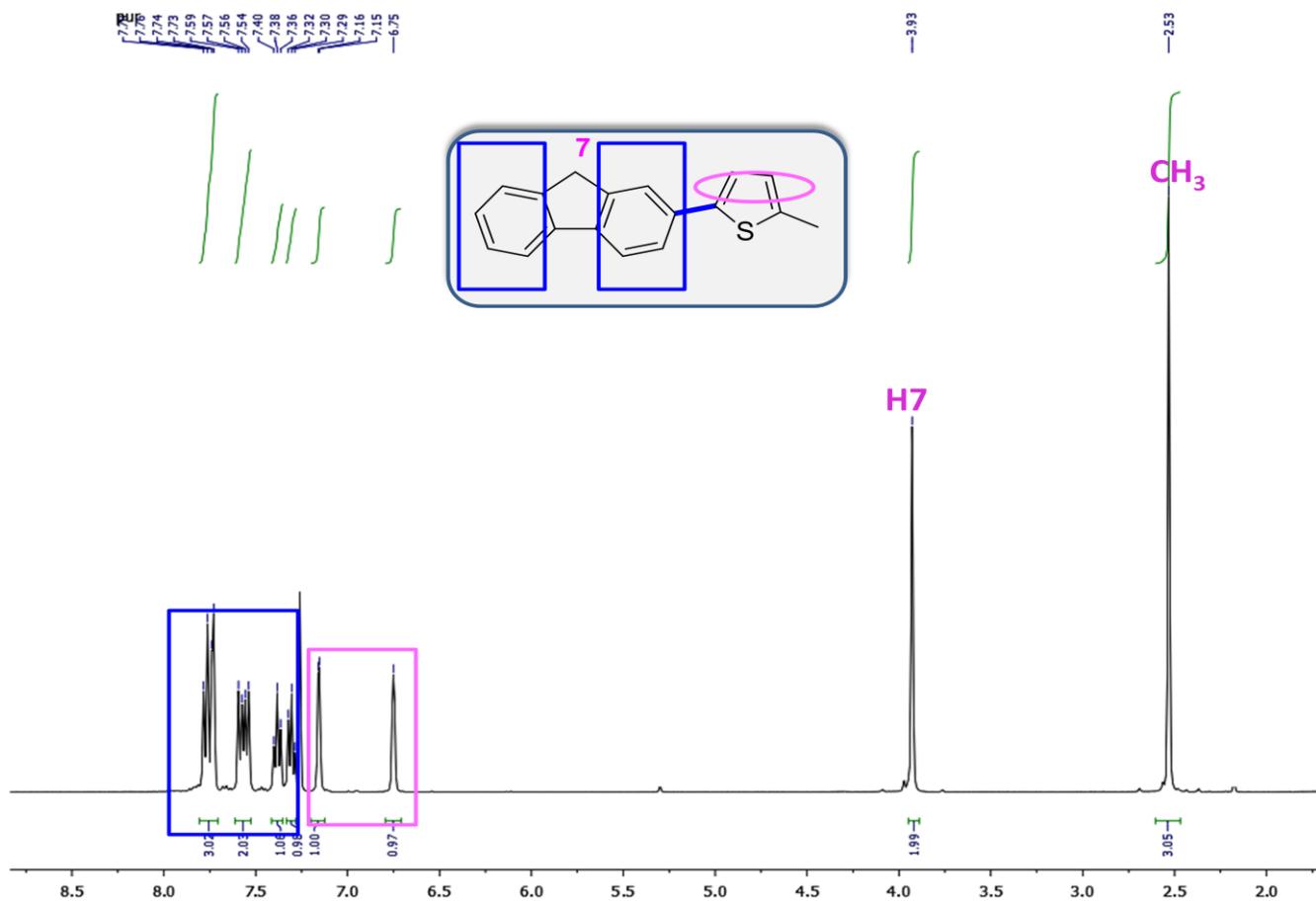


Figure 2.4 : spectre RMN^1H du composé **28b** enregistré dans CDCl_3 à 400 MHz

III-2-1-2-Spectroscopie RMN^{13}C

Le spectre RMN^{13}C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100MHz confirme bien la structure. Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale de proton à permis de révéler les signaux suivants :

- Un pic à 15,4 ppm relatif au méthyle.
- Un pic à 36,8 ppm correspondant au CH_2 .

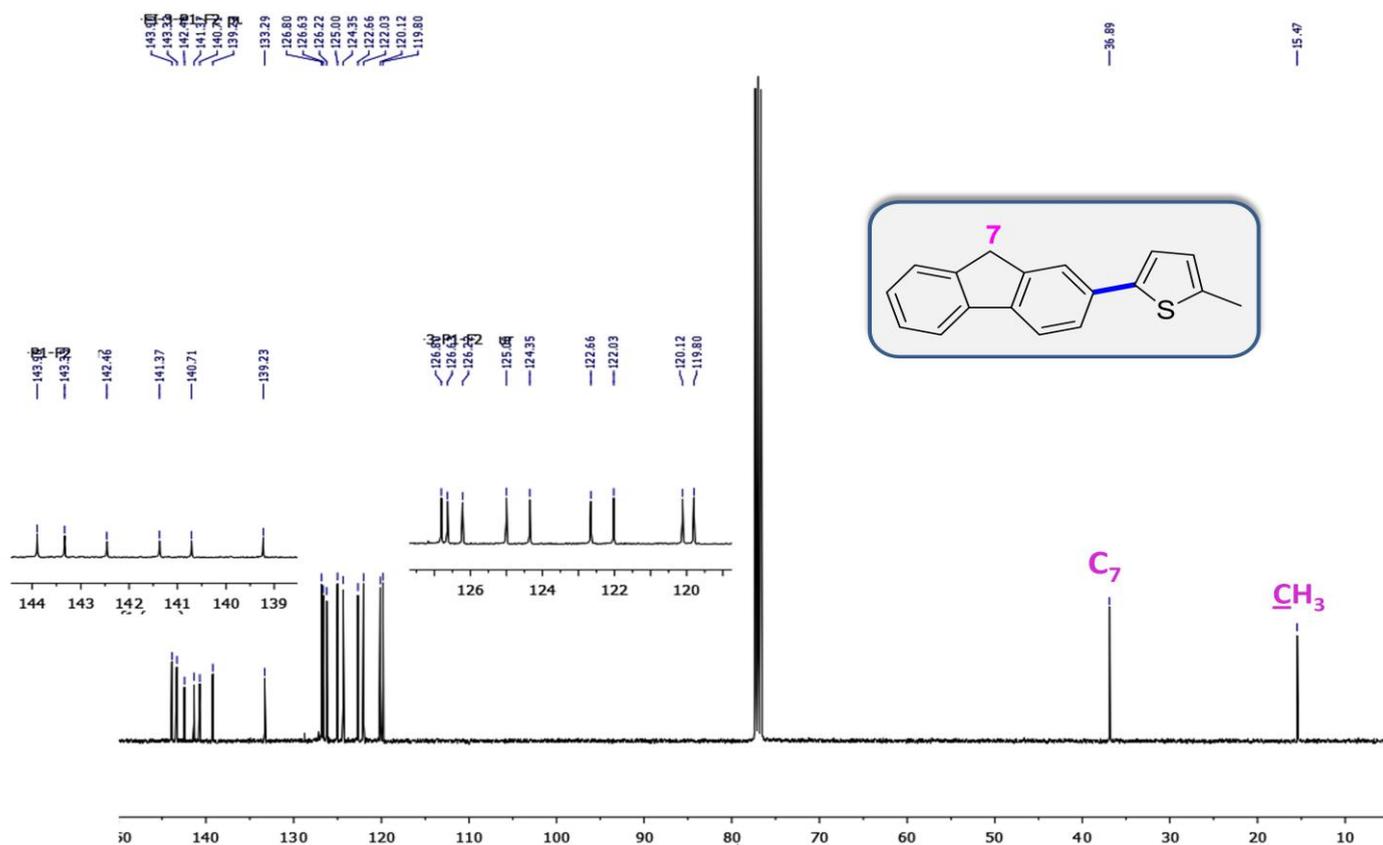


Figure 2.5 : spectre RMN¹³C du composé **28b** enregistré dans CDCl₃ à 100 MHz

III-3-Couplage avec des furanes et isoxazoles

Avec les mêmes conditions de réaction, des furanes et des isoxazoles ont été utilisés comme précurseurs pour l'arylation directe du 2-bromofluorène catalysée au palladium (Tableau 2.4, schéma 2.12).

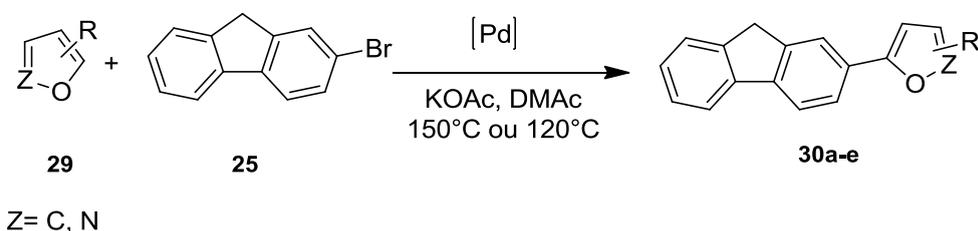


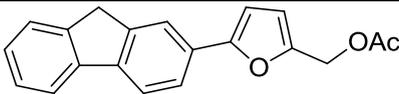
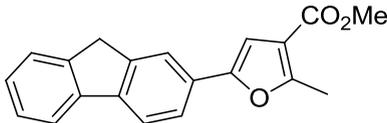
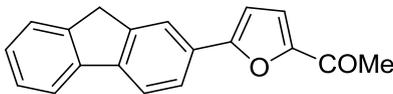
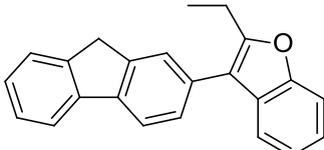
Schéma 2.12: couplage du 2-bromofluorène avec des furanes et des isoxazoles

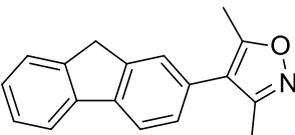
En premier lieu, nous avons engagé deux furanes monosubstitués en position C2 avec le 2-bromofluorène en présence de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) (Entrées 1et 3). Les dérivés de couplage ont été isolés avec des rendements de 65% et 62%, respectivement.

Dans les mêmes conditions, l'utilisation d'un furane disubstituée en C2 et C3 a conduit au produit arylé en C5 avec un bon rendement (Entrée 2). La même réaction a été effectuée en faisant changer la nature et la quantité de catalyseur. En effet, la présence de 0,5 mol% d'acétate de palladium n'a fourni le produit de couplage qu'avec 51% de rendement. Le 2-éthylbenzothiophène et le 2-bromofluorène dans les mêmes conditions ont conduit à la formation du produit désiré avec un rendement de 71%.

En deuxième lieu, la réactivité du 3,5-diméthylisoxazole a été étudiée dans les mêmes conditions. Cette réaction génère le produit de couplage avec un rendement de 82% en présence de 1 mol % de PdCl(C₃H₅)(dppb). Par contre une diminution importante du rendement (14%) a été observée lors de l'utilisation de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ (Entrée 5). Au cours de ce type de couplage nous avons constaté que la réaction est régiosélective en position 4.

Tableau 2.7 : Arylation directe du 2-bromofluorène avec des furanes et isoxazoles.

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendement (%)
1	Furfuryl acétate	 30a	65*
2	Méthyl-2-méthylfurane-3-carboxylate	 30b	79* 51**
3	2-Acétylfurane	 30c	62*
4	2-Ethylbenzofurane	 30d	71*

5	3,5-		82*
	Diméthylisoxazole		14**

(Furane ou isoxazole (1,5 éq.), 2-bromofluorène (1 éq.), KOAc (2 éq.), DMAc (2 mL), 150°C sous atmosphère inerte, 16h.)

* 1 mol % PdCl(C₃H₅)(dppb) à 150°C

** 0,5 mol% Pd(OAc)₂ à 120°C

III-3-1- Caractérisation spectroscopique

III-3-1-1-Spectroscopie RMN du proton

Le spectre RMN du proton du composé **30b** a été enregistré dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Ceci confirme bien la structure proposée.

En effet, on observe :

- Des signaux d'intégrations 7H situés à 7,84-7,31 ppm correspondant à 7 protons aromatiques.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 6,91 ppm correspondant à un proton furanique.
- Un singulet d'intégration 2H situé à 3,91 ppm correspondant à H₇.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 3,87 ppm correspondant à H₅.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 2,67 ppm correspondant à H₈.

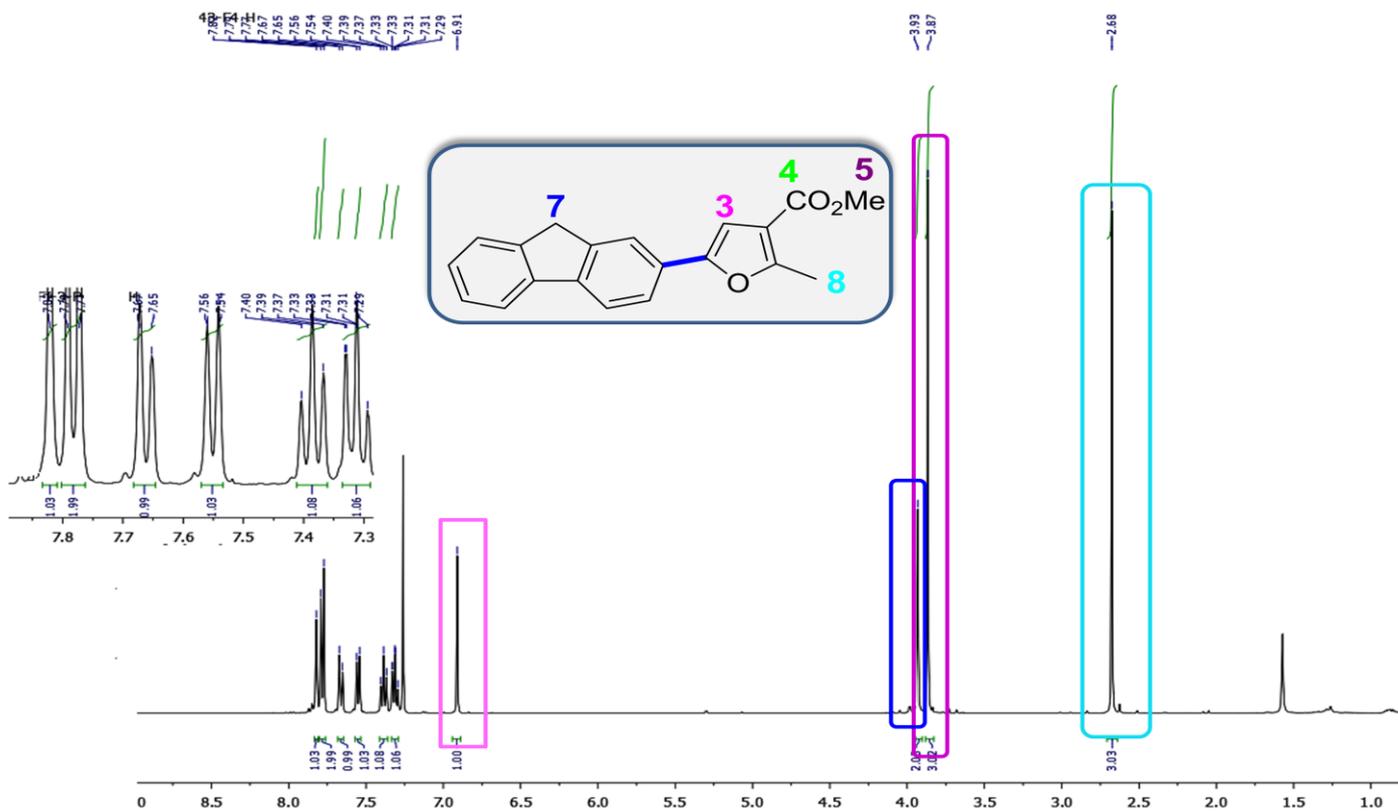


Figure 2.6 : spectre RMN¹H du composé **30b** enregistré dans CDCl_3 à 400 MHz

III-3-1-2-Spectroscopie RMN ¹³C

Le spectre RMN ¹³C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100MHz confirme bien la structure. Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale du proton à permis de révéler les signaux suivants :

- Un pic à 15,4 ppm relatif à C₈.
- Un pic à 36,8 ppm correspondant à C₅.

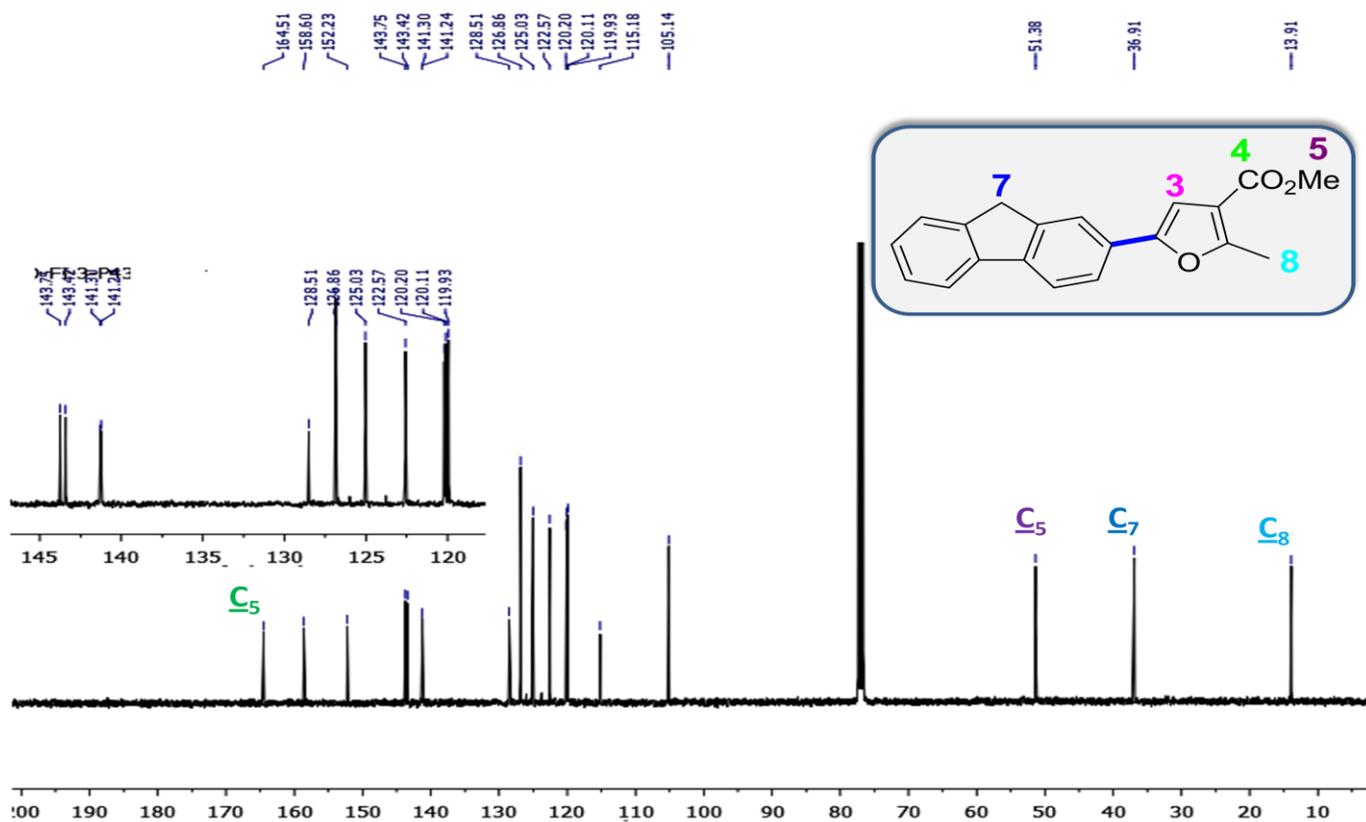


Figure 2.7 : spectre RMN¹³C du composé **30b** enregistré dans CDCl₃ à 100 MHz

III-3-Couplage avec des pyrroles et pyrazoles.

Des dérivés du pyrazole ont été couplés avec le 2-bromofluorène en présence de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb). Les produits souhaités ont été isolés avec des rendements variant entre 53% et 65% (Entrées 1, 2 et 3). Deux dérivés d'imidazoles ont conduit aux produits arylés avec des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les dérivés du pyrrole. Ceci peut être expliqué par la grande réactivité des imidazoles (Entrées 4,6). Finalement, la même réaction a été réalisée avec le 1-méthyl-1*H*-pyrazole qui génère le produit attendu avec 58% de rendement.

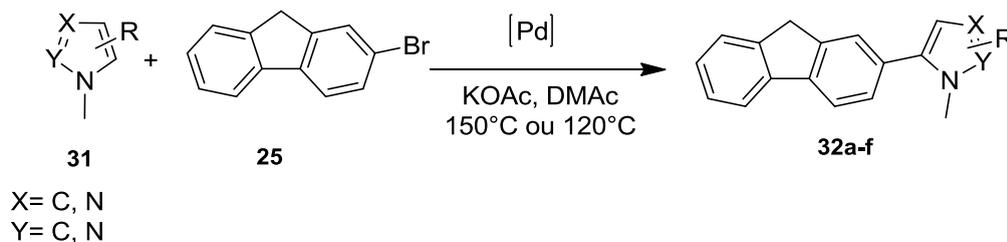
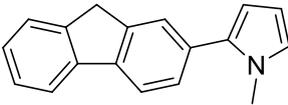
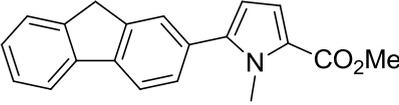
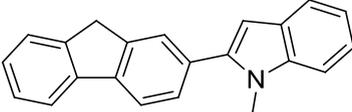
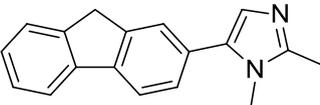
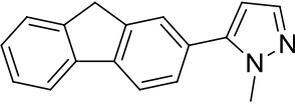
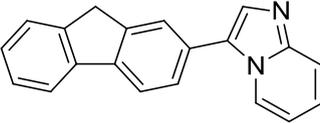


Schéma 2.13: couplage du 2-bromofluorène avec des hétérocycles azotés.

Tableau 2.8 : Arylation directe du 2-bromofluorène avec des composés pyrazoles

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendement (%)
1	<i>N</i> -Méthylpyrrole	 32a	62
2	Méthyl-1-méthylpyrrole-2-carboxylate	 32b	65
3	<i>N</i> -Méthyl-1H-indole	 32c	53
4	1,2-Diméthyl-1H-imidazole	 32d	80
5	<i>N</i> -Méthyl-1H-pyrazole	 32e	58
6	Imidazol [1,2]-pyridine	 32f	88

(PdCl(C₃H₅)(dppb) 1 mol% , Hétérocycle azoté (1,5 éq), 2-bromofluorène (1 éq), KOAc (2 éq), DMAc (2 ml), 150 °C sous atmosphère inerte, 16h.)

III-3-1- Caractérisation spectroscopique

Les analyses spectroscopiques des différents hétérocycles arylés ont bien confirmé les structures proposées. Citons à titre d'exemple les analyses du composé **32b**.

III-3-1-1- Spectroscopie RMN du proton

Le spectre RMN du proton du composé **32b** a été enregistré dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Ceci confirme bien la structure proposée. En effet, on observe :

- Des signaux d'intégrations 7H situés à 7,84-7,31 ppm correspondant à 7 protons aromatiques.
- Deux doublets d'intégration 2H situés à 7,05 et 6,25 ppm correspondant aux 2 protons du pyrrole.
- Un singulet d'intégration 2H situé à 3,91 ppm correspondant à H₇.
- Deux singulets d'intégration 3H situés à 3,80 et 3,87 ppm correspondant à H₁ et H₃.

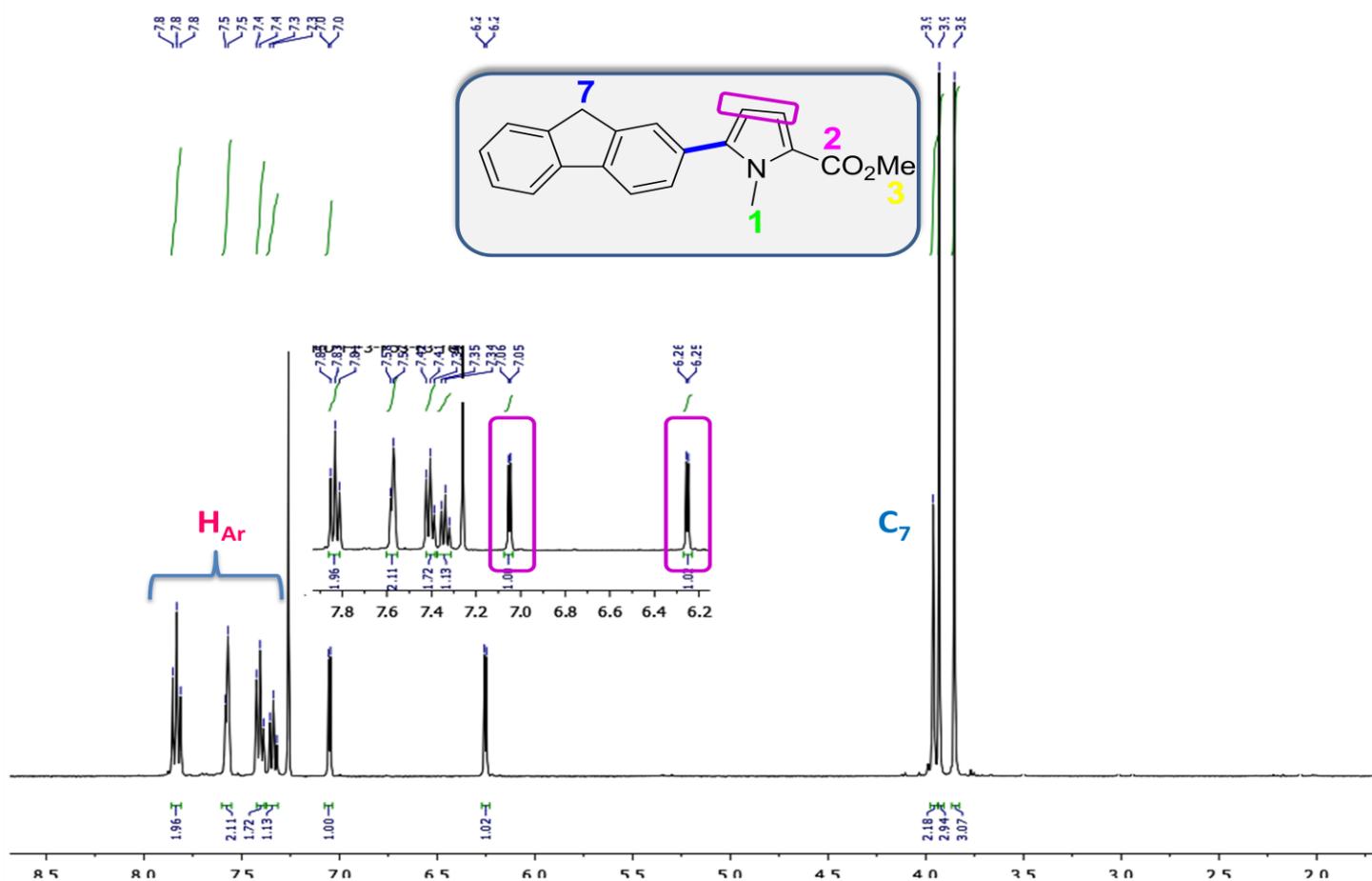


Figure 2.8 : spectre RMN¹H du composé **32b** enregistré dans CDCl₃ à 400 MHz

III-3-1-2-Spectroscopie RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100MHz confirme bien la structure. Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale de proton à permis de révéler les signaux suivants :

- Des pics à 36,9 et 34,5 ppm relatif à C_7 et C_1 .
- Un pic à 51,0 ppm correspondant à C_3 .
- Un pic à 161,9 ppm correspondant à C_2 .

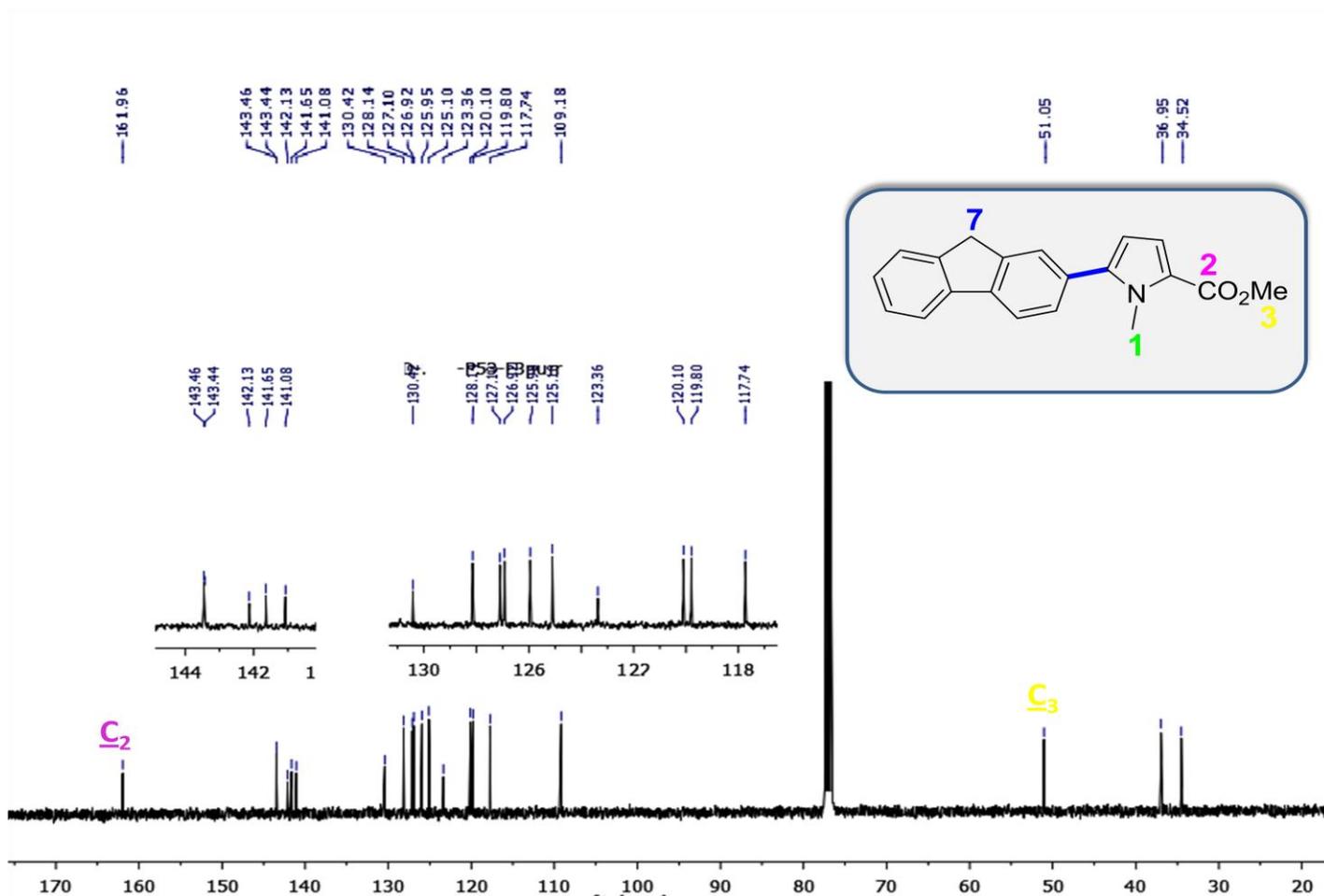


Figure 2.9 : spectre RMN ^{13}C du composé **32b** enregistré dans CDCl_3 à 100 MHz

VI- Réactivité du 2-bromo-9,9-dioctyl-9H-fluorène

Le 2-bromofluorène substitué par des chaînes alkyle en position C9 a été synthétisé à partir du 2-bromofluorène (Schéma 14). Ce dernier a été engagé avec 2,2 éq. de 1-bromooctane dans le toluène en présence de TBAB et d'une solution de NaOH. Le milieu réactionnel a été agité à une température de 70°C durant 24h. Le produit souhaité a été isolé avec 82% de rendement.

Dans une étape ultérieure ce dérivé **34** a été couplé avec deux hétérocycles. L'un de type thiophène et l'autre de type thiazole, dans les mêmes conditions de couplage que celles décrites auparavant. Les deux hétérocycles arylés **35** et **36** ont été obtenus avec des rendements de 60% et 82%, respectivement.

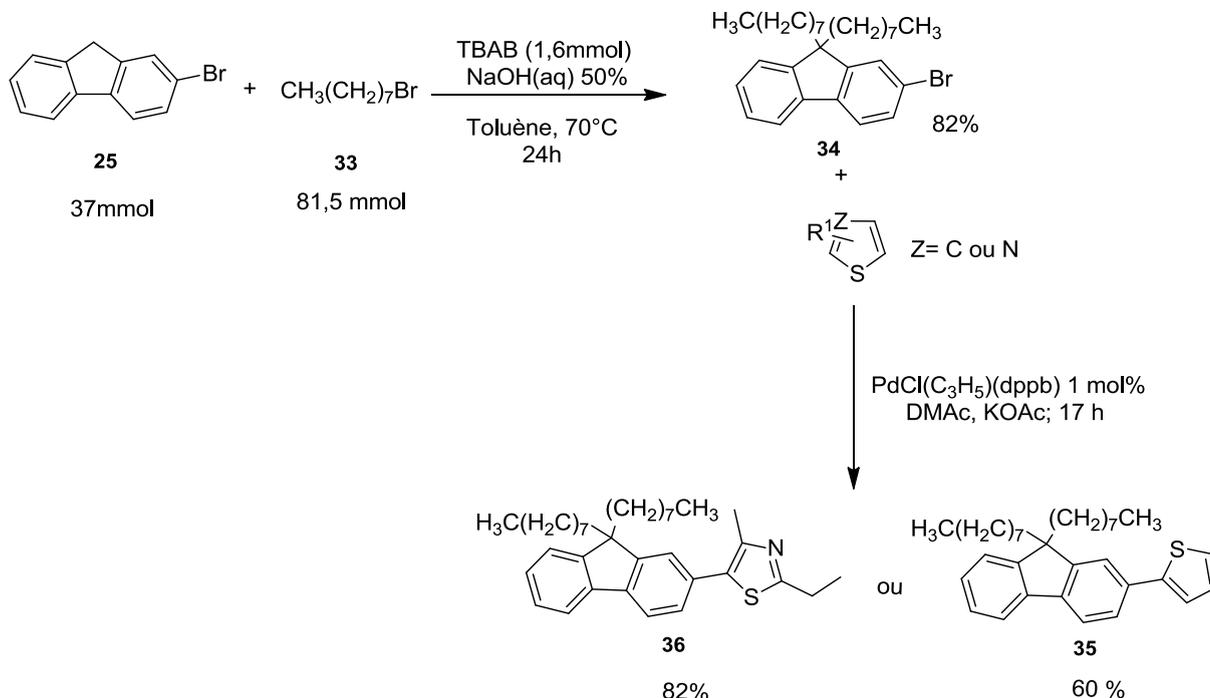


Schéma 2.14

V- Réactivité du 2,7-dibromofluorène

Parallèlement aux essais de couplage du 2-bromofluorène nous avons testé le couplage du 2,7-dibromofluorène avec une série d'hétérocycles aromatiques. Pour cela nous avons utilisé les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment (Schéma 2.15).

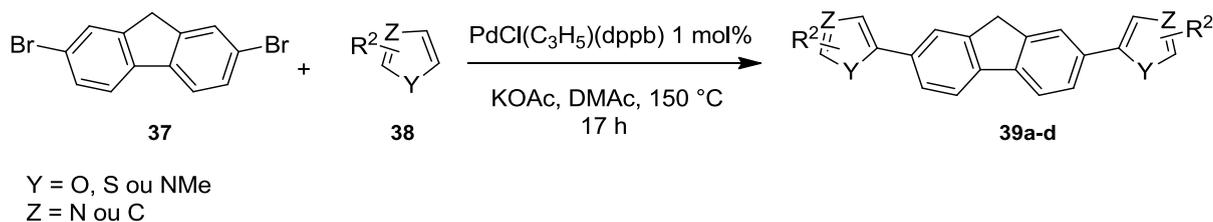
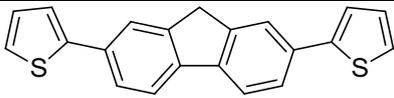
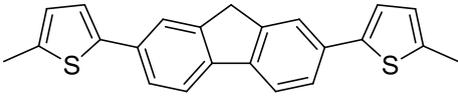
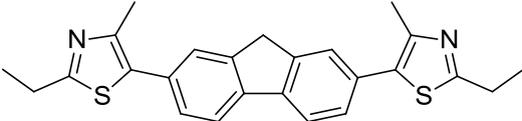
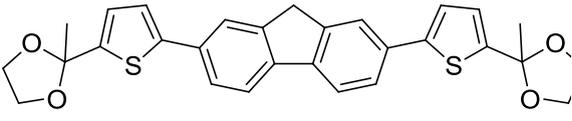


Schéma 2.15

La réaction de couplage du 2,7-dibromofluorène avec 3 éq. d'hétérocycles, en présence de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) a conduit aux produits biarylés en positions C2 et C7 avec des rendements variant entre 66% et 81%.

Dans le cas de l'utilisation de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ comme catalyseur, nous avons constaté que pour le thiophène, le rendement de la réaction atteint 83% (Tableau 2.9, Entrée 1). Par contre avec le 2-méthylthiophène le rendement de la réaction ne dépasse pas 5%.

Tableau 2.9 : Arylation directe du 2,7-dibromofluorène avec des hétéroaromatiques

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendement (%)
1	Thiophène	 39a	81 83*
2	2-Méthylthiophène	 39b	71 <5*
3	2-Ethyl-4-méthylthiazole	 39c	66
4	Méthyl-2-thiophèn-2-yl-[1,3]-dioxolane	 39d	77

(PdCl(C₃H₅)(dppb) 1 mol%, Hétérocycle (3 éq.), 2,7-dibromofluorène (1 éq.), KOAc (4 éq.), DMAc (2 mL), 150°C sous atmosphère inerte, 16h.)

* 0,5 mol% Pd(OAc)₂ à 120 °C

V-1- Synthèse de fluorènes biarylés avec deux arènes différents

L'accès à de nouveaux fluorènes disubstitués en position C2 et C7 par deux hétérocycles différents se réalise en deux étapes. La première étape consiste à orienter la réaction vers la monoarylation du 2,7-dibromofluorène. En effet, l'engagement de 3 éq de 2,7-dibromofluorène avec 1 éq d'hétérocycle en présence de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ à 120 °C a fourni les produits souhaités **41a** et **41b** avec des rendements de 64% et 72%, respectivement.

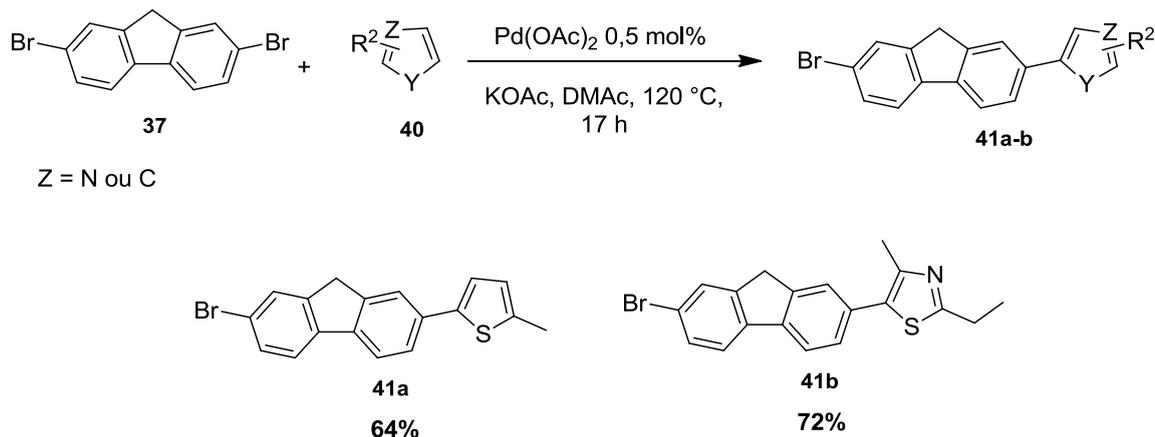


Schéma 2.16

Dans la deuxième étape, nous avons couplé 1 éq. du produit monoarylé avec 1,5 éq. d'un autre hétérocycle aromatique en présence de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂. La réaction a été réalisée à 150 °C dans le DMac. Le produit formé a été isolé avec un rendement de 82% (Schéma 2.17).

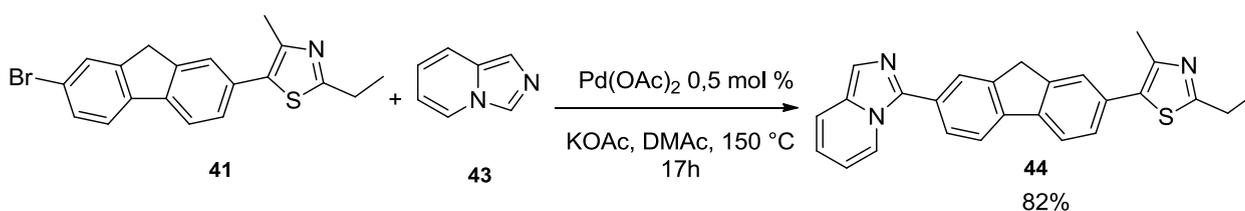


Schéma 2.17

IV- Couplage de la 2,7-dibromofluorène

Afin d'élargir notre étude avec d'autres dérivés de type fluorène, nous avons étudié la réaction de couplage de la 2,7-dibromofluorène en présence de 1 mol% du PdCl(C₃H₅)(dppb) (Schéma 2.18).

Les fluorénones biarylés ont été obtenues avec des rendements allant de 61 à 90%. Ensuite, la même réaction a été réalisée en présence de 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ conduisant aux produits de biarylation **47b** et **47c** avec des rendements de 64% et 90% respectivement.

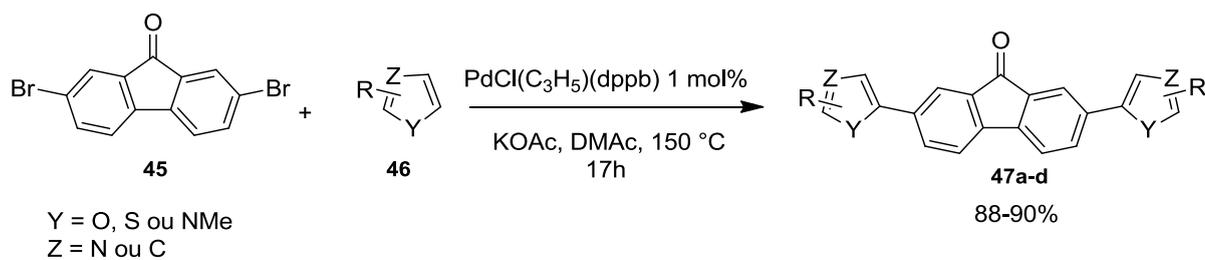


Schéma 2.18

Tableau 2.10 : Arylation directe de la 2,7-dibromofluorènone avec des hétéroaromatiques

Entrée	Hétérocycles	Produits	Rendement (%)
1	Thiophène		61
2	2-Méthylthiophène		67 64*
3	2-Ethyl-4-méthylthiazole		88 90*
4	Méthyl-2-thiophèn-2-yl-[1,3]-dioxolane		90

(PdCl(C₃H₅)(dppb) 1 mol%, Hétérocycle (3 éq.), 2,7-dibromofluorènone (1 éq.), KOAc (4 éq.), DMAc (2 mL), 150 °C sous atmosphère inerte, 17h)

* 0,5 mol% Pd(OAc)₂ à 120 °C

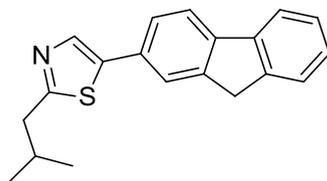
IIV- PARTIE EXPERIMENTALE

IIV-1- Réaction d'hétéroarylation du 2-bromofluorène

IIV-1-1- Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, le 2-bromofluorène (1 mmol), l'hétéroaryle (1.5 mmol), le KOAc (2 mmol), PdCl(C₃H₅)(dppb) (6.1 mg, 0,01 mmol) ou Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0,005 mmol) et 4 mL de DMAc. Le milieu réactionnel est agité à une température de 120 °C ou 150 °C pendant 16 h. Le solvant est évaporé sous vide puis chromatographié sur colonne de silice.

✓ 5-(Fluorèn-2-yl)-2-isobutylthiazole 26a



Formule brute: C₂₀H₁₉NS, M= 305,44 g/mol

Rendement: 84% (m = 0,256 g)

Solide blanc.

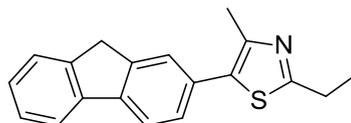
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-isobutylthiazole (0,211 g, 1.5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : Ether de pétrole

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,88 (s, 1H) ; 7,77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,69 (s, 1H) ; 7,55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; 7,39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 7,32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) ; 3,91 (s, 2H) ; 2,90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H) ; 2,17 (m, 1H) ; 1,05 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 169,3 ; 144,0 ; 143,3 ; 141,6 ; 141,0 ; 138,9 ; 137,3 ; 130,0 ; 126,9 ; 126,8 ; 125,4 ; 125,0 ; 123,1 ; 120,2 ; 119,9 ; 42,5 ; 36,8 ; 29,8 ; 22,3.

✓ **2-Ethyl-5-(fluorène-2-yl)-4-methylthiazole 26b**



Formule brute: C₁₉H₁₇NS, M= 291,41 g/mol

Rendement: 88% (m = 0,256 g)

Solide blanc.

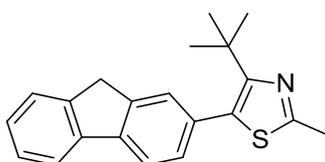
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0,191 g, 1,5 mmol) et KOAc (0.196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1:19

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 3,83 (s, 2H); 2,93 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 170,4; 146,9; 143,9; 143,6; 141,5; 141,3; 131,7; 130,9; 128,2; 127,2; 127,1; 126,0; 125,3; 120,3; 120,2; 37,1; 27,1; 16,4; 14,6.

✓ **4-tert-Butyl-5-(fluorène-2-yl)-2-méthylthiazole 26c**



Formule brute: C₂₁H₂₁NS, M= 319,46 g/mol

Rendement: 79 % (m = 0,252 g)

Solide orangé.

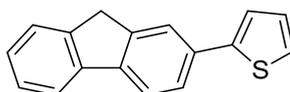
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-méthyl-4-tert-butylthiazole (0,232 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1:19

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,40-7,25 (m, 3H); 3,93 (s, 2H); 2,67 (s, 3H); 1,24 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 161,6; 158,6; 143,2; 142,4; 141,3; 140,9; 131,8; 129,9; 129,6; 127,5; 126,8; 126,6; 124,9; 119,8; 118,8; 36,6; 36,1; 31,3; 18,8.

✓ **2-(Fluorèn-2-yl)thiophène 28a**^[21]



Formule brute: C₁₈H₁₄S, M= 262,37 g/mol

Rendement: 74% (m = 0,183 g)

Solide blanc.

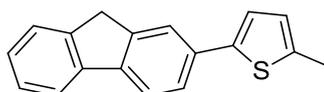
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), thiophene (0,252 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : pentane

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,80-7,75 (m, 3H) ; 7,65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,40-7,25 (m, 4H) ; 7,13-7,09 (m, 1H) ; 3,94 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 144,9; 143,9; 143,3; 141,2; 141,1; 132,9; 128,0; 126,8; 126,7; 125,0; 124,8; 124,5; 122,8; 122,5; 120,2; 119,9; 36,9.

✓ **2-(9H-Fluorèn-2-yl)-5-méthylthiophène 28b**



Formule brute: C₁₈H₁₄S, M= 262,37 g/mol

Rendement: 81% (m = 0,212 g)

Solide blanc.

2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-méthylthiophène (0,147 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

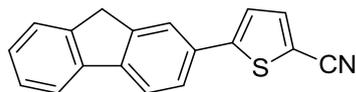
Eluant: pentane

[21]: P. Poolmee; M. Ehar; S. Hannongbua; H. Nakatsuji, *Polymer*, **2005**, *46*, 6474.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,80-7,70 (m, 3H) ; 7,58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7,15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 6,75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 3,93 (s, 2H) ; 2,53 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 143,7; 143,1; 142,2; 141,1; 140,5; 139,0; 133,1; 126,6; 126,4; 126,0; 124,8; 124,1; 122,5; 121,8; 119,9; 119,6; 36,7; 15,3.

✓ **5-(Fluorèn-2-yl)thiophène-2-carbonitrile 28c**



Formule brute: C₁₈H₁₁NS, M= 273,35 g/mol

Rendement: 42% (m = 0,115 g)

Solide jaune.

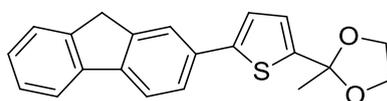
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), thiophene-2-carbonitrile (0,164 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : Et₂O : pentane 1:9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,65-7,55 (m, 3H); 7,41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); 3,96 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 152,4; 144,2; 143,5; 143,1; 140,7; 138,4; 130,6; 127,5; 127,0; 125,4; 125,2; 123,0; 122,9; 120,5; 120,3; 114,5; 107,7; 36,9.

✓ **2-(5-(Fluorèn-2-yl)thiophén-2-yl)-2-méthyl-1,3-dioxolane 28d**



Formule brute: C₂₁H₁₈O₂S, M= 334,43 g/mol

Rendement: 78% (m = 0,260 g)

Solide blanc.

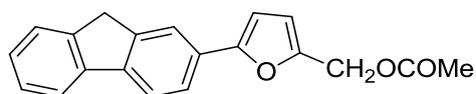
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-methylthiophène (0,147 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1:19

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,80-7,70 (m, 3H); 7,61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); 4,12-4,00 (m, 4H); 3,93 (s, 2H); 1,83 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 190,5; 153,4; 144,1; 143,6; 142,8; 142,7; 140,9; 133,5; 131,7; 127,3; 127,0; 125,2; 125,1; 123,6; 122,8; 120,4; 120,2; 36,9; 26,6.

✓ **(5-(Fluorèn-2-yl)furan-2-yl)méthyl acétate 30a**



Formule brute: C₂₀H₁₆O₃, M=304,34 g/mol

Rendement: 65% (m = 0,197)

Solide jaune.

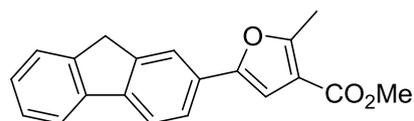
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), furfuryl acétate (0,210 g, 1.5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,79 (s, 1H); 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 3,86 (s, 2H) et 2,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 169,7; 154,1; 147,7; 142,7; 142,4; 140,3; 140,2; 128,0; 125,8; 125,7; 124,0; 121,9; 119,5; 119,1; 118,9; 111,9; 104,6; 57,3; 35,9 et 20,0.

✓ **Méthyl 5-(fluorèn-2-yl)-2-méthylfuran-3-carboxylate 30b**



Formule brute: C₂₁H₁₈O₂S, M= 334,43 g/mol

Rendement: 79% (m = 0,240 g)

Solide blanc.

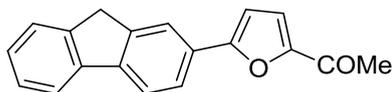
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-méthylfuran-3-carboxylate (0,210 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : Et₂O : pentane 1:9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,84-7,75 (m, 3H); 7,66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,87 (s, 3H) et 2,67 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 164,5; 159,0; 152,2; 143,7; 143,4; 141,3; 141,2; 128,5; 126,8; 125,0; 122,6; 120,2; 120,1; 119,9; 115,2; 105,1; 51,4; 36,9 et 13,9.

✓ **1-(5-(Fluorèn-2-yl)furan-2-yl)éthanone 30c**



Formule brute: C₁₉H₁₄O₂, M= 274,31 g/mol

Rendement: 62% (m = 0,170 g)

Solide blanc.

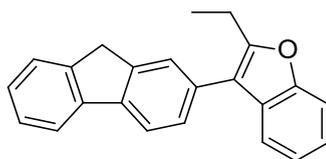
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 1-furan-2-yléthanone (0,165 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,99 (s, 1H); 7,84-7,77 (m, 3H); 7,57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); 3,95 (s, 2H) et 2,55 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 186,2; 158,3; 151,7; 143,8; 143,7; 142,9; 140,9; 127,7; 127,3; 127,0; 125,1; 124,0; 121,5; 120,3; 120,2; 119,8; 107,2; 36,9 et 25,9.

✓ **2-Ethyl-3-(fluorèn-2-yl)benzofuran 30d**



Formule brute: $C_{23}H_{18}O$, $M = 310,39$ g/mol

Rendement: 71 % ($m = 0,220$ g)

Solide jaune.

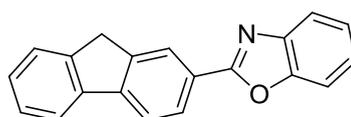
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 2-éthylbenzofurane (0,219 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec $PdCl_2(C_3H_5)_2(dppb)$ (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : EtOAc : pentane 1:9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,53-7,45 (m, 2H); 7,41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,35-7,20 (m, 3H); 3,99 (s, 2H); 2,94 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H) et 1,39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 156,2; 154,0; 143,8; 143,3; 141,4; 140,7; 131,3; 129,0; 127,8; 126,8; 126,7; 125,6; 125,1; 123,5; 122,5; 120,1; 119,9; 119,5; 116,4; 110,8; 37,0; 20,4 et 13,0.

✓ **2-(Fluorèn-2-yl)-benzoxazole 30e**



Formule brute: $C_{18}H_{15}NO$, $M = 261,32$ g/mol

Rendement: 17 % ($m = 0,048$ g)

Solide jaune.

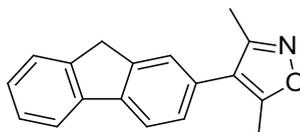
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), benzoxazole (0,178 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec $PdCl_2(C_3H_5)_2(dppb)$ (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,45 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,80-7,75 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 2H); 7,45-7,30 (m, 4H) et 4,02 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 163,6; 150,8; 145,1; 144,1; 143,7; 142,3; 140,7; 127,8; 127,1; 126,7; 125,3; 125,2; 124,9; 124,5; 124,2; 120,6; 120,2; 119,8; 110,5 et 36,9.

✓ **4-(Fluorèn-2-yl)-3,5-diméthylisoxazole 30f**



Formule brute: C₁₈H₁₅NO, M= 261,32 g/mol

Rendement: 82 % (m = 0,214 g)

Solide jaune.

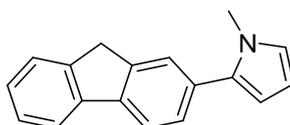
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 3,5-diméthylisoxazole (0,146 g, 1.5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,20-7,17 (m, 1H); 3,87 (s, 2H); 2,36 (s, 3H) et 2,23 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 165,4; 159,1; 144,1; 143,5; 141,5; 141,4; 129,0; 128,1; 127,3; 127,2; 126,0; 125,4; 120,4; 120,3; 117,3; 37,1; 11,9 et 11,2.

✓ **2-(Fluorèn-2-yl)-1-méthylpyrrole 32a**



Formule brute: C₁₈H₁₅N, M= 245,32 g/mol

Rendement: 62 % (m = 0,220 g)

Solide blanc.

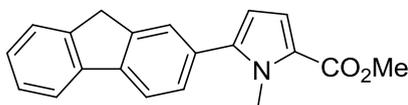
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 1-méthylpyrrole (0,242 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,84-7,75 (m, 3H); 7,58 (s, 1H); 7,55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 3,94 (s, 2H) et 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 143,5; 143,4; 141,5; 140,5; 135,1; 131,9; 127,5; 126,9; 126,8; 125,4; 125,2; 123,7; 120,0; 119,8; 108,8; 107,9; 37,1 et 35,3.

✓ **Méthyl 5-(fluorèn-2-yl)-1-méthylpyrrole-2-carboxylate 32b**



Formule brute: C₂₀H₁₇NO₂, M= 303,35 g/mol

Rendement: 65 % (m = 0,197 g)

Solide jaune.

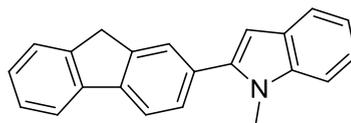
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), méthyl 1-méthylpyrrole-2-carboxylate (0,417 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); 6,25 7,05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,93 (s, 3H) et 3,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 161,9; 143,5; 143,4; 142,1; 141,6; 141,1; 130,4; 128,1; 127,1; 126,9; 125,9; 125,1; 123,4; 120,1; 119,8; 117,7; 109,2; 51,0 ; 36,9 et 34,5.

✓ **2-(Fluorèn-2-yl)-1-méthylindole 32c**



Formule brute: $C_{22}H_{17}N$, $M = 295,38$ g/mol

Rendement: 53 % ($m = 0,156$ g)

Solide jaune.

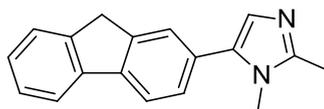
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 1-méthylindole (0,197 g, 1.5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1 : 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 3,99 (s, 2H) et 3,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 143,5; 143,4; 142,0; 141,5; 141,2; 138,4; 131,2; 128,1; 128,0; 127,0; 126,9; 125,9; 125,1; 121,6; 120,4; 120,0; 119,8; 109,6; 101,6; 37,0 et 30,9.

✓ **5-(Fluorèn-2-yl)-1,2-diméthylimidazole 32d**



Formule brute: $C_{18}H_{16}N_2$, $M = 260,33$ g/mol

Rendement: 80 % ($m = 0,208$ g)

Solide jaune.

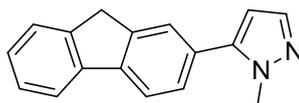
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 1,2-diméthylimidazole (0,144 g, 1.5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : MeOH : pentane 1:1

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,56 (s, 3H) et 2,46 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 146,2; 143,9; 143,6; 141,5; 141,4; 134,2; 129,2; 127,6; 127,2; 127,1; 126,2; 125,5; 125,3; 120,2; 120,2; 37,2; 31,7 et 14,1.

✓ **5-(Fluorèn-2-yl)-1-méthylpyrazole 32e**



Formule brute: C₁₇H₁₄N₂, M= 246,31 g/mol

Rendement: 80 % (m = 0,208 g)

Solide jaune.

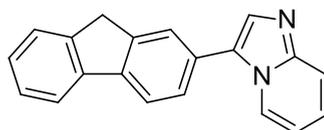
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), 1-méthylpyrazole (0,123 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,81 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,31 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 3,97 (s, 3H) et 3,92 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 143,6; 143,4; 142,1; 140,9; 138,3; 128,8; 127,5; 127,2; 126,9; 125,4; 125,1; 120,2; 119,9; 106,1; 37,5 et 36,9.

✓ **3-(Fluorèn-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine 32f**



Formule brute: C₂₀H₁₄N₂, M= 282,34 g/mol

Rendement: 80 % (m = 0,208 g)

Solide jaune.

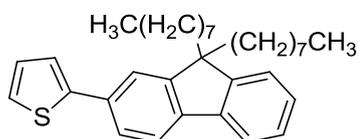
2-Bromofluorène (0,245 g, 1 mmol), imidazo [1,2-a]pyridine (0,177 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1 : 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,78-7,70 (m, 2H); 7,69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6,80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 3,98 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 146,1; 144,2; 143,3; 141,8; 141,0; 132,6; 127,5; 127,1; 126,9; 126,7; 126,1; 125,1; 124,6; 124,1; 123,4; 120,5; 120,0; 118,3; 112,5 et 36,9.

✓ **2-(9,9-Dioctylfluorène-2-yl)-thiophène 35**



Formule brute: C₃₅H₄₉NS, M= 515,84 g/mol

Rendement: 82 % (m = 0,422 g)

Huile jaune.

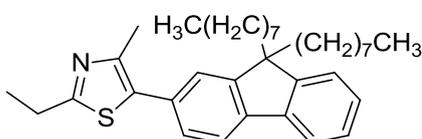
2-Bromo-9,9-dioctylfluorène (0,470 g, 1 mmol), thiophene (0,252 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1 : 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,35 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H); 7,33-7,25 (m, 4H); 7,08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H); 1,96 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H); 1,20-0,95 (m, 20H); 0,77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H) et 0,70-0,60 (m, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 151,7; 150,5; 144,9; 140,4; 140,3; 132,8; 127,7; 126,7; 126,4; 124,5; 124,1; 122,5; 122,4; 119,8; 119,7; 119,3; 54,8; 40,0; 31,4; 29,7; 28,8; 23,4; 22,2 et 13,7.

✓ **5-(9,9-Dioctylfluorène-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole 36**



Formule brute: C₃₅H₄₉NS, M= 515,84 g/mol

Rendement: 82 % (m = 0,422 g)

Huile jaune.

2-Bromo-9,9-dioctylfluorène (0,470 g, 1 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0,191 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 3,01 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); 2,82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); 2,52 (s, 3H); 2,15-2,05 (m, 2H) ; 1,45-1,35 (m, 5H) et 1,25-0,75 (m, 28H).

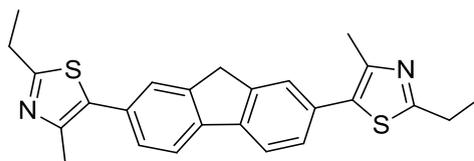
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 170,1; 147,1; 146,9; 146,7; 140,0; 131,6; 131,3; 129,6; 128,7; 127,8; 124,4; 124,0; 119,9; 119,8; 87,7; 63,6; 40,2; 31,8; 31,7; 30,2; 29,8; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 26,9; 26,1; 23,4; 22,6; 22,5; 16,3; 14,3 et 14,1.

IIV-2- Hétéroarylation directe du 2,7-dibromofluorène et du 2,7-dibromofluorènone

IIV-2-1- Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, le dibromofluorène (1 mmol), un hétéroaryle (6 mmol), le KOAc (4 mmol), PdCl(C₃H₅)(dppb) (6.1 mg, 0,01 mmol) ou Pd(OAc)₂ (1.1 mg, 0,005 mmol) et 4 mL de DMAc. Le milieu réactionnel est agité à une température de 150°C pendant 16h. Le solvant est évaporé sous vide puis chromatographié sur colonne de silice.

✓ 2,7-Di(2-éthyl-4-méthylthiazol-5-yl)-fluorène 39a



Formule brute: C₂₅H₂₄N₂S₂, M= 416,60 g/mol

Rendement: 81 % (m = 0,337 g)

Solide blanc.

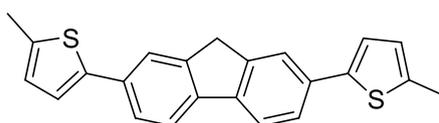
2,7-Dibromofluorène (0,324 g, 1 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0,382 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,59 (s, 2H); 7,44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,02 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H); 2,52 (s, 6H) et 1,42 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 170,3; 146,7; 143,8; 140,5; 131,2; 130,9; 128,0; 125,7; 120,0; 36,8; 26,8; 14,6 et 14,2.

✓ **2,7-Di(5-méthylthiophèn-2-yl)-fluorène 39b**



Formule brute: C₂₃H₁₈S₂, M= 358,52 g/mol

Rendement: 71 % (m = 0,254 g)

Solide blanc.

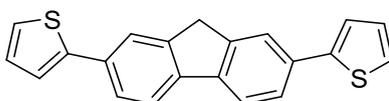
2,7-Dibromofluorène (0,324 g, 1 mmol), 2-methylthiophène (0,294 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : pentane

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,71 (s, 2H); 7,58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,15 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 3,95 (s, 2H) et 2,53 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 143,9; 142,3; 140,3; 139,2; 133,1; 126,1; 124,3; 122,6; 121,9; 119,9; 36,7 et 15,4.

✓ **2,7-Di(thiophèn-2-yl)-fluorène 39c** ^[22]



Formule brute: C₂₁H₁₄S₂, M= 330,05 g/mol

Rendement: 66 % (m = 0,218 g)

Solide jaune.

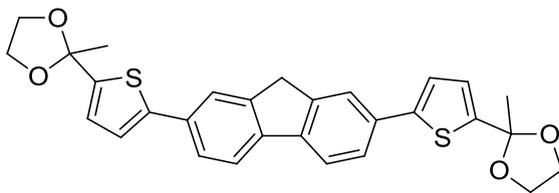
2,7-Dibromofluorène (0,324 g, 1 mmol), thiophene (0,504 g, 6 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,80 (s, 2H); 7,77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H); 7,10 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 2H) et 3,98 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 144,5; 143,8; 140,4; 132,7; 127,7; 124,6; 124,3; 122,6; 122,2; 119,9 et 36,6.

✓ 2,7-Di[5-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophèn-2-yl]-fluorène 39d



Formule brute: C₂₉H₂₆O₄S₂, M= 502,64 g/mol

Rendement: 77 % (m = 0,386 g)

Solide blanc.

2,7-Dibromofluorène (0,324 g, 1 mmol), 2-méthyl-2-thiophèn-2-yl-[1,3]dioxolane (0,510 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

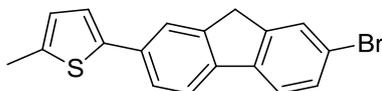
Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,68 (s, 2H); 7,67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,13 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 4,05-3,90 (m, 8H); 3,88 (s, 2H) et 1,75 (s, 6H).

[22]: S. Tirapattur; M. Belletete; N. Drolet; J. Bouchard; M. Ranger; M. Leclerc; G. Durocher, *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 8959.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 146,4; 144,3; 144,1; 140,7; 133,0; 125,1; 124,7; 122,5; 122,2; 120,2; 107,2; 65,0; 36,9 et 27,5.

✓ **2-(7-Bromofluorèn-2-yl)-5-méthylthiophène 41a**



Formule brute: C₁₈H₁₃BrS, M= 341,26 g/mol

Rendement: 64 % (m = 0,218 g)

Solide jaune.

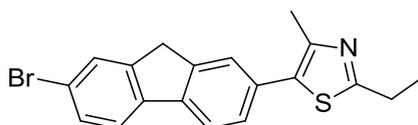
2,7-Dibromofluorène (0,972 g, 3 mmol), 2-méthylthiophène (0,098 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,73-7,45 (m, 6H); 7,15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); 3,91 (s, 2H) et 2,52 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 145,3; 143,6; 142,2; 140,4; 139,6; 139,5; 133,8; 130,0; 128,2; 126,3; 124,5; 122,9; 122,0; 121,0; 120,4; 120,2; 36,7 et 15,5.

✓ **5-(7-Bromofluorèn-2-yl)-2-éthyl-4-méthylthiazole 41b**



Formule brute: C₁₉H₁₆BrNS, M= 370,31 g/mol

Rendement: 72 % (m = 0,266 g)

Solide blanc.

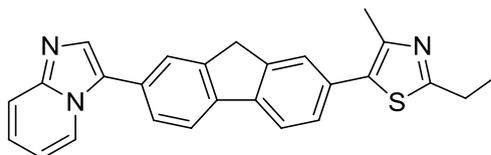
2,7-Dibromofluorène (0,972 g, 3 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0,128g, 1 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1: 9

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 3,88 (s, 2H); 3,00 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); 2,50 (s, 3H) et 1,41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 169,3; 146,1; 144,4; 142,4; 139,2; 130,4; 130,2; 129,2; 127,4; 127,2; 124,8; 120,3 ; 119,9; 119,1; 35,8; 26,1; 15,4 et 13,5.

✓ **2-Ethyl-5-(7-(imidazo [1,2-a]pyridin-3-yl)-fluorèn-2-yl)-4-méthylthiazole 45**



Formule brute: C₂₆H₂₁N₃S, M= 407,53 g/mol

Rendement: 82 % (m = 0,334 g)

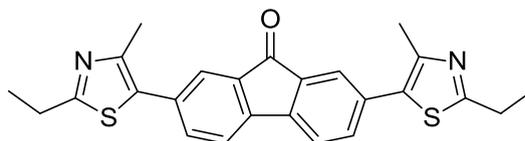
Solide jaune.

5-(7-Bromofluoren-2-yl)-2-ethyl-4-methylthiazole **41b** (0,370 g, 1 mmol), imidazo [1,2-a]pyridine (0,177 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 1 : 5

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,78-7,70 (m, 3H); 7,63 (s, 1H); 7,60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6,86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 4,04 (s, 2H) ; 3,02 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2,53 (s, 3H) et 1,43 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

✓ **2,7-Bis-(2-éthyl-4-méthylthiazol-5-yl)-fluorèn-9-one 48a**



Formule brute: C₂₅H₂₂N₂OS₂, M= 430,58 g/mol

Rendement: 88 % (m = 0,378 g)

Solide jaune.

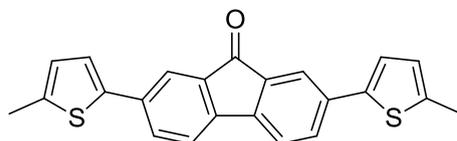
2,7-Dibromofluorène-9-one (0,338 g, 1 mmol), 2-ethyl-4-methylthiazole (0,382 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,72 (s, 2H); 7,57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 3,01 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H); 2,50 (s, 6H) et 1,41 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 192,9; 170,8; 147,8; 142,8; 135,2; 134,7; 133,7; 129,7; 124,8; 120,6; 26,9; 16,3 et 14,2.

✓ **2,7-Bis-(5-méthylthiophèn-2-yl)-fluorèn-9-one 48b**



Formule brute: C₂₃H₁₆OS₂, M= 372,50 g/mol

Rendement: 67 % (m = 0,249 g)

Solide jaune.

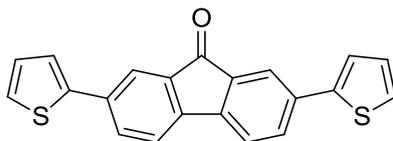
2,7-Dibromofluorène-9-one (0,338 g, 1 mmol), 2-méthylthiophène (0,294 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,74 (s, 2H); 7,57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,11 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H); 6,68 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H) et 2,45 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 193,9; 142,7; 141,0 ; 140,7; 135,9; 135,4; 131,5; 126,8; 123,9; 121,4; 120,9 et 15,8.

✓ **2,7-Dithiophène-2-ylfluorène-9-one 48c** ^[23]



Formule brute: C₂₁H₁₂OS₂, M= 344,03 g/mol

Rendement: 61 % (m = 0,210 g)

Solide rouge.

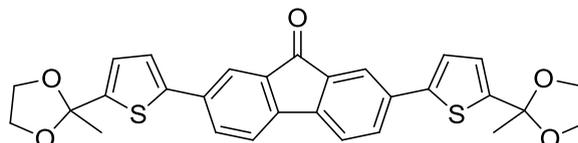
2,7-Dibromofluorène-9-one (0,338 g, 1 mmol), thiophene (0,504 g, 6 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,86 (s, 2H); 7,67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H) et 7,04 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 153,4; 143,1; 142,8; 135,4; 135,1; 131,8; 128,3; 125,5; 123,8; 121,7 et 120,8.

✓ **2,7-Bis-[5-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophène-2-yl]-fluorène-9-one 48d**



Formule brute: C₂₉H₂₄O₅S₂, M= 516,63 g/mol

Rendement: 90 % (m = 0,464 g)

Solide rouge.

2,7-Dibromofluorène-9-one (0,338 g, 1 mmol), 2-méthyl-2-thiophène-2-yl-[1,3]dioxolane (0,510 g, 3 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec PdCl(C₃H₅)(dppb) (6,1 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 150°C pendant 16 h.

Eluant : EtOAc : pentane 3: 7

[23] : M. Pasini; U. Giovannella; P. Betti; A. Bolognesi; C. Botta; S. Destri; W. Porzio; B. Vercelli; G. Zotti, *Chem. Phys. Chem.*, **2009**, *10*, 2143.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,86 (s, 2H); 7,67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H); 4,12-4,00 (m, 8H) et 1,81 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 193,2; 147,5; 142,8; 142,5; 135,3; 135,1; 131,5; 125,2; 123,4; 121,3; 120,8; 107,0; 65,0 et 27,4.

CONCLUSION

En résumé, nous avons démontré que les dérivés de type 2-bromofluorène y compris la fluorènone ont une grande réactivité dans ce type de couplage pallado-catalysés et la réaction tolère une large gamme d'hétérocycles. Des rendements similaires ont été observée lors de l'utilisation de 1 mol% de PdCl(C₃H₅)(dppb) ou 0,5 mol% de Pd(OAc)₂. Par ailleurs, nous avons réussi à synthétiser des fluorènes substitués par deux unités hétéroaryles différentes en gardant les mêmes conditions. Nous avons seulement joué sur le nombre d'équivalents des deux réactifs. Cette méthode est économiquement attractive en raison de la faible quantité de catalyseur mise en jeu lors de la réaction. Elle est aussi attractive de point de vue environnemental, puisque les déchets majoritaires sont KOAc/HBr au lieu d'un sel métallique lorsqu'une procédure de couplage organométallique classique est utilisée.

Chapitre 3: Arylation intermoléculaire palladocatalysé de pyrrolyl-thiophènes

I-Introduction

Les couplages par activation de liaisons C-H suscitent beaucoup d'intérêt comme nous l'avons mentionné précédemment. En effet, elles permettent d'accéder en une seule étape, contrairement aux réactions de couplage croisé traditionnelles, qui impliquent la préparation préalable d'un dérivé organométallique, à des composés biaryliques pouvant avoir des applications dans de multiples domaines notamment en pharmacie. Le but visé dans notre étude est d'appliquer^[5] ces transformations intéressantes, pour le développement durable, aux couplages de thiophènes substitués par un motif pyrrole avec des bromures d'aryle pour aboutir à des hétérobiaryles portant une substitution pyrrolique en C3, pouvant présenter des propriétés biologiques.

II- Rappel bibliographique sur la synthèse des thiophènes et leur réactivité dans des réactions catalytiques

II-1- Intérêt biologique des thiophènes

Les thiophènes sont des composés organiques hétérocycliques très utiles. Vu leurs applications dans le domaine de la chimie des colorants^[1], l'agrochimie, la production de pesticides sans négliger leur activité pharmacologique^[2,3]. Les dérivés thiophéniques sont utilisés dans le traitement de l'hypertension^[4], la schizophrénie, et les infections HIV^[6]. De plus ils possèdent des activités antimicrobiennes^[7-10].

-
- [1]: R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, *Dyes and Pigments*, **1989**, *10*, 295.
[2]: G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. Scammels, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2358.
[3]: M. Gutschow, U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **1998**, *4*, 1729.
[4]: W. C. Patt, H. W. Hamilton, M. D. Taylor, M. J. Ryan, D. G. Taylor Jr., C. J. C. Connolly, A. M. Dohert, S. R. Klutchko, I. Sircar, B. A. Steinbaugh, B. L. Batley, C. A. Painchaud, S. T. Rapundalo, B. M. Michniewicz, S. C. J. Olson, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2562.
[5]: J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, H. Teclé, S. Bergmeier, C. C. Humblet, T. G. Heffner, L. T. Meltzner, T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 311.
[6]: F. W. Bell, A. S. Cantrell, M. Hogberg, S. R. Jaskunas, N. G. Johansson, C. L. Jordon, M. D. Kinnick, P. Lind, J. M. Morin Jr, R. Noreen, B. Oberg, J. A. Palkowitz, C. A. Parrish, P. Pranc, C. Sahlberg, R. J. Ternansky, R. T. Vasileff, L. Vrang, S. J. West, H. Zhang, X. X. Zhou, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4929.
[7]: M. S. Al-Saadi, H. M. Faidallah, S. A. F. Rostom, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, *341*, 424.
[8]: P. Karegoudar, M. S. Karthikeyan, D. J. Prasad, M. Mahalinga, B. S. Holla, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 261.
[9]: O. Prakash, R. Kumar, V. Parkash, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *4*, 435.
[10]: H. Foks, D. Pancechowska-ksepko, A. Kedzia, Z. Zwolska, M. Janowiec, E. Augustynowicz-Kopec, *IL Farmaco*, **2005**, *60*, 513.

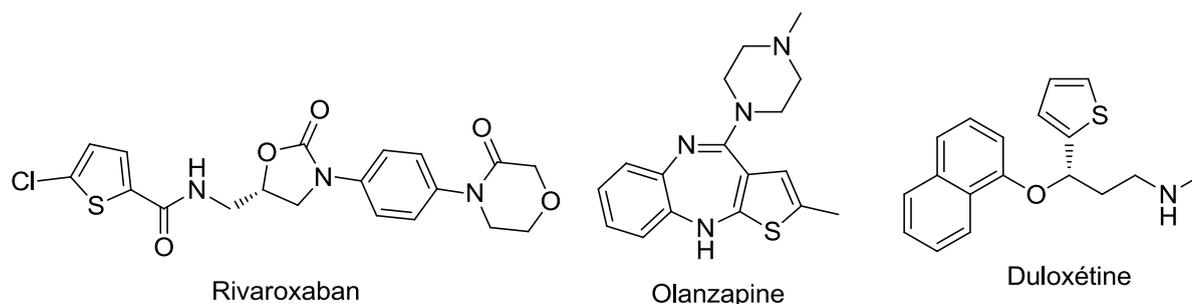


Figure 3.1 : Exemples de dérivés thiophéniques utilisés dans l'industrie pharmaceutique

Vu l'importance biologique des dérivés du thiophène nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces composés.

II-2-Méthodes de synthèse des thiophènes

Une méthode développée par R. T. Clemens^[11] consiste à faire réagir le 2-méthylmercaptoacétate avec un sel de type **1** au reflux du diméthylformamide (DMF). La réaction s'effectue en une seule étape et conduit après quelques heures aux thiophènes de type **3** (Schéma 3.1).

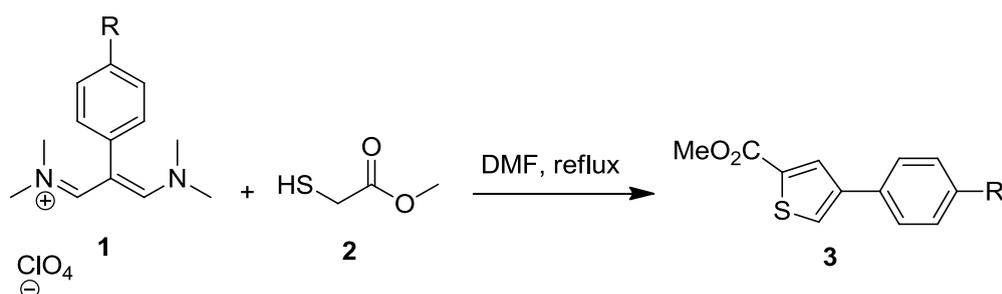


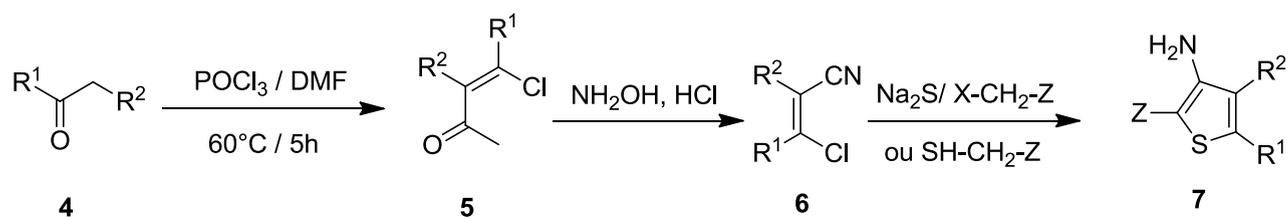
Schéma 3.1

Une des voies de synthèse des dérivés thiophéniques consiste à transformer dans une première étape une cétone ayant un méthylène activé en position α par rapport à la fonction cétone en β -chloroacroleines. Ces derniers subissent en deuxième étape une transformation de la fonction aldéhyde en nitrile. Les acrylonitriles ainsi obtenus réagissent avec le sulfure de sodium et un méthylène activé, ou le thioglycolate d'éthyle, pour donner des thiophènes présentant une fonction amine en position 3 (Schéma 3.2)^[12, 13].

[11]: R. T. Clemens, S. Q. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1319.

[12]: (a) E. Migianu, G. Kirsch, *Synthesis*, **2002**, 1096. (b) L. Brault, E. Migianu, A. Neguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 757.

[13]: D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck, *Synthesis*, **2007**, 1027.



R^1 = alkyl, aryl, H Z = groupement électroattracteur
 R^2 = alkyl, aryl, H X = halogène

Schéma 3.2

Huang a pu synthétiser les thiophènes **11a-c** par chauffage microonde. En effet, les thiophènes **11a-c** ont été préparés par condensation de cyanoacétamides avec la cyclohexanone dans la morpholine et en présence d' Al_2O_3 . Puis, le mélange réactionnel est soumis sous irradiation microonde^[14]. La réaction ne dure que quelques minutes et le rendement de la réaction varie entre 84 et 95% (Schéma 3.3).

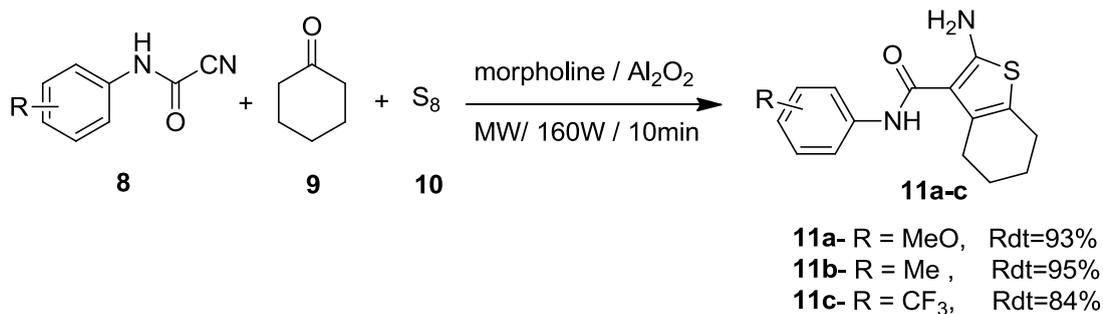


Schéma 3.3

L'utilisation des microondes a également permis l'obtention des 2-aminothiophènes **14a-b** avec un temps extrêmement réduit (2 minutes). Le 1,4-dithiane-2,5-diol et un composé possédant un méthylène activé sont les réactifs de base dans la synthèse de 2-aminothiophènes dans le méthanol et en présence de triméthylamine. Les produits **14a-b** ont été isolés avec des rendements supérieurs à ceux décrits dans la littérature par chauffage (Schéma 3.4)^[15,16].

[14]: G. H. Elgemeie, A. M. Mohamed, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1025.

[15]: S. Hesse, E. Perspicace, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5261.

[16]: M. Robba, J. M. Lecomte, M. C. Sevicourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 2864.

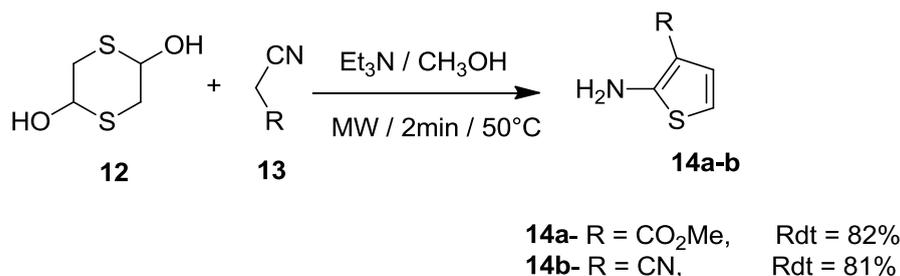


Schéma 3.4

II-3-Aperçu bibliographique sur la réaction de couplage des thiophènes.

Dans cette partie, nous allons présenter des exemples d'arylations directes de thiophènes par catalyse au palladium décrits dans la littérature.

Dès 1997, Lemaire et ses collaborateurs^[17] se sont intéressés à l'arylation en position C5 du thiophène **15** possédant un groupement électro-attracteur (Schéma 3.5). La réaction d'arylation a été réalisée avec des iodures d'aryle en présence d'acétate de sodium comme base et catalysée par 5 mol% d'acétate de palladium.

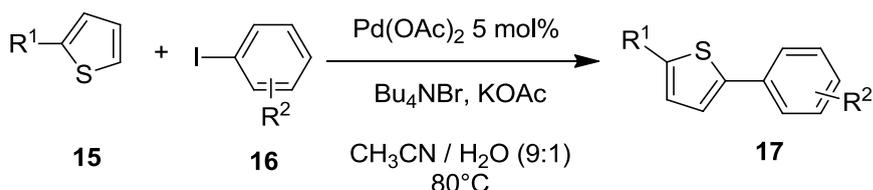


Schéma 3.5

H. Doucet et ses collaborateurs^[18] ont optimisé la réaction de couplage de divers thiophènes avec des halogénures d'aryle. Ils ont examiné l'influence de la nature de la base, du solvant, du précurseur catalytique et de la température, puis ils ont généralisé la réaction avec d'autres bromures d'aryle (Schéma 3.6).

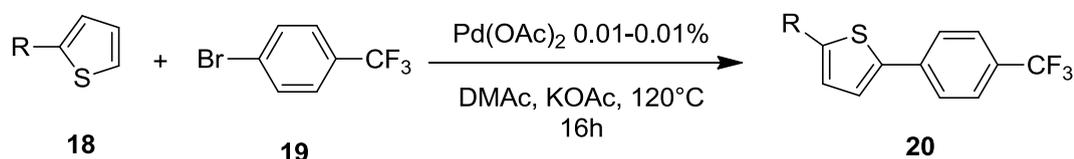


Schéma 3.6

[17]: C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8867.

[18]: J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green. Chem.*, **2009**, 11, 425.

Toujours en 2009, Doucet et son équipe^[19] ont étudié la réaction de couplage du 2-formylthiophène avec une variété de bromures d'aryle dans le DMAc comme solvant et en utilisant 0,1% molaire d'un catalyseur à base de palladium. Les produits formés à l'issue de la réaction d'arylation en position C5 ont été isolés avec des rendements variant de 40 à 96% (Schéma 3.7).

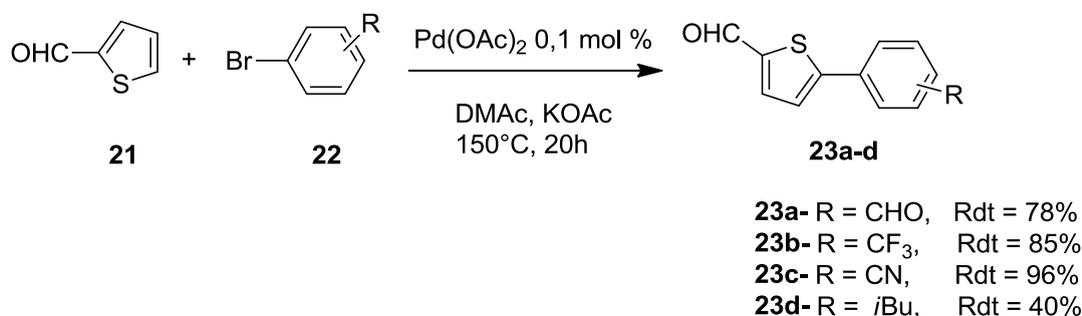


Schéma 3.7

Ensuite, H. Doucet et ses collaborateurs^[20] se sont intéressés au couplage de l'éthyl thiophène-2-carboxylate avec le 4-(trifluorométhyl)bromobenzène dans le DMAc et en présence de 0,1 mol % d'acétate de palladium comme catalyseur. Le thiophène arylé **27** a été obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 7). Puis, en deuxième lieu la même procédure a été étendue à la synthèse de l'éthyl-5-(pyridin-3-yl)-thiophène-2-carboxylate **28** qui a été obtenu par la réaction de couplage du thiophène **24** avec la 3-bromopyridine. Dans ce cas le rendement ne dépasse pas 73% (Schéma 3.8).

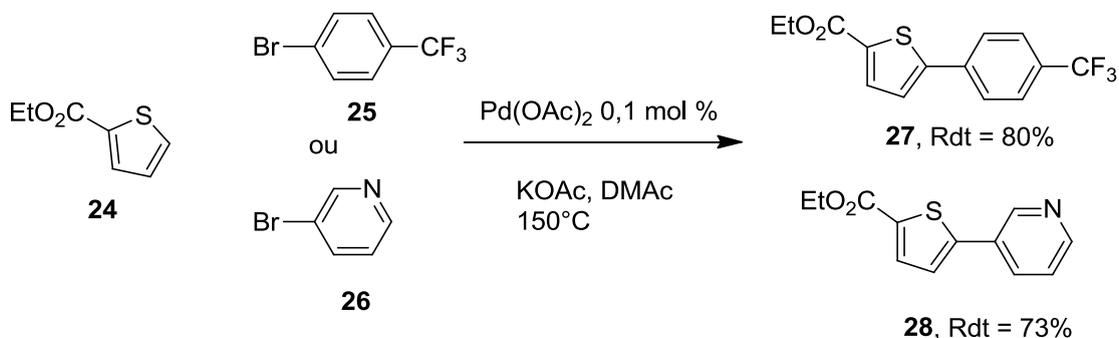


Schéma 3.8

Un an après, Doucet et ces collaborateurs^[21] se sont intéressés à la régiosélectivité de l'arylation du 3-formylthiophène avec des bromures d'aryle en utilisant un système catalytique composé d'acétate de palladium et d'un ligand (dppb). Dans ce cas, l'arylation a lieu régioselectivement sur le carbone C₂. Puis, ils ont cherché à orienter l'arylation vers le carbone C₅, en protégeant la fonction aldéhyde par un acétal (Schéma 3.9).

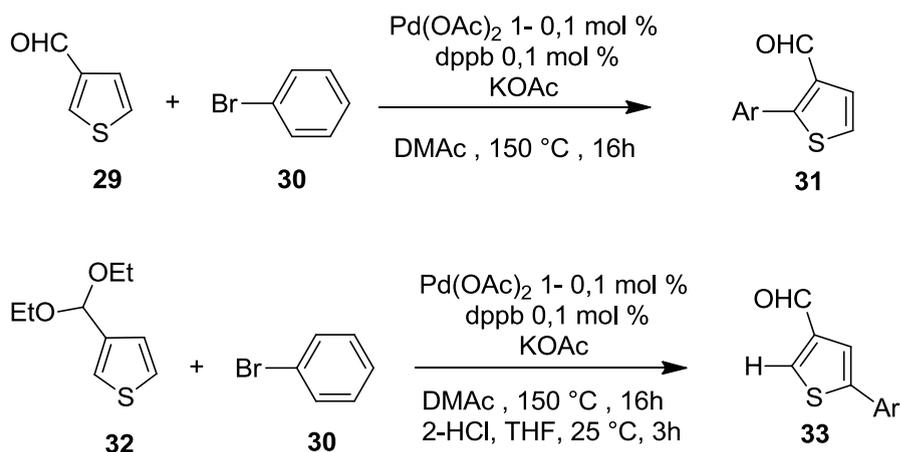


Schéma 3.9

Les hétéroaromatiques contenant des substituant tels que la fonction “ NH₂ libre ” ont attiré moins d’attention. En 2010, Doucet et coll.^[22] ont étudié la réactivité des 3-amino-4-méthylthiophènes et des 3-amino-4-méthylthiophènes protégés en position C-2 par un groupement ester. Lorsque la réaction est effectuée à 120°C et 150°C, la réaction conduit soit au produit d’arylation en C-2 ou en C-5 avec de bons rendements (Schéma 3.10).

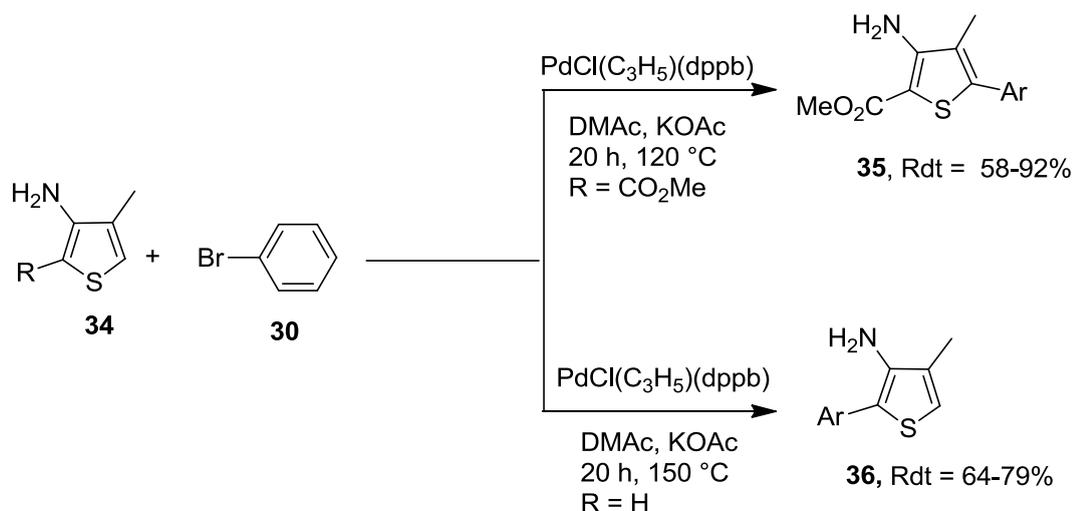


Schéma 3.10

[19]: J. J. Dong, J. Roger, H. Doucet, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2778.

[20]: J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet. *Green. Chem.*, **2009**, 11, 425.

[21]: J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 611.

[22]: F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar, H. Doucet, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4320.

En 2010, Itami et son équipe ont décrit l'arylation en C4 de thiophènes dont les positions C4 et C5 étaient libres^[23]. Les résultats ont montré que grâce à un ligand particulièrement appauvri en électrons, l'arylation a lieu de manière régiosélective en position C4, alors même que cette position est habituellement moins réactive que la position 5 (Schéma 3.11). Ils ont supposé que grâce à ce ligand spécifique, un mécanisme de type Heck est favorisé, conduisant à l'arylation en position C4.

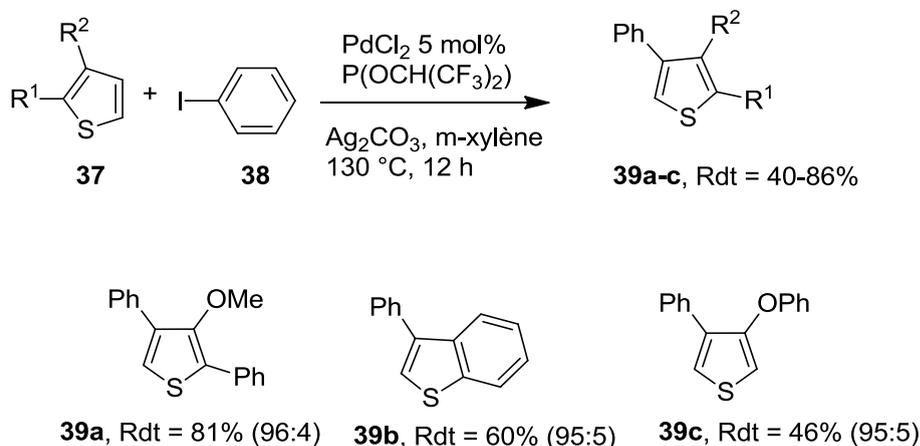


Schéma 3.11

En 2011, un article publié par Miura décrit l'arylation régiosélective en C2 d'un thiophène non substitué en C2 et C5, mais comportant un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ en position C3^[24]. Les produits d'arylation en C2 ont été obtenus avec des très bons rendements, que ce soit avec des bromures d'aryle riches ou pauvres d'électrons (Schéma 3.12).

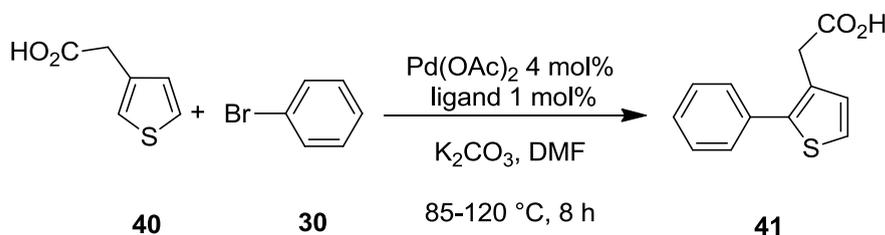


Schéma 3.12

Les réactions d'arylation de thiophène-2-carboxamides avec des bromures d'aryle ou d'hétéroaryle effectuées avec Cs_2CO_3 comme base s'effectuent régiosélectivement en position C3.

[23]: K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int., Ed.*, **2010**, *49*, 8946.

[24] D. Takeda, M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 1015.

Ces réactions ont été effectuées avec 0,5 mol% d'un catalyseur associé à un ligand phosphoré. Les thiophènes de type **49** ont été isolés avec des rendements allant de 58 à 79% ^[26] (Schéma 3.13).

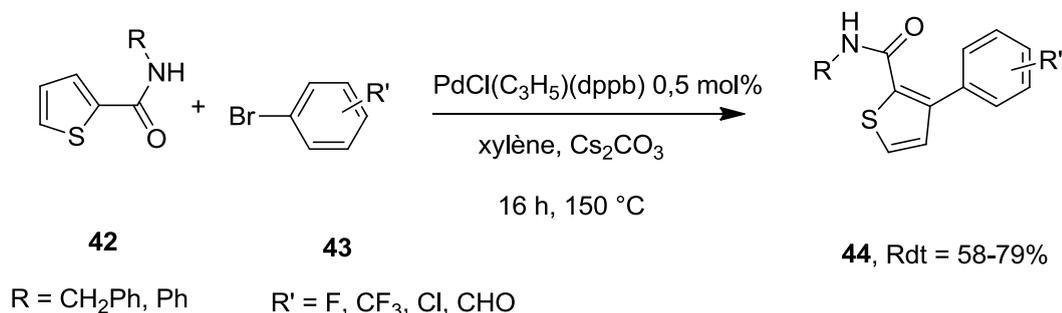


Schéma 3.13

Toujours en 2011, Itami^[27] et son équipe ont décrit une autre possibilité de couplage du thiophène, en remplaçant les bromures d'aryles par des dérivés d'acides aryl boroniques, déjà utilisées dans le couplage croisé de Suzuki. Le plus remarquable avec ce substrat est sa régiosélectivité en faveur de la position C3, même en absence de groupement directeur en position 2 ou 4 de l'hétéroaromatique (thiophène). Il faut toutefois remarquer que l'espèce borée étant le principal défaut de la réaction de Suzuki, les mêmes problèmes réapparaissent dans cette réaction d'activation C-H par l'utilisation des substrats borés au lieu d'halogénures d'aryle. Ce couplage reste intéressant en raison de sa régiosélectivité (Schéma 3.14).

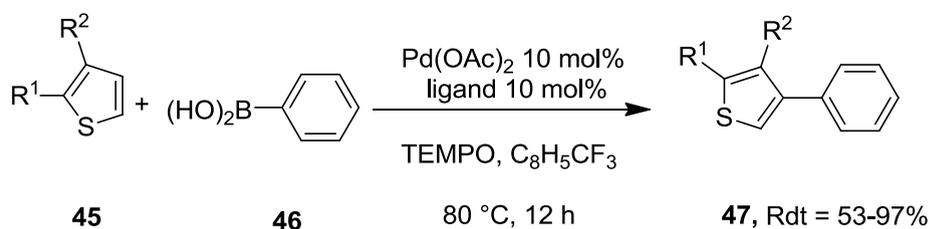


Schéma 3.14

[25]: S. Bensaid, N. Laidouï, D. El Abed, S. Kacimi, H. Doucet, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1383.

[26]: K. Si Larbi, H. Y. Fu, N. Laidouï, K. Beydoun, A. Miloudi, D. El Abed, S. Djabbar, H. Doucet. *ChemCatChem.*, **2012**, 4, 815.

[27]: S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2387.

IV-Travaux Personnels

IV-1-Synthèse des aminothiophènes 50a-g

Les nitriles ont suscité un intérêt considérable en synthèse organique parce qu'ils peuvent être convertis facilement et efficacement en divers autres composés fonctionnels tels que les aldéhydes, les cétones, les esters et les amines. Parmi les nitriles, ceux qui sont liés à un méthylène activé ont été intensivement employés, en tant que produits de départ dans la synthèse de composés hétérocycliques puisqu'ils peuvent participer à des réactions de condensation^[30].

La réaction du 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane avec des composés à méthylène activé dans un milieu basique s'avère être un procédé efficace pour la synthèse des hétérocycles de type thiophène. Dans ce contexte nous avons procédé à la synthèse de dérivés thiophéniques en utilisant le 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane avec une série de composés possédant un méthylène activé. La réaction d'un équivalent de 2,5-dithiane avec deux équivalents d'un méthylène activé contenant un groupement cyano, dans l'éthanol absolu et en présence de triéthylamine, après deux heures de chauffage à 70°C a permis l'obtention d'un précipité. Ce dernier est filtré puis purifié par recristallisation. Ce procédé conduit aux thiophènes désirés **50a-g** avec des rendements variant de 87 à 97% (Schéma 3.15).

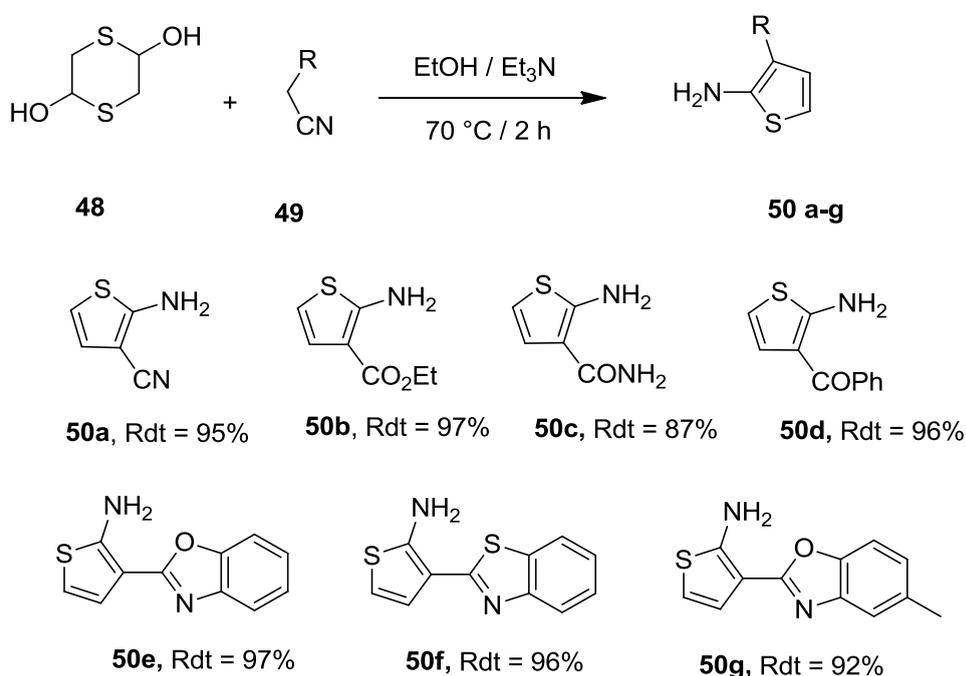


Schéma 3.15

[29]: F. Belkessam, A. Mohand, J. F. Soulé, A. Elias, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2912.

[30]: L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *49*, 567.

IV-1-1-Etude spectroscopique

Les analyses spectroscopiques des différents aminothiophènes ont bien confirmé les structures proposées. Citons à titre d'exemple les analyses du composé **50f**

IV-1-1-1-Spectroscopie RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du composé **50f** enregistré dans le chloroforme deutérié à 300 MHz nous a permis de distinguer les signaux suivants :

- Un pic élargi d'intégration deux protons à 6,51 ppm correspondant aux deux protons de la fonction amine.
- Un doublet d'intégration un proton à 6,25 correspondant au proton H₄ du thiophène.
- Un doublet d'intégration un proton à 6,91 ppm correspondant au proton H₅ du thiophène.

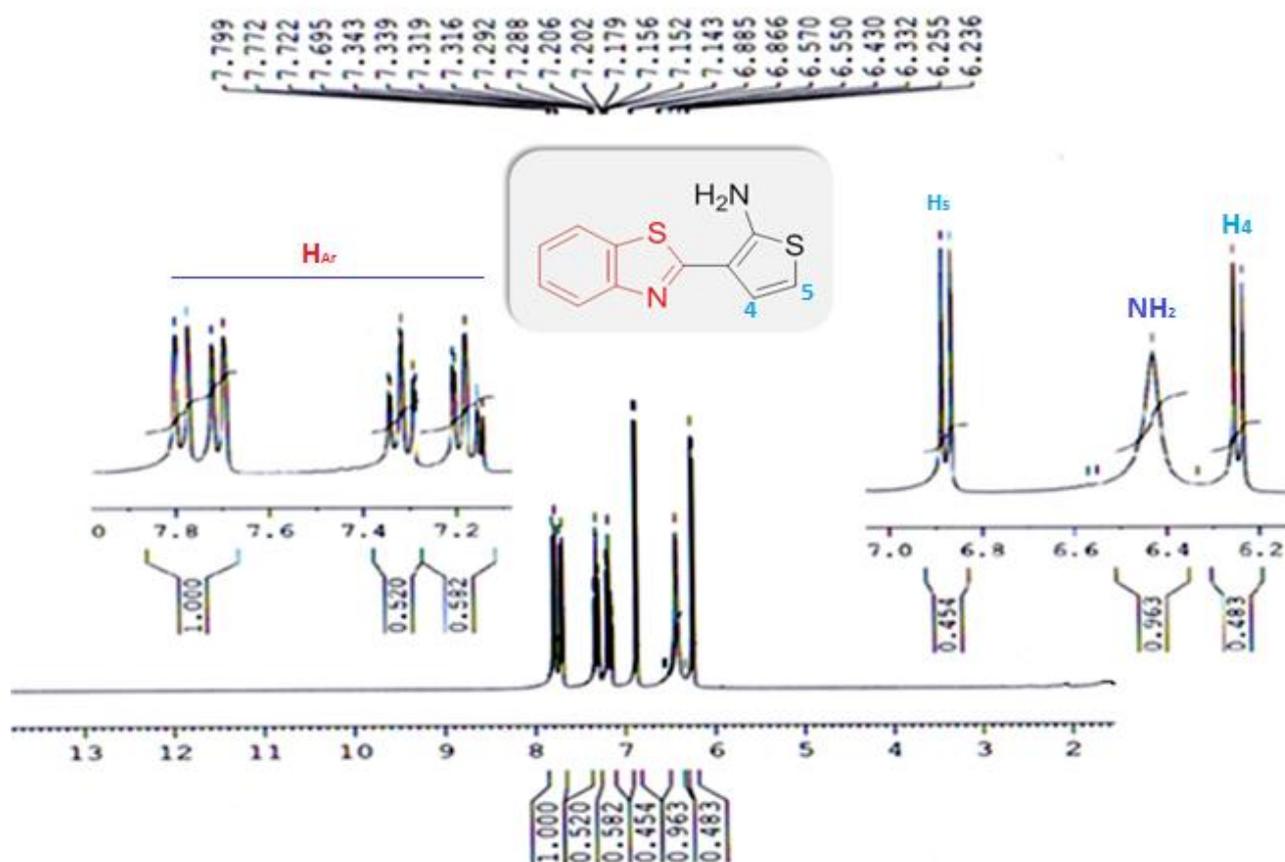


Figure 3.2 : Spectre RMN ^1H du composé **50f** enregistré dans le CDCl_3 à 300MHz

IV-2-Synthèse des thiophènes substitués par un pyrrole en C-3

La littérature décrit plusieurs voies d'accès aux thiophènes substitués par un pyrrole faisant intervenir différents agents. La voie la plus privilégiée est celle qui utilise l'action d'une amine sur le 2,5-diméthoxytétrahydrofurane^[31].

En effet, la condensation du 2,5-diméthoxytétrahydrofurane sur divers aminothiophènes au reflux de l'acide acétique durant 20 min conduit aux thiophène-pyrroles **52a-g** correspondants avec des rendements variant de 85 à 92% (Schéma 3.16).

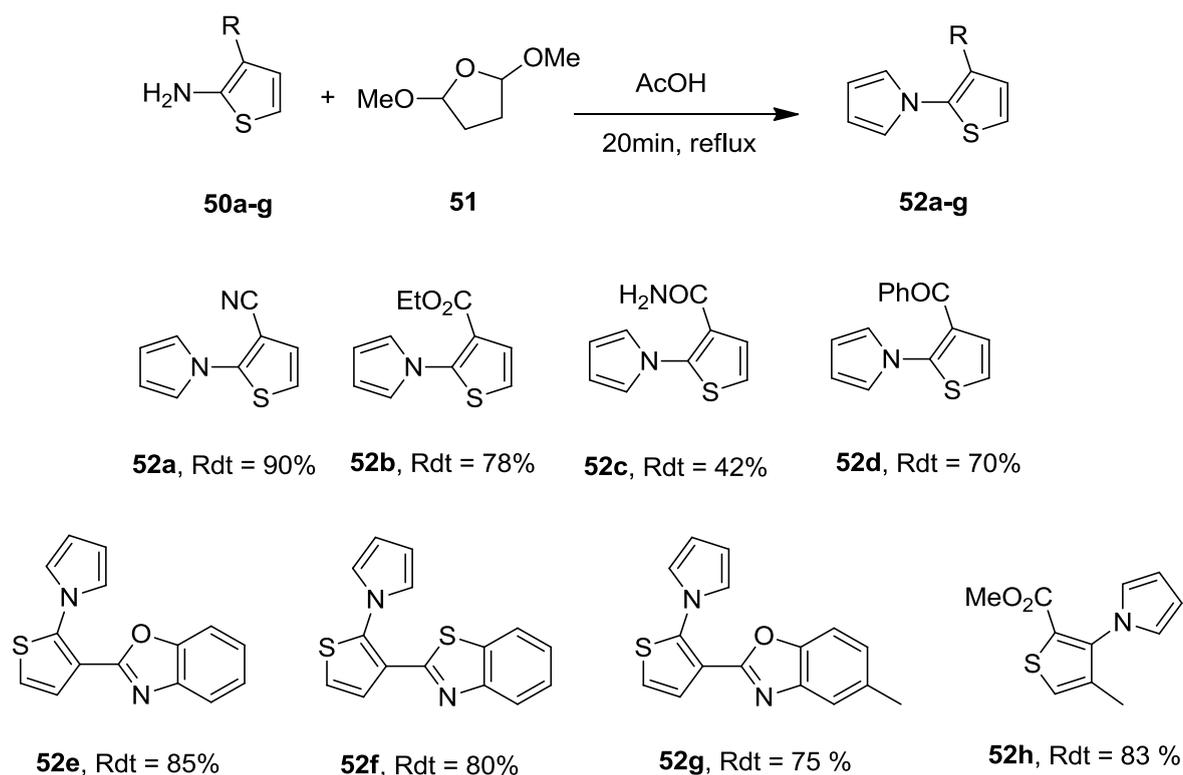


Schéma 3.16

IV-2-1- Etude spectroscopique

IV-2-1-1- Spectroscopie RMN ¹H

Les spectres RMN du proton présentent des signaux ou groupes de signaux caractéristiques des différents types de protons. Ces résultats sont en parfait accord avec les structures proposées. Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN du ¹H du composé **52h** dans le chloroforme deutérié, ce spectre nous a permis de remarquer :

- La disparition du signal relatif aux 2 protons du groupement –NH₂ suite à la réaction de protection.

[31]: D. Briel. A. Rybak. C. Kronbach. K. Unverferth, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 69.

- Un triplet d'intégration 2H situé à 6,39 ppm correspondant aux protons H_{7,7'}.
- Un singlet d'intégration 1H situé respectivement à 7,33 ppm correspondant au proton H₅.
- Un triplet d'intégration 2H situé à 7,19 ppm correspond aux deux protons pyrroliques H_{6,6'}.

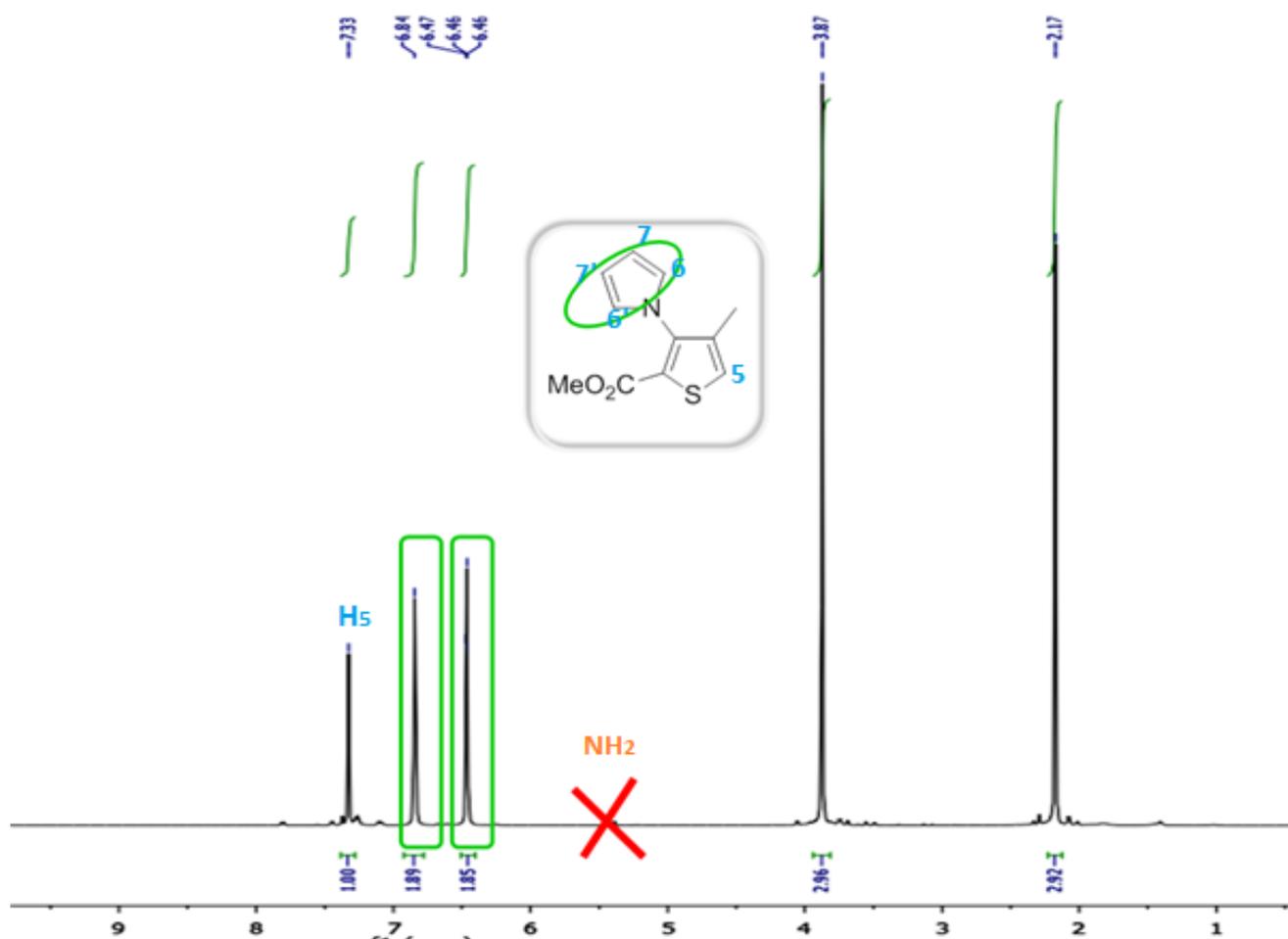


Figure 4 : Spectre RMN ¹H du composé 53 enregistré dans le CDCl₃ à 400MHz

V- Activité antibactérienne

Au cours de ce travail, les micro-organismes cités ci-après ont été choisis en raison de leur pathogénicité : Escherichia coli, Bacillus subtilis et Staphylococcus aureus ...

Ces souches bactériennes sont des lots de « American Type Culture Collection)) ATCC ; qui sont entretenues par repiquage sur gélose nutritive favorable à leur croissance.

V-1-Tests antimicrobiens

Pour déterminer l'activité des produits synthésés, nous devons connaitre la plus petite concentration du produit qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 24h d'incubation à 37°C. Cette concentration est appelée concentration minimale inhibitrice (CMI).

✓ Méthode de dilution

La méthode de dilution en milieu liquide^[32] est utilisée pour déterminer les CMI, des extraits actifs.

- Cette méthode consiste à réaliser une série de 10 dilutions de chaque extrait. Après une incubation de 18 heures à 37°C, la CMI de l'extrait testé est déterminée.

Elle représente la concentration du premier tube de la série dans lequel le colorant ajouté dans les tubes n'a pas viré au jaune (cas des bactéries fermentant le glucose). Pour les bactéries ne fermentant pas le glucose, la CMI correspond à la concentration du premier tube dans lequel il y a absence d'un trouble dû à la croissance, comparativement au témoin.

V-2- Résultats et discussion

Au cours de cette étude, les aminothiophènes et les thiophènes-pyrroles, ont été testés pour leur pouvoir antibactérien (Figure 3.6).

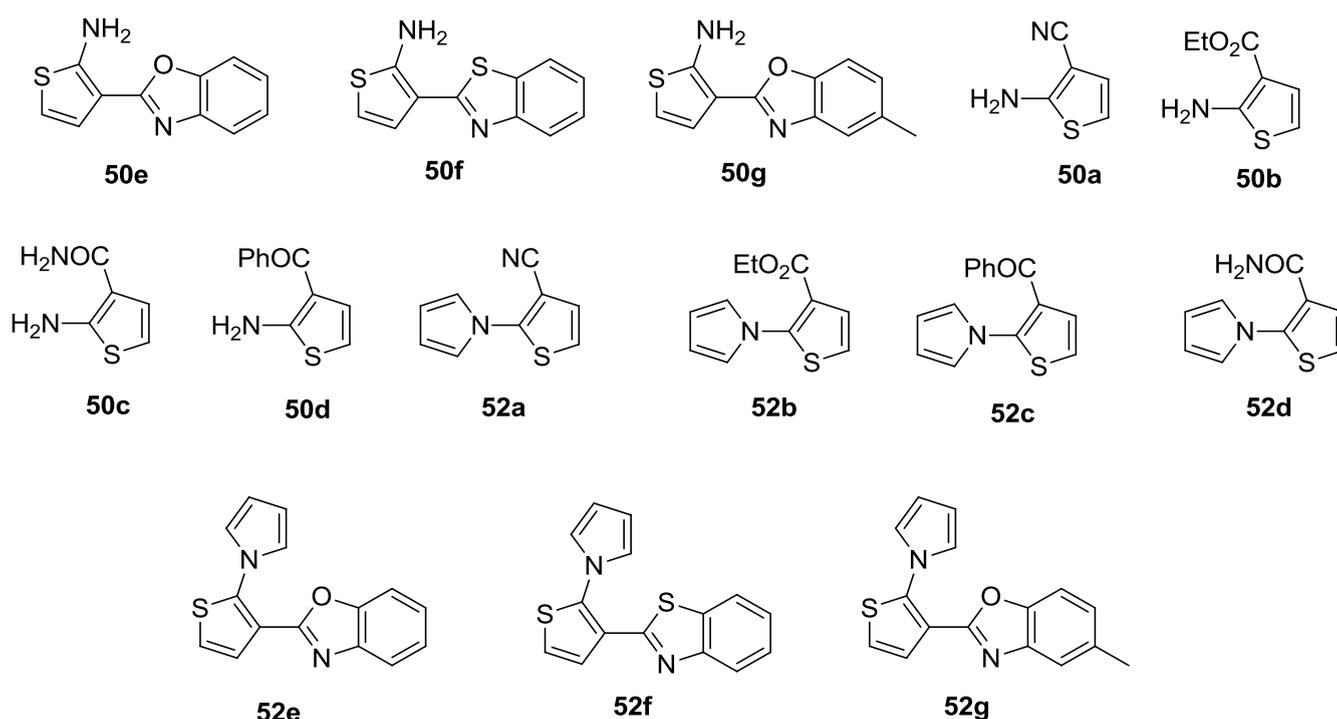


Figure 3.6 : Structure des produits évalués pour leur activité antibactérienne

[32] : A. Jabrane, H. Ben Jannet, M. Mastouri, Z. Mighri, Casanova, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *24*, 491.

En examinant les résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés d'aminothiophènes et thiophènes-pyrroles (Tableau 3.1), nous notons que le composé **50c** présente une activité intéressante envers la souche *Bacillus* (CMI=0,031mg/ml), mais nous avons également remarqué que lorsqu'on change le substituant (CONH₂) par une fonction nitrile la concentration diminue jusqu'à 1mg/mL.

La présence d'un motif benzoxazole ou benzothiazole montre aussi un effet considérable sur l'inhibition de la même bactérie, qui donne des concentrations minimales inhibitrices respectivement de 0,5mg/mL et 0,25mg/mL.

Nous avons aussi remarqué que le composé **50c** est plus actif que l'antibiotique utilisé (gentamicine) vis-à-vis de *Escherchia coli* qui donne un CMI = 0,125mg /mL. Les dérivés **50e** et **50g** se sont aussi légèrement plus actif que cet antibiotique contre la même bactérie (CMI = 0,5mg/mL ; 0,25mg/mL)

Ce travail préliminaire a permis de mettre en évidence les propriétés antibactériennes de nos hétérocycles. Les résultats obtenus révèlent la présence des principes actifs antibactériens dans toute la série d'aminothiophènes.

Tableau 3.1: Valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des aminothiophènes

Gram positive				Gram négative			
CMI mg/mL				CMI mg/mL			
	STAPH	Ba	Ca	S.thyphi	E.coli	SE	Ps
50a	0,12	0,50	0,12	0,25	0,25	0,25	0,25
50b	0,12	0,12	0,25	0,25	0,25	0,25	0,12
50c	0,12	0,03	0,06	0,06	0,12	0,06	0,12
50d	0,25	0,25	0,062	0,25	0,25	0,25	0,25
50e	0,12	0,50	0,12	0,25	0,25	0,25	0,25
50f	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
50g	0,50	0,25	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

La présence d'un groupement pyrrole au lieu du groupement amine fait diminuer l'activité de ces produits. En effet, ces composés thiophènes-pyrroles ne montrent pas un effet antimicrobien considérable (Tableau 3.2).

Tableau 3.2 : Valeur de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des thiophènes-pyrroles

Gram positive			Gram négative				
CMI mg/mL			CMI mg/mL				
	STAPH	Ba	Ca	S.thyphi	E.coli	SE	Ps
52a	-	-	-	-	-	-	-
52b	-	-	-	-	-	-	-
52c	2,00	0,25	1,00	1,00	1,00	0,50	0,50
52d	-	-	-	-	-	-	-
52e	-	-	-	-	-	-	-
52f	0,25	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,25
52g	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
52h	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

En conclusion, les tests biologiques réalisés ont montré que les aminothiophènes présentant le motif benzoxazole sont susceptibles d'avoir une excellente action inhibitrice des bactéries.

Ce travail fait l'objet d'un article en cours de rédaction.

Certain de ces thiophènes substitués par un pyrrole seront dans une étape ultérieure couplés avec une gamme de bromures d'aryle, afin de synthétiser des 5-aryl(pyrrolyl)thiophènes.

VI- Optimisation des conditions de la réaction d'arylation directe pallado-catalysée du methyl-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl) thiophène-2-carboxylate

Dans un premier temps, en s'appuyant sur les conditions déjà utilisées au sein de notre laboratoire, le DMAc a été initialement choisi comme solvant et le KOAc comme base^[33]. De plus, la réaction a été effectuée à 150 °C sous atmosphère d'argon et en présence de Pd(OAc)₂ comme catalyseur (Schéma 3.17).

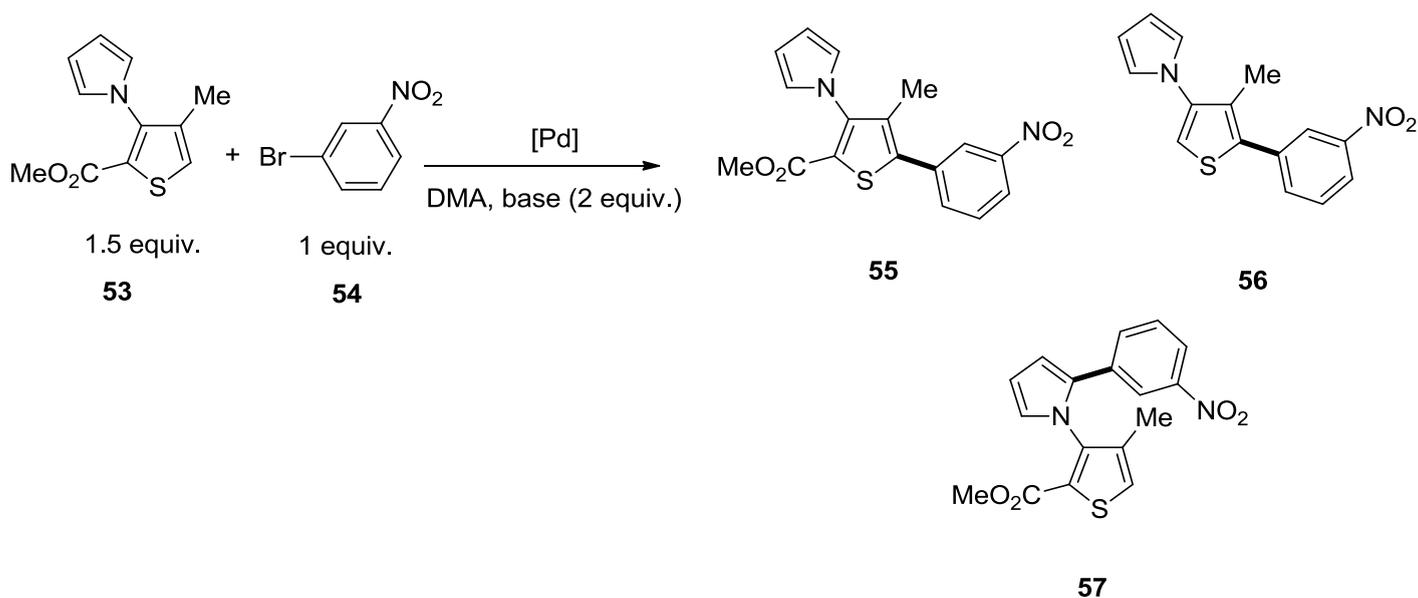


Schéma 3.17

Tout d'abord, en utilisant seulement 1 mol% de Pd(OAc)₂, la réaction d'un équivalent du 3-bromonitrobenzène avec 1,5 équivalent du 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle en tant que partenaires de couplage à 150 °C pendant 17 h nous a donné sélectivement le produit **56** décarboxylé *in situ* et issu de l'arylation en C5. Le produit formé est isolé avec 78% de rendement. Suite à ce résultat fort encourageant, et dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction, différentes conditions expérimentales ont été essayées. Pour ce faire, nous avons fait varier la nature du catalyseur, la base ainsi que divers autres paramètres de la réaction (Schéma 3.21).

[33] : (a) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green. Chem.*, **2009**, *11*, 425; (b) Y. Xu, L. Zhao, Y. Li, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 1423.

VI-1- Influence de la nature du catalyseur

❖ Préparation du catalyseur : PdCl(C₃H₅)(dppb)

Le catalyseur à base de palladium que nous avons utilisé: le PdCl(C₃H₅)(dppb) a été préparé selon les données de la littérature^[34] (Schéma 3.18).

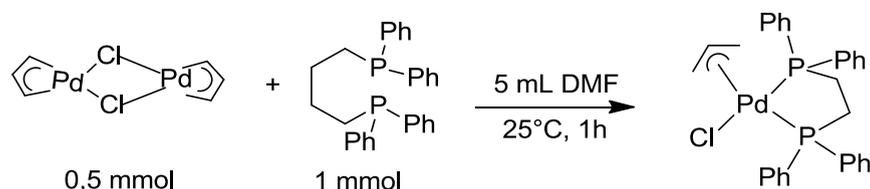


Schéma 3.18

En premier, nous avons réalisé la réaction d'arylation impliquant le thiophène-pyrrole **56** et le 3-bromonitrobenzène dans le diméthylacétamide (DMAc) à une température de 150 °C pendant 17 h avec deux sources de palladium et en présence d'acétate de potassium comme base. Nous avons remarqué que l'utilisation de Pd(OAc)₂ a conduit au produit **56** avec une bonne sélectivité et un bon rendement qui atteint 76%. Par contre l'utilisation de PdCl(C₃H₅)(dppb) a conduit à un mélange des deux produits **55** et **56** dans un rapport de 14:86. Le produit **56** a été isolé avec un rendement de 70% (Tableau 3.3, entrée 1).

Tableau 3 : Influence de la nature du catalyseur :

Entrée	Catalyseur (mol%)	rapport 55 : 56 : 57	Rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂ (1)	0:100:0	76 (56)
2	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	14:86:0	70 (56)

(3-bromonitrobenzene (1 equiv.), 4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 17 h, conversion du bromure d'aryle déterminée par GC, les rendements sont isolés)

VI-2- Influence de la base

Ensuite, l'influence de plusieurs bases a été étudiée en utilisant 1 mol% de Pd(OAc)₂ comme catalyseur toujours dans le DMAc à 150 °C pendant 17 h. Les réactions effectuées avec le NaOAc ou le CsOAc comme base ont donné un mélange des deux produits **55** et **56** avec des rapports de 23 :77 (**55** : **56**) et 49 : 51 (**55** : **56**) respectivement (Tableau 3.4, entrée 2 et 3).

[34]: T. Cantat, E. Génin, C. Giroud, G. Meyer, Jutand, A. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 687, 365.

Par contre la réaction effectuée avec du KOAc comme base dans les mêmes conditions a donné le produit **56** avec un rendement de 76%. (Tableau 3.4, entrée 1)

Tableau 3.4 : Influence de la nature de la base

Entrée	Base (mol%)	rapport 55 : 56 : 57	Rendement (%)
1	KOAc	0:100:0	76 (56)
2	NaOAc	23:77:0	-
3	CsOAc	49:51:0	-

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), 3-bromonitrobenzene (1 equiv.), 4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 17h, conversion du bromure d'aryle déterminée par GC, les rendements sont isolés)

VI-3- Influence du temps

En réalisant la réaction durant 17 h, on a constaté la formation d'un seul produit **56** issu de l'arylation en position C5 avec décarboxylation. Pour orienter la réaction vers le produit **55**, nous avons diminué le temps de la réaction à 2 h. La formation du produit **55** a été obtenue avec une sélectivité de 83% et un rendement de 64% (Tableau 3.5).

Tableau 3.5 : Influence du temps de la réaction

Entrée	Temp (h)	Temp (°C)	rapport 55 : 56 : 57	Rendement (%)
1	17	150	0:100:0	76 (56)
2	2	150	83: 17:0	64(55)

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), 3-bromonitrobenzene (1 equiv.), 4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMA, 17h, conversion du bromure d'aryle déterminée par GC et analyse RMN, les rendements sont isolés)

VI-4- Influence de la température

Il est important de noter que ce type de couplage exige souvent des températures relativement élevées dépassant souvent les 100 °C. Pour cela, nos premiers essais ont été réalisés à une température de 150 °C. Afin de vérifier l'influence de la température sur la conversion et le rendement de la réaction, un essai a été réalisé à 130 °C. Cette réaction d'arylation a conduit aux résultats résumés dans le tableau 6. La réalisation de la réaction en présence de 1 mol% de catalyseur et durant 2 h à une température de 130 °C permet d'augmenter la formation du produit **55** qui atteint un rapport de 93% en faveur de ce produit.

Tableau 3.6 : Influence de la température

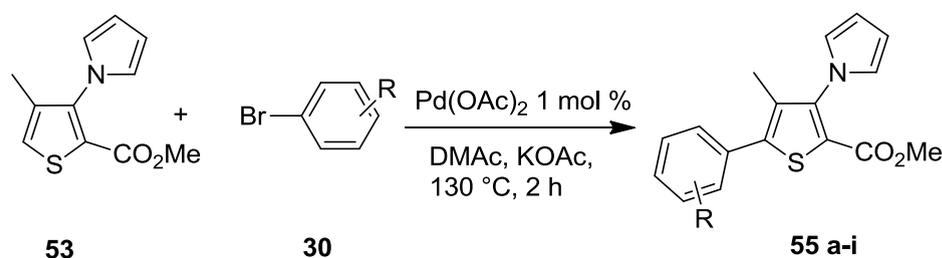
Entrée	Temp (°C)	Ratio 55 : 56 : 57	Rendement (%)
1	150	83: 17:0	78(55)
2	130	93: 7:0	-

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), 3-bromonitrobenzene (1 equiv.), 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMA, 2h, conversion du bromure d'aryle déterminée par GC, les rendements sont isolés)

Après avoir examiné des différents paramètres nécessaires pour le déroulement de la réaction d'arylation du 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl) thiophène-2-carboxylate, nous avons décidé d'utiliser dans la suite de ce travail, 1,5 équivalents du thiophène **53**, 1 équivalent du bromure d'aryle, 1 mol% de Pd(OAc)₂ comme catalyseur, 2 équivalents d'acétate de potassium comme base dans le DMAc.

VI-5-Couplage entre différents bromures d'aryle et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl) thiophène-2-carboxylate **53**

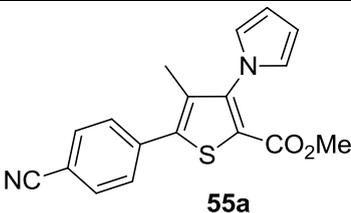
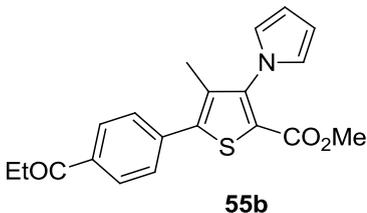
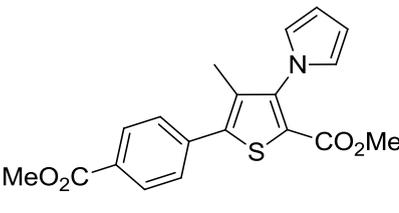
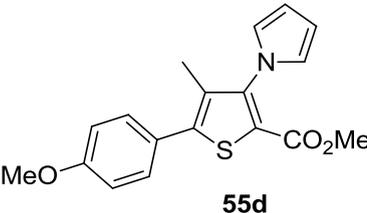
Afin, d'orienter la réaction vers la formation du produit **55** issu de la réaction d'arylation sans décarboxylation, nous avons réalisé la réaction d'arylation du 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl) thiophène-2-carboxylate avec un ensemble de bromures d'aryle à une température de 130 °C durant 2 h (Schéma 3.19).

*Schéma 3.19*

VI-5-1-Couplage entre différents bromures d'aryle *para*-substitués et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl)thiophene-2-carboxylate **53**

Tout d'abord, nous avons étudié la réactivité des bromures d'aryle *para*-substitués. L'utilisation de bromures d'aryle déficitaires en électrons tels que le 4-bromobenzaldéhyde, la 4-bromopropiophenone, le 4-bromonitrobenzène, ou le méthyl-4-bromobenzoate, a conduit à la formation des produits souhaités avec des rendements qui varient entre 75 et 83%. Tandis que pour le 4-bromoanisole (Tableau 3.7, entrée 4), le rendement obtenu est de 78%.

Tableau 3.7 : Couplage entre le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate et des bromures d'aryle *para*-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendements (%)
1	4-CN	 <p style="text-align: center;">55a</p>	75
2	4-COEt	 <p style="text-align: center;">55b</p>	83
3	4-CO ₂ Me	 <p style="text-align: center;">55c</p>	82
4	4-OMe	 <p style="text-align: center;">55d</p>	78

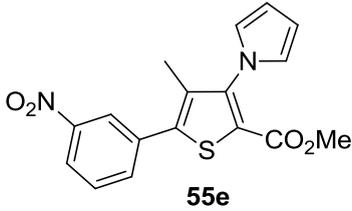
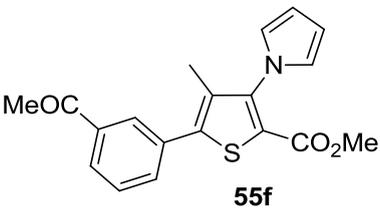
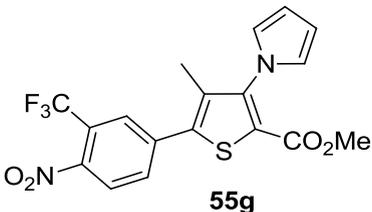
(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 130°C, 2h)

VI-5-2-Couplage entre différents bromures d'aryle *mé*ta-substitués et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate

Ensuite, nous avons examiné la réactivité de trois bromures d'aryle *mé*ta-substitués (Tableau 3.8). Les substituants en *mé*ta sur les bromures d'aryle ont généralement un effet similaire à ceux en *para* sur la conversion et les rendements des réactions. En effet, comme cela était prévu, les bromures d'aryle *mé*ta-substitués tels que la 3-bromoacetophénone, le 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorométhyl)benzène ou le 3-bromonitrobenzène ont donné des résultats similaires à ceux

obtenus avec les bromures d'aryles *para*-substitués. Seul un bromure d'aryle disubstitué par deux groupements attracteur *mé*ta et *para* a donné un rendement plus faible de 60% (Tableau 3.8, entrée 3).

Tableau 3.8: Couplage entre le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl)thiophène-2-carboxylate et des bromures d'aryle *mé*ta-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produits aryles	Rendements %
1	3-NO ₂	 <p style="text-align: center;">55e</p>	76
2	3-COMe	 <p style="text-align: center;">55f</p>	79
3	3-CF ₃ -4-NO ₂	 <p style="text-align: center;">55g</p>	60

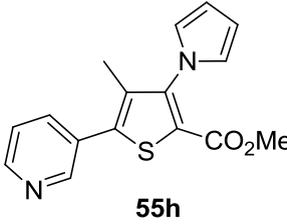
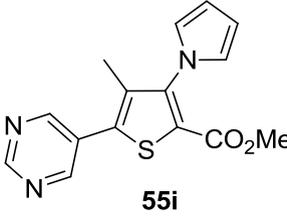
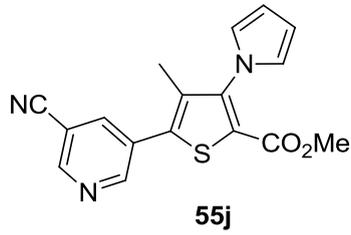
(Pd(OAc)₂ (1 mol%), Bromure d'aryle (1 equiv.), 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 130°C, 2h)

VI-5-3- Couplage entre différents bromures d'hétéroaryle et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl)thiophène-2-carboxylate

Enfin, nous avons exploré la réactivité des bromures d'hétéroaryle avec le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl)thiophène-2-carboxylate dans le DMAc (Tableau 3.9). Dans ces conditions de réaction, la 3-bromopyridine, la 5-bromopyrimidine ou la 5-bromopyridine-3-carbonitrile, donnent de bons résultats. La réaction de couplage des 3-bromopyridines substituées et non substituées ont donné des résultats différents (Tableau 3.9, entrée 1 et 3).

La présence d'un substituant nitrile sur le noyau du groupement pyridine diminue sa réactivité. La réaction avec la 5-bromopyrimidine a donné le produit de couplage avec un rendement de 62% (tableau 3.9, entrée 2).

Tableau 3.9 : Couplage entre le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate et des bromures d'hétéroaryle

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendements (%)
1	3-Bromopyridine	 55h	79
2	5-Bromopyrimidine	 55i	62
3	5-Bromopyridine-3-carbonitrile	 55j	58

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), base (2 equiv.), DMAc, 130°C, 2h)

VI-6-Caractérisation spectroscopique des thiophènes 55a-i

VI-6-1-Spectroscopie RMN du ¹H

Les spectres RMN du proton présentent des signaux caractéristiques des différents types de protons. Ces résultats sont alors en parfait accord avec les structures proposées. Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN du ¹H du composé **55j** dans le chloroforme deutérié, qui présente les signaux suivants :

- Un singulet d'intégration 3H situé à 2,02 ppm correspondant au proton CH₃.
- Un singulet d'intégration 3H situé à 3,79 ppm correspondant au proton CO₂CH₃.
- Deux triplets d'intégration 4H situés à 6,75 et 6,35 ppm correspondant aux 4 protons pyrroliques de constante de couplage $J = 2,0$ Hz.

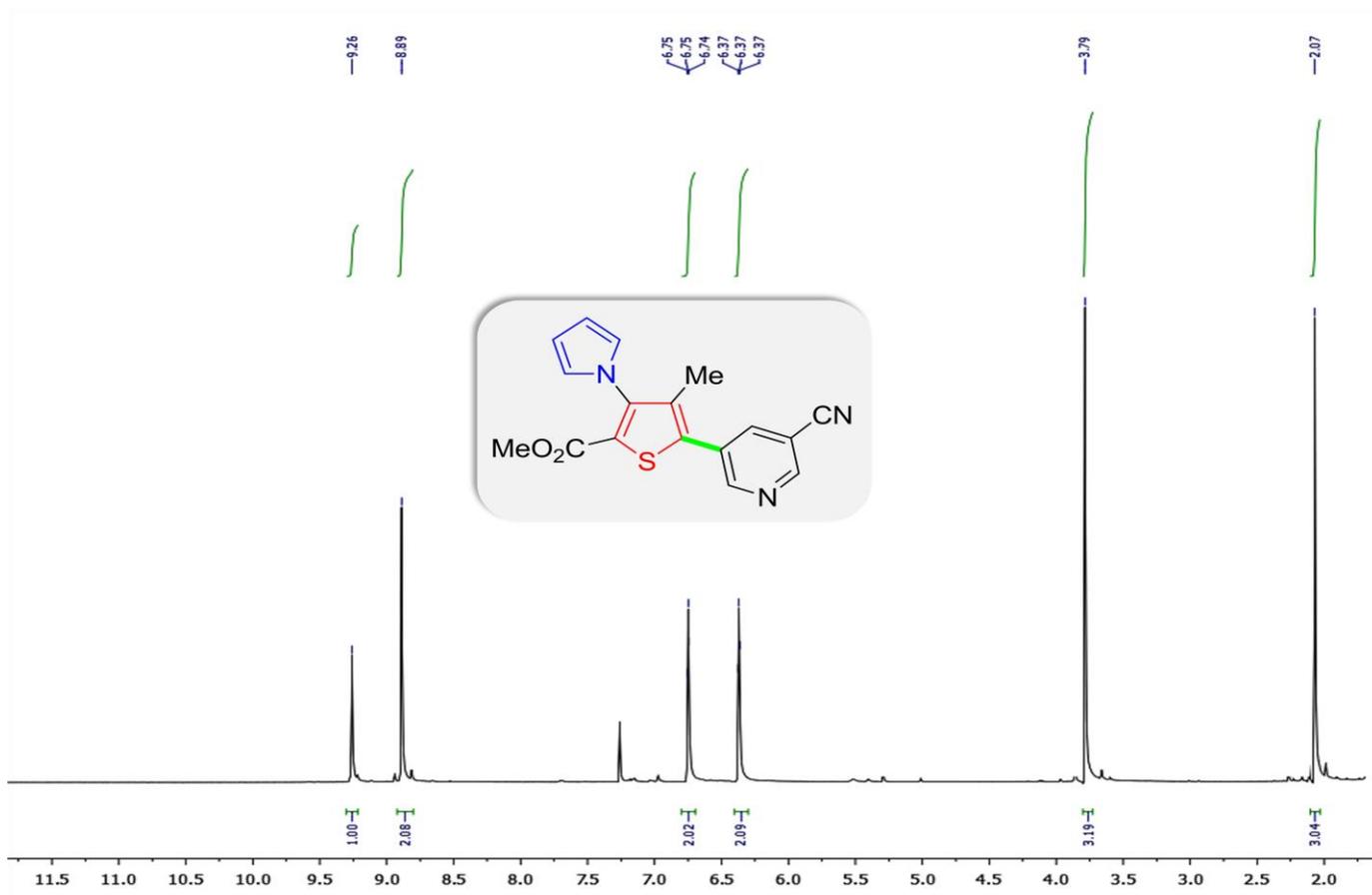


Figure 3.7 : Spectre RMN ^1H du composé 55j enregistré dans le CDCl_3 à 400MHz

VI-6-2-Spectroscopie RMN du ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage totale de proton a permis de révéler les signaux suivants :

- Un signal à 12,4 ppm relatif au carbone $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
- Un signal à 52,3ppm relatif au carbone $\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$.
- Un signal à 160,5 relatif au carbone $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$.

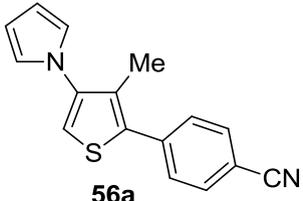
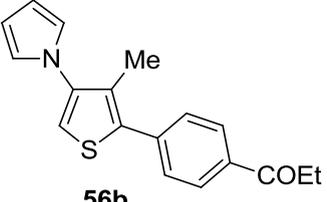
L'utilisation de KOAc comme base, le DMAc comme solvant et 1 mol% de Pd(OAc)₂ comme catalyseur après 17h à 150°C, a conduit aux produits de couplages **56a-j** (Schéma 3.20). Dans ces conditions, nous avons obtenu seulement le produit de couplage issu de l'arylation suivie d'une décarboxylation.

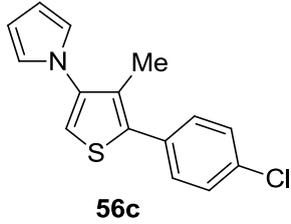
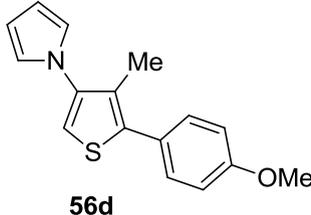
En se basant sur les résultats obtenus précédemment, on peut dire que la réaction de couplage s'effectue avant la décarboxylation, c'est pour cela que la réaction est régiosélective et que le produit de couplage en position C-2 n'a pas été détecté.

VII-1-Couplage avec différents bromures d'aryle *para*-substitués

Comme prévu, avec des bromures *para*-substitués, tels que le 4-cyano-, le 4-propionyl- et de 4-chloro-bromobenzène, après 17 heures à 150 °C, les thiophènes décarboxylés et arylés en position C5 ont été obtenus avec de bons rendements. Par contre, aucune formation du produit décarboxylé désiré n'a été observée en présence du 4-bromoanisole qui est riche en électrons. Le produit non décarboxylé **55d** a été isolé avec un rendement de 68%. L'étape de décarboxylation semble être favorisée par la présence de substituants attracteurs d'électrons sur l'arène. (Tableau 3.10, entrées 1 et 2).

Tableau 3.10 : Couplage entre le 4-méthyl-3-(pyrrol-1yl)thiophène-2-carboxylate et des bromures d'aryle *para*-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendements (%)
1	4-CN	 <p style="text-align: center;">56a</p>	90
2	4-COEt	 <p style="text-align: center;">56b</p>	72

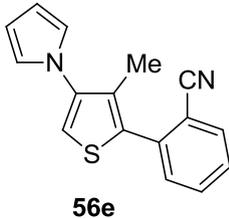
3	4-Cl	 56c	66
4	4-OMe	 56d	0

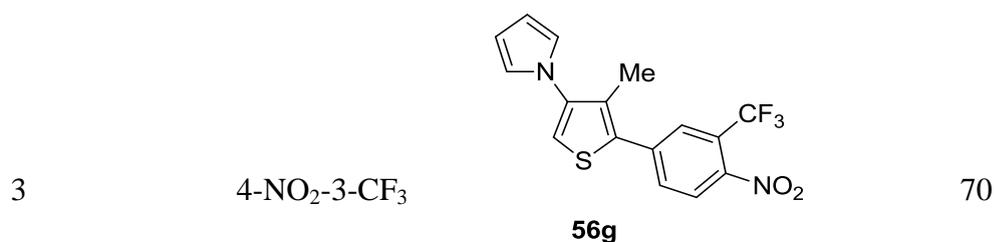
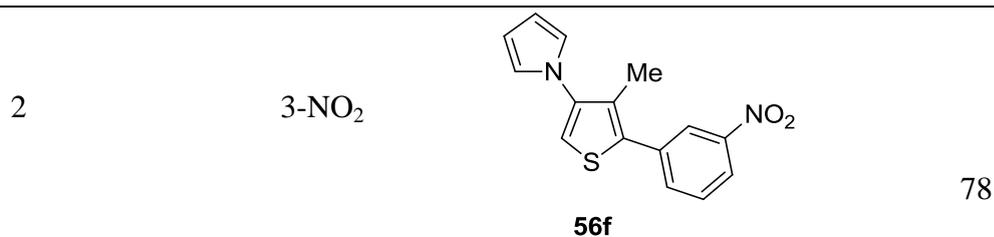
(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 150°C, 17h)

VII-2-Couplage entre différents bromures d'aryle *mé*ta- ou *ortho*-substitués et le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate

Ensuite, en utilisant un bromure d'aryle *ortho*-substitué tel que le 2-bromobenzonitrile, le produit décarboxylé et arylé en position C5 a été obtenu avec un rendement de 79%, en présence de 1% molaire de catalyseur durant 17 h et à une température de 150°C (Tableau 3.11, entrées 1). De même, le 3-bromonitrobenzène a donné le composé désiré avec 78% de rendement (Tableau 3.11, entrée 2). Enfin, un bromure d'aryle disubstituée en *para* et *mé*ta tels que le 4-bromo-2-(trifluorométhyl)-1-nitrobenzène, a donné le produit de couplage décarboxylé avec un rendement de 70% (Tableau 3.11, entrée 3).

Tableau 3.11 : Couplage entre le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate et des bromures d'aryle *mé*ta et *ortho*-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendement (%)
1	2-CN	 56e	79

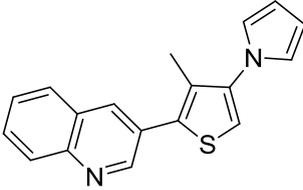
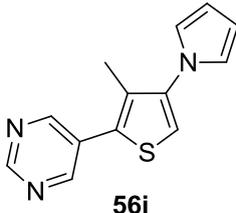


(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 150°C, 17h)

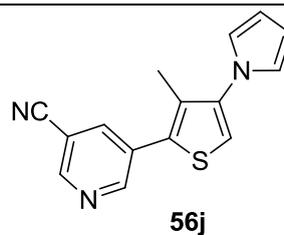
VII-3- Couplage avec différents bromures d'hétéroaryle

Ensuite, nous avons exploré la réactivité du 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate avec trois bromures d'hétéroaryle. Les résultats illustrés dans le tableau 12 révèlent également la bonne performance de la procédure de couplage directe avec la 3-bromoquinoline, la 5-bromopyridine-3-carbonitrile ou la 5-bromopyrimidine. En effet, avec ces substrats, les trois produits souhaités ont été obtenus avec des rendements allant de 61 à 76%.

Tableau 3.12 : Couplage avec des bromures d'hétéroaryle

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendements (%)
1	3-Bromoquinoline		61
56h			
2	5-Bromopyrimidine		74
56i			

3

5-Bromopyridine-3-
carbonitrile

76

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 150°C, 17h)

VII-4-Characterisation spectroscopique

VII-4-1-Spectroscopie RMN du ¹H

Le spectre RMN du proton du composé **56g** a été enregistré dans le chloroforme deutérié à 400 MHz. Ceci confirme bien la structure proposée. En effet, on observe :

- Un singulet d'intégration 3H à 2,02 ppm correspondant au proton de méthyle.
- Deux triplets d'intégration 4H à 6,75 et 6,35 ppm correspondent aux 4 protons pyrroliques de constante de couplage $J = 2,0$ Hz.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 7,31 ppm correspondant au proton du thiophène.
- Des signaux d'intégration 2 protons situés à 8,01 et 7,81 ppm correspondent aux 2 protons aromatiques avec une constante de couplage $J = 8,0$ Hz.
- Un singulet d'intégration 1H situé à 7,93 ppm correspondant à un proton aromatique.

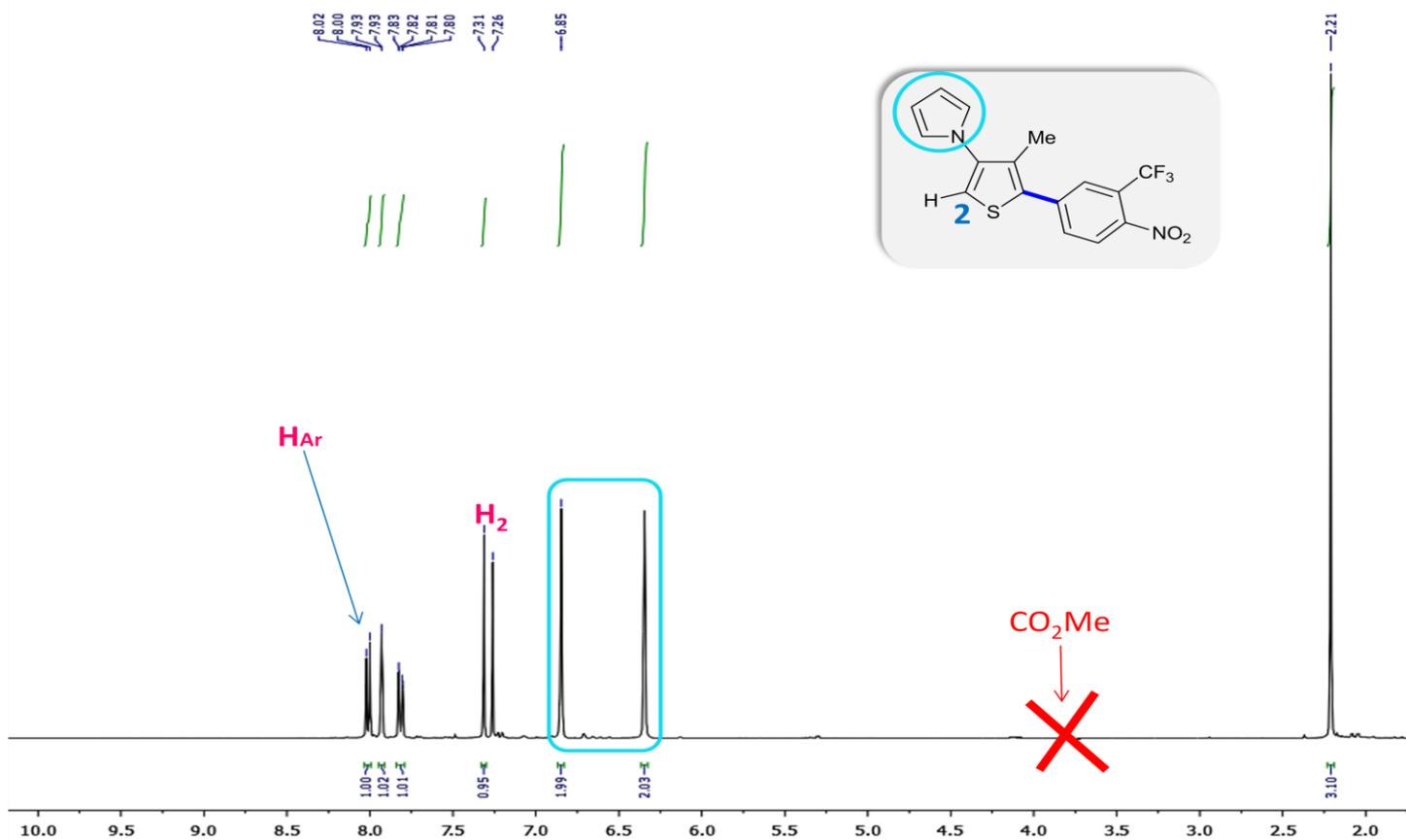


Figure 3.9 : Spectre RMN ^1H du composé 56g enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

VII-4-2- Spectroscopie RMN du ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du même composé enregistré dans le chloroforme deutérié à 100 MHz confirme bien la structure.

Ainsi, l'analyse de ce spectre enregistré en découplage total du proton a permis de révéler les signaux suivants :

- Un signal à 13,27 ppm relatif au méthyl du thiophène.

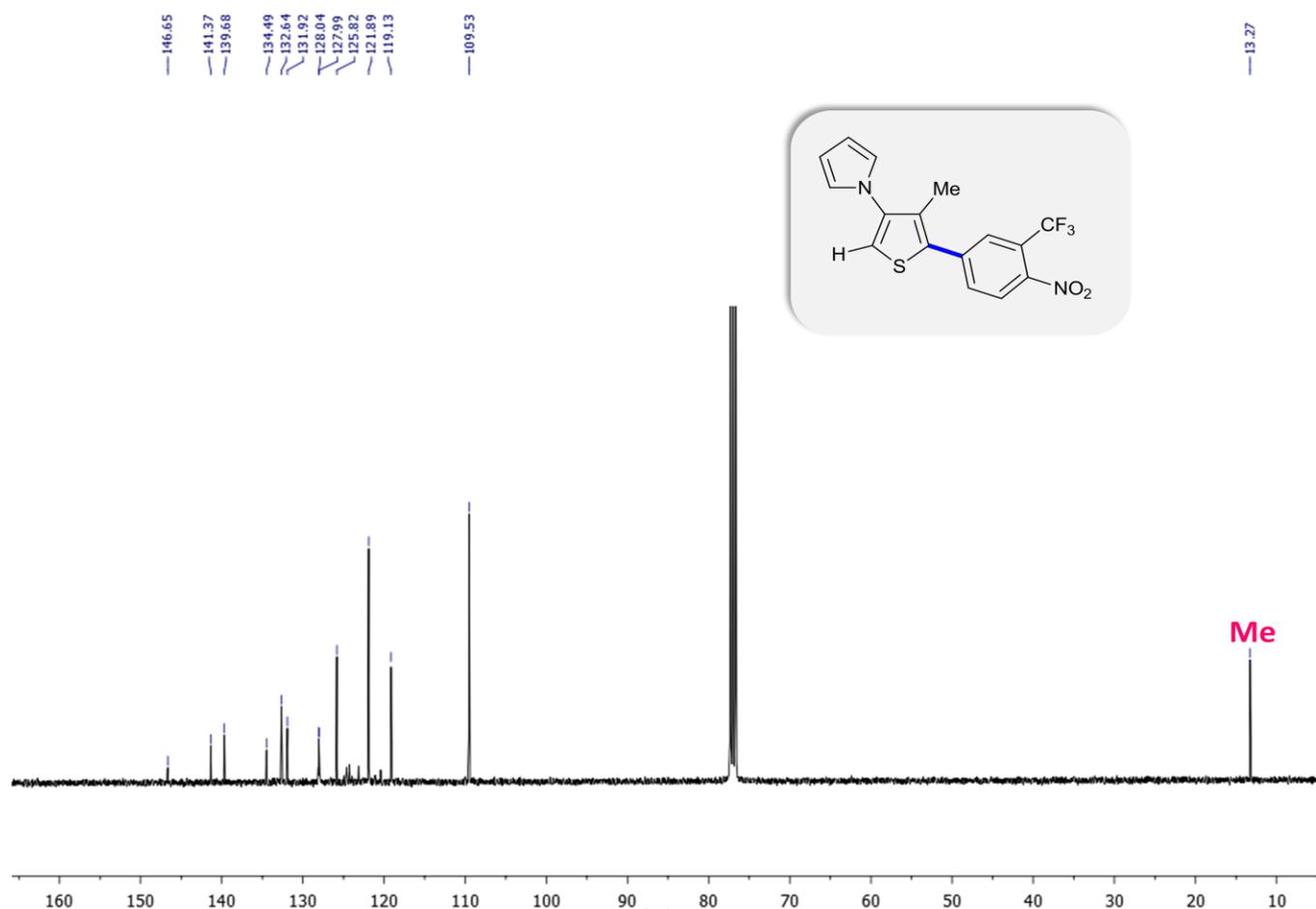


Figure 3.10 : Spectre RMN ^{13}C du composé **56g** enregistré dans le CDCl_3 à 100 MHz

VIII- Arylation des 5-aryl-thiophène-pyrroles **56 h,i**

La réactivité des dérivés du thiophène déjà arylés en position C5 avec décarboxylation de la fonction ester en C2 a été ensuite évaluée de nouveau dans la réaction d'arylation (Schéma 3.25). Le couplage du produit **56h** avec le 4-bromobenzène a permis d'obtenir le produit **59a** avec un rendement de 56%. De même la réaction de couplage du thiophène **56i** avec la 1(4-bromophényl)propan-1-one a conduit à la formation du produit **59b** avec un rendement de 71% (Schéma 3.25, tableau 3.13).

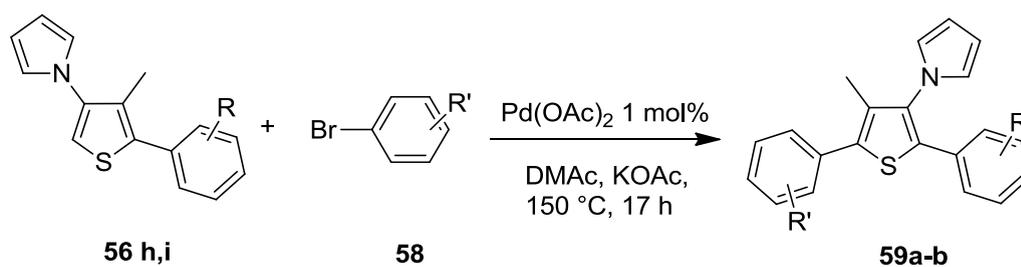
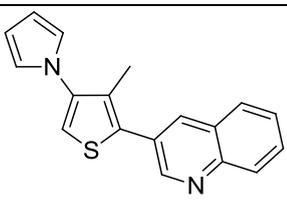
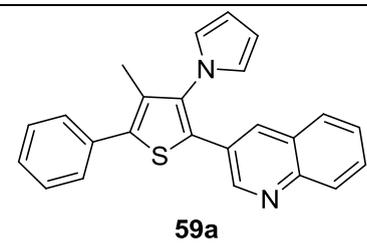
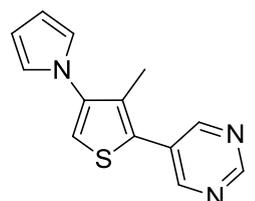
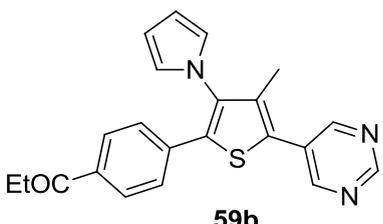


Schéma 3.25

Tableau 3.13: Arylation en C5 de 2-aryl-3-méthyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophenes

Entrée	Bromure d'aryle	2-aryl-thiophène	Produits arylés
1	4-H		 59a
2	4-COEt		 59b

Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 2-aryl-3-méthyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophene (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 150°C, 17h)

IX- Réactivité des pyrazoles-pyrroles

Nous avons également étudié la réactivité d'un pyrazole portant un substituant pyrrole en C5 et une fonction ester en position C4 (Schéma 3.5). Dans ce cas, nous avons réussi à orienter l'arylation sur le groupement pyrrole car la position C3 du pyrazole est inactive dans ce type de couplage (Schéma 3.26).

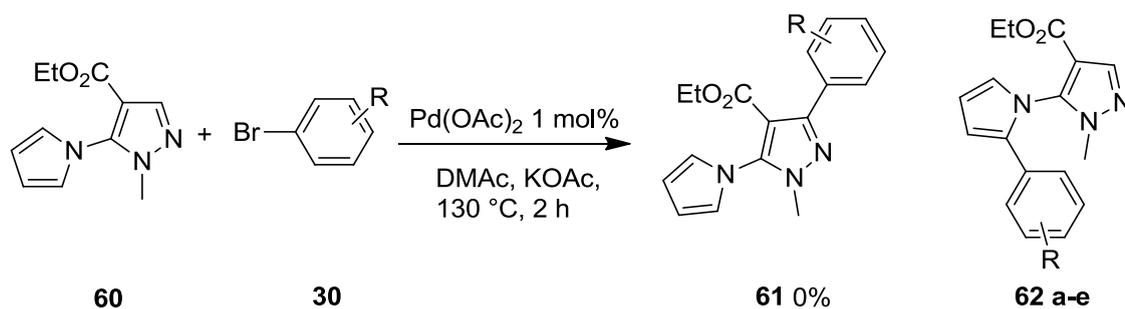
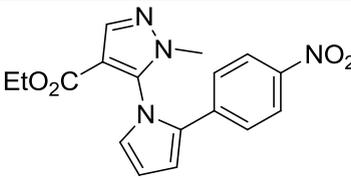
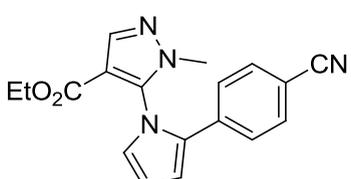
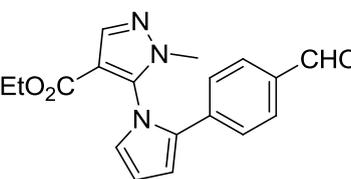
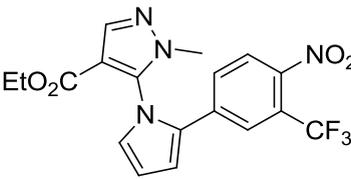
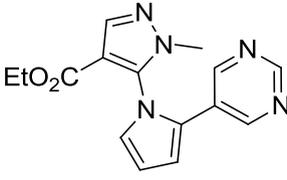


Schéma 3.26

Le couplage du 4-bromobenzonitrile avec le 5-(pyrrol-1-yl)pyrazole en présence de 1 mol % en de Pd(OAc)₂ et KOAc dans du DMA à 130 ° C, durant 2 h ou 17 h a conduit à l'arylation du pyrrole en position C2. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 42%. Dans ce cas la formation du produit **61** n'a pas été observée. Une régiosélectivité similaire a été observée en présence du 4-

bromonitrobenzène, du 4-bromobenzaldéhyde, du 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorométhyl)benzène et de la 5-bromopyrimidine comme partenaires de couplage. Les produits **62a-e** ont été obtenus avec des rendements variant entre de 40 et 58%.

Tableau 3.14 : Produits de couplage de pyrazole-pyrrole avec des bromures d'aryle

Entrée	Bromure d'aryle	Produits	Rendement (%)
1	4-NO ₂	 <p style="text-align: center;">62a</p>	40
2	4-CN	 <p style="text-align: center;">62b</p>	50
3	4-CHO	 <p style="text-align: center;">62c</p>	58
4	3-CF ₃ -4-NO ₂	 <p style="text-align: center;">62d</p>	56
5	5-bromopyrimidine	 <p style="text-align: center;">62e</p>	42

(Pd(OAc)₂ (1 mol%), bromure d'aryle (1 equiv.), 5-(pyrrole-1-yl)pyrazole (1.5 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMAc, 130°C, 2h)

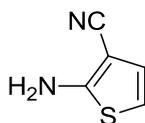
X- Partie Expérimentale

X-1- Synthèse des aminothiophènes

X-1-1- Procédure générale

Dans un ballon de 100 mL sont placés : 15 mL d'éthanol, (5 mmol ; 3.45 g) de dithiane, (10 mmol) de méthylène activé, 2 gouttes de triéthylamine et 5 mL de DMF. La solution obtenue est soumise à un chauffage à 70°C sous agitation pendant 2h. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite et hydrolysé. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration. Après une recristallisation, le 2-aminothiophène est obtenu sous forme de cristaux.

✓ 2-Amino-3-cyanothiophène 50a^[35]



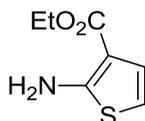
Rendement : 95%

Solide gris

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 6,75 (d, *J* = 5, 8 Hz, 1H) ; 6,37 (d, *J* = 5, 8 Hz, 1H) et 4,82 (s, 2H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 162,3 ; 126,7 ; 116,3 ; 124,4 et 89,4.

✓ 2-Aminothiophène-3-carboxylate 50b^[35]



Rendement : 97%

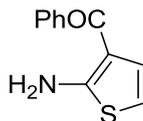
Solide vert pistache

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 6,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 6,11 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 5,89 (s, 2H); 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H) et 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 165,5; 162,6; 125,9; 14,5; 125,9; 106,9; 77,5 et 59,7.

[35]: (a) M. Gütschow, U. Neumann, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1729. (b) M. Gütschow, L. Küschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437.

✓ (2-Aminothiophène-3-yl) (phényl) méthanone 50c ^[35]



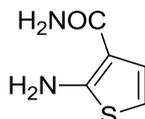
Rendement : 96%

Solide orangé

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,40-7,60 (m, 5H); 7,20 (s, 2H); 6,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H) et 6,10 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 165,9; 142,2; 120,4; 127,8; 192,1; 135,1; 129,7; 128,9 et 132,7.

✓ 2-Aminothiophène-3-carboxamide 50d ^[35]



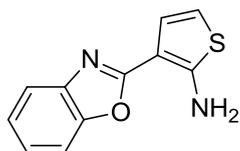
Rendement : 96%

Solide: Gris

RMN¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) : 7,06-7,04 (dd, *J* = 5,7 Hz, 2H); 6,80 (s, 2H) et 6,20 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO): δ (ppm) : 167,5; 161,6; 124,8; 107,1 et 105,4.

✓ 3-(Benzoxazol-2-yl)thiophen-2-amine 50e



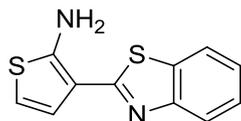
Rendement=97%

Solide: Marron

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,65-7,34 (m, 4H); 6,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H) et 6,17 (s, 2H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 161,3; 157,9; 148,9; 141,7; 124,8; 124,1; 123,5; 120,1 et 110,0.

✓ **3-(Benzothiazol-2-yl)thiophen-2-amine 50f**



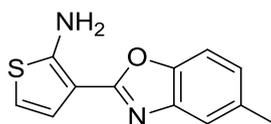
Rendement : 96%

Solide : Marron

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7,32 (t, J = 6.5 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 6.9 Hz, 1H) ; 6,88 (d, J = 5.7 Hz, 1H); 6,41 (s, 2H) et 6,25 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 153,5; 150,7; 142,0; 135,1; 128,4; 126,9; 125,9; 125,2; 122,0; 121,9 et 121,8.

✓ **3-(5-Méthylbenzoxazol-2-yl)thiophen-2-amine 50g**



Rendement : 92%

Solide : Gris

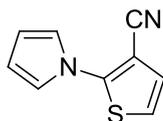
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 7,43 (s, 1H) ; 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 6,15 (s, 2H) et 2,44 (s, 3H).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 161,3; 157,9; 148,9; 143,4; 133,3; 124,1; 123,5; 123,2; 122,0; 118,5; 110,0 et 24,5.

X-1-2-Protection de la fonction amine par le 2,5-diméthoxy-tetrahydrofuran

Dans un ballon de 50 mL on introduit 2,5 mmol de 2,5-diméthoxytétrahydrofurane et 1,92 mmol de 2-aminothiophène dans 5 mL d'acide acétique. Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 min jusqu'à la disparition de l'un des réactifs de départ. Puis, le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée, rendue basique et extraite avec du CH₂Cl₂. La phase organique a été lavée plusieurs fois avec de l'eau; séchée et évaporée pour donner le produit protégé sous la forme d'un solide avec un bon rendement.

✓ **2-(1H-Pyrrol-1-yl)thiophene-3-carbonitrile 52a**



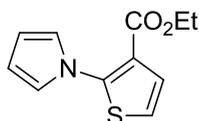
Rendement : 90%

Solide : Marron

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,19 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H) ; 7,08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) ; 6,98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) et 6,39 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 152,2 ; 127,8 ; 121,2 ; 119,1 ; 114,3 ; 112,2 et 97,8.

✓ **Ethyl 2-(1H-pyrrol-1-yl)thiophene-3-carboxylate 52b**

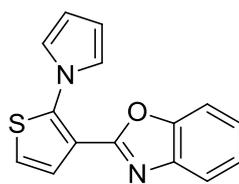


Rendement : 78%

Solide : Marron

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,22 (s) ; 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H) ; 6,51(d, $J = 2,0$ Hz, 2H) ; 6,29 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) ; 4,24 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H) et 1,30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

✓ **2-(2-(1H-Pyrrol-1-yl)thiophen-3-yl)benzo[d]oxazole 52d**

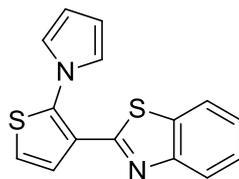


Rendement : 85%

Solide : Marron

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,73- 7,69 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,00 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H) et 6,35 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H).

✓ 2-(2-(1H-Pyrrol-1-yl)thiophen-3-yl)benzo[d]thiazole 52e

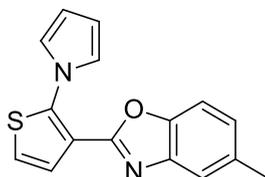


Rendement : 80%

Solide : Marron

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,02 (dd, *J* = 16,0; 8,1 Hz, 2H); 7,74 (dd, *J* = 11,5 ; 7,0 Hz, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H) et 6,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H).

✓ 2-(2-(1H-pyrrol-1-yl)thiophen-3-yl)-5-methylbenzo[d]oxazole 52f



Rendement: 75%

Solide: Marron

RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,15 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H) ; 6,99 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,15(s, 2H) et 2,33 (s, 3H).

✓ Méthyl 4-methyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 52h^[31]



Rendement: 83%

Solide: Marron

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,26 (s, 1H); 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H); 6,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H) et 2,11 (s, 3H).

X-1-3-Réaction d'arylation du méthyl-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)-thiophene-2-carboxylate

X-I-3-1-Préparation du complexe de palladium PdCl(C₃H₅)(dppb)

Dans un tube de Schlenk sec de 40 mL équipé d'une agitation magnétique est sous argon sont placés (182 mg, 0,5 mmol) de [Pd(C₃H₅)Cl]₂ et (426 mg, 1 mmol) de dppb. Ensuite 10 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 20 min.

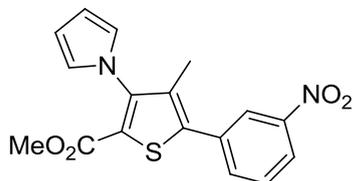
La poudre jaune obtenu après évaporation du solvant est utilisé sans purification.

RMN³¹P (81MHz; CDCl₃): δ= 19,3 (s).

X-1-3-2- Mode opératoire des réactions d'arylation

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre : (1 mmol) de bromure d'aryle, (0,196 g, 2 mmol) de KOAc, (4,4 mg, 0,02 mmol) de Pd(OAc)₂ ou (12,1 mg, 0,02 mmol) de PdCl(C₃H₅)(dppb), (1,5 mmol) de méthyl-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate et 4 mL de DMAc. Le milieu réactionnel a été agité à 130 °C ou 150 °C pendant 2 ou 17 h. Ensuite, le mélange réactionnel a été agité à 30-40 °C sous vide (0,4 mbar) pour éliminer le solvant et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

✓ Methyl 4-methyl-5-(3-nitrophenyl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55



Formule : C₁₇H₁₄N₂O₄S, M=342,37g/mol

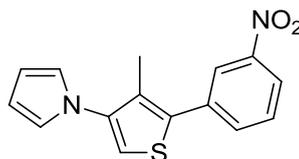
Rendement : 78% (m = 0,267 g)

Methyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1.5 mmol), 3-bromo-nitrobenzène (0,202 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 8,37 (s, 1H); 8,29 (d, J = 8.0 Hz, 1H ; 7,82 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7,67 (t, J = 7.8 Hz, 1H,); 6,76 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 6,37 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H) et 2,07 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 160,5; 148,5 ; 143,8; 139,8; 135,1; 134,7; 134,2; 130,0; 125,2; 123,7; 123,3; 121,9; 109,3; 52,3 et 12,8.

✓ **1-(4-Methyl-5-(3-nitrophenyl)thiophen-3-yl)pyrrole 56**



Formule : C₁₅H₁₂N₂O₂S, M=284.33g/mol

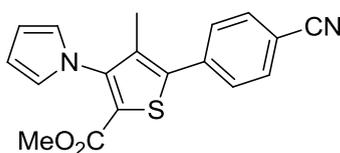
Rendement : 76% (m = 0,216 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1.5 mmol), 3-bromo-nitrobenzène (0,202 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) : 8,37 (s, 1H); 8,25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 8.0 Hz); 7,65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 6,88 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,36 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) et 2,22 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 148,5; 141,0; 136,3; 134,7; 135,7; 130,8; 129,7; 123,7; 122,4; 121,9; 117,9; 109,3 et 13,1.

✓ **Méthyl 5-(4-cyanophenyl)-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55a**



Formule : C₁₈H₁₄N₂O₂S, M=322.38g/mol

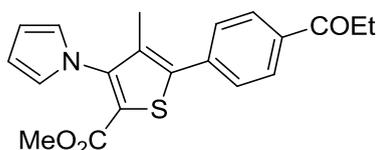
Rendement: 75% (m= 0,241 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,74 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,36 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H) et 2,06 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 160,1; 141,1; 139,2; 136,4; 132,5; 130,8; 129,3; 121,9; 118,6; 118,2; 111,2; 109,3 et 13,3.

✓ **Méthyl 4-méthyl-5-(4-propionylphenyl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55b**



Formule: C₂₀H₁₉NO₃S, M=353.43g/mol

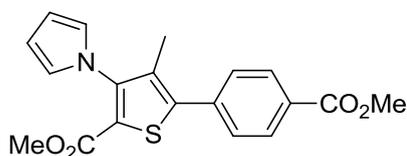
Rendement: 83% (m = 0,293 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromopropiophénone (0,213 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 8,06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,75 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,36 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,04 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2,06 (s, 3H) et 1,25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 199,8; 160,6; 143,7; 141,5; 137,7; 136,5; 133,6; 128,9; 128,3; 127,2; 121,8; 109,0; 52,0; 31,7; 12,7 et 8,0.

✓ **Methyl 5-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55c**



Formule: C₁₉H₁₇NO₄S, M=355.41g/mol

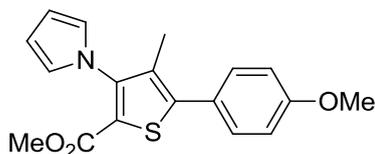
Rendement: 82% (m = 0,291 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), méthyl 4-bromobenzoate (0,215 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,75 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,36 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,77 (s, 3H) et 2,06 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 166,4; 160,7; 143,9; 141,7; 137,9; 133,2; 130,1; 128,9; 127,2; 122,0; 109,3; 109,2; 52,3; 52,1 et 12,8.

✓ **Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylat 55d**



Formule: C₁₉H₁₇NO₄S, M=327.40g/mol

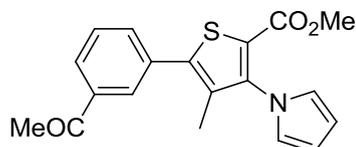
Rendement: 78% (m= 0,255 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromoanisole (0,187 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,75 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,35 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,76 (s, 3H) et 2,02 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 161,2; 160,2; 144,0; 143,5; 132,3; 130,4; 126,0; 123,2; 122,1; 114,5; 109,1; 55,5; 52,2 et 12,9.

✓ **Methyl 5-(3-acetylphenyl)-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55f**



Formule: C₁₉H₁₇NO₃S, M=339.41g/mol

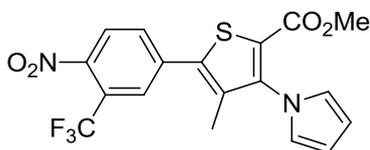
Rendement: 78% (m = 0,268 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 3-bromoacétophenone (0,199 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 8,08 (s, 1H); 7,99 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6,75 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 6,35 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,65 (s, 3H) et 2,04 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 197,2; 160,7; 143,7; 141,7; 137,6; 133,9; 133,4; 133,2; 129,2; 128,6; 128,4; 124,3; 121,9; 109,0; 52,1; 26,6 et 12,6.

✓ **Methyl 4-methyl-5-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55g**



Formule : C₁₈H₁₃F₃N₂O₄S, M=410.37g/mol

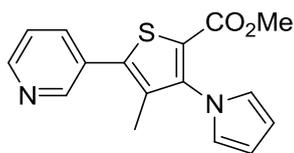
Rendement: 78% (m = 0,246 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorométhyl)benzene (0,270 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,03 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,84 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6,75 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 6,38 (t, J = 2.0 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H) et 2,08 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 160,3; 144,0; 138,5; 138,1; 135,2; 133,0; 128,2 (q, J = 5.3 Hz); 126,4; 125,9; 124,5 (q, J = 34.4 Hz); 121,8 (q, J = 273.9 Hz); 121,9; 109,5; 52,4 et 12,9.

✓ **Methyl 4-methyl-5-(pyridin-3-yl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55h**



Formule: C₁₆H₁₄N₂O₂S, M=298,36g/mol

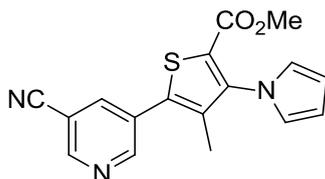
Rendement: 79% (m = 0,235)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 3-bromopyridine (0,158 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h. product **8** was obtained in 79% (0.235 g) yield.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,77 (s, 1H); 8,66 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7,41 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H); 6,75 (s, 2H); 6,36 (s, 2H); 3,77 (s, 3H) et 2,05 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 160,7; 149,7; 149,5; 143,9; 138,9; 136,2; 134,1; 129,7; 125,1; 123,6; 122,0; 109,2; 52,2 et 12,7.

✓ **Methyl 5-(5-cyanopyridin-3-yl)-4-methyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55j**



Formule: C₁₇H₁₃N₃O₂S, M=323.37g/mol

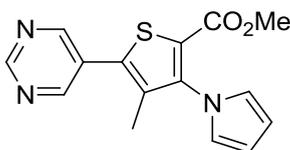
Rendement: 58% (m= 0,187 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 5-bromonicotinonitrile (0,183 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,26 (s, 1H); 8,89 (s, 2H); 6,74 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,37 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H) et 2,07 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 160,4; 158,2; 156,2; 143,9; 135,2; 134,5; 128,2; 126,2; 121,9; 109,4; 52,3 et 12,7.

✓ **Methyl 4-methyl-5-(pyrimidin-5-yl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate 55i**



Formule: C₁₅H₁₃N₃O₂S, M=299.35g/mol

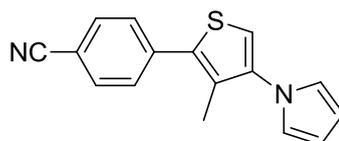
Rendement: 62% (m = 0,185 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 5-bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,26 (s, 1H); 8,86 (s, 2H); 6,75 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,37 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H) et 2,07 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 160,3; 158,2; 156,2; 143,9; 135,2; 134,5; 128,2; 126,2; 121,9; 109,4; 52,4 et 12,7.

✓ **4-(3-Methyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)benzonitrile 56a**



Formule : C₁₆H₁₂N₂S, M=264.34g/mol

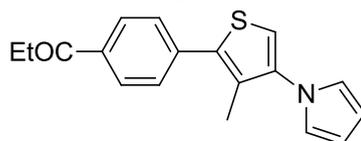
Rendement: 62% (m= 0,238 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 7,75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 6,86 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,34 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) et 2,20 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 141,2; 139,2; 136,5; 132,5; 130,8; 129,4; 121,9; 118,5; 118,2; 111,3; 109,3 et 13,2.

✓ **1-(4-(3-Methyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-1-one 56b**



Formule : C₁₈H₁₇NOS, M=295.40g/mol

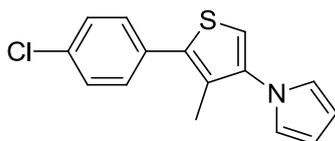
Rendement : 72% (m = 0,212 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromopropiophenone (0,213 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 8,09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,21 (s, 1H); 6,86 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,04 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2,20 (s, 3H) et 1,26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 200,1; 141,0; 139,0; 137,4; 135,8; 130,2; 128,9; 128,4; 121,9; 117,6; 109,1; 31,8; 13,3 et 8,2.

✓ **1-(5-(4-Chlorophenyl)-4-methylthiophen-3-yl)-pyrrole 56c**



Formule : C₁₈H₁₇NOS, M=295.40g/mol

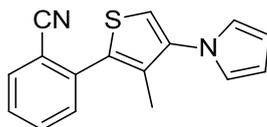
Rendement : 66% (m = 0,180 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromochlorobenzène (0,191 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,42 (s, 4H); 7,16 (s, 1H); 6,85 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) et 2,15 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 140,7; 137,3; 133,8; 133,0; 130,2; 129,5; 128,9; 121,9; 116,8; 109,1 et 13,1.

✓ **2-(3-Méthyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)benzonitrile 56e**



Formule : C₁₆H₁₂N₂S, M=264.34g/mol

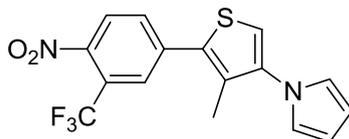
Rendement : 79% (m = 0,208 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 2-bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol) à 150 °C durant 17 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ; 7,70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) ; 7,60-7,47 (m, 3H) ; 6,91 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) ; 6,35 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) et 2,12 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 140,3 ; 138,0 ; 133,8 ; 133,4 ; 132,7 ; 132,3 ; 131,8 ; 128,6 ; 121,9 ; 118,3 ; 117,9 ; 113,6 ; 109,2 et 13,2.

✓ **1-(4-Méthyl-5-(4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl)thiophen-3-yl)-pyrrole 56g**



Formule : C₁₆H₁₂N₂S, M=264.34g/mol

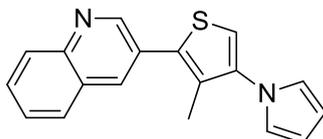
Rendement : 70% (m = 0,264 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1,5 mmol), 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorométhyl)benzène (0,270 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 6,84 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H); 6,34 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H) et 2,21 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 146,6; 141,4; 139,7; 134,5; 132,6; 131,9; 128,0 (q, $J = 5.5$ Hz); 125,8; 124,2 (q, $J = 34.0$ Hz); 121,7 (q, $J = 272.5$ Hz); 121,9; 119,1; 109,5 et 13,3.

✓ **3-(3-Methyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)quinoline 56h**



Formule: C₁₈H₁₄N₂S, M=290.38g/mol

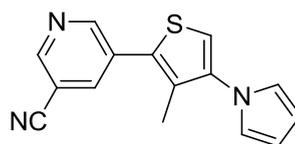
Rendement: 61% (m= 0,177 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0.318g, 1.5 mmol) , 3-bromoquinoline (0,208 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,07 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 6,89 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H); 6,35 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H) et 2,24 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 150,5; 147,2; 141,0; 135,2; 134,7; 130,6; 129,8; 129,3; 127,9; 127,8; 127,6; 127,2; 121,8; 117,7; 109,2 et 13,1.

✓ **5-(3-Methyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)nicotinonitrile 56j**



Formule: C₁₅H₁₁N₃S, M=290.38g/mol

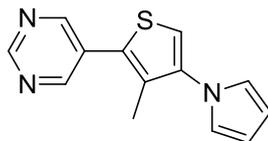
Rendement: 76% (m= 0,201 g)

Méthyl 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318 g, 1.5 mmol), 5-bromonicotinonitrile (0,183 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 8,94 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 6,85 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H); 6,34 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H) et 2,19 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 152,6; 150,8; 141,2; 138,7; 131,9; 131,8; 131,2; 121,9; 119,0; 116,1; 109,5 et 13,1.

✓ **5-(3-methyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)pyrimidine 56i**



Formule : C₁₃H₁₁N₃S, M=241.31g/mol

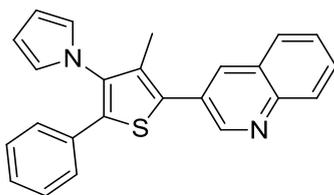
Rendement : 74% (m= 0,178 g)

Méthyl-4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,318g, 1,5 mmol), 5-bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,20 (s, 1H); 8,87 (s, 2H); 7,30 (s, 1H); 6,85 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H); 6,34 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H) et 2,19 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 157,6; 156,3; 141,3 ; 131,9; 130,7; 129,2; 122,0 ; 118,9; 109,6 et 13,1.

✓ **3-(3-Méthyl-5-phenyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)quinoline 59a**



Formule : C₂₄H₁₈N₂S, M=366.48g/mol

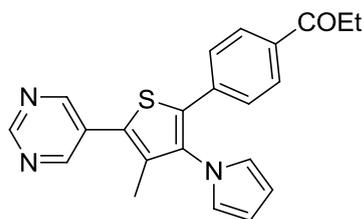
Rendement : 56% (m= 0,205 g)

3-(3-Méthyl-4-(pyrrol-1-yl)thiophèn-2-yl)quinoline (0,435 g, 1,5 mmol), bromobenzene (0,157 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,11 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7,30-7,24 (m, 3H); 7,07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,71 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H) et 2,17 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 150,5; 137,5; 135,8; 135,0; 133,7; 131,8; 129,9; 129,4; 128,8; 128,1; 127,9; 127,7; 127,3; 127,1; 121,7; 109,7 et 12,9.

✓ **1-(4-(3-Methyl-5-(pyrimidin-5-yl)-4-(pyrrol-1-yl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-1-one**
59b



Formule : C₂₄H₁₈N₂S, M=366.48g/mol

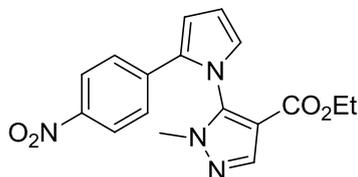
Rendement : 71% (m= 0.264 g)

Méthyl 4-methyl-5-(4-propionylphenyl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylate (0,529 g, 1,5 mmol) 5-bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol) à 150 °C pendant 17 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,05 (s, 1H) ; 8,26 (s, 2H); 8,08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 6,68 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 6,39 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H); 3,05 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2,16 (s, 3H) et 1,27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 200,0; 157,4; 154,2 ; 138,0; 137,1; 136,3; 133,5; 129,3; 128,8; 128,6; 126,8; 121,2; 110,9; 31,9; 12,9 et 8,2.

✓ **Ethyl 1-methyl-5-(2-(4-nitrophenyl)-pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate 62a**



Formule : C₁₈H₁₆N₄O₂, M=320.35g/mol

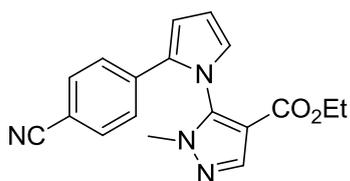
Rendement : < 10 (m= 0.029 g)

Ethyl-1-méthyl-5-(pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate (0,328g, 1,5mmol), 4-bromonitrobenzene (0,202 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 8,02 (s, 1H); 7,21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,87 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 6,79-6,75 (m, 1H); 6,54 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 4,18 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3,46 (s, 3H) et 1,20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 161,3; 146,1; 141,1; 138,0; 133,1; 126,6; 126,3; 124,1; 113,0; 111,9; 110,2; 60,4; 35,7 et 14,1.

✓ Ethyl 5-(2-(4-cyanophényl)-pyrrol-1-yl)-1-méthylpyrazole-4-carboxylate 62b



Formule : C₁₈H₁₆N₄O₂, M=320.35g/mol

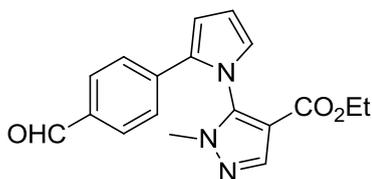
Rendement : 42% (m = 0,136 g)

Ethyl-1-méthyl-5-(pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate (0,328 g, 1,5 mmol), 4-bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,98 (s, 1H); 7,50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,88-6,80 (m, 1H); 6,69-6,66 (m, 1H); 6,49 (t, *H*, *J* = 3.1 Hz, 1H); 4,14 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3,40 (s, 3H) et 1,17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 161,3; 141,1; 139,6; 136,1; 133,3; 132,5; 126,4; 126,2; 118,6; 112,4; 111,7; 110,2; 110,1; 60,4; 35,7 et 14,1.

✓ Ethyl 5-(2-(4-formylphényl)-pyrrol-1-yl)-1-méthylpyrazole-4-carboxylate 62c



Formule : C₁₈H₁₇N₃O₃, M=323.34g/mol

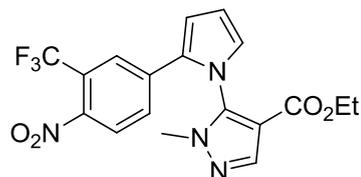
Rendement : 50% (m = 0,161 g)

Ethyl 1-méthyl-5-(pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate (0,328 g, 1,5 mmol), 4-bromobenzaldéhyde (0,185 g, 1 mmol) à 130 °C durant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,98 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,87 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 6,74-6,70 (m, 1H); 6,50 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 4,16 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3,40 (s, 3H) et 1,17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 191,4; 161,4; 141,1; 139,8; 137,5; 134,5; 133,9; 130,2; 126,4; 126,2; 112,3; 111,6; 110,1; 60,3; 35,7 et 14,1.

✓ Ethyl 1-méthyl-5-(2-(4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl)-pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate 62d



Formule : C₁₈H₁₅F₃N₄O₄, M= 408.33g/mol

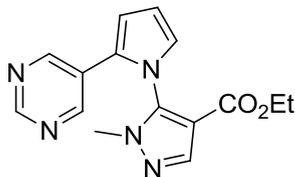
Rendement : 56% (m= 0,228 g)

Ethyl-1-méthyl-5-(pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate (0,328 g, 1,5 mmol), 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorométhyl)benzène (0,270 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 7,99 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6,90 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 6,80-6,75 (m, 1H); 6,54 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 4,16 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3,48 (s, 3H) et 1,18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 161,1; 141,1; 139,0; 136,6; 131,9; 129,0; 127,1; 126,0 ; 125,4; 124,5; 121,6 (q, *J* = 273.7 Hz); 113,6; 112,2; 110,5; 60,5; 35,7 et 14, 0.

✓ Ethyl 1-méthyl-5-(2-(pyrimidin-5-yl)-pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate 62e



Formule : C₁₅H₁₅N₅O₂, M= 297.31g/mol

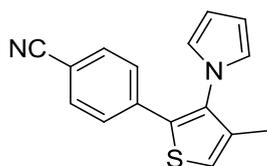
Rendement : 58% (m = 0,172 g)

Ethyl-1-méthyl-5-(pyrrol-1-yl)-pyrazole-4-carboxylate (0,328 g, 1.5 mmol), 5-bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 9,02 (s, 1H); 8,45 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 6,87 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 6,75-6,70 (m, 1H); 6,53 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H); 4,13 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3,48 (s, 3H) et 1,18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 160,8; 156,5; 153,7; 140,8; 138,7; 128,3; 125,9; 125,7; 111,9; 111,7; 110,2; 60,1; 35,3 et 13,7.

✓ **4-(4-Méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophèn-2-yl)benzonitrile 63**



Formule: $C_{16}H_{12}N_2S$, $M=264.34\text{g/mol}$

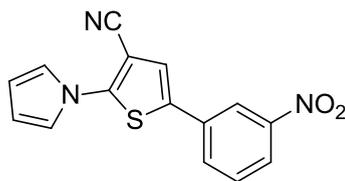
Rendement : 46% ($m = 0.121\text{ g}$)

1-(4-Méthylthiophèn-3-yl)-pyrrole (0,326 g, 2 mmol), 4-bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol) à 130°C .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 7,50 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H); 7,07 (s, 1H); 7,02 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H); 6,59 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 2H); 6,33 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 2H) et 2,08 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 136,8; 136,7; 136,6; 134,8; 132,4; 127,2; 121,3; 120,8; 118,6; 111,0; 110,1 et 13,6.

✓ **5-(3-Nitrophényl)-2-(pyrrol-1-yl)thiophène-3-carbonitrile 64**



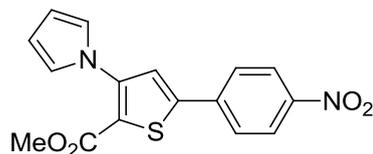
Formule : $C_{16}H_9N_2OS$, $M=366.48\text{g/mol}$

Rendement : < 10 %

2-(Pyrrol-1-yl)thiophène-3-carbonitrile (0,261 g, 1,5 mmol), 3-bromonitrobenzene (0,202 g, 1 mmol) à 150°C pendant 17 h.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8,38 (s, 1H); 8,29 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H); 7,84 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H); 7,63 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H); 7,27 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 2H) et 6,44 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 2H).

✓ **Méthyl 5-(4-nitrophényl)-3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate 65a**



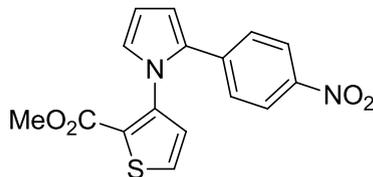
Formule: $C_{16}H_{12}N_2O_4S$, $M=241.31\text{g/mol}$

Rendement: 31% ($m = 0,115\text{ g}$)

Méthyl 3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,310 g, 1,5 mmol), 4-bromonitrobenzene (0,202 g, 1 mmol) à 130°C .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,09-7,06 (m, 2H); 6,39-6,35 (m, 2H) et 3,89 (s, 3H).

✓ **Méthyl 3-(2-(4-nitrophenyl)-pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate 65b**



Formule: C₁₆H₁₂N₂O₄S, M=241.31g/mol

Rendement: 35% (m = 0,115 g)

Méthyl 3-(pyrrol-1-yl)thiophène-2-carboxylate (0,310 g, 1,5 mmol), 4-bromonitrobenzène (0,202 g, 1 mmol) à 130 °C pendant 2 h.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 8,35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,09-7,06 (m, 2H); 6,39-6,35 (m, 2H) et 3,89 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 160,4; 145,7; 142,1; 139,1; 132,9; 130,6; 128,4; 127,1; 127,0; 125,0; 123,6; 112,5; 110,2 et 52,2.

XI- Conclusion

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés pyrrolyl-thiophéniques *via* une réaction de couplage pallado-catalysée. En se basant sur les données de la littérature, nous avons synthétisé, dans une première partie, des aminothiophènes à partir de méthylènes activés. La condensation des méthylènes activés avec le dithiane nous a permis d'isoler les 2-aminothiophènes avec des rendements supérieurs à 85%. Ensuite, nous avons transformé la fonction amine en un pyrrole.

Ces thiophènes substitués en position C3 et le pyrrole ont été engagés dans des réactions de couplage *via* activation d'une liaison C-H du thiophène catalysées par un catalyseur à base de palladium, les produits de couplage désirés ont été obtenus avec des rendements élevés. La réaction d'activation de liaisons C-H que nous avons utilisés s'est avérée être un outil pratique et efficace.

Chapitre VI : Arylations directes du 3-bromobenzothiophène en présence d'un catalyseur de palladium

I- Introduction

L'arylation des hétérocycles tels que les benzothiophènes dans le but d'accéder à des 2-aryl-benzothiophènes est un axe de recherche très important, vu les propriétés physiques et biologiques ^[1-4] de ces dérivés. La Raloxifène est par exemple utilisé dans le traitement du cancer du sein et dans la prévention de l'ostéoporose.

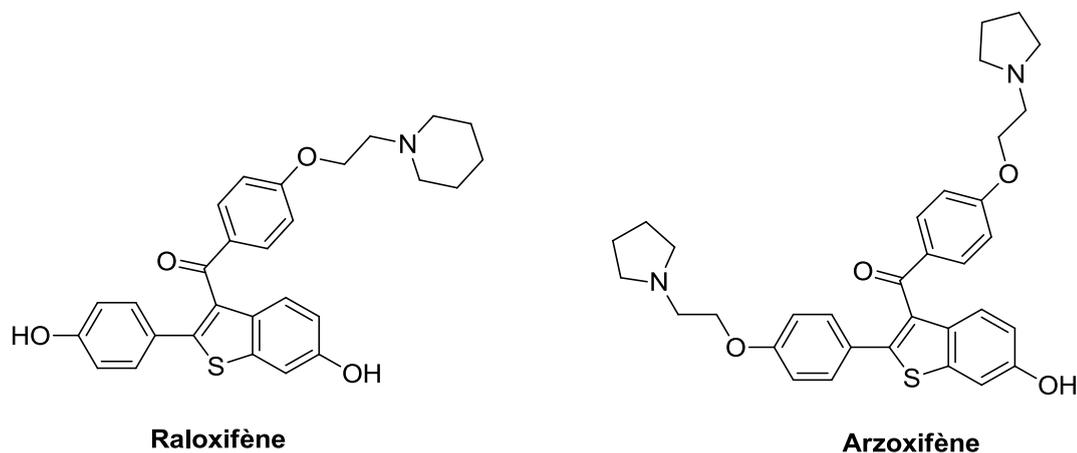


Figure 4.1

Vu l'importance de ces produits, nous nous intéresser dans ce chapitre à synthétiser de nouveaux 2-aryl-3-bromobenzothiophènes par un procédé catalytique.

[1]: V. C. Jordan, *Nat. Rev. Drug. Discovery*, **2003**, 2, 205.

[2]: J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, C. Kooperberg, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, S. A. Beresford, B. V. Howard, K. C. Johnson, J. M. Kotchen, J. Ockene, *J. Am. Med. Assoc.*, **2002**, 288.

[3]: D. J. Sall, J. A. Bastian, S. L. Briggs, J. A. Buben, N. Y. Chirgadze, D. K. Clawson, M. L. Denney, D. D. Giera, D. S. Gifford-Moore, R. W. Harper, K. L. Hauser, V. J. Klimkowski, T. J. Kohn, A. D. Palkowitz, G. F. Smith, K. Takeuchi, K. J. Thrasher, J. M. Tinsley, B. G. Utterback, Y. S-CB, M. Zhang, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3489.

[4]: F. Challenger, S. A. Miller, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1005.

II-Aperçu bibliographie sur les couplages catalysés par le palladium impliquant des benzothiophènes.

En 1985, Ohta a décrit l'arylation de plusieurs hétérocycles tels que les thiophènes, furanes et thiazoles par des halogénures d'aryle via l'activation d'une liaison C-H. Cette méthode s'est avérée simple et efficace, vu le nombre réduit d'étapes, et la variété des produits obtenus.

En 2002, Lemaire ^[5] et son équipe ont utilisé un benzothiophène substitué en position C-3 par une fonction nitrile, pour l'engager dans une réaction d'arylation directe, en utilisant un système catalytique de sel de palladium (5 mol % Pd(OAc)₂) une quantité stœchiométrique de bromure de tétra-*n*-butylammonium et un excès de carbonate de potassium dans le DMF (Schéma 4.1).



Schéma 4.1

Cette procédure permet également la synthèse de 2-arylbenzothiophènes à partir de benzothiophènes portant des fonctions CH₂CN, CHO ou OMe en C3 ^[6] (Schéma 4.2)

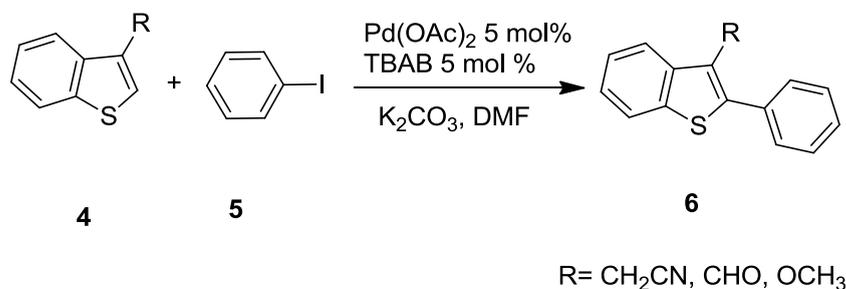


Schéma 4.2

[5] : J. F. D. Chabert, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron. Lett.* **2002**, 43, 1829.

[6] : J. F. D. Chabert, L. Joucla, E. David, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 221.

Récemment, l'arylation catalytique du benzothiophène avec des bromures d'aryle a été décrite [7]. L'utilisation du catalyseur Pd(OAc)₂ associé à PCy₃HBF₄, de la base K₂CO₃ et PivOH dans le DMAc, a permis d'obtenir régioselectivement des produits arylés en C2 avec un rendements variant de 58% à 91% (Schéma 4.3).

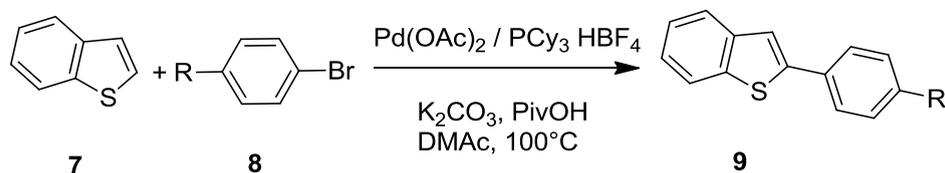


Schéma 4.3

Tous les travaux décrits ultérieurement se sont avérées efficaces pour la synthèse de 2-arylbenzothiophènes, cependant la réactivité du 3-bromobenzothiophène n'a pas été décrite.

Des 2-aryl-3-bromothiophènes peuvent être synthétisées par réaction de Suzuki. Par exemple Samat [8] a réalisé la synthèse de 2-aryl-3-bromobenzothiophènes par un couplage du 2,3-dibromobenzothiophène avec des acides aryl boroniques (Schéma 4.4). La réaction se déroule dans un mélange DME/H₂O et est catalysée par Pd(PPh₃)₄. Elle a donné le produit **12** avec un rendement de 63%. Dans une deuxième étape, la position C3 a été activée dans les mêmes conditions opératoires, le produit de couplage **13** est obtenu avec un rendement de 71%.

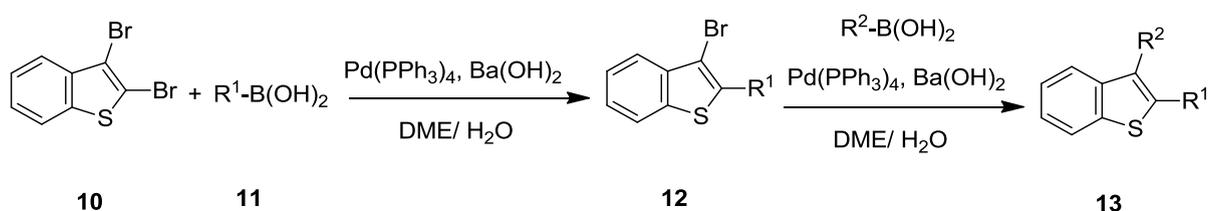


Schéma 4.4

[7]: B. L. Gault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.

[8]: A. Heynderickx, A. Samat, R. Guglielmetti, *Synlett*, **2002**, 213.

Récemment, une réaction d'arylation du 2-chlorobenzothiophène a été décrite par Fagnou et al.^[9] (Schéma 6). Ils ont utilisé pour cela Pd(OAc)₂ comme catalyseur avec P(*t*-Bu)₂Me.HBF₄ comme ligand et un mélange de base Cs₂CO₃/PivOH. Les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements variant de 56% à 77%.

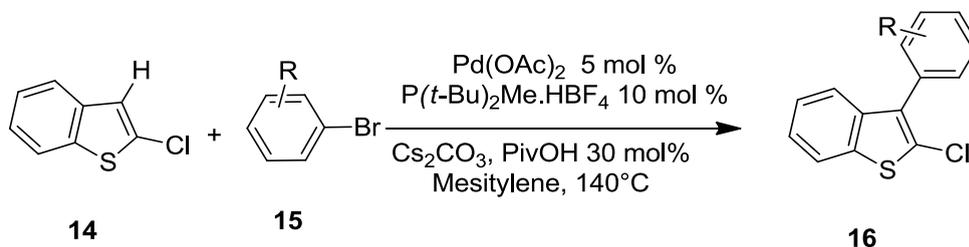


Schéma 4.5

Cette aperçu bibliographique montre que l'arylation directe en C2 des 3-bromobenzothiophènes sans clivage de la liaison C-Br n'a pas été étudiée, malgré l'importance pharmaceutique de cette famille de composés. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à la réactivité de ce type de composés.

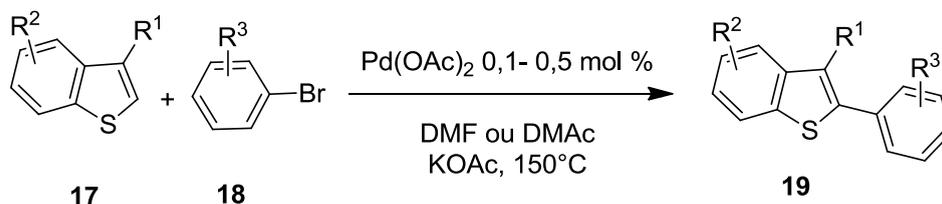


Schéma 4.6

[9] : B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1047.

[10] : L. Zhao, C. Bruneau, H. Doucet, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7082.

II-Travaux Personnels

II-1- Optimisation des conditions de la réaction de l'arylation

Nous avons débuté notre étude par la synthèse du 3-bromobenzothiophène. Ce composé peut être préparé en grande quantité par réaction du *N*-bromosuccinimide **21** avec le benzothiophène **20** dans un mélange équimolaire de chloroforme et d'acide acétique à température ambiante durant 24h ^[11] (Schéma 16). Le bromobenzothiophène **22** a été isolé avec un rendement de 85%.

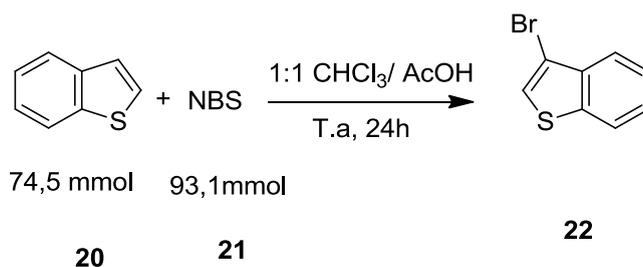


Schéma 4.7

Le produit **22** a ensuite été engagé dans une réaction d'arylation, dans diverses conditions, à savoir le catalyseur, la température et le temps de la réaction dans le but d'optimiser les conditions opératoires (Schéma 4.8).

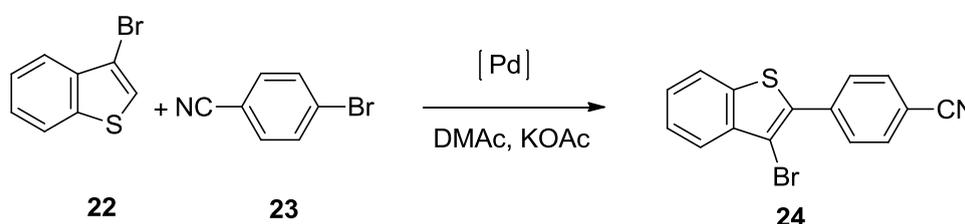


Schéma 4.8

La réaction entre le 3-bromobenzothiophène et le 4-bromobenzonitrile a d'abord été mise en œuvre dans les conditions de de Vries ^[12] que l'on a déjà employées avec succès sur les pyrazoles et le 3-pyrrolylthiophène : 1 mol % de Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 140°C, en présence de KOAc pendant 20h.

[11] : J. Fournier Dit Chabert, L. Joucla, E. David, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3221.

[12]: A. H. M. de Vries; J. M. C. A. Mulders; J. H. M. Mommers; H. J. W. Henderickx; J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285.

Nous avons obtenu le produit **24** avec seulement 25% de rendement (Schéma 4.8, Tableau 4.1, entrée 1). Un rendement similaire de 23% a été obtenu en utilisant comme autre source de palladium le PdCl(C₃H₅)(dppb) (Tableau 4.1, entrée 2).

Pour ces deux réactions, la formation de produit de dégradation est observée. Cela est probablement dû à la haute réactivité de la liaison C-Br du 3-bromobenzothiophène en présence d'un catalyseur à base de palladium à cette température. Par conséquent, nous nous sommes intéressés au temps et à la température de la réaction. Un temps de réaction réduit à 2h et à 140°C, a conduit au produit de couplage souhaité avec une faible augmentation de rendement de 36% (Tableau 4.1, entrée 3) avec une conversion totale du 4-bromobenzonitrile. En gardant la même quantité de catalyseur, 1 mol % de Pd(OAc)₂, et en diminuant la température de 20 °C et pendant une heure, le produit de couplage désiré a été obtenu avec un rendement de 57%. Toujours à 120°C et durant 1h mais en utilisant deux fois moins de catalyseur, le produit de couplage **24** a été obtenu avec un rendement de 49% pour une conversion de 92% du 4-bromobenzonitrile (Tableau 4.1, entrée 6). Une autre réaction de couplage effectuée à 120°C et pendant 30 min conduit au produit de couplage désiré avec une augmentation du rendement de 62% et une conversion totale du 4-bromobenzonitrile.

La diminution de la température à 100 °C et du temps de réaction à 30 minutes conduit au 2-aryl-3-bromobenzothiophène avec un rendement de 72%. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant 1 mol % de Pd(OAc)₂ à 80°C pendant 30 min, en effet le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 84%. (Tableau 1, entrées 8 et 9).

Entrée	Catalyseur (mol %)	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. (%)	Rendement (%)
1	Pd(OAc) ₂ (1)	140	20	100	25
2	PdCl(C ₃ H ₅)(dppb) (1)	140	20	100	23
3	Pd(OAc) ₂ (1)	140	2	100	36
4	Pd(OAc) ₂ (1)	120	1	100	57
5	Pd(OAc) ₂ (1)	120	1	100	48 ^a
6	Pd(OAc) ₂ (0.5)	120	1	92	49
7	Pd(OAc) ₂ (1)	120	0.5	100	62
8	Pd(OAc) ₂ (1)	100	0.5	100	72
9	Pd(OAc) ₂ (1)	80	0.5	100	87 (84)

(Conditions: 4-bromobenzonitrile (1 mmol), 3-bromobenzothiophene (1.5 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, Rendement isolé (%))

Par la suite, et dans le but de diversifier les aryles en position 2 du 3-bromobenzothiophène, ces conditions ont été appliquées à une gamme de bromures d'aryle ou d'hétéroaryles substitués en *para*, *mé*ta et *ortho*.

II-2-Couplage entre différents bromures d'aryle *para*-substitués et le 3-bromobenzothiophène

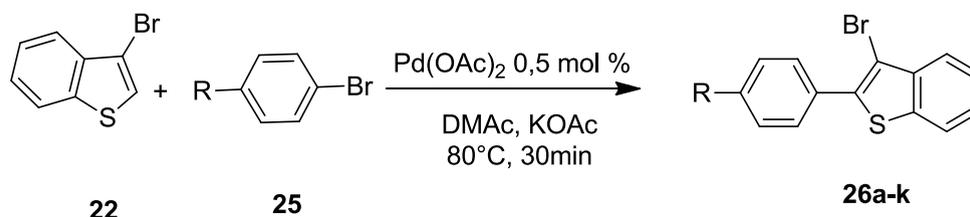
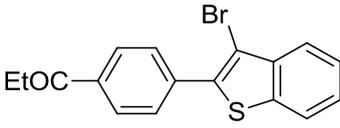
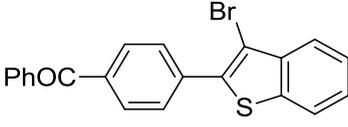
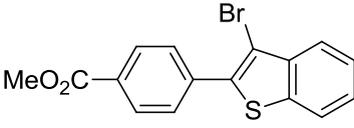
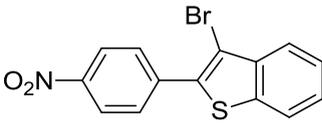
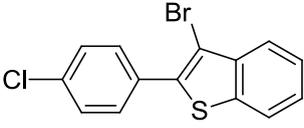
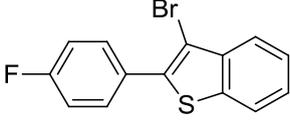
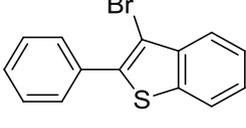
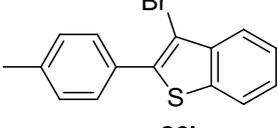


Schéma 4.9

Le couplage d'une large gamme de bromures d'aryle *para*-substitués avec le 3-bromobenzothiophène en présence de 0,5 mol% de catalyseur a conduit aux composés arylés en position 2 avec de bons rendements. Nous avons étudié l'influence de groupements attracteurs en positions *para*. Les 4-bromoacétophénone, 4-bromobenzaldéhyde, 4-bromonitrobenzène ou 4-bromobenzonitrile ont permis d'obtenir les produits souhaités avec de très bons rendements. Par contre, le 4-fluorobromobenzène conduit au produit de couplage **26i** avec un faible rendement de 8%.

Tableau 4.2 : Réactivité de bromures d'aryles *para*-substitués

Entrée	Bromure d'aryle	Produit arylés	Rendement (%)
1	4-CN		87
2	4-CHO		88
3	4-COMe		79

4	4-COEt	 26d	76
5	4-COPh	 26e	78*
6	4-CO ₂ Me	 26f	82
7	4-NO ₂	 26g	87
8	4-Cl	 26h	10 22***
9	4-F	 26i	8
10	4-Ph	 26j	0
11	4-Me	 26k	0 0***

(Pd(OAc)₂ (0,5-1 mol %), 3-bromobenzothiophene (1.5 mmol), bromures d'aryle (1 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, 80 °C, 0,5h). *120° C ; ***130 °C

II-3-Couplage entre différents bromures d'aryle *mé*ta- ou *ortho*-substitués et le 3-bromobenzothiophène

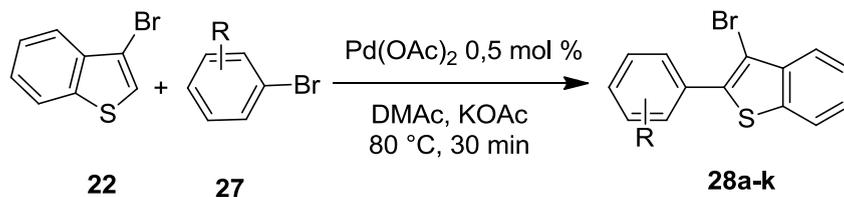
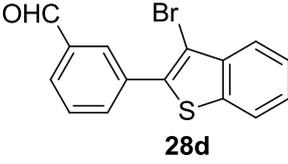
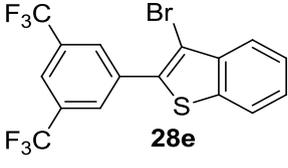
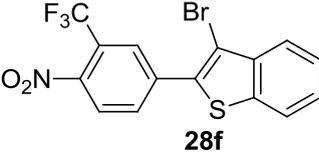
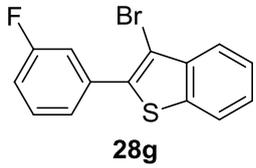
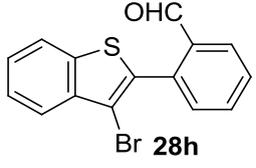
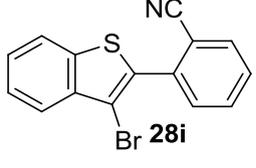
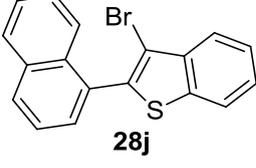
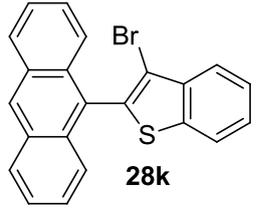


Schéma 4.10

Ensuite, nous avons étudié la réactivité de bromures d'aryle *mé*ta- ou *ortho*-substitués avec le 3-bromobenzothiophène (Schéma 4.10, Tableau 4.3). Les bromures *mé*ta-substitués, le 3-bromobenzaldéhyde, 3-bromobenzonitrile ou 2-bromonaphtalène, en utilisant KOAc comme base, ont donné des résultats satisfaisants en utilisant seulement 0,5 % molaire de catalyseur. Avec les bromures d'aryle *ortho*-substitués, de bons rendements en produits de couplage ont également été obtenus en présence du 2-bromobenzaldéhyde, du 2-bromobenzonitrile ou du 1-bromonaphtalène (Tableau 3, Entrée 1-11).

Tableau 4.3 : Influence de bromures *mé*ta- ou *ortho*-substitués sur le couplage avec le 3-bromobenzothiophène

Entrée	Bromure d'aryle	Produits arylés	Rendement (%)
1	3-NO ₂	<p style="text-align: center;">28a</p>	53 83*
2	3-CN	<p style="text-align: center;">28b</p>	69
3	3-COMe	<p style="text-align: center;">28c</p>	67

4	3-CHO	 <p>28d</p>	67
5	3,5-CF ₃	 <p>28e</p>	80
6	3-CF ₃ - 4-NO ₂	 <p>28f</p>	83
7	3-F	 <p>28g</p>	12
8	2-CHO	 <p>28h</p>	80
9	2-CN	 <p>28i</p>	32 88*
10	1-Bromonaphtalène	 <p>28j</p>	61**
11	9-Bromoanthracene	 <p>28k</p>	64

(Pd(OAc)₂ (0,5 mol %), 3-bromobenzothiophene (1.5 mmol), bromures d'aryles (1 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, 80 °C, 0,5h) .
*2h ; **120 °C, 1h

I-4-Couplage entre différents bromures d'hétéroaryle et le 3-bromobenzothiophène

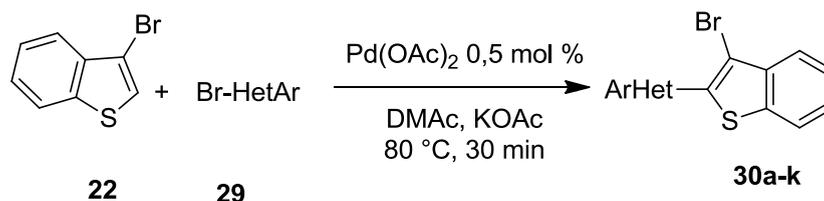


Schéma 4.11

Ensuite, nous avons exploré la réactivité du 3-bromobenzothiophène avec quatre bromures d'hétéroaryle. Les résultats illustrés dans le tableau 4 révèlent également la bonne performance de la procédure de couplage direct avec les 3- ou 4-bromopyridines, la 4-bromoisoquinoline ou la 5-bromopyrimidine. Avec ces substrats, les quatre produits souhaités ont été obtenus avec des rendements allant de 41 à 83%.

Tableau 4.4 : Couplage du 3-bromobenzothiophène avec des bromures d'hétéroaryle

Entrée	Bromure d'hétéroaryle	Produits arylés	Rendement (%)
1	3-bromopyridine	 30a	58
2	5-bromopyrimidine	 30b	83*
3	3-bromoquinoline	 30c	60*
4	4-bromoquinoline	 30d	20* 41**

(Pd(OAc)₂ (1 mol %), 3-bromobenzothiophène (1.5 mmol), bromures d'aryle (1 mmol), KOAc (2 mmol), DMAc, 80 °C, 0,5h)

*100 °C

**120 °C, 1h

II-5- Caractérisation spectroscopique

Toutes les structures de ces hétérobiaryles ont été confirmées par RMN du proton et carbone ^{13}C . Nous donnons à titre d'exemple le spectre RMN du produit **26b** enregistré dans le CDCl_3 .

II-5-1- Caractérisation par RMN ^1H

Il est à remarquer que le spectre du produit **26b** comporte :

- Un singulet à 10,08 ppm correspond au proton CHO .
- Des signaux à 7,43-8,00 ppm relatifs aux 8 protons aromatiques.

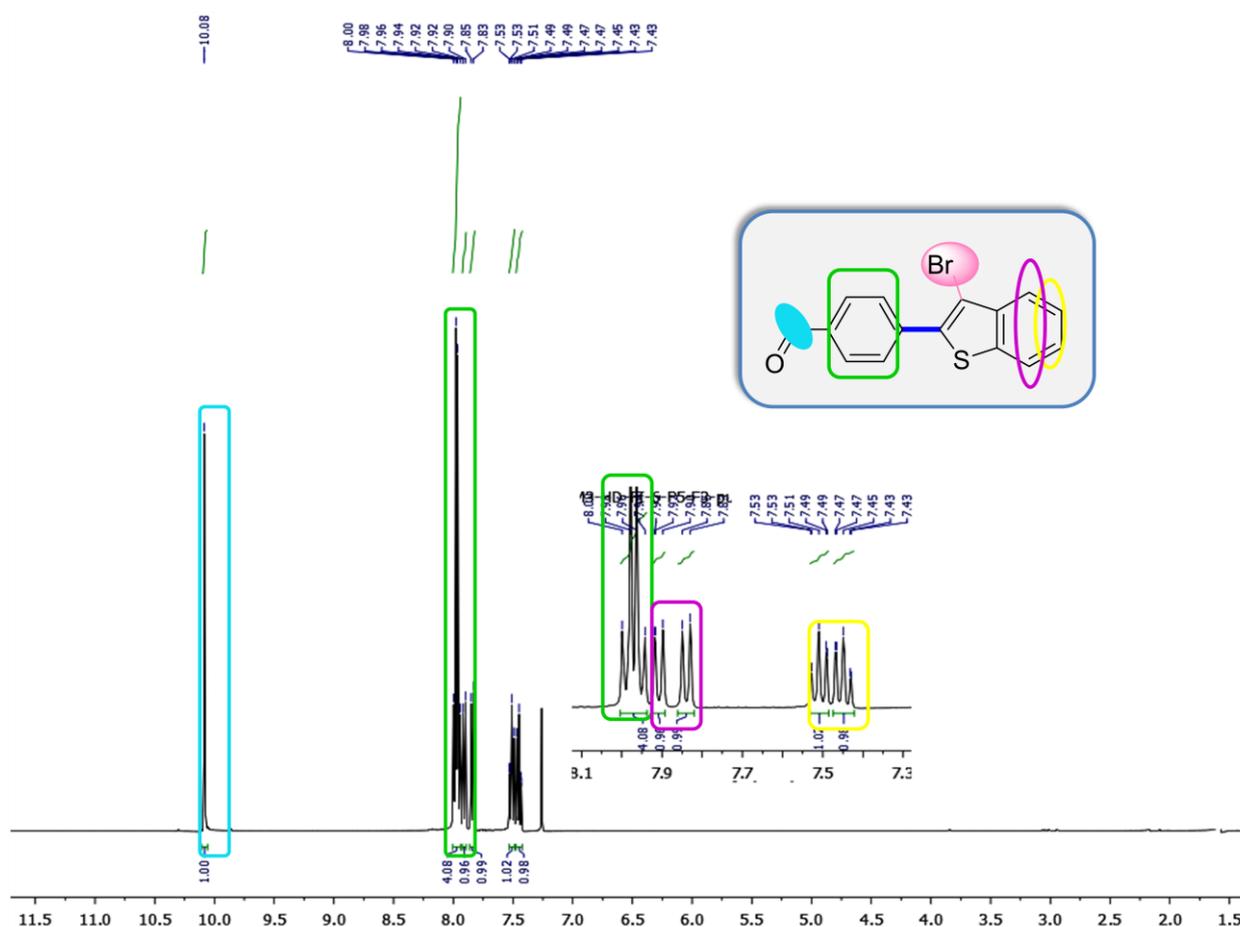


Figure 2 : Spectre RMN ^1H du composé **26b** enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz

II-5-2-Caractérisation par RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du même composé enregistré dans CDCl_3 à 100 MHz permet de détecter les pics suivants :

- Un pic à 191,5 ppm relatif au carbone CHO .

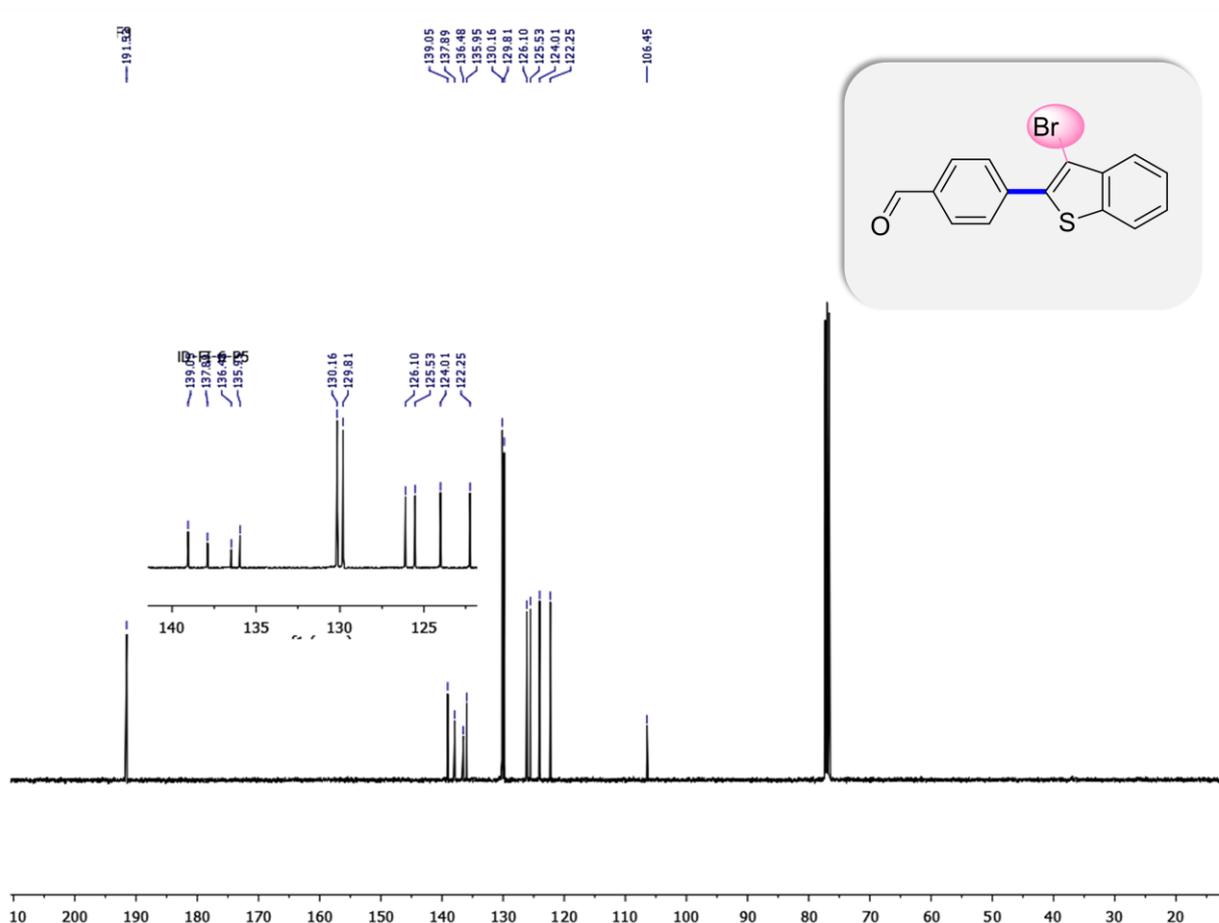


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C du composé **26b** enregistré dans le CDCl_3 à 100 MHz

III-Réactivité du 3-bromobenzothiophène avec un iodure d'aryle

Comme l'addition oxydante des iodures d'aryle de palladium nécessite généralement des températures de réaction plus basses que les bromures d'aryle; la réactivité du 4-iodoanisole a été examinée. A 80°C , cet iodure d'aryle réagit bien avec le 3-bromobenzothiophène pour donner le produit désiré **32** avec un rendement de 66%.

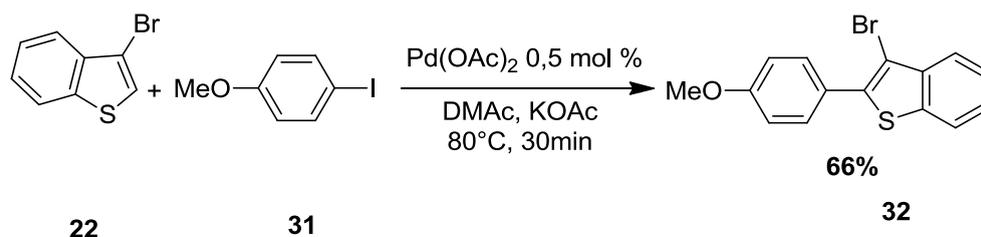


Schéma 4.12

IV-Couplage de 2-aryl-3-bromobenzothiophènes avec des pyrroles et furanes

Puis, afin de démontrer le potentiel synthétique des 2-aryl-3-bromobenzothiophènes nous avons étudié la réactivité de quelques produits en arylation directe en utilisant des dérivés de pyrrole et de furanes en tant que partenaires de couplage (Schéma 4.13). Les composés de couplage attendus ont été obtenus avec des rendements de 76% et 81% en utilisant 1% de Pd(OAc)₂ comme catalyseur à 130°C. Aucune influence significative des substituants de l'aryle du 2-aryl-3-bromobenzothiophène n'a été observée.

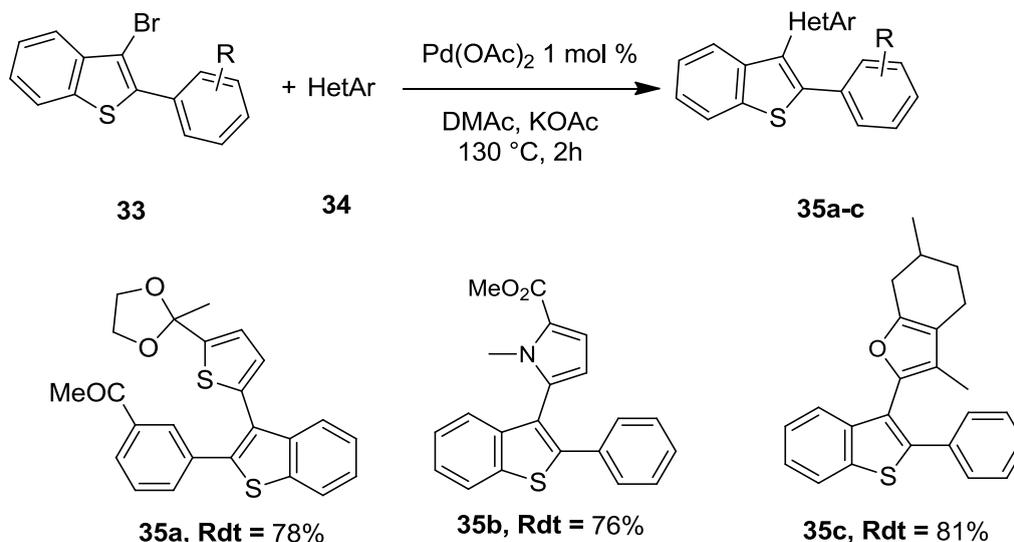


Schéma 4.13

V-Couplage de Suzuki

Finalement, Nous avons testé le couplage de Suzuki mettant en jeu un 2-aryl-3-bromobenzothiophène et l'acide phénylboronique en présence de palladium.

La réaction s'est révélée possible en utilisant 2 éq. de K_2CO_3 comme base en lieu de KOAc en présence de 1 mol% de $Pd(OAc)_2$. Dans ces conditions nous observons une réaction totale et sélective, le produit désiré étant obtenu avec un rendement de 85%.

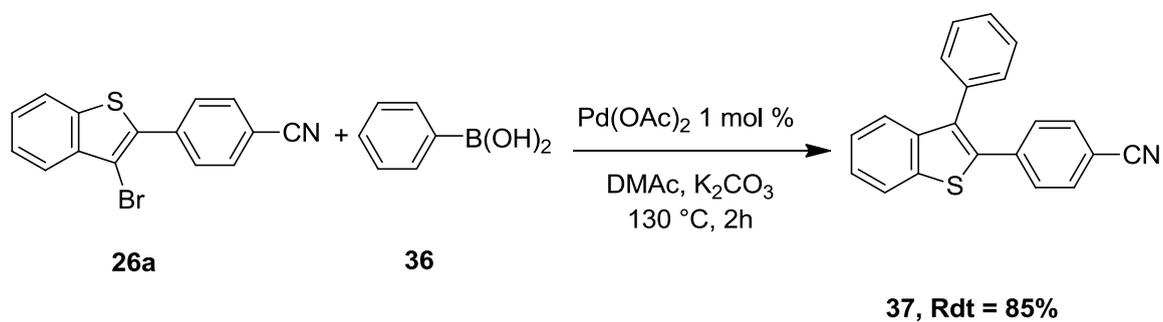


Schéma 4.14

PARTIE EXPERIMENTALE

VI - Synthèse du 3-bromobenzothiophène

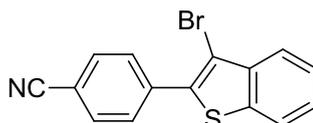
Dans un ballon de 100 mL, on introduit 74,5 mmol de benzothiophène dans 75 mL de chloroforme et 75 ml d'acide acétique. On additionne 93,1 mmol de *N*-bromosuccinimide pendant 4h à 0°C, ensuite le mélange est mis sous agitation à température ambiante durant 24h. Le mélange réactionnel est lavé successivement avec une solution saturée de carbonate de sodium (200 mL) et d'eau (150 mL). La phase organique extraite est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel a ensuite été filtré sur un tampon de silice avec du cyclohexane pour donner le 3-bromobenzothiophène sous forme d'huile.

VII- Réaction d'arylation du 3-bromobenzothiophène

VII-1 Mode opératoire

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, (1 mmol) de bromures d'aryle, (0,196 g, 2 mmol) de KOAc, (1,1 mg, 0,0005 mmol) de Pd(OAc)₂, 1,5 mmol de 3-bromobenzothiophène et (4 mL) de DMAc. Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 30 minutes. Le solvant est alors évaporé sous vide, le brut réactionnel ainsi obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

✓ 4-(3-Bromobenzo[b]thiophen-2-yl)benzonitrile ^[13] 26a



Formule brute: C₁₅H₈BrNS, M= 314, 9 g/mol

Rendement: 84% (m= 0,264 g)

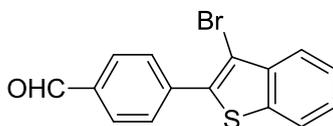
Solide blanc.

4-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 80 °C pendant 0.5 h.

[13] : W. D. Lu, M. Wu, *J. Tetrahedron*, **2007**, 63, 356.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,93-7,87 (m, 3H); 7,85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 7,46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

✓ **4-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)benzaldehyde 26b**



Formule brute: C₁₅H₉BrOS, M= 317,20 g/mol

Rendement: 88% (m= 0,279 g)

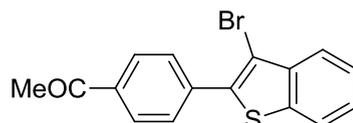
Solide blanc.

4-Bromobenzaldéhyde (0,185 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0.01 mmol) dans le DMAc à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,08 (s, 1H); 7,98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,94-7,87 (m, 1H); 7,83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 7,45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 191,6; 139,1; 137,9; 136,5; 135,9; 130,2; 129,8; 126,1; 125,5; 124,0; 122,2 et 106,4.

✓ **1-(4-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)phenyl)éthanone 26c**



Formule brute: C₁₆H₁₁BrOS, M= 331.23g/mol

Rendement: 79% (m= 0,261 g)

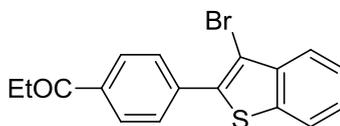
Solide blanc.

4-Bromoacétophénone (0,199 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0.01 mmol) dans le DMA à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,96-7,80 (m, 4H); 7,49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 2,66 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 197,4; 139,1; 137,8; 137,7; 136,8; 136,7; 129,8; 128,5; 126,0; 125,5; 123,9; 122,2; 106,1 et 26,7.

✓ **1-(4-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)phenyl)propan-1-one 26d**



Formule brute: C₁₇H₁₃BrOS, M= 345,25g/mol

Rendement: 76% (m= 0,262 g)

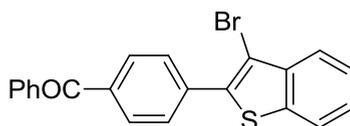
Solide blanc.

4-Bromopropiophenone (0,213 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 80 °C pendant 0.5 h

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,06 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7,92-7,80 (m, 4H); 7,50 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 3,06 (t, J = 7.6 Hz, 2H) et 1,27 (q, J = 7.6 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 200,1; 139,1; 137,8; 137,5; 136,9; 136,6; 129,8; 128,2; 125,9; 125,4; 123,9; 122,2; 106,0; 31,9 et 8,2.

✓ **(4-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)phenyl)(phenyl)méthanone 26e**



Formule brute: C₁₇H₁₃BrOS, M= 345,25g/mol

Rendement: 78% (m = 0,306 g)

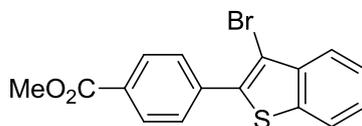
Solide jaune.

4-Bromobenzophénone (0,261 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 120 °C pendant 1h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,95-7,80 (m, 8H); 7,63 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7,55-7,46 (m, 3H) et 7,43 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 196,0; 139,1; 137,8; 137,5; 137,4; 137,1; 136,9; 132,6; 130,3; 130,0; 129,5; 128,4; 125,9; 125,5; 123,9; 122,2 et 106,1.

✓ **Méthyl 4-(3-bromobenzo[b]thiophen-2-yl)benzoate 26f**



Formule brute: C₁₇H₁₃BrOS, M= 345,25g/mol

Rendement: 82% (m = 0,284 g)

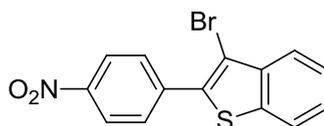
Solide jaune.

Méthyl 4-bromobenzoate (0,215 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophene (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMAc à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,93-7,80 (m, 4H); 7,48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 3,96 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 166,6; 139,1; 137,8; 137,6; 136,9; 130,1; 129,8; 129,6; 125,9; 125,4; 123,9; 122,2; 106,0 et 52,3.

✓ **3-Bromo-2-(4-nitrophenyl)benzothiophène 26g**



Formule brute: C₁₄H₈BrNO₂S, M= 334,19g/mol

Rendement: 87% (m= 0,291 g)

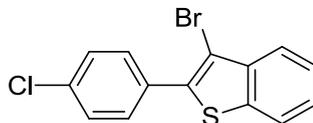
Solide jaune.

4-Bromonitrobenzene (0,202 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA durant 80 °C pendant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) et 7,55-7,35 (m, 2H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 147,6; 139,6; 139,0; 137,9; 135,3; 130,4; 126,4; 125,7; 124,2; 123,8; 122,3 et 107,1.

✓ **3-Bromo-2-(4-chlorophenyl)benzothiophène 26i**



Formule brute: C₁₄H₈BrClS, M= 323,64g/mol

Rendement: 22% (m= 0,071 g)

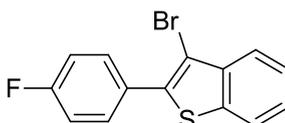
Solide jaune.

4-Bromochlorobenzène (0,192 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0,5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) et 7,55-7,35 (m, 4H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 139,0; 137,6; 136,8; 134,9; 131,5; 130,9; 128,9; 125,7; 125,4; 123,8; 122,2 et 105,4.

✓ **3-Bromo-2-(4-fluorophényl)benzo[b]thiophène 26j**



Formule brute: C₁₄H₈BrFS, M= 323,98g/mol

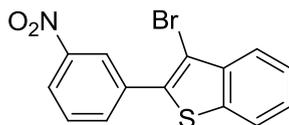
Rendement: 8% (m = 0,025 g)

Solide jaune.

4-Bromofluorobenzène (0,175 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0,5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,73 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 2H); 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H).

✓ **3-Bromo-2-(3-nitrophényl)benzothiophène 28a**



Formule brute: C₁₄H₈BrNO₂S, M= 334,19 g/mol

Rendement: 83% (m= 0,277 g)

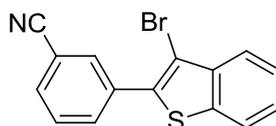
Solide jaune.

3-Bromonitrobenzène (0,202 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,65 (s, 1H); 8,29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 8,10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm):148,4; 138,8; 137,8; 135,5; 135,1; 134,8; 129,6; 126,3; 125,7; 124,5; 124,1; 123,4; 122,3 et 106,8.

✓ **3-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)benzonitrile ^[18] 28b**



Formule brute: C₁₄H₈BrNO₂S, M= 334,19 g/mol

Rendement: 69% (m = 0,217 g)

Solide jaune.

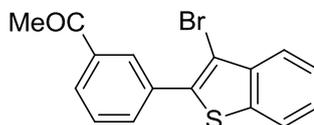
3-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,06 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

[18]: G. Chelucci, S. Baldino, A. Ruiu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9921.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,06 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 7,46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

✓ **1-(3-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)phenyl)éthanone 28c**



Formule brute: C₁₆H₁₁BrOS, M= 331,23g/mol

Rendement: 67% (m= 0,222 g)

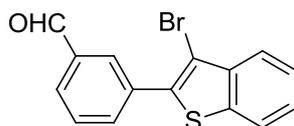
Solide jaune.

3-Bromoacétophénone (0,199 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,35 (s, 1H); 8,02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 2,67 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 197,5; 139,0; 137,7; 137,4; 136,9; 134,0; 133,6; 129,6; 129,0; 128,4; 125,8; 125,4; 123,8; 122,2; 105,8 et 26,7.

✓ **3-(3-Bromobenzo[b]thiophèn-2-yl)benzaldéhyde 28d**



Formule brute: C₁₅H₉BrOS, M= 317,20 g/mol

Rendement: 67% (m= 0,212 g)

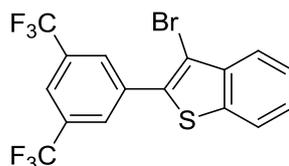
Solide blanc.

3-Bromobenzaldéhyde (0,185 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,11 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 191,6; 138,9; 137,7; 136,7; 136,5; 135,3; 134,2; 131,0; 129,6; 129,4; 125,9; 125,5; 123,9; 122,3 et 106,0.

✓ **2-(3, 5-Bis(trifluorométhyl)phényl)-3-bromobenzothiophène 28e**



Formule brute: C₁₆H₇BrF₆S, M= 425,19 g/mol

Rendement: 80% (m= 0,340 g)

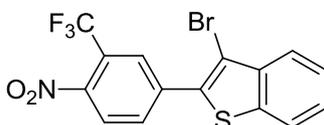
Solide blanc.

3,5-Bis (trifluorométhyl)bromobenzène (0,293 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,22 (s, 2H); 7,93 (s, 1H); 7,92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 138,8; 137,8; 135,3; 134,4; 132,3 (q, *J* = 33.0 Hz); 129,7; 126,5; 125,8; 124,3; 123,1 (q, *J* = 272.6 Hz); 122,3; 122,2 et 107,3.

✓ **3-Bromo-2-(4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl)benzothiophène 28f**



Formule brute: C₁₅H₇BrF₃NO₂S, M= 402,19 g/mol

Rendement: 83% (m= 0,333 g)

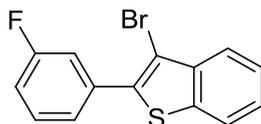
Solide jaune.

4-Bromo-1-nitro-2-(trifluoromethyl)benzène (0,270g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,25 (s, 1H); 8,12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) et 7,50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 147,4; 138,9; 138,3; 138,0; 133,8; 133,7; 129,0 (q, *J* = 5.4 Hz); 126,9; 126,0; 125,7; 124,5; 124,4 (q, *J* = 34.2 Hz); 122,5; 121,6 (q, *J* = 273.9 Hz) et 108,1.

✓ **3-Bromo-2-(3-fluorophenyl)benzothiophène 28g**



Formule brute: C₁₄H₈BrFS, M= 307,18 g/mol

Rendement: 12% (m= 0,037 g)

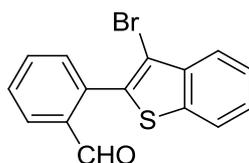
Huile incolore.

3-Bromofluorobenzène (0,175 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,55-7,38 (m, 5H); 7,13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 162,2 (d, *J* = 247.0 Hz); 158,0; 139,1; 137,7; 130,1 (d, *J* = 8.3 Hz); 125,8; 125,4 (m); 123,8; 122,2; 116,6 (d, *J* = 23.0 Hz); 115,7 (d, *J* = 21.2 Hz) et 105,6.

✓ 2-(3-Bromobenzo[b]thiophèn-2-yl)benzaldéhyde **28h**



Formule brute: C₁₅H₉BrOS, M= 317,20 g/mol

Rendement: 80% (m= 0,254 g)

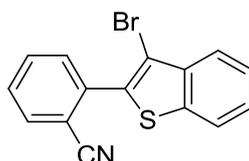
Huile jaune.

2-Bromobenzaldéhyde (0,185 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,01 (s, 1H); 8,11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,57-7,52 (m, 2H) et 7,45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 190,9; 138,5; 138,0; 136,1; 134,5; 133,9; 133,6; 132,0; 129,7; 127,8; 126,1; 125,7; 123,7; 122,2 et 109,8.

✓ 2-(3-Bromobenzo[b]thiophèn-2-yl)benzonitrile ^[19] **28i**



Formule brute: C₁₅H₈BrNS, M= 314,20g/mol

Rendement: 88% (m= 0,276 g)

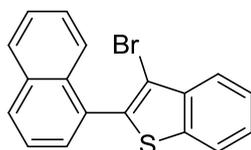
Solide blanc.

2-Bromobenzonitrile (0,182 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 130 °C pendant 0.5h.

[19]: L. Zhao, C. Bruneau, H. Doucet, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7082.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) et 7,45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

✓ **3-Bromo-2-(naphthalen-1-yl)benzo[b]thiophène 28j**



Formule brute: C₁₈H₁₁BrS, M= 339,25 g/mol.

Rendement: 61% (m= 0,207 g)

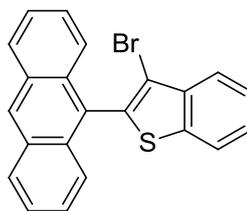
Huile jaune.

1-Bromonaphtalène (0,207, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) dans le DMA à 120 °C pendant 1h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) et 7,64-7,43 (m, 6H)

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 138,7; 138,3; 136,9; 133,5; 131,8; 130,5; 129,7; 129,3; 128,4; 126,7; 126,2; 126,0; 125,5; 125,3; 125,1; 123,5; 122,2; 108,5.

✓ **2-(Anthracen-9-yl)-3-bromobenzothiophène 28k**



Formule brute: C₂₂H₁₃BrS, M= 389,31 g/mol.

Rendement: 64% (m= 0,249 g)

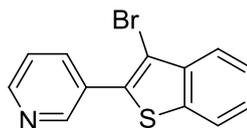
Solide jaune.

9-Bromoanthracène (0,257, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7,55-7,45 (m, 5H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 139,1; 138,1; 132,2; 131,7; 130,6; 129,4; 128,6; 127,6; 127,2; 126,3; 125,6; 125,4; 124,0; 122,3; 122,2; 110,8.

✓ **3-(3-Bromobenzo[b]thiophen-2-yl)pyridine 30a**



Formule brute: C₁₃H₈BrSN, M= 290,18 g/mol.

Rendement: 58% (m= 0,168 g)

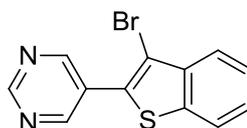
Solide jaune.

3-Bromopyridine (0,158 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,03 (bs, 1H); 8,69 (bs, 1H); 8,10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7,50-7,43 (m, 2H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 150,0; 149,6; 139,0; 138,0; 137,1; 134,3; 126,1; 125,7; 124,0; 122,4; 106,7.

✓ **5-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)pyrimidine 30b**



Formule brute: C₁₂H₇BrN₂S, M= 291,17 g/mol.

Rendement: 83 % (m= 0,241 g)

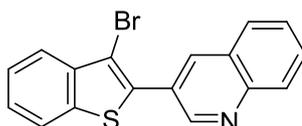
Solide blanc.

5-Bromopyrimidine (0,159 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 100 °C pendant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,15 (s, 2H); 7,91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 158,1; 156,7; 138,7; 138,1; 130,4; 127,5; 126,5; 125,8; 124,2; 122,4; 107,8.

✓ **3-(3-Bromobenzothiophen-2-yl)quinoline 30c**



Formule brute: C₁₇H₁₀BrNS, M= 340,24 g/mol.

Rendement: 60 % (m= 0,204 g)

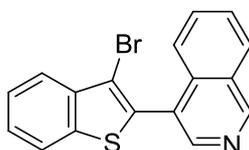
Solide rose.

3-Bromoquinoline (0,208 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 100 °C pendant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,30 (s, 1H); 8,53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7,87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 7,80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 150,2; 147,2; 138,9; 138,0; 136,8; 134,4; 130,5; 129,2; 128,2; 127,5; 126,6; 126,0; 125,6; 123,9; 122,3; 106,8.

✓ **4-(3-Bromobenzo[b]thiophen-2-yl)isoquinoline 30d**



Formule brute: C₁₇H₁₀BrNS, M= 340,24 g/mol.

Rendement: 41 % (m= 0,139 g)

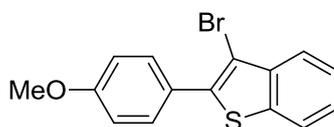
Solide jaune.

4-Bromoisoquinoline (0,208 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 120 °C durant 1 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,40 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 7,94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 152,5; 143,2; 138,8; 138,2; 134,9; 132,4; 132,0; 128,4; 128,2; 126,1; 125,6; 125,2; 123,7; 122,3; 109,9.

✓ **3-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)benzo[b]thiophene** ^[20] **30e**



Formule brute: C₁₅H₁₁BrOS, M= 319,97 g/mol.

Rendement: 66 % (m= 0,211g)

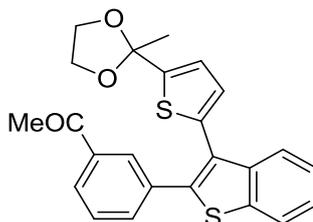
Solide jaune.

4-Iodoanisole (0,234 g, 1 mmol), 3-bromobenzothiophène (0,320 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) avec (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂ dans le DMAc à 80 °C durant 0.5 h.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7,40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7,01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H).

[20]: W. D. Lu, M. J. Wu, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 356.

✓ **1-(3-(3-(5-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophèn-2-yl)benzo[b]thiophèn-2-yl)phényl)éthanone 35a**



Formule brute: $C_{24}H_{20}O_3S_2$, $M = 420,09$ g/mol.

Rendement: 78 % ($m = 0,328$ g)

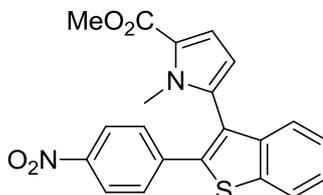
Solide blanc.

1-(3-(3-Bromobenzothiophèn-2-yl)phényl)éthanone **49c** (0,331 g, 1 mmol), 2-méthyl-2-(thiophèn-2-yl)-1,3-dioxolane (0,255 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) à 130 °C durant 2h dans le DMAc (4 mL) en présence de (2,24 mg, 0,01 mmol) $Pd(OAc)_2$.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,90- 7,80 (m, 3H); 7,64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7,50-7,35 (m, 3H); 7,04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); 4,10-3,95 (m, 4H); 2,48 (s, 3H); 1,81 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 197,5; 148,6; 140,6; 138,4; 137,1; 135,1; 134,4; 133,9; 129,7; 128,8; 128,2; 127,6; 126,4; 125,1; 124,9; 124,4; 123,6 ; 122,1 ; 107,1 ; 65,0; 27,5 ; 26,5.

✓ **Méthyl-5-(2-(4-nitrophenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)-pyrrole-2-carboxylate 35b**



Formule brute: $C_{21}H_{16}N_2O_4S$, $M = 392,43$ g/mol.

Rendement: 76 % ($m = 0,298$ g)

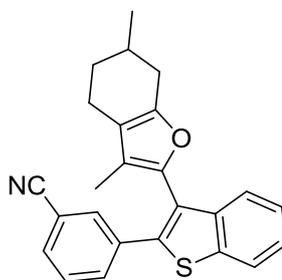
Solide jaune.

3-Bromo-2-(4-nitrophényl)benzothiophène **47g** (0,334 g, 1 mmol), méthyle 1-méthylpyrrole-2-carboxylate (0,208 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) à 130 °C durant 2h dans le DMAc (4 mL) en présence de (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,50-7,35 (m, 4H); 7,12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 161,7; 141,6; 139,1; 130,9; 130,1; 129,7; 128,9; 125,4; 124,8; 123,9; 123,8; 123,7; 122,2; 118,5; 117,2; 111,6; 51,2; 34,0.

✓ **3-(3-(3,6-Diméthyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)benzonitrile 35c**



Formule brute: C₂₅H₂₁NOS, M= 383,51 g/mol.

Rendement: 81 % (m= 0,310 g)

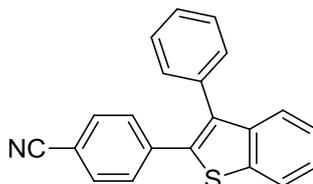
Solide blanc.

3-(3-Bromobenzothiophène-2-yl)benzonitrile **49b** (0,314 g, 1 mmol), menthofuran (0,225 g, 1,5 mmol) et KOAc (0,196 g, 2 mmol) à 130 °C durant 2h dans le DMAc (4 mL) en présence de (2,24 mg, 0,01 mmol) Pd(OAc)₂.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,90-7,82 (m, 1H); 7,78-7,73 (m, 1H); 7,65-7,60 (m, 2H); 7,56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,48-7,36 (m, 3H); 2,75-2,65 (m, 1H); 2,40-2,10 (m, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,00-1,70 (m, 2H); 1,50-1,20 (m, 1H); 1,12 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 151,0; 140,9; 140,2; 138,5; 138,4; 136,2; 132,9; 132,1; 131,0; 129,3; 125,2; 124,9; 124,3; 122,1; 119,0; 118,9; 118,5; 112,7; 31,5; 31,2; 29,6; 21,5; 20,1; 8,8.

✓ **4-(3-Phenylbenzo[b]thiophen-2-yl)benzonitrile 37**



Formule brute: C₂₁H₁₃NS, M= 311,40 g/mol.

Rendement: 85 % (m= 0,264 g)

Solide blanc.

4-(3-Bromobenzo[b]thiophène-2-yl)benzonitrile **26a** (0,314 g, 1 mmol), acide phénylboronique (0,183 g, 1,5 mmol) et K₂CO₃ (0,276 g, 2 mmol) à 130 °C durant 2h dans le DMAc (4 mL) en présence de (2,2 mg, 0.01 mmol) Pd(OAc)₂.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7,48-7,28 (m, 9H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 140,6; 139,1; 139,0; 136,9; 135,3; 134,8; 132,1; 130,2; 130,0; 129,0; 128,0; 125,4; 124,8; 123,8; 122,2; 118,6; 111,1.

VIII- Conclusion

Les résultats que nous avons décrits dans ce chapitre portent sur l'étude de la réactivité du 3-bromobenzothiophène par l'activation de la liaison C-H en position 2. Les différents résultats obtenus sont présentés sur le Schéma 4.13:

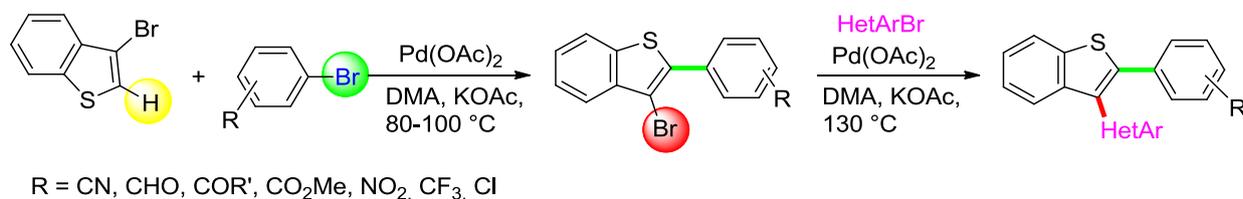


Schéma 4.13

- Les couplages avec des bromures d'aryle permettent d'obtenir avec succès les 3-bromobenzothiophènes 2-arylés attendus, en un temps de réaction relativement court, en utilisant le système catalytique Pd(OAc)₂ et KOAc comme base. Les rendements de ces couplages sont élevés. De plus l'utilisation d'une température modérée (80-100 °C) permet de ne pas cliver la liaison C-Br.
- Les couplages des 2-aryl-3-bromobenzothiophènes avec des hétérocycles sont possibles par utilisation du système catalytique Pd(OAc)₂ avec KOAc comme base. Les rendements de ce type de couplage sont élevés allant de 78% à 81%.

Conclusion Générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés d'élaborer de nouveaux systèmes hétéroaromatiques variés par l'activation de liaisons C-H, outil puissant pour la formation de liaisons C-C. L'activation C-H est une voie idéale, économique et respectueuse de l'environnement pour la synthèse d'hétéroaromatiques. Cet ouvrage apporte sa contribution à la recherche de nouvelles voies de synthèse de composés arylés hétérocycliques azotés, soufrés, oxygénés.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de 4-formylpyrazoles issus de la réaction de cyclocondensation d'hydrazone avec le réactif de Vilsmeier. Ces 4-formylpyrazoles engagés par la suite dans des réactions pallado-catalysées ont permis de synthétiser une nouvelle série de 4-formyl-5-arylpzazoles avec de bons rendements.

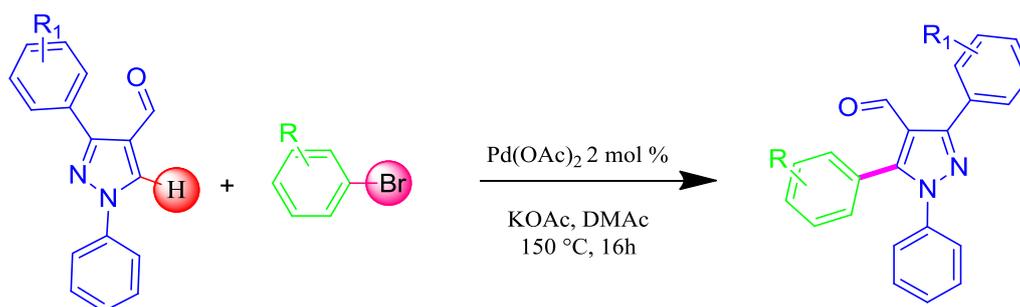


Schéma 1

Dans le deuxième chapitre, nous avons démontré qu'il était possible d'utiliser des hétérocycles pour effectuer la réaction d'arylation directe en position C2 de fluorènes monohalogénés et en C2, C7 pour les fluorènes bihalogénés. L'utilisation d'une faible charge de PdCl(C₃H₅)(dppb) a permis d'obtenir de très bons résultats avec différents hétérocycles pauvres en électrons. La réaction a pu être réalisée avec des furanes, thiophènes, pyrroles et pyrazoles... (Schéma 2).

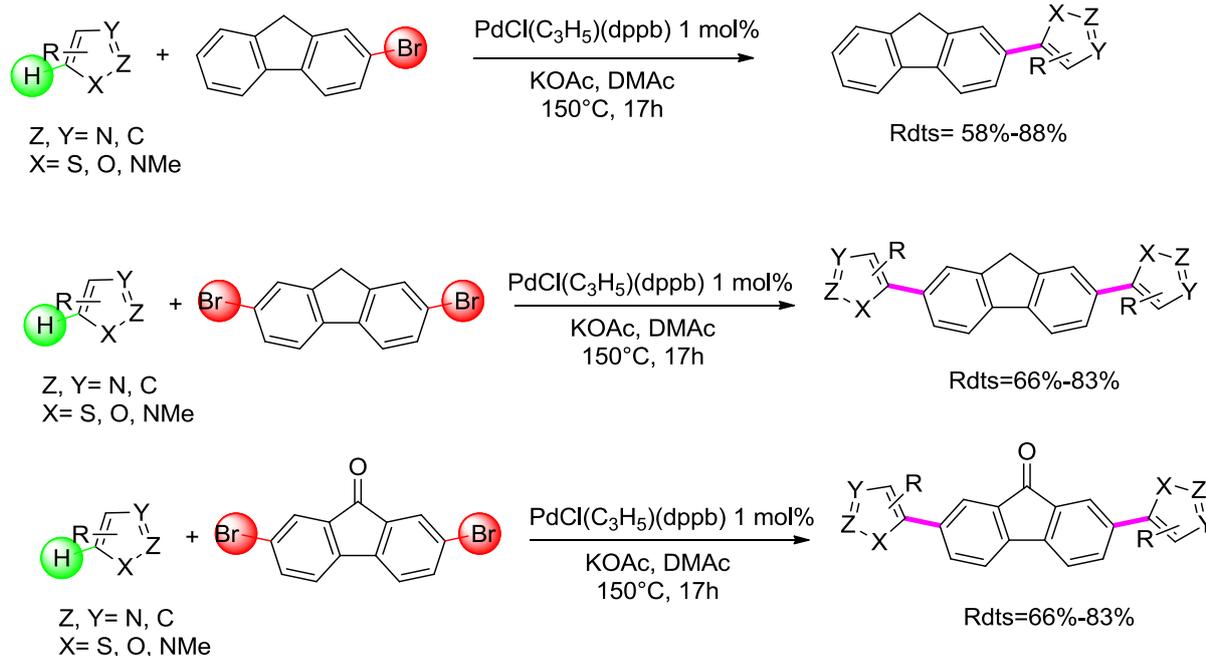


Schéma 2

Dans le troisième chapitre, dans un premier temps, nous avons mis au point une réaction « one pot » de synthèse d'une série d'aminothiophènes. Puis nous avons utilisé ces aminothiophènes pour accéder à une série de thiophènes substitués en C2 ou en C3 par un pyrrole en présence du 2,5-diméthoxytétrahydrofurane. Dans un deuxième temps, nous avons travaillé sur la réaction de couplage organopalladiée de ces thiophène-pyrroles permettant l'accès à une nouvelle série d'hétérocycles avec des bons rendements (Schéma 3).

Parallèlement à ce travail, nous avons fait des tests sur les propriétés antibactériennes de ces deux séries de composés.

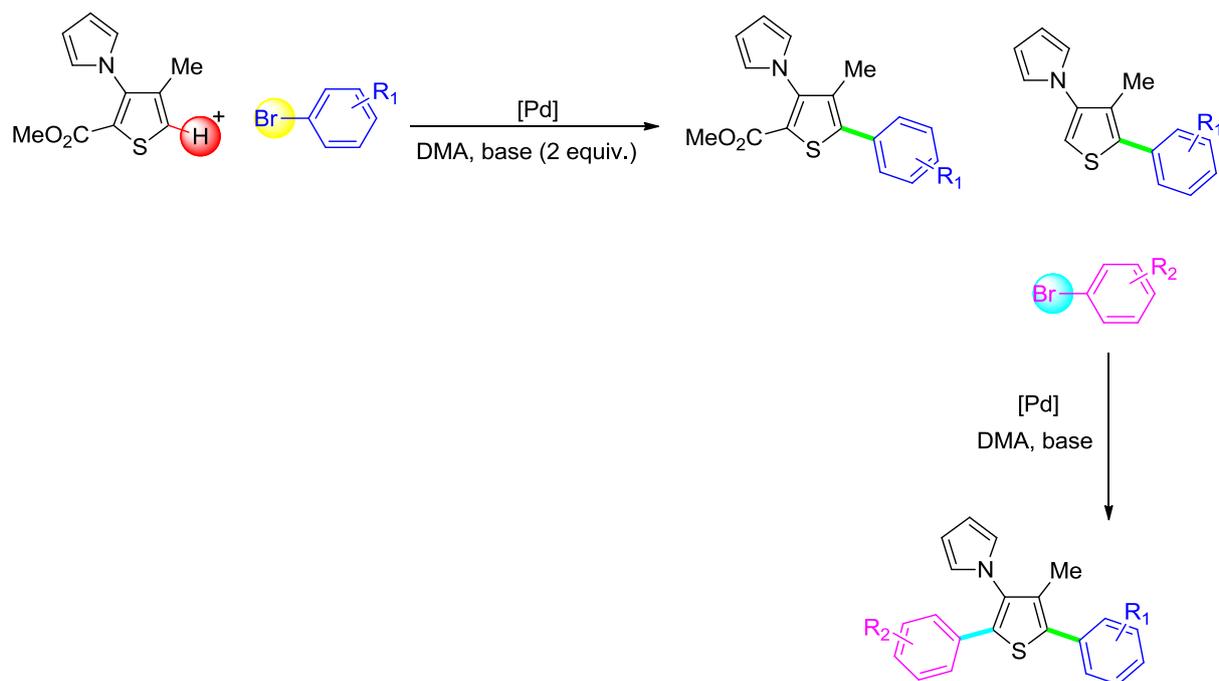


Schéma 3

Enfin, dans le quatrième chapitre, nous avons démontré que le 3-bromobenzothiophène peut être arylé avec succès par des réactions d'arylation directes catalysées au palladium. En utilisant 0,5 mol% de Pd(OAc)₂ en tant que précurseur de catalyseur, l'arylation directe en C2 du 3-bromobenzothiophène se réalise généralement avec des rendements à élevés. Une grande variété de groupements fonctionnels sur le bromure d'aryle tels que nitrile, nitro, acétyle, formyl, ester, chloro, fluoro ou trifluorométhyle est tolérée (Schéma 4).

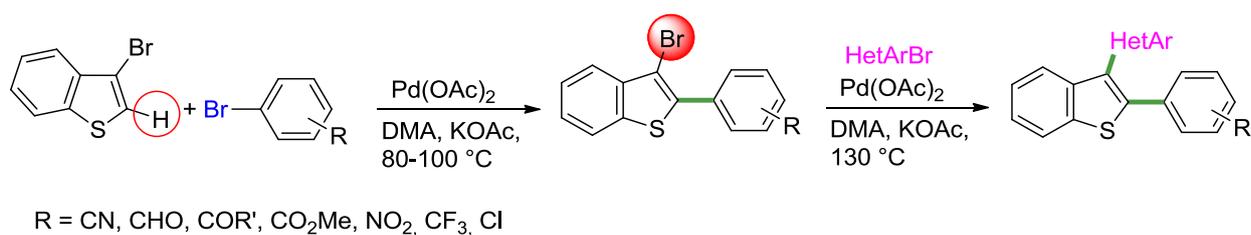


Schéma 4

Synthèse et réactivité en catalyse de nouveaux hétéroaromatiques

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'activation/fonctionnalisation de liaisons C-H pour la formation de dérivés d'hétéroaryles, méthode qui se révèle être un outil intéressant d'un point de vue économique et écologique par rapport aux autres types de couplage tels que Suzuki, Stille ou Negishi. Nous nous sommes ainsi intéressée à la réactivité de dérivés du 4-formylpyrazole pour les couplages pallado-catalysés via l'activation de liaisons C-H. La fonction formyle en C4 permet de contrôler la régiosélectivité de l'arylation. Par la suite, nous avons étudié la réactivité de 2-bromofluorènes, dans ces mêmes réactions de couplages. La troisième partie de ce manuscrit se focalise sur la synthèse d'aminothiophènes et de pyrrolylthiophènes. L'originalité de notre approche est l'utilisation de ces composés comme précurseur dans des réactions pallado-catalysés. Enfin, la dernière partie est consacré à la réactivité du 3-bromobenzothiophène dans des réactions pallado-catalysées. L'utilisation de condition appropriée permet de faire les réactions du couplage sans clivage de la liaison C-Br en C3 du benzothiophène.

Mots clés : Arylation, Hétéroaromatiques, Palladium, Activation de liaisons C-H, Economie d'atomes.

Synthesis and reactivity in catalysis of new heteroaromatic

In this thesis, we studied the activation / functionalization of C-H bonds to prepare heteroaryl derivatives. This method proved to be an interesting tool for both economic and ecological points of view compared to other types of coupling, such as Suzuki, Stille or Negishi. First, we investigated the reactivity of 4-formylpyrazole derivatives in Pd catalyzed C-H bond activation. The C4 formyl substituent is used to control the regioselectivity of the arylation. Subsequently, we investigated the reactivity of 2-bromofluorènes in these coupling reactions. The third part of this manuscript focuses on the synthesis of aminothiophènes, pyrrolylthiophènes. The originality of our approach is the use of these compounds as precursors in Pd catalyzed reactions. Finally, the last part is devoted to the reactivity of 3-bromobenzothiophene in Pd catalyzed reactions. Using appropriate condition allows the coupling reactions without cleavage of the C-Br bond of benzothiophene.

Keywords: Arylation, Heteroaromatics, Palladium, CH bond activation, Economy of atoms.